

Aus der Klinik für Nephrologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. L. C. Rump

**Prävalenz und Risikofaktoren für die Entwicklung von
Glukoseverwertungsstörungen nach Nierentransplantation**

- Eine Querschnittsstudie bei 200 Patienten unter immunsupprimierender Erhaltungstherapie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Ana Schenk

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Die Nierentransplantation - eine kurze Einführung	5
1.2 Laborchemische Diagnostik von Glukoseverwertungsstörungen	7
1.3 Glukoseverwertungsstörungen und Einordnung des PTDM	8
1.4 PTDM - Die Bedeutung der Konsensuskonferenz 2003	11
1.5 Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM	17
1.5.1 Alter	17
1.5.2 BMI	17
1.5.3 Medikamente – β -Blocker, Thiazide, ACE-Hemmer und Statine	18
1.5.4 Immunsuppressive Therapie – Glukokortikoide, Tacrolimus und Cyclosporin	19
1.5.5 Ethnische Zugehörigkeit	20
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit	21
2 Methodik und Patientenkollektiv	22
2.1 Methodik	22
2.1.1 Messung des Blutzuckers anhand des Oralen Glukosetoleranztests	22
2.1.2 Bewertung des OGT-Tests	23
2.1.3 Messung des HbA1c-Wertes	24
2.1.4 Bestimmung der Blutglukosekonzentration	25
2.1.5 Statistische Methoden	26
2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	26
2.3 Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Das Patientenkollektiv - Zwei Gruppen – Glukoseverwertungsstörungen/ normale Glukosetoleranz	31
3.1.1 Patientenbezogene Daten	31
3.1.2 Medikamentenanamnese	33
3.1.3 Transplantationsrelevante Daten	33
3.1.4 Laborwerte	34
3.2 Das Patientenkollektiv - Fünf Gruppen – PTDM/IFG/IGT/IFG+IGT/NGT	35

3.2.1 Patientenbezogene Daten	35
3.2.2 Medikamentenanamnese	37
3.2.3 Transplantationsrelevante Daten	38
3.2.4 Laborwerte	39
4 Diskussion	42
4.1 Einschränkungen dieser Studie	47
5 Zusammenfassung	49
6 Literaturverzeichnis	51
7 Erhebungsbogen	59
8 Abkürzungsverzeichnis	60
9 Abbildungsverzeichnis	62
10 Tabellenverzeichnis	63
11 SA-PO424: Renal Week 2007 American Society of Nephrology Annual Meeting, San Francisco	65
12 Danksagung	66
13 Lebenslauf	67

1 Einleitung

1.1 Die Nierentransplantation - eine kurze Einführung

Die Nierentransplantation ist neben der Dialyse für viele Patienten mit einer chronisch-terminalen Niereninsuffizienz eine wichtige Therapieoption. Im Vergleich zur Dialyse führt sie insgesamt sowohl zu einer Steigerung der Lebensqualität, als auch zu einer Senkung der Mortalität. Ein wesentlicher Teil der Transplantate wird postmortal gespendet. Dabei stellt die mangelnde Spenderbereitschaft einen limitierenden Faktor dar, aus dem sich lange Wartezeiten ergeben.

Die Organtransplantation wird in Deutschland über die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und Eurotransplant mit Hauptsitz in Leiden/Holland gesteuert. Es warten jährlich über 8000 Patienten in Deutschland auf eine Nierentransplantation, wovon etwa ein Drittel pro Jahr transplantiert wird. Im Jahr 2009 haben 2772 Patienten ein Transplantat erhalten. Davon waren 600 (21,6%) Fälle Lebendspenden. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Transplantation beträgt 5 Jahre. In Abb. 1 wird die Diskrepanz zwischen Bedarf und den tatsächlich verfügbaren Spendernieren angezeigt.

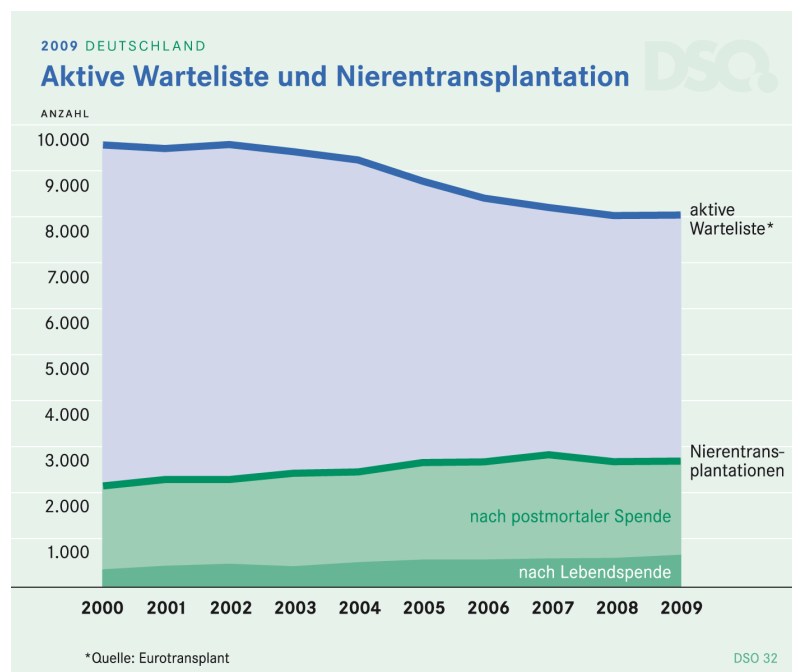


Abbildung 1: Quelle: DSO, Aktive Warteliste und Nierentransplantation

Zu den möglichen Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz, die zu einer Nierentransplantation geführt hat, gehören der primär insulinabhängige Diabetes mellitus mit diabetischer Nephropathie, die polyzystische Nierenerkrankung und das chronische nephritische Syndrom.

Bei der Nierentransplantation handelt es sich um eine allogene Transplantation. Eine

immunologische Reaktion ist nach der Transplantation unvermeidbar. Es werden 3 Arten von Abstoßungsreaktionen unterschieden: hyperakute, akute und chronische Abstoßung. Letztere wird auch häufig als chronische Allograftnephropathie (CAN) bezeichnet.

Die hyperakute Abstoßung wird durch präformierte Antikörper gegen Geweboberflächenmerkmale der transplantierten Niere verursacht und äußert sich direkt nach der Transplantation. Durch Crossmatch (Zusammenführung von Spenderlymphozyten und Empfängerserum) können bestehende Antikörper bereits vor der Transplantation erkannt werden.

Die akute Abstoßung erfolgt vorwiegend in den ersten 3 Monaten nach Nierentransplantation und ist meist gut mit immunsupprimierenden Medikamenten zu kontrollieren. Therapeutische Strategien basieren üblicherweise auf der Gabe von Steroiden. In besonders schweren Formen kann die Gabe von Antilymphozytenglobulin erfolgen.

Bei der CAN handelt es sich um einen nach Monaten bis Jahren eintretenden Vorgang, welcher durch eine spezifische Therapie kaum zu beeinflussen ist. Die langfristige Konsequenz stellt das Transplantatversagen dar, dem eine schleichende Creatininerhöhung und eine Verschlechterung der Transplantatfunktion vorausgehen.

Bei der immunsuppressiven Therapie wird zwischen der lebenslangen Erhaltungstherapie und der Induktionstherapie in der Frühphase unterschieden. Bei den heute meist benutzten Immunsuppressiva handelt es sich um Glukokortikoide, Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A und Tacrolimus und mTor-Inhibitoren wie Everolimus und Sirolimus, sowie Purinsynthesehemmer wie Mycophenolatmophetil und Azathioprin. Des weiteren kommen, wie bereits erwähnt, Poly- und Monoklonale Antikörper zum Einsatz, die speziell auf die Destruktion von T-Lymphozyten bzw. auf die Inaktivierung von Interleukinen ausgerichtet sind.

Neben den immunologischen Komplikationen wird außerdem zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Komplikationen unterschieden. Bei den infektiösen Komplikationen sind bakterielle und virale Infektionen mit Entwicklung von z.B. Pneumonien, Abszessen von Weichteilen oder Harnwegsinfektionen von besonderer Bedeutung. Bei den viralen Infektionen gilt Gleiches für z.B. Infektionen mit dem Zytomegalievirus, dem Poliomavirus oder Reaktivierungen von z.B. Hepatitisserregern oder Herpesviren.

Nichtinfektiöse Komplikationen sind z.B. Strikturen von Ureteren mit sekundärer Harnstauung im Implantat, oder Lymphozelen, die häufig eine chirurgische Intervention benötigen.

Neben den o.g. Faktoren spielt die Entwicklung eines PTDM nach erfolgreicher Nierentransplantation eine besondere Bedeutung. Die Prävalenz von Glukoseverwertungsstörungen einschließlich eines manifesten PTDM sowie potentiell prädisponierenden Risikofaktoren sind Thema dieser Arbeit.

1.2 Laborchemische Diagnostik von Glukoseverwertungsstörungen

Der Diabetes mellitus ist definiert als eine Regulationsstörung des Stoffwechsels und charakterisiert sich durch den Befund einer Hyperglykämie. Er kann durch eine verminderte Insulinproduktion, eine verminderte Insulinwirkung oder durch beides in Erscheinung treten.

Zur Diagnose eines Diabetes mellitus sollte zunächst die Familienanamnese erhoben werden, da sowohl der Typ I - als auch der Typ II Diabetes eine genetische Komponente haben.

Vor- und Begleiterkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen bei Typ I - und Zeichen eines metabolischen Syndroms beim Typ II Diabetes können wegweisend sein.

Labordiagnostisch liegt ein Diabetes mellitus vor, wenn:

- klassische Symptome (z.B. Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit) und ein Gelegenheitsblutglukosewert von ≥ 200 mg/dl vorliegen
- oder wiederholte Messungen eine Gelegenheitsblutglukose ≥ 200 mg/dl ergeben
- oder ein Plasma-Glukosespiegel im Nüchternzustand bei zwei unabhängigen Messungen ≥ 126 mg/dl beträgt
- oder bei dem OGT-Test ein 2 - Stunden - Wert > 200 mg/dl gemessen wird.

Alle diese Angaben beziehen sich auf die Glukosebestimmung im venösen Plasma.

Eine Bestimmung der Glukose im Urin sowie des HbA1c haben bei der Erstdiagnostik des Diabetes keinen Stellenwert.

Neben dem Diabetes mellitus gibt es 3 Formen von Glukoseverwertungsstörungen, die häufig in ihren Auswirkungen unterschätzt werden. Die abnorme Nüchternglukose (IFG = impaired fasting glucose), zum ersten Mal von der American Diabetes Association (ADA) 1997 eingeführt, die gestörte Glukosetoleranz (IGT = impaired glucose tolerance) und die Kombination aus IFG und IGT können Vorstufen bei der Entstehung eines Diabetes mellitus sein. Diese sind keine eigenständigen Diagnosen, sondern metabolische Zwischenstadien, die als Prä-Diabetes bezeichnet werden. Der OGT-Test gilt bei der Bestimmung dieser Untergruppen als Goldstandard und kann sowohl einen Diabetes mellitus als auch ein IFG oder IGT innerhalb von 2 Stunden identifizieren. Die Grenzwerte und Bereiche für die Diagnose eines Diabetes mellitus und von Glukoseverwertungsstörungen sind in Tab. 1 dargestellt.

		Plasmaglukose venös (mg/dl)	
		Nüchternglukose	OGTT – 2h – Wert
NGT	normale Glukosetoleranz	< 110	< 140
IFG	abnorme Nüchternglukose	$\geq 110 < 126$	-
IGT	gestörte Glukosetoleranz	-	$\geq 140 < 200$
DM	Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200

Tabelle 1: Diagnose der Glukoseverwertungsstörungen [WHO 2006]

1.3 Glukoseverwertungsstörungen und Einordnung des PTDM

Die Einteilung des Diabetes mellitus orientiert sich an der Ätiologie dieser Erkrankung und wird von der DDG (Deutschen Diabetes Gesellschaft), der WHO (World Health Organisation) und der ADA (American Diabetes Association) ständig überarbeitet und angepasst.

Beim Typ I Diabetes handelt es sich um eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Häufig manifestiert sich dieses Insulinmangelsyndrom mit klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust in jüngeren Lebensjahren, eine spätere Manifestation ist allerdings nicht ausgeschlossen. Eine Entgleisung des Glukosestoffwechsels i. S. einer Ketoazidose tritt meist in Verbindung mit Infekten oder Operationen auf.

Beim Typ II Diabetes ist zum Manifestationszeitpunkt meist kein Insulinmangel zu verzeichnen. Daher können die Patienten zunächst durch eine Diät, Aktivitätszunahme und orale Antidiabetika ausreichend behandelt werden. Im Gegensatz zum Typ I Diabetes treten hier selten primäre Stoffwechselentgleisungen auf. Dadurch wird die Erkrankung häufig erst durch Langzeitschäden wie Mikro-, Makroangiopathie und Neuropathie erkannt. Der Typ II Diabetes ist sowohl mit einer hohen genetischen Disposition assoziiert, als auch mit bestimmten prädisponierenden Faktoren z.B. falsche Ernährung, mangelnde körperliche Aktivität (metabolisches Syndrom) und einem höheren Lebensalter.

Der Begriff metabolisches Syndrom tritt häufig im Zusammenhang mit Diabetes mellitus auf und wurde von der International Diabetes Federation (IDF) 2005 definiert [IDF 2005]. Ein metabolisches Syndrom ist charakterisiert durch einen vergrößerten Taillenumfang (≥ 94 cm bei europäischen Männern und ≥ 80 cm bei europäischen Frauen) und dem Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Faktoren:

1. erhöhte Triglyceridwerte ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l), bzw. eine bereits eingeleitete Behandlung zur Absenkung der Triglyceride,
2. zu niedriges HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) bei Männern und < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) bei Frauen, bzw. eine bereits eingeleitete Behandlung zur Anhebung des HDL-Cholesterins,
3. Hypertonie > 140 mmHg systolisch oder > 85 mmHg diastolisch, bzw. eine bereits behandelte Hypertonie,
4. erhöhte Nüchternblutzuckerwerte ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder ein bereits diagnostizierter Typ II Diabetes.

Die weltweite Inzidenz des Diabetes mellitus steigt aufgrund des Bevölkerungswachstums, der

Alterung, der Urbanisierung, der zunehmenden Fettleibigkeit und aufgrund des Mangels an körperlicher Aktivität. 1998 haben Wild et al. eine Prognose für die Prävalenz des Diabetes für das Jahr 2000 durchgeführt. Diese betrug 154 Mio. und lag 11% unterhalb der tatsächlichen Prävalenz von 171 Mio. Fällen. Für das Jahr 2030 wird ein Zuwachs auf 366 Mio. erwartet, und somit eine Verdoppelung der Prävalenz. Bei dieser Vorhersage wird von einer konstanten Zunahme der Fettleibigkeit ausgegangen und sie beruht auf der zunehmenden Alterung, welche neben der Urbanisierung der größte Risikofaktor für die Prävalenz des Diabetes mellitus zu sein scheint. Insbesondere Menschen über 65 Jahren scheinen einem erhöhten Risiko ausgesetzt zu sein [Wild 2004].

Zusätzlich gibt es spezifische Diabetes – Typen. Hier werden unterschieden: Erkrankungen des exokrinen Pankreas mit sekundärer Beeinträchtigung der endokrinen Funktion, Endokrinopathien, medikamentös-chemisch induzierter Diabetes, genetische Defekte der β -Zell-Funktion, genetische Defekte der Insulinwirkung, Infektionen und andere seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes. Als Gestationsdiabetes wird die Erstmanifestation einer während der Schwangerschaft aufgetretenen Glukoseverwertungsstörung bezeichnet.

Obwohl sehr viele unterschiedliche Ätiologien bestehen, gibt es in der Regel zwei Hauptkomplikation, die alle Diabetesformen gemeinsam haben und Ursache für die hohe Morbidität und Mortalität sind: die Mikro- und die Makroangiopathie. Diese äußern sich durch koronarischämische Herzkrankheit und Herzinfarkt, peripherarterielle Verschlusskrankheit mit/ohne Claudicatio intermittens, Fußgangrän, zerebrovaskuläre Sklerose und Insulte. Somit gilt der Diabetes mellitus als Hochrisikozustand für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ist vergleichbar mit dem Risiko für Nichtdiabetiker nach einem Herzinfarkt [DDG 2008].

Der PTDM taucht in den Leitlinien der DDG nicht als eigenständige Diagnose auf, da die Ätiologie hier noch nicht geklärt ist. Es gibt Hinweise darauf, dass der PTDM mehr dem Typ II Diabetes ähnelt [Mora 2005]. Am ehesten handelt es sich jedoch um eine Kombination aus verminderter Insulinsekretion und einer Insulinresistenz, die durch die verschiedenen Immunsuppressiva verursacht wird [Duijnhoven 2002, Hagen 2003, Weir 1999].

Ein Vergleich zwischen dem Typ I und Typ II Diabetes wurde aus den Praxisleitlinien der DDG entnommen [Abb. 2]. Viele Risikofaktoren wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, positive Familienanamnese, überwiegend sitzende Tätigkeiten, erhöhter BMI und Infektion mit Hepatitis C, welche für den Typ II Diabetes gelten, wurden auch für den PTDM anerkannt [Hooff 2005]. Aus den bisher veröffentlichten Studien wurde ein Vergleich zum Posttransplantations - Diabetes erstellt [Bouchta 2005, Foo 2004, Hjelmessaeth 1997, Kamar 2006, Marin 2005, Mathew 2003, Montori 2002, Mora 2005, Rangel 2004, Sezer 2006, Shah 2006, Shishido 2006, Silva 2000, Sukthankar

2007, Sulanc 2005, Pietrzak-Nowacka 2010, Ghafari 2010, Eckhard 2009]. Beide Erkrankungen weisen eine langsame Progredienz auf, die lange Zeit unbemerkt bleiben kann. Dies erhöht das Risiko für irreversible Schäden. Auch beim PTDM hat sich eine eindeutige Abhängigkeit zum jeweiligen Medikamentenregime gezeigt. Die Stoffwechselsituation kann sich spontan nach Absetzen dieser diabetogenen Medikamente verbessern [Davidson 2004].

Die einzelnen Risikofaktoren werden weiter unten detailliert diskutiert.

	Typ I Diabetes	Typ II Diabetes	PTDM
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter	in allen Altersklassen auftretend
Auftreten/Beginn	akut bis subakut	meist schleichend	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normalgewichtig	meist übergewichtig	eher übergewichtig, hoher intraabdominaler Fettanteil
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder nur gering	fehlend oder nur gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört	eingeschränkt
Insulinresistenz	keine (oft nur gering)	oft ausgeprägt	ausgeprägt
Familiäre Häufung	gering	typisch	eher ja
Konkordanz bei Eineiigen Zwillingen	30 – 50 %	über 50 %	nicht bekannt
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)	nicht bekannt
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht-vorhanden	vorhanden
Diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90 - 95 % bei Manifestation	fehlen	nicht bekannt
Stoffwechsel	labil	stabil	stabil
Ansprechen auf betazytotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut	vorhanden
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion	nach Umstellung der Medikation häufig nicht erforderlich

Abbildung 2: Vergleich zwischen Diabetes mellitus Typ I, Typ II und dem PTDM; Davidson 2004, DDG 2010, weitere Quellen siehe Text

1.4 PTDM - Die Bedeutung der Konsensuskonferenz 2003

Obwohl die Problematik des PTDM schon 1964 in Studien erfasst wurde [Starzl 1964], wurden die Auswirkungen dieser Erkrankung zunächst unterschätzt, da sie meist keinen schnellen tödlichen Ausgang nahm, sondern eher eine langsam progrediente Bedrohung darstellte. Als Ursache für diese Erkrankung wurde die immunsupprimierende Therapie mit Kortikosteroiden angesehen.

Im Zeitraum 1969 - 1982 waren die Hauptursachen für die Mortalität nach Nierentransplantation noch mit 40% Infektionen, mit 23% kardiovaskuläre Erkrankungen und mit 10% Malignomen. In den darauf folgenden 14 Jahren nahm die Zahl der Infektionen stark ab. Dafür waren die kardiovaskulären Erkrankungen mit 40 - 55% dominierend [Briggs 2001].

Heute haben Medikamente wie Cyclosporin A und Tacrolimus eine wichtige Rolle in der immunsupprimierenden Therapie gewonnen, und die Kortikosteroide konnten immer mehr in der Dosis gesenkt werden. Dennoch bleibt der PTDM weiterhin eine stille Bedrohung, die sich erst spät bemerkbar macht.

Bis 2003 gab es keine von den entsprechenden Fachgesellschaften vorgegebenen Diagnosekriterien für einen PTDM. Zahlreiche Autoren verwendeten daher unterschiedliche Kriterien zur Diagnosestellung eines PTDM. Derart gewonnene PTDM-Inzidenzen zeigten eine sehr starke Schwankungsbreite von 2 - 50% der transplantierten Patienten eines Jahres [Montori 2002]. In einem ersten Abschnitt soll daher kurz auf ältere Studien unter besonderer Berücksichtigung der damals angewandten Diagnosekriterien eingegangen werden. Nachfolgend werden die Ergebnisse relevanter Studien ab 2003 dargestellt.

Problematisch ist der Vergleich der Nachbehandlungszeiten der einzelnen Studien nach Nierentransplantation, da einige einen Mittelwert bis zum erstmaligen Auftreten des PTDM und andere die gesamte Nachbehandlungszeit angeben. So liegt der durchschnittliche Zeitraum bis zum Auftreten des PTDM bei Marin et al. bei ca. 39,9 Tagen mit einer Inzidenz von 27,1%, bei Mathew et al. bei 6 Monaten mit einer Inzidenz von 21,4%, während Miles et al. das Patientenkollektiv 9,3 +/- 1,5 Jahre mit einer Inzidenz von 11,8% beobachteten [Marin 2005, Mathew 2003, Miles 1998]. Tendenziell verhält es sich bei diesen Studien folgendermaßen: das Wachstum der Inzidenz in den ersten 3 Monaten ist am höchsten und nimmt bis zum 5. Jahr kontinuierlich ab, um anschließend wieder anzusteigen.

Ein anderer Faktor ist die unterschiedliche Definition des PTDM in der Literatur. Einige Studien definieren Diabetes durch einen länger als 30 Tage bestehenden Bedarf an Insulin [Pirsch 1997]. Es ist dabei jedoch unklar wie hoch die Blutzuckerschwelle bei Einführung der Therapie jeweils war. Andere Studien diagnostizieren Diabetes durch eine 3-malige Erhöhung der Nüchtern glukose > 8,3

mmol/l (≥ 150 mg/dl) über 3 Monate [Miles 1998, Sumrani 1991] oder führen einen einmaligen OGT-Test durch [Hagen 2003, Hjelmessaeth 1997, Armstrong 2006].

Abb. 3 gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen Definitionen und die Inzidenz des Diabetes nach Nierentransplantation in der Literatur.

Die folgenden Studien sind, auch wenn nicht mit einheitlicher Definition des PTDM, auf die immunsupprimierende Therapie eingegangen.

Cosio et al. haben den Bedarf an antidiabetischer Medikation als diagnostisches Kriterium für den PTDM angesehen. Als eine Ursache für die steigende Zahl der Erkrankten wurde in dieser Studie die bessere Resorbierbarkeit der neueren Cyclosporin-Produkte angesehen [Cosio 2001].

Miles et al. haben den PTDM mit einer Transplantatüberlebensrate assoziiert und den Diabetes mellitus mit dem PTDM verglichen. Dabei wurde erkannt, dass die beiden Diabetesarten ähnliche Komplikationen mit sich ziehen und eine strenge Kontrolle der Glykämie angeraten ist [Miles 1998].

Pirsch et al. haben eine höhere Effizienz für Tacrolimus bezüglich der Transplantatabstoßungsrate im Vergleich zu Cyclosporin festgestellt. Damit verbunden war eine 5fach höhere Inzidenz des PTDM [Pirsch 1997].

Silva und Sumrani et al. haben nach Risikofaktoren für den PTDM gesucht. Ein höheres Alter galt in beiden Studien als unbestrittener Risikofaktor für PTDM. Bezüglich des BMI-Wertes bestand bei beiden Studien kein statistischer Unterschied zwischen der PTDM- und der Kontrollgruppe. Weitere Risikofaktoren waren die Dialysedauer, eine positive Familienanamnese, die afroamerikanische oder hispanische Abstammung und genetische Faktoren [Sumrani 1991, Silva 2000].

Vesco et al. haben sich mit den beiden immunsupprimierenden Medikamenten Kortikosteroide und Cyclosporine beschäftigt. Die Gesamtinzidenz des PTDM war in dieser Studie mit 2,5% sehr niedrig. Zusätzlich zu dem bereits erwähnten Risikofaktor Alter wurden vor allem die intravenöse Gabe von Glukokortikosteroiden und die Kombination mit Cyclosporin als diabetogen erkannt [Vesco 1996].

Autor	Inhalt der Studie	Patientenkollektiv	Definition des PTDM	Patienten mit PTDM; Kumulierte Inzidenz des PTDM	Dauer bis Feststellung des PTDM bzw. Dauer der Nachbehandlung, wenn nicht gleich
[Cosio2001]	erhöhte Inzidenz des PTDM in den letzten Jahren – demograph. Faktoren, immunsupp. Therapie bei PTDM- vs. Kontrollpatienten, Risiko für PTDM im Zeitverlauf	2078 Patienten ohne bekannten DM vor Ntx im Zeitraum 08/82 – 02/99	Bedarf an antidiabetischer Medikation > 30 Tage nach Ntx	7% 10% 13% 21%	1 Jahr 3 Jahre 5 Jahre 10 Jahre
[Miles1998]	Diabetes mellitus nach Ntx – demograph. Faktoren, immunsupp. Therapie, Abstoßungsreaktionen, Morbidität und Mortalität im Vergleich PTDM- vs. Kontrollpatienten	337 Patienten, Transplantatüberleben > 1 Jahr, normale NG vor Ntx, Health Science Center, Brooklyn 06/83-12/88	NG $\geq$ 150 mg/dl bei 3 oder mehr verschiedenen Messungen im Zeitraum von 3 Monaten	11,8%	8,9 $\pm$ 10,3 Monate 9,3 $\pm$ 1,5 Jahre
[Pirsch1997]	Tacrolimus- vs. Cyclosporintherapie nach Ntx – demograph. Faktoren, ethnische Zugehörigkeit, immunsupp. Therapie	205 Patienten mit Tacrolimus-, 207 Patienten mit Cyclosporintherapie 11/93 – 08/95	Bedarf an Insulin > 30 Tage	19,9% (Tacrolimus) 4,0% (Cyclosporin)	1 Jahr
[Silva2000]	Risikofaktoren für den PTDM und Komplikationen nach Ntx – demograph. Faktoren, HbA1c, immunsupp. Therapie, akute Abstoßungsreaktionen, Dialyse	825 Patienten, Ntx zwischen 1985 – 1988, Transplantatüberleben > 1 Jahr, normale NG vor Ntx	Blutzucker $\geq$ 140 mg/dl bei 2 Messungen	3,8%	77 $\pm$ 45,9 Monate
[Sumrani1991]	Risikofaktoren für die Entstehung des PTDM – demograph. Faktoren, Spendeart, CMV+/-, immunsupp. Therapie	337 Patienten unter Cyclosporintherapie, Transplantatüberleben > 1 Jahr, normale NG vor Ntx, Health Science Center, Brooklyn 06/83-12/88	NG $\geq$ 150 mg/dl bei 3 oder mehr verschiedenen Messungen im Zeitraum von 3 Monaten	11,6%	3,2 $\pm$ 1,3 Jahren (PTDM) 3,4 $\pm$ 1,4 Jahren (Kontrollpatienten)
[Vesco1996]	DM nach Ntx – demograph. Faktoren, Ursache für Transplantation, immunsupp. Therapie	1325 Patienten; Ntx zwischen 1986 - 1990 ohne vorher bekannten DM	NG > 7,8 mmol/L, Bedarf an Insulin	2,5%	5,7 $\pm$ 1,5 Monate

Abbildung 3: Definition und Inzidenz des PTDM vor der Konsensuskonferenz

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen des PTDM und zur Festlegung einer einheitlichen Vorgehensweise bei dieser Erkrankung fand am 19. Februar 2003 eine internationale Konsensuskonferenz in Barcelona statt, deren Empfehlungen von Davidson et al. veröffentlicht wurden. Diese wurden auch in der vorliegenden Arbeit angewendet. Danach gelten auch für die Diagnose eines PTDM oder von anderweitigen Glukoseverwertungsstörungen die gleichen Kriterien wie in Tab. 1 dargestellt.

Die Abb. 4 beinhaltet einige Studien, die nach der Konsensuskonferenz erstellt wurden und welche sich, mit kleineren Abweichungen, an diese Diagnosekriterien halten.

Ducloux et al. haben ein eindeutig höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einem PTDM festgestellt. Dabei war eine Reihe von Risikofaktoren wie höheres Alter, vorhandene kardiovaskuläre Erkrankungen, niedrigere HDL-Cholesterinspiegel, höhere Triglyceridspiegel, höherer BMI-Wert und Hypertonie bei den Patienten mit PTDM vorbestehend, die ein kardiovaskuläres Geschehen wahrscheinlicher werden lassen. Es wurden des Weiteren einige bisher weniger erforschte Risikofaktoren entdeckt: z.B. hohe CRP-Spiegel und Hyperhomocysteinämie. Bei zahlreichen Studien, die die Auswirkungen des Diabetes mellitus auf kardiovaskuläre Geschehen untersucht haben, wurde nicht unterschieden, ob der Diabetes mellitus schon vor der Nierentransplantation bestand und sogar zu dieser geführt hat oder ob es sich um ein PTDM gehandelt hat. Dabei ist es nicht verwunderlich, dass ein langjähriger Diabetes mellitus vor Nierentransplantation mit Komplikationen wie Mikro- und Makroangiopathie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Geschehen aufweist als ein PTDM [Ducloux 2005].

Bei Cosio et al. entwickelten über 90% der Patienten mit einem PTDM diesen innerhalb des ersten Jahres nach Nierentransplantation. Jedoch war die frühe Hyperglykämie bei einigen Patienten reversibel [Cosio 2005].

Hagen et al. haben sich mit den Folgen einer verminderten Insulinsekretion und der Insulinsensitivität hinsichtlich der Entstehung des PTDM beschäftigt. Dabei wurde eine Abnahme der Insulinsekretion als die vorwiegende Ursache für die Entstehung eines PTDM angesehen. Eine Normalisierung der Blutzuckerwerte entsprach einer Verbesserung der Insulinsensitivität [Hagen 2003].

Sezer et al. haben nach Risikofaktoren für die Entstehung eines PTDM gesucht. Die Inzidenz lag bei 12,7%. Die Patienten wurden insgesamt 30 Monate nach Nierentransplantation beobachtet. Eindeutige Risikofaktoren waren: Alter, Gewicht, HCV-Infektion und Nikotinkonsum [Sezer 2006]. Die DIRECT-Studie hat sich über 6 Monate mit der Entwicklung des PTDM bei Patienten mit Cyclosporin- bzw. Tacrolimustherapie beschäftigt. Dabei hat sich herausgestellt, dass eine cyclosporinbasierte Behandlung eine niedrigere Inzidenz an PTDM zur Folge hat und Patienten, die

dennoch an PTDM erkrankten seltener eine antidiabetische Therapie benötigten und niedrigere HbA1c-Werte aufwiesen. Obwohl eine CMV-Infektion häufiger mit PTDM assoziiert ist und Patienten mit einer Cyclosporintherapie häufiger zu einer CMV-Infektion neigten, war die Inzidenz für einen PTDM in der Tacrolimusgruppe höher [DIRECT 2007].

Kuypers et al. haben in ihrer Studie bei allen Patienten bereits 5 Tage nach Nierentransplantation einen OGTT durchgeführt und schlossen somit auf das Risiko im Verlauf einen PTDM zu entwickeln. Ein normaler OGTT am 5. Tag war mit einem gesenktem Risiko einen PTDM zu entwickeln assoziiert. Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM waren: Alter, BMI, Creatinin-Clearance am 5. Tag, sowie akute Abstoßungsreaktionen nachgewiesen in einer Biopsie [Kuypers 2008].

Gelens et al. haben 30 nierentransplantierte Patienten bei der Konversion von Cyclosporin zu Tacrolimus beobachtet und festgestellt, dass 40% von den Langzeit-Cyclosporinanwendern einen bisher nicht erkannten DM aufwiesen. Eine Umstellung auf Tacrolimus hatte keine Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel. Eine zusätzliche Gabe von Glukokortikosteroiden führte allerdings zu einer erhöhten Insulinresistenz, wobei die Insulinsekretion unverändert blieb [Gelens 2008].

Autor	Inhalt der Studie	Patientenkollektiv	Definition des PTDM	Patienten mit PTDM; Kumulierte Inzidenz des PTDM	Dauer bis Feststellung des PTDM bzw. Dauer der Nachbehandlung, wenn nicht gleich
[Ducloux2005]	PTDM und arteriosklerotische Ereignisse bei Patienten mit einer Ntx – demograph. Faktoren, Nikotin, kardiovaskuläre Ereignisse, LV-Hypertrophie, Crea., Proteinurie, Chol., Triglyc., Homozystein, CRP, Alb., RR	357 Patienten, Ntx > 12 Monate vor Studienbeginn, keine akuten Abstoßungsreaktionen, keinen DM vor Ntx, Crea. < 400µmol/L	NG > 126mg/dl	11,0%	4 ± 5 Monate; 60 ± 14 Monate
[Cosio2005]	Zusammenhang zwischen PTDM und kardiovaskulärem Risiko – demograph. Faktoren, Leichen-/Lebendspende, Laborparameter (Chol., Triglyc., HDL, LDL), HCV-AK +/-	490 nierentransplantierte Patienten, im Zeitraum 01/98-05/03, ohne bekannten DM vor Ntx, NG < 126 mg/dl	PTDM: NG ≥ 126mg/dl; IFG: NG 100-125mg/dl	45% (IFG) 21% (PTDM) 33% (IFG) 13% (PTDM)	1 Woche 1 Jahr
[Hagen2003]	Insulinresistenz vs. Insulinmangel bei der Entstehung des PTDM und Normalisierung der Glukosetoleranz	95 kaukasische Patienten ohne vorher bekannten DM, 6 Jahre später wurden 63 Patienten nachuntersucht	PTDM: NG ≥ 126 od. 2h-Wert ≥ 200mg/dl; IGT: NG < 126 u. 2h-Wert ≥ 140 < 200mg/dl	19% PTDM, 35% IGT (10 Wo) 22% PTDM, 13% IGT (6 Jahre)	10 Wochen n. Ntx 6 Jahre nach Ntx
[Sezer2006]	Risikofaktoren für die Entstehung des PTDM bei Patienten mit Ntx – demograph. Faktoren, Dialysedauer, Kompatibilität, Nachbehandlungszeit, Laborwerte, akute Abstoßungsreaktionen, RR, Arteriosklerose	204 nierentransplantierte Patienten ohne vorher bekannten DM, im Zeitraum '96-'02	PTDM: NG ≥ 126mg/dl oder 2h-Wert ≥ 200mg/dl	12,7%	59,7 ± 23,7 Monate
[DIRECT2007]	Glukosestoffwechselestörungen unter Cyclosporin- und Tacrolimustherapie –demograph. Faktoren, Grund f. Niereninsuff., Anzahl d. Ntx, Dialyseart, HCV-AK +/-, BMI	682 Patienten (567 nichtdiab. Patienten) 336 CsA 346 FK506	ADA/WHO-Kriterien (OGTT)	73 CsA (26%) 96 FK506 (33,6%)	6 Monate
[Kuypers2008]	früher Glukosestoffwechsel bei nierentranspl. Patienten - Diagnose, Risikovorhersage f. d. PTDM, demograph. Faktoren, akute Abstoßungsreaktion, Steroiddosis, FK506, Thiazide	359 nierentransplantierte Patienten	OGTT am 5. Tag nach Ntx, WHO/ADA-Kriterien	64 (17,8%) PTDM	42,8 ± 16,9 Monate
[Gelens2008]	Glukosestoffwechsel vor und nach Umstellung von CsA auf FK506 – Steroideinnahme, demograph. Faktoren, Rauchen, Diuretika, β-Blocker	30 Patienten, > 18 Jahre, Ntx > 1 Jahr, stabile Nierenfunktion für > 6 Monate, CsA Therapie	IV-GTT vor und 2,5 Monate nach Umstellung, Index d. Insulinsensitivität, Insulinresistenz (HOMA-R), HbA1c	Steroidgruppe: Zunahme des Nüchternglukosewerts um 8,2%, Insulinsekretion stieg um 45%, Insulinresistenz stieg um 51%	2,5 Monate nach Umstellung der Medikation

Abbildung 4: Definition und Inzidenz des PTDM nach der Konsensuskonferenz

1.5 Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM

1.5.1 Alter

In zahlreichen Studien wird angenommen, dass das Alter eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung des Posttransplantations - Diabetes spielt. Insbesondere das Alter über 40 Jahren wird häufig als Grenze angegeben. Es herrscht Einigkeit in der Literatur zu diesem Thema. Es sind uns keine Studien bekannt, bei denen das Alter kein wichtiger unabhängiger Risikofaktor ist. Das Alter wird ebenso vermehrt mit dem Transplantat- und dem Patientenüberleben, sowie der Mortalität in Zusammenhang mit Infektionen assoziiert [Sumrani 1991, Davidson 2004, Armstrong 2006, Eckhard 2009, Gomes 2009, Siraj 2010, Valderhaug 2009].

1.5.2 BMI

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 werden häufig mit einem erhöhten Gewicht und BMI-Wert in Zusammenhang gebracht. Diese Faktoren sind verantwortlich für eine zunehmende Insulinsekretion mit Verminderung der peripheren Insulinrezeptoren (Insulinresistenz). Auch beim PTDM scheint diese Korrelation zu bestehen [Allamani 2010]. Es herrscht jedoch Uneinigkeit ob der BMI-Wert, der Taillenumfang oder der intraabdominelle Fettanteil bei der Entstehung des PTDM eine größere Rolle spielt.

Beim Posttransplantations - Diabetes ist dieser Zusammenhang nicht klar festgehalten worden. Die Meinungen, inwieweit ein Bezug zwischen dem BMI und der Entwicklung einer Glukoseintoleranz nach Nierentransplantation besteht, sind sehr gespalten. Eine Studie hat eine Korrelation zwischen der Gewichtszunahme ab einem Gewicht > 60 kg gefunden. In dieser Beziehung wurde festgestellt, dass der Anstieg an PTDM mit Zunahme des Gewichtes beim afro-amerikanischen Patientenkollektiv stärker ausgeprägt war als bei der kaukasischen Bevölkerung [Cosio 2001].

Andere Studien stellen keine Assoziation zwischen der Entwicklung des PTDM und dem BMI-Wert fest. Allerdings wird angenommen, dass der intraabdominale Körperfettanteil eine wichtigere Rolle spielen könnte als der BMI-Wert [Montori 2002, Davidson 2003].

Parikh et al. haben einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI-Wert vor Transplantation und der Entwicklung eines PTDM festgestellt. Keine Gewichtszunahme, sondern vielmehr eine Abnahme in den ersten Monaten nach Transplantation scheint bei diesen Patienten trotz Steroidmedikation stattgefunden zu haben, welche nicht erklärbar ist. Empfohlen wird eine Gewichtsreduktion vor der Transplantation und die Anwendung weniger diabetogener immunsupprimierender Medikamente bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für PTDM [Parikh 2003].

1.5.3 Medikamente – β -Blocker, Thiazide, ACE-Hemmer und Statine

Es ist bekannt, dass Medikamente eine Auswirkung auf die Glukosetoleranz haben können. Dazu zählen u.a. Kortikosteroide, Katecholamine, Thiaziddiuretika, Betablocker und Ovulationshemmer. Bei diesen Medikamenten ist häufig eine Erhöhung des Blutzuckers festgestellt worden, welche auf unterschiedliche Arten entstehen kann.

Zum einen gibt es Medikamente, die eine toxische Schädigung der β -Zellen des Pankreas bewirken können (z.B. Pentamidin i.v.), zum anderen kann die Insulinwirkung beeinträchtigt werden (β -Blocker, Thiaziddiuretika). Diese Schädigungen sind häufig nicht von Dauer und können beim Absetzen des Medikamentes oder bei Senkung der Dosis wieder verschwinden [Berger 2000(2a), S.378, Berger 2000(2), S.545].

Thiaziddiuretika führen durch eine erhöhte Kaliumausscheidung zum Kaliummangel. Dieser Effekt hat negative Auswirkungen auf die Glukosetoleranz und wird bei ausreichender Kaliumzufuhr oder einer Kombination mit kaliumsparenden Diuretika nicht mehr beobachtet [Berger 2000(2), S.545].

Betablocker können sowohl zu einer Hyperglykämie führen, als auch eine hypoglykämische Situation verschleiern. Dies ist vor allem bei nicht-selektiven Präparaten zu verzeichnen. Bei einer Hypoglykämie hemmen nicht-kardioselektive Betablocker die durch Adrenalin vermittelten gegenregulatorischen Effekte wie die Glykogenolyse in der Muskulatur und die Glukoneogenese in der Leber, die auch durch β_2 -Rezeptoren stimuliert werden, stärker als kardioselektive Beta-Blocker. Durch Adrenalin ausgelöste Warnsymptome wie Tremor, Tachykardie, Unruhe und Kopfschmerzen werden maskiert, das Symptom Schwitzen dagegen verstärkt [Standl 2000].

Bei Diabetikern werden aufgrund der Gefahr einer verstärkten und verlängerten Hypoglykämie lediglich kardioselektive Betablocker empfohlen. Dabei sollte beachtet werden, dass diese ihre selektive Wirkung auf β_1 -Adrenorezeptoren in höheren Dosierungen verlieren. Bei hypertensiven Diabetikern mit KHK sind kardioselektive Betablocker das Mittel der Wahl [Standl 2000].

Andere Medikamente können sich positiv auf den Blutzuckerstoffwechsel auswirken. Hierzu gehört der ACE-Hemmer Ramipril, der sich in der HOPE-Studie als wirkungsvoll sowohl im Hinblick auf die Entwicklung des Diabetes mellitus und der Progression einer diabetischen Nephropathie, als auch auf die Reduktion der Mortalität, des Myokardinfarkts, Schlaganfalls und der Herzinsuffizienz erwies [HOPE 2000]. Hierbei sollten Nebenwirkungen wie Reizhusten und Angioödeme und Kontraindikationen wie Nierenarterienstenose und Schwangerschaft berücksichtigt werden.

Die ALERT-Studie hat eine positive Wirkung von Fluvastatin, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, auf die kardiale Mortalität und den Myokardinfarkt bei nierentransplantierten Patienten festgestellt. Der Nachteil dieser Studie ist das niedrige kardiovaskuläre Risikoprofil bei dem

untersuchten Patientenkollektiv [Holdaas 2003].

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren nach Transplantation hat eine nachfolgende Studie von Jardine et al. eine Korrelation zwischen Nierenversagen und plötzlichem Herztod, nicht aber Myokardinfarkt festgehalten. Hier wurde die urämische Kardiomyopathie als mögliche Ursache angegeben, welche bei erhöhten Creatininwerten im Rahmen eines Nierenversagens möglich wäre [Holdaas 2003, Jardine 2005].

1.5.4 Immunsuppressive Therapie – Glukokortikoide, Tacrolimus und Cyclosporin

Risikofaktoren, die speziell bei transplantierten Patienten bestehen können, werden in erster Linie durch immunsupprimierende Medikamente und ihre Nebenwirkungen verursacht: Glukokortikoide fördern die Glukoneogenese in der Leber und der Niere. Im Fettgewebe bewirken sie die Freisetzung von Glyzerin und Fettsäuren und in der Muskulatur hemmen sie die Glukoseutilisation, was einen Anstieg der Glukose und der Fettsäuren im Blut zur Folge hat. Langfristig kann dies zu Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Glukoseintoleranz und Gewichtszunahme führen. Dieses Phänomen scheint dosisabhängig zu sein und lässt sich im Falle einer Dosissenkung umkehren [Weir 1999].

Einer der wichtigsten zusätzlichen Risikofaktoren, den organtransplantierte Patienten durch die immunsuppressive Therapie aufweisen können, ist die Insulinresistenz, die eindeutig mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Es wird angenommen, dass die erhöhte Insulinresistenz, hervorgerufen durch eine Gewichtszunahme, in Verbindung mit einer Hyperglykämie, einer Hyperinsulinämie und einer Hypertriglyceridämie zu einer Gefäßwandverhärtung beitragen kann [Osei 1999, Reaven 1996, Gillison 1991, Robertson 1986].

Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin werden mit einer pathologischen Glukoseverwertung in Zusammenhang gebracht.

In einer Metaanalyse von Heisel et al., in der 56 Studien im Zeitraum 1992 - 2002 betrachtet wurden, lag die Inzidenz des PTDM unter Tacrolimustherapie im Durchschnitt bei 9,8%, während sie unter Cyclosporin mit 2,7% eindeutig niedriger lag [Heisel 2004].

Für die diabetogene Wirkung der Calcineurinantagonisten und besonders des Tacrolimus scheint eher eine sinkende Insulinsekretion verantwortlich zu sein, als eine erhöhte Insulinresistenz [Duijnhoven 2002, Hagen 2003].

Dies bestätigen Heit et al. in einer Studie zur β -Zellproliferation unter Calcineurintherapie. Hier wurde bei Mäusen mit einer β -zellspezifischen Deletion der Calcineurinphosphatase eine reduzierte β -Zellproliferation mit einer konsekutiven Hypoinsulinämie nachgewiesen [Heit 2006]. Darüber hinaus wird angenommen, dass das Risiko für PTDM unter Tacrolimustherapie durch eine patho-

logische Insulinsekretion oder -sensitivität bereits vor Beginn der Therapie erhöht wird [Duijnhoven 2001, Sato 2003]. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass eine Cyclosporintherapie bei diesen Patienten mit einem erhöhten Risiko für PTDM vorteilhaft sein könnte [Sato 2003, Wyzgal 2003].

Tacrolimus weist eine höhere Effektivität im Hinblick auf die Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen als Cyclosporin auf. Darüber hinaus senkt es den Bedarf an mono- und polyklonalen Antikörpern [Pirsch 1997]. Eine Konversion von Cyclosporin zu Tacrolimus kann sich positiv auf die Transplantatfunktion auswirken. Hinsichtlich der chronischen Abstoßung, bewirkt Tacrolimus eine reduzierte Progression des Nierenversagens, jedoch keine Verbesserung der Nierenfunktion [Blume 2001].

Die DIRECT-Studie hat gezeigt, dass eine Cyclosporintherapie in den ersten 6 Monaten nach Transplantation seltener mit einem PTDM oder einer IFG assoziiert ist als die Tacrolimustherapie. Außerdem benötigten diese Patienten seltener eine antidiabetische Medikation und hatten niedrigere HbA1c-Werte. Bei zusätzlicher Einnahme von Glukokortikoiden korrelierte die Höhe der Dosis direkt mit der Entwicklung einer Glukosestoffwechselstörung [DIRECT 2007].

Mögliche Nebenwirkungen der Calcineurintherapie bestehen aus Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Glukoseintoleranz [Kasiske 2001, Aker 1998, Kasiske 2000].

1.5.5 Ethnische Zugehörigkeit

Die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie und die ethnische Zugehörigkeit scheinen in einem Zusammenhang zu stehen. Es wird angenommen, dass der Posttransplantations - Diabetes bei schwarzen und hispanischen Bevölkerungsgruppen verbreiteter ist. Dies wurde u.a. in einer Studie von Hoban et al. bestätigt, da ein erhöhter HbA1c-Wert nach Nierentransplantation bei einem afroamerikanischen Patientenkollektiv in 19,4% der Fälle gefunden wurde, während nur 10,1% des weißen Patientenkollektivs betroffen waren [Hoban 2006]. Dies könnte u.a. mit der Tatsache zusammenhängen, dass bei diesen Bevölkerungsgruppen höhere Dosen der Immunsuppressiva notwendig sind, um den nötigen therapeutischen Effekt zu erzielen. Somit werden nicht nur die gewünschten Wirkungen verstärkt, sondern auch der diabetogene Effekt und das Risiko für einen Posttransplantations - Diabetes [Pirsch 1997, Miller 1997, Neylan 1998, Jensik 1998, Cavaille-Coll 1998]. Die ethnische Zugehörigkeit und das damit verbundene Risiko an einem PTDM zu erkranken, wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. Wie bereits erwähnt, gibt es aber Bevölkerungsgruppen, die eine erhöhte Inzidenz für Diabetes aufweisen [Foo 2004, Hagen 2003, Kasiske 2003, Gomes 2009].

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Der PTDM bleibt wie der Diabetes mellitus Typ 2 häufig lange Zeit unbemerkt, bevor er sich durch Komplikationen wie mikro- und makrovaskuläre Erscheinungen manifestieren kann. Um einen asymptomatischen PTDM oder anderweitige Glukoseverwertungsstörungen in einem frühen Stadium zu erkennen und somit die Entwicklung weiterer Komplikationen zu verhindern, ist ein standardisiertes Screening durchzuführen. Dies kann z.B. mit Hilfe des OGT-Tests stattfinden. Wir haben bei dieser Arbeit den OGT-Test (Roche®) angewendet, um eine mögliche Glukoseverwertungsstörung bei nierentransplantierten Patienten, die in der nephrologischen Ambulanz der Uni-Klinik Düsseldorf im Jahr 2004 behandelt wurden, zu diagnostizieren. Insgesamt wurden 200 Patienten, ohne bekannten Diabetes mellitus vor Nierentransplantation, untersucht. Um den Einfluss einer Steroidmedikation so gering wie möglich zu halten, wurden nur Patienten mit einer Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag eingeschlossen. Darüber hinaus wurden nur Patienten untersucht, deren Transplantation vor mehr als 3 Monaten vor OGT-Testung stattgefunden hatte. Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Darstellung der Prävalenz einer Glukoseverwertungsstörung bei nierentransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Erhaltungsdosis
2. Darstellung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Glukoseverwertungsstörung und Einordnung der Ergebnisse im Vergleich zu bekannten Daten
3. Darstellung des „Prädikativen Werts“ einer HbA1c-Messung im Hinblick auf die Entwicklung eines manifesten PTDM bzw. prädiabetischer Glukoseverwertungsstörungen

2 Methodik und Patientenkollektiv

2.1 Methodik

2.1.1 Messung des Blutzuckers anhand des Oralen Glukosetoleranztests

Zur Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) wurde die Lösung Dextro→ O.G-T. der Firma Roche verwendet. Das Präparat besteht aus 300 ml Saft, das ein Gemisch aus Mono- und Oligosacchariden (Glukose-Sirup) enthält. Nach enzymatischer Spaltung entspricht dies einer Menge von 75 g wasserfreier Glukose (6,2 BE). Der physiologische Kalorienwert beträgt 300 kcal (1256 kJ). Sonstige Bestandteile sind: Johannisbeermuttersaft (Geschmacksstoff), Kaliumsorbat (Konservierungsmittel) und gereinigtes Wasser. Der Saft enthält 0,01 – 0,06 Vol.-% Alkohol, da der Johannisbeermuttersaft Spuren von Alkohol aufweist. Des Weiteren sind in einer Flasche Dextro O.G-T. 3,487 – 4,345 mmol (136,01 – 169,45 mg) Kalium enthalten. Es handelt sich hierbei um einen Zuckerbelastungstest, der bei Verdacht auf eine Glukosetoleranzstörung durchgeführt wird. Die enthaltenen Kohlenhydrate werden im Verdauungstrakt in Traubenzucker gespalten. Dieser wird in den Körper aufgenommen und führt zu einem Anstieg des Blutzuckers. Somit dient dieser Test zur Diagnose oder zum Ausschluss eines Diabetes mellitus und/oder einer gestörten Glukosetoleranz.

Der orale Glukosetoleranztest darf nicht bei bekannter Zuckerkrankheit, einer Maltose-Malabsorption, akuten Magendarmerkrankungen, nach Magen-Darm-Resektion, bei fieberhaften Infekten und bei vermindertem Allgemein- oder Ernährungszustand durchgeführt werden. Diese Zustände wurden anamnestisch am Tag der Testdurchführung sowie nach Aktenlage ausgeschlossen.

Durch gelegentliche überschießende Insulinfreisetzung kann es im Anschluss an diesen Test zu Unterzuckerungserscheinungen kommen, die durch Kohlenhydratgabe behoben werden können. Daher ist eine besondere Beachtung im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen zu empfehlen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei einer kaliumarmen Diät sollte die enthaltene Kaliummenge beachtet werden. Bei bestimmungsgemäßen Gebrauch darf der Test auch in der Schwangerschaft und Stillzeit durchgeführt werden.

Ein falsch-positives Ergebnis können folgende Arzneimittel bewirken: Laxanzien, Saluretika vom Thiazid- und Furosemid-Typ, Protease-Inhibitoren (angewendet bei HIV-Erkrankungen), Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Corticotropin, Somatropin und Östrogene.

Ein falsch-negatives Ergebnis können folgende Arzneimittel bewirken: Koffein, Reserpin, Monoaminoxidasehemmer, Gonadotropin, mittelkettige Fettsäuren, Metformin und Sulfonamidderivate.

Vor dem Test wurde eine 10- bis 16-stündige Nüchternperiode eingehalten. In dieser Zeit wurde nicht gegessen, nicht getrunken, keine Medikamente eingenommen und nicht geraucht. Es wurde auf eine normale körperliche Aktivität vor dem Test geachtet, d.h. es bestand keine Bettlägerigkeit oder übermäßige körperliche Aktivität.

Nicht eingehalten werden konnte die Empfehlung alle Arzneimittel, die den Belastungstest beeinflussen können, 3 Tage vorher abzusetzen. Dieses hätte eine gesundheitliche Gefahr bedeutet. Des Weiteren wurde nicht auf eine besonders kohlenhydratreiche (> 150 g KH/Tag) Ernährung geachtet, und bei Frauen wurde der Test nicht während der ersten Zyklushälfte durchgeführt, wie in der Packungsbeilage empfohlen. Allerdings wurde darauf geachtet, dass die immunsuppressive Medikation wie Cyclosporin und Tacrolimus sowie eine eventuelle Steroidmedikation erst nach Abschluss des Tests eingenommen wurde.

Der Test wurde vor 9.00 Uhr begonnen. Nachdem die Blase entleert wurde, erfolgte die Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes (0-h-Wert). Anschließend nahmen die Patienten die OGT-Testflüssigkeit innerhalb von 5 Minuten zu sich. Nach 120 Minuten erfolgte die zweite Blutabnahme (2-h-Wert). Während des Tests mussten die Patienten sitzen oder liegen, ohne zu essen, zu trinken, zu rauchen oder körperlich aktiv zu sein.

2.1.2 Bewertung des OGT-Tests

Die möglichen Ergebnisse des OGT-Tests geben Tab. 2 und 3 wieder. Es handelt sich hierbei um die Diagnosen: Diabetes Mellitus, IFG bzw. abnorme Nüchternglukose und IGT bzw. pathologische Glukosetoleranz. Diese Einteilung entspricht den aktuellen Kriterien der WHO.

Ein Diabetes Mellitus besteht bei einem Nüchternglukose-Wert ≥ 126 mg/dl und einem 2-h-Wert von ≥ 200 mg/dl (gemessen im venösen Plasma). Ein IFG besteht bei einem Nüchternglukose-Wert zwischen ≥ 110 und < 126 mg/dl und ein IGT bei einem 2-h-Wert von ≥ 140 und < 200 mg/dl (gemessen im venösen Plasma).

	Diabetes Mellitus			
	Nüchternglukose		OGTT 2-h-Wert	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Plasma, venös	≥ 126	$\geq 7,0$	≥ 200	$\geq 11,1$
Vollblut, kapillär (hämolysiert)	≥ 110	$\geq 6,1$	≥ 200	$\geq 11,1$

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für Diabetes Mellitus

	IFG		IGT	
	Nüchtern glukose		OGTT 2-h-Wert	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Plasma, venös	≥ 110/< 126	≥ 6,1/< 7,0	≥ 140/< 200	≥ 7,8/< 11,1
Vollblut, kapillär (hämolysiert)	≥ 100/< 110	≥ 5,6/< 6,1	≥ 140/< 200	≥ 7,8/< 11,1

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für IFG und IGT

2.1.3 Messung des HbA1c-Wertes

Der HbA1c-Wert gibt die Stoffwechsellage während der vergangenen 6 - 8 Wochen an. Er bezeichnet den Anteil an Hämoglobin, an den Glukose nicht-enzymatisch gebunden hat. Dieser Anteil ist abhängig von der Lebensdauer der Erythrozyten. Bei hämolytischen Erkrankungen ist der HbA1c-Wert nicht verwertbar [Nawroth 1999, S.123].

Das Hämoglobin bei Stoffwechselgesunden besteht zu mehr als 90% aus dem unglykierten HbA0. Das glykierte HbA1 macht etwa 5 - 7% des Hämoglobins aus und besteht aus den Komponenten HbA1a, HbA1b und dem HbA1c. Glukose kann in die Erythrozyten diffundieren und sich mit Aminogruppen des Hämoglobins verbinden. Bei der Entstehung des HbA1c ist es die Aminosäure Valin am Ende der β -Kette des Hämoglobinmoleküls, die eine Verbindung mit dem Glukosemolekül unter Bildung eines Aldimin eingeht. Durch eine anschließende Amadori-Umlagerung entsteht eine stabile Ketoaminform, das eigentliche HbA1c. Das Ausmaß der Glykierung des Hämoglobins ist abhängig von der Hb-Konzentration und der Blutglukosekonzentration während der letzten 6 - 8 Wochen [Berger 2000(3), S.52 ff.].

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurde der HbA1c-Wert mittels Immunturbidimetrie gemessen (Tina-quant® II - Verfahren nach Roche). Hierbei konkurriert ein Polyhaptan mit dem HbA1c um die Bindung an den HbA1c-spezifischen Antikörper. Befindet sich wenig HbA1c in der Probe, aggregiert das Polyhaptan mit den HbA1c-spezifischen Antikörpern. Dies führt zu einer Trübung der Probe, die mit einer Wellenlänge von 340 nm detektiert wird.

In Abb. 5 und 6 sind die Formeln für die Berechnung des HbA1c-Wertes dargestellt. Bei der ersten Formel handelt es sich um die Berechnung der HämoglobinA1c- Konzentration in Prozent mittels des HbA1c/Hb-Quotienten gemäß IFCC. Bei der zweiten Formel wird die prozentuale HämoglobinA1c-Konzentration mit einer Korrekturformel gemäß DCCT/NGSP berechnet.

$$\% \text{ HbA1c} = \frac{\text{HbA1c } \frac{\text{g}}{\text{dl}}}{\text{Hb } \frac{\text{g}}{\text{dl}}} * 100$$

Abbildung 5: HbA1c-Konzentration gemäß IFCC

$$\% \text{ HbA1c} = 87,6 * \frac{\text{HbA1c } \frac{\text{g}}{\text{dl}}}{\text{Hb } \frac{\text{g}}{\text{dl}}} + 2,27$$

Abbildung 6: HbA1c-Konzentration gemäß DCCT/NGSP

Die Referenzwerte für Stoffwechselgesunde liegen für die Messung gemäß IFCC zwischen 4,3 und 5,8%. Gemäß DCCT-Standardisierung liegen sie zwischen 4,8 und 6,0%. Ein HbA1c-Wert über dem angegebenen Referenzbereich weist auf eine Hyperglykämie während der letzten 2 - 3 Monate oder länger hin. Bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus sind Werte über 20% möglich. HbA1c-Werte unter dem angegebenen Referenzbereich weisen auf hypoglykämische Episoden, auf Hb-Varianten oder eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer hin.

2.1.4 Bestimmung der Blutglukosekonzentration

Die Glukosekonzentration wurde mit Hilfe des Gluco-quant®-Tests der Firma Roche/Hitachi im venösen Vollblut unter Zusatz eines Hexokinasehemmers gemessen. Es handelt sich um einen enzymatischen in-vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Glukose in Humanserum, -plasma, -urin und Liquor. Dieser Test besteht aus zwei Reaktionsschritten und läuft mit Hilfe zweier Reagenzien ab. Zunächst wird zur Probe das Reagenz R1 (Puffer/ATP/NADP) zugegeben. Um die Reaktion zu starten, ist das Reagenz R2 (Hexokinase/G-6-PDH) notwendig. Im ersten Reaktionsschritt wird Glukose durch ATP (Adenosin-tri-Phosphat) und HK (Hexokinase) zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. Im zweiten Schritt wird Glukose-6-Phosphat in Gegenwart von NADP durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Gluconat-6-Phosphat oxidiert. Dabei ist die Geschwindigkeit der NADPH-Zunahme direkt proportional zur Glukosekonzentration und wird photometrisch gemessen.

1. Reaktionsschritt:



2. Reaktionsschritt:



2.1.5 Statistische Methoden

Die Dateneingabe und die statistische Auswertung erfolgten mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, Version 12.0.1, Unterrelease 11.03, SPSS Inc.). Gemittelte Daten wurden angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Parallel erfolgte bei einigen Parametern die Angabe von Median und Spannweite. Der p-Wert wurde für quantitative nicht-normalverteilte ungepaarte Daten anhand des Mann-Whitney-U-Tests (2-seitig) = Wilcoxon-Test, sowie für kategorielle ungepaarte Daten anhand des Chi-Quadrattests nach Pearson bestimmt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Die Erstellung der Tabellen und des Textes erfolgte mit Star Office Version 8.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Laufe des Jahres 2004 wurden insgesamt 985 Patienten in der nephrologischen Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf untersucht. Ein überwiegender Teil dieser Patienten war im Rahmen einer Transplantationsnachsorge anwesend. Aus dieser Gruppe hatte sich ein Teil der Patienten bereit erklärt am OGT-Test teilzunehmen. Das Patientenkollektiv bestand aus 200 prospektiv untersuchten Patienten (75 Frauen und 125 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von $50,4 \pm 13$ Jahren bei Durchführung des Tests. Die Teilnahme Kriterien waren: erfolgreiche Nierentransplantation mit funktionierendem Graft, kein bekannter Diabetes Mellitus in der Anamnese, Nüchternheit (mind. 10 Stunden nicht gegessen oder getrunken), keine Medikamenteneinnahme am Untersuchungstag vor Durchführung des OGT-Tests. Weiterhin wurden nur Patienten mit stabiler Transplantatfunktion, ohne Abstoßung in den zurückliegenden 6 Wochen untersucht. Es wurden die Medikamente festgehalten, die einen Tag vor dem oralen Glukosetoleranztest eingenommen wurden. Patienten, bei denen die Nierentransplantation kürzer als 3 Monate zurücklag, ebenso Patienten mit kurz zurückliegender Abstoßungsreaktion und einer Steroidtherapie höher als 7,5 mg Prednisolon pro Tag wurden aus dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt Null wurde bei jedem Patienten Vollblut abgenommen. Es wurden gemessen:

Blutzucker, HbA1c, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Harnsäure, Creatinin und Harnstoff. Nach 120 Minuten wurde den Patienten erneut Vollblut zur Messung des Zwei-Stunden-Blutzuckerwertes entnommen.

Tab. 4 gibt eine Übersicht über die Verteilung des Geschlechts, Alters, BMIs und Blutdrucks beim untersuchten Patientenkollektiv. Zum Zeitpunkt des OGT-Tests lag das durchschnittliche Alter bei $50,4 \pm 13$ Jahren. Ein Vergleich mit dem Alter zum Zeitpunkt der Transplantation führt zu dem Ergebnis, dass der OGT-Test durchschnittlich ca. 5 Jahre nach Nierentransplantation stattgefunden hat. Die Nierentransplantationen fanden zwischen 1978 und 2004 statt. Der Abstand zwischen Nierentransplantation und OGT-Test war bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Er lag zwischen 17 und 1510 Wochen. Der Mittelwert lag bei $252,7 \pm 262,7$ Wochen. Der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck wurde vor Testdurchführung bei 134 ± 16 mmHg bzw. 80 ± 10 mmHg gemessen.

	Gesamtkollektiv (n=200)	Mittelwert $\pm$ SA	Median	Spannweite
Geschlecht				
Männlich	125 (62,5%)			
Weiblich	75 (37,5%)			
Alter bei Transpl.		$45,6 \pm 13,2$	45,5	58
< 40 Jahren	70 (35%)			
≥ 40 Jahren	130 (65%)			
Alter bei OGTT		$50,4 \pm 12,9$	50,4	54
< 40 Jahren	48 (24%)			
≥ 40 Jahren	152 (76%)			
BMI		$25,3 \pm 3,8$	25	25
< 25 kg/m ²	98 (49%)			
≥ 25 kg/m ²	102 (51%)			
systol. Blutdruck		$133,8 \pm 15,6$	132	82
< 140 mmHg	128 (64%)			
≥ 140 mmHg	72 (36%)			
diastol. Blutdruck		$79,5 \pm 10,4$	80	66
< 90 mmHg	165 (82,5%)			
≥ 90 mmHg	35 (17,5%)			

Tabelle 4: Übersicht patientenbezogene Daten

Der durchschnittliche BMI-Wert des Patientenkollektivs lag bei $25,3 \pm 3,8$ kg/m². Eine genauere Aufteilung der einzelnen BMI-Klassen ist in Tab. 5 ersichtlich. Hierbei wird deutlich, dass insgesamt 51% der untersuchten Patienten übergewichtig waren. Außerdem wiesen 10% der Patienten ein starkes Übergewicht auf.

BMI in kg/m ²	Häufigkeit
17-25 Normalgewicht	98 (49%)
25-30 Übergewicht	81 (40,5%)
30-35 Adipositas I	19 (9,5%)
35-40 Adipositas II	1 (0,5%)
ab 40 Adipositas III	1 (0,5%)
Gesamt	200

Tabelle 5: Verteilung der BMI-Werte des Patientenkollektivs

Zu den häufigsten Erkrankungen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz und einer konsekutiven Nierentransplantation führten, gehörten Glomerulonephritiden (38%), polyzystische Nierendegeneration (9%), Pyelonephritiden (6%), Hypertonie (5,5%), Refluxnephropathie (4,5%), Analgetikanephropathie und systemischer Lupus Erythematoses mit jeweils 1,5%. Bei 20,5% war der Grund für die Niereninsuffizienz unklar, und 13,5% waren andere Ursachen. Tab. 6 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Ursachen für die Niereninsuffizienz.

Ursache für Niereninsuffizienz	Gesamt (n=200)
Glomerulonephritis	76 (38%)
Polyzystisch	18 (9%)
Pyelonephritis	12 (2%)
Hypertonie	11 (5,5%)
Refluxnephropathie	9 (4,5%)
Analgetika	3 (1,5%)
sLE	3 (1,5%)
Unklar	41 (20,5%)
Andere	27 (13,5%)

Tabelle 6: Übersicht Ursachen für Niereninsuffizienz

Im gesamten Patientenkollektiv befanden sich 173 Patienten oder 86,5% mit einer Nierentransplantation und 27 Patienten oder 13,5% mit 2 oder mehr Nierentransplantationen.

Beim Vitalstatus des Spenders handelte es sich um die Möglichkeit Lebend- oder Leichenspende. 28 Patienten oder 14% erhielten eine Lebend-, während 172 Patienten oder 86% eine Leichenspende erhielten.

Etwa 15% aller Patienten haben Abstoßungsreaktionen durchlebt. Dabei wurden die akuten Abstoßungsreaktionen, die während des stationären Aufenthalts nach der Nierentransplantation aufgetreten sind, festgehalten. Die Behandlung erfolgte bei allen Patienten mit einer Steroidstoßtherapie mit 250 mg Methylprednisolon über 5 Tage i.v.. Abstoßungsreaktionen nach Beendigung des stationären Aufenthalts wurden nicht erfasst. Tab. 7 gibt eine Übersicht über die transplantationsrelevanten Daten. Hierzu zählen auch die immunsupprimierenden Medikamente Cyclosporin, Tacrolimus und

Kortikosteroide.

	Gesamtkollektiv (n=200)
1. Anzahl der Transpl.	
1	173 (86,5%)
≥ 2	27 (13,5%)
2. Spenderquelle	
Lebend	28 (14%)
Leiche	172 (86%)
3. Abstoßungen	
Ja	30 (15%)
Nein	170 (85%)
4. Cyclosporin	
Ja	133 (66,5%)
Nein	67 (33,5%)
5. Tacrolimus	
Ja	67 (33,5%)
Nein	133 (66,5%)
6. Glukokortikoide	
Ja	155 (77,5%)
Nein	45 (22,5%)
7. Dosis Glukokortikoide	
≤ 5 mg	161 (80,5%)
> 5 mg	39 (19,5%)
	4,2 ± 2,5 (MW ± SA)
	5 (Median)
	7,5 (SW)

Tabelle 7: Übersicht transplantationsrelevante Daten

Um einen potentiellen Einfluss der Medikamenteneinnahme auf das Ergebnis des OGT-Tests darstellen zu können, erfolgte eine genaue Medikamentenanamnese. Insbesondere wurde dabei auf ACE-Hemmer, β -Blocker, AT-1-Antagonisten, Lipidsenker, Thiaziddiuretika, Cyclosporin, Tacrolimus sowie Glukokortikoide Rücksicht genommen. Dabei verteilte sich die Einnahme dieser Substanzklassen im Gesamtkollektiv folgendermaßen: ACE-Hemmer (32,5%), β -Blocker (76%), AT1-Antagonisten (31,5%), Lipidsenker (Statine) (47,5%) und Thiaziddiuretika (17,5%). Eine Übersicht über die Medikamentenanamnese des Patientenkollektivs gibt Tab. 8.

	Gesamtkollektiv (n=200)
1. ACE-Hemmer	
Ja	65 (32,5%)
Nein	135 (67,5%)
2. β -Blocker	
Ja	152 (76%)
Nein	48 (24%)
3. AT1-Antagonisten	
Ja	63 (31,5%)
Nein	137 (68,5%)
4. Lipidsenker	
Ja	95 (47,5%)
Nein	105 (52,5%)
5. Thiaziddiuretika	
Ja	35 (17,5%)
Nein	165 (82,5%)

Tabelle 8: Übersicht eingenommene Medikamente

Des Weiteren wurden Laborparameter bestimmt, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Diagnose und dem Lipidstoffwechsel und der Nierenfunktion zu erfassen. Ein HbA1c-Test wurde durchgeführt, um dessen Aussagekraft im Hinblick auf das Ergebnis des OGT-Tests zu überprüfen. Bei 2 Patienten konnte aus messtechnischen Gründen kein Hba1c-Test durchgeführt werden. Die Bestimmung von HDL und LDL erfolgte nur bei Patienten mit einem erhöhten Gesamtcholesterinwert (> 200 mg/dl).

2.3 Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion

Die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion wurde meist klinisch-labordiagnostisch gestellt. Ein plötzlicher Anstieg der Retentionswerte mit Besserung nach Steroidstoßtherapie war das Hauptindiz für diese Diagnose.

Bei unklaren Fällen wurde eine bioptische Sicherung durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv - Zwei Gruppen – Glukoseverwertungsstörungen/ normale Glukosetoleranz

3.1.1 Patientenbezogene Daten

Anhand der gemessenen Blutzuckerwerte konnten die 200 Patienten zunächst in zwei Gruppen eingeteilt werden: Insgesamt hatten 45 Patienten oder 22,5% pathologische Blutzuckerwerte. 155 Patienten oder 77,5% hatten normale Blutzuckerwerte.

Eine Übersicht über die Krankheitsentitäten gibt Tab. 9 wieder.

		Häufigkeit
Diagnose	Glukoseverwertungsstörungen	45 (22,5%)
	normale Glukosetoleranz	155 (77,5%)
	Gesamt	200

Tabelle 9: Verteilung der Diagnosen pathologisch/gesund im Patientenkollektiv

Im Patientenkollektiv war die Glomerulonephritis mit 28,9% bei den Glukoseverwertungsstörungen, sowie mit 40,6% bei der normalen Glukosetoleranz am häufigsten vertreten. Es konnte keine Signifikanz ermittelt werden, da die Fallzahlen sehr klein waren.

Ursache für Niereninsuffizienz	GVS (n=45)	NGT (n=155)	Gesamt (n=200)
Glomerulonephritis	13 (28,9%)	63 (40,6%)	76 (38%)
Unklar	10 (22,2%)	31 (20%)	41 (20,5%)
Andere	8 (17,8%)	19 (12,3%)	27 (13,5%)
Polyzystisch	6 (13,3%)	12 (7,7%)	18 (9%)
Hypertonie	3 (6,7%)	8 (5,2%)	11 (5,5%)
Pyelonephritis	2 (4,4%)	10 (6,5%)	12 (2%)
Refluxnephropathie	2 (4,4%)	7 (4,5%)	9 (4,5%)
Analgetika	1 (2,2%)	2 (1,3%)	3 (1,5%)
sLE	0	3 (1,9%)	3 (1,5%)

Tabelle 10: Übersicht über die Ätiologie der Niereninsuffizienz im Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen lag bei $53,1 \pm 11,8$ Jahren zum Zeitpunkt der Nierentransplantation. Die Patienten mit normaler Glukosetoleranz waren mit $43,4 \pm 12,8$ Jahren deutlich jünger. Dies entspricht etwa 10 Jahren Altersunterschied ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen lag bei $56,6 \pm 11,8$ Jahren zum Zeitpunkt des OGT-Tests. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit normaler Glukosetoleranz lag bei $48,6 \pm 12,7$ Jahren. Dies entspricht etwa 8 Jahren Altersunterschied ($p < 0,001$).

Der Zeitraum zwischen Nierentransplantation und Zeitpunkt des OGT-Tests war sehr weit gespannt. Das Minimum lag bei 17 Wochen, das Maximum bei 1510 Wochen. Der Mittelwert bei den Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen lag bei $186 \pm 201,2$ Wochen oder $3,6 \pm 3,9$ Jahren. Bei den Patienten mit normaler Glukosetoleranz lag er mit $272 \pm 275,6$ Wochen oder $5,2 \pm 5,3$ Jahren deutlich höher ($p = 0,03$). Somit haben Patienten mit normaler Glukosetoleranz den OGT-Test durchschnittlich später durchgeführt.

Bei den Parametern Geschlecht, BMI, Nikotinkonsum und systolischer Blutdruck ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der diastolische Blutdruck war bei den Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen mit $74 \pm 9,95$ mmHg etwas niedriger als bei den Patienten mit normaler Glukosetoleranz mit 81 ± 10 mmHg ($p < 0,001$).

	GVS (n=45)	SW	M	NGT (n=155)	SW	M	Gesamt (n=200)	SW	M	P
Geschlecht (w/m)	20 w/ 25 m			55 w/ 100 m			75 w/ 125 m			NS
Alter bei Ntx (Jahren)	$53,1 \pm 11,8$	48	54	$43,4 \pm 12,8$	58	42,4	$45,6 \pm 13,2$	58	45,5	$< 0,001$
Alter bei OGTT (Jahren)	$56,6 \pm 11,8$	52	58,6	$48,6 \pm 12,7$	52	47,3	$50,4 \pm 12,95$	54	50,4	$< 0,001$
Ntx – OGTT (Wochen)	$186 \pm 201,2$	923	128	$272 \pm 275,6$	1492	186	$252,7 \pm 262,7$	1492	166,5	0,03
BMI	$25,9 \pm 3,8$	15	25,5	$25,1 \pm 3,8$	25	25	$25,3 \pm 3,81$	25	25	NS
Nikotinkonsum	2(ja)/42(nein)			6(ja)/149(nein)			8(ja)/191(nein)			NS
RR systol (mmHg)	$131,6 \pm 17,9$	64	130	$134,4 \pm 14,9$	82	133	$133,8 \pm 15,6$	82	132	NS
RR diastol (mmHg)	$74 \pm 9,95$	42	74	81 ± 10	66	80	$79,5 \pm 10,4$	66	80	$< 0,001$

Tabelle 11: Patientenbezogene Daten

Eine getrennte Betrachtung der Altersverteilung bei beiden Geschlechtern im Patientenkollektiv ergab, dass die weiblichen Patienten im Durchschnitt etwas jünger waren. Allerdings war der Einfluss des Alters auf die Glukoseverwertungsstörungen bei beiden Geschlechtern annähernd gleich signifikant.

Alter in Jahren	MW $\pm$ SA	Median	Spannweite	P
<i>Männer</i>				
GVS (n=25)	$59,5 \pm 9,2$	62,8	33	$< 0,001$
NGT (n=100)	$49,9 \pm 12,9$	49,8	50	
Gesamt (n=125)	$51,8 \pm 12,8$	52,4	50	
<i>Frauen</i>				
GVS (n=20)	$53 \pm 13,8$	53,8	50	0,020
NGT (n=55)	$46,1 \pm 12,2$	43,6	52	
Gesamt (n=75)	$47,9 \pm 12,9$	47,3	54	

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt des OGT-Tests und der Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv

3.1.2 Medikamentenanamnese

Bei der Medikamentenanamnese wurden ACE-Hemmer, β -Blocker, AT1-Antagonisten, Lipidsenker und Thiaziddiuretika erfasst. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Patienten mit und ohne Glukoseverwertungsstörungen und der Einnahme bestimmter Medikamente gefunden werden. Eine Übersicht über die Medikamentenverteilungen im Patientenkollektiv gibt Tab. 13 wieder.

	GVS (n=45)	NGT (n=155)	Gesamt (n=200)	P
ACE-Hemmer (ja)	13 (28,9%)	52 (33,5%)	65 (32,5%)	NS
β -Blocker (ja)	36 (80%)	116 (74,8%)	152 (76%)	NS
AT1-Antagonisten (ja)	12 (26,7%)	51 (32,9%)	63 (31,5%)	NS
Lipidsenker (ja)	27 (60%)	68 (43,9%)	95 (47,5%)	NS
Thiaziddiuretika (ja)	10 (22,2%)	25 (16,1%)	35 (17,5%)	NS

Tabelle 13: Medikamentenanamnese des Patientenkollektivs

3.1.3 Transplantationsrelevante Daten

Insgesamt wurden bei 15% aller Patienten akute Abstoßungsreaktionen diagnostiziert. 24,4% der Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen und 12,3% der Patienten mit normaler Glukosetoleranz haben akute Abstoßungsreaktionen erlebt ($p=0,038$).

Bei der Anzahl der Nierentransplantationen, Spenderquelle, Einnahme von Cyclosporin, Tacrolimus, MMF, Glukokortikoiden und der Glukokortikoiddosis konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Glukoseverwertungsstörung und normaler Glukosetoleranz gefunden werden. Allerdings entwickelten 27% der Patienten unter Tacrolimustherapie eine Glukoseverwertungsstörung, während es in der Cyclosporingruppe nur 20,5% waren.

	GVS (n=45)	NGT (n=155)	Gesamt (n=200)	P
Anzahl Ntx (≥ 2)	5 (11,1%)	22 (14,2%)	27 (13,5%)	NS
Spenderquelle (Leiche)	39 (86,7%)	133 (85,8%)	172 (86%)	NS
akute Abstoßungen (ja)	11 (24,4%)	19 (12,3%)	30 (15%)	0,038
Cyclosporin (ja)	27 (60%)	105 (67,7%)	132 (66%)	NS
Tacrolimus (ja)	18 (40%)	48 (31%)	66 (33%)	NS
MMF (ja)	22 (48,9%)	59 (38,1%)	81 (40,5%)	NS
Glukokortikoide (ja)	37 (82,2%)	118 (76,1%)	155 (77,5%)	NS
Glukokortikoiddosis (mg)	4,5 $\pm$ 2,5 7,5 (SW) 5 (Median)	4,1 $\pm$ 2,6 7,5 (SW) 5 (Median)	4,2 $\pm$ 2,5 7,5 (SW) 5 (Median)	NS

Tabelle 14: Transplantationsrelevante Daten

3.1.4 Laborwerte

Der HbA1c-Wert lag bei den Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen im Mittel bei $6,0 \pm 0,6\%$ und war somit signifikant höher, als bei den Patienten mit normaler Glukosetoleranz, die einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von $5,6 \pm 0,4\%$ aufwiesen ($p < 0,001$).

Mit Hilfe der Sensitivität, Spezifität, des pos. und neg. prädikativen Werts wurde untersucht, ob der HbA1c-Test einen angemessenen Indikator für Glukoseverwertungsstörungen darstellt. Die Sensitivität betrug 0,53. Daraus konnte geschlossen werden, dass 53% der erkrankten Patienten als krank erkannt wurden. Die Spezifität betrug 0,88. Entsprechend konnten 88% der gesunden Patienten als gesund erkannt werden. Der negative prädikative Wert betrug 0,87. Somit schloss ein negatives Ergebnis zu 87% eine Glukoseverwertungsstörung aus. Der positive prädikative Wert betrug 0,55. Somit erlaubte ein positives Ergebnis mit 55 prozentiger Wahrscheinlichkeit die richtige Diagnose. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass der HbA1c-Test relativ zuverlässig die Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz erkennt. Es wurden jedoch nur 55% der Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen erkannt. Daher wurden 20 Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen nicht erfasst.

Gütekriterien für den HbA1c-Test	Ergebnis	Prozent
Sensitivität	0,53	53%
Spezifität	0,88	88%
NPW	0,87	87%
PPW	0,55	55%

Tabelle 15: Gütekriterien für den HbA1c-Test bezogen auf die Diagnosestellung einer Glukoseverwertungsstörung

Bei der Betrachtung aller Patienten fiel auf, dass die durchschnittlichen HDL-Werte bei den Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen niedriger lagen, als bei denen mit normaler Glukosetoleranz ($52 \pm 12,3$ mg/dl vs. $65 \pm 20,1$ mg/dl ($p < 0,001$)).

Die durchschnittlichen Triglycerid-Werte lagen beim Patientenkollektiv mit Glukoseverwertungsstörungen mit $256,4 \pm 187,1$ mg/dl höher, als bei den Patienten mit normaler Glukosetoleranz, die Werte im Bereich von $191,8 \pm 157,3$ mg/dl aufwiesen ($p = 0,026$).

Bei den gemessenen Harnstoffwerten hatten die Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen einen Mittelwert von $87,2 \pm 44$ mg/dl; die Patienten mit normaler Glukosetoleranz einen Wert von $70,2 \pm 26,5$ mg/dl ($p < 0,016$).

Die Cholesterin-, LDL- und Creatininwerte wiesen keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen auf.

3.2 Das Patientenkollektiv - Fünf Gruppen – PTDM/IFG/IGT/IFG+IGT/NGT

3.2.1 Patientenbezogene Daten

Eine genauere Einteilung des Patientenkollektivs mit Glukoseverwertungsstörungen gibt Tab. 16 wieder. Die Definition des PTDM, sowie seiner Vorstufen ist in der Einleitung zu finden.

		Häufigkeit
Diagnose	PTDM	10 (5%)
	IFG	7 (3,5%)
	IGT	23 (11,5%)
	IFG+IGT	5 (2,5%)
	NGT	155 (77,5%)
	Gesamt	200

Tabelle 16: Verteilung der Diagnosen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

Des Weiteren werden die Patienten mit einem Posttransplantations - Diabetes und den gemessenen Glukosewerten zum Zeitpunkt des OGT-Tests in Tab. 17 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass 4 Patienten mit einem PTDM bei einer alleinigen Durchführung des Nüchternblutzuckertests nicht diagnostiziert worden wären. Bei drei dieser Patienten ist ein pathologischer Nüchternwert (IFG) gemessen worden, während bei einem Patienten ein normaler Nüchternblutzuckerwert gemessen wurde. Bei einem Patienten wurde der Posttransplantations-Diabetes allerdings nur beim 0-h-Wert erkannt, während der 2-h-Wert im Bereich der pathologischen Glukosetoleranz (IGT) lag. Jedoch zeigten alle Patienten mit einem manifesten PTDM erhöhte HbA1c-Werte.

PTDM	OGTT-0-h mg/dl	OGTT-2-h mg/dl	HbA1c %
1	107	282	6,9
2	116	303	6,2
3	143	276	6,7
4	122	225	6,4
5	136	168	6,5
6	163	302	7,1
7	116	270	6,7
8	161	226	6,9
9	212	262	6,5
10	128	235	6,3

Tabelle 17: Übersicht über die Patienten mit PTDM und den entsprechenden 0-h- bzw. 2-h-Werten und den HbA1c-Werten

Eine Übersicht über die Geschlechter- und Altersverteilung, die BMI-Werte und den systolischen/diastolischen Blutdruck gibt Tab. 18 wieder. Anhand der bislang untersuchten

Datenlage wurde beim Alter eine Grenze bei 40 Jahren gezogen, da sich ein PTDM gehäuft ab diesem Alter manifestiert.

	PTDM	IFG	IGT	IFG+IGT	NGT
Geschlecht					
Männlich	6 (60%)	4 (57,1%)	12 (52,2%)	3 (60%)	100 (64,5%)
Weiblich	4 (40%)	3 (42,9%)	11 (47,8%)	2 (40%)	55 (35,5%)
Alter bei Ntx					
< 40 Jahre	1 (10%)	2 (28,7%)	4 (17,4%)	0	63 (40,6%)
≥ 40 Jahre	9 (90%)	5 (71,3%)	19 (82,6%)	5 (100%)	92 (59,4%)
Alter bei Ogtt					
< 40 Jahre	1 (10%)	1 (14,3%)	3 (13%)	0	43 (27,7%)
≥ 40 Jahre	9 (90%)	6 (85,7%)	20 (87%)	5 (100%)	112 (72,3%)
BMI					
< 25 kg/m ²	5 (50%)	3 (42,9%)	10 (43,5%)	3 (60%)	77 (49,7%)
≥ 25 kg/m ²	5 (50%)	4 (57,1%)	13 (56,5%)	2 (40%)	78 (50,3%)
systol. RR					
< 140 mmHg	6 (60%)	3 (42,9%)	19 (82,6%)	2 (40%)	98 (63,2%)
≥ 140 mmHg	4 (40%)	4 (57,1%)	4 (17,4%)	3 (60%)	57 (36,8%)
diastol. RR					
< 90 mmHg	7 (70%)	7 (100%)	23 (100%)	5 (100%)	123 (79,4%)
≥ 90 mmHg	3 (30%)	0	0	0	32 (20,6%)

Tabelle 18: Übersicht patientenbezogene Daten bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

Ein BMI ≥ 25 kg/m² wird laut WHO als Prä-Adipositas bezeichnet und ist mit einem erhöhten Risiko für Begleiterkrankungen assoziiert, deshalb wurde hier die Grenze gewählt.

Ein Blutdruck über 140/90 mmHg wird von der Deutschen Hochdruckliga als Hypertonie bezeichnet. Diese wird in 3 Stufen unterteilt: leicht (140-159/90-99 mmHg), mittel (160-179/100-109 mmHg) und stark ($\geq 180/\geq 110$ mmHg). Die Grenze wurde hier bei 140/90 mmHg gesetzt.

Tab. 19 gibt eine Übersicht über den Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, den Median und die Spannweite bei den Variablen: Alter, BMI und Blutdruck.

Auffällig war, dass die Patienten mit pathologischen Blutzuckerwerten in allen Untergruppen eindeutig älter waren, als die Patienten mit normaler Glukosetoleranz. Der größte Altersunterschied fand sich zwischen den Patienten mit einer Kombination aus abnormer Nüchtern glukose und pathologischer Glukosetoleranz (IFG+IGT) und denen mit einer normalen Glukosetoleranz. Zwischen den Patienten mit einer alleinigen abnormen Nüchtern glukose (IFG) und denen mit einer normalen Glukosetoleranz fand sich der niedrigste Altersunterschied.

Der mittlere BMI-Wert war in allen Gruppen sehr ähnlich und bewegte sich um den Grenzwert zur Prä-Adipositas. Überraschend dabei war, dass die Patienten mit einem Posttransplantations-Diabetes den niedrigsten BMI-Wert aufwiesen.

	PTDM (n=10)			IFG (n=7)			IGT (n=23)			IFG+IGT (n=5)			NGT (n=155)		
	MW ± SA	M	SW	MW ± SA	M	SW	MW ± SA	M	SW	MW ± SA	M	SW	MW ± SA	M	SW
Alter bei Ntx (Jahren)	54,6 ± 14,4	60,1	47	46,7 ± 11	44,8	33	53,8 ± 11,6	55,2	41	56 ± 6,2	59,4	13	43,4 ± 12,8	42,4	58
Alter bei Oggt (Jahren)	56,5 ± 14,7	63,1	48	52,3 ± 10,2	51,8	28	57,2 ± 12	58,6	42	60 ± 7,3	62,4	17	48,6 ± 12,7	47,3	52
BMI	24,8 ± 3,8	24,4	11	26,4 ± 3,1	26	9	26 ± 3,6	26,1	14	27,1 ± 6,2	24	13,7	25,1 ± 3,8	25	25
RR systol (mmHg)	134 ± 21,7	133,5	56	139,6 ± 18,8	140	59	127,5 ± 15	125	54	134,8 ± 21,9	140	52	134,4 ± 14,9	133	82
RR diastol (mmHg)	80,2 ± 12,9	83,5	36	79,9 ± 10,3	80	29	71,3 ± 6,9	72	25	69,2 ± 8	70	21	81 ± 10	80	66

Tabelle 19: Übersicht patientenbezogene Daten bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

Der mittlere systolische Blutdruck war bei fast allen Gruppen im hohen Normalbereich (130-139 mmHg). Die Patienten mit einer pathologischen Glukosetoleranz (IGT) wiesen den niedrigsten Blutdruck sowohl im systolischen, als auch im diastolischen Bereich auf. Die größte durchschnittliche Blutdruckamplitude war bei den Patienten mit einem IFG+IGT zu finden. Bei allen Untergruppen der Glukoseverwertungsstörungen konnte ein signifikant niedrigerer diastolischer Blutdruck als bei den Patienten mit normaler Glukosetoleranz festgestellt werden.

3.2.2 Medikamentenanamnese

Eine Übersicht über die absolute und prozentuale Medikamentenverteilung im Patientenkollektiv gibt Tab. 20 wieder. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untergruppen der pathologischen Glukoseverwertung und der normalen Glukosetoleranz bezüglich der Medikamenteneinnahme.

	PTDM (n=10)	IFG (n=7)	IGT (n=23)	IFG+IGT (n=5)	NGT (n=155)
ACE-Hemmer					
Ja	2 (20%)	3 (42,9%)	5 (21,7%)	3 (60%)	52 (33,5%)
Nein	8 (80%)	4 (57,1%)	18 (78,3%)	2 (40%)	103 (66,5%)
ß-Blocker					
Ja	7 (70%)	6 (85,7%)	19 (82,6%)	4 (80%)	116 (74,8%)
Nein	3 (30%)	1 (14,3%)	4 (17,4%)	1 (20%)	39 (25,2%)
AT1-Antagonisten					
Ja	3 (30%)	2 (28,7%)	6 (27,1%)	1 (20%)	51 (32,9%)
Nein	7 (70%)	5 (71,3%)	17 (73,9%)	4 (80%)	104 (67,1%)
Lipidsenker					
Ja	4 (40%)	5 (71,3%)	15 (65,2%)	3 (60%)	68 (43,9%)
Nein	6 (60%)	2 (28,7%)	8 (34,8%)	2 (40%)	87 (56,1%)
Thiaziddiuretika					
Ja	4 (40%)	1 (14,3%)	3 (13%)	2 (40%)	25 (16,1%)
Nein	6 (60%)	6 (85,7%)	20 (87%)	3 (60%)	130 (83,9%)

Tabelle 20: Medikamentenanamnese der Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

3.2.3 Transplantationsrelevante Daten

Im Folgenden werden die transplantationsrelevanten Daten des Patientenkollektivs dargestellt (Tab. 21). Dabei sollte erwähnt werden, dass 30% der Patienten mit einem PTDM und 30% der Patienten mit einer pathologischen Glukosetoleranz (IGT) eine akute Abstoßungsreaktion erlebt haben, während das nur bei ca. 12% der Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz der Fall war. Die Einnahme von Tacrolimus war bei den Patienten mit einem PTDM mit 70% wesentlich ausgeprägter als beim restlichen Patientenkollektiv. Ähnliches traf auch auf die Einnahme von Glukokortikoiden zu. Alle Patienten mit einem PTDM und über 90% der Patienten mit einer pathologischen Glukosetoleranz (IGT) hatten Kortikosteroide eingenommen, während dieses nur auf 76% der Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz zutraf. Es handelte sich hierbei in ca. 80% der Fälle um niedrig dosierte Glukokortikoide ≤ 5 mg/d. Cyclosporin wurde bei den Patienten mit einem PTDM mit 30% im Vergleich zu ca. 67% bei den Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz seltener eingenommen. Es ergaben sich keine Auffälligkeiten bei den eingenommen Glukokortikoiddosen, der Anzahl der Transplantationen und der Spenderquelle zwischen den einzelnen Gruppen im Patientenkollektiv.

	PTDM	IFG	IGT	IFG+IGT	NGT
Anzahl Ntx					
1	8 (80%)	5 (71,3%)	23 (100%)	4 (80%)	133 (85,8%)
≥ 2	2 (20%)	2 (28,7%)	0	1 (20%)	22 (14,2%)
Spenderquelle					
Lebend	2 (20%)	1 (14,3%)	3 (13%)	0	22 (14,2%)
Leiche	8 (80%)	6 (85,7%)	20 (87%)	5 (100%)	133 (85,8%)
Abstoßungen					
Ja	3 (30%)	0	7 (30,4%)	1 (20%)	19 (12,3%)
Nein	7 (70%)	7 (100%)	16 (69,6%)	4 (80%)	136 (87,7%)
Cyclosporin					
Ja	3 (30%)	5 (71,3%)	15 (65,2%)	3 (60%)	107 (69%)
Nein	7 (70%)	2 (28,7%)	8 (34,8%)	2 (40%)	48 (31%)
Tacrolimus					
Ja	7 (70%)	2 (28,7%)	8 (34,8%)	2 (40%)	48 (31%)
Nein	3 (30%)	5 (71,3%)	15 (65,2%)	3 (60%)	107 (69%)
Glukokortikoide					
Ja	10 (100%)	4 (57,1%)	21 (91,3%)	2 (40%)	118 (76,1%)
Nein	0	3 (42,9%)	2 (8,7%)	3 (60%)	37 (23,9%)
Glukokortikoiddosis					
≤ 5 mg/d	8 (80%)	6 (85,7%)	16 (69,6%)	5 (100%)	126 (81,3%)
> 5 mg/d	2 (20%)	1 (14,3%)	7 (30,4%)	0	29 (28,7%)
Gesamt	10	7	23	5	155

Tabelle 21: Transplantationsrelevante Daten bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

3.2.4 Laborwerte

Im Folgenden werden die Parameter HbA1c, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Creatinin und Harnstoff untersucht.

Der HbA1c-Wert war bei allen Patienten mit einem Posttransplantations - Diabetes erhöht, was für eine sehr hohe Sensitivität sprach. Bei den anderen Gruppen gab es große Schwankungen bzgl. der Sensitivität. Die Spezifität betrug 0,88. Entsprechend konnten 88% der gesunden Patienten als gesund erkannt werden. Der negative prädikative Wert war bei den Patienten mit einem Posttransplantations-Diabetes am höchsten, wobei alle anderen Gruppen einen Wert über 0,9 aufwiesen. Daraus konnte geschlossen werden, dass ein negatives Ergebnis mit einer hohen Sicherheit eine Glukoseverwertungsstörung ausschloss. Der positive prädikative Wert war bei den Patienten mit einem Posttransplantations - Diabetes sehr hoch, während er bei den anderen Gruppen unter 0,4 lag. Somit konnte ein positives Ergebnis bei den Patienten ohne einen PTDM nicht eindeutig mit einer positiven Diagnose assoziiert werden. Aus diesen Ergebnissen konnte geschlossen werden, dass der HbA1c-Test ein sehr guter Indikator für die Erkennung des Posttransplantations - Diabetes Mellitus war. Zur Erkennung des IFG, IGT oder IFG+IGT war er jedoch bei diesen Ergebnissen wenig nützlich.

Gütekriterien für den HbA1c-Test	PTDM	IFG	IGT	IFG+IGT
Sensitivität	1,00	0,29	0,38	0,60
Spezifität	0,88	0,88	0,88	0,88
NPW	1,00	0,96	0,91	0,99
PPW	1,00	0,22	0,28	0,38

Tabelle 22: Gütekriterien für den HbA1c-Test bezogen auf die Gruppe PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT

Wie oben beschrieben, fiel bei der Betrachtung der HDL-Werte auf, dass die Patienten mit einer Glukoseverwertungsstörung niedrigere Werte aufwiesen als die Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz. Besonders deutlich zeichnete sich dieser Unterschied bei den Patienten mit einem PTDM, einer abnormen Nüchternglukose (IFG) und einer Kombination aus abnormer Nüchternglukose und pathologischer Glukosetoleranz (IFG+IGT) ab. Diese Gruppen wiesen die niedrigsten HDL-Werte auf. In Tab. 24 sind die absoluten und prozentualen Werte dargestellt, während Tab. 23 Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median und Spannweite anzeigt.

Die Triglyceridwerte waren bei allen Gruppen der Glukoseverwertungsstörungen im Vergleich zu den Patienten mit normaler Glukosetoleranz im Durchschnitt höher.

Die Harnstoffwerte waren bei den Patienten mit einem PTDM und einem IFG+IGT besonders hoch. Bei dem LDL-, Gesamtcholesterin- und dem Creatininwert waren keine signifikanten Unterschiede

zwischen den einzelnen Gruppen zu erkennen.

	PTDM (n=10)			IFG (n=7)			IGT (n=23)			IFG+IGT (n=5)			NGT (n=155)		
	MW $\pm$ SA	M	SW	MW $\pm$ SA	M	SW	MW $\pm$ SA	M	SW	MW $\pm$ SA	M	SW	MW $\pm$ SA	M	SW
HbA1c (%) (n=198)	6,6 $\pm$ 0,3	6,6	0,9	5,9 $\pm$ 1	5,7	0,9	5,8 $\pm$ 0,5	5,9	1,6	6,3 $\pm$ 0,6	6,4	1,5	5,6 $\pm$ 0,4	5,6	2,6
Cholesterin (mg/dl) (n=200)	207,4 $\pm$ 46,7	191	136	182,9 $\pm$ 39	191	96	217 $\pm$ 46	208	154	178,4 $\pm$ 32	173	87	200 $\pm$ 47,8	195	257
HDL (mg/dl) (n=128)	55,1 $\pm$ 8,8	57	28	39 $\pm$ 4,5	39,5	11	54,5 $\pm$ 13	52	45	42,5 $\pm$ 7,8	42,5	11	65 $\pm$ 20,1	61	133
LDL (mg/dl) (n=128)	136,7 $\pm$ 41,9	140	104	129,3 $\pm$ 14,5	132	34	146 $\pm$ 31	128	96	94,5 $\pm$ 40	94,5	57	138,7 $\pm$ 33,7	131	211
Triglyceride (mg/dl) (n=199)	260,1 $\pm$ 114,4	265	318	268,9 $\pm$ 169	195	424	246,2 $\pm$ 194	178	868	278,2 $\pm$ 322	162	753	191,8 $\pm$ 157	167	1739
Creatinin (mg/dl) (n=197)	1,9 $\pm$ 0,8	1,7	2,7	1,8 $\pm$ 0,6	1,7	1,5	1,9 $\pm$ 0,9	1,8	4	2 $\pm$ 0,8	1,6	1,9	1,9 $\pm$ 0,7	1,7	3,3
Harnstoff (mg/dl) (n=198)	94,4 $\pm$ 39,8	100,5	109	75,6 $\pm$ 24,2	78	76	85 $\pm$ 49,8	75	218	98,6 $\pm$ 52,1	71	171	70,2 $\pm$ 26,5	67	144

Tabelle 23: Laborparameter bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

	PTDM	IFG	IGT	IFG+IGT	NGT
HbA1c					
≤ 6,0 %	0	5 (71,3%)	13 (61,9%)	2 (40%)	136 (87,7%)
> 6,0 %	10 (100%)	2 (28,7%)	8 (38,1%)	3 (60%)	19 (12,3%)
Gesamtcholesterin					
< 200 mg/dl	6 (60%)	4 (57,1%)	10 (43,5%)	4 (80%)	87 (56,1%)
≥ 200 mg/dl	4 (40%)	3 (42,9%)	13 (56,5%)	1 (20%)	68 (43,9%)
HDL					
M: ≤ 55 mg/dl	3 (42,9%)	3 (75%)	6 (31,6%)	1 (50%)	28 (29,2%)
M: > 55 mg/dl	2 (28,5%)	0	4 (21,1%)	0	32 (33,3%)
W: ≤ 65 mg/dl	1 (14,3%)	1 (25%)	7 (36,8%)	1 (50%)	14 (14,6%)
W: > 65 mg/dl	1 (14,3%)	0	2 (10,5%)	0	22 (22,9%)
LDL					
< 150 mg/dl	4 (57,1%)	4 (100%)	11 (57,9%)	2 (100%)	69 (71,9%)
≥ 150 mg/dl	3 (42,9%)	0	8 (42,1%)	0	27 (28,1%)
Triglyceride					
< 200 mg/dl	4 (40%)	5 (71,3%)	14 (60,9%)	4 (80%)	109 (70,3%)
≥ 200 mg/dl	6 (60%)	2 (28,7%)	9 (39,1%)	1 (20%)	46 (29,9%)
Creatinin					
M: ≥ 1,1 mg/dl	6 (60%)	4 (57,1%)	11 (50%)	3 (60%)	96 (61,9%)
M: < 1,1 mg/dl	0	0	0	0	4 (2,6%)
W: ≥ 0,9 mg/dl	3 (30%)	3 (42,9%)	10 (45,5%)	2 (40%)	53 (34,7%)
W: < 0,9 mg/dl	1 (10%)	0	1 (4,5%)	0	2 (1,3%)
Harnstoff					
13 – 60 mg/dl	3 (30%)	1 (14,3%)	7 (30,4%)	1 (20%)	59 (38,3%)
> 60 mg/dl	7 (70%)	6 (85,7%)	16 (72,7%)	4 (80%)	96 (61,9%)

Tabelle 24: Laborparameter bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT

Zusammenfassend war eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Häufigkeit der Glukoseverwertungsstörungen festzustellen. Dabei waren die weiblichen Patienten im Durchschnitt jünger, jedoch nicht häufiger betroffen. Des Weiteren gab es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen und den Glukoseverwertungsstörungen.

Der diastolische Blutdruckwert war bei den Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen signifikant niedriger.

Die Messung des HbA1c-Werts hatte eine bedeutende Rolle bei der Identifikation der gesunden Probanden, sowie des PTDM, jedoch war diese nicht aussagekräftig bei der Erkennung der restlichen Untergruppen der Glukoseverwertungsstörung.

Auffällig waren weiterhin die Fettstoffwechselstörungen, die die Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen zusätzlich aufwiesen. Hier hatten die Patienten mit normaler Glukosetoleranz signifikant höhere HDL-Cholesterin-, sowie niedrigere Triglyceridwerte.

Bezüglich der Nierenfunktion wiesen die Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen einen signifikant höheren Harnstoffwert auf, wobei sich der Creatininwert im Vergleich zu den Patienten mit normaler Glukosetoleranz nicht unterschied.

4 Diskussion

In dieser prospektiven Querschnittsstudie mit 200 nierentransplantierten Patienten wurden Risikofaktoren für einen Posttransplantations-Diabetes mellitus festgehalten und überprüft. Es wurden folgende Risikofaktoren erfasst: Geschlecht, Alter bei Nierentransplantation, Alter bei Testdurchführung, BMI, Nikotinkonsum, Anzahl der Transplantationen, Spenderquelle, Ursachen für die Niereninsuffizienz, Abstoßungsreaktionen, eingenommene Medikamente, Blutdruck sowie verschiedene Laborparameter wie HbA1c, Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Creatinin und Harnstoff. Das Patientenkollektiv wurde zunächst in 2 Gruppen aufgeteilt und diese miteinander verglichen: Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen wurden Patienten mit normaler Glukosetoleranz gegenübergestellt. Anschließend haben wir die Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen genauer betrachtet, in PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT aufgeteilt und den Patienten mit normaler Glukosetoleranz gegenübergestellt.

Bei unserer Untersuchung lag der Anteil der Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen bei 22,5%, wobei es sich in insgesamt 5% der Fälle um einen Posttransplantations-Diabetes handelte. Dies entspricht der Häufigkeit in der Literatur, die zwischen 2% und 53% angegeben wurde [Davidson 2003, Ducloux 2005, Kamar 2006, Marin 2005, Cosio 2008].

Zunächst hat sich das Alter zum Zeitpunkt der Nierentransplantation als ein signifikanter Risikofaktor herausgestellt. Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen waren im Durchschnitt $53,1 \pm 11,8$ Jahre alt (NGT $43,4 \pm 12,8$ Jahre). Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation wurde in vielen Studien als ein Risikofaktor für die Entstehung des PTDM angegeben [Weir 1999, Mathew 2003, Hjelmesaeth 2001b, Hjelmesaeth 2006]. Insbesondere Patienten über 40 Jahre wurden als gefährdet angesehen. Im Gegensatz dazu haben Sulanc et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entstehung des PTDM gefunden. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die behandelten Patienten im Durchschnitt über 40 Jahre alt waren und ein möglicher Alterseffekt dadurch verdeckt wurde [Sulanc 2005]. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, da das Patientenkollektiv mit einer normalen Glukosetoleranz im Durchschnitt mit $43,4 \pm 12,8$ Jahren zum Zeitpunkt der Nierentransplantation ca. 10 Jahre jünger war als das Patientenkollektiv mit einer Glukoseverwertungsstörung. Somit waren unsere Patienten eindeutig älter als 40 Jahre, und es war dennoch ein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz einer Glukoseverwertungsstörung festzustellen.

Die Altersverteilung bei beiden Geschlechtern hat in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Glukoseverwertungsstörung gehabt. Insgesamt waren die weiblichen Teilnehmer jünger (ca. 48 vs. 52 Jahre). Demzufolge waren auch bei der Betrachtung des Patientenkollektivs

mit Glukoseverwertungsstörungen die weiblichen Teilnehmer im Durchschnitt 6,5 Jahre jünger. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. Hierzu haben wir in der Literatur keinen Vergleich gefunden.

In einigen Studien wurde das männliche Geschlecht als ein Risikofaktor für Glukoseverwertungsstörungen angesehen [Shah 2006, Marin 2005, Foo 2004, Cosio 2005, Eckhard 2009, Gomes 2009, Ghafari 2010]. In unserer Studie war der Anteil der weiblichen Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen höher als der der männlichen Patienten. Hieraus ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Obwohl die Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen zu einem etwas höheren BMI-Wert tendierten ($25,9 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$), war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant im Vergleich zu den Patienten mit normaler Glukosetoleranz ($25,1 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$). Dies wurde auch in der Literatur bestätigt [Montori 2002]. Dort wurde der Grund für die mangelnde Signifikanz damit begründet, dass adipöse Patienten unterrepräsentiert waren. Dies war bei unserer Untersuchung nicht der Fall, da 40,5% einen BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 aufwiesen, und 10,5% über 30 kg/m^2 . Andererseits ist der BMI kein Maß für den intraabdominalen Körperfettanteil, der als Risikofaktor eine größere Bedeutung bei der Entstehung metabolischer Störungen haben könnte [Montori 2002]. In der Mehrzahl der Studien wurde ein hoher BMI-Wert mit der Entwicklung des PTDM positiv korreliert [Cosio 2001, Davidson 2004, Rangel 2004, Sezer 2006, Shah 2006].

In dieser Studie konnte zunächst kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Cyclosporin bzw. Tacrolimus und der Entwicklung einer Glukoseverwertungsstörung festgestellt werden. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass 27% der Patienten mit einer Einnahme von Tacrolimus eine Glukoseverwertungsstörung entwickelt haben, während es bei der Einnahme von Cyclosporin nur 20,5% waren. Diese Tendenz wurde auch in der Literatur bestätigt. In einer Studie von Araki et al. entwickelten 7,6% der mit Cyclosporin behandelten Patienten einen PTDM, während es bei dem mit Tacrolimus behandelten Patientenkollektiv 11,7% waren [Araki 2006]. Pirsch et al. haben 1997 bei 20% der mit Tacrolimus behandelten Patienten einen PTDM erkannt, während es bei den mit Cyclosporin behandelten Patienten nur 4% waren [Pirsch 1997]. Diese Tendenz bestätigte auch die DIRECT-Studie von 2007. Hier entwickelten 26% einen PTDM oder eine IFG bei Einnahme von Cyclosporin nach 6 Monaten, während es in der Tacrolimusgruppe 33,6% waren. Schwerwiegende Komplikationen wie eine akute Abstoßungsreaktion, Transplantatversagen oder Tod traten in der Cyclosporingruppe nach 6 Monaten in 12,8% der Fälle auf, während es in der Tacrolimusgruppe nur 9,8% waren. Des Weiteren benötigte die Cyclosporingruppe mit Glukoseverwertungsstörungen insgesamt weniger antidiabetische Medikation, hatte niedrigere HbA1c-Werte, und die Insulinsekretion war insgesamt höher als bei

den Patienten in der Tacrolimusgruppe [DIRECT 2007].

Von den 10 Patienten mit PTDM in unserer Untersuchung wurden 7 mit Tacrolimus behandelt. Diese Entwicklung schien die Tendenz in der Literatur zu bestätigen, in der angenommen wurde, dass Tacrolimus bis zu einen 5fach höheren diabetogenen Effekt aufweist als Cyclosporin und somit einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines PTDM darstellt [Pirsch 1997, Kasiske 2003, Mayer 1997, Knoll 1999]. Andererseits wird vermutet, dass Tacrolimus mit einer signifikanten Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens im Zusammenhang steht. Ein Vergleich hat ergeben, dass die Transplantathalbwertszeit bei Tacrolimus etwa 14 Jahre beträgt, während Cyclosporin mit einer Transplantathalbwertszeit von etwa 9 Jahren angegeben ist [Mayer 1997, Gjertson 1996]. Andere Studien fanden eine signifikante Reduktion der Anzahl an akuten Abstoßungsreaktionen bei Verwendung von Tacrolimus, welche in einem Zusammenhang mit der Langzeitüberlebensrate des Transplantats stehen [Knoll 1999, Matas 1994]. Das höhere Risiko eines PTDMs einerseits, das geringere Risiko einer akuten Transplantatabstoßung und eine höhere Transplantatüberlebenszeit andererseits, müssen bei der Verabreichung von Tacrolimus als immunsupprimierende Therapie in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Cyclosporin und Glukokortikoiden wurde in einigen Studien als problematisch dargestellt. Es wird vermutet, dass Cyclosporin das CY-P450 hemmt und somit zu einem erhöhten Glukokortikoidspiegel im Blut führt, welches die Inzidenz des PTDM steigert [Weir 1999]. In unserer Studie konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Dies kann mit der geringen Steroiddosis zusammenhängen, die unsere Patienten im Durchschnitt erhielten. Sie lag bei $4,3 \pm 2,7$ mg. Es konnte keine Assoziation zwischen dem PTDM und der Höhe der Steroiddosis festgestellt werden. Gründe dafür könnten auch in der oralen Verabreichungsform liegen. In einer Studie von Vesco et al. konnte bei einer oralen Steroid-Erhaltungstherapie kein diabetogener Effekt gefunden werden, während eine intravenöse Bolusverabreichung durchaus stark mit einem PTDM assoziiert werden konnte [Vesco 1996]. Sulanc et al. haben zwei Patientengruppen untersucht. Die erste Gruppe wurde mit Tacrolimus und Rapamycin, die zweite Gruppe mit MMF, Cyclosporin und Glukokortikoiden behandelt. Sie konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines PTDM und der Einnahme von Glukokortikoiden erkennen [Sulanc 2005]. Andererseits haben u. a. Hjelmesaeth et al. wiederholt bestätigt, dass die Einnahme von Kortikosteroiden dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko für PTDM assoziiert ist [Hjelmesaeth 2001a, Hjelmesaeth 2001c].

In der DIRECT-Studie wurde die Höhe der Steroiddosis bei der Cyclosporingruppe positiv mit der Entwicklung einer Glukoseverwertungsstörung assoziiert, während in der Tacrolimusgruppe die Dosierung keine Rolle spielte [DIRECT 2007].

In unserer Studie war die pathologische Glukosetoleranz nach Nierentransplantation mit einem

deutlich abgesenkten HDL-Cholesterinspiegel und einem erhöhten Triglyceridspiegel assoziiert. Dies hat sich als ein wichtiger Risikofaktor für ischämische Geschehen in der Literatur herausgestellt. Es wurde häufig beobachtet, dass erhöhtes LDL-Cholesterin und gesenktes HDL-Cholesterin eine ischämische Erkrankung bei Patienten mit Nierentransplantation vorhersagen können [Holdaas 2003, Lentine 2005, Kasiske 1996].

In einer älteren Studie wurde von Sumrani et al. ein negativer Einfluss der Leichenspende auf die Entwicklung des PTDM gefunden. 14% der Patienten mit einer Leichenspende vs. 5,3% mit einer Lebendspende entwickelten einen PTDM [Sumrani 1991]. In der vorliegenden Studie haben wir jedoch keinen Zusammenhang gefunden. Dies kann mit der geringen Anzahl an Lebendtransplantationen zusammenhängen, da es sich nur bei 14% aller Transplantationen um Lebendspenden gehandelt hat. Auch Madhav et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Leichen- und Lebendspende finden [Madhav 2010], während eine Leichenspende als nicht modifizierbarer Risikofaktor in anderen Studien gesehen wurde [Eckhard 2009, Gomes 2009]. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurde bei allen Patienten das Serumcreatinin gemessen. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit und denen ohne Glukoseverwertungsstörungen. Bei der Betrachtung der Patienten mit einem PTDM gab es keine signifikant höheren Creatininwerte. Somit muss bei dieser Herangehensweise darauf geschlossen werden, dass Patienten mit einem PTDM keine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen. Miles et al. haben in einer Studie festgestellt, dass die Nierenfunktion, gemessen am Serumcreatinin, 5 Jahre nach Transplantation bei Patienten mit PTDM eindeutig schlechter war. Zum Teil wurde dieses auch durch eine Nierenbiopsie bestätigt [Miles 1998]. In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen einer schlechten Nierenfunktion nach Transplantation und dem PTDM finden. Dieses lag möglicherweise an der kurzen Erkrankungsdauer. Wir gehen davon aus, dass alle 10 Patienten mit einem PTDM weniger als 2,5 Jahre an Diabetes erkrankt waren, da eine diabetische Stoffwechsellage vor Transplantation nicht bekannt war und der Zeitraum zwischen Transplantation und OGT-Test nicht länger als 2,5 Jahre betrug. Eine diabetische Nephropathie entwickelt sich, wie alle anderen diabetischen Komplikationen, meist innerhalb mehrerer Jahre und ist u. U. deshalb bei unseren Patienten noch nicht durch die Messung des Serumcreatinins darstellbar. In einer Studie von Madhav et al. konnte eine schlechtere Nierenfunktion nur anhand der eingeschränkteren glomerulären Filtrationsrate (GFR) diagnostiziert werden, wobei der Creatininwert nicht erhöht war [Madhav 2010]. Die GFR wurde jedoch in unserer Studie nicht erfasst.

Von den gemessenen harnpflichtigen Substanzen war der Harnstoff bei den Patienten mit Glukoseverwertungsstörung erhöht ($87,2 \pm 44$ mg/dl vs. $70,2 \pm 26,5$ mg/dl). Diese Erhöhung könnte

dadurch erklärt werden, dass ein Insulinmangel bei einem unerkannten Diabetes Typ 2 häufig zu einem Katabolismus des Protein-Stoffwechsels führt [Berger 2000(4), S.455].

Ein Vergleich zwischen dem systolischen Blutdruck im Patientenkollektiv hat keine signifikanten Unterschiede ergeben. Interessant war das Ergebnis beim Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte. Hier wiesen die Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen niedrigere Werte auf als die restlichen Patienten. Allerdings handelte es sich bei dieser Untersuchung um eine Punktmessung, ohne Berücksichtigung der Einstellungsqualität der antihypertensiven Medikation im Langzeitverlauf. Eine Hypertonie hätte bei den Patienten mit PTDM als Zeichen der makrovaskulären Angiopathie erwartet werden können. Eine 24-Stundenmessung wäre sicherlich aussagekräftiger gewesen.

40% der Patienten mit einem PTDM wären in unserer Studie bei einer alleinigen Durchführung des Nüchternblutzuckertests initial nicht als solche erkannt worden. Hierbei befand sich der Nüchternblutzuckerwert zwar im Rahmen einer Glukoseverwertungsstörung, ein Diabetes mellitus, wäre jedoch nicht angezeigt worden. Erst durch die Bestimmung des 2-Stunden-Wertes ist die Erkrankung erkannt worden.

Der HbA1c-Wert war in unserer Studie bei den Patienten mit einer Glukoseverwertungsstörung mit $6,0 \pm 0,6\%$ vs. $5,6 \pm 0,4\%$ signifikant höher. Dennoch wurden 20 Patienten mit einer Glukoseverwertungsstörung nicht erkannt. Dies entspricht ca. 45%. Jedoch lagen alle Patienten mit einem PTDM oberhalb der Grenze von 6,0%. Somit wurde die Behauptung bestätigt, dass die Sensitivität des HbA1c-Tests höher war als eine alleinige Messung des Nüchternblutzuckerwertes. Daher sollte dieser Parameter nicht nur im Verlauf einer diabetischen Erkrankung, sondern auch bei der Diagnose des PTDM und DM in Erwägung gezogen werden. Insbesondere ist er mit weniger Aufwand verbunden, da eine Nüchternphase nicht eingehalten werden muss und eine zweistündige Wartezeit vermieden werden kann. Allerdings ist die Bestimmung des Werts kostenintensiver [Hoban 2006].

Langfristig wurde der PTDM in der Literatur bisher mit einem höheren Risiko für ischämische Geschehen, schwerwiegende Infektionen, Transplantatversagen und einer geringeren Überlebensrate assoziiert [Kasiske 2003, Miles 1998, Ducloux 2005, Lentine 2005]. In einer Studie von Hjelmessaeth et al. wurde das 8-Jahresüberleben bei nierentransplantierten Patienten untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass Patienten ohne PTDM oder DM die beste Überlebensrate (80%) aufwiesen. In der PTDM-Gruppe waren es 63%. Patienten mit einem DM vor der Transplantation hatten mit 29% die schlechteste Überlebensrate. Die Inzidenz für Herzinfarkt (major cardiac event) war bei den nicht-diabetischen Patienten mit 11% eindeutig niedriger, als bei den Patienten mit PTDM und DM (20%). Es hat sich ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für Herzinfarkte bei Patienten

mit PTDM und DM herausgestellt. Die Gründe für die erhöhte Mortalität waren jedoch unterschiedlich. Patienten mit PTDM hatten eine signifikant höhere Inzidenz an kardiovaskulärer und infektionsbedingter Mortalität [Hjelmesaeth 2006].

In unserem Patientenkollektiv haben 24,4% der Patienten mit einer Glukoseverwertungsstörung eine akute Abstoßungsreaktion erlitten. Für Patienten mit normaler Glukosetoleranz traf dies in nur 12,3% der Fälle zu. Betrachtete man den Anteil der Patienten mit einem manifesten PTDM, so konnte festgestellt werden, dass 30% eine akute Abstoßungsreaktion aufwiesen. Eine ähnliche Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen bei Patienten mit PTDM haben auch Kuypers et al. in ihrem Patientenkollektiv festgestellt. Hier hatten 31,4% der Patienten mit PTDM mindestens eine akute Abstoßungsreaktion erlitten, während es bei dem Patientenkollektiv mit normaler Glukosetoleranz nur 27,4% waren [Kuypers 2008]. Bei Sezer et al. wurde, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, kein signifikanter Unterschied bezüglich der Diagnose PTDM und akuten Abstoßungsreaktionen gefunden. 34,3% der Patienten mit PTDM vs. 42,3% der Patienten mit normaler Glukosetoleranz erlitten Abstoßungsreaktionen [Sezer 2006].

4.1 Einschränkungen dieser Studie

In unserer Studie wurden alle Patienten mit einem bekannten Diabetes vor der Nierentransplantation ausgeschlossen. Es fand jedoch kein oraler Glukosetoleranztest vor der Nierentransplantation statt. Somit konnte eine metabolische Störung vor Transplantation nur durch eine Beschwerdefreiheit, der fehlenden Diagnose der diabetischen Glomerulopathie, sowie erhöhter Blutzuckerwerte während des stationären Aufenthaltes unmittelbar nach Nierentransplantation ausgeschlossen werden.

Die Risikowahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines PTDM schien in den ersten sechs Monaten nach Nierentransplantation am schnellsten anzuwachsen und stieg anschließend langsam, aber kontinuierlich an. Studien beobachteten ihre Patienten häufig nur für einige Monate. Dadurch konnte die über Jahre ansteigende Inzidenz nicht festgehalten werden. So haben Cosio et al. beobachtet, dass die kumulativen Häufigkeiten für 1, 3, 5, 10 und 15 Jahre 7,1%, 10,4%, 13,2%, 20,5% und 29,8% betrugen, wobei der stärkste Anstieg innerhalb der ersten 6 Monate stattfand (5,9%) [Cosio 2001]. Bei unserer Untersuchung wurden die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Nierentransplantation betrachtet. Daher wäre ein direkter Vergleich der Entwicklung eines PTDM nicht aussagekräftig, wenn ein Patientenkollektiv mit einem OGT-Test wenige Monate nach Transplantation mit einem Kollektiv verglichen wird, das einem Test mehrere Jahre nach Transplantation unterzogen wurde. Da der PTDM häufig eine temporäre Stoffwechselstörung darstellt, wäre es aussagekräftiger, die Glukosewerte bei allen Patienten zum gleichen Zeitpunkt

nach Nierentransplantation zu messen und diese nach einem bestimmten Zeitraum zu wiederholen. Eine weitere Einschränkung, die sich hieraus ergibt, ist, dass keine Kenntnis darüber besteht, zu welchem Zeitpunkt die pathologische Stoffwechsellaage entstanden ist. Dazu hätten kontinuierliche Blutzuckermessungen stattfinden müssen, die ab Nierentransplantation beginnend in einem regelmäßigen Abstand durchgeführt hätten werden müssen, wie in den Richtlinien von Davidson et al. empfohlen [Davidson 2004].

Mit dieser Einschränkung stellten wir bei unseren Patienten in den ersten 6 Monaten den höchsten Anstieg für PTDM fest. 30% der Patienten mit PTDM befanden sich in diesem Zeitraum als der Diabetes bei ihnen diagnostiziert wurde. Bei der Betrachtung der Patienten mit Glukoseverwertungsstörungen aber ohne PTDM wurden nur 5% in den ersten 6 Monaten diagnostiziert. Nach 1, 2, 4, 6 und 10 Jahren waren es 25%, 40%, 68,5%, 71,4%, 94,3%. Diese Zahlen sollten vorsichtig interpretiert werden, da sie keine Aussagekraft bezüglich der Inzidenz der Glukoseverwertungsstörung haben, sondern nur die Zeitpunkte festhalten, zu denen die Erkrankung festgestellt wurde.

5 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Betrachtet wurden 200 Patienten der Transplantationsambulanz der „Klinik der Nephrologie und Rheumatologie“ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Unter Verwendung eines standardisierten oralen Glukosetoleranztests wurden die Prävalenz eines manifesten Diabetes mellitus und anderweitiger Glukoseverwertungsstörungen, sowie die diagnostische Wertigkeit des HbA1c-Parameters bestimmt.

Darüber hinaus wurde nach Risikofaktoren für die Entwicklung einer Glukoseverwertungsstörung nach Nierentransplantation gesucht. Strenge Ein- bzw. Ausschlusskriterien sollten potentielle Störgrößen auf die Testergebnisse minimieren. Die methodische Vorgehensweise wurde an die Richtlinien der Konsensuskonferenz zur Diagnostik eines PTDM von 2003 angelehnt.

Insgesamt konnte bei 22,5% der untersuchten Patienten eine Glukoseverwertungsstörung festgestellt werden. Dabei traten ein manifester PTDM in 5% der Fälle, ein IFG in 3,5%, ein IGT in 11,5%, sowie eine Kombination von IFG+IGT in 2,5% der Fälle auf. Im Vergleich zur bekannten Literatur wurde ein manifester PTDM mit 5% deutlich weniger häufig diagnostiziert. Die Ursache hierfür könnte in den von uns ausgewählten strengen Ein- bzw. Ausschlusskriterien liegen.

Der HbA1c-Wert zeigte eine hohe Sensitivität bei der Diagnose eines PTDM. So hatten alle Patienten mit manifestem Diabetes einen Wert oberhalb des Normbereiches. Patienten mit anderweitigen Glukoseverwertungsstörungen wurden jedoch durch den HbA1c-Wert nicht erkannt. Anhand unserer Ergebnisse erscheint für klinische Zwecke eine regelmäßige Bestimmung des HbA1c-Wertes als Screeningmethode für einen manifesten PTDM unter Vermeidung eines oralen Glukosetoleranztestes ausreichend.

Wie bereits andere Autoren konnten auch wir eine positive Korrelation zwischen dem Probandenalter und der Anzahl an akuten Abstoßungsreaktionen mit der Diagnose einer Glukoseverwertungsstörung finden.

Patienten mit pathologischem Testergebnis zeigten auch signifikant häufiger Störungen des Fettstoffwechsels als Zeichen des insgesamt erhöhten kardiovaskulären Risikos dieser Patientengruppe.

Passagere Dosiserhöhungen von Steroiden und Calcineurininhibitoren, z.B. im Rahmen unklarer Funktionsverschlechterungen des Transplantates, könnten das Resultat eines oralen Glukosetoleranztests beeinflussen. Daher erfolgten alle Messungen nur bei Patienten mit stabiler Transplantatfunktion unter immunsuppressiver Erhaltungstherapie.

Auch in unserem Kollektiv zeigte sich die bekannte stärkere diabetogene Wirkung von Tacrolimus

im Vergleich zu Cyclosporin. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nur bei der Diagnose eines manifesten PTDM und konnte bei den anderen Glukoseverwertungsstörungen möglicherweise durch ein zu kleines Probandenkollektiv nicht nachgewiesen werden.

6 Literaturverzeichnis

- [Aker 1998]: Cardiovascular Risk Factors and Diseases after renal Transplantation, Aker, S. et al., Int Urol Nephrol. 1998: Vol. 30(No. 6); 777 – 788
- [Allamani 2010]: Posttransplantation Diabetes mellitus: a long-term retrospective cohort Study, Allamani, M. et al., Transplant Proc. 2010: Vol. 42(No. 10); 4378 – 4383
- [Araki 2006]: Posttransplant Diabetes mellitus in Kidney Transplant Recipients receiving Calcineurin or mTOR Inhibitor Drugs, Araki, M. et al., Transplantation. 2006: Vol. 81(No. 3); 335 – 341
- [Armstrong 2006]: Should an Oral Glucose Tolerance Test be performed routinely in all renal Transplant Recipients?, Armstrong, K. A. et al., Clin J Am Soc of Nephrol. 2006: Vol. 1(No. 1); 100 – 108
- [Berger 2000(2)]: Diabetes mellitus, 545; Berger, M., Urban & Fischer, 2. Auflage, 2000; ISBN: 3-437-21660-0
- [Berger 2000(2a)]: Diabetes mellitus, 378; Berger, M., Urban & Fischer, 2. Auflage, 2000; ISBN: 3-437-21660-0
- [Berger 2000(3)]: Diabetes mellitus, 52 ff.; Berger, M., Urban & Fischer, 2. Auflage, 2000; ISBN: 3-437-21660-0
- [Berger 2000(4)]: Diabetes mellitus, 455; Berger, M., Urban & Fischer, 2. Auflage, 2000; ISBN: 3-437-21660-0
- [Blume 2001]: Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus prevents Transplant Function Loss due to acute Steroid-resistant or chronic Rejection in renal Allograft Recipients, Blume, C. et al., Transplant Proc. 2001: Vol. 33(No. 7-8); 3161 – 3163
- [Bouchta 2005]: Conversion from Tacrolimus to Cyclosporin is associated with a significant Improvement of Glucose Metabolism in Patients with New-Onset Diabetes mellitus after renal Transplantation, Bouchta, N. B. et al., Transplant Proc. 2005: Vol. 37(No. 4); 1857 – 1860
- [Briggs 2001]: Causes of Death after renal Transplantation, Briggs J. D. et al., Nephrol Dial Transplant. 2001: Vol. 16(No. 8); 1545 – 1549
- [Cavaille-Coll 1998]: Commentary on a Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine for Immunosupp. after cadaveric renal Transplantation, Cavaille-Coll, M. W. et al., Transplantation.

1998: Vol. 65(No. 1); 142 – 144

- [Cosio 2001]: Post - Transplant Diabetes mellitus: Increasing Incidence in renal Allograft Recipients transplanted in recent Years, Cosio, F. G. et al., Kidney Int. 2001: Vol. 59(No. 2); 732 – 737
- [Cosio 2005]: New onset Hyperglycemia and Diabetes are associated with increased cardiovascular Risk after Kidney Transplantation, Cosio, F. G. et al., Kidney Int. 2005: Vol. 67(No. 6); 2415 – 2421
- [Cosio 2008]: Patient Survival and cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: The Challenge of Diabetes, Cosio, F. G. et al., Am J Transplant. 2008: Vol. 8(No. 3); 593 – 599
- [Davidson 2003]: New-Onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines, Davidson, J. et al., Transplantation. 2003: Vol. 75(10 Suppl); SS3 – SS24
- [Davidson 2004]: New-Onset Diabetes after Transplant. -2003 Internat. Consensus Guidelines-, Davidson, J. A. et al., Diabetes Care. 2004: Vol. 27(No. 3); 805 – 812
- [DDG 2008]: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus, Kerner, W., Brückel, J., Diabetologie, Georg Thieme Verlag KG. 2008: Vol. 3(Suppl 2); S131 – S133
- [DDG 2010]: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus, Kerner, W., Brückel, J., Diabetologie, Georg Thieme Verlag KG. 2010: Vol. 5(Suppl 2); S107 – S192
- [DIRECT 2007]: Results of an international, randomized Trial comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine versus Tacrolimus, Vincenti, F. et al., Am J Transplant. 2007: Vol. 7(No. 6); 1506 – 1514
- [Ducloux 2005]: Posttransplant Diabetes Mellitus and atherosclerotic Events in renal Transplant Recipients: a prospective Study, Ducloux, D. et al., Transplantation. 2005: Vol. 79(No. 4); 438 – 443
- [Duijnhoven 2001]: Influence of Tacrolimus on Glucose Metabolism before and after renal Transplantation, Duijnhoven, E. M. van et al., J Am Soc Nephrol. 2001: Vol. 12(No. 3); 583 – 588
- [Duijnhoven 2002]: Glucose Metabolism in the first 3 Years after renal Transplantation in Patients receiving Tacrolimus versus Cyclosporine - based Immunosuppression, Duijnhoven, E. M.

- van et al., J Am Soc Nephrol. 2002: Vol. 13(No. 1); 213 - 220
- [Eckhard 2009]: New-onset Diabetes mellitus after renal Transplantation, Eckhard, M. et al., Transplant Proc. 2009: No. 41(Vol. 6); 2544 – 2545
- [Foo 2004]: Risk Factors and Incidence of posttransplant Diabetes mellitus in renal Transplant Recipients, Foo, S.-M. et al., Transplant Proc. 2004: Vol. 36(No. 7); 2139 – 2140
- [Gelens 2008]: Glucose Metabolism before and after Conversion from Cyclosporine Microemulsion to Tacrolimus in stable renal Recipients, Gelens, M. A. et al., Nephrol Dial Transplant. 2008: Vol. 23(No. 2); 701 – 706
- [Ghafari 2010]: Post-transplantation Diabetes mellitus; Frequency and related Risk Factors: a single center study, Ghafari, A. et al., Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010: Vol. 21(No. 5); 842 – 845
- [Gillison 1991]: Inhibition by Cyclosporine of Insulin Secretion - a Beta cell-specific Alteration of Islet Tissue Function, Gillison, S. L. et al., Transplantation. 1991: Vol. 52(No. 5); 890 – 895
- [Gjertson 1996]: The relative Effects of FK506 and Cyclosporine on short- and long- term Kidney Graft Survival, Gjertson, D. W. et al., Transplantation. 1996: Vol. 60(No. 12); 1384 – 1388
- [Gomes 2009]: Post-transplant Diabetes mellitus, Gomes, M. B. et al., Diabetol Metab Syndr. 2009: Vol. 1(No. 1); 1 – 4
- [Hagen 2003]: A 6-year Prospective Study on New Onset Diabetes Mellitus, Insulin Release and Insulin Sensitivity in renal Transplant Recipients, Hagen, M. et al., Nephrol Dial Transplant. 2003: Vol. 18(No. 10); 2154 – 2159
- [Heisel 2004]: New Onset Diabetes mellitus in Patients receiving Calcineurin Inhibitors: A systematic Review and Meta-Analysis, Heisel, O. et al., Am J Transplant. 2004: Vol. 4(No. 4); 583 – 595
- [Heit 2006]: Calcineurin/NFAT Signaling regulates pancreatic β -cell Growth and Function, Heit, J. J. et al., Nature. 2006: Vol. 443(No. 7109); 345 – 349
- [Hjelmsaeth 1997]: Glucose Intolerance after renal Transplantation depends upon Prednisolone Dose and Recipient Age, Hjelmsaeth, J. et al., Transplantation. 1997: Vol. 64(No. 7); 979 – 983
- [Hjelmsaeth 2001a]: Insulin Resistance after renal Transplantation, Hjelmsaeth, J. et

- al., Diabetes Care. 2001: Vol. 24(No. 12); 2121 – 2126
- [Hjelmesaeth 2001b]: Metabolic cardiovascular Syndrome after renal Transplantation, Hjelmesaeth, J. et al., Nephrol Dial Transplant. 2001: Vol. 16(No. 5); 1047 – 1052
- [Hjelmesaeth 2001c]: Tapering off Prednisolone and Cyclosporin the first Year after renal Transplantation: The Effect on Glucose Tolerance, Hjelmesaeth, J. et al., Nephrol Dial Transpl. 2001: Vol. 16(No. 4); 829 – 835
- [Hjelmesaeth 2006]: The Impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation Diabetes mellitus on Survival and major cardiac Events, Hjelmesaeth, J. et al., Kidney Int. 2006: Vol. 69(No. 3); 588 – 595
- [Hoban 2006]: Utility of HbA1c in the Detection of subclinical post renal Transplant Diabetes, Hoban, R. et al., Transplantation. 2006: Vol. 81(No. 3); 379 – 383
- [Holdaas 2003]: Effect of Fluvastatin on cardiac Outcomes in renal Transplant Recipients: a Multicentre, randomised, placebo-controlled Trial, Holdaas, H. et al., Lancet. 2003: Vol. 361(Issue 9374); 2024 – 2031
- [Hooff 2005]: Tacrolimus and posttransplant Diabetes mellitus in renal Transplantation, Hooff, J. P. et al., Transplantation. 2005: Vol. 79(No. 11); 1465 – 1469
- [HOPE 2000]: Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on cardiovascular Events in high-risk Patients, Yusuf, S. et al., N Engl J Med. 2000: Vol. 342(No. 3); 145 – 153
- [IDF 2005]: IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, 2005, <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>
- [Jardine 2005]: Cardiovascular Risk and renal Transplantation: Post Hoc Analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study, Jardine, A. G. et al., Am J Kidney Dis. 2005: Vol. 46(No. 3); 529 – 536
- [Jensik 1998]: Tacrolimus (FK506) in Kidney Transplantation: Three-year Survival Results of the US Multicenter, randomized, comparative Trial, Jensik, S. C. et al., Transplant Proc. 1998: Vol. 30(No. 4); 1216 – 1218

- [Kamar 2006]: New Onset Diabetes mellitus Incidence and Risk Factors in Kidney Transplantation: Results of the observational Cross-Sectional Study Diapason, Kamar, N. et al., Transplant Proc. 2006: Vol. 38(No. 7); 2295 – 2297
- [Kasiske 1996]: Cardiovascular Disease after renal Transplantation, Kasiske, B. L. et al., J Am Soc Nephrol. 1996: Vol. 7(No. 1); 158 – 165
- [Kasiske 2000]: Explained and unexplained ischemic Heart Disease Risk after renal Transplantation, Kasiske, B. L. et al., J Am Soc Nephrol. 2000: Vol. 11(No. 9); 1735 – 1743
- [Kasiske 2001]: Epidemiology of cardiovascular Disease after renal Transplantation, Kasiske, B. L. et al., Transplantation. 2001: Vol. 72(6 Suppl); 5 – 8
- [Kasiske 2003]: Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States, Kasiske, B. L. et al., Am J Transplant. 2003: Vol. 3(No. 2); 178 – 185
- [Knoll 1999]: Tacrolimus versus Cyclosporin for Immunosuppression in renal Transplantation: Meta-analysis of randomised Trials, Knoll, G. A. et al., BMJ. 1999: Vol. 318(No. 7191); 1104 – 1107
- [Kuypers 2008]: Early clinical Assessment of Glucose Metabolism in renal Allograft Recipients: Diagnosis and Prediction of post-transplant Diabetes mellitus (PTDM), Kuypers, D. R. J. et al., Nephrol Dial Transplant. 2008: Vol. 23(No. 6); 2033 – 2042
- [Lentine 2005]: Incidence and Predictors of myocardial Infarction after Kidney Transplantation, Lentine, K. L. et al., J Am Soc Nephrol. 2005: Vol. 16(No. 2); 496 – 506
- [Madhav 2010]: Posttransplant Diabetes mellitus: Analysis of Risk Factors, Effects on biochemical Parameters and Graft Function 5 Years after renal Transplantation, Madhav, D. et al., Transplant Proc. 2010: No. 42(Vol. 10); 4069 – 4071
- [Marin 2005]: Factors influencing the Onset of Diabetes mellitus after Kidney Transplantation, Marin, M. et al., Transplant Proc. 2005: Vol. 37(No. 4); 1851 – 1856
- [Matas 1994]: The Impact of an acute Rejection Episode on long-term renal Allograft Survival (t1/2), Matas, A. J. et al., Transplantation. 1994: Vol. 57(No. 6); 857 – 859

- [Mathew 2003]: Post-transplant Hyperglycaemia: a Study of Risk Factors, Mathew, J. T. et al., *Nephrol Dial Transplant*. 2003: Vol. 18(No. 1); 164 – 171
- [Mayer 1997]: Multicenter randomised Trial comparing Tacrolimus and Cyclosporine in the Prevention of renal Allograft Rejection: A Report of the Europ. Tacrolimus Multicenter renal Study Group, Mayer, A. D. et al., *Transplantation*. 1997: Vol. 64(No. 3); 436 – 443
- [Miles 1998]: Diabetes Mellitus after renal Transplantation, Miles, A. M. V. et al., *Transplantation*. 1998: Vol. 65(No. 3); 380 – 384
- [Miller 1997]: FK 506 in Kidney Transplantation: Results of the U.S.A. randomized comparative Phase III Study Group, Miller, J. et al., *Transplant Proc*. 1997: Vol. 29(No. 1-2); 304 – 305
- [Montori 2002]: Posttransplantation Diabetes - A systematic Review of the Literature, Montori, V. M. et al., *Diabetes Care*. 2002: Vol. 25(No. 3); 583 – 592
- [Mora 2005]: Post-transplantation Diabetes mellitus, Mora, P. F. et al., *Am J Med Sci*. 2005: Vol. 329(No. 2); 86 – 94
- [Nawroth 1999]: Kompendium Diabetologie, 123; Nawroth, P. P. (Hrsg.), Springer, 1. Auflage, 1999; ISBN: 3-540-64899-2
- [Neylan 1998]: Racial Differences in renal Transplantation after Immunosuppression with Tacrolimus vs. Cyclosporine, Neylan, J. F. et al., *Transplantation*. 1998: Vol. 65(No. 4); 515 – 523
- [Osei 1999]: Insulin Resistance and systemic Hypertension, Osei, K. et al., *Am J Cardiol*. 1999: Vol. 84(No. 1(Suppl. 1A)); 33J – 36J
- [Parikh 2003]: Obesity as an Independent Predictor of posttransplant Diabetes mellitus, Parikh, C. R. et al, *Transplant Proc*. 2003: Vol. 35(No. 8); 2922 – 2926
- [Pietrzak-Nowacka 2010]: HLA-B27 is a Potential Risk Factor for Posttransplantation Diabetes mellitus in autosomal dominant Polycystic Kidney Disease Patients, Pietrzak-Nowacka, M. et al., *Transplant Proc*. 2010: Vol. 42(No. 9); 3465 – 3470
- [Pirsch 1997]: A Comparison of Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine for Immunosuppression after cadaveric renal Transplantation, Pirsch, J. D. et al., *Transplantation*. 1997: Vol. 63(No. 7); 977 – 983

- [Rangel 2004]: Risk Factors for the Development of posttransplantation Diabetes mellitus in simultaneous Pancreas and Kidney Recipients, Rangel, E. B. et al., Transplant Proc. 2004: Vol. 36(No. 4); 982 – 983
- [Reaven 1996]: Hypertension and associated metabolic Abnormalities: The Role of Insulin Resistance and the sympathoadrenal System, Reaven, G. M. et al., N Engl J Med. 1996: Vol. 334(No. 6); 374 – 381
- [Robertson 1986]: Cyclosporin-induced Inhibition of Insulin Secretion in isolated Rat Islets and HIT Cells, Robertson, R. P. et al., Diabetes. 1986: Vol. 35(No. 9); 1016 – 1019
- [Sato 2003]: Diabetes mellitus after Transplant: Relationship to pretransplant Glucose Metabolism and Tacrolimus or Cyclosporine A-based Therapy, Sato, T. et al., Transplantation. 2003: Vol. 76(No. 9); 1320 – 1326
- [Sezer 2006]: Risk Factors for Development of posttransplant Diabetes mellitus in renal Transplant Recipients, Sezer, S. et al., Transplant Proc. 2006: Vol. 38(No. 2); 529 – 532
- [Shah 2006]: Risk Factors for Development of New-Onset Diabetes mellitus after Kidney Transplantation, Shah, T. et al., Transplantation. 2006: Vol. 82(No. 12); 1673 – 1676
- [Shishido 2006]: Unexpectedly high Prevalence of pretransplant abnormal Glucose Tolerance in pediatric Kidney Transplant Recipients, Shishido, S. et al., Pediatr Transplant. 2006: Vol. 10(No. 1); 67 – 73
- [Silva 2000]: Risk Factors for posttransplant Diabetes mellitus and Impact of this Complication after renal Transplantation, Silva, F. et al., Transplant Proc. 2000: Vol. 32(No. 8); 2609 – 2610
- [Siraj 2010]: Risk Factors and Outcomes associated with posttransplant Diabetes mellitus in Kidney Transplant Recipients, Siraj, E. S. et al., Transplant Proc. 2010: Vol. 42(No. 5); 1685 – 1689
- [Standl 2000]: Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg), Standl, E. et al., Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2000: 1. Auflage
- [Starzl 1964]: Experiences in renal Transplantation, Starzl, T. E. et al., 1964

- [Sukthankar 2007]: Diabetes Mellitus following Paediatric Renal Transplantation: A single Centre Experience, Sukthankar, S. A. et al., Horm Res. 2007: Vol. 67(No. 2); 84 – 88
- [Sulanc 2005]: New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: An Application of 2003 International Guidelines, Sulanc, E. et al., Transplantation. 2005: Vol. 80(No. 7); 945 – 952
- [Sumrani 1991]: Diabetes mellitus after renal Transplantation in the Cyclosporine Era: An Analysis of Risk Factors, Sumrani, N. B. et al., Transplantation. 1991: Vol. 51(No. 2); 343 – 347
- [Valderhaug 2009]: Fasting Plasma Glucose and glycosylated Hemoglobin in the Screening for Diabetes mellitus after renal Transplantation, Valderhaug, T. G. et al., Transplantation. 2009: No. 88(Vol. 3); 429 – 434
- [Vesco 1996]: Diabetes Mellitus after renal Transplantation: Characteristics, Outcome, and Risk Factors, Vesco, L. et al., Transplantation. 1996: Vol. 61(No. 10); 1475 – 1478
- [Weir 1999]: Risk for posttransplant Diabetes Mellitus with current immunosuppressive Medications, Weir, M. R. et al., Am J Kidney Dis. 1999: Vol. 34(No. 1); 1 – 13
- [WHO 2006]: Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and intermediate Hyperglycemia, 2006, <http://www.who.int/diabetes/publications/en/>
- [Wild 2004]: Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030, Wild, S. et al., Diabetes Care. 2004: Vol. 27(No. 5); 1047 – 1053
- [Wyzgal 2003]: Posttransplantation Diabetes mellitus under Calcineurin Inhibitor, Wyzgal, J. et al., Transplant Proc. 2003: Vol. 35(No. 6); 2216 - 2218

7 Erhebungsbogen

Patientenbogen		Nummer		
Name/Nummer		Geburtsd. / Alter (J)		
Geschlecht	männlich weiblich	Größe (cm)		
Gewicht (kg)		BMI (kg/m ²)		
Medikamente vor OGTT				
ACE-Hemmer		Lipidsenker		
β-Blocker		Thiazid - Diuretika		
AT1-Blocker				
Immunsuppressiva				
Ciclosporin		Mycophenolatmofetil		
Tacrolimus		Glukokortikoide		
Glukosestoffwechsel				
Dauer von NTx bis OGTT (Wo)		OGTT-0 (mg/dl)		
Ery-HbA1c (%)		OGTT-120 (mg/dl)		
Lipidstoffwechsel				
Cholesterin (mg/dl)		HDL (mg/dl)		
LDL (mg/dl)		Triglyceride (mg/dl)		
24h-Blutdruck (mmHg)		Datum NTx		
Anzahl Transplantationen		Spenderquelle	Lebend	Leiche
Grund für Niereninsuff.	Diabetes	Hypertonie	Glomeruläre Nephropathie	Interstitielle Nephropathie
	Polyzyst. Nephropathie	Analgetika	Infarkt	Unklar
Anz. d. Abstoßungsreakt.		Zeitraum NTx bis Abstoßungsreakt. (Wo)		

8 Abkürzungsverzeichnis

± FA = positive/negative Familienanamnese (Erkrankung familiär vorhanden)
ADA = American Diabetes Association
Alb. = Albumin
APKD = Adulte Polyzystische Nierenerkrankung
ATP = Adenosintriphosphat
BE = Broteinheiten
BMI = Body Mass Index
CAN = Chronische Allograftnephropathie
Chol = Serumcholesterin
CMV ± = vorhandene/nicht vorhandene Infektion mit dem Zytomegalievirus
Crea. = Creatinin
CreaClear = Creatininclearance
CRP = C-reaktives Protein
CsA = Cyclosporin A
CY-P450 = Cytochrom-P450
DCCT = Diabetes Control and Complications Trial
DDG = Deutsche Diabetes Gesellschaft
demograph. Faktoren = Alter, Geschlecht, BMI, ethnische Zugehörigkeit
DSO = deutsche Stiftung Organtransplantation
FK506 = Tacrolimus
G-6-PDH = Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GFR = glomeruläre Filtrationsrate
GT = Glukosetoleranz
GVS = Glukoseverwertungsstörung
HCV-Ak ± = vorhandene/nicht vorhandene Antikörper gegen das Hepatitis C-Virus
HK = Hexokinase
Hsr. = Harnsäure
i.d.R. = in der Regel
IFCC = International Federation of Clinical Chemistry
IFG = impaired fasting glucose = abnorme Nüchternglukose
IGT = impaired glucose tolerance = gestörte Glukosetoleranz
i.S. = im Sinne
KH = Kohlenhydrate
KHK = koronare Herzkrankheit
LV-Hypertrophie = Linksventrikuläre Hypertrophie
m = männlich
M = Median
MMF = Mycophenolatmophetil
MW ± SA = Mittelwert ± Standardabweichung
NADP = Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH = Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-6-Phosphogluconat-Dehydrogenase
NG = Nüchternglukose
NGSP = National Glycohemoglobin Standardization Program
NGT = normale Glukosetoleranz
NODM = New-Onset Diabetes Mellitus
NPW = Negativer prädikativer Wert
NS = Nicht signifikant
Ntx = Nierentransplantation

OGTT = oraler Glukosetoleranztest
OPTN/UNOS = Organ Procurement and Transplant Network/ United Network for Organ Sharing
path. GT = pathologische Glukosetoleranz
PPW = positiver prädikativer Wert
PTDM = Posttransplantations-Diabetes mellitus
RR systol/diastol = Blutdruckwert systolisch/diastolisch
SA = Standardabweichung
sLE = systemischer Lupus Erythematodes
Spendeart = Lebend-/Leichenspende
SPSS = Statistical Package for the Social Sciences
SW = Spannweite
Triglyc. = Triglyceride
w = weiblich
WHO = World Health Organisation

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Quelle: DSO, Aktive Warteliste und Nierentransplantation	5
Abbildung 2: Vergleich zwischen Diabetes mellitus Typ I, Typ II und dem PTDM	10
Abbildung 3: Definition und Inzidenz des PTDM vor der Konsensuskonferenz	13
Abbildung 4: Definition und Inzidenz des PTDM nach der Konsensuskonferenz	16
Abbildung 5: HbA1c-Konzentration gemäß IFCC	25
Abbildung 6: HbA1c-Konzentration gemäß DCCT/NGSP	25

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnose der Glukoseverwertungsstörungen	7
Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für Diabetes Mellitus	23
Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für IFG und IGT	24
Tabelle 4: Übersicht patientenbezogene Daten	27
Tabelle 5: Verteilung der BMI-Werte des Patientenkollektivs	28
Tabelle 6: Übersicht Ursachen für Niereninsuffizienz	28
Tabelle 7: Übersicht transplantationsrelevante Daten	29
Tabelle 8: Übersicht eingenommene Medikamente	30
Tabelle 9: Verteilung der Diagnosen pathologisch/gesund im Patientenkollektiv	31
Tabelle 10: Übersicht über die Ätiologie der Niereninsuffizienz im Patientenkollektiv	31
Tabelle 11: Patientenbezogene Daten	32
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt des OGT-Tests und der Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv	32
Tabelle 13: Medikamentenanamnese des Patientenkollektivs	33
Tabelle 14: Transplantationsrelevante Daten	33
Tabelle 15: Gütekriterien für den HbA1c-Test bezogen auf die Diagnosestellung einer Glukoseverwertungsstörung	34
Tabelle 16: Verteilung der Diagnosen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT	35
Tabelle 17: Übersicht über die Patienten mit PTDM und den entsprechenden 0-h- bzw. 2-h-Werten und den HbA1c-Werten	35
Tabelle 18: Übersicht patientenbezogene Daten bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT	36
Tabelle 19: Übersicht patientenbezogene Daten bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT	37
Tabelle 20: Medikamentenanamnese der Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT	37
Tabelle 21: Transplantationsrelevante Daten bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT	38
Tabelle 22: Gütekriterien für den HbA1c-Test bezogen auf die Gruppe PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT	39
Tabelle 23: Laborparameter bei den Gruppen PTDM, IFG, IGT, IFG+IGT, NGT	40

11 SA-PO424: Renal Week 2007 American Society of Nephrology Annual Meeting, San Francisco

Prevalence of abnormal oral glucose tolerance testing (oGTT) in renal transplant recipients: A cross-sectional single centre trial in 200 patients

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Tillmann F.P., Schenk A., Oels M., Voiculescu A., Grabensee B., Hetzel G.R.
Department of Nephrology
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Germany

Introduction: The purpose of this study was to evaluate the prevalence of abnormal glucose tolerance in stable renal transplant recipients on a maintenance immunosuppressive protocol and to define risk factors for its development.

Background: Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a common complication of solid organ transplantation and has been associated with worse graft and patient outcome. In 2003 new guidelines on diagnosing PTDM were established. Before the incidence of PTDM was estimated between 3 and 30% as different diagnostic criteria were applied.

Methods: The following inclusion and exclusion criteria were applied:

Inclusion criteria: renal transplant recipients of our outpatient clinic with a functioning renal graft.

Exclusion criteria:

- known diabetes mellitus or steroid induced diabetes in the past
- rejection therapy in the last 4 weeks prior to testing
- daily steroid dosage above 7.5 mg
- renal engraftment less than three months ago

A standardized oGTT (75 gr. glucose) was performed using current ADA recommendations. Potentially diabetogenic medications e.g. steroids, CNIs, β -blockers and diuretics were taken after the test. The oGTT was performed 57,4 $\pm$ 60.5 months after renal transplantation (median 37.0, range 344, min. 3, max. 347 months).

Results: Test results were categorized using common ADA definitions (overt diabetes, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG), IGT and IFG and normal glucose tolerance. 45 (22,5%) patients showed pathologic test results.

Figure 1: Distribution of test results in % and no.

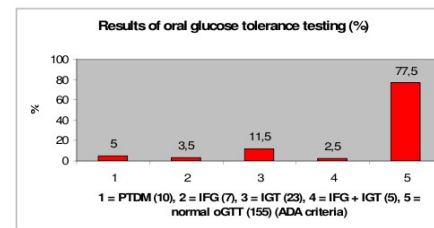
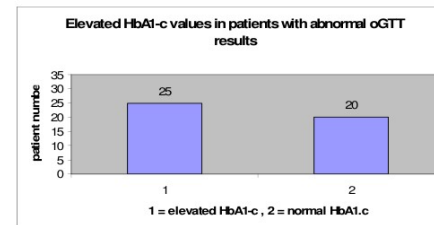


Figure 2: Normal vs. elevated HbA1-c values in patients with pathologic oGTT results.



Patients with abnormal results showed higher HbA1-c levels (6,0 $\pm$ 0,6 vs. 5,6 $\pm$ 0,4), but 20 patients with abnormal oGTT had normal HbA1-c levels (Figure 2).

Table 1: Blood glucose (mg/dl) at time 0h and after 2h and HbA1-c (%) in 10 patients with PTDM.

1. 116	303	(6,2)	CsA	6. 122	225	(6,4)	CsA
2. 161	226	(6,9)	Tac	7. 143	226	(6,7)	Tac
3. 116	270	(6,7)	CsA	8. 107	282	(6,9)	Tac
4. 128	235	(6,3)	Tac	9. 136	168	(6,5)	Tac
5. 163	302	(7,1)	Tac	10. 212	262	(6,5)	Tac

Risk factors: Patients with pathologic test results were older 56,6 $\pm$ 11,8 vs. 48,6 $\pm$ 12,7 ys ($p < 0,001$), had more episodes of acute rejection therapies (0,24 vs. 0,12 per patient $p = 0,04$) and a higher diastolic blood pressure (74 $\pm$ 10 vs. 81 $\pm$ 10 mmHg $p < 0,001$). Patients with PTDM were more likely on Tac as compared to CsA. The latter could not be found in the 35 patients with pathologic oGTTs different to overt diabetes. Gender, body mass index, systolic blood pressure, cholesterol, triglycerides, creatinine, graft source, medication with beta-blockers, ACEs and ARBs were statistically not different.

Conclusion:

1. Abnormal oGTT results could be found in 22,5 % (PTDM in 5 %) of patients and were associated with older age, lower diastolic blood pressure and more episodes of acute rejections.

2. Fasting blood glucose levels and HbA1-c values might miss a substantial number of patients with impaired glucose metabolism.

12 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Rump, Direktor der Klinik für Nephrologie der Universitätsklinik Düsseldorf, bedanken, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Hetzel danke ich für die fachliche Bewertung meiner Arbeit.

Meinem Betreuer Herrn Dr. Tillmann, danke ich für die unermüdliche kritische Durchsicht. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und Erfahrung und vielen fruchtbaren Diskussionen durch stundenlange Telefonate vorangetrieben und stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Probleme gehabt.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinem Mann Christian für seine unermüdliche Geduld während meiner wissenschaftlichen Arbeit und bei meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums bedanken.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ana Schenk, geb. Draghici
Wohnhaft	Friedrich-Ebert-Str. 33, 41564 Kaarst
Geburtsdatum/-ort	28.06.1980 in Constanta, Rumänien
Familienstand	verheiratet
Konfession	evangelisch

Schullaufbahn

04/1989-06/2000	Besuch des Geschwister-Scholl-Gymnasiums in Düsseldorf
05.06.2000	Abitur 1,8
08/1996-02/1997	Carrington High School, Carrington, North Dakota

Studium

10/2000-05/2007	Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
08/2002	Physikum
08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: „ausreichend“
09/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: „befriedigend“
05/2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: „gut“

Praktisches Jahr

04/2006-03/2007	Ev. Krankenhaus Düsseldorf (Chirurgie, Gynäkologie, Innere Medizin)
-----------------	---

Bisherige Tätigkeiten

08/2001-05/2002	Zusatzwache auf verschiedenen Stationen im EVK Düsseldorf
08/2007-08/2009	Assistenzärztin in der Allgemeinchirurgie St. Irmgardis Krankenhaus, Viersen (Common Trunk)
08/2009-08/2011	Assistenzärztin in der LVR-Klinik für Orthopädie, Viersen
seit 08/2011	Assistenzärztin in der Klinik für Orthopädie, Unfall- und Handchirurgie, Helios Klinikum Krefeld