

Aus der Medizinischen Abteilung für Nephrologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Grabensee

**Glukose-Stoffwechsel bei nierentransplantierten Patienten unter einer
Dreifach-Immunsuppression (Kortikoide, Cyclosporin A,
Mycophenolat Mofetil) und nach randomisierter Umstellung auf eine
zweifach Kombination (Cyclosporin A / Mycophenolat Mofetil oder
Cyclosporin A / Kortikoide)**

Dissertation

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

vorgelegt von

Bengü Schmitz

2005

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

gez.: Prof. Dr. Raab

Dekan

Referent: PD Dr. Adina Voiculescu

Korreferent: PD Dr. Tomas Pfeiffer

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Hintergrund / Anlass der Untersuchung	4
1.2 Aufgabe und Ziel der Untersuchung	4
1.3 Wirkung und Nebenwirkung der Immunsuppressiva Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil	5
1.4 Beschreibung von Insulinresistenz, Insulinsensitivität, Glukoseeffektivität, Insulinsekretion und des Dispositions-Index	8
1.5 Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz.....	13
1.6 Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Insulinsekretionsrate bzw. Betazellsensitivität.....	15
2 Patienten und Methode.....	17
2.1 Studiendesign und Ablaufplan	17
2.2 Patientenauswahl.....	18
2.2.1 Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien.....	18
2.2.2 Patientendaten und Beobachtungszeitraum.....	19
2.3 Klinische Messung und Labormethoden.....	23
2.3.1 Ablauf des intravenösen Glukosetoleranztestes.....	23
2.3.2 Glukosebestimmung.....	23
2.3.3 Insulinbestimmung.....	24
2.3.4 C-Peptid Bestimmung	24
2.3.5 Berechnung der Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität.....	24
2.3.6 Berechnung der Insulinsekretion.....	25
2.4 Statistische Methoden	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Darstellung der Glukose-, Insulin- und C-Peptidverläufe von Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung	27
3.1.1 Glukoseverlauf.....	27
3.1.2 Insulinverlauf	29
3.1.3 C-Peptid-Verlauf.....	30
3.2 Insulinsensitivität der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich.....	32
3.2.1 Vergleich Gruppe 1 und Gruppe 2 zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung.....	32
3.2.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung.....	32

3.2.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung	32
3.3 Glukoseeffektivität der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich.....	34
3.3.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)	34
3.3.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung	34
3.3.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)	34
3.4 Insulinsekretionsrate der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich.....	36
3.4.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)	36
3.4.2 Vergleich Gruppe 1 zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung und Vergleich Gruppe 2 zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung	36
3.4.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung	36
3.5 Vergleich des Dispositions-Index der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)	39
3.6 Insulinsensitivität im Vergleich zur familiären Disposition Bluthochdruck, Diabetes mellitus, im Vergleich zum Alter und im Vergleich zu klinischen Parametern.....	40
3.6.1 Vergleich der Insulinsensitivität bezüglich familiärer Bluthochdruckdisposition.....	40
3.6.2 Vergleich der Insulinsensitivität bezüglich familiärer Diabetes mellitus Disposition	41
3.6.3 Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Alter der Patienten.....	42
3.6.4 Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotienten	44
3.6.5 Vergleich des Taillen-Hüft-Quotienten der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum	

Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression).....	47
3.7 Begleitende Laborparameter	48
3.7.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)	48
3.7.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung	48
3.7.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)	48
3.8 Systolischer und diastolischer Blutdruck	53
3.8.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)	53
3.8.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung	53
3.8.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)	54
3.8.4 Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck der Patienten	56
3.9 Insulinsensitivität im Vergleich zu weiteren Medikamenten	59
3.9.1 Insulinsensitivitätswerte bei Probanden nach Nierentransplantatabstoßung und Cortisonstoßtherapie.....	59
3.9.2 Vergleich der Insulinsensitivität zu Antihypertensiva	59
4 Diskussion	61
5 Zusammenfassung	78
6 Tabellenverzeichnis.....	80
7 Literaturverzeichnis.....	81
8 Curriculum vitae.....	93
9 Erklärung.....	94
10 Danksagung	95

1 Einleitung

1.1 Hintergrund / Anlass der Untersuchung

Eine Assoziation zwischen Hypertonie und Insulinresistenz ist bei essenziellen Hypertonikern bekannt und mehrfach nachgewiesen (Modan et al. 1985, Ferrannini et al. 1987, Reaven & Hoffmann 1987, Marigliano et al. 1990, Pollare et al. 1990). Beide Phänomene treten unter der immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden, aber auch unter Behandlung mit Cyclosporin A auf (Hamilton et al. 1982, Gunnarson et al. 1983, Curtis et al. 1988, Yale et al. 1988, Wahlstrom et al. 1990).

Eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei Patienten mit essenzieller Hypertonie und insbesondere bei Patienten mit dem „metabolischen Syndrom“ charakteristisch. Hypertonie und Insulinresistenz sind bekannte unabhängige Faktoren für ein erhöhtes atherogenes Risiko.

Patienten nach einer Organtransplantation sind ebenfalls durch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gefährdet. Innerhalb der Gesamtrisikokonstellation spielen auch Medikamente eine Rolle, die innerhalb des Nebenwirkungsprofils den Kohlenhydrat- und/oder Fettstoffwechsel beeinträchtigen. Unter den Immunsuppressiva ist die diabetogene Potenz von Glukokortikoiden bekannt. Weiterhin ist experimentell und klinisch das Auftreten einer Insulinresistenz unter Cyclosporin A beschrieben (Hamilton et al. 1982, Yale et al. 1988, Wahlstrom et al. 1990, Kutkuhn et al. 1997). In höheren Dosierungen wirkt Cyclosporin A darüber hinaus betazelltoxisch und kann in Verbindung mit einer peripheren Insulinresistenz zur manifesten Hyperglykämie führen (Yale et al. 1988). Unter Mycophenolat Mofetil bestehen keine Untersuchungen hinsichtlich einer peripheren Insulinresistenz, allerdings gibt es tierexperimentelle Hinweise auf eine Störung im Bereich der Insulinsynthese/-sekretion (Metz et al. 1992, Meredith et al. 1995).

1.2 Aufgabe und Ziel der Untersuchung

Die Klärung der Inzidenz und Prävalenz einer prädiabetogenen Stoffwechsellaage in Verbindung mit Bluthochdruck unter verschiedenen Immunsuppressiva ist aus den in Kapitel 1.1 genannten Gründen von eminenter Bedeutung, sowohl unter dem Aspekt einer besseren Risikoeinschätzung als auch für die Entwicklung von therapeutischen Strategien.

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Insulinsensitivität, der Glukoseeffektivität, der Insulinsekretion und die Untersuchung des Vorhersageindex für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und des arteriellen Blutdrucks bei zwei unterschiedlichen Patientengruppen.

Die erste Patientengruppe bestand aus nierengesunden Patienten, die im Rahmen einer Risiko-Keratoplastik mit Mycophenolat Mofetil für ca. sechs bis zehn Monate behandelt wurden. Auch sollte untersucht werden, inwieweit aufgetretene Veränderungen nach Absetzen der Immunsuppression reversibel sind. Als Vergleichsgruppe wurden Patienten eingeschlossen, die ebenfalls eine Risiko-Keratoplastik erhielten und mit Cyclosporin A behandelt wurden. Das Patientenkollektiv bestand aus normalgewichtigen Patienten ohne Hypertonie, ohne Diabetes mellitus und vor allem ohne Vorerkrankungen der Niere. Die Indikation zur Keratoplastik und die Indikation zur immunsuppressiven Therapie war durch die Ärzte der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität gestellt worden (Kemper in Vorbereitung).

Der zweiten Gruppe gehörten nierentransplantierte Patienten an, die Bestandteil dieser Arbeit darstellen. Untersucht wurde bei den Nierentransplantierten, welchen Einfluss verschiedene Immunsuppressionskombinationen auf den Glukosestoffwechsel und den Blutdruck haben. Im einzelnen sollten prospektiv folgende Fragen beurteilt werden:

Wie wirkt sich die Umstellung der Therapie auf den Glukosestoffwechsel bei Nierentransplantierten aus von einer initial 3fach-Kombination (Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Methylprednisolon) auf eine 2fach-Kombination entweder mit Cyclosporin A/Methylprednisolon oder Cyclosporin A/Mycophenolat Mofetil, die im Rahmen einer kontrolliert, prospektiv, offenen, randomisierten A-B-Studie untersucht wurden

- hinsichtlich der Insulinsensitivität als Marker der peripheren Insulinsresistenz
- hinsichtlich der Glukoseeffektivität
- hinsichtlich der Insulinsekretion
- hinsichtlich des Voraussageindex (Dispositions-Index) für die Entwicklung eines Diabetes mellitus

1.3 Wirkung und Nebenwirkung der Immunsuppressiva Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil

Cyclosporin A

Cyclosporin A ist ein Immunsuppressivum, das als Inhibitor der Interleukin 2 (IL2) sowohl im Rahmen von Transplantationen als auch zur Behandlung

autoimmunologischer Erkrankungen eingesetzt wird. Neben der Nephrotoxizität ist die Hypertonie die häufigste Nebenwirkung von Cyclosporin A, sowohl bei post-transplant als auch bei non-organ-transplant Patienten (Chapman et al. 1987, Hamilton et al. 1982, Palestine et al. 1984, Quarto di Palo et al. 1986).

Verschiedene Autoren beschrieben eine Glukosetoleranzstörung nach Verabreichung von Cyclosporin A, die sich nach Absetzen des Medikamentes als reversibel erwies (Engfeldt et al. 1986, Kutkuhn et al. 1997, Gunnarson et al. 1983, Yagisawa et al. 1986). Da dabei die C-Peptid-Spiegel ebenfalls erhöht waren, war dies ein erster Hinweis für eine periphere Insulinresistenz. Später berichteten Yale et al. (1988) auch über eine Störung der pankreatischen Beta-Zell-Sekretion bei jedoch gleichzeitig bestehender peripherer Insulinresistenz. Die Daten sprechen für eine Kombination einer pankreatischen Insulinsekretionsstörung mit einer peripheren Insulinresistenz unter Cyclosporin A. Dies wurde tierexperimentell durch Wahlstrom et al. (1990) bestätigt.

Methylprednisolon

Methylprednisolon und Glukokortikoide im Allgemeinen zählen ebenfalls zu den Immunsuppressiva. Die Wirkung beruht auf der Suppression der B-Lymphozyten-Funktion und vor allem der T-Lymphozyten-Funktion durch Hemmung der Interleukine und Makrophagen MIF, migration inhibitory factor (Karow & Lang-Roth 2003). Glukokortikoide weisen ein breites Anwendungsspektrum auf. Es wird nicht nur im Rahmen der Transplantation eingesetzt, sondern auch zur Hemmung von Entzündungsreaktionen oder auch zur Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz. Der Stoffwechsel wird durch Methylprednisolon ebenso wie bei allen anderen Glukokortikoiden beeinflusst. Glukokortikoide stimulieren die Glukoneogenese, dadurch kommt es zu einer Potenzierung der Wirkung des Glukagons. Dieses Zusammenspiel bewirkt eine Insulinresistenz über eine herabgesetzte Bindungsaffinität des Insulinreseptors und über einen Translokationsblock am Glukosetransporter GLUT 4 (Venkatesan 1996).

Mycophenolat Mofetil

Das Immunsuppressivum Mycophenolat Mofetil bewirkt eine selektive Proliferationshemmung von T- und B-Lymphozyten. Der Wirkmechanismus basiert auf einer nichtkompetitiven, reversiblen Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Durch die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase vermindert sich intrazellulär Guanosin-Phosphat bei Überwiegen von Adenosin-Phosphat. Adenosin-Phosphate inhibieren die De-novo-Purin-Synthese. Dieses bewirkt eine Hemmung der DNA-Synthese selektiv in Lymphozyten, da Lymphozyten im Gegensatz zu anderen Zellen den Wiederverwertungsstoffwechsel nicht nutzen können.

Daraus resultiert eine selektive Proliferationshemmung von T- und B-Lymphozyten (Karow & Lang-Roth 2003).

Unter Mycophenolat Mofetil wurde experimentell eine Insulinsekretionshemmung nachgewiesen (Meredith et al. 1995, Metz et al. 1992). Diese resultiert aus erniedrigten Guanosintriphosphat (GTP)-Spiegeln, die für die Regulation von exozytischen Hormonen verantwortlich sind. Klinische Studien zu dem Problem der Insulinsekretion unter Mycophenolat Mofetil liegen nicht vor. Ein Teilaspekt dieser Arbeit ist die Untersuchung, ob sich die experimentell nachgewiesene Insulinsekretionshemmung unter Mycophenolat Mofetil auch bei nierentransplantierten Patienten nachweisen lässt. Ein vereinfachter Wirkmechanismus der in diesem Kapitel beschriebenen Immunsuppressiva wird in Abbildung 1/1 dargestellt.

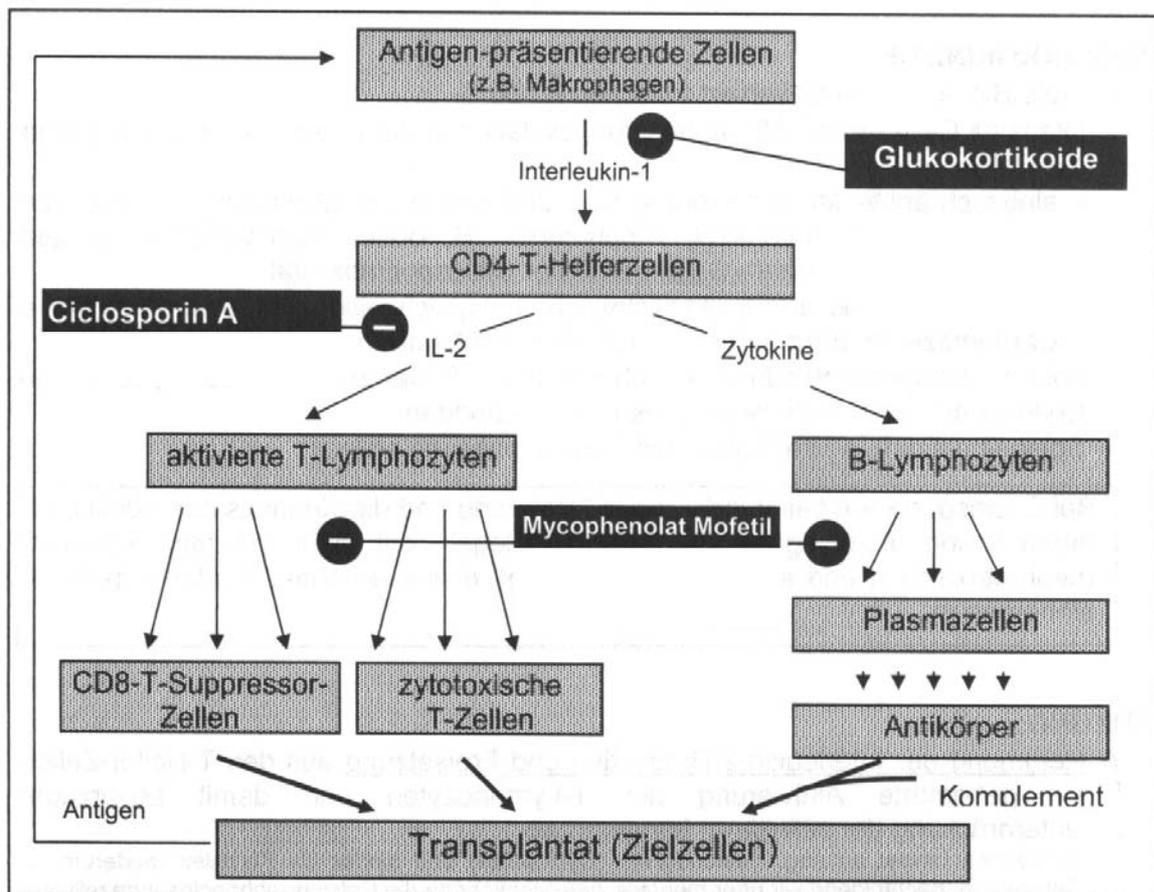


Abbildung 1/1: Stark vereinfacht dargestellter Wirkmechanismus der im Text beschriebenen Immunsuppressiva (verändert nach Karow & Lang-Roth 2003)

1.4 Beschreibung von Insulinresistenz, Insulinsensitivität, Glukoseeffektivität, Insulinsekretion und des Dispositions-Index

Insulinresistenz

Insulinresistenz wird definiert durch die subnormale Wirkung des Insulins am Effektorgewebe. Neben der Insulinresistenz ist die Hormonresistenz bei Mineralokortikoiden, Glukokortikoiden, Androgenen, Vasopressin u.a. beschrieben (Arai & Chrousos 1995, Marcelli & McPhaul 1992, Teitelbaum & McGuinness 1995).

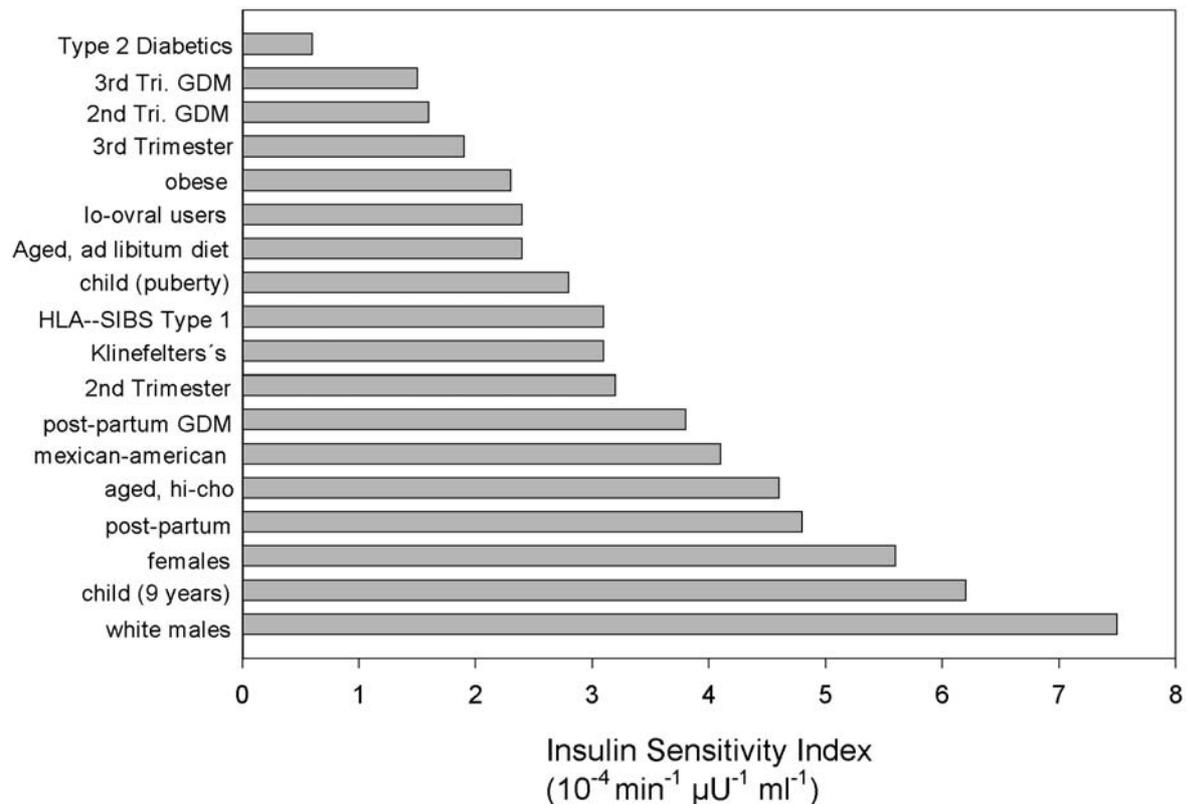
Insulin besitzt unterschiedliche Wirkungen an den verschiedenen Effektorgeweben. Es inhibiert die hepatische Glukoseausschüttung und die Lipolyse, des Weiteren stimuliert Insulin den Glukosetransport, der oxidativen und nicht-oxidativen Glukoseverwertung und die zelluläre Kaliumaufnahme. Der hier gebrauchte Terminus periphere Insulinresistenz bezieht sich auf die verminderte Wirkung von Insulin auf den Skelettmuskel. Durch Hyperinsulinämie wird versucht die Insulinresistenz zu kompensieren. Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der nicht-oxidativen Glukoseverwertung der Glykolyse. Die hepatische Insulinwirkung, die Lipolyse und der Kaliumhaushalt bleiben unbeeinflusst (Ferrannini et al. 1987).

Insulinsensitivität

Insulinsensitivität wird beschrieben als die Fähigkeit, erhöhte Glukosewerte im Blut (nach Nahrungsaufnahme) wieder auf Normalniveau zu erniedrigen.

Die Insulinsensitivität (Si) kann mit Hilfe des Computerprogramms „Minimal Model“ berechnet werden. Dieses Computermodell benötigt dazu Parameter des intravenösen Glukosetoleranztests.

Die Normalwerte der Si liegen zwischen 4.0 und $8.0 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Werte weit unter $4.0 \cdot 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ können auf eine prädiabetogene Stoffwechsellage oder auf einen Diabetes mellitus hinweisen (Bergman 1989). Der Insulinsensitivitätsindex für verschiedene Patientengruppen kann der Abbildung 1/2 entnommen werden.



Erklärungen der Abkürzungen in Abb. 1/2:

GDM = Gestationsdiabetes mellitus

hi-cho = high carbohydrate diet

HLA-SIBS Type 1 = HLA-Siblings Diabetes mellitus Type 1 (siblings = Geschwister)

Abbildung 1/2: Insulinsensitivitätsindex für verschiedene Patientengruppen im Vergleich (Bergman 1989).

Glukoseeffektivität

Glukoseeffektivität (Sg) wird beschrieben als die Fähigkeit von Glukose, ihren Basalwert wiederherzustellen unabhängig von der Insulindynamik, also unabhängig von der zu Verfügung stehenden Insulinmenge. Die Interpretation von Sg ist so zu sehen, dass der Parameter einen fraktionierten Glukoseumsatz bei Basalinsulinwerten repräsentiert.

Beim Menschen werden nach Bergman (1989) um 2.1% (= 0.021) der Extrazellulärglukose pro Minute verbraucht und dieser Prozentsatz bleibt konstant,

wenn die Glukose im Plasma steigt. Voraussetzung ist hierfür, dass es nicht zu einem Anstieg der Insulinkonzentration im Plasma kommt.

Die Glukoseeffektivität kann genau wie die Insulinsensitivität mit Hilfe des Computerprogramms „Minimal Model“ berechnet werden.

Die Normalwerte weisen im Gegensatz zu der Insulinsensitivität eine viel geringere Spannweite auf. Auch bleiben die Sg-Werte viel länger stabil als die Si-Werte bis sich eine geringe Änderung abzeichnet. Die Normalwerte bewegen sich im Bereich von 0.021 bis 0.026 pro Minute (Bergman 1989). Ein Vergleich zwischen Insulinsensitivität und der Glukoseeffektivität ist der Tabelle 1/1 zu entnehmen.

Tabelle 1/1: Beziehung zwischen Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Bergman 1989).

Condition	Si ($10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$)	Sg (min^{-1})
White men	7.56 ± 1.13	0.026 ± 0.008
Healthy women	5.61 ± 0.51	0.023 ± 0.002
Postpartum pregnancy	4.63 ± 0.44	0.023 ± 0.002
Aged, high-carbohydrate diet	4.40 ± 1.30	0.027 ± 0.004
Mexican Americans	4.06 ± 0.72	0.022 ± 0.002
Aged, ad libitum diet	2.40 ± 0.70	0.026 ± 0.003
Obese non-diabetic	2.30 ± 0.16	0.024 ± 0.003
Women on oral contraceptives	2.40 ± 0.36	0.018 ± 0.004
Non-insulin-dependent diabetes	0.61 ± 0.16	0.014 ± 0.002

Insulinsekretion

Bei der Insulinsekretion wird nach intravenöser Glukosestimulation ein biphasisches Muster beobachtet. Bei gesunden Probanden steigt nach intravenöser Glukosegabe die Insulinsekretion rapide an. Bereits nach zwei Minuten ist der Maximalwert der Insulinsekretion erreicht und entwickelt sich in den folgenden drei Minuten auf den Ausgangswert zurück. Diese schnelle Phase wird auch als die erste Phase beschrieben. Die anschließende zweite Phase ist gekennzeichnet durch eine weniger starke Insulinsekretionsrate, die aber über einen Zeitraum von 170 min gemessen wird (Watanabe et al. 1989).

Es gibt keine einheitliche Regelung, wie lang die erste und zweite Phase der Insulinsekretion ist und wird von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich definiert (Hovorka & Jones 1994). Für die vorliegende Arbeit wurde postuliert, dass die erste Phase mit der Bolusinjektion der Glukose, also zum Zeitpunkt 0 beginnt und sich bis

zum Zeitpunkt der Tolbutamidgabe (20 Minuten nach Beginn) erstreckt. Die zweite Phase beginnt somit bei Tolbutamidgabe und erstreckt sich über den gesamten verbleibenden Ablauf (160 Minuten).

Die Insulinsekretion kann einerseits durch die Insulinplasmaspiegel selbst bestimmt werden oder durch C-Peptid-Spiegel. Rubenstein et al. berichteten bereits 1969, dass Insulin und C-Peptid äquimolar durch die β -Zellen des Pankreas sezerniert werden. Es gibt mehrere Gründe das C-Peptid als aussagefähigeren Marker für die Insulinsekretion anzusehen. Im Gegensatz zum Insulin wird das C-Peptid nur geringfügig durch die Leber extrahiert. Der Verlust liegt bei unter 5%. Das C-Peptid wird nahezu unverändert über die Nieren ausgeschieden (Horwitz et al. 1975, Polonsky et al. 1993, Polonsky et al. 1984). Bei Insulin liegt der First-pass-effect der Leber bei 50%. Das bedeutet, dass nur 50% des sezernierten Insulins in der Peripherie ankommt (Field 1973, Eaton et al. 1983, Ferrannini & Cobelli 1987, Hovorka et al. 1993).

Ein weiterer Vorteil liegt an der Kinetik des C-Peptids. Im Gegensatz zum Insulin verhält sich das C-Peptid über einen kurzen Zeitraum linear (Cobelli et al. 1986, Hovorka et al. 1993). Lineare Kinetik ist Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Computerprogramme mit deren Hilfe die Insulinsekretion berechnet werden kann (Hovorka & Jones 1994).

Halbwertszeiten von Insulin und C-Peptid sind ebenfalls von Bedeutung und sollten bei der Untersuchung von dynamischen Prozessen oder steady-state Bedingungen mit in Betracht gezogen werden. Insulin hat eine Halbwertszeit von 3 bis 7 Minuten (Ferrannini et al. 1983, Ferrannini et al. 1987) und eignet sich daher besonders für dynamische Vorgänge, wie z.B. in der ersten Phase der Insulinsekretion. C-Peptid hat eine Halbwertszeit von 30 Minuten (Van Cauter et al. 1992) und eignet sich daher eher für steady-state Bedingungen, wie sie z.B. in der zweiten Phase der Insulinsekretion vorherrschen.

Voraussage-Index (Dispositions-Index) für die Entwicklung eines Diabetes mellitus

Eine Möglichkeit der Früherkennung eines Diabetes mellitus ist der Voraussage-Index. Bei der Definition eines prädiabetischen Phänotypen ist es unerlässlich die Insulinsekretion und Insulinsensitivität gleichzeitig zu betrachten (Bergman et al. 1996). Der Zusammenhang zwischen Insulinsekretion und Insulinsensitivität wird als Hyperbolisches Gesetz der Glukosetoleranz beschrieben, der besagt, dass in gesunden Individuen das Produkt zwischen Insulinsekretion und Insulinsensitivität eine Konstante darstellt (Bergman et al. 1981, Bergman et al. 1989). In Abbildung 1/3 wird dieser Zusammenhang bildlich dargestellt. In einer mathematischen Formel ausgedrückt beschrieben Bergman et al. (1996) den Zusammenhang folgendermaßen:

Insulinsekretion · Insulinsensitivität = Konstante

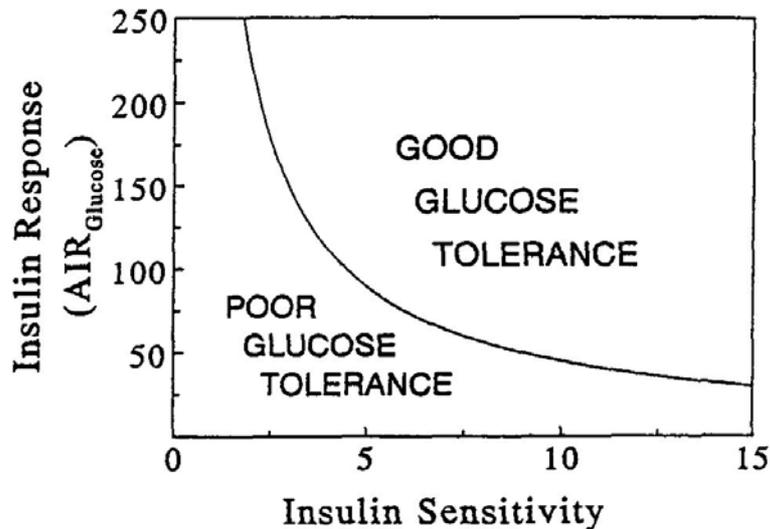
oder

Insulinsekretion · Insulinsensitivität = Dispositions-Index

Die Bedeutung dieses Verhältnisse kann in einem Beispiel gezeigt werden: Wenn sich bei einem gesunden Probanden die Ess- oder Lebensgewohnheiten ändern, kann dies zu einer Änderung seiner Insulinsensitivität führen. Diese Veränderung kann in einem bestimmten Rahmen von der β -Zellen des Pankreas durch vermehrte oder verminderte Insulinsekretion ausgeglichen werden. Wenn es bereits zu einer subtilen Veränderung der β -Zell-Funktion der Pankreaszellen gekommen ist, äußert sich dieser Defekt in einem verminderten Dispositions-Index. Mathematisch ausgedrückt lautet die Formel nach Bergman et al. (1996):

Insulinsekretion · Insulinsensitivität < Dispositions-Index

Das Hyperbolische Gesetz wurde von Buchanan et al. (1990) und Kahn et al. (1989, 1983) bestätigt. In einer Studie von Clausen et al. (1996) wurden 380 junge, gesunde, normoglykämische Dänen u.a. bezogen auf Insulinsensitivität, Insulinsekretion und der daraus zu bestimmende Dispositions-Index untersucht. Der Dispositions-Index für Männer betrug 2.68 ± 1.66 , für Frauen lag dieser Wert etwas höher bei 3.08 ± 1.78 . Wurden zur Berechnung des Dispositions-Index die Frauen ausgeschlossen, die Medikamente zur oralen Kontrazeption einnahmen, gab es keinen Unterschied mehr zwischen dem Dispositions-Index für Männer und Frauen und lag für beide Gruppen bei 2.68 ± 1.66 . Daraus lässt sich ableiten, dass bei einem Dispositions-Index von 2.68 ± 1.66 eine normoglykämische Stoffwechsellage anzunehmen ist, und das die Wahrscheinlichkeit dieser Personen unter Beibehaltung ihrer Ess- und Lebensgewohnheiten gering ist einen Diabetes mellitus zu entwickeln. Ein verminderter Dispositions-Index lässt auf eine verminderte Insulinsekretion oder Insulinsensitivität schließen, die als Voraussage-Index für die Entwicklung eines Diabetes mellitus gewertet werden kann.



Erklärungen der Abkürzungen in Abb. 1/3:

AIR = acute insulin reaction = Phase 1 der Insulinsekretion

Insulin Response = Insulinsekretion

Abbildung 1/3: Das Hyperbolische Gesetz der Glukosetoleranz. Das Produkt aus Insulinsekretion und Insulinsensitivität ist eine Konstante bei gesunden Individuen (Bergman 1996).

1.5 Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz

Es gibt unterschiedliche Methoden zur Insulinresistenzbestimmung, die auf dem Grundbaustein des Glukosetoleranztestes beruhen.

Glukose-Clamp-Methode nach DeFronzo 1979

Die Glukose-Clamp-Methode nach DeFronzo 1979 diente einerseits der Quantifizierung der Betazellsensitivität bezogen auf Glukose (Hyperglykämie-Clamp-Methode) und andererseits der Bestimmung der Insulinsensitivität (Euglykämische-Clamp-Methode).

Der genaue Ablauf der Hyperglykämie-Clamp-Methode, der zur Bestimmung der Insulinsekretionsrate dient wird in anschließenden Abschnitt 1.6 näher erläutert.

Die Euglykämische-Clamp-Methode zur Insulinsensitivitätsbestimmung basiert auf folgendem Prinzip: Zuerst wird eine Bolusinjektion Insulin intravenös verabreicht bis ein Plasmainsulinspiegel von 100 $\mu\text{U/ml}$ erreicht worden ist. Der Plasmainsulinspiegel wird durch weitere Insulinzufuhr konstant bei 100 $\mu\text{U/ml}$ gehalten. Gleichzeitig wird der Plasmaglukosespiegel im euglykämischen Bereich konstant gehalten. Die Glukoseverabreichung erfolgt intravenös. Bedingt durch die Konstanthaltung des

Blutzuckerspiegels im euglykämischen Bereich, spiegelt die Glukoseinfusionsrate die Glukoseaufnahme des Körpers wieder und ist somit ein Maß für die Insulinsensitivität. Der genaue Ablauf der Untersuchung beginnt mit der Insulininfusion. De Fronzo et al. benutzten Insulin der Firma Eli Lilly Co., Indianapolis, IN, das in isotoner Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 300mU Insulin / ml NaCl verdünnt wurde. In der ersten Phase der Untersuchung, die zehn Minuten dauert, erfolgt die intravenöse Insulingabe von 128 mU Insulin / m² Körperoberfläche min in der ersten Minute. Die Insulinrate nahm kontinuierlich ab bis Insulinwerte von 45 mU Insulin / m² Körperoberfläche in der neunten Minute erreicht worden sind. Ab der zehnten Minute ging die Untersuchung in die zweite Phase über. In dieser Erhaltungsphase, die 110 Minuten dauerte, lag die Insulingabe bei konstant 40 mU Insulin / m² Körperoberfläche min.

Um die Probanden / Patienten vor einer Hypoglykämie zu schützen, erhielten sie eine Glukoseinfusion, wobei die Glukoseinfusionsrate empirisch festgelegt wurde mit 2.0 mg Glukose / kg KG min. Der Blutzuckerspiegel wurde alle fünf Minuten arteriell gemessen, um bei einer Hypoglykämie die Glukoseinfusion zu starten bzw. bei zu hohen Blutzuckerspiegeln die Zufuhr zu stoppen.

Intravenöser Glukosetoleranztest

Der intravenöse Glukosetoleranztest ist Bestandteil dieser Arbeit und erlaubt die gleichzeitige Bestimmung von Blutzuckerwerten, Insulinplasmaspiegeln und C-Peptid-Spiegeln im Blut. Der genaue Ablauf des Testes wird in Kapitel 2.3.1 beschrieben. Auf Grund der frequentierten Blutabnahme ist es möglich die Insulinsensitivität, Glukoseeffektivität und Insulinsekretionsrate des Pankreas zu errechnen. Die Berechnung der Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms Minimal-Model nach Bergman. Die Berechnung der Insulinsekretionsrate wird mit dem Computerprogramm SAAM II berechnet.

Oraler Glukosetoleranztest

Der orale Glukosetoleranztest dient in der Klinik zur Diagnostik des Gestationsdiabetes, zur Screeninguntersuchung auf Diabetes mellitus, z.B. bei Risikogruppen, dazu zählen positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades), angehörige von Volksgruppen mit hohem Diabetesrisiko (z.B. Pima-Indianer), nach Entbindung eines Kindes mit einem Geburtsgewicht über 4500 g etc. Es ist zu betonen, dass dieser Test nicht für die klinische Routine empfohlen wird, sondern Bedeutung bei unklaren Fällen erlangt.

Die Durchführung in der Klinik sieht so aus, dass die Patienten 10 Stunden vor dem Test nüchtern bleiben sollen. Nach der Fastenperiode bekommen die Patienten 75 g Glukose in Wasser aufgelöst zu trinken. Nach 2 Stunden sollte der Blutzuckerwert auf

unter 140 mg/dl gesunken sein. Werte zwischen 140 und 200 mg / dl werden als pathologische Glukosetoleranz bezeichnet. Bei Werten über 200 mg / dl spricht man von einem Diabetes mellitus (Herold 2002).

Der gerade beschriebene orale Glukosetoleranztest findet seine Anwendung nicht nur in der Klinik als besondere Form der Diagnostik des Diabetes mellitus, sondern kann auch für die Bestimmung der Insulinsensitivität, Glukoseeffektivität und Insulinsekretion zur Anwendung kommen. Im Kapitel 2.3.1 findet sich eine detaillierte Beschreibung des intravenösen Glukosetoleranztestes. Dieser Test kann leicht modifiziert für den oralen Glukosetoleranztest übernommen werden. Wie der Name des Tests schon vermuten lässt, wird hier die benötigte Glukose nicht intravenös verabreicht, sondern oral. Am weiteren Ablauf der Untersuchung gibt es keine Unterschiede zum intravenösen Test. Deshalb ist es möglich, alle Parameter, die im intravenösen Test bestimmt werden auf den oralen Test zu übertragen.

1.6 Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Insulinsekretionsrate bzw. Betazellsensitivität

Es ist möglich die Insulinsekretionsrate bzw. die Betazellsensitivität auf unterschiedliche Art und Weise zu bestimmen. In Kapitel 1.5 sind der orale und intravenöse Glukosetoleranztest bereits beschrieben worden. Diese Tests dienen nicht nur zur Bestimmung der Blutzuckerwerte, sondern auch zur Bestimmung der Insulinplasma- und C-Peptid-Spiegel und ermöglichen somit die Berechnung der Insulinsekretionsrate. Eine dritte Möglichkeit die Insulinsekretionsrate zu ermitteln ist die Hyperglykämie-Clamp-Methode nach DeFronzo 1979.

Hyperglykämie-Clamp-Methode nach DeFronzo 1979

Bei dieser Methode wird zuerst eine Bolusinjektion Glukose intravenös verabreicht, um den Blutzuckerspiegel auf 125 mg/dl anzuheben. Ziel ist es den erreichten Wert auf gleichem Niveau zu halten. Dies geschieht mit intravenöser Glukosegabe, angepasst an den aktuellen Blutzuckerwert. Da der Blutzuckerspiegel konstant bei 125 mg/dl gehalten wird, ist die Glukoseinfusionsrate als Index für den Glukosemetabolismus zu sehen. Unter konstanter Hyperglykämie reagiert das Plasmainsulin zweiphasig mit einem raschen Insulinanstieg während der ersten sechs Minuten, gefolgt von einem allmählichen, progressivem Anstieg der Plasmainsulinkonzentration. Die Hyperglykämie-Clamp-Methode dient der Quantifizierung der Betazellsensitivität.

Der genaue Ablauf dieser Untersuchung beginnt mit einer Bolusinjektion Glukose, 20% Dextrose. In den ersten 15 Minuten erhalten die Probanden bzw. Patienten 9.622 mg Glukose/m² Körperoberfläche oder 240 mg Glukose/kg KG. Beide Möglichkeiten der

Glukoseberechnung führen zu dem Ergebnis, dass bei den Probanden/Patienten der Blutzuckerspiegel im Blut auf 125 mg/dl steigt. Der Bolusinjektion folgt die Erhaltungsphase, die sich über einen Zeitraum von zwei Stunden erstreckt. In dieser Phase ist es notwendig, den Blutzuckerspiegel alle fünf Minuten neu zu bestimmen und die Glukoseinfusionsrate dem aktuellen Blutzuckerspiegel anzupassen. Zur Berechnung der Infusionsrate zur Erhaltung des Glukosespiegels dient ein Berechnungsprogramm von Harvard Instruments Co., Millis, MA.

Intravenöser Glukosetoleranztest

Wie bereits in Kapitel 1.5 beschreiben, dient der intravenöse Glukosetoleranztest nicht nur der Bestimmung der Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität, sondern auch zur Bestimmung der Insulinsekretion. Der genaue Ablauf des Testes ist dem Kapitel 2.3.1 zu entnehmen.

In dieser Arbeit kam der intravenöse Glukosetoleranztest deshalb zur Anwendung, da es möglich war mit Hilfe eines Testes alle Parameter zu bestimmen, die für die anschließenden Untersuchungen benötigt wurden. Auch wurde diesem Test der Vorzug vor dem oralen Glukosetoleranztest gegeben, da den Probanden die orale Aufnahme von Glukose erspart werden sollte. Des Weiteren sahen wir den Vorteil darin eine Fehlerquelle, die unterschiedlich schnelle Resorption von Glukose aus dem Darm durch intravenöse Gabe zu vermeiden (Abumrad et al. 1982, Wahren et al. 1976).

2 Patienten und Methode

2.1 Studiendesign und Ablaufplan

Im Rahmen einer Immunsuppressionsreduktionsstudie an einer Subpopulation wurde eine erweiterte Untersuchung zum Insulin- und Glukosestoffwechsel durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine kontrollierte, prospektive, offene und randomisierte Studie, die an Patienten durchgeführt wurde, die sich an der Universitätsklinik Düsseldorf einer Nierentransplantation unterzogen hatten. Verglichen wurde die Charakterisierung der Insulinsensitivität, Glukoseeffektivität, Insulinsekretion und des Blutdruckes unter 3-fach Immunsuppression (Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Methylprednisolon) ca. sechs Monate nach Nierentransplantation, bei stabilen Nierenwerten unter 2 mg/dl Serum-Kreatinin und bei normalen Blutzuckerwerten nüchtern unter 110 mg/dl und einem HbA1c unter 6.5% und nach Reduktion der Immunsuppression.

Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten die gleiche 3-fach Immunsuppression. Die Medikation im einzelnen bestand aus Cyclosporin A, wobei Serumtalspiegel für Cyclosporin A von 150 bis 200 ng/ml angestrebt worden sind. Mycophenolat Mofetil wurde in einer Dosierung von 2x1g/d von den Probanden eingenommen, die Dosierung von Decortin H lag zwischen 5mg und 7,5 mg/d. Durch Randomisierung wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe mit zehn Teilnehmern erfolgte die Reduktion der Immunsuppression, indem über mindestens drei bis sechs Monate Mycophenolat Mofetil ausgeschlichen wurde. Die Reduktion erfolgte in der Regel alle zwei Wochen um 250 mg. Die Behandlung mit Cyclosporin A und Methylprednisolon wurde unverändert fortgesetzt.

In der zweiten Gruppe mit sieben Teilnehmern wurde über denselben Zeitraum Methylprednisolon ausgeschlichen. Hier wurde die Behandlung mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil unverändert fortgesetzt.

Im vierten bis vierzehnten Monat nach der Nierentransplantation erfolgte bei allen Probanden ein erster intravenöser Glukosetoleranztest nach einem festgelegten Studienplan. Der genaue Untersuchungsablauf ist der Tabelle 2/3 zu entnehmen.

Nach Ausschleichung von Mycophenolat Mofetil in der ersten Gruppe und Methylprednisolon in der zweiten wurde der Glukosetoleranztest in gleicher Art und Weise wiederholt. Die zweite Untersuchung fand mindestens einen Monat nach abgeschlossener Reduktion und stabilen Nierenwerten statt.

Im einzelnen wurden bestimmt:

Klinische Daten

Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, Hüftumfang

Blutdruck

Blutdruckmessung: indirekt, intermittierend über 24 Stunden, Messung alle 60 Minuten, Monitoring mit oszillometrischer Methode (SL 90201 Space Labs, USA)

Blutuntersuchungen

Serum: Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker basal, HbA1c, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Insulin basal, Harnsäure

EDTA-Vollblut: Cyclosporin-A-Talspiegel

Glukosetoleranztest

Insulinsensitivität, Glukoseeffektivität, Insulinsekretion

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt.

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien

Von den Patienten der nephrologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf wurden Personen mit folgenden Auswahlkriterien in die Studie aufgenommen.

Gruppe 1

(Umstellung auf 2-fach Immunsuppression Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil)
und

Gruppe 2

(Umstellung auf 2-fach Immunsuppression Cyclosporin A und Methylprednisolon)

Patienten, die aufgrund ihrer Niereninsuffizienz eine Lebend- oder Leichennieren-transplantation an der Universitätsklinik Düsseldorf erhalten hatten.

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung musste eine stabile Nierenfunktion der Transplantatnieren gewährleistet sein. Serumkreatininwerte wiesen Werte unter 2,0 mg/dl auf. Der Nüchternblutzuckerspiegel hatte Werte unter 110 mg/dl und der HbA1c-Wert lag unter 6,5%, sodass ein Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ausgeschlossen werden konnte.

Weitere Einschlusskriterien waren:

- Patienten 4-14 Monate post transplantationem, die ein Erst- oder Zweit-Nierentransplantat erhalten haben und bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns unter einer dreifach Immunsuppression gestanden haben.
- Patientenalter ab 18 Jahren
- Patienten haben nach einer ausführlichen Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für diese Studie gegeben

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- vorbekannten Störungen des Glukose-Stoffwechsels
- Systemerkrankungen
- Malignomen
- Schwangere und stillende Mütter
- Co-Medikation mit Einfluss auf Insulin- und Fettstoffwechsel (z.B. Östrogene, Antiepileptika)
- chronischer Alkoholgenuss

Abbruchkriterien waren

- Erneute Umstellung auf 3-fach Immunsuppression
- Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus
- Rückzug des Einverständnis

2.2.2 Patientendaten und Beobachtungszeitraum

In die Studie eingeschlossen wurden nach den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zwischen Oktober 1998 und Oktober 2001 insgesamt 24 Nierenempfänger, welche nach dem Zufallsprinzip in zwei Therapiegruppen aufgeteilt wurden (erste Gruppe: Absetzung von Mycophenolat Mofetil zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung, zweite Gruppe: Absetzung von Methylprednisolon zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung). Von diesen 24 Patienten fielen 7 aus (siehe unten), sodass schließlich 17 Nierenempfänger in der Studie ausgewertet werden konnten, davon 15 Leichennierenempfänger und 2 Lebendnierenempfänger. Die erste Gruppe umfasste 10 Probanden, die zweite Gruppe umfasste 7 Probanden. Eine

Darstellung der untersuchten Patienten bezüglich der Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, Alter, Geschlecht etc. sind den Tabellen 2/1 und 2/2 zu entnehmen. Der Ausfall von 7 Probanden hatte die folgenden Ursachen: Vier Nierenempfänger zogen nach dem ersten Untersuchungstermin ihr Einverständnis zurück und gingen daher nicht in die Auswertung ein. Eine Nierenempfängerin wollte keine Reduktion ihre Immunsuppression zulassen, sodass sie ebenfalls nicht in der Studie berücksichtigt wurde. Eine weitere Patienten entwickelte während der Studienzeit einen Diabetes mellitus. Bei einem weiteren Patienten verschlechterten sich die Nierenwerte so dramatisch, dass von einer Abstoßung des Transplantates ausgegangen werden musste, sodass seine Daten ebenfalls nicht in die Auswertung eingegangen sind.

Tabelle 2/1: Probanden der Gruppe 1 (n=10) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Mycophenolat Mofetil).

Pat	Alter (a)	Geschl. (m/w)	Ursache terminaler Niereninsuffizienz	Nierentransplantat	Familiäre Dispos. Diabetes mellitus	Familiäre Dispos. Hypertonie	KG (kg)	Größe (m)	BMI (kg/m ²)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	Serum-Harnstoff N (mg/dl)	BZ (mg/dl)	HbA _{1c} (%)	Anzahl der Abstoßungen	Therapie der Abstoßung
1	48	w	Schrumpfniere bds.	Leichenniere	keine	Mutter	83.0	1.68	29.40	1.9	34	106	5.4	keine	keine
2	43	m	IgA-Nephritis	Leichenniere	keine	Mutter	65.0	1.70	22.49	1.8	32	97	5.5	keine	keine
3	31	w	Alport-Syndrom	Leichenniere	Onkel	keine	65.5	1.63	24.46	1.4	25	99	5.3	keine	keine
4	35	m	unklare Genese	Leichenniere	keine	keine	72.0	1.74	23.78	1.9	26	97	5.1	keine	keine
5	65	w	Zystenniere bds.	Leichenniere	Mutter	Geschwister	57.0	1.75	18.70	1.4	34	131	5.4	1x Abstoß. (Tubulusschaden)	1x250mg Cortison pro d über 5 Tage
6	37	w	Lupusnephritis	Leichenniere	keine	keine	53.0	1.58	20.83	1.7	25	97	5.5	1 x Abstoß. (interstitiell)	1x250 mg Cortison pro d über 5 Tage
7	48	m	Mesangioprolif. Glomerulonephritis vom IgA-Typ	Lebendspende	keine	keine	79.0	1.82	23.85	1.2	18	101	5.7	keine	keine
8	59	w	polyzystische Nierendegenerat.	Leichenniere	keine	keine	70.0	1.70	24.22	1.5	24	102	5.7	keine	keine
9	60	m	Refluxnephropathie	Leichenniere	keine	keine	61.0	1.75	19.70	1.1	17	102	5.3	keine	keine
10	66	m	Nephrosklerose	Leichenniere	keine	keine	74.0	1.76	23.90	1.7	26	107	6.3	keine	keine
Mw	49.2	w=5, m=5					68.0	1.70	23.10	1.6	26.1	103.9	5.5		
Stw	12.8						9.5	0.1	3.0	0.3	5.9	10.2	0.3		

Tabelle 2/2: Probanden der Gruppe 2 (n=7) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Methylprednisolon).

Pat. (a)	Alter (m/w)	Geschl. (m/w)	Ursache terminaler Niereninsuffizienz	Nierentransplantat	Familiäre Dispos. Diabetes mellitus	Familiäre Dispos. Hypertonie	KG (kg)	Größe (m)	BMI (kg/m ²)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	Serum-Harnstoff N (mg/dl)	BZ (mg/dl)	HbA1c (%)	Anzahl der Abstoßungen	Therapie der Abstoßung
1	46	w	unklare Genese	Leichenniere	Mutter	Mutter	46.0	1.58	18.43	1.5	28	103	5.0	keine	keine
2	44	w	unklare Genese	Leichenniere	keine	keine	60.0	1.65	22.04	1.0	16	107	5.3	keine	keine
3	32	m	IgA-Nephritis	Leichenniere	Oma	Vater	93.0	1.85	27.20	1.6	22	94	5.6	1 x Abstoß. (interstitiell)	1x250 mg Cortison pro d über 5 Tage
4	47	w	unklare Genese	Leichenniere	keine	Mutter	49.0	1.54	20.66	1.3	18	107	5.1	keine	keine
5	44	m	unklare Genese	Leichenniere	keine	Vater	92.0	1.87	26.30	1.6	24	103	4.9	keine	keine
6	52	m	Chronische Glomerulonephritis	Leichenniere	keine	keine	78.0	1.75	25.50	1.3	15	113	5	1x Abstoß. (interstitiell)	1x250 mg Cortison pro d über 5 Tage
7	51	m	Chronische Pyelonephritis	Lebendspende	keine	Mutter	75.0	1.79	23.41	1.9	23	118	5.3	keine	keine
MW	45.1	w=3 m=4					70.4	1.70	23.40	1.5	20.9	106.4	5.2		
Stw	6.6						19.2	0.1	3.2	0.3	4.7	7.7	0.2		

2.3 Klinische Messung und Labormethoden

2.3.1 Ablauf des intravenösen Glukosetoleranztestes

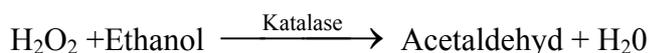
Der intravenöse Glukosetoleranztest begann zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens nach einer Fastenperiode von 12 Stunden. Nach Anlage einer Venenverweilkanüle in jedem Arm wurde nach einer basalen Blutentnahme zum Zeitpunkt $t=0$ über 30 Sekunden 0.3 g/ kg KG Glukose intravenös injiziert. Nach der Glukoseinjektion wurden nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 Minuten Blut abgenommen zur Bestimmung von Blutzucker, Insulin- und C-Peptid-Spiegel. Bei jeder Blutabnahme sind dem Patienten 5 ml Blut abgenommen worden. Nur zu Beginn wurden für die basale Blutentnahme insgesamt 20 ml Blut abgenommen, um begleitende Laborparameter, wie Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff, Cholesterin etc. bestimmen zu lassen. Die Laborparameter können im einzelnen den Tabellen 3/1, 3/2, 3/3, 3/4 im Kapitel Ergebnisse entnommen werden.

Zwanzig Minuten nach Glukoseapplikation wurden 300 mg Tolbutamid (Orinase Diagnostic, Upjohn Co., Kalamazoo, MI) intravenös verabreicht, um die maximale Insulinsekretion aus dem Pankreas zu ermöglichen.

Eine Venenverweilkanüle diente der Blutentnahme, über die zweite Venenverweilkanüle wurde Glukose und Tolbutamid injiziert. Der genaue Ablauf der Untersuchung ist Tabelle 2/3 zu entnehmen.

2.3.2 Glukosebestimmung

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte parallel zu den Blutabnahmen. Nach jeder Blutentnahme wurde das Blut in zwei Zentrifugenröhrchen überführt mit einem Fassungsvermögen von 250 μ l und 7 ml. Das kleine Röhrchen wurde anschließend bei 5000 U/min zentrifugiert und das dabei gewonnene Serum mit Hilfe des Glukose-Analysers (Beckmann Instruments, München) der aktuelle Blutzuckerspiegel des Patienten bestimmt. Der Glukose-Analyser beruht auf dem Prinzip der Glukoseoxidasemethode bei dem folgende Reaktionsschritte ablaufen (Rick 1990):



2.3.3 Insulinbestimmung

Nach Beendigung des Untersuchungstages erfolgte die Zentrifugation der Zentrifugenröhrchen mit einem Volumen von 7 ml bei 5000 U/min. Das hierdurch gewonnene Serum diente der Insulin- und C-Peptid-Bestimmung.

Im Nierenlabor der Universitätsklinik Düsseldorf konnte mit Hilfe des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) eine quantitative Bestimmung des Insulins erfolgen.

Die Reagenzien und der Reader, die für MEIA benötigt wurden stammen von IMX[®] System Insulin, ABBOTT, Wiesbaden. Im einzelnen bestanden diese Reagenzien aus:

- Anti-Insulin (Maus, monoklonal) beschichteten Mikropartikeln
- Anti-Insulin (Maus, monoklonal) mit alkalischem Phosphatase-Konjugat
- 4-Methylumbelliferyl-Phosphat

Zur Bestimmung des Insulins mussten die Proben zuerst mit den Anti-Insulin beschichteten Mikropartikeln in Verbindung gebracht werden. Im nächsten Schritt wurde das zweite Anti-Insulin (alkalisches Phosphatase-Konjugat) in die Proben überführt, sodass ein Antikörper-Antigen-Komplex entstanden ist.

Im letzten Schritt wurde der Matrix 4-Methylumbelliferyl-Phosphat zugegeben und das fluoreszierende Produkt mit optischen Meßsystem für MEIA gemessen.

2.3.4 C-Peptid Bestimmung

Die C-Peptid-Werte wurden nicht im Nierenlabor der Universitätsklinik Düsseldorf bestimmt, sondern von der Firma ADL, Allergie Diagnostica Laborkonzepte, Freiburg, mittels ELISA (enzyme linked immuno sorbant assay). Die dabei verwendeten Reagenzien stammten von der Firma Mercodia, Uppsala, Schweden, der benutzte ELISA-Reader von Anthos Labtec, Wals, Österreich.

ELISA beruht auf folgendem Prinzip: Spezifische, gegen die zu bestimmende Substanz gerichtete Antikörper werden an ein Trägermaterial (z.B. Zellulose oder Polysterol) gebunden. Nach Inkubation mit der Probe bilden sich Immunkomplexe, an die sich nun zugefügte Enzym-markierte Anti-Antikörper anlagern. Das Zufügen eines Substrates, das sich an das Enzym bindet, ergibt eine Farbreaktion, die eine sehr genaue photometrische Messung ermöglicht (Kreutzig 1994).

2.3.5 Berechnung der Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität

Die Insulinsensitivität und die Glukoseeffektivität wurde mit Hilfe des Computerprogramms Minimal-Model-Methode (MINMOD nach Bergman) berechnet. Basis für die Bestimmung der Parameter ist der bereits beschriebene intravenöse Glukosetoleranztest, der an den Probanden durchgeführt worden ist. Durch den Glukosetoleranztest waren pro Untersuchung und pro Patient 30 Serumröhrchen gewonnen worden, die u.a. zur Bestimmung des Blutzuckers und auch des Insulins benötigt wurden.

Das MINMOD-Programm ist in der Lage, durch die Angabe der Glukose- und Insulinwerte die Insulinsensitivität und auch die Glukoseeffektivität zu berechnen.

2.3.6 Berechnung der Insulinsekretion

Die Insulinsekretion wurde berechnet mittels eines C-Peptid-Modelling-Programms SAAM II (Simulation, Analysis and Modeling Software for Tracer and Pharmacokinetic Studies), Entwickelt an der Universität Washington, Seattle. Auch hier war die Basis für die Bestimmung des Parameters der intravenöse Glukosetoleranztest. Zur Berechnung der Sekretionsrate wurden alle Werte benötigt, die sich durch den Glukosetoleranztest ergeben haben. Dazu zählen 30 Blutzuckerwerte, 30 Insulinwerte, 30 C-Peptid-Werte pro Untersuchung und pro Patient.

Tabelle 2/3: Untersuchungsablauf für alle Probanden am 1. und 2. Untersuchungstag.

Proben Nr.	Min (Zeitpunkt der Blutentnahme)	Glukose (mg/dl)	Insulin (μ U/ml)	C-Peptid (pmol/l)
1 (Basalwert)	0	Bestimmung der Werte parallel zur Untersuchung	Bestimmung der Werte nach der Untersuchung	Bestimmung der Werte nach der Untersuchung
Glukosegabe i.v. (0.3 g/kg KG)				
2	1			
3	2			
4	3			
5	4			
6	5			
7	6			
8	8			
9	10			
10	12			
11	14			
12	16			
13	19			
Tolbutamidgabe i.v. (300 mg)				
14	22			
15	23			
16	24			
17	25			
18	27			
19	30			
20	40			
21	50			
22	60			
23	70			
24	80			
25	90			
26	100			
27	120			
28	140			
29	160			
30	180			

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der gemessenen Parameter erfolgte mittels zweiseitigem Student'schen T-Test. Zuvor waren die Gruppen mit Hilfe des F-Testes auf Homogenität geprüft worden. Bei gegebener Homogenität kam der T-Test zu Anwendung.

Bei Vergleichen zwischen den Patientengruppen zum selben Untersuchungszeitpunkt wurde der zweiseitige T-Test für nichtverbundene Stichproben verwendet. Bei Vergleich der Parameter innerhalb einer Probandengruppe kam der zweiseitige T-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung.

Bei Gruppen mit heterogenen Varianzen erfolgte die Auswertung mit Hilfe des Rangsummentests nach Wilcoxon für verbundene Stichproben beziehungsweise mit Hilfe des U-Tests von Mann und Whitney für nichtverbundene Stichproben.

Beim zweiten Untersuchungstermin, also nach Ausschleichung eines der drei Immunsuppressiva, wurden exakt die gleichen Parameter untersucht wie bei der ersten Untersuchung unter Dreifachtherapie.

Im Rahmen von Regressions- und Korrelationsanalysen wurde zur Beschreibung des stochastischen Zusammenhangs zweier Größen entweder der Pearsonsche oder bei nicht stetigen Größen der Spearmansche Korrelationskoeffizient berechnet. Der Korrelationskoeffizient wurde in Anlehnung an Zöfel (2001) wie folgt eingestuft:

<u>Korrelationskoeffizient</u>	<u>Einstufung</u>
$ r \leq 0.2$	sehr geringe Korrelation
$0.2 < r \leq 0.5$	geringe Korrelation
$0.5 < r \leq 0.7$	mittlere Korrelation
$0.7 < r \leq 0.9$	hohe Korrelation
$0.9 < r \leq 1$	sehr hohe Korrelation

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden das arithmetische Mittel, der Median zur Lagebeschreibung, Varianz, Standardabweichung und Standardfehler (standard error of the mean, SEM) zur Beschreibung der Streubreite bestimmt.

Das Signifikanzniveau zur Beurteilung der Gruppenunterschiede wurde mit $p = 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der Glukose-, Insulin- und C-Peptidverläufe von Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung

Die in Kapitel 3.1.1. bis 3.1.3. dargestellten Verläufe des Gehalts an Glukose, Insulin und C-Peptid im Serum der Probanden während des intravenösen Glukosetoleranztests, dienen als Grundlage für die darauf folgenden Kapitel. Mit Hilfe der Glukose- und Insulinverläufe war es möglich, die Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität im Computerprogramm MINMOD zu berechnen. Die C-Peptidverläufe ermöglichten es, die Insulinsekretion mit Hilfe des Computerprogramm SAAM II zu berechnen.

3.1.1 Glukoseverlauf

In den Abbildungen 3/1 a und 3/1 b werden die Glukoseverläufe der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich dargestellt. Die Diagramme spiegeln die Glukoseverläufe zum ersten und zum zweiten Untersuchungstag wieder. In der ersten Abbildung standen alle Patienten noch unter 3-fach Immunsuppression von Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon.

Die Kurvenverläufe sind für beide Gruppen fast identisch. In der zweiten Abbildung wurden die Glukoseverläufe der Gruppen 1 und 2 noch einmal miteinander verglichen. Zu diesem Zeitpunkt bestand die Immunsuppression für die erste Gruppe aus Cyclosporin A und Methylprednisolon und für die zweite Gruppe aus Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil. Der Abbildung 3/1 b ist zu entnehmen, dass die Glukoseverläufe im Vergleich zur ersten Untersuchung keine wesentlichen Änderung erfuhren.

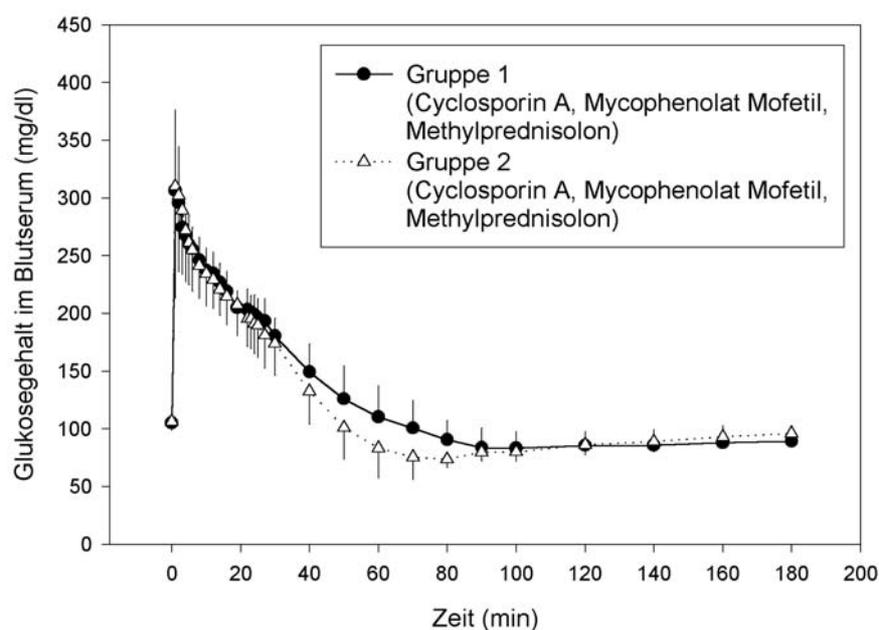


Abbildung 3/1 a: Glukoseverlauf während des i.v. Glukosetoleranztests zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung in Gruppe 1 (n=10) und Gruppe 2 (n=7) im Vergleich. Zu diesem Zeitpunkt unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht. Die Patienten beider Gruppen standen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung noch unter 3-fach Immunsuppression von Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon.

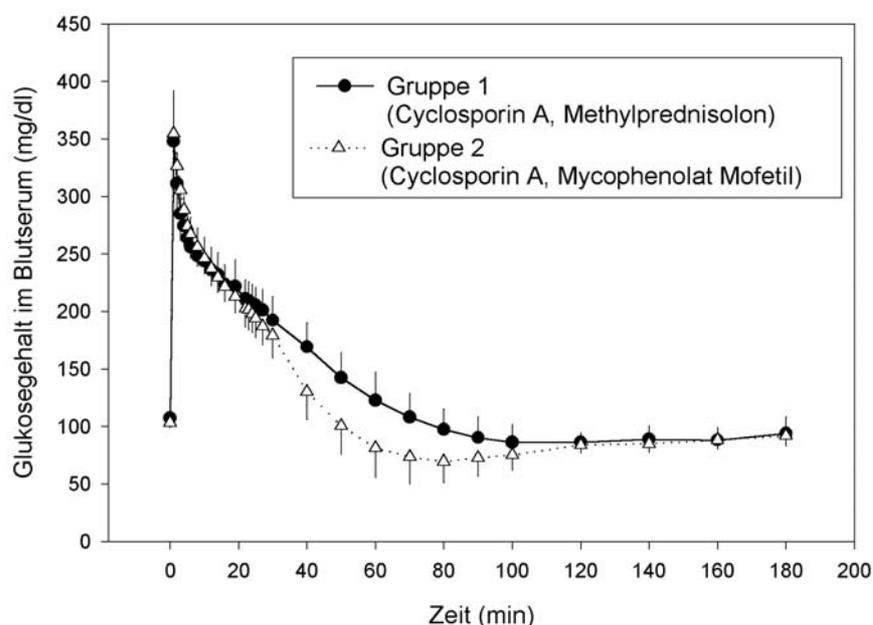


Abbildung 3/1 b: Glukoseverlauf während des i.v. Glukosetoleranztests zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung in Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich.

3.1.2 Insulinverlauf

Anlehnend an den in 3.1.1 beschriebenen Glukoseverlauf wurden in den Abbildungen 3/2 a und 3/2 b die Insulinverläufe der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich dargestellt. Die Diagramme spiegeln die Insulinverläufe zum ersten und zum zweiten Untersuchungstag wieder. Auch hier ist zu erkennen, dass sich keine wesentliche Änderung des Insulinverlaufs ergab. Die Insulinkurve zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung gleicht der Kurve zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung.

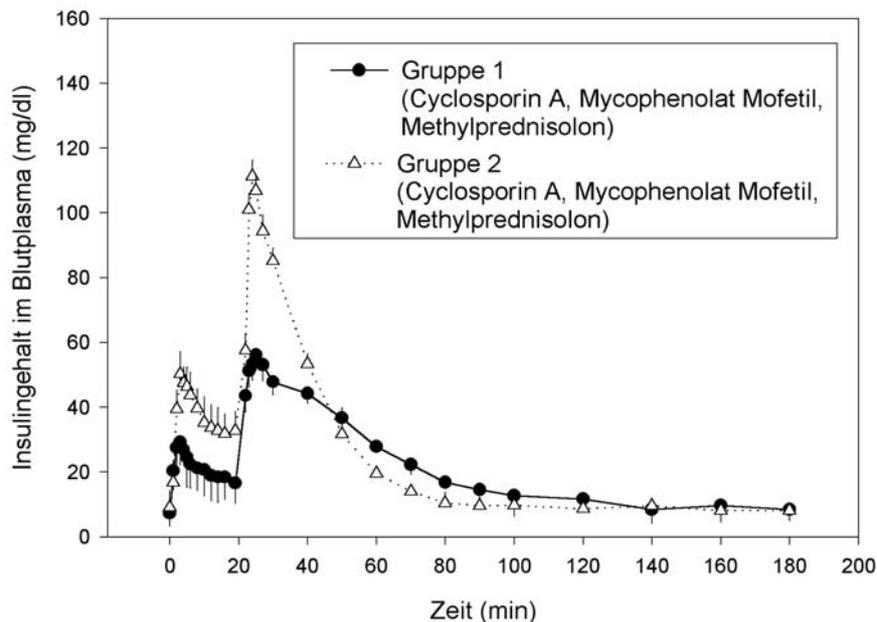


Abbildung 3/2 a: Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bezüglich des Insulinverlaufs im Blutserum während des intravenösen Glukosetoleranztests. Gruppe 1 (n=10) und 2 (n=7) hatten zu diesem Zeitpunkt die gleiche Dreifach-Immunsuppression bestehend aus Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon.

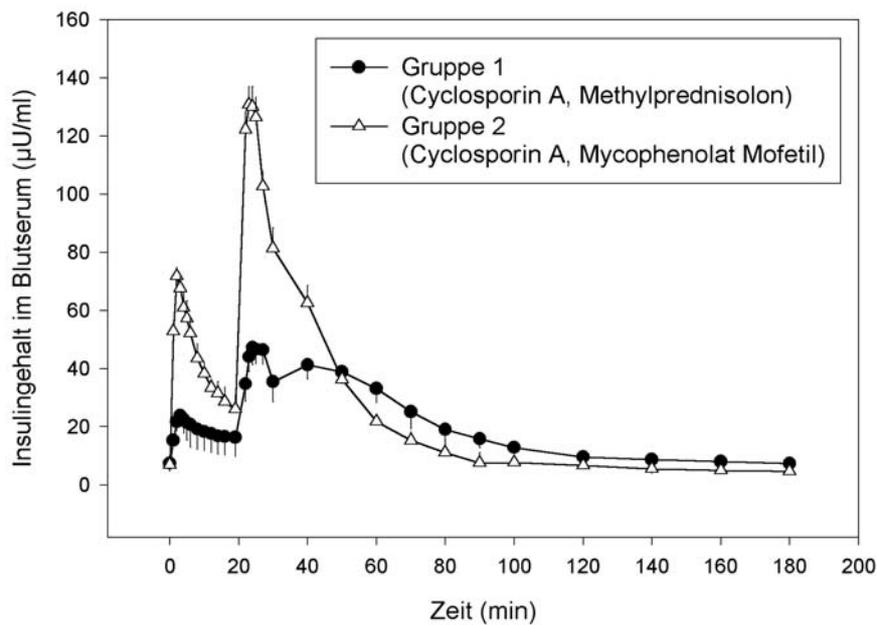


Abbildung 3/2 b: Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bezüglich des Insulinverlaufs im Blutserum während des intravenösen Glukosetoleranztests. Die Immunsuppression für die Gruppe 1 (n=10) bestand aus Cyclosporin A und Methylprednisolon, die Immunsuppression für Gruppe 2 (n=7) bestand aus Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil.

3.1.3 C-Peptid-Verlauf

Anlehnend an den in 3.1.1 und 3.1.2 beschriebenen Glukose- und Insulinverlauf werden in den Abbildungen 3/3 a und 3/3 b die C-Peptidverläufe der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich dargestellt. Die Diagramme spiegeln die C-Peptidverläufe zum ersten und zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wieder. Auch hier bleiben die Kurvenverläufe, genau wie bei dem Glukose- und Insulinverlauf im Wesentlichen konstant.

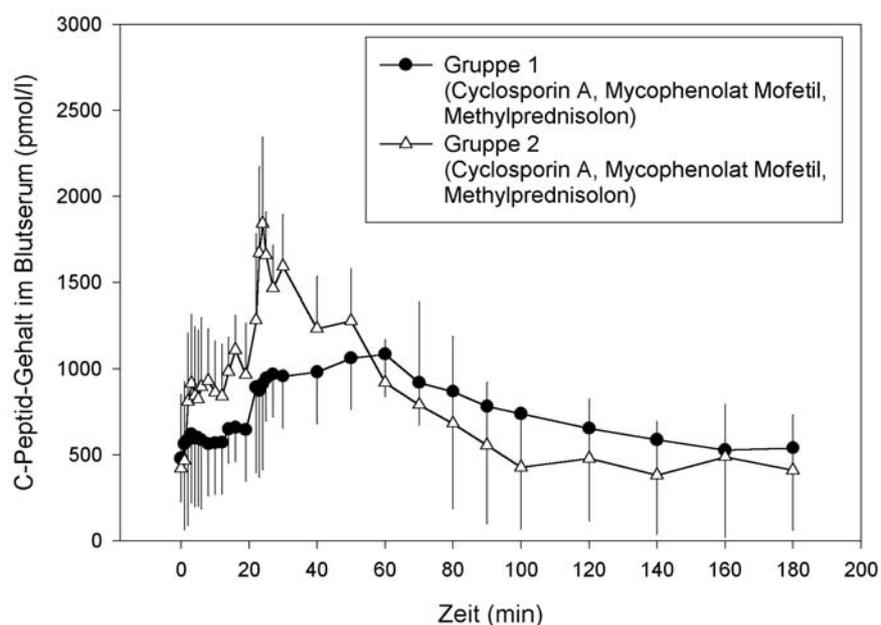


Abbildung 3/3 a: Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bezüglich des C-Peptid-Verlaufs im Blutserum während des intravenösen Glukosetoleranztests. Gruppe 1 (n=10) und Gruppe 2 (n=7) hatten zu diesem Zeitpunkt die gleiche Dreifach-Immunsuppression bestehend aus Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon.

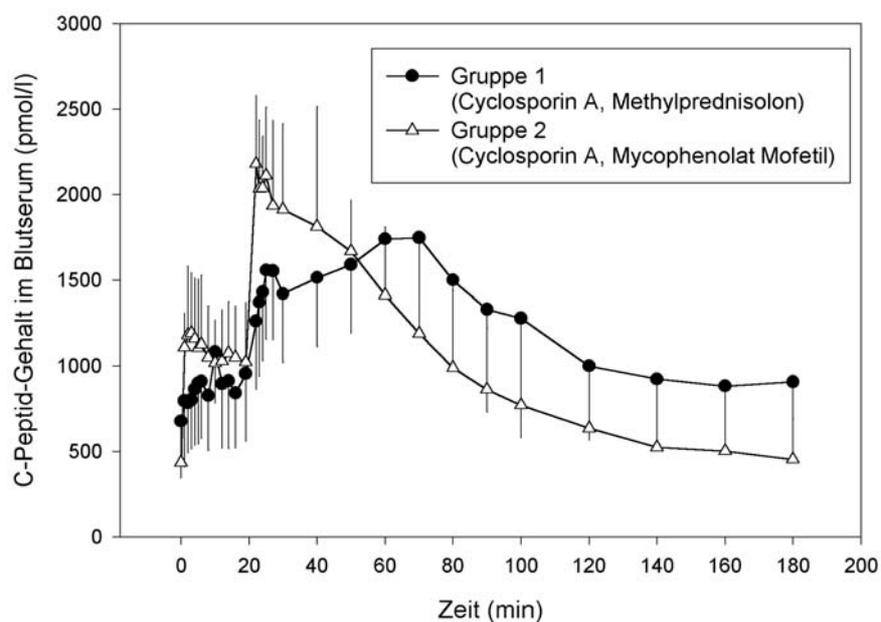


Abbildung 3/3 b: Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bezüglich des C-Peptid-Verlaufs im Blutserum während des intravenösen Glukosetoleranztests. Immunsuppression für die Gruppe 1 (n=10) bestand aus Cyclosporin A und Methylprednisolon, Immunsuppression für die Gruppe 2 (n=7) bestand aus Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil.

3.2 Insulinsensitivität der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich

3.2.1 Vergleich Gruppe 1 und Gruppe 2 zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung

Die Berechnung der Insulinsensitivität auf Grundlage der in Kapitel 3.1 dargestellten Werte erbrachte mit Hilfe des Computerprogramms Minimal Model folgende Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lag der Mittelwert der Insulinsensitivität in der ersten Gruppe bei $5.377 \pm 1.876 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$, in der zweiten Gruppe bei $6.056 \pm 2.092 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Zu diesem Zeitpunkt erhielten beide Gruppen die gleiche Immunsuppression bestehend aus Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon.

Die durch Randomisierung in zwei Gruppen aufgeteilte Patientenmenge unterschied sich zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung im Hinblick auf die Insulinsensitivität nicht signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0.05.

3.2.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung

Jede Gruppe wurde im Vergleich zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Insulinsensitivität überprüft. Zwar nahm die Insulinsensitivität in der ersten Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) von $5.377 \pm 1.876 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ auf $4.611 \pm 1.960 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ ab, aber diese Abnahme stellte für das Signifikanzniveau von 0.05 jedoch keine signifikante Erniedrigung dar. In der zweiten Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) stieg die Insulinsensitivität leicht an von $6.056 \pm 2.092 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ auf $6.324 \pm 2.211 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$, was jedoch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 ebenfalls keinen Unterschied darstellte.

3.2.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung war in der Gruppe 1 Mycophenolat Mofetil ausgeschlichen worden, sodass die Probanden als Immunsuppressivum nur noch Cyclosporin A und Methylprednisolon einnahmen. In der Gruppe 2 war Methylprednisolon ausgeschlichen worden, sodass ihre Immunsuppression zu diesem Zeitpunkt aus Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil bestand.

Bezogen auf die Insulinsensitivität ergaben sich für die erste Gruppe Mittelwerte von $4.611 \pm 1.960 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ und für die zweite Gruppe $6.324 \pm 2.211 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$.

Zwar ist der Trend dahin zu erkennen, dass die Insulinsensitivität der Gruppe 1 im Verlauf sinkt, die Insulinsensitivität der Gruppe 2 im Verlauf steigt, doch kann sich dieser Trend bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 statistisch nicht belegen. Die Gruppen unterscheiden sich bei der zweiten Untersuchung nicht signifikant voneinander.

Einen Vergleich der Gruppen zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Untersuchungstages wird in Abbildung 3/4 dargestellt.

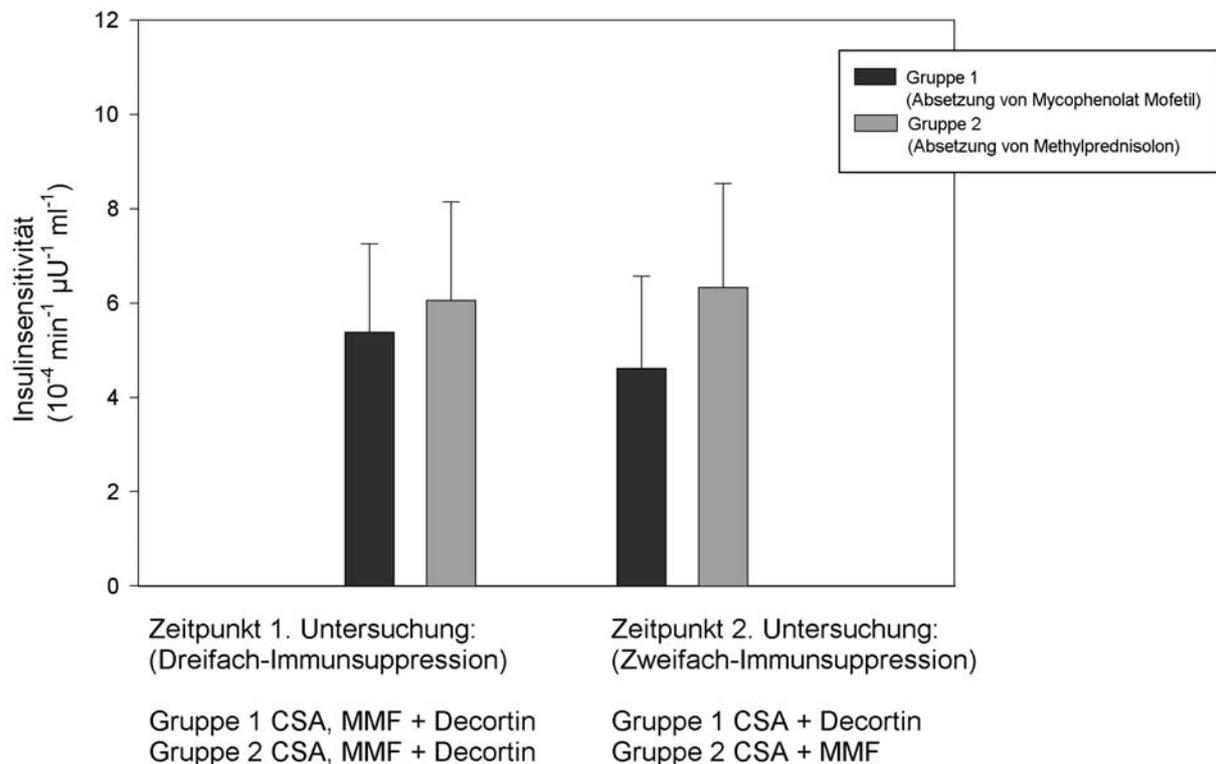


Abbildung 3/4: Vergleich der Insulinsensitivität der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinsensitivität zwischen beiden Behandlungsgruppen.

3.3 Glukoseeffektivität der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich

3.3.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)

Auf Grundlage der im Kapitel 3.1 dargestellten Werte konnte mit Hilfe des Computerprogramms Minimal Model nicht nur die Insulinsensitivität berechnet werden, sondern auch die Glukoseeffektivität.

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) betrug die Glukoseeffektivität der ersten Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) im Durchschnitt $0.018 \pm 0.007 \text{ min}^{-1}$, die Glukoseeffektivität der zweiten Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) betrug $0.022 \pm 0.008 \text{ min}^{-1}$. Die Gruppen waren zu diesem Zeitpunkt bezogen auf die Glukoseeffektivität nicht signifikant unterschiedlich bei einem Signifikanzniveau von 0.05.

Die Normalwerte für die Glukoseeffektivität bewegen sich im Bereich von 0.021 bis 0.026 (= 2.1% bis 2.6%) pro Minute (Bergman 1989).

3.3.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung

Für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) ergab sich im Vergleich der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) zur zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Glukoseeffektivität. Die Mittelwerte der ersten Untersuchung lagen bei $0.018 \pm 0.007 \text{ min}^{-1}$, die Werte der zweiten Untersuchung bei $0.016 \pm 0.008 \text{ min}^{-1}$.

Auch für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Werte zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lagen bei $0.022 \pm 0.008 \text{ min}^{-1}$, die Werte der zweiten Untersuchung bei $0.020 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$.

3.3.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) ergaben sich hinsichtlich der Glukoseeffektivität für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) Werte im Mittel von $0.016 \pm 0.008 \text{ min}^{-1}$ für die zweite Gruppe (Absetzung von

Methylprednisolon) betrug die Glukoseeffektivität im Durchschnitt $0.020 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$. Auch für die Glukoseeffektivität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei einem Signifikanzniveau von 0.05.

Ein Vergleich beider Gruppen zum ersten und zweiten Untersuchungstag ist der Abbildung 3/5 zu entnehmen.

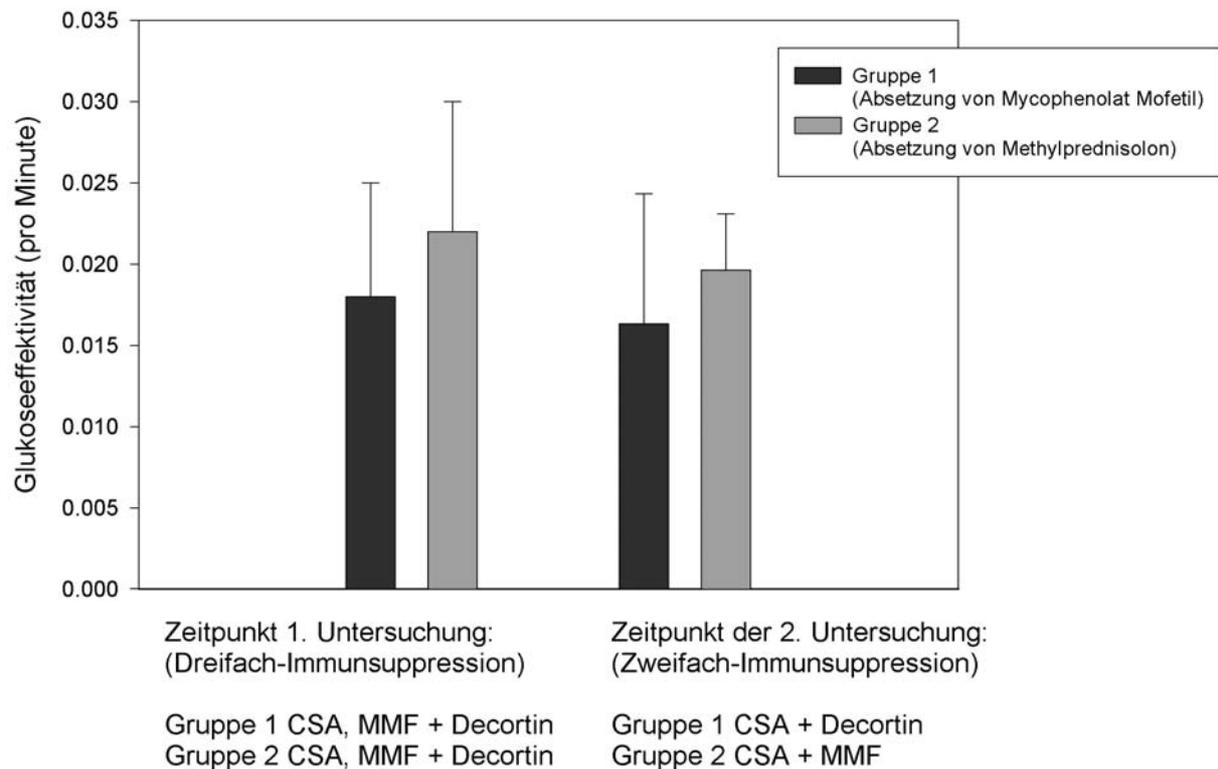


Abbildung 3/5: Vergleich der Glukoseeffektivität der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Glukoseeffektivität zwischen beiden Behandlungsgruppen.

3.4 Insulinsekretionsrate der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) im Vergleich

3.4.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)

Die Berechnung der Insulinsekretionsrate auf Grundlage der in Kapitel 3.1 dargestellten Werte erbrachte mit Hilfe des Computerprogramms SAAM II folgende Ergebnisse:

Die Insulinsekretion wurde für drei verschiedene Zeitpunkte berechnet. Der Basalwert ϕ Basal spiegelt die Insulinsekretionsrate in der Fastenperiode der Probanden wieder. ϕ 1 ist die Insulinsekretion während der intravenösen Glukosegabe, ϕ 2 ist die Sekretion nach Tolbutamidgabe.

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der ϕ -Werte. Die Abbildungen 3/6 a, b, c, geben den Vergleich der einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Insulinsekretionswerten wieder.

3.4.2 Vergleich Gruppe 1 zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung und Vergleich Gruppe 2 zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung

Für die Gruppen 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) gab es im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten zur zweiten Untersuchung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Insulinsekretionsrate für die Werte ϕ basal, ϕ 1 und ϕ 2. Es konnte also kein Anstieg oder Abfall der Sekretionsrate zum zweiten Untersuchungstermin festgestellt werden. Die Abbildungen 3/6 a, b, c zeigen die Insulinsekretionsrate im Vergleich der einzelnen Gruppen und im Vergleich der beiden Untersuchungstage.

3.4.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Insulinsekretionsrate. Auch dieses Verhältnis ist den folgenden Abbildungen 3/6 a, b, c zu entnehmen.

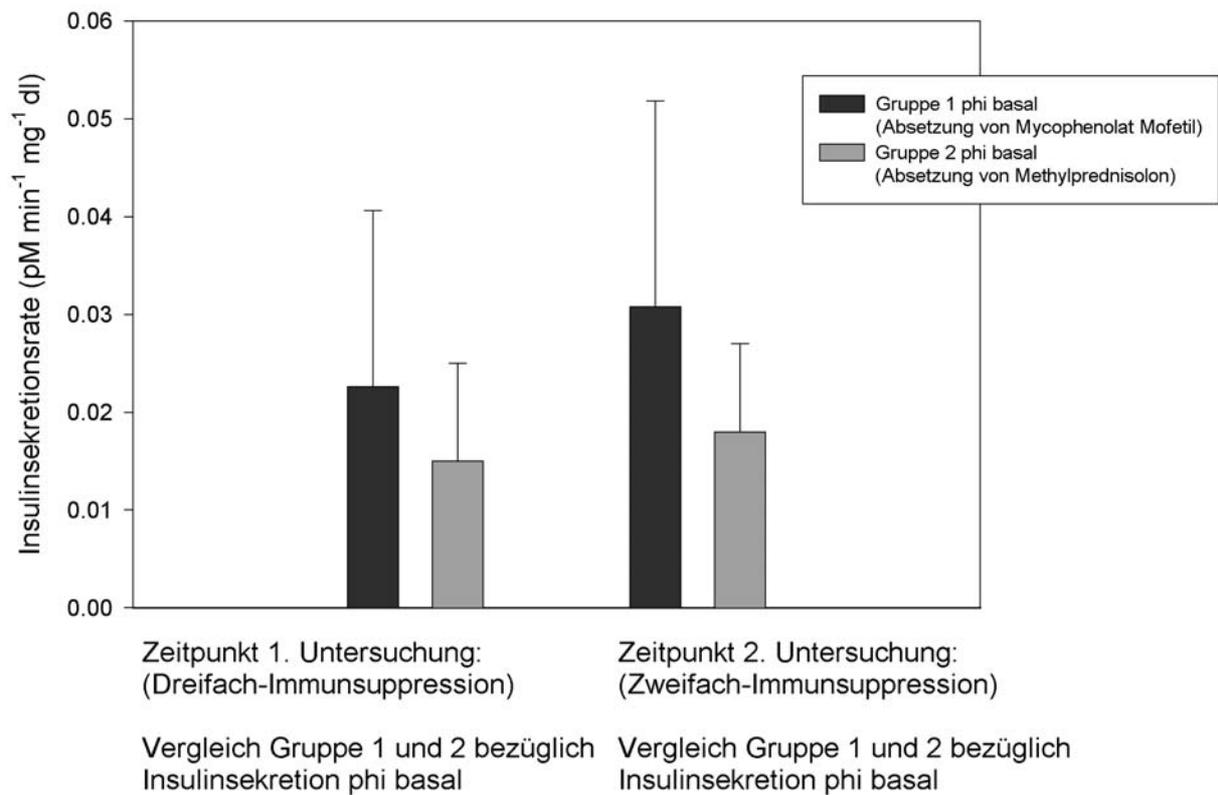


Abbildung 3/6 a: Vergleich der Insulinsekretionsrate phi basal der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinsekretionsrate phi basal zwischen beiden Behandlungsgruppen.

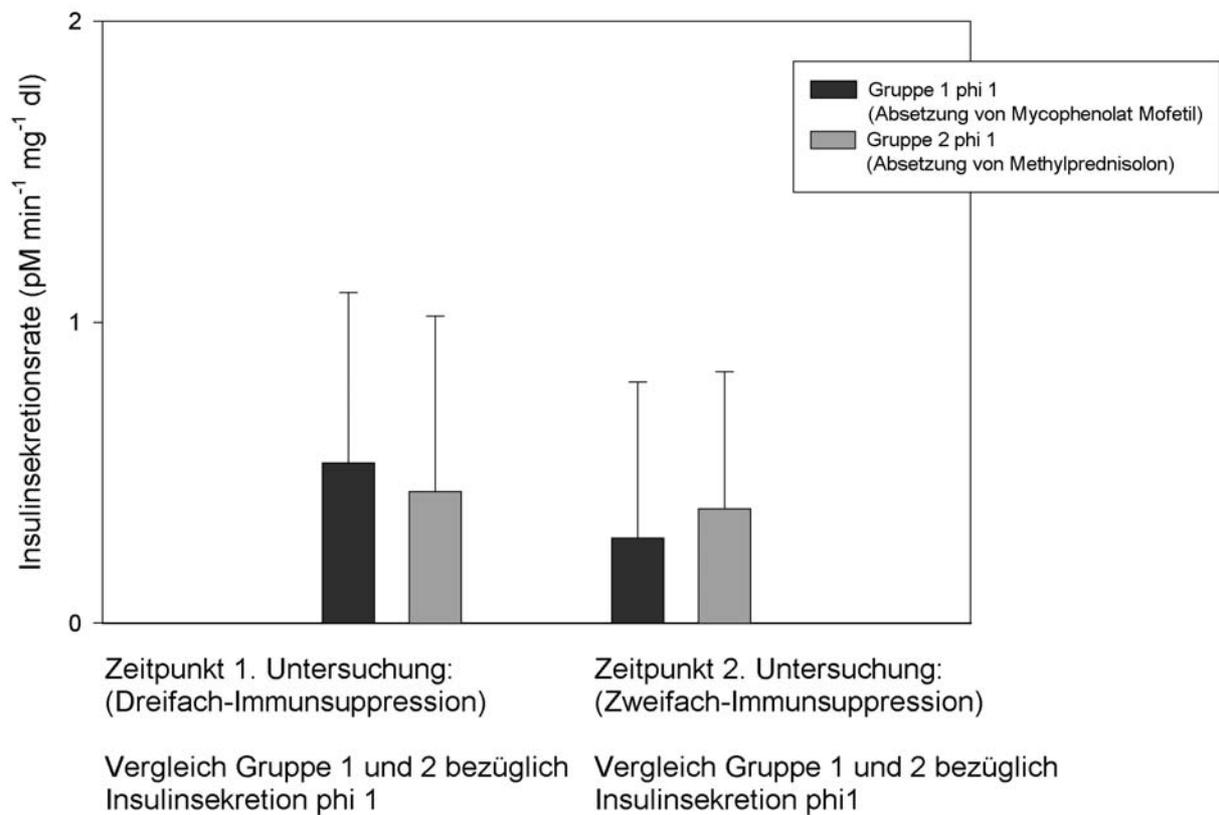


Abbildung 3/6 b: Vergleich der Insulinsekretionsrate phi 1 der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinsekretionsrate phi 1 zwischen beiden Behandlungsgruppen.

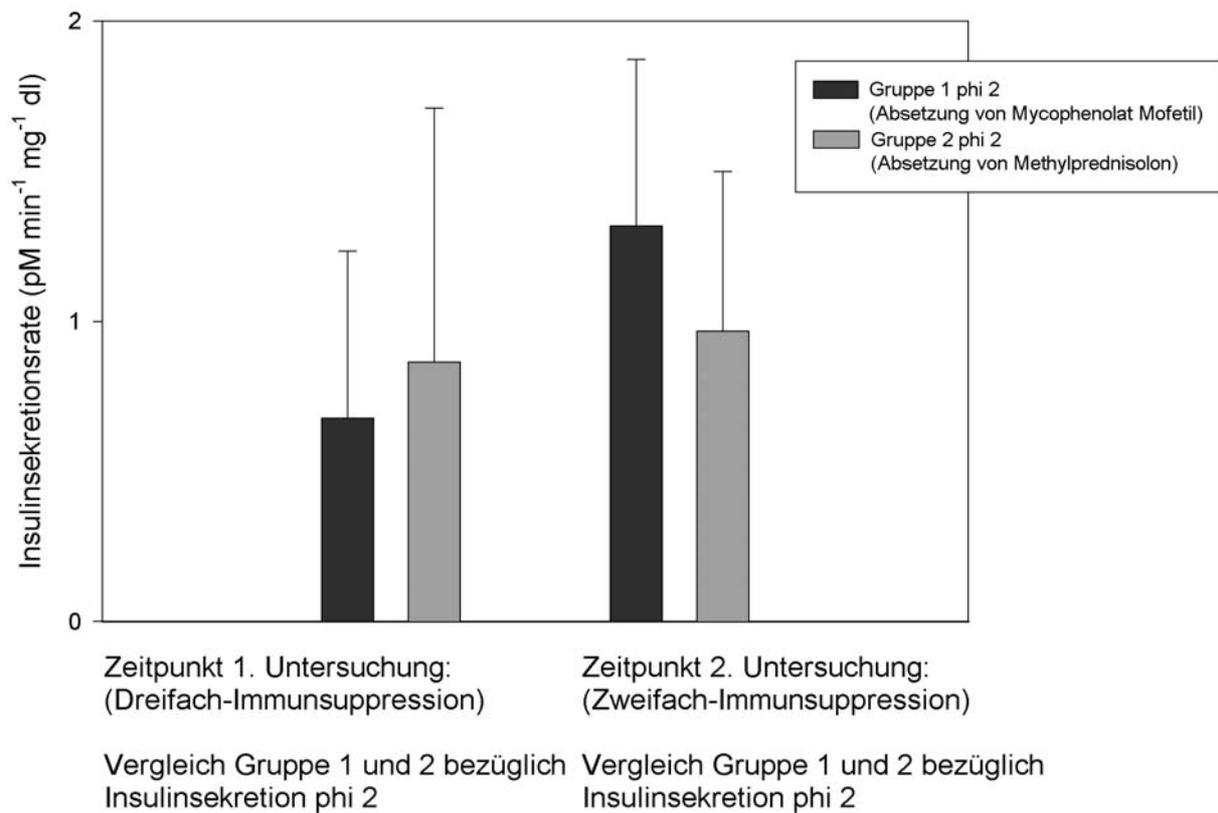


Abbildung 3/6 c: Vergleich der Insulinsekretionsrate phi 2 der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinsekretionsrate phi 2 zwischen beiden Behandlungsgruppen.

3.5 Vergleich des Dispositions-Index der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)

Der Dispositions-Index wurde für beide Gruppen, sowohl zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, als auch zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bestimmt. Bei der ersten Untersuchung ergab sich für die erste Gruppe ein Dispositions-Index von 2.13 ± 1.3 , für die zweite Gruppe ein Index von 1.77 ± 1.0 . Am zweiten Untersuchungstag lag der Dispositions-Index für die erste Gruppe bei 1.21 ± 1.0 , der Index für die zweite Gruppe lag bei 1.5 ± 0.9 . Es ergab sich weder zum Zeitpunkt der ersten, noch zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bereits zu Beginn der Untersuchung lag ein verminderter Dispositions-Index bei allen Probanden vor. Das bedeutet, dass bereits vor

Beginn der Studie bei allen Teilnehmern der Studie eine Disposition zum Diabetes mellitus bestand. Der Normwert liegt bei 2.68 ± 1.66 . Die genaue Berechnung und Beschreibung des Dispositions-Index ist Kapitel 1.4 zu entnehmen.

3.6 Insulinsensitivität im Vergleich zur familiären Disposition Bluthochdruck, Diabetes mellitus, im Vergleich zum Alter und im Vergleich zu klinischen Parametern

3.6.1 Vergleich der Insulinsensitivität bezüglich familiärer Bluthochdruckdisposition

Die Insulinsensitivität wurde in Hinblick auf eine familiäre Bluthochdruckdisposition untersucht. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe (8 Patienten) war mit einer familiären Disposition bezogen auf den Bluthochdruck belastet, die zweite Gruppe (9 Patienten) besaß keine familiäre Disposition. Der Insulinsensitivitätswert für die Gruppe mit familiärer Disposition lag bei $3.953 \pm 2.059 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Das heißt, dass der Wert in dieser Gruppe knapp unter dem Referenzwert von $4 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ lag.

Die zweite Gruppe, die keine familiäre Belastung mit Bluthochdruck aufzeigte, hatte Insulinsensitivitätswerte von $7.171 \pm 2.742 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Somit lag ein signifikanter Unterschied für die Gruppen vor. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die gleiche Dreifach-Immunsuppression mit Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon.

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung befanden sich die Patienten unter Zweifach-Immunsuppression. Aus der Abbildung 3/7 kann man entnehmen, dass für die Gruppe mit familiärer Disposition der Insulinsensitivitätsindex im Verlauf, unabhängig von der Kombination der Immunsuppression fast gleich geblieben ist.

In der zweiten Gruppe, in der sich Patienten ohne familiäre Disposition befanden, war der Insulinsensitivitätsindex von 7.171 ± 2.742 auf $5.733 \pm 2.635 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ zurückgegangen. Aber dieser Rückgang war nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung lagen die Insulinsensitivitätswerte für beide Gruppen so nah zusammen, dass sie sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant voneinander unterschieden. Eine graphische Darstellung ist der Abbildung 3/7 zu entnehmen.

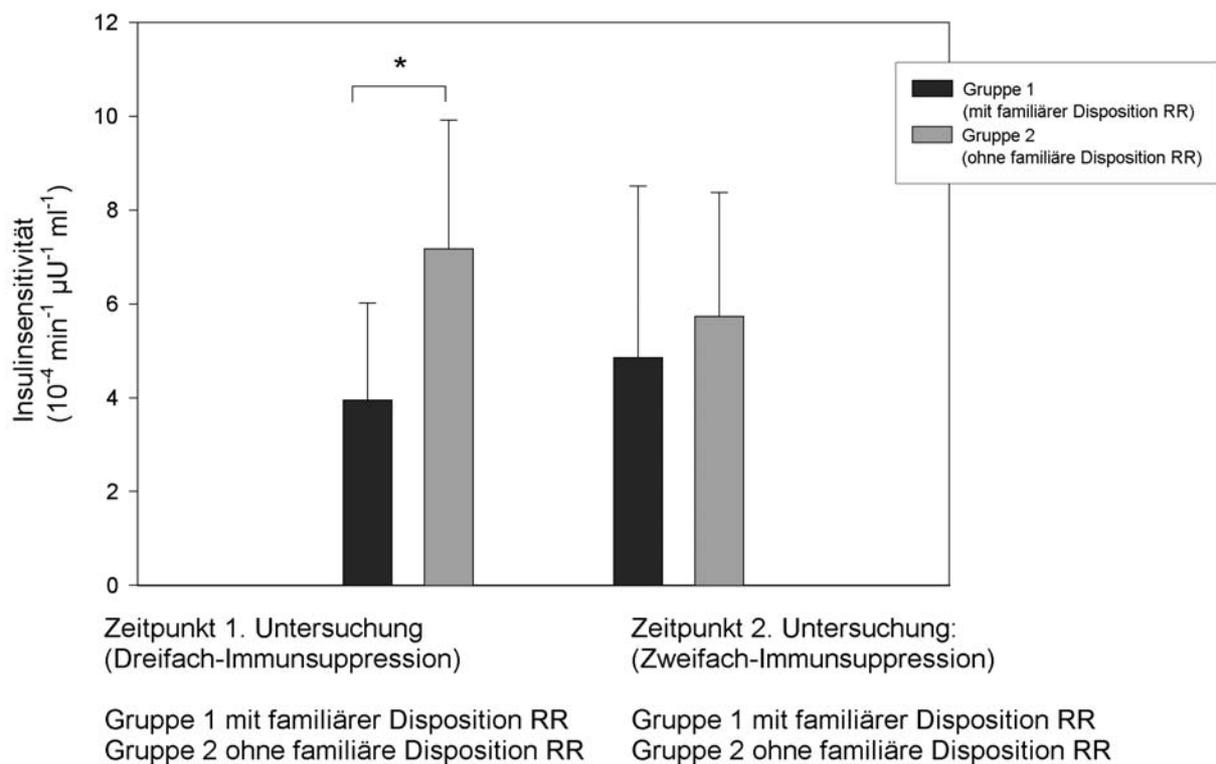


Abbildung 3/7: Vergleich der Gruppen bezogen auf ihre familiäre Bluthochdruckdisposition. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression beider Gruppen mit Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Methylprednisolon) lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf die Insulinsensitivität vor. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression mit Cyclosporin A und Methylprednisolon oder Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil) unterscheiden sich die Gruppen nicht mehr signifikant voneinander. *: $p = 0.05$

3.6.2 Vergleich der Insulinsensitivität bezüglich familiärer Diabetes mellitus Disposition

Die Insulinsensitivität wurde auch in Hinblick auf eine familiäre Diabetes mellitus Disposition untersucht. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe (4 Patienten) war mit einer familiären Disposition bezogen auf den Diabetes mellitus belastet, die zweite Gruppe (13 Patienten) besaß keine familiäre Disposition. Der Insulinsensitivitätswert für die Gruppe mit familiärer Disposition lag bei $4.723 \pm 2.663 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Das heißt der Wert lag in dieser Gruppe knapp über dem Referenzwert von $4 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$.

Die zweite Gruppe, die keine familiäre Belastung mit Diabetes mellitus aufzeigte, hatte einen durchschnittlichen Insulinsensitivitätswert von $5.944 \pm 2.997 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die gleiche Dreifach-Immunsuppression mit Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Methylprednisolon. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden.

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung befanden sich die Patienten unter Zweifach-Immunsuppression. Für die erste Gruppe lag der Insulinsensitivitätswert bei $4.318 \pm 2.355 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$, für die zweite Gruppe lag der Wert bei $5.624 \pm 3.303 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Aus der Abbildung 3/8 kann entnommen werden, dass die Insulinsensitivitätswerte für beide Gruppen stabil geblieben sind und sich zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung nicht signifikant von den Werten der ersten Untersuchung unterschieden.

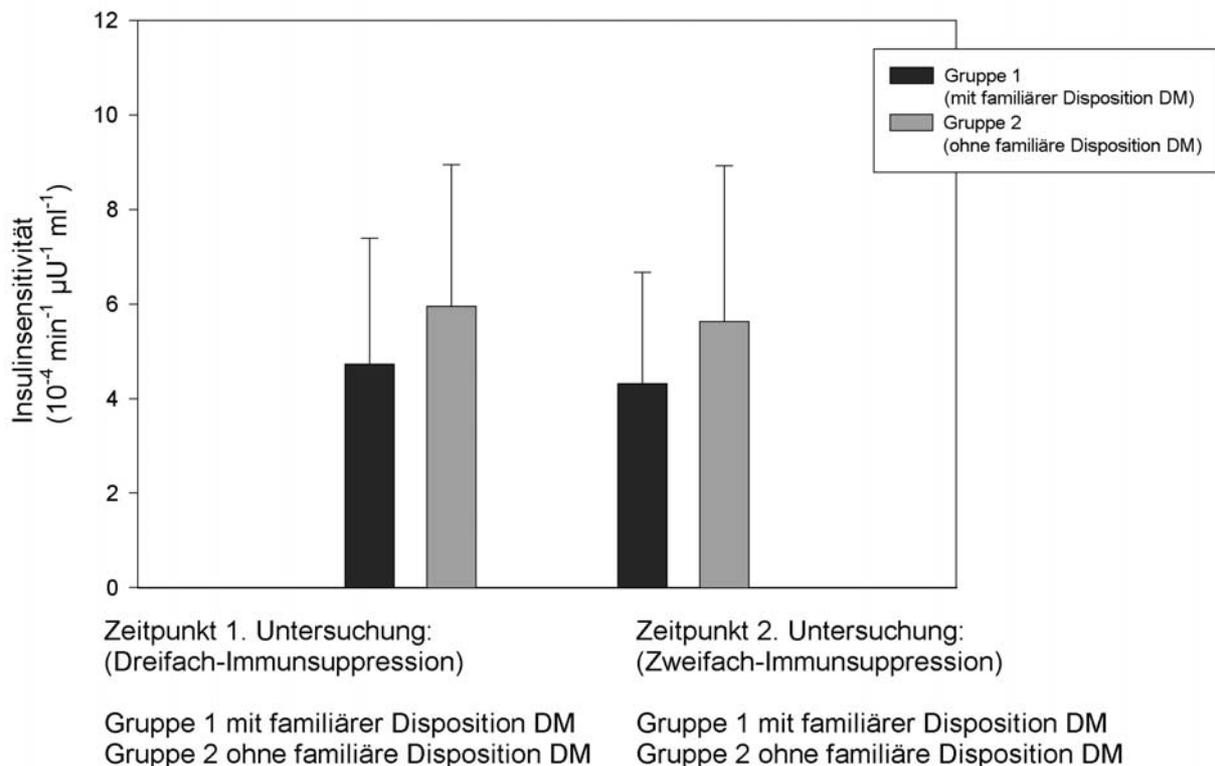


Abbildung 3/8: Vergleich der Gruppen bezogen auf ihre familiäre Diabetes mellitus Disposition. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf die Insulinsensitivität vor.

3.6.3 Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Alter der Patienten

Die Insulinsensitivität wurde auch im Hinblick auf das Alter der Patienten untersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) konnte für die erste Gruppe (mit familiärer Disposition zum Diabetes mellitus) und für die zweite Gruppe (ohne familiäre Disposition zum Diabetes mellitus) eine negativ assoziierte Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Alter gezeigt werden. Mit dem Alter der Patienten sank die Insulinsensitivität. Die Korrelation war $r = -0.42$, das Bestimmtheitsmaß betrug $R^2 = 0.18$. Somit lag eine geringe Korrelation vor. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-

Immunsuppression) konnte diese Korrelation weder für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) noch für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) bestätigt werden. Die graphische Darstellung der einzelnen Korrelationen sind den folgenden Diagrammen Abb. 3/9 a, b, c zu entnehmen.

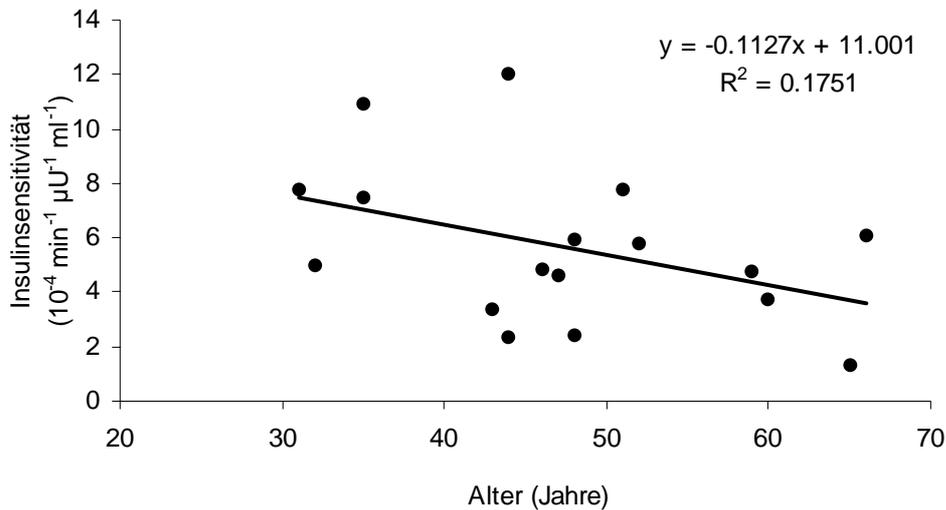


Abbildung 3/9 a: Korrelation zwischen Alter und Insulinsensitivität aller Probanden (n=17) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung. Zu diesem Zeitpunkt erhielten alle Teilnehmer die gleiche Immunsuppression bestehend aus Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil. Eine negativ assoziierte Korrelation konnte graphisch und rechnerisch dargestellt werden.

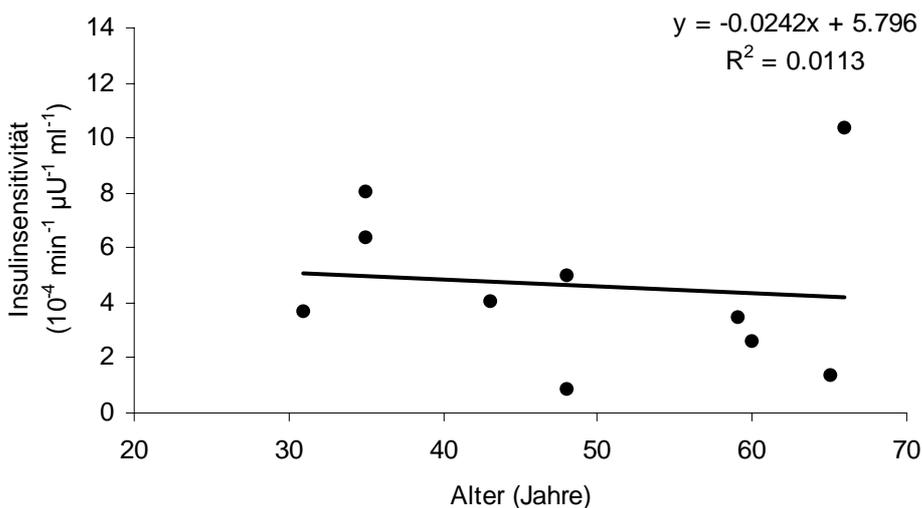


Abbildung 3/9 b: Eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Alter war für die erste Gruppe (n=10) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung nicht deutlich erkennbar. Die Teilnehmer erhielten als Immunsuppression Cyclosporin A und Methylprednisolon.

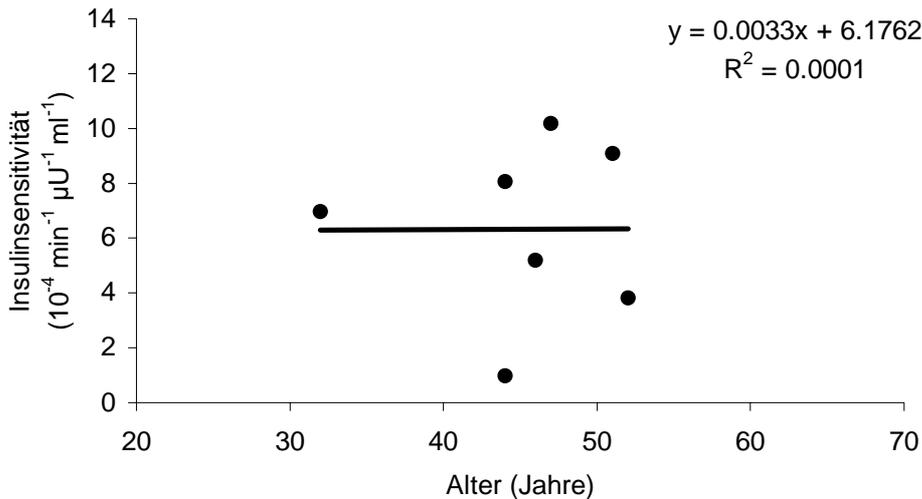


Abbildung 3/9 c: Eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Alter konnte für die zweite Gruppe (n=7) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung nicht gezeigt werden. Die Teilnehmer erhielten als Immunsuppression Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil.

3.6.4 Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotienten

Eine eindeutige Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotienten konnte nicht gezeigt werden. Es war lediglich eine Tendenz zu erkennen, dass Patienten mit niedrigen Insulinsensitivitätswerten einen höheren Taillen-Hüft-Quotienten aufwiesen. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lag der Korrelationskoeffizient für die erste Gruppe (Zeitpunkt vor Absetzung von Mycophenolat Mofetil) bei $r = -0.34$, der Korrelationskoeffizient für die zweite Gruppe (Zeitpunkt vor Absetzung von Methylprednisolon) lag bei $r = -0.32$. Die Werte entsprechen einer geringen Korrelation. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung stieg der Korrelationskoeffizient für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) auf $r = -0.69$, was für eine mittlere Korrelation spricht. Für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) konnte zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung keine Korrelation nachgewiesen werden. Eine graphische Darstellung der Korrelation ist den Abbildungen 3/10 a, b, c, d zu entnehmen.

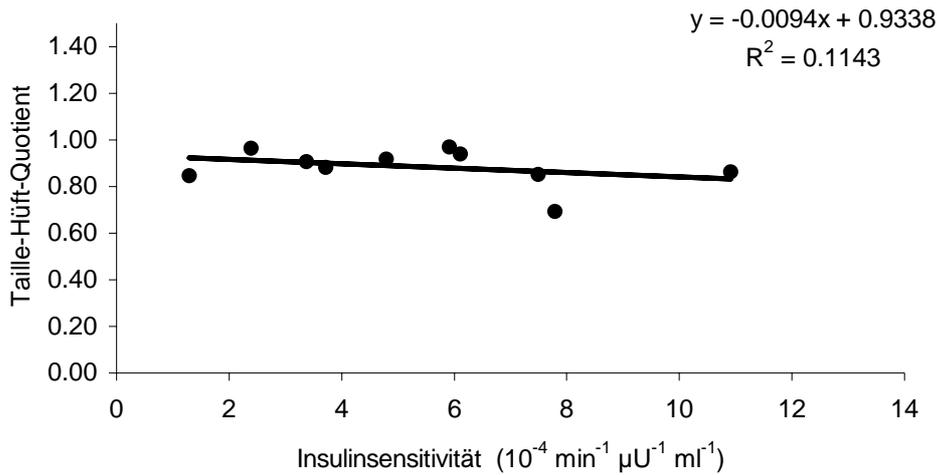


Abbildung 3/10 a: Eine geringe Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotient war für die erste Gruppe (n=10) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Zeitpunkt vor Absetzung von Mycophenolat Mofetil) erkennbar. Die erste Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil als Immunsuppressiva.

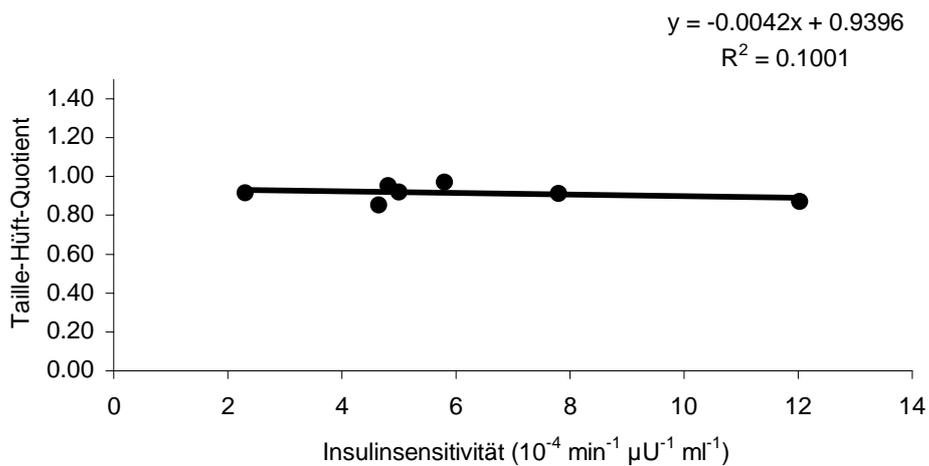


Abbildung 3/10 b: Eine geringe Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotient war für die zweite Gruppe (n=7) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Zeitpunkt vor Absetzung von Methylprednisolon) ebenfalls erkennbar. Die zweite Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt die gleiche Immunsuppression wie die erste Gruppe, bestehend aus Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil.

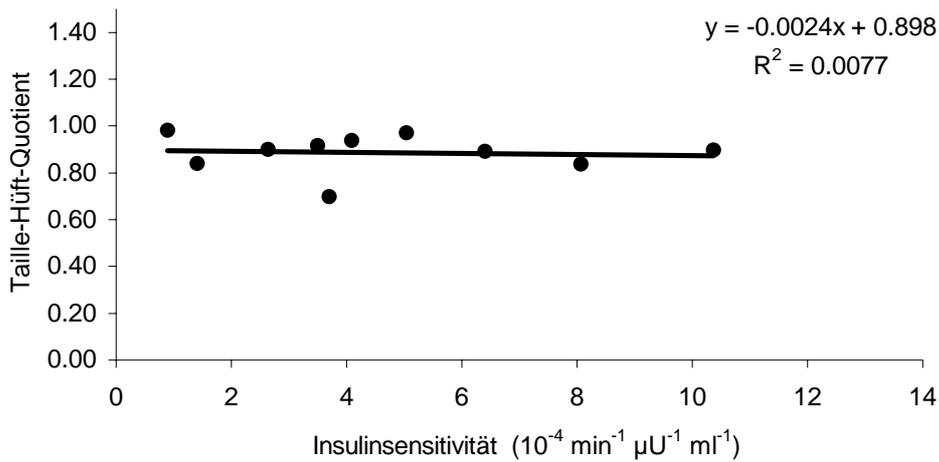


Abbildung 3/10 c: Eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Tailen-Hüft-Quotient war für die erste Gruppe (n=10) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) nicht mehr nachweisbar. Die erste Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt Cyclosporin A und Methylprednisolon als Immunsuppressiva.

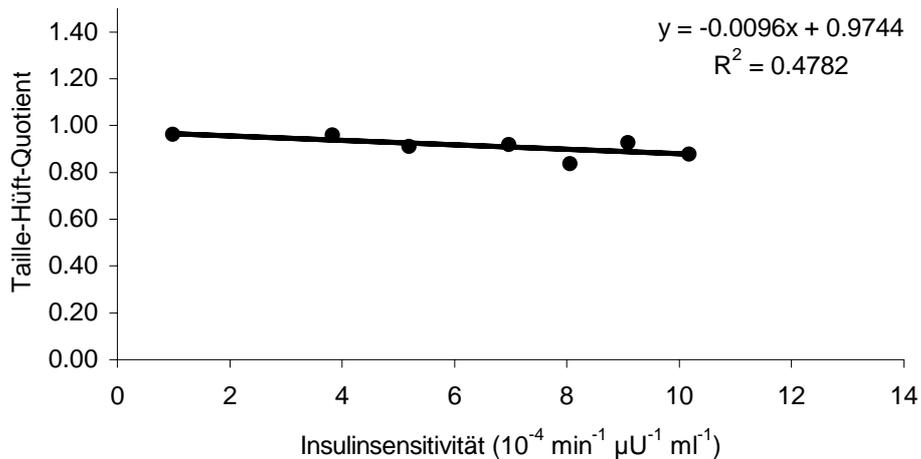


Abbildung 3/10 d: Eine mittlere Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck war für die zweite Gruppe (n=7) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Absetzung von Methylprednisolon) erkennbar. Die zweite Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil als Immunsuppressiva.

3.6.5 Vergleich des Taillen-Hüft-Quotienten der Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)

Der Taillen-Hüft-Quotient wurde für beide Gruppen, sowohl zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) als auch zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) bestimmt. Für den ersten Untersuchungstag ergab sich für die erste Gruppe (Zeitpunkt vor Absetzung von Mycophenolat Mofetil) ein Taillen-Hüft-Quotient von 0.88 ± 0.08 , für die zweite Gruppe (Zeitpunkt vor Absetzung von Methylprednisolon) ein Quotient von 0.91 ± 0.04 . Am zweiten Untersuchungstag lag der Taillen-Hüft-Quotient für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) bei 0.89 ± 0.08 , der Quotient für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) lag bei 0.91 ± 0.04 . Es ergab sich weder zum Zeitpunkt der ersten, noch zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Eine graphische Darstellung ist der Abbildung 3/11 zu entnehmen.

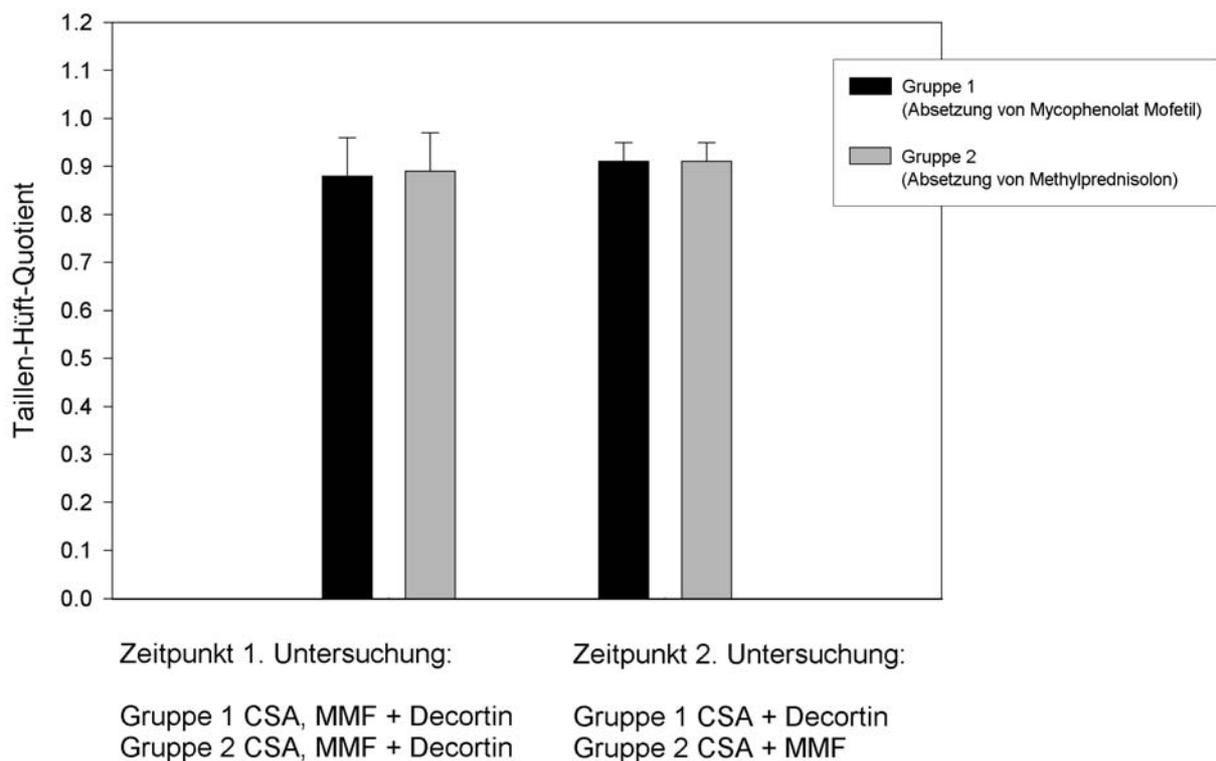


Abbildung 3/11: Vergleich des Taillen-Hüft-Quotienten der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Taillen-Hüft-Quotienten zwischen beiden Behandlungsgruppen.

3.7 Begleitende Laborparameter

3.7.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)

Im Rahmen der Untersuchungen wurden nicht nur die Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Werte bestimmt, sondern auch begleitende Laborparameter, um sie im Verlauf zu beurteilen. In der Auswertung wurden berücksichtigt anthropometrische Daten wie Gewicht, Größe, BMI, Taillen- und Hüftumfang und Labormessungen wie Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff N, Blutzucker basal, HbA1c, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Insulin basal, Harnsäure und CSA-Talspiegel. Die Werte im einzelnen können der Tabelle 3/1 entnommen werden.

Alle Werte waren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) nicht signifikant unterschiedlich bei einem Signifikanzniveau von $p=0.05$. Einzige Ausnahme bestand bei den LDL-Werten, die sich zu diesem Zeitpunkt signifikant unterschieden. Gruppe 1 zeigte LDL-Mittelwerte von $148.7 \text{ mg/dl} \pm 41.2$, die Werte der Gruppe 2 lagen bei $107 \text{ mg/dl} \pm 17.9$ und waren somit für das Signifikanzniveau $p=0.05$ unterschiedlich.

3.7.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung

Auch bezüglich der gemessenen Laborparameter gab es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich jeder einzelnen Gruppe zum ersten und zweiten Untersuchungstag. Eine detaillierte Aufstellung aller Werte sind den Tabellen 3/1 bis 3/4 zu entnehmen.

3.7.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) wurden die gleichen Parameter, wie in 3.6.1 bereits beschrieben ausgewertet. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 3/2 zu entnehmen. Auch zu diesem Zeitpunkt unterschied sich der überwiegende Teil der Werte nicht signifikant voneinander. Die LDL-Werte waren nicht mehr signifikant unterschiedlich. Die einzigen Werte, die sich voneinander unterschieden, waren die Cholesterinwerte. In der Gruppe 1 lagen die Werte bei $223.5 \text{ mg/dl} \pm 49.4$, in der Gruppe 2 lagen die Werte bei $184.1 \text{ mg/dl} \pm 11.4$.

Tabelle 3/1: Laborwerte Probanden Gruppe 1 (n=10) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Mycophenolat Mofetil).

Pat	KG	Größe	BMI	Taille	Hüft- umfang	Serum- Kreatinin	Serum- Harnstoff N	BZ basal	HbA1c	Chol- esterin	HDL	LDL	Tri- glyceride	Insulin basal	Harn- säure	CSA- Spiegel
	(kg)	(m)	(kg/m ²)	(cm)	(cm)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(%)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(µU/ml)	(mg/dl)	(ng/ml)
1	83	1.68	29.4	108	112	1.9	34	106	5.4	172	44	103	145	10	8.2	127
2	65	1.70	22.5	88	97	1.8	32	97	5.5	271	63	173	183	5	7.4	171
3	65	1.63	24.5	63	91	1.4	25	99	5.3	178	40	107	214	3	7.6	130
4	72	1.74	23.8	82	95	1.9	26	97	5.1	236	58	174	84	5	9.2	181
5	57	1.75	18.7	82	97	1.4	34	131	5.4	160	26	107	274	14	6.8	143
6	53	1.58	20.8	75	88	1.7	25	97	5.5	232	38	170	152	5	9.4	142
7	79	1.82	23.9	97	100	1.2	18	101	5.7	179	75	91	116	12	4.5	130
8	70	1.70	24.2	87	95	1.5	24	102	5.7	282	75	179	149	4	7.9	146
9	61	1.75	19.7	82	93	1.1	17	102	5.3	273	50	198	158	7	8.8	166
10	74	1.76	23.9	91	97	1.7	26	107	6.3	255	46	185	168	4	9.3	146
MW	68.0	1.7	23.1	85.5	96.5	1.6	26.1	103.9	5.5	223.8	51.5	148.7	164.3	6.9	7.9	148.2
Stw	9.5	0.1	3.0	12.2	6.4	0.3	5.9	10.2	0.3	47.2	16.1	41.2	52.1	3.8	1.5	18.6

Tabelle 3/2: Laborwerte Probanden Gruppe 1 (n=10) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (2-fach Immunsuppression Cyclosporin A und Methylprednisolon).

Pat	KG	Größe	BMI	Taille	Hüft- umfang	Serum- Kreatinin	Serum- Harnstoff N	BZ basal	HbA1c	Chol- esterin	HDL	LDL	Tri- glyceride	Insulin basal	Harn- säure	CSA- Spiegel
	(kg)	(m)	(kg/m ²)	(cm)	(cm)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(%)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(µU/ml)	(mg/dl)	(ng/ml)
1	90	1.68	31.9	116	118	1.6	28	125	5.9	182	36	102	216	21	10.2	78
2	68	1.70	23.5	89	95	1.7	31	94	5.8	219	62	130	139	5	78	115
3	70	1.63	26.4	65	93	1.2	17	97	5	140	41	69	147	9	5.6	182
4	70	1.74	23.1	82	92	1.8	27	101	5	286	57	169	183	7	10.2	251
5	56	1.75	18.1	78	93	1.9	45	123	5.3	201	33	113	327	12	8.9	252
6	54	1.58	21.6	72	86	1.3	21	87	5.4	285	48	212	135	6	8.3	152
7	79	1.82	23.9	97	100	1.2	24	113	5.3	226	69	116	112	9	6	127
8	70	1.70	24.2	87	95	1.6	28	101	5.9	278	78	165	117	5	7.1	116
9	64	1.75	20.9	90	100	0.9	11	114	5.2	180	45	109	149	9	8.4	110
10	75	1.76	24.2	95	106	1.4	24	114	5.9	238	56	153	134	4	9.8	108
MW	69.6	1.7	23.8	87.1	97.8	1.5	25.6	106.9	5.5	223.5	52.5	133.8	165.9	8.7	15.3	149.1
Stw	10.5	0.1	3.6	14.3	8.9	0.3	9.0	12.7	0.4	49.4	14.6	41.2	64.5	5.0	22.1	60.6

Tabelle 3/3: Laborwerte Probanden Gruppe 2 (n=7) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Methylprednisolon).

Pat	KG (kg)	Größe (m)	BMI (kg/m ²)	Taille (cm)	Hüft- umfang (cm)	Serum- Kreatinin (mg/dl)	Serum- Harnstoff N (mg/dl)	BZ basal (mg/dl)	HbA1c (%)	Chol- esterin (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Tri- glyceride (mg/dl)	Insulin basal (µU/ml)	Harn- säure (mg/dl)	CSA- Spiegel (ng/ml)
1	46	1.58	18.4	82	86	1.5	28	103	5	169	52	93	108	7	5.5	127
2	60	1.65	22.0	82	94	1	16	107	5.3	209	63	105	173	6	5.6	133
3	93	1.85	27.2	92	100	1.6	22	94	5.6	213	46	132	92	7	10.1	144
4	49	1.54	20.7	70	82	1.3	18	107	5.1	237	49	120	404	20	5.4	122
5	92	1.87	26.3	98	107	1.6	24	103	4.9	171	40	79	259	11	8.4	165
6	78	1.75	25.5	97	100	1.3	15	113	5	200	54	118	95	5	6	110
7	75	1.79	23.4	53	58	1.9	23	118	5.3	184	65	102	90	8	8.7	74
MW	70.4	1.7	23.4	82.0	89.6	1.5	20.9	106.4	5.2	197.6	52.7	107.0	174.4	9.1	7.1	125.0
Stw	19.2	0.1	3.2	16.2	16.4	0.3	4.7	7.7	0.2	24.6	8.9	17.9	118.7	5.1	1.9	28.5

Tabelle 3/4: Laborwerte Probanden Gruppe 2 (n=7) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (2-fach Immunsuppression Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil).

Pat	KG (kg)	Größe (m)	BMI (kg/m ²)	Taille (cm)	Hüft- umfang (cm)	Serum- Kreatinin (mg/dl)	Serum- Harnstoff N (mg/dl)	BZ basal (mg/dl)	HbA1c (%)	Chol- esterin (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Tri- glyceride (mg/dl)	Insulin basal (µU/ml)	Harn- säure (mg/dl)	CSA- Spiegel (ng/ml)
1	55	1.58	22.0	82	90	1.7	36	94	5.4	167	39	106	130	8	5.6	113
2	62	1.65	22.7	82	98	1	18	108	5.4	193	48	123	114	7	5.4	218
3	94	1.85	27.5	92	100	1.6	18	107	5.2	186	45	122	92	7	7.3	100
4	49	1.54	20.6	72	82	1.4	16	105	5.1	200	50	109	195	4	5.3	167
5	94	1.87	26.9	100	104	1.5	25	102	5.9	189	40	117	163	13	8.4	160
6	80	1.75	26.1	96	100	1.5	21	104	4.9	181	39	129	108	6	6.9	131
7	73	1.79	22.78	52	56	1.6	30	104	5.2	173	69	86	59	4	10.5	78
MW	72.4	1.7	24.1	82.3	90.0	1.5	23.4	103.4	5.3	184.1	47.1	113.1	123.0	7.0	7.1	138.1
Stw	18.0	0.1	2.7	16.4	16.7	0.2	7.3	4.6	0.3	11.4	10.6	14.4	45.1	3.1	1.9	47.3

3.8 Systolischer und diastolischer Blutdruck

3.8.1 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression)

Der mit Hilfe der 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelte Blutdruck erbrachte folgende Ergebnisse: Tagsüber betrug der Blutdruck in der ersten Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) $139.3 \text{ mmHg} \pm 13.6$ systolisch und $84 \text{ mmHg} \pm 4.8$ diastolisch, in der zweiten Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) lagen die Werte systolisch bei $131.9 \text{ mmHg} \pm 13.2$ und diastolisch bei $82.4 \text{ mmHg} \pm 12.8$.

Die Werte für die Nacht lagen für die erste Gruppe systolisch bei $139.1 \text{ mmHg} \pm 26.9$ und diastolisch bei $81.1 \text{ mmHg} \pm 13.9$. Für die zweite Gruppe war der Mittelwert für den systolischen Druck $130.6 \text{ mmHg} \pm 16.2$ und der diastolische Druck lag bei $80.0 \text{ mmHg} \pm 12.9$.

Daraus ergaben sich systolische und diastolische Mittelwerte für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) von systolisch $138.8 \text{ mmHg} \pm 15.8$ und diastolisch $83.1 \text{ mmHg} \pm 6$. Die Werte für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) lauten $132.1 \text{ mmHg} \pm 12.7$ systolisch und $82.0 \text{ mmHg} \pm 12.8$ diastolisch.

Beide Gruppen zeigten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck tagsüber, nachts und auch nicht im errechneten Mittelwert.

3.8.2 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) und Vergleich Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung

Die Mittelwerte der ersten Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) lagen bei $138.8 \pm 15.8 / 83.1 \pm 6.0 \text{ mmHg}$ zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und bei $139.5 \pm 16.4 / 82 \pm 6.8 \text{ mmHg}$ bei der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression).

Für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) lagen die Werte bei $132.1 \pm 12.7 / 82.0 \pm 12.8 \text{ mmHg}$ zur ersten Untersuchung und bei $129.3 \pm 7.5 / 78.4 \pm 8.4 \text{ mmHg}$ zur zweiten Untersuchung.

Eine detaillierte Darstellung der Blutdruckwerte tagsüber, nachts und im 24-Stundenmittel sind in den Abbildungen 3/12 a, b, c dargestellt.

3.8.3 Vergleich Gruppe 1 (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression)

Die Blutdruckmessungen wurden zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) wiederholt. Der Blutdruck tagsüber betrug im Mittel für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) $136.6 \text{ mmHg} \pm 16.5$ systolisch und $82.1 \text{ mmHg} \pm 7.0$ diastolisch. Die Werte für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) lagen bei $130.7 \text{ mmHg} \pm 6.7$ systolisch und $80 \text{ mmHg} \pm 10.1$ diastolisch. Die Werte für die Nacht betragen für die erste Gruppe $142 \text{ mmHg} \pm 22.3$ systolisch und $82.2 \text{ mmHg} \pm 7.3$ diastolisch, die zweite Gruppe hatte Werte im Mittel von $128 \text{ mmHg} \pm 14.2$ systolisch und 75.0 ± 10.2 diastolisch.

Bezogen auf die 24-Stunden-Blutdruckmessung ergaben sich daraus rechnerisch systolische Mittelwerte in Höhe von $139.5 \text{ mmHg} \pm 16.4$ und diastolische Werte von $82.0 \text{ mmHg} \pm 6.8$ für die erste Gruppe. Die zweite Gruppe hatte systolische Werte von $129.5 \text{ mmHg} \pm 7.5$ und diastolische Werte von $78.4 \text{ mmHg} \pm 8.4$. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf systolische und diastolische Blutdruckwerte in den beiden Gruppen.

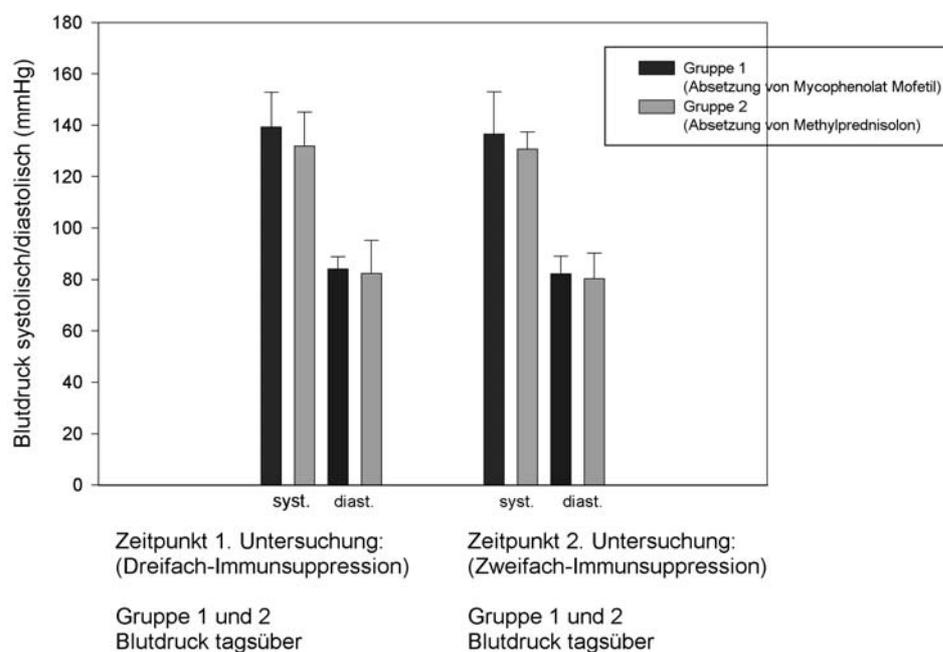


Abbildung 3/12 a: Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdrucks tagsüber der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Blutdrucks tagsüber zwischen beiden Behandlungsgruppen.

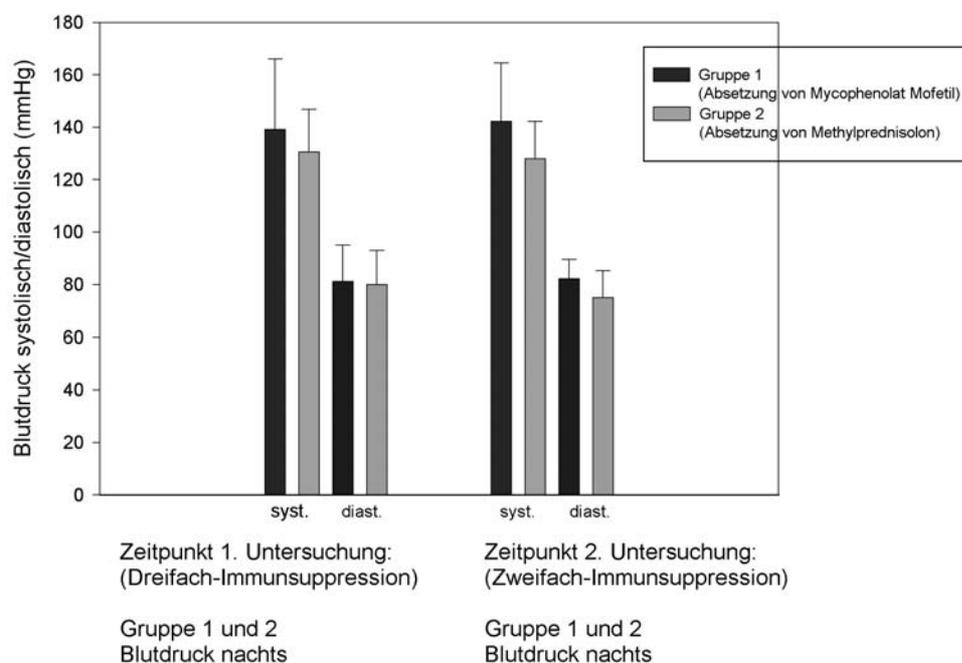


Abbildung 3/12 b: Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdrucks nachts der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Blutdrucks in der Nacht zwischen beiden Behandlungsgruppen.

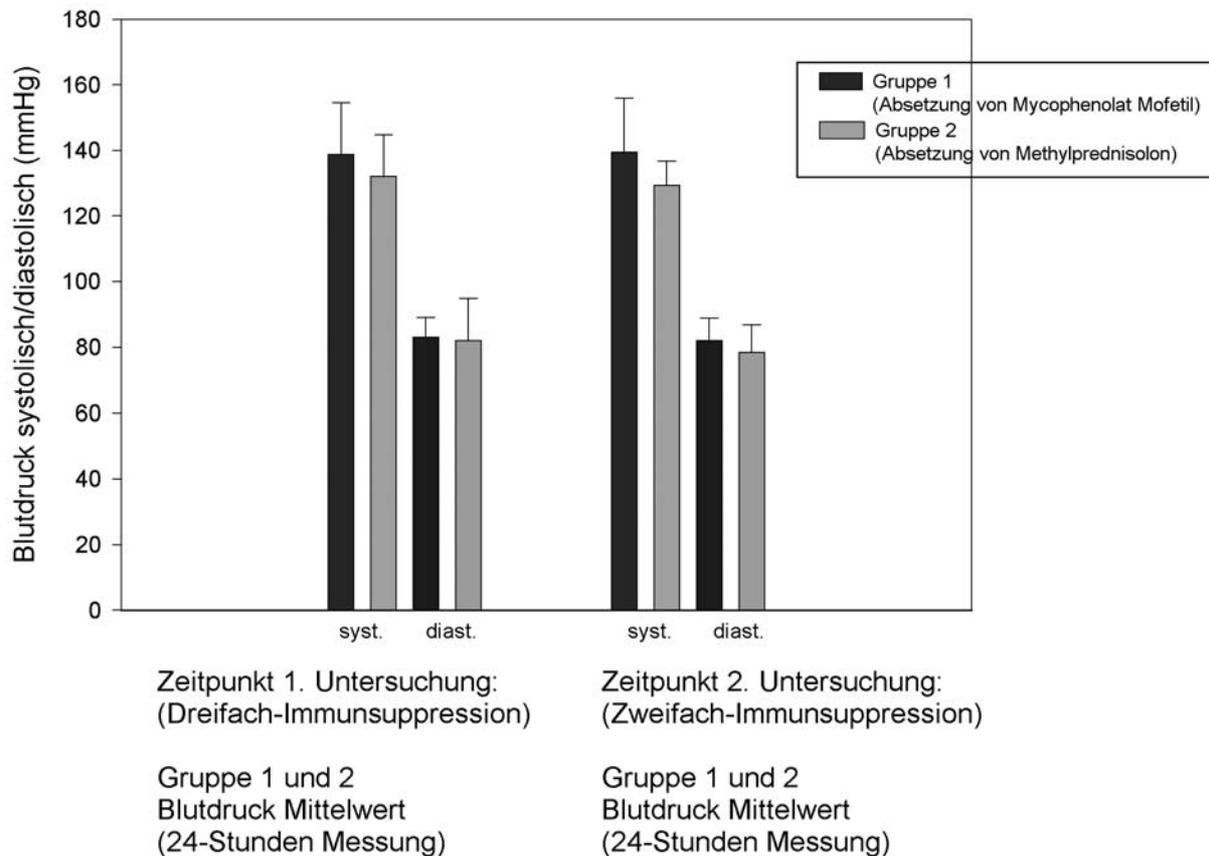


Abbildung 3/12 c: Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdrucks im 24-Stundenmittel der Gruppe 1 (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) und Gruppe 2 (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Blutdrucks zwischen beiden Behandlungsgruppen.

3.8.4 Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck der Patienten

Eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck der Patienten war weder für die erste Gruppe (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) noch für die zweite Gruppe (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) deutlich erkennbar. Beide Parameter sind in den folgenden vier Abbildungen 3/13 a, b, c, d gegeneinander aufgetragen.

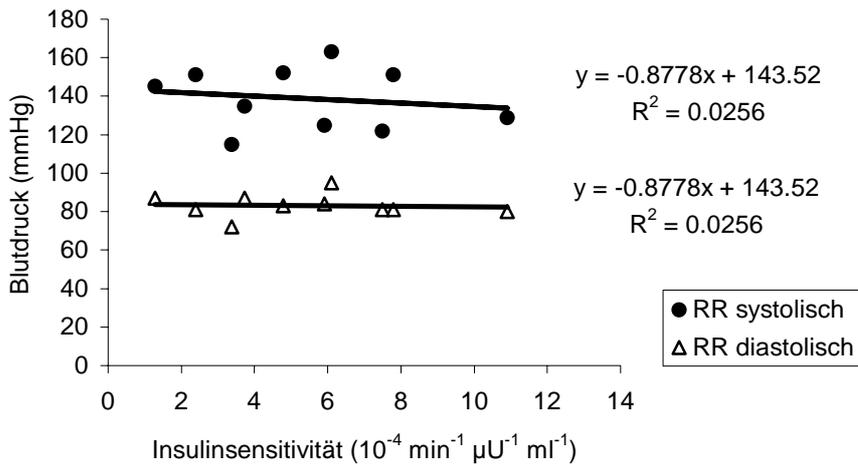


Abbildung 3/13 a: Eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck war für die erste Gruppe (n=10) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Zeitpunkt vor Absetzung von Mycophenolat Mofetil) nicht erkennbar. Die erste Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil als Immunsuppressiva.

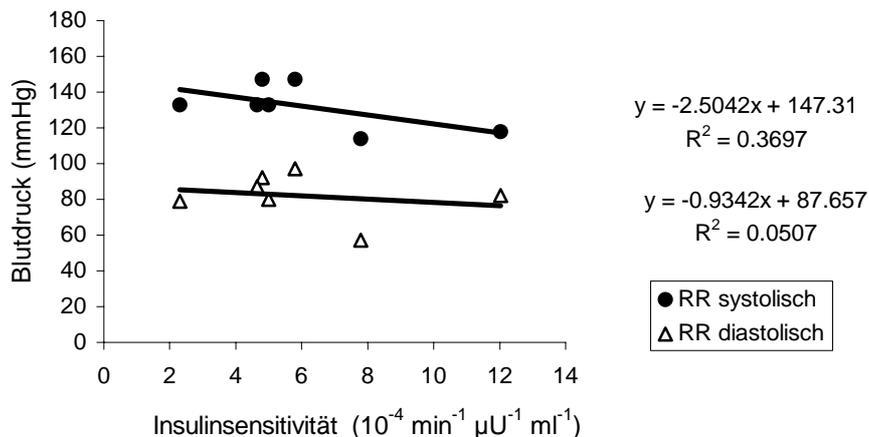


Abbildung 3/13 b: Eine mittlere Korrelation zwischen Insulinsensitivität und systolischem Blutdruck konnte für die zweite Gruppe (n=7) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Zeitpunkt vor Absetzung von Methylprednisolon) gezeigt werden. Der diastolische Blutdruck korrelierte nicht mit der Insulinsensitivität. Die zweite Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt die gleiche Immunsuppression wie die erste Gruppe, bestehend aus Cyclosporin A, Methylprednisolon und Mycophenolat Mofetil.

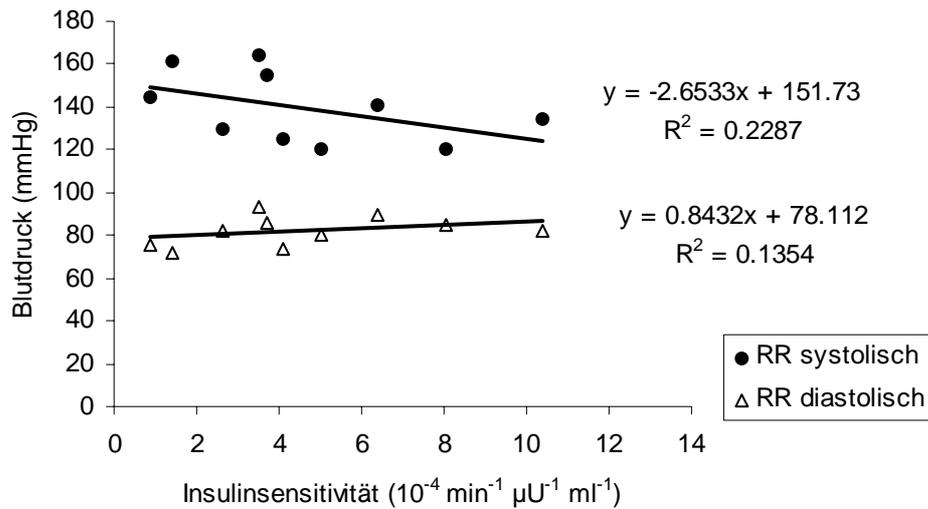


Abbildung 3/13 c: Eine geringe Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck war für die erste Gruppe (n=10) (Absetzung von Mycophenolat Mofetil) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung erkennbar. Die erste Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt Cyclosporin A und Methylprednisolon als Immunsuppressiva.

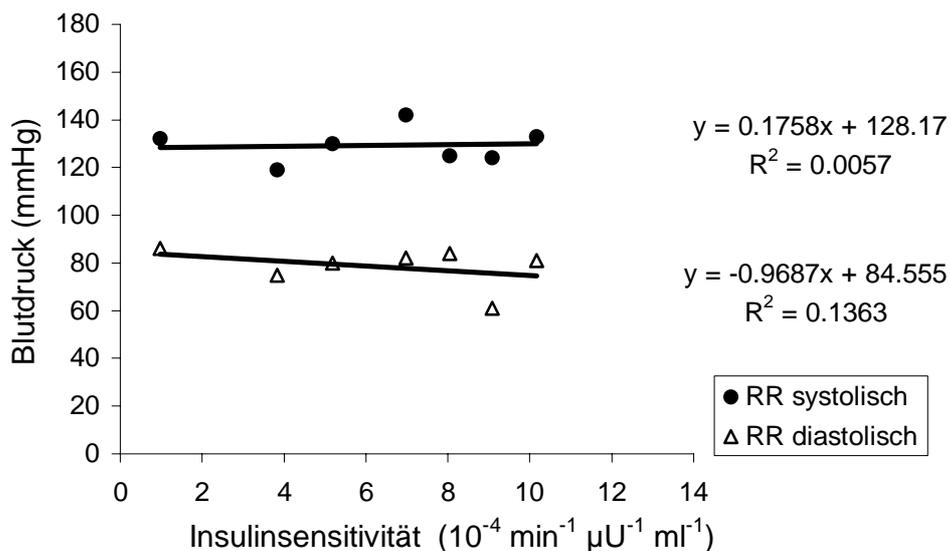


Abbildung 3/13 d: Eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck war für die zweite Gruppe (n=7) (Absetzung von Methylprednisolon) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung nicht deutlich erkennbar. Die zweite Gruppe erhielt zu diesem Untersuchungszeitpunkt Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil als Immunsuppressiva.

3.9 Insulinsensitivität im Vergleich zu weiteren Medikamenten

3.9.1 Insulinsensitivitätswerte bei Probanden nach Nierentransplantatabstoßung und Cortisonstoßtherapie

Vier der insgesamt 17 Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, zeigten Abstoßungsreaktionen gegen das Nierentransplantat vor der ersten Untersuchung. Alle vier Probanden erhielten zur Behandlung der Abstoßung die gleiche Therapie mit Cortison i.v. 1 x 250 mg/d über fünf Tage. Drei dieser vier Patienten (im Alter von 32, 37 und 52 Jahren) wiesen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung Insulinsensitivitätswerte im Normbereich auf. Die Werte im Einzelnen lagen bei 5.00, 5.80 und 7.49 $10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Die Insulinsensitivitätswerte der vierten Patientin im Alter von 65 Jahren wies zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung einen signifikant niedrigeren Wert auf, der bei 1.29 $10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ lag.

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung entsprachen die Insulinsensitivitätswerte der ersten drei Patienten mit Abstoßungsreaktion und Cortisontherapie weiterhin dem Mittelwert der Patienten, die keine Transplantatabstoßung und somit auch keine Cortisonstoßtherapie erhielten. Die Werte im Einzelnen lagen bei 6.97, 4.83 und 8.07 $10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Der Mittelwert für die Patienten ohne zusätzliche Cortisonstoßtherapie lag bei $5.47 \pm 2.09 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung lag der Insulinsensitivitätswert der vierten Patientin im Alter von 65 Jahren weiterhin signifikant niedriger als im Durchschnitt. Der Wert lag bei 1.41 $10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$.

3.9.2 Vergleich der Insulinsensitivität zu Antihypertensiva

Die Insulinsensitivität wurde auch in Hinblick auf die Antihypertensiva untersucht, die die Patienten zur medikamentösen Einstellung ihrer Hypertonie benötigten. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) nahmen 15 der insgesamt 17 Patienten einen β -Blocker (11 Patienten β 1-Selektiv, 4 Patienten nicht- β 1-selektiv). Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) nahmen 16 von 17 Patienten einen β -Blocker ein (14 Patienten β 1-Selektiv, 2 Patienten nicht- β 1-selektiv). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Insulinsensitivitätswerte zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lag der Insulinsensitivitätswert bei $5.656 \pm 2.891 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung lag der Wert bei $5.316 \pm 3.090 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$.

Auch für die Patienten, die mit ACE-Hemmer und/oder α 1-Rezeptorblocker und/oder Ca-Antagonisten behandelt wurden, konnte kein signifikanter Unterschied zum

Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) festgestellt werden. Die Insulinsensitivitätswerte der Patienten, die mit ACE-Hemmer behandelt wurden, lagen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei $4.185 \pm 0.658 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bei $5.418 \pm 2.349 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Die Insulinsensitivitätswerte der Patienten, die mit $\alpha 1$ -Rezeptorblocker behandelt wurden, lagen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei $4.500 \pm 2.682 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bei $5.318 \pm 2.329 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$. Die Insulinsensitivitätswerte der Patienten, die einen Ca-Antagonisten erhielten, lagen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) bei $7.130 \pm 2.843 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) bei $7.612 \pm 2.321 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$.

Ein Vergleich zwischen Patienten, die antihypertensive Medikamente einnahmen mit Patienten ohne Antihypertensiva war in der vorliegenden Studie nicht möglich, da alle Probanden, die an der Studie teilnahmen mindestens ein Antihypertensivum einnahmen.

4 Diskussion

Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob eine Kombination von bestimmten Immunsuppressiva sich positiv oder negativ auf die Insulinsensitivität des menschlichen Körpers nach einer Nierentransplantation auswirken kann. Insbesondere wurde überprüft, ob eine Kombination aus Cyclosporin A (CSA) und Decortin oder Cyclosporin A (CSA) und Mycophenolat Mofetil (MMF) prodiabetogene Effekte fördern kann.

Einen hohen Stellenwert nahm die Überprüfung der Immunsuppressiva auch deshalb ein, da Patienten, die einen Diabetes mellitus nach Organtransplantation entwickeln, einem höheren Risiko ausgesetzt sind, Infektionen zu entwickeln und damit die Überlebensrate von Patient und Transplantat sinken kann im Vergleich zu Transplantierten, die keinen Diabetes mellitus entwickeln (Boudreau et al. 1987, Miles et al. 1998). Die 12-Jahres-Organüberlebensrate lag bei Patienten, die nach Organtransplantation einen Diabetes mellitus entwickelten bei 48%. Bei den Patienten, die keinen Diabetes mellitus entwickelten, lag die 12-Jahres-Organüberlebensrate bei 70% (Miles et al. 1998).

Die drei Immunsuppressiva, die in der eigenen Studie verabreicht wurden, zeigen unterschiedliche Einflüsse auf den Stoffwechsel der Patienten, die im weiteren Verlauf genauer analysiert werden. Die verabreichten Immunsuppressiva (CSA; MMF und Decortin) wurden besonders daraufhin untersucht, wie sich eine steroidfreie Immunsuppression (CSA und MMF) im Vergleich zu einer steroidhaltigen Immunsuppression (CSA und Decortin) auf den Stoffwechsel der Patienten auswirkt. Als Marker für den Stoffwechsel wurden bei den Probanden die Insulinsensitivität, die Glukoseeffektivität, die Insulinsekretion und der Dispositions-Index (Voraussage-Index Prädisposition Diabestes mellitus) bestimmt. Eine genaue Definition dieser Marker ist dem Kapitel 1.4 zu entnehmen.

Glukoseeffektivität (Sg) und Insulinsensitivität (Si)

Obwohl die Insulinsensitivität in dieser Arbeit einen hohen Stellenwert einnimmt, sollte die Glukoseeffektivität nicht getrennt von der Insulinsensitivität betrachtet werden, da beide Parameter ein enges Zusammenspiel aufweisen und sich synergistisch verhalten. Eine genaue Definition ist Kapitel 1.4 zu entnehmen. Die enge Kopplung aneinander ist auch daran zu erkennen, dass es in der Literatur nur wenige Untersuchungen gibt, die lediglich auf die Glukoseeffektivität alleine eingehen. Häufig wird entweder die Insulinsensitivität alleine betrachtet oder gemeinsam mit der Glukoseeffektivität, selten gilt das Hauptaugenmerk der Glukoseeffektivität alleine, wie es z.B. bei Best et al.

(1996) der Fall ist. Die besondere Bedeutung der Glukoseeffektivität kommt z.B. bei Patienten mit NIDDM (nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus) zur Geltung. Diese Patienten haben in der Regel eine Insulinresistenz (Reaven et al. 1976, DeFranzo 1987) und eine verminderte Insulinsekretion (Weir 1982, Porte 1991). Gerade bei diesen Patienten erfährt die Glukoseeffektivität eine besondere Bedeutung, da diese die letzte Ressource der Glukoseregulation repräsentiert (Best et al. 1996).

Die Glukoseeffektivität (Sg) kann auch als Risikofaktor zur Entstehung eines Diabetes mellitus angesehen werden. Martin et al. (1992) untersuchten über einen Zeitraum von 25 Jahren, die Entwicklung der Nachkommen von Eltern, die beide einen NIDDM hatten. Die Studie zeigte, dass die Nachkommen mit geringer Insulinsensitivität und geringer Glukoseeffektivität eher einen NIDDM entwickelten als solche mit hohen Insulinsensitivitäts- und Glukoseeffektivitätswerten. Die Studie zeigte aber auch, dass sich die Glukoseeffektivität nicht alleine verminderte, sondern parallel mit der Insulinsensitivität verknüpft war. Henriksen et al. (1994) untersuchten ebenfalls die Glukoseeffektivität bei normoglykämischen, aber insulinresistenten Verwandten von Patienten mit NIDDM. Die Untersuchungen ergaben erhöhte Glukoseeffektivitätswerte gegenüber der normoglykämischen Kontrollgruppe. Henriksen et al. (1994) schlossen daraus, dass Personen mit geringer Insulinsensitivität, also z.B. Verwandte von NIDDM-Patienten, deshalb eine hohe Glukoseeffektivität aufweisen, um die geringe Insulinsensitivität zu kompensieren. Clausen et al. (1996) untersuchten in einer Populationsstudie 380 junge, gesunde Dänen im Hinblick auf Insulinsensitivität, Insulinsekretion und Glukoseeffektivität und stellten u.a. fest, dass die Frauen eine höhere Glukoseeffektivität aufwiesen als die untersuchten Männer. Ein Interpretationsversuch von Clausen et al. (1996) war, dass die erhöhte Glukoseeffektivität bei Frauen eine Erklärung für die geringere Morbidität bei kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu den Männern sein könnte.

Anhand der eigenen Daten konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Nachkommen von NIDDM-Eltern gezeigt werden. Es war lediglich eine Tendenz zu erkennen, dass die Probanden mit positiver Familienanamnese geringere Insulinsensitivitätswerte aufwiesen, als die Probanden ohne familiäre Vorbelastung. Dabei ist zu beachten, dass in der eigenen Studie das Patientenkollektiv mit positiver Familienanamnese sehr klein war und meisten Teilnehmer an dieser Studie aus Familien stammten mit Vorfahren ohne Diabetes mellitus. Auffällig war bei allen Probanden, unabhängig von ihrer Familienanamnese, dass sich die Glukoseeffektivität bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) an der unteren Normgrenze befand und sich die Werte im weiteren Verlauf verschlechterten. Die Abnahme der Glukoseeffektivität als Zeichen für die Gegenregulation peripherer Insulinresistenz war nicht signifikant, aber eine

Tendenz war zu beobachten. Die Werte für die Mycophenolat Mofetil-haltige Gruppe waren zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) etwas besser als für die Gruppe, die kein Mycophenolat Mofetil mehr erhielt. Diese Tendenz könnte wiederum den positiven Effekt von Mycophenolat Mofetil auf die Stoffwechsellage unterstreichen.

Dispositions-Index (Voraussage-Index)

Eine Möglichkeit der Früherkennung eines Diabetes mellitus ist der Dispositions-Index (Voraussage-Index), der sich aus dem Produkt von Insulinsekretion und Insulinsensitivität berechnen lässt. Die genaue Definition und Beschreibung ist Kapitel 1.4 zu entnehmen. In einer Studie von Watanabe et al. (1995) konnte bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz eine um 36% geringere Insulinsekretionsrate als in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Diese Probanden hatten ebenfalls eine geringere Insulinsensitivität als die Kontrollgruppe. Die Insulinsensitivität lag 43% niedriger. Bezogen auf den Dispositions-Index verringerte sich sogar bei 80% der Probanden mit verminderter Glukosetoleranz der Dispositions-Index. Die Untersucher schlagen vor, dass eine Interpretation der Insulinsekretion nur in Zusammenhang mit der Insulinsensitivität vorgenommen werden sollte, um eine Maskierung der β -Zell-Funktion des Pankreas nicht zu übersehen. Dies bedeutet, dass eine vermehrte Insulinsekretion bedingt sein kann durch eine Insulinresistenz bzw. Verringerung der Insulinsensitivität.

Der Dispositions-Index, der von Clausen et al. (1996) als Referenzwert betrachtet werden kann, unterscheidet einen Index für Männer, der mit 2.68 ± 1.66 angegeben wird und für Frauen bei 3.08 ± 1.78 liegt. Bezogen auf den Dispositions-Index, der in der vorliegenden Arbeit errechnet wurde, wird nicht zwischen einem Index für Frauen und Männer unterschieden. Der höhere Index für Frauen kam bei Clausen et al. (1996) dadurch zustande, dass die Frauen, die Medikamente zur oralen Kontrazeption einnahmen für den höheren Index verantwortlich waren. In der hier vorliegenden Arbeit nahm keine der Frauen orale Kontrazeptiva ein, so dass der Dispositions-Index von 2.68 ± 1.66 sowohl für die Männer als auch für die Frauen als Bezugswert angesehen werden kann.

Bei der eigenen Untersuchung sank der Dispositions-Index der ersten Gruppe (CSA, MMF + Decortin) von 2.13 ± 1.3 bei der ersten Untersuchung auf 1.21 ± 1.0 bei der zweiten Untersuchung (CSA + Decortin). Diese Verminderung des Index ist nicht signifikant, stellt aber einen Trend dar. Die Verminderung des Index verstärkt die Annahme, dass eine steroidhaltige Immunsuppression zu einer Verminderung der Insulinsensitivität führen kann, bzw. sich die Disposition zur Entwicklung eines Diabetes mellitus erhöht. In der zweiten Gruppe, die zum Zeitpunkt der ersten

Untersuchung noch Decortin erhielt (CSA, MMF + Decortin), lag der Dispositions-Index bei 1.77 ± 1.0 . Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung war das Decortin bereits ausgeschlichen und die Immunsuppression bestand aus Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil. Der Dispositions-Index blieb in dieser Gruppe konstant bei 1.5 ± 0.9 . Obwohl statistisch keine Signifikanz zwischen dem Dispositions-Index der Gruppe mit kortikoidhaltigen Immunsuppressiva und der Gruppe ohne Kortikoide gezeigt werden konnte, ist eine Tendenz dahin zu erkennen, dass der Dispositions-Index der Gruppe mit Kortikoiden im Laufe der Zeit abnimmt, d.h., dass die Disposition einen Diabetes mellitus zu entwickeln zunimmt und die Gruppe, in der die Kortikoide ausgeschlichen wurden, ihren Dispositions-Index konstant halten können. Die Beibehaltung des Dispositions-Index spricht für einen stoffwechselneutralen Effekt, der von Polstri et al. (2002) und Utimura et al. (2003) experimentell für Mycophenolat Mofetil bewiesen werden konnten.

Effekt von Immunsuppressiva auf die Insulinsensitivität

Kortikoide

Kortikoide nehmen in der Transplantationsmedizin einen hohen Stellenwert ein und sind deshalb auch häufig Gegenstand von Untersuchungen. Die Entwicklung von Glukoseintoleranz und posttransplantativem Diabetes mellitus (PTDM) wird schon lange als eine Hauptnebenwirkung von hoch dosierter Kortikoideinnahme betrachtet (Gunnarsson et al. 1997). Hjelmesaeth et al. (1997) untersuchten 173 nierentransplantierte Patienten. Innerhalb von 10 Wochen nach Nierentransplantation entwickelten 18% einen PTDM und 31% der Probanden eine verminderte Glukosetoleranz, die mit Hilfe des Glukosetoleranztests nachgewiesen werden konnte. Die Forscher fanden heraus, dass das Risiko einen PTDM zu entwickeln um 5% steigt, wenn die Prednisolondosis um 0.01 mg/kg KG/d erhöht wird. Die Autoren zogen aus ihren Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass eine hohe Steroiddosis und das Alter der Transplantierten im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Glukoseintoleranz stehen. Bereits im Jahre 1980 erkannten Gunnarsson et al., dass es einen Zusammenhang zwischen hochdosierter Steroidbolustherapie und der Entwicklung einer Glukoseintoleranz bzw. PTDM geben muss. Insgesamt nahmen an dieser Studie 1325 Nierentransplantierte teil. Auch konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Entwicklung einer Glukoseintoleranz festgestellt werden. Die Neigung, eine Glukoseintoleranz zu entwickeln, stieg mit dem Alter der Patienten.

In der eigenen Studie konnte die Tendenz aufgezeigt werden, dass die Probanden, die über den gesamten Untersuchungszeitraum Steroide einnahmen, eine niedrigere Insulinsensitivität am Ende der Studie aufwiesen, als die Probanden, bei denen die Steroide ausgeschlichen wurden. Eine Korrelation zwischen Glukoseintoleranz bzw.

Insulinsensitivität und Alter konnte in der eigenen Untersuchung ebenfalls gezeigt werden. Bei älteren Patienten war die Insulinsensitivität niedriger als bei den jüngeren. Diese Korrelation war zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) nachweisbar. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung Zweifach-Immunsuppression CSA/ Decortin oder CSA/MMF) konnte keine negative Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Alter mehr nachgewiesen werden. Diese Aussagen unterstreichen die Ergebnisse von Gunnarsson et al. (1980, 1997) und Hjelmaesaeth et al. (1997), dass es einen Zusammenhang zwischen Steroiddosis, Insulinsensitivität und Alter geben muss, da zu Beginn der eigenen Untersuchung die Steroiddosis für alle Beteiligten am höchsten war und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung die erste Gruppe deutlich weniger Decortin erhielt als zu Beginn und in der zweiten Gruppe die Steroide bereits ganz ausgeschlichen waren. Die Insulinsensitivität korreliert nicht nur mit dem Alter, sondern vor allem mit der verabreichten Steroiddosis. In der eigenen Untersuchung war bei vier der insgesamt 17 Patienten das Nierentransplantat abgestoßen worden und wurde bei allen vier mit intravenöser Cortisontherapie 1 x 250 mg/d über fünf Tage behandelt. Drei der vier Patienten (im Alter von 32, 37 und 52 Jahre) wiesen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung normale Insulinsensitivitätswerte auf. Die vierte Patientin im Alter von 65 Jahren wies zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung sehr niedrige Insulinsensitivitätswerte auf. Sicherlich reicht eine Patientin nicht aus, um den Zusammenhang zwischen Steroiddosis, Insulinsensitivität und Alter der Patienten zu beweisen. Aber sie unterstreicht tendenziell die bereits erwähnten Befunde von Gunnarsson et al. (1980, 1997) und Hjelmaesaeth et al. (1997) und kann dazu beitragen, die Medikamentendosierung, vor allem der steroidhaltigen Immunsuppressiva, besonders für ältere Menschen strenger zu betrachten.

Cyclosporin A

Der prädiabetogene Effekt von Cyclosporin A hat sich sowohl in Laborversuchen als auch in klinischen Untersuchungen mehrfach bestätigt. Bereits 1986 beschrieben Nielsen et al. den direkten Effekt von Cyclosporin A auf humane Pankreasbetazellen. Es wurde gezeigt, dass Cyclosporin A die glukosestimulierte Insulinfreigabe unterdrücken kann. In klinischen Untersuchungen bestätigten sich die prädiabetogenen Effekte von Cyclosporin A. An einer Studie von Roth et al. aus dem Jahre 1989 nahmen 314 nierentransplantierte Patienten teil, die vor der Transplantation keinen Diabetes mellitus hatten. Die Inzidenz, einen PTDM zu entwickeln, lag in der Gruppe, in der Azathioprin und Methylprednisolon als Immunsuppressiva verabreicht wurden, bei 9.1%. In der Gruppe, in der die Patienten Azathioprin, Methylprednisolon und Cyclosporin A erhielten, stieg die Inzidenz auf 18.6% ($p = 0.05$).

In einer Studie von Yamamoto et al. aus dem Jahre 1991 wurde der prädiabetogene Effekt von Cyclosporin A bestätigt. Hier wurden zwei Gruppen miteinander verglichen. Alle Studienteilnehmer waren nierentransplantiert und hatten vor der Transplantation keinen Diabetes mellitus. Die erste Gruppe erhielt als Immunsuppressivum Cyclosporin A und Methylprednisolon. In dieser Gruppen entwickelten 6 von 20 Patienten, also 30%, einen Diabetes mellitus. Die zweite Gruppe bekam als Immunsuppressivum Azathioprin und Methylprednisolon. Hier entwickelten 4 von 53 Patienten, also 7,5%, einen Diabetes mellitus, was einen signifikanten Unterschied darstellt ($p = 0.05$).

Kutkuhn et al. (1997) konnten in einer klinischen Studie bestätigen, dass Cyclosporin A die Entwicklung einer Insulinresistenz und erhöhte Blutdrücke begünstigt.

Da in der eigenen Studie alle Patienten durchgehend mit Cyclosporin A behandelt wurden, kann der Einfluss des Immunsuppressivums auf die Insulinsensitivität in der vorliegenden Studie nicht überprüft werden, da es keine Kontrollgruppe gab.

Mycophenolat Mofetil

Zum Einfluss des Immunsuppressivums Mycophenolat Mofetil auf die Insulinsensitivität gibt es noch keine ausreichende Datenlage. Jedoch liegen Ergebnisse zu Tierexperimenten im Labor vor. In einem Versuch von Hao et al. aus dem Jahre 1996 wurden diabetesanfällige BB-Ratten kontinuierlich mit Mycophenolat Mofetil in einer Dosierung von 20 mg/kg KG/d behandelt. Unter dieser Medikation entwickelten die Ratten keine Pankreatitis und auch keinen Diabetes mellitus. Nach Ausschleichung des Immunsuppressivums entwickelten die Ratten einen Diabetes mellitus.

In einem anderen in vivo Experiment bekamen Ratten und Mäuse Mycophenolat Mofetil in einer Dosierung von 70 mg/kg KG. Während des Glukosetoleranztests zeigten sich mit Mycophenolat Mofetil weniger Beeinträchtigungen der Insulinausschüttung und Glukoseverstoffwechslung als ohne. Die Untersucher zogen daraus die Schlussfolgerung, dass sich Mycophenolat Mofetil positiv auf die Betazellen des Pankreas auswirkt (Sandberg et al. 1993). In einer experimentellen Studie von Polstri et al. (2002) wurde der stoffwechselneutrale Effekt von Mycophenolat Mofetil auf die Insulinsekretion von menschlichen Pankreaszellen und der inhibierende Effekt von Cyclosporin A auf die Insulinsekretion bestätigt. Utimura et al. (2003) untersuchten in einem Tierexperiment, ob sich bei Ratten mit Diabetes mellitus eine Verbesserung der Nephropathie unter Mycophenolat Mofetil einstellt. Die Tiere zeigten bezogen auf Blutdruck und Insulinsensitivität keine Veränderung, aber eine Verbesserung der Nephropathie. Andererseits gibt es experimentelle Studien, die eine Insulinsekretionshemmung nachgewiesen haben (Meredith et al. 1995, Metz et al. 1992). Eine klinische Untersuchung bzw. Bewertung von Mycophenolat Mofetil, speziell bezogen auf den Glukosestoffwechsel wird in der Literatur nur vereinzelt

beschrieben. Johnson et al. (2000) untersuchten in einer klinischen Studie 223 Probanden nach Nierentransplantation. Sie wurden durch Randomisierung in drei Gruppen aufgeteilt, wobei die erste Gruppe Tacrolimus und Azathioprin als Immunsuppressivum erhielt, die zweite Gruppe erhielt Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil und die dritte Gruppe erhielt Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil. Die Inzidenz, einen PTDM zu entwickeln, lag ein Jahr nach Transplantation in der ersten Gruppe (Tacrolimus und Azathioprin) bei 14%, in der zweiten Gruppe (Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil) bei 7% und in der dritten Gruppe (Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil) ebenfalls bei 7%. Der positive Effekt von Mycophenolat Mofetil konnte auch nach drei Jahren von Gonwa et al. (2003) in der gleichen klinischen Studie gezeigt werden. In der ersten Gruppe, in der Tacrolimus und Azathioprin als Immunsuppressivum verabreicht wurde, entwickelten 15% der Patienten einen Diabetes mellitus nach der Transplantation. In der zweiten Gruppe wurden die Patienten mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil behandelt, hier bekamen nur 4% der Patienten einen Diabetes mellitus. Die dritte Gruppe erhielt Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil, hier entwickelten 8% der Patienten einen Diabetes mellitus. In dieser Untersuchung ging es in erster Linie nicht um die Insulinsensitivität, sondern um die Transplantatüberlebenszeit nach drei Jahren, die in der Gruppe, in der Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil verabreicht wurde, höher war (84.1%) als in der Gruppe mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil (49.9%).

Die eigenen klinischen Untersuchungen ergaben, dass die Insulinsensitivität in der Gruppe abnahm, in der Mycophenolat Mofetil ausgeschlichen wurde. Die Insulinsensitivität stieg leicht in der Gruppe, in der die Kortikoide ausgeschlichen wurden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinsensitivität zwischen beiden Gruppen, jedoch war die Tendenz erkennbar, dass die steroidfreie Gruppe im Mittel eine höhere Sensitivität aufwies. Der positive Effekt von Mycophenolat Mofetil auf die Insulinsensitivität konnte mit der eigenen Studie zwar nicht zweifelsfrei bewiesen werden, aber eine Tendenz war den Insulinsensitivitätswerten zu entnehmen. Die Mycophenolat Mofetil-haltige Gruppe wies zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bessere Insulinsensitivitätswerte auf als die Gruppe, bei der das Immunsuppressivum ausgeschlichen wurde.

Hypertonie, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz

Der erste Bericht über einen möglichen Zusammenhang zwischen Insulinspiegeln und Hypertonie stammt von Welborn et al. aus dem Jahre 1966. In dieser Untersuchung wurden bei 19 Patienten, die an einer essentiellen Hypertonie litten, die Seruminsulinwerte mit den Insulinwerten von 45 gesunden Probanden verglichen.

Obwohl sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte, wurde dieser Bericht fast 20 Jahre nicht berücksichtigt. Modan et al. berichteten 1985 über eine epidemiologische Studie, in der gezeigt werden konnte, dass Probanden mit essenzieller Hypertonie einen signifikant höheren postprandialen Insulinwert aufwiesen als normotensive Probanden. Eine Differenzierung von Übergewichtigkeit oder Glukoseintoleranz wurde nicht vorgenommen. Weitere epidemiologische Studien zeigten, dass es auch einen Zusammenhang gab zwischen essenzieller Hypertonie und Insulinspiegeln, auch in Abwesenheit von Adipositas und Nicht-Insulin-Pflichtigem-Diabetes-Mellitus (NIDDM) (Ferrannini et al. 1987, Reaven 1988, Marigliano et al. 1990, Pollare et al. 1990). Auffällig ist, dass diese Erkrankung eine hohe Prävalenz in den westlichen Industriestaaten aufweist, was dazu führte, verschiedene Lebensgewohnheiten verantwortlich zu machen, wie z.B. hohe Kalorienaufnahme, hoher Salzverbrauch, körperliche Inaktivität. So wurde eine Assoziation zwischen Insulinspiegeln und Hypertonie insbesondere bei Kaukasiern nachgewiesen, aber nicht bei Pima Indianern oder bei Volksstämmen aus Mauritius oder Japan (Saad et al. 1991, Baba & Neugebauer 1994). Die niedrige Prävalenz dieser Erkrankung während Kriegszeiten oder bei ethnischen Gruppen mit traditioneller Lebensweise unterstützt die Annahme, dass umweltbedingte Faktoren eine wesentliche Rolle spielen (Perry et al. 1994).

Auch die ersten klinischen Untersuchungen nach der Veröffentlichung von Welborn et al. (1966) zeigten mögliche Zusammenhänge zwischen Insulinspiegeln und Hypertonie (Rose et al. 1986, Rocchini et al. 1987). Viele Untersuchungen bestätigten in den darauf folgenden Jahren den engen Zusammenhang zwischen Insulin und Hypertonie, andere Untersuchungen ergaben abweichende Resultate. Marigliano et al. (1990) fanden höhere Insulinspiegel bei Patienten mit essenzieller Hypertonie als bei normotensiven Probanden, aber es konnten keine erhöhten Insulinspiegel bei den Patienten festgestellt werden, die an einer renovaskulären Stenose litten und sekundär eine Hypertonie entwickelten. Ähnliche Ergebnisse wurden von Shamiss et al. (1992) erzielt, wobei hier nicht der Insulinspiegel, sondern die Insulinresistenz bestimmt wurde. Eine Insulinspiegelerhöhung wurde bei Patienten mit essenzieller Hypertonie festgestellt, nicht aber bei Patienten mit sekundärer Hypertension, z.B. bei renovaskulären Stenosen oder Hyperaldosteronismus. Zavaroni et al. (1989) fanden einen signifikanten Anstieg von systolischem und diastolischem Blutdruck bei normotensiven Patienten, die eine Hyperinsulinämie hatten. Die Kontrollgruppe bestand aus gesunden Probanden, mit einem normotensiven Blutdruck und normal hohen Insulinspiegeln. Auf der anderen Seite fanden Baba et al. (1994) bei Japanern keinen signifikanten Unterschied des Blutdrucks bei Probanden mit oder ohne Hyperinsulinämie.

In anderen Untersuchungen wurde nicht die Korrelation des Blutdrucks mit den Insulinspiegeln untersucht, sondern mit der Insulinsensitivität oder Insulinresistenz. Ferrannini et al. (1987) fanden eine verminderte Insulinsensitivität bei Patienten mit essenzieller Hypertonie. Auch Shen et al. (1988) beobachteten eine verminderte insulinstimulierte Glukoseaufnahme bei männlichen chinesischen Patienten, die an einer essenziellen Hypertonie litten.

Familiäre Häufung und ethnische Unterschiede sprechen für eine genetische Prädisposition. Ferrari et al. (1991) beobachteten bei gesunden Nachkommen von essenziellen Hypertonikern, dass die Insulinsensitivität signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe, in der sich normotensive Probanden ohne familiäre Disposition befanden. Allemann et al. (1993) konnten dieses Ergebnis bestätigen. Bei den eigenen Untersuchungen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Probanden mit familiärer Disposition geringere Insulinsensitivitätswerte aufwiesen als die Probandengruppe ohne familiäre Vorbelastung. So ist es denkbar, dass Gene, die zu einer Insulinresistenz führen, eng gekoppelt sind mit Genen, die eine Hypertonie bedingen. Diesbezüglich wurde eine Assoziation zwischen einem Restriktions-Fragment-Längenpolymorphismus des Insulin-Rezeptor-Gens und der essenziellen Hypertonie gefunden (Ying et al. 1991). In einer weiteren Untersuchung konnte ein Glykogen-Synthase-Gen-Polymorphismus bei insulinresistenten essenziellen Hypertonikern nachgewiesen werden (Schalin-Jäntti et al. 1996).

Es gibt auch Untersuchungen, die keine Verbindung zwischen Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz und Hypertonie feststellen konnten. Der Langzeiteffekt von Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz konnte gut bei Patienten beobachtet werden, die an einem Insulinom litten. Nakervis et al. (1992) und Pontirolie et al. (1992) konnten bestätigen, dass Insulinompatienten eine Insulinresistenz entwickeln. Pontiroli et al. (1992) fanden keinen signifikanten Anstieg des Blutdrucks bei Insulinompatienten. Sawicki et al. (1992) und O'Brien et al. (1993) konnten bei Insulinompatienten ebenfalls keinen signifikanten Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks feststellen. Der Langzeiteffekt von Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz konnte auch bei Frauen beobachtet werden, die an einem Polyzystischen-Ovar-Syndrom litten. Dieses Syndrom ist charakterisiert durch chronische Anovulation, Hyperandrogenismus, Hyperinsulinämie und in vielen Fällen auch durch Insulinresistenz (Burghen et al. 1980, Dunaif et al. 1989). Verschiedene Untersuchungen konnten keinen Anstieg des Blutdrucks bei Frauen mit Polyzystischem-Ovar-Syndrom nachweisen, obwohl bei diesen Frauen eine Hyperinsulinämie und Insulinresistenz nachgewiesen werden konnte (Conway et al. 1992, Zimmermann et al. 1992).

Ein weiterer Kandidat als Bindeglied zwischen der Hypertonie und der Insulinresistenz scheint der β 3-adrenerge Rezeptor zu sein. Beta 3- Rezeptor-Gen-Polymorphismen wurden bei nichtdiabetischen Probanden mit mehreren Charakteristika des Insulinresistenzsyndroms (Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie, erhöhter Blutdruck) beschrieben. Als Besonderheit wiesen diese Probanden einen erhöhten Taillen-Hüft-Umfang auf (Widen et al. 1995). Der β 3-Rezeptor ist im Fettgewebe lokalisiert, insbesondere im Fettgewebe des Gastrointestinaltraktes. Eine Stimulation des Rezeptors führt zu einer Erhöhung der Lipolyse und zur Thermogenese. Ein Defekt des Rezeptors führt zu einer verminderten Fähigkeit zur Regulation der Thermogenese, zu einer verminderten Lipolyse und einer Verminderung der metabolischen Rate in Ruhe (Clement et al. 1995, Walston et al. 1995, Widen et al. 1995). Der genaue Mechanismus, über den die Veränderung des β 3-Rezeptors zu einer Assoziation zwischen Hypertonie und Insulinresistenz führt, ist bisher unbekannt.

Bei den eigenen Untersuchungen konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck gezeigt werden. Die Blutdrücke aller Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung normotensiv und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Erst bei näherer Betrachtung konnte man feststellen, dass alle Studienteilnehmer bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung antihypertensive Medikamente einnahmen, und somit Hypertoniker waren. Durch gute medikamentöse Einstellung konnten alle Probanden in den 24-Stunden-Blutdruck-Messungen normotensive Werte aufweisen.

Auch die Insulinsensitivitätswerte bewegten sich auf den ersten Blick für alle Probanden im Normbereich und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Wenn man sich die Insulinsensitivität im Einzelnen betrachtet, können gewisse Tendenzen erkannt werden. In der ersten Gruppe (CSA + Decortin) waren die Insulinsensitivitätswerte zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression) niedriger als zu Beginn (Dreifach-Immunsuppression). Die Insulinsensitivitätswerte der zweiten Gruppe (CSA + MMF) verhielten sich entgegengesetzt. Hier war ein leichter Anstieg der Sensitivität zu verzeichnen. Die geringen Unterschiede der Insulinsensitivität zwischen den einzelnen Gruppen und die gute medikamentöse antihypertensive Einstellung der Probanden machten es nicht möglich, eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck aufzuweisen.

Eine Bestätigung, dass es einen Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotient gibt, liefert die Populationsstudie von Clausen et al. (1996), in der 380 junge, gesunde Dänen im Hinblick auf Insulinsensitivität, Insulinsekretion etc. betrachtet wurden. In dieser Studie stellten die Untersucher fest, dass es einen negativ assoziierten Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und BMI, Taillen-Hüft-Quotient und Taillenumfang gibt. Bei den Probanden mit erhöhten Werten des BMI,

des Taillen-Hüft-Quotienten und/oder des Taillenumfangs, konnte eine niedrigere Insulinsensitivität festgestellt werden als bei Probanden mit einem geringeren BMI. Clausen et al. (1996) stellten den Taillen-Hüft-Quotient einerseits für Männer und Frauen dar. Für die untersuchte Gruppe lag der Taillen-Hüft-Quotient bei den Männern im Durchschnitt bei 0.86 ± 0.05 , bei den Frauen bei 0.77 ± 0.06 . Der Taillenumfang bei den Männern lag bei 82.6 ± 9.8 cm, bei den Frauen bei 73.0 ± 9.5 cm. Eine zweite Unterscheidung galt nicht dem Geschlecht, sondern der Insulinsensitivität. Die Probanden mit geringer Insulinsensitivität und geringer Glukoseeffektivität wiesen einen höheren Taillen-Hüft-Quotienten auf, der bei 0.86 ± 0.08 lag. Die Probanden mit höherer Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität hatten einen Taillen-Hüft-Quotienten von 0.81 ± 0.06 . Der Taillenumfang verhielt sich ähnlich und war in der Gruppe mit der geringeren Insulinsensitivität größer (88 ± 11 cm) als in der Gruppe mit höherer Insulinsensitivität (75 ± 9 cm).

Bei den eigenen Untersuchungen lag bereits zu Versuchsbeginn ein erhöhter Taillen-Hüft-Quotient für beide Untersuchungsgruppen vor, der sich im Verlauf des Untersuchungszeitraums nicht änderte und für beide Gruppen zwischen 0.88 ± 0.08 und 0.91 ± 0.04 lag. Eine negativ assoziierte Korrelation konnte für die Insulinsensitivität und den Taillen-Hüft-Quotienten gezeigt werden, die die Ergebnisse von Clausen et al. (1996) untermauern. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung konnte für beide Gruppen (CSA, MMF + Decortin) eine geringe Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Taillen-Hüft-Quotient dargestellt werden. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung verbesserte sich der Korrelationskoeffizient für die zweite Gruppe, die zu diesem Zeitpunkt Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil als Immunsuppression erhielt. Es wäre anzunehmen, dass nach Absetzen der Steroide die genetisch bedingte Prädisposition zur Insulinresistenz deutlich zum Vorschein tritt. Der Taillen-Hüft-Quotient erscheint als ein guter Parameter für den klinischen Alltag, der leicht zu bestimmen ist, sich für Verlaufskontrollen eignet und indirekt Aussagen zur Insulinsensitivität erlaubt ohne dass invasive Maßnahmen erforderlich wären.

Dyslipidämien

Dyslipidämien werden häufig nach Organtransplantationen beobachtet. Mehr als 30% der Herztransplantierten, 60% bis 70% der Nierentransplantierten und 45% der Lebertransplantierten weisen zu hohe Triglycerid- und Cholesterinspiegel im Serum auf (Kirk & Dupuis 1993, Miller et al. 1993, Ong et al. 1994, Blum & Aravot 1996, Kobashigawa & Kasiske 1997, Sells 1997). Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte mit einer kürzeren Transplantatüberlebenszeit korrelieren (Massy et al. 1996, Hamar et al. 1997).

Kortikoide

Kortikoide sind nicht nur bekannt für die Nebenwirkungen auf den Knochen- oder Glukosestoffwechsel, sondern beeinflussen auch die Lipidwerte. Markell et al. (1994) berichteten über Hyperlipidämie- und Glukoseintoleranzentwicklung bei nierentransplantierten Patienten. Adipositas, Steroide, Cyclosporin A und reduzierte Nierenfunktion waren für Markell et al. (1994) Faktoren zur Entwicklung einer Hypercholesterinämie und zu einer Verminderung der LDL-Rezeptoren. Die Therapie bestand ihrer Meinung nach in der Reduktion der Steroide, Umstellung der Ernährung auf fett- und cholesterinarme Speisen und Bewegung. In der medikamentösen Therapie spielten Statine eine wichtige Rolle. Hyperlipidämie und Glukoseintoleranz waren wichtige Faktoren, die die Patientenüberlebenszeit maßgeblich mit beeinflussten und deshalb einen besonderen Stellenwert in der Therapie zukommen sollte. (Markell et al. 1994). In einer Studie von Austen et al. (1996) wurden die Effekte von Fluvastatin auf die Serumlipidwerte bei nierentransplantierten Patienten mit Hypercholesterinämie untersucht. Die erste Gruppe erhielt Cyclosporin A als Immunsuppressivum, die zweite Gruppe Cyclosporin A und Prednison. Die Serumlipidwerte wurden vor und einen Monat nach Behandlung mit Fluvastatin untersucht. In beiden Gruppen konnte eine signifikante Abnahme der LDL-Konzentration im Serum nachgewiesen werden. HDL und Triglyceride veränderten sich nicht.

In einer multizentrischen Studie von Aakhus et al. (1996) war das Ziel die Prävalenz und die Schwere der Hyperlipidämie nach Nierentransplantation darzustellen. An der Studie nahmen 23 Krankenhäuser teil. 406 Patienten waren in die Studie eingeschlossen. Alle Probanden erhielten Prednisolon, 71% Cyclosporin A mit (51%) und ohne (20%) Azathioprin. Es konnte bewiesen werden, dass die Serumlipidwerte bei allen Transplantierten höher waren als in der Normalbevölkerung. Fellstrom (2000) berichtet über die Hyperlipidämie als bedeutenden Risikofaktor bei der Entstehung von Herzerkrankungen, die ihrerseits eine Hauptursache für vorzeitigen Transplantatverlust sein sollen. Hyperlipidämien gelten für Fellstrom (2000) als häufige Begleiterscheinungen nach Transplantation und Immunsuppression mit Kortikoiden, Cyclosporin A und Sirolimus. Andany & Kasike (2001) unterstreichen diese Aussagen von Fellstrom (2000). Nach Nierentransplantation kommt es häufig zu Dyslipidämien, die sich vor allem in einer Erhöhung des Serumcholesterins und des LDL-Cholesterins äußern. Ihrer Meinung nach, liegen die Ursachen vor allem in der Immunsuppression (vor allem mit Prednison, Cyclosporin A und Sirolimus), in der reduzierten Filtrationsrate der Transplantatniere und einer genetischen Disposition. Andany & Kasiske (2001) sehen es als Notwendigkeit zum besseren Management der Transplantierten, den Patienten eine gute medikamentöse Einstellung vor allem mit Statinen zukommen zu lassen.

Cyclosporin A

Der nachteilige Effekt von Cyclosporin A auf die Lipidwerte im Serum wurde mehrfach bewiesen. In einer Studie von Ballantyne et al. (1989) erhielten Patienten, die an einer amyothropen Lateralsklerose litten, Cyclosporin A als Monotherapie. Diese Patienten entwickelten erhöhte Low-density-lipoprotein (LDL)-Werte im Serum. Der Mechanismus, der die Cholesterinerhöhung auslöst, ist nicht bekannt. Man vermutet, dass sich Cyclosporin A an LDL-Rezeptoren binden kann, und somit eine Elimination von LDL aus dem Serum nur noch vermindert möglich ist (de Groen 1988, Markell 1994). In einer retrospektiven Studie von Satterthwaite et al. (1998) wurde die Inzidenz von Hypercholesterinämie bei nierentransplantierten Patienten untersucht, die entweder mit FK 506 und Steroid oder Cyclosporin A und Steroid behandelt worden waren. Es wurden die Serumcholesterinwerte während des ersten Jahres nach der Nierentransplantation verglichen. Keiner der Patienten litt vor der Transplantation an einer Hypercholesterinämie. Ein Jahr nach Transplantation hatten 26% in der mit FK 506 behandelten Gruppe und 67% in der mit Cyclosporin A behandelten Gruppe eine Hypercholesterinämie ($p = 0.05$). Die kumulative Steroiddosis ein Jahr nach der Transplantation war in beiden Gruppen gleich groß. Canzanello et al. (1997) verglichen die Effekte von Cyclosporin A und FK 506 bezogen auf die Serumlipidwerte ein Jahr nach Lebertransplantation und kamen zu dem Ergebnis, dass in der Gruppe, in der Cyclosporin A verabreicht wurde, die Inzidenz höher war eine Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie zu entwickeln als in der FK 506 Gruppe. Die unterschiedliche Wirkung der Immunsuppressiva auf die Lipidwerte im Serum zeigt auch eine Studie von McCune et al. (1998). Es kam zu einer signifikanten Reduktion von Serumcholesterin, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B, als Cyclosporin A durch FK 506 ersetzt wurde. An der Studie nahmen nierentransplantierte Patienten teil, die bereits eine Hypercholesterinämie hatten. Die Steroide wurden nach dem Medikamentenwechsel in gleicher Dosierung weiter fortgeführt. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu der Studie von Steinmuller et al. (1994), in der kein cholesterinreduzierender Effekt für FK 506 nachgewiesen werden konnte.

Mycophenolat Mofetil

In einer Studie von Szabo et al. (1996) konnte gezeigt werden, dass Mycophenolat Mofetil bei nierentransplantierten Patienten einen positiven Effekt auf die Serumlipidwerte ausübt. Diese prospektive Studie verglich zwei Gruppen. Die erste Gruppe erhielt Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A und Steroide als Immunsuppressiva, die zweite Gruppe bekam Cyclosporin A und Steroide. Die Cholesterinwerte stiegen im Zeitraum von zwei Jahren in beiden Gruppen an, wobei der

Anstieg in der Mycophenolat Mofetil Gruppe geringfügiger war, als in der zweiten Gruppe (Cholesterin: 1. Gruppe 253 mg/dl, 2. Gruppe 285 mg/dl; Triglyceride: 1. Gruppe 194 mg/dl, 2. Gruppe 228 mg/dl). Auch die Nüchtern glukosewerte wurden in dieser Studie kontrolliert. Die Serumglukosewerte waren zwei Jahre nach der Transplantation in der Mycophenolat Mofetil Gruppe geringfügig höher als in der Kontrollgruppe (Glukose: 1. Gruppe 87 mg/dl, 2. Gruppe 84 mg/dl). In weiteren klinischen Studien wurde der positive Effekt von Mycophenolat Mofetil auf die Serumlipide beschrieben (The Tricontinental Mycophenolat Mofetil Renal Transplantation 1998, European Mycophenolat Mofetil Cooperative Study Group 1993, Kobashigawa et al. 1998).

Aufgrund der mehrfach bewiesenen Zusammenhänge zwischen Dyslipidämien nach Organtransplantationen und der damit verkürzten Transplantatüberlebenszeit (Massy et al. 1996, Hamar et al. 1997), wurden bei den eigenen Untersuchungen ebenfalls die Serumlipidwerte der Probanden bestimmt.

In den eigenen Untersuchungen konnten die Effekte der Immunsuppressiva auf die Serumlipidwerte nur bedingt bestätigt werden. In der ersten Gruppe nahmen zum Zeitpunkt der ersten (CSA, MMF + Decortin) und zweiten Untersuchung (CSA + Decortin) vier von zehn Studienteilnehmern Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) zur Senkung der Serumlipide ein. In der zweiten Gruppe verhielt es sich ähnlich, zum Zeitpunkt der ersten (CSA, MMF + Decortin) und zweiten Untersuchung (CSA + MMF) nahmen vier von sieben Probanden Statine ein. Satterthwaite et al. (1998) beschrieben eine erhöhte Inzidenz von Hypercholesterinämie bei nierentransplantierten Patienten, die mit Cyclosporin A behandelt wurden. 67% der Probanden entwickelten während des ersten Jahres nach der Nierentransplantation eine Hypercholesterinämie. Indirekt können die Aussagen von Satterthwaite et al. (1998) durch die eigenen Untersuchungen untermauert werden: Zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung nahmen alle Probanden Cyclosporin A als Immunsuppression. Im Gegensatz zu Decortin oder Mycophenolat Mofetil blieb Cyclosporin A eine Konstante und wurde in keiner Gruppe ausgeschlichen. 47% aller Probanden (40% in der Gruppe 1, 57% in der Gruppe 2) nahmen zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung Statine zur Serumlipidsenkung ein. Die Lipidwerte der Probanden waren an allen Untersuchungstagen im Normbereich, was für eine gute medikamentöse Einstellung spricht. Der Anteil der Probanden mit Dyslipidämien in der eigenen Studie (47%) deckt sich mit den Ergebnissen von Canzanella et al. (1997) und McCune et al. (1998), die ebenfalls einen Anstieg der Serumlipidwerte im ersten Jahr nach der Transplantation beobachtet haben.

Der positive Effekt von Mycophenolat Mofetil auf die Serumlipidwerte, die von Szabo et al. (1996) beschrieben wurden, konnte in der eigenen Studie bestätigt werden. In der eigenen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass unter Einnahme von Mycophenolat Mofetil die Serumlipidwerte für Triglyceride, HDL, und LDL stabil blieben und die Cholesterinwerte zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung signifikant niedriger waren als in der Gruppe, in der Mycophenolat Mofetil ausgeschlichen wurde.

Es wird weiterhin notwendig bleiben, die positiven Effekte von Mycophenolat Mofetil an größeren Fallstudien zu untersuchen und auch über einen längeren Zeitraum zu betrachten.

Effekte von weiteren Medikamenten auf die Insulinsensitivität

Eine weitere interessante Fragestellung in diesem Zusammenhang war, welchen Einfluss bzw. Effekt Antihypertensiva auf die Insulinsensitivität haben, da viele Nierentransplantierte neben ihren Medikamenten zur Immunsuppression auch Antihypertensiva einnehmen und diese auch häufig als Mehrfachkombination. Einige Studien zeigten, dass Captopril, ein ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor), sich positiv auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit Diabetes mellitus auswirkte (Mc Murray & Fraser 1986, Jauch et al. 1987, Rett et al. 1988, Pollare et al. 1989a, Torlone et al. 1991 Santoro et al. 1992). Diese Untersuchungen können nicht ganz mit der eigenen Ergebnissen verglichen werden, da in der oben zitierten Literatur vor allem Probanden untersucht worden sind, die bereits einen manifesten Diabetes mellitus hatten, was in der eigenen Untersuchungsgruppe nicht der Fall war. Demgegenüber stehen Untersuchungen von Baba et al. (1993a), die keinen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität nach Enalaprilgabe feststellen konnten. Das Probandenkollektiv bestand aus hypertensiven, nicht-insulinresistenten Patienten. Viele andere Studien mit unterschiedlichen ACE-Hemmern konnten ebenfalls keine Verbesserung der Insulinsensitivität bei den Patienten feststellen, die vor Therapiebeginn eine normale Insulinsensitivität hatten (Passa et al. 1987, Shionoiri et al. 1987, Leblanc et al. 1988, Seefeldt et al. 1990, Chan et al. 1992, Santoro et al. 1992, Seghieri et al. 1992). In der eigenen Studie wurden die Patienten auch im Hinblick auf die Effekte von ACE-Hemmern auf die Insulinsensitivität untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die u.a. mit einem ACE-Hemmer behandelt wurde und der Gruppe, die keinen ACE-Hemmer erhielt, festgestellt werden. Beim Vergleich der Insulinsensitivitätswerte von den Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung einen ACE-Hemmer eingenommen hatten, konnte ebenfalls kein signifikanten Unterschied festgestellt werden.

Einen besonderen Stellenwert nehmen in dieser Studie auch die Betrachtung der β -Rezeptorenblocker ein, da fast alle Probanden sowohl zum Zeitpunkt der ersten

Untersuchung als auch zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung einen β -Blocker einnahmen. Es konnte zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung keine Verschlechterung der Insulinsensitivität beobachtet werden, was zunächst widersprüchlich zur Literatur erscheinen mag. Bei β -Rezeptorblockern wurden überwiegend verschlechternde Eigenschaften der Insulinsensitivität beschrieben. Dies gilt sowohl für nicht-selektive (Wright et al. 1979, Stein & Black 1991), als auch für selektive β_1 -Rezeptorblocker (Holm et al. 1980, Micossi et al., 1984, Pollare et al. 1989b, Pollare et al. 1989c, Stein & Black 1991). Diese Literatur ist mit den eigenen Untersuchungen nur eingeschränkt zu vergleichen, da zu Beginn der eigenen Untersuchungen die Probanden schon mit β -Rezeptorenblockern und anderen Antihypertensiva eingestellt waren. Welche Insulinsensitivität die Patienten vor Beginn der Medikation mit β -Blockern hatten, wurde nicht untersucht. So kann es z.B. sein, dass die Insulinsensitivität bereits abgenommen hatte und zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung stabil blieb. Interessant ist, dass sich die Insulinsensitivitätswerte bereits zu Beginn der Studie im unteren Normbereich befanden. Für eine eindeutige Klärung bleibt eine Langzeitstudie mit einer größeren Probandengruppe unerlässlich.

Die gleiche Argumentation gilt für die α_1 -Rezeptorblocker. Ihnen werden insulinsensitivitätsverbessernde Eigenschaften zugeschrieben. Pollare et al. (1988) konnten dies bei übergewichtigen, hypertensiven Patienten, die mit Prazosin behandelt wurden, mit Hilfe der Glukose-Clamp-Methode nachweisen. In der eigenen Studie wurden die Insulinsensitivitätswerte von den Patienten bestimmt, die zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung einen α_1 -Rezeptorblocker bekamen. Die Insulinsensitivitätswerte unterschieden sich zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Dreifach-Immunsuppression) und zweiten Untersuchung (Zweifach-Immunsuppression CSA/Decortin oder CSA/MMF) nicht voneinander.

In vielen klinischen Studien zeigte sich, dass Ca-Antagonisten keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität nehmen (u.a. Kihara 1991, Marre & Fressinaud 1991, Morris et al. 1993). In der eigenen Studie wurde die Insulinsensitivität der Patienten, die einen Ca-Antagonisten erhielten, zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung untersucht und kein signifikanter Unterschied der Insulinsensitivität festgestellt.

Im Hinblick auf die Verhältnisse zwischen Insulinsensitivität und Antihypertensiva war aus den Befunden der eigenen Studie kein Einfluss der medikamentösen Therapie der Hypertonie auf die Insulinsensitivität während des Beobachtungszeitraums erkennbar. Der Einfluss der einzelnen Antihypertensiva kann letztendlich nicht eindeutig geklärt werden, da die Probanden unter Mehrfachtherapie zur Regulierung des Blutdrucks standen und zweitens weitere Faktoren (BMI, Alter, Lebensgewohnheiten etc.) Einfluss auf der Insulinsensitivität nehmen können.

Fazit

Ziel der eigenen Untersuchung war es, den Glukosestoffwechsel und die Hypertonie nierentransplantierte Patienten unter einer Dreifach-Immunsuppression (Kortikoide, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil) und nach randomisierter Umstellung auf eine Zweifach-Kombination (Cyclosporin A / Mycophenolat Mofetil oder Cyclosporin A / Kortikoide) zu untersuchen. Anhand der eigenen Studie konnte zwar nicht auf signifikantem Niveau, jedoch tendenziell gezeigt werden, dass die Patienten, die mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil behandelt wurden bessere Insulinsensitivitätswerte und einen höheren Dispositions-Index, d.h. eine geringere Diabetesneigung aufwiesen als die Patienten, die mit Cyclosporin A und Decortin behandelt wurden. Ein hoher Dispositions-Index, der sich aus der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität berechnen lässt, weist auf einen intakten Glukosestoffwechsel hin. Dieser Wert war für die steroidhaltige Gruppe erniedrigt, was für die Früherkennung eines Diabetes mellitus sprechen kann. Die steroidfreie Gruppe (Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil) unterschied sich zwar nicht signifikant von der steroidhaltigen Gruppe (Cyclosporin A und Methylprednisolon). Es war jedoch eine Tendenz zu erkennen, dass die steroidfreie Gruppe (CSA und MMF) bessere Werte bezogen auf den Glukosestoffwechsel aufwies als die Gruppe, die weiterhin Steroide erhielt. Um alle Zweifel auszuräumen, bleibt es weiterhin notwendig, Nierentransplantierte in einer Langzeitstudie und mit einer größeren Probandenzahl zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Insulinsensitivität, der Glukoseeffektivität, der Insulinsekretion und die Untersuchung des Vorhersageindex für die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei nierentransplantierten Patienten. Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten die gleiche 3-fach Präparatekombination unterschiedlicher Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Methylprednisolon). Durch Randomisierung wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe mit zehn Teilnehmern erfolgte die Reduktion der Immunsuppression, indem über mindestens drei bis sechs Monate Mycophenolat Mofetil ausgeschlichen wurde. Die Behandlung mit Cyclosporin A und Methylprednisolon wurde unverändert fortgesetzt. In der zweiten Gruppe mit sieben Teilnehmern wurde über denselben Zeitraum Methylprednisolon ausgeschlichen. Hier wurde die Behandlung mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil unverändert fortgesetzt. Im vierten bis vierzehnten Monat nach der Nierentransplantation erfolgte bei allen Probanden ein intravenöser Glukosetoleranztest nach einem festgelegten Studienplan. Nach Ausschleichung von Mycophenolat Mofetil in der ersten Gruppe und Methylprednisolon in der zweiten wurde der Glukosetoleranztest in gleicher Art und Weise wiederholt. Zur Berechnung der Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität kam das Computerprogramm MINMOD zur Anwendung, die Insulinsekretion wurde mit Hilfe des Computerprogramms SAAM II berechnet. Alle benötigten Parameter für die Programme konnten aus dem Serum, das beim Glukosetoleranztest gewonnen wurde, bestimmt werden.

Bezogen auf die Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Es war jedoch die Tendenz erkennbar, dass in der Gruppe, in der die Steroide ausgeschlichen wurden und Mycophenolat Mofetil belassen wurde, die Insulinsensitivitäts- und Glukoseeffektivitätswerte höher waren als in der Gruppe, in der die Steroide belassen wurden. Eine Möglichkeit der Früherkennung eines Diabetes mellitus ist der Dispositions-Index (Voraussage-Index), der für beide Probandengruppen berechnet wurde. Zwar konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der kortikoidhaltigen Gruppe und der kortikoidfreien Gruppe festgestellt werden, aber es war erkennbar, dass in der Gruppe, in der die Kortikoide belassen wurden, der Dispositions-Index sank, was für eine Prädisposition zur Entwicklung eines Diabetes mellitus spricht. In der Gruppe, in der Mycophenolat Mofetil belassen wurde, blieb der Index stabil, was für einen stoffwechselneutralen Effekt spricht.

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine familiäre Prädisposition zum Hypertonus und Diabetes mellitus Einfluss auf die Insulinsensitivität der Probanden nimmt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Probanden mit positiver Familienanamnese für Hypertonie geringere Insulinsensitivitätswerte aufwiesen als die Probandengruppe ohne familiäre Vorbelastung. So ist denkbar, dass Gene, die zu einer Insulinresistenz führen, eng gekoppelt sind mit Genen, die eine Hypertonie bedingen.

Weitere Einflussfaktoren mit ungünstigem Effekt auf den Glukosestoffwechsel waren nicht nur eine familiäre Prädisposition zur Hypertonie, sondern auch ein erhöhtes Alter und ein erhöhter Taillen-Hüft-Quotient.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck der untersuchten Patienten konnte nicht gezeigt werden. Die Blutdrücke aller Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung normotensiv und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Bei näherer Betrachtung konnte man jedoch feststellen, dass alle Studienteilnehmer bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung antihypertensive Medikamente einnahmen, und somit Hypertoniker waren. Durch gute medikamentöse Einstellung konnten alle Probanden in den 24-Stunden-Blutdruck-Messungen normotensive Werte aufweisen. Die geringen Unterschiede der Insulinsensitivität zwischen den einzelnen Gruppen und die medikamentöse Einstellung der Hypertonie der Probanden machten es nicht möglich, eine Korrelation zwischen Insulinsensitivität und Blutdruck aufzuweisen.

Weiterhin wurde der Einfluss der Begleitmedikation auf die Insulinsensitivität überprüft. Die Begleitmedikation bestand vor allem aus Antihypertensiva (β -Blocker, α 1-Rezeptorblocker, Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer). Es konnte gezeigt werden, dass es zu keiner Änderung der Insulinsensitivität bedingt durch die zusätzliche Medikation kam, sodass anzunehmen ist, dass die beobachteten Veränderungen der Insulinsensitivität auf die verabreichten Immunsuppressiva zurückgeführt werden können.

Es konnte zwar nicht eindeutig und zweifelsfrei bewiesen werden, dass eine Medikation mit Mycophenolat Mofetil positive Effekte auf den Stoffwechsel bzw. auf die Insulinsensitivität hat und gegenüber einer Medikation mit Methylprednisolon zu bevorzugen ist, aber eine dahingehende Tendenz war deutlich erkennbar. Es wird weiterhin notwendig bleiben, Nierentransplantierte in einer Langzeitstudie und mit einer größeren Probandenzahl zu untersuchen, um alle diesbezüglichen Zweifel auszuräumen.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1/1: Beziehung zwischen Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Bergman 1989).	10
Tabelle 2/1: Probanden der Gruppe 1 zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Mycophenolat Mofetil).	21
Tabelle 2/2: Probanden der Gruppe 2 zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Methylprednisolon).	22
Tabelle 2/3: Untersuchungsablauf für alle Probanden am 1. und 2. Untersuchungstag.	25
Tabelle 3/1: Laborwerte Probanden Gruppe 1 zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Mycophenolat Mofetil).	49
Tabelle 3/2: Laborwerte Probanden Gruppe 1 zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (2-fach Immunsuppression Cyclosporin A und Methylprednisolon).	50
Tabelle 3/3: Laborwerte Probanden Gruppe 2 zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (unter 3-fach Immunsuppression, noch vor Ausschleichung von Methylprednisolon).	51
Tabelle 3/4: Laborwerte Probanden Gruppe 2 zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (2-fach Immunsuppression Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil).	52

7 Literaturverzeichnis

- Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE (1996): Hyperlipidaemia in renal transplant patients. *J Intern Med* 239 (5): 407-415
- Abumrad NM, Cherrington AD, Williams PE, Lacy WW, Rabin D (1982): Absorption and disposition of a glucose load in the conscious dog. *Am J Physiol* 242: 398-406
- Allemann Y, Baumann S, Jost M, Ferrari P, Shaw S, Riesen W, Weidmann P (1992): Insulin sensitivity in normotensive subjects during angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril. *European Journal of Clinical Pharmacology* 42(3): 275-280
- Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, Weidmann P (1993): Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 341(8841): 327-331
- Andany MA & Kasiske BL (2001): Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J Nephrol* 14: 81-88
- Arai K, Chrousos GP (1995): Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Steroids* 60: 173-179
- Austen JL, Shifrin FA, Bartucci MR, Knauss TC, Schulak JA, Hricik DE (1996): Effects of fluvastatin on hyperlipidemia after renal transplantation: influence of steroid therapy. *Ann Pharmacother* 30 (12): 1386-1389
- Baba T, Kodama T, Ishizaki T (1993a): Effect of chronic treatment with enalapril on glucose tolerance and serum insulin response to glucose load in non-insulin-resistant Japanese patients with essential hypertension. *European Journal of clinical Pharmacology* 45: 23-27
- Baba T, Kodama T, Yajima Y, Ishizaki T (1993b): Effects of pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Diabetes Care* 16: 402-404
- Baba T, Kodama T, Tomiyama T, Sohn DR, Ishizaki T (1994): Serum insulin level versus blood pressure: a cross-sectional, case-controlled study in non-obese, middle-aged Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetic Medicine* 11: 42-49
- Baba T, Neugebauer S (1994): The link between insulin resistance and hypertension. Effects of antihypertensive and antihyperlipidaemic drugs on insulin sensitivity. *Drugs* 47: 383-404
- Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM Jr, Young JB (1989): Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 262(1): 53-56

- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C (1981): Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 68: 1456-1467
- Bergman RN (1989): Toward physiological understanding of glucose tolerance: Minimal-model approach. *Diabetes* 38: 1512-1527
- Bergman RN, Watanabe R, Rebrin K, Ader M, Steil G (1996): Insulin action and glucose utilization: Toward an integrated phenotype in pre-NIDDM. *Diabetic Medicine* 13: 67-77
- Best JD, Watanabe RM, Kahn SE, Ni TC, Ader M, Bergman RN (1996): Role of glucose effectiveness in the determination of glucose tolerance. *Diabetes Care* 19 (9): 1018-1030
- Blum A, Aravot D (1996): Heart transplantation – an update. *Clin cardiol* 19(12): 930-938
- Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DE, Payne W, Simmons RL, Najarian JS, Fryd DS (1987): The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 44(3): 376-381
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN (1990): Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 162: 1008-1014
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE (1980): Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 50: 113-116
- Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK, Krom RA (1997): Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation. A comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg* 3(1): 1-9
- Chan JCN, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R (1992): Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one-year analysis. *British Medical Journal* 305: 981-985
- Chapman JR, Marcen R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS PJ (1987): Hypertension after renal transplantation: a comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43: 860-864
- Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K (1996): Insulin sensitivity index, acute insulin response and glucose effectiveness in a

- population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *J Clin Invest* 98 (5): 1195-1209
- Clément K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD (1995): Genetic variation on the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 333(6): 352-354
- Cobelli C, Mori A, Ferrannini E (1986): On linearity of insulin kinetics. *Am J Physiol* 251: E 247-E248
- Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS (1992): Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 37: 119-125
- Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG (1988): Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *American Journal of Medicine* 85: 134-138
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979): Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of physiology* E 214-223
- DeFronzo RA (1987): The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667-687
- De Groen PC (1988): Cyclosporine, low-density lipoprotein and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 63(10): 1012-1021
- Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrijansk A (1989): Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38: 1165-1174
- Eaton EP, Allen RC, Schade DS (1983): Hepatic removal of insulin in normal man: dose response to endogenous insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1294-1300
- Engfeldt P, Tyden G, Gunnarsson R, Ostman J, Groth CG (1986): Impaired glucose tolerance with cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 18: 65
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1995): Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345(8961): 1321-1325
- Fellstrom B (2000): Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation* 15: 51-57
- Ferrannini E, Wahren J, Faber OK, Felig P, Binder C, DeFronzo RA (1983): Splanchnic and renal metabolism of insulin in human subjects: a dose-response study. *Am J Physiol* 244: E517-E527

- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pindrinelli, Brandi L, Bellacqua S (1987): Insulin resistance in essential hypertension. *New England Journal of Medicine* 317: 350-357
- Ferrannini E & Cobelli C (1987): The kinetics of insulin in man. Role of the liver. *Diabetes/Metab Rev* 3: 365-397
- Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G (1991): Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 91(6): 589-596
- Field JB (1973): Extraction of insulin by the liver. *Annu Rev Med* 20: 309-314
- Garg A & Grundy SM (1990): Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 13: 153-159
- Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C 3rd, Rocher L, Scandling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Danovitch G, Wachs M, Van Veldhuisen P, Leonhardt M, Fitzsimmons WE (2003): Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 75 (12): 2048-2053
- Gunnarsson R, Lundgren G, Magnusson G, Ost L, Groth CG (1980): Steroid diabetes – A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 54: 135-138
- Gunnarsson R, Klintmalm G, Lundgren G, Wilczek H, Ostman J, Groth CG (1983): Deterioration in glucose metabolism in pancreatic transplant recipients given cyclosporine A. *Lancet* 2(8349): 571-572
- Hamar P, Muller V, Kohnle M, Witzke O, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U (1997): Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. *Transplantation* 64(8): 1135-1139
- Hamilton DV, Carmichael DJS, Evans DB, Calne RY (1982): Hypertension in renal transplant recipients on cyclosporin A and corticosteroids and azathioprine. *Transplantation Proceedings* 14: 597-600
- Hao L, Chan SM, Lafferty KJ (1993): Mycophenolat Mofetil can prevent development of diabetes in BB rats. *Ann N Y Acad Sci* 696: 328-332
- Henriksen JE, Alford F, Handberg A, Ward GM, Kalfas A, Beck-Nielsen H (1994): Increased glucose-effectiveness in normoglycemic but insulin-resistant relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 94: 1196-1204
- Herold G (2002): *Innere Medizin*. 792 S., (Herold)
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P (1997): Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 64(7): 979-983

- Holm G, Johansson S, Vedin A, Wilhelmsson C, Smith U (1980): The effect of beta-blockade on glucose tolerance and insulin release in adult diabetes. *Acta Medica Scandinavica* 208: 187-191
- Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Blackard WG, Rubenstein AH (1975): Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 55: 1278-1283
- Hovorka R, Powrie JK, Smith GD, Sonksen PH, Carson ER, Jones RH (1993): Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM. *Am J Physiol* 265: E162-E175
- Hovorka R & Jones RH (1994): How to measure insulin secretion. *Diabetes/Metabolism Reviews* 10(2): 91-117
- Jauch KW, Hartl W, Guenther B, Wicklmayr M, Rett K, Dietze G (1987): Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation* 17(5): 448-454
- Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C 3rd, Rocher L, Scandling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Donovitch G, Wachs M, Van Veldhuisen P, Salm K, Tolzman D, Fitzsimmons WE (2000): Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolat mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 69 (5): 834-841
- Kahn SE, Beard JC, Schwartz MW, Ward WK, Ding HL, Bergman RN, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr (1989): Increased β -cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic-acid-induced insulin resistance. *Diabetes* 38: 562-568
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP (1993): Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42: 1663-1672
- Karhapää P, Uusitupa M, Voutilainen E, Laakso M (1992): Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with combined hyperlipidemia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 52: 620-626
- Karow L & Lang-Roth R (2003): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 786 S.,(Karow)
- Kihara A (1991): Effect of the calcium antagonist nifedipine hydrochloride on glucose tolerance and insulin secretion. *American Heart Journal* 122: 363-369
- Kirk JK & Dupuis RE (1995): Approaches to the treatment of hyperlipidemia in the solid organ transplant recipient. *Ann Pharmacother* 29(9): 879-891
- Kobashigawa JA & Kasiske BL (1997): Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 63(3): 331-338

- Kobashigawa JA, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Costanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valantine H (1998): A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 66(4): 507-515
- Konttinen A, Kuisma I, Ralli R, Pohjola S, Ojala K (1979): The effect of gemfibrozil on serum lipids in diabetic patients. *Annals of Clinical Research* 11: 240-245
- Kreutzig T (1994): Biochemie. 421 S., Neckarsulm, Lübeck, Ulm (Jungjohann Verlagsgesellschaft)
- Kutkuhn B, Hollenbeck M, Heering P, Koch M, Voiculescu A, Reinhard T, Grabensee B (1997): Development of Insulin Resistance and elevated blood pressure during therapy with Cyclosporine A. *Blood pressure* 6: 13-17
- Leblanc H, Thote A, Billault b, Porquet D, Fisch A, Passa P (1988): Absence d'effet de l'énalapril sur le contrôle glycémique et la sensibilité périphérique à l'insuline chez 10 diabétiques insulino-dépendants traités par infusion continue sous-cutanée d'insuline. *Press Médicale* 17(43): 2277-2280
- Marcelli M, McPhaul MJ (1992): Clinical and molecular basis of androgen resistance. *Recent Prog Med* 83: 605-613
- Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Pala A, Pisanu G, Pacifico A (1990): Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, with or without glucose metabolism impairment. *American Journal of Hypertension* 3: 521-526
- Markell MS, Armenti V, Danowitch G, Sumrani N (1994): Hyperlipidemia and glucose intolerance in the post-renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 4(8): 37-47
- Martin BC, Warram JH; Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR (1992): Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340: 925-929
- Marre & Fressinaud P (1990): Clinical effects of calcium antagonists in hypertensive diabetics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 16 (Suppl.2): 13-15
- Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL (1996): Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49(2): 518-524
- McCune TR, Thacker LR II, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA, Yium J, Light JA, Pruett T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FH Jr, Armata T, Blanton J, Burdick JF (1998): Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. A Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65(1): 87-92

- McMurray J, Fraser DM (1986): Captopril, enalapril and blood glucose. *Lancet* 1(8488): 1035
- Meredith M, Rabaglia ME, Metz SA (1995): Evidence of a role for GTP in the potentiation of Ca^{2+} -induced insulin secretion by glucose in intact rat islets. *Journal of Clinical Investigation* 96 (2): 811-821
- Metz SA, Rabaglia ME, Pinatar TJ (1992): Selective inhibitors of GTP synthesis impede exocytotic insulin release from intact rat islets. *Journal of Biological Chemistry* 267 (18): 12517-12527
- Micossi P, Pollavini G, Raggi U, Librenti MC, Garimberti B, Beggi P(1984): Effects of metoprolol and propranolol on glucose tolerance and insulin secretion in diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research* 16(2): 59-63
- Miller LW, Schlant RC, Kobashigwa J, Kubo S, Renlund DG (1993): 24th Bethesda Conference: Cardiac transplantation. Task Force 5. Complications. *J Am Coll Cardiol* 22(1): 41-54
- Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA (1998): Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 65(3): 380-384
- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z (1985): Hyperinsulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *Journal of Clinical Investigation* 75: 809-817
- Morris AD, Donnelly R, Connell JMC, Reid JL (1993): Metabolic effects of lacidipine: a placebo-controlled study using the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp. *British Journal of Clinical Pharmacology* 35: 40-45
- Nankervis A, Proietto J, Aitken P, Alford F (1985): Hyperinsulinaemia and insulin sensitivity: studies in subjects with insulinoma. *Diabetologia* 28: 427-431
- O'Brien T, Young WF, Palumbo PJ, O'Brien PC, Service FJ (1993): Hypertension and dyslipidemia in patients with insulinoma. *Mayo Clinic Proceedings* 68: 1441-1446
- Ong CS, Pollock CA, Caterson RJ, Mahony JF, Waugh DA, Ibels LS (1994): Hyperlipidemia in renal transplant recipients. Natural history and response to treatment. *Medicine (Baltimore)* 73(4): 215-223
- Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan C (1984): Side effects of cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *American Journal of Medicine* 77: 652-658
- Passa P, Leblanc H, Marre M (1987): Effects of enalapril in insulin-dependent diabetic subjects with mild to moderate uncomplicated hypertension. *Diabetes Care* 10: 200-204
- Perry IJ, Whincup PH, Shaper AG (1994): Environmental factors in the development of essential hypertension. *Br Med Bull* 50: 246-259

- Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, Fiorina P, Nano R, Gregori S, Aldrighetti L, Pozza G, Secchi A, Adorini L, Davalli AM (2002): Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. *Acta Diabetologia* 39 (4): 229-233
- Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C (1988): Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity on obese patients with hypertension. *Diabetologia* 31: 415-420
- Pollare T, Lithell H, Berne C (1989a): A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *New England Journal of Medicine* 321: 868-873
- Pollare T, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarfner A, Ljunghall S (1989b): Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double blind study with parallel groups. *Journal of Hypertension* 7(7): 551-559
- Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C (1989c): Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *British Medical Journal* 298: 1152-1157
- Pollare T, Lithell H, Berne C (1990): Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 39: 167-174
- Polonsky KS, Japan J, Emmanouel D, Holmes K, Moossa AR (1983): Differences in the hepatic and renal extraction of insulin and glucagon in the dog: evidence for saturability of insulin metabolism. *Acta Endocrinol* 102: 420-427
- Polonsky KS, Pugh W, Jaspán JB, Cohen DM, Karrison T, Tager HS, Rubenstein AH (1984): C-peptide and insulin secretion: relationship between peripheral concentrations of C-peptide and insulin and their secretion rates in the dog. *J Clin Invest* 74: 1821-1829
- Pontioli AE, Alberetto M, Pozza G (1992): Patients with insulinoma show insulin resistance in the absence of arterial hypertension. *Letter. Diabetologia* 35: 294-295
- Porte D Jr (1991): β -cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 40: 166-180
- Quarto di Palo F, Palazzi P, Vassola A (1986): Acute tubular necroses and arterial hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Contributions to Nephrology* 51: 133-136
- Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM (1976): Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance. *Am J Med* 60: 80-88
- Reaven GM, Hoffmann BB (1987): A role of insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* 2: 435-436

- Rett K, Wicklmayr M, Tschollar G, Dietze G, Mehnert H (1988): Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in early antihypertensive treatment in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal* 64 (Suppl.3): 69-73
- Rick W (1990): *Klinische Chemie und Mikroskopie*. 543 S., Berlin, New York (Springer)
- Rocchini AP, Katch V, Schork A, Kelch RP (1987): Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 10: 267-273
- Rose HG, Yalow RS, Schweitzer P, Schwartz E (1986): Insulin as a potential factor influencing blood pressure in amputees. *Hypertension* 8: 793-800
- Roth D, Milgrom M, Esquenazi, Fuller L, Burke G, Miller J (1989): Posttransplant hyperglycemia. Increased incident in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 47(2): 278-281
- Rubenstein AH, Clark JL, Melani F, Steiner DF (1969): Secretion of proinsulin C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. *Nature* 224: 697-699
- Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, de Gregorio M, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV (1991): Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 324(11): 733-739
- Sandberg JO, Andersson A, Sandler S (1993): Exposure of rat pancreatic islets to RS-61443 inhibits beta-cell function. *Transplantation* 56(5): 1197-1201
- Santoro D, Natali A, Palombo C, Brandi LS, Piatti M, Ghione S, Ferrannini E (1992): Effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 20(2): 181-191
- Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, Shidban H, Bogaard T, Asai P, Khetan U, Akra I, Mendez RG, Mendez R (1998): Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK 506 or cyclosporine. *Transplantation* 63(3): 446-449
- Sawicki PT, Heinemann L, Starke A, Berger M (1992): Hyperinsulinaemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma. *Diabetologia* 35: 649-652
- Schalin-Jääntti C, Nikula-Ijäs P, Huang X, Lehto M, Knudsen P, Syväne M, Lehtovirta MT, Tikkanen T, Tikkanen I, Groop LC (1996): Polymorphism of the glycogen synthase gene in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 27: 67-71
- Seefeldt T, Orskow L, Mengel A, Rasmussen O, Pedersen MM, Moller N, Christiansen JS, Schmitz O (1990): Lack of effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose metabolism in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 7(8): 700-704
- Seghieri G, Yin W, Boni C, Sanna G, Anichini R, Bartolomei G, Ferrannini E (1992): Effect of chronic ACE inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 9(8): 732-738

- Sells RA (1997): Cardiovascular complications following renal transplantation. *Transplant Rev* 11: 111
- Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T (1992): Insulin resistance in secondary hypertension. *American Journal of Hypertension* 5: 26-28
- Shen DC, Shieh SM, Fuh MM, Wu DA, Chen YD, Reaven GM (1988): Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 66(3): 580-583
- Shionoiri H, Miyakawa T, Takasaki I, Ishikawa Y, Hiroto S, Kaneko Y, Shindo Y (1987): Glucose tolerance during chronic captopril therapy in patients with essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 9(2): 160-164
- Stein PP & Black HR (1991): Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14: 425-448
- Steinmuller TM, Graf KJ, Schleicher J, Leder K, Bechstein WO, Mueller AR, Dette K, Schulz E, Neuhaus P (1994): The effect of FK506 versus cyclosporine on glucose and lipid metabolism. A randomized trial. *Transplantation* 58(6): 669-674
- Szabo A, Behrend M, Hamar P (1996): Mycophenolat Mofetil has beneficial effects on serum lipids in kidney transplant recipients (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 11: A 299
- Teitelbaum I, McGuinness S (1995): Vasopressin resistance in chronic renal failure. Evidence for the role of decreased V2 receptor mRNA. *J Clin Invest* 96: 378-385
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group (1996): A blinded randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadavers renal transplantation. *Transplantation* 61(7): 1029-1037
- Torlone E, Rambotti AM, Perriello G, Botta G, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB (1991): ACE-inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetologia* 34(2): 119-125
- Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, De Lourdes Noronha I, Zatz R (2003): Mycophenolat Mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int.* 63 (1): 209-216
- Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS (1992): Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels: comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 41: 368-377
- Venkatesan N, Lim J, Bouch C, Marciano D, Davidson MB (1996): Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acids. *Metabolism* 45: 92-100
- Wahren J, Felig P (1976): Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *Lancet* 2: 1213-1216

- Wahlstrom HE, Lavelle-Jones M, Endres D, Akimoto R, Kolterman O, Moossa AR (1990): Inhibition of insulin release by cyclosporine and production of peripheral insulin resistance in the dog. *Transplantation* 49: 600-604
- Walston J, Siver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J, Shuldiner AR (1995): Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 333(6): 343-347
- Watanabe RM, Volund A, Roy S, Bergman RN (1989): Prehepatic β -cell secretion during the intravenous glucose tolerance test in humans: application of a combined model of insulin and C-peptide-kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 790-797
- Watanabe RM, Laws A, Rewers M, et al. (1995): Impaired glucose tolerant subjects exhibit a β -cell defect despite normal fasting glycemia (abstract). *Diabetes* 44: 10
- Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR (1966): Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1: 1336-1337
- Weir GC (1982): Non-insulin dependent diabetes mellitus: interplay between β -cell inadequacy and insulin resistance. *Am J Med* 73: 461-464
- Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner A, Groop L (1995): Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 333: 348-351
- Wright AD, Barber SG, Kendall MJ, Poole PH (1979): Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *British Medical Journal* 1: 151-161
- Yagisawa T, Takahashi K, Teraoka S, Toma H, Agish T, Ota K (1987): Effects of cyclosporine on glucose metabolism in kidney transplant recipients and rats. *Transplantation Proceedings* 19: 1801-1803
- Yale JF, Chamelian M, Courchesne S, Vigeant C (1988): Peripheral insulin resistance and decreased insulin secretion after cyclosporine A treatment. *Transplantation Proceedings* 20: 985-988
- Yamamoto H, Akazawa S, Yamaguchi Y, Yokota A, Yamasaki H, Nakanishi T, Tahara D, Matsuya F, Saito Y, Nagataki S (1991): Effects of cyclosporin A and low dosages of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients. *Diabetes Care* 14(10): 867-870
- Ying LH, Zee RY, Griffiths LR, Morris BJ (1991): Association of a RFLP for the insulin receptor gene, but not insulin, with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 181: 486-492
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M (1989): Risk factors for coronary artery disease

in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 320(11): 702-706

Zimmerman S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR (1992): Polycystic ovarian syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75(2): 508-513

Zöfel P (2001): *Statistik verstehen*. 320 S., (Addison-Wesley Verlag)

8 Curriculum vitae

Bengü Schmitz

Werstener Dorfstraße 27

40591 Düsseldorf

Persönliche Daten

Geburtsdatum 26.11.1973

Geburtsort Ratingen, Deutschland

Familienstand verheiratet

Schulbildung

1979-1983 Grundschule, Ratingen

1983-1993 Theodor-Heuss-Gymnasium, Ratingen

1993 Abschluss Abitur

Berufsausbildung

1993-1996 Ausbildung zur Industriekauffrau

1996-2003 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

06/2003 3. Staatsexamen Humanmedizin

Praktisches Jahr

04/2002-08/2002 Stelle in der Urologie, Universitätsklinik Düsseldorf

08/2002-11/2002 Unterassistentenstelle Innere Medizin, Spital Oberhasli,
Meiringen, Schweiz

12/2002-02/2003 Unterassistentenstelle Chirurgie, Universitätsklinik Bern,
Schweiz

Ausübung des Arztberufes

10/2003-09/2004 Ärztin im Praktikum in der Gynäkologie und Geburtshilfe,
Kliniken Wedau, Duisburg, Lehrkrankenhaus der Universität
Essen

seit 10/2004 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe Kliniken
Wedau, Duisburg, Lehrkrankenhaus der Universität Essen

Düsseldorf, 1.12.2005

Bengü Schmitz

9 Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Doktorarbeit eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Dissertation ist in der vorgelegten oder ähnlichen Form noch keiner anderen Institution eingereicht worden. Ich versichere, dass ich keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen habe.

Bengü Schmitz

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Bernd Grabensee, Chefarzt der medizinischen Abteilung für Nephrologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Frau PD Dr. Adina Voiculescu, Oberärztin der medizinischen Abteilung für Nephrologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf danke ich für die Betreuung der Arbeit, in die Einführung des wissenschaftlichen Hintergrundes, für die anregenden Gespräche und Diskussionen.

Frau Hille Schwarz, Medizinisch Technische Assistentin des Nierenlabors der Heinrich-Heine-Universität, danke ich für die unermüdliche Unterstützung im Labor und das angenehme Arbeitsklima.

Auch meiner Familie Aygen, Ismet und Somer Özder, meinem Ehemann Ulf Schmitz und meinen Freunden, vor allem Maria Tammaro möchte ich für ihre liebevolle Unterstützung danken.

Glukose-Stoffwechsel bei nierentransplantierten Patienten unter einer Dreifach-Immunsuppression (Kortikoide, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil) und nach randomisierter Umstellung auf eine zweifach Kombination (Cyclosporin A / Mycophenolat Mofetil oder Cyclosporin A / Kortikoide)

Bengü Schmitz

Die Insulinresistenz (IR) ist die Vorstufe eines Diabetes mellitus und ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Die Entwicklung einer IR ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie familiäre Prädisposition, Adipositas und Bewegungsmangel. Medikamente, wie z.B. Kortikoide begünstigen die Entwicklung einer Insulinresistenz. Zum Einfluss anderer Immunsuppressiva auf die IR, ist wenig bekannt.

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Insulinsensitivität (Si), der Glukoseeffektivität (Sg), der Insulinsekretion (Is), die Untersuchung des Vorhersageindex (DI) für die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei nierentransplantierten Patienten. Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten die gleiche 3-fach Immunsuppression bestehend aus Cyclosporin A (CSA), Mycophenolat Mofetil (MMF), Methylprednisolon (Decortin). Durch Randomisierung wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe erfolgte die Reduktion der Immunsuppression, indem MMF ausgeschlichen wurde. In der zweiten Gruppe wurde Decortin ausgeschlichen. Sechs Monate nach der Nierentransplantation und ein Monat nach Reduktion der Immunsuppression erfolgte bei allen Probanden ein intravenöser Glukosetoleranztest nach einem festgelegten Studienplan. Zur Berechnung der Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität kam das Computerprogramm MINMOD zur Anwendung, die Insulinsekretion wurde mit Hilfe des Computerprogramms SAAM II berechnet. Alle benötigten Parameter konnten aus dem Serum, das beim Glukosetoleranztest gewonnen wurde, bestimmt werden.

Bezogen auf die Insulinsensitivität und Glukoseeffektivität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Lediglich eine Tendenz war erkennbar, dass in der Gruppe, in der die Steroide ausgeschlichen wurden und MMF belassen wurde, die Si- und Sg-Werte höher waren als in der Gruppe, in der die Steroide belassen wurden. Der Dispositions-Index, der für beide Probandengruppen berechnet wurde, war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen der kortikoidhaltigen Gruppe und der kortikoidfreien Gruppe, aber auch hier war ein Trend erkennbar. In der Gruppe, in der die Kortikoide belassen wurden, sank der Dispositions-Index, was für eine Prädisposition zur Entwicklung eines Diabetes mellitus spricht. In

der Gruppe, in der MMF belassen wurde, blieb der Index stabil, was für einen stoffwechselneutralen Effekt spricht.

Weitere Einflussfaktoren mit ungünstigem Effekt auf den Glukosestoffwechsel waren eine familiäre Prädisposition zur Hypertonie, ein erhöhter Taillen-Hüft-Quotient und ein höheres Alter. Eine Assoziation zur familiären Vorbelastung mit Diabetes und zur arteriellen Hypertonie konnte nicht festgestellt werden. Dies hängt möglicherweise mit der kleinen Patientengruppe zusammen und mit der guten Blutdruckeinstellung in dieser Population. Ein Einfluss der Antihypertensiva (β -Blocker, α_1 -Rezeptorblocker, Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer) auf die Insulinsensitivität konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Es konnte zwar nicht eindeutig bewiesen werden, dass eine Medikation mit MMF positive Effekte auf den Stoffwechsel bzw. auf die Insulinsensitivität hat und gegenüber einer Medikation mit Methylprednisolon zu bevorzugen ist, aber eine dahingehende Tendenz war deutlich erkennbar. Es wird weiterhin notwendig bleiben, Nierentransplantierte in einer Langzeitstudie und mit einer größeren Probandenzahl zu untersuchen, um diese Befunde zu bestätigen.

Genehmigt und unterzeichnet von

PD Dr. A. Voiculescu (Referentin)