

Dr.med. Anne Golling

**Einfluss von Immunsuppression und Transplantation auf Glukoseregulationsmechanismen
im Rahmen der klinischen Lebertransplantation**

- Orale und intravenöse Glukosetoleranz, Analyse mittels „Minimal Modeling“-Technik

geboren am: 18.8.1961 in Dublin
3. Staatsexamen/ (final exam): 6/1985 in Dublin
Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv. Doz. Dr.med. M. Golling

Der Diabetes nach einer Transplantation (Posttransplantationsdiabetes [PTDM], „new onset diabetes after transplantation“) stellt ein komplexes Krankheitsbild mit diversen Einflussfaktoren dar. Ziel dieser klinischen Arbeit war es mit der Lebergrunderkrankung und den Calcineurin-Inhibitoren zwei wesentliche contribuierende Faktoren der Entwicklung eines PTDM nach Lebertransplantation näher zu charakterisieren.

Methodisch haben wir dabei sowohl den oralen als auch intravenösen Glukosetoleranztest verwendet, die Analyse und Bewertung der Ergebnisse erfolgte anhand der „Minimal Modeling“-Technik nach Bergman. Entscheidend erwies sich eine klare Definition von Ein- und Ausschlusskriterien.

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass die immunsuppressive Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren in den hier angegebenen Konzentrationen die Insulinsensitivität nicht beeinflusst und die Körpermasse die entscheidende Determinante der Insulinsensitivität darstellt. Patienten nach LTX infolge einer chronischen Lebererkrankung fallen durch eine reduzierte Glukose-vermittelte Glukoseaufnahme (Glukoseeffektivität) im Muskel auf. Die biphasische Insulinsekretion wird durch die immunsuppressive Therapie nicht beeinflusst.

Bei Reduktion der Immunsuppressiva kommt es zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz. Sie zeigte sich durch einer Reduktion des HbA1c und der Glukosewerte. Bei Tacrolimus kommt es durch Reduktion zu einer Zunahme der relativen Hyperinsulinämie, die langfristig die erhöhten Raten eines PTDM nach Tacrolimuseinnahme erklären könnte.

Die Dauer der Grunderkrankung (akutes vs chronisches Leberversagen) hat einen wesentlichen Einfluss auf die Glukosetoleranz. Es besteht keine kompensatorische Beziehung zwischen Abnahme der Insulinsensitivität und Zunahme der 1. Phase der Insulinsekretion bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Auch fehlt bei diesen Patienten die Abhängigkeit bei der 2. Phase der Insulinsekretion von der Körpermasse. Ursächlich für eine protrahierte Insulinsekretion scheint die erhöhte hepatische Insulin-clearance bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung zu sein.

Unsere Ergebnisse relativieren die in der Literatur hervorgehobene diabetogene Potenz der Immunsuppressiva ohne Sie damit prinzipiell in Frage zu stellen. Potentielle entscheidendere Kofaktoren wie BMI, Lipidprofil, genetische Risikofaktoren und die Grunderkrankungen sollten jedoch stärker berücksichtigt werden.