

Diplomarbeit

**Reaktion des Glukose- und Insulinsystems bei
parenteraler Glukosezufuhr während der
Dialyse**

eingereicht von

Eva Maria Eichmann

Mat.Nr.: 0311425

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Physiologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Daniel Schneditz

Graz, am 12.1.2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12.1.2011

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit hätte in dieser Form nicht ohne die Hilfe und Unterstützung von einigen Personen entstehen können.

Allen voran möchte ich mich herzlich bei meinem Erstbetreuer Prof. Dr. Daniel Schneditz bedanken. Er stand während der gesamten Zeit der Entstehung dieser Arbeit helfend zur Seite und nahm sich immer Zeit für meine Anliegen. Einerseits unterstützte er uns einige Male tatkräftig bei den Messungen auf der Dialysestation, andererseits half er auch bei der Zusammenfassung der Daten, die sich für mich viel schwieriger als erwartet herausgestellt hatte. Nicht zuletzt schaffte er es durch seine Begeisterung für sein Fach immer wieder mich zu motivieren.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Ing. Edda Zierler bedanken, die die Studie im Vorfeld perfekt organisiert hat und die bei den Messungen und allen anderen Herausforderungen stets helfend zur Seite gestanden ist. Ihrem fröhlichen Wesen ist es zu verdanken, dass die anstrengenden Messungen für alle Beteiligten recht kurzweilig erschienen.

Weiters bedanke ich mich herzlich bei Frau Isolde Bachler und Frau Dr. Roza Czabak-Garbacz für die Unterstützung bei den Messungen.

Weiters danke ich herzlich meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. Herwig Holzer, durch dessen Hilfe es möglich war, die Messungen an der Dialysestation der Nephrologie Graz durchzuführen.

Ich bedanke mich bei dem gesamten Team um Prof. Schneditz, dass mir ein Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht wurde.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, die mich durch die Höhen und Tiefen meines Studiums und dieser Arbeit begleitet hat.

Zusammenfassung

Hintergrund/Ziele: Diabetes Mellitus ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Andererseits entwickeln viele Patienten im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz einen gestörten Glukosestoffwechsel. Die Mortalität von Diabetikern mit Niereninsuffizienz im Endstadium ist nach wie vor sehr hoch. Das Ziel der Studie war, zu untersuchen, ob eine Glukosegabe über eine Variation der Glukosekonzentration im Dialysateingang während der herkömmlichen Hämodialysebehandlung brauchbar erscheint, um eine charakteristische und reproduzierbare Antwort des Glukose- und Insulinsystems auszulösen.

Methoden: Eingeschlossen waren stabile, nicht-diabetische, erwachsene, chronische Hämodialysepatienten. Der Versuch fand während der ersten beiden Stunden der regulären Dialysebehandlung statt. Die Glukose wurde 30 Minuten nach Beginn der Dialyse über das Dialysat verabreicht, indem die Glukosekonzentration im Dialysat für die Dauer von einer Stunde auf 11,1 mmol/L (= 200 mg/dL) erhöht wurde.

Während des Tests wurde in regelmäßigen Abständen Blut aus der arteriellen Leitung bzw. Dialysat aus Dialysateingang und -ausgang abgenommen. Aus den Proben wurden Glukose, Elektrolyte und Insulin bestimmt.

Die Versuche wurden zur Wochenmitte durchgeführt und in der darauffolgenden Woche wiederholt.

Die Insulinantwort wurde durch den insulinogenen Index quantifiziert, der als Anstieg des Insulins pro Anstieg der Glukosekonzentration definiert wird.

Resultate: Von sieben Patienten gab es vollständige Datensätze. Der effektive Blut- bzw. Dialysatfluss betrug 305 ± 29 mL/min bzw. 546 ± 87 mL/min. Die Blutglukose betrug zu Beginn des Versuchs $4,67 \pm 0,63$ mmol/L und stieg bei Dialyse mit 11,1 mmol/L Glukose nach 60 min bis auf ein Maximum von durchschnittlich $6,93 \pm 0,51$ mmol/L ($p < 0,001$). Durchschnittlich wurden $5,18 \pm 1,80$ g Glukose über das Dialysat von den Patienten aufgenommen.

Der insulinogene Index betrug im Mittel $2,65 \pm 0,95$ U/mol mit einer Schwankungsbreite von 0,94 U/mol bis 4,05 U/mol, wobei die Resultate innerhalb der einzelnen Patienten reproduzierbar waren.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass ein geringer parenteraler Glukosestimulus, der über das Dialysat verabreicht wird, eine geringe, jedoch signifikante und reproduzierbare Insulinsekretion stimuliert. Der Test ist einfach durchzuführen, weil nur die Glukosekonzentration im Dialysat variiert wird. Die Methode scheint daher geeignet, die Insulinsekretion bei Dialysepatienten während der routinemäßigen Hämodialysebehandlung zu beurteilen.

Abstract

Background/Aims: Diabetes mellitus is a very common cause of chronic renal disease. However, many patients develop an impaired glucose metabolism while suffering from end stage renal disease. The mortality of patients with diabetes and chronic renal disease is still very high. The aim of this study was to examine whether a glucose load given parenterally during the regular hemodialysis by varying the concentration of glucose in the dialysate influent would be feasible to obtain a characteristic and reproducible response of the glucose insulin system.

Methods: Seven non-diabetic, stable, and adult maintenance hemodialysis patients were included. The test was performed during the first two hours of the routine hemodialysis treatment. 30 minutes into dialysis glucose was administered by increasing the concentration of glucose in the dialysate to the level of 11,1 mmol/L. Samples of blood were drawn from the arterial line and from the dialysate effluent and influent in 15 min intervals. Glucose and insulin levels and electrolytes were measured from these samples. Tests were done during a midweek dialysis and repeated in the subsequent week. The insulin response was quantified by the insulinogenic index measured as the slope between corresponding insulin and glucose concentrations.

Results: Seven patients were studied and each study was repeated once so that 14 data sets entered final analysis. Effective extracorporeal blood and dialysate flows were 305 ± 29 mL/min and 546 ± 87 mL/min, respectively. Blood glucose was $4,67 \pm 0,63$ mmol/L at baseline and significantly increased to a maximum of $6,93 \pm 0,51$ mmol/L after 60 minutes ($p < 0,001$) while using a dialysate with 11,1 mmol/L glucose. A total of $5,18 \pm 1,8$ g glucose was administered via diffusion from the high-glucose dialysate. The insulinogenic index was $2,65 \pm 0,95$ U/mol (range: 0,94 U/mol to 4,05 U/mol) and reproducible within subjects.

Conclusion: The administration of a small amount of glucose through the dialysate leads to a reproducible insulin secretion. The test is easily performed since only the concentration of glucose in the dialysate is varied. The method seems to be eligible to screen for patients with impaired glucose tolerance while they are treated by hemodialysis.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Gleichungsverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Diabetes Mellitus und chronische Niereninsuffizienz	1
1.2 Intradialytische Glukosetoleranz	1
1.3 Ziele der Arbeit	2
2 Probanden, Material und Methoden	4
2.1 Studiendesign	4
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	4
2.2 Versuchsablauf	5
2.2.1 Dialysemaschinen und Dialysatoren	5
2.2.2 Verwendete Dialysekonzentrate und Verbrauchsmaterialien	5
2.2.3 Versuchsablauf und Testbedingungen	6
2.2.4 Behandlung der Blutproben	8
2.2.5 Zusätzliche Erhebungen und Untersuchungen	8
2.3 Oraler Glukosetoleranztest	8
2.4 Intravenöser Glukosetoleranztest	9
2.5 Bestimmungsmethoden	9
2.5.1 Glukose, Elektrolyte	9
2.5.2 Insulin	9
2.5.3 Hämatokrit	9
2.6 Berechnungen	10
2.6.1 Glukose-Clearance	10
2.6.2 Glukoseanstieg / -abfall	11
2.6.3 Glucose-Aufnahme	12
2.6.4 Maximal mögliche Glukoseaufnahme	12
2.6.5 Plasmafluss	13
2.6.6 Plasmawasserfluss	13
2.6.7 Insulinogener Index	14

2.7	Statistik.....	15
3	Ergebnisse – Resultate	15
3.1	Dialysebedingungen.....	15
3.2	Patientencharakteristik	16
3.3	Glukose und Insulin.....	17
3.3.1	Glukose	17
3.3.2	Insulin	18
3.3.3	Verlauf der Blutglukose.....	19
3.3.4	Verlauf des Insulins	21
3.3.5	Glukose in Dialysateingang und –ausgang.....	22
3.4	Insulinogener Index	23
3.5	Reproduzierbarkeit.....	25
3.6	Oraler Test	29
3.7	Intravenöser Test	30
4	Diskussion.....	31
4.1	Vergleich mit oralem Test.....	31
4.2	Vergleich mit intravenösem Test	36
4.3	Nüchternwerte	37
4.4	Anwendung für die Routine	37
4.5	Routinedialyse mit 11,1 mmol/L Glukose im Dialysat USA	38
5	Zusammenfassung.....	40
6	Literaturverzeichnis	42
	Lebenslauf.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zum Versuchsablauf	7
Abbildung 2: Blutglukose im Verlauf.....	18
Abbildung 3: Insulin im Verlauf	21
Abbildung 4: Glukose und Insulin im Überblick	22
Abbildung 5: Insulinogener Index	25
Abbildung 6: Insulinogene Indizes der Probanden im Vergleich.....	24
Abbildung 7: Reproduzierbarkeit - Identitätsblots	26
Abbildung 8: Glukosekonzentrationen der Probanden im Vergleich.....	28
Abbildung 9: Glukose und Insulin – Oraler Test	29
Abbildung 10: Verlauf von Glukose und Insulin im intravenösen Test.....	30
Abbildung 11: Vergleich Dialysattest und oraler Test	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dialysebedingungen	15
Tabelle 2: Patientencharakteristik	16
Tabelle 3: Ergebnisse.....	17

Gleichungsverzeichnis

Gl. 1: Glukose-Clearance	10
Gl. 2: Glukoseanstieg	11
Gl. 3: Glukoseabfall	11
Gl. 4: Glukosefluss	12
Gl. 5: Glukoseaufnahme.....	12
Gl. 6: maximaler Glukosefluss.....	12
Gl. 7: maximale Glukoseaufnahme	13
Gl. 8: Plasmafluss	13
Gl. 9: Plasmawasserfluss	13
Gl. 10: Insulinogener Index (Seltzer)	14
Gl. 11: Insulinogener Index (Schneiditz)	14

1 Einleitung

1.1 Diabetes Mellitus und chronische Niereninsuffizienz

Diabetes Mellitus ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. In Europa sind bis zu 50% aller Dialysepatienten Diabetiker. (1) Die diabetische Nephropathie betrifft sowohl Typ-1-Diabetiker als auch Typ-2-Diabetiker mit einer Inzidenz von 20 – 30% aller Diabetiker. (2) Wichtigster pathogenetischer Faktor für die diabetische Nephropathie ist die Hyperglykämie, die über verschiedene Mechanismen zu einer renalen Hypertrophie, einer erhöhten glomerulären Permeabilität mit Mikroalbuminurie, einer Glomerulosklerose und im Endeffekt zu einer Niereninsuffizienz führt. (1) Vor allem nach langjährigem, schlecht eingestelltem Diabetes Mellitus und eventuell zusätzlich einer schlecht eingestellten Hypertonie steigt das Risiko, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. (3) Es ist daher wichtig, einen Diabetes Mellitus möglichst frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um einer Schädigung der Nieren (und auch anderer Organe) durch die Hyperglykämie entgegenzuwirken. Die optimale Kontrolle des Blutglukosespiegels ist dabei ein vorrangiges Behandlungsziel. (4) Die Überlebensrate von Diabetikern mit Niereninsuffizienz im Endstadium entsprach noch vor 20 Jahren der bei einem metastasierten gastrointestinalen Karzinom. (5) Inzwischen hat sich das Management von diesen Hochrisikopatienten verbessert, aber die Mortalität ist nach wie vor sehr hoch. Die Daten des US Renal Data System ergaben eine Mortalität von 186,1 von 1000 Risikopatienten für das Jahr 2007 in den USA. (6)

1.2 Intradialytische Glukosetoleranz

Es gibt einige Studien, bei denen die Glukosetoleranz von Hämodialysepatienten entweder vor oder nach der Dialyse getestet wurde. (7, 8)

Chronische Hämodialysepatienten verbringen eine erhebliche Anzahl an Stunden pro Woche im Dialysezentrum. Jede Untersuchung, die die Patienten noch außerhalb der Dialyse über sich ergehen lassen müssen, stellt eine zusätzliche Belastung dar und die Patienten müssen noch mehr Zeit im Krankenhaus

verbringen. Ein normaler Glukosetoleranztest, der routinemäßig durchgeführt wird, benötigt mindestens zwei Stunden.

Eine Hämodialysebehandlung dauert meist vier oder fünf Stunden, eine Zeit, in der man den Glukosetoleranztest rein zeitlich gesehen gut durchführen kann. Ein weiterer Vorteil eines Glukosetoleranztests während der Hämodialyse ist der optimale Zugang zu den Patienten über das extrakorporale System. Es sind keine Punktionen für Blutabnahmen nötig, da man das Blut aus der arteriellen Blutleitung entnehmen kann. Schneditz et al. versuchten erstmals einen Glukosetoleranztest während der Hämodialyse durchzuführen. (9, 10) Dabei wurde eine Glukoselösung als Bolus intravenös verabreicht. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem weiteren Versuch, die Glukose während der Hämodialyse parenteral zuzuführen, diesmal aber nicht als Bolus, sondern kontinuierlich über Diffusion aus dem Dialysat. In der Partnerarbeit dieser Arbeit wurde mit denselben Patienten ein oraler Glukosetoleranztest während der Hämodialyse durchgeführt. (11)

1.3 Ziele der Arbeit

Das Ziel der Studie war, die Glukosetoleranz von Dialysepatienten während der Dialyse zu untersuchen. In einem vorangegangenen Versuch war die Glukose parenteral in einem Bolus zugeführt worden. (10) Die Ergebnisse waren damals reproduzierbar, die praktische Durchführung stellte sich jedoch für die klinische Routine als sehr aufwändig und nicht praktikabel heraus.

Im Versuch der vorliegenden Arbeit sollte die Glukose über das Dialysat zugeführt werden. Der Wechsel der Dialysatkonzentration erschien wesentlich einfacher als die Injektion im vorangegangenen Versuch. Es stellte sich die Frage, inwieweit die Effekte der Dialyse die Ergebnisse eines Glukosetoleranztests während der Hämodialyse beeinflussen. Glukose und Insulin sind kleine Moleküle, die den Filter des Dialysators problemlos passieren können. Einerseits muss man also versuchen, die Verluste über das Dialysat genau zu messen, da sie das Ergebnis des Tests beeinflussen können. Andererseits kann man die Eigenschaft der Glukose, dass sie den Filter passieren kann, auch nutzen, um dem Patienten Glukose über das Dialysat zu verabreichen. In unserer Studie sollte dies durch die Verwendung eines Dialysats mit einer relativ hohen Glukosekonzentration

erfolgen. Es wurde ein Dialysat verwendet, in welchem die Glukosekonzentration bei 11,1 mmol/L, also deutlich über der Blutglukosekonzentration des Probanden lag. Die Hypothese war, dass diese Glukosebelastung im Patienten einen signifikanten und reproduzierbaren Glukose- und Insulinstieg im Blut hervorruft. In den USA werden im Routinebetrieb häufig Dialysate mit einer Glukosekonzentration von 11,1 mmol/L verwendet. (12) Würde durch die Dialyse gegen 11,1 mmol/L Glukose tatsächlich ein signifikanter Glukose- und Insulinstieg verursacht werden, wäre die Routinedialyse mit 11,1 mmol/L eine erhebliche Belastung des Glukose-Insulin-Systems des Patienten für mehrere Stunden pro Woche und könnte zur Entstehung oder Verschlechterung einer bestehenden Insulinresistenz beitragen.

Außerdem wollten wir untersuchen, ob diese Art der Bestimmung der Glukosetoleranz für die klinische Anwendung praktikabel sein könnte, und auch im klinischen Alltag helfen könnte, jene Patienten zu identifizieren, die eine verschlechterte Glukosetoleranz und ein erhöhtes Risiko haben, einen Diabetes Mellitus zu entwickeln.

Zusätzlich zu dem beschriebenen Test wurde an denselben Probanden noch ein weiterer Test durchgeführt. Dabei nahmen diese ebenfalls während der Hämodialyse eine standardisierte Glukoselösung mit 75g Glukose oral auf. Dieser zweite Test ist in der Diplomarbeit meines Kollegen Gerson Harter (11) beschrieben, die vorliegende Arbeit wird sich auch auf diesen Test beziehen. Die zweite Hypothese war, dass sich beide Verfahren der Glukosezufuhr unterscheiden, zum Beispiel im Hinblick auf Blutglukosekonzentration und Insulinausschüttung im Zeitverlauf.

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine experimentelle Studie, bei der ein parenteraler Glukosetoleranztest während der Hämodialyse durchgeführt wurde. Die Glukose wurde den Probanden dabei über das Dialysat verabreicht, indem man die Glukosekonzentration im Dialysat nach einem Protokoll veränderte.

Bei einer Routinedialyse beträgt die Glukosekonzentration im Dialysat normalerweise 5,5 mmol/L. Dies entspricht weitgehend der Konzentration im Plasma und es findet daher kaum Glukoseaustausch zwischen Blut und Dialysat statt. Während des Versuchs in dieser Studie wurde ein Dialysat mit 11,1 mmol/L Glukose verwendet, es wurde also der Glukosegehalt verdoppelt. Dadurch diffundierte die Glukose entlang des Gradienten in das Blut der Probanden und gelangte über die venöse Blutleitung in den Körper. Dafür wurden handelsübliche Dialysekonzentrate verwendet. Jeder Proband wurde in zwei aufeinander folgenden Wochen untersucht. Die Versuche fanden jeweils in der Wochenmitte statt, entweder am Mittwoch oder Donnerstag, je nach gewohntem Behandlungsregime. Während des Tests wurde in regelmäßigen Abständen Blut aus der arteriellen Leitung bzw. Dialysat aus Dialysateingang und -ausgang abgenommen. Aus den Proben wurden Glukose, Elektrolyte und Insulin bestimmt. Das Studienkonzept wurde im Vorfeld der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vorgelegt und die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchung eingeholt. Die rekrutierten Teilnehmer aus dem Dialyseprogramm der Nephrologie Graz wurden sowohl mündlich als auch schriftlich ausführlich aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Insgesamt wurden zwölf Probanden (fünf Männer und sieben Frauen) in die Studie eingeschlossen.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden chronische, klinisch stabile Hämodialysepatienten beiderlei Geschlechts zur Studie herangezogen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die

erst seit weniger als drei Monaten an der Dialyse waren, Patienten an der Peritonealdialyse und Patienten mit manifestem Diabetes Mellitus. Außerdem durfte kein aktives entzündliches Geschehen in den letzten vier Wochen stattgefunden haben. Weitere Ausschlussgründe waren Alter unter 18 oder über 75 Jahren und Schwangerschaft während der Versuche.

2.2 Versuchsablauf

Der Versuch fand während der Routine-Dialyse statt, also entstand für die Patienten kein zeitlicher bzw. organisatorischer Mehraufwand. Der Test wurde während der ersten beiden Stunden einer Routinebehandlung durchgeführt. Die Patienten sollten vor dem Versuch mindestens sechs Stunden nüchtern bleiben. Während des Versuchs, für die Dauer von zwei Stunden, durfte keine Nahrung und auch keine Flüssigkeit aufgenommen werden. Bis auf die Variation der Glukosekonzentration im Dialysat wurde die Dialyse- und Ultrafiltrationsbehandlung nach ärztlicher Verschreibung durchgeführt.

2.2.1 Dialysemaschinen und Dialysatoren

Die Patienten wurden ihrem Behandlungsregime entsprechend mit Hämodialyse oder Hämodiafiltration behandelt. In jedem Fall wurden Dialysemaschinen der Firma Gambro (Gambro AB, Lund, Schweden) verwendet. Die Dialyse wurde mit Dialysatoren der Marken Xenium (Baxter, Deerfield, USA) und Polyflux (Gambro AB, Lund, Schweden) durchgeführt, je nach verschriebenem Dialysator für den Patienten.

2.2.2 Verwendete Dialysekonzentrate und Verbrauchsmaterialien

Je nach Verschreibung wurde die Hämodialyse bzw. Hämodiafiltration mit Standardmaschinen unter Verwendung von Bicarbonat als Pufferbase durchgeführt. Die Zusammensetzung der Elektrolyte im Dialysat (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , und Mg^{2+}) richtete sich nach der ärztlichen Verordnung.

Die Variation der Glukosekonzentration im Dialysat wurde durch Verwendung entsprechender Konzentrate erzielt, die zu vorgegebenen Zeitpunkten gewechselt wurden. Der Versuch wurde mit handelsüblichen Dialysekonzentraten in Kanistern durchgeführt. Die Konzentrate enthielten so viel Glucose, dass das fertig

gemischte Dialysat entweder 0 mmol/L, 5,5 mmol/L oder 11,1 mmol/L Glucose enthielt.

2.2.3 Versuchsablauf und Testbedingungen

Die Dialyse wurde wie gewohnt vom Pflegepersonal begonnen und betreut, der Versuch lief jeweils über die ersten beiden Stunden der Dialyse. Es wurde vor dem Anhängen des Patienten an die Dialysemaschine Blut aus der arteriellen Leitung abgenommen. Daraus wurde sofort der Nüchternblutzucker bestimmt, außerdem noch ein Routineblocklabor mit zusätzlicher Bestimmung des HBA1c eingeschickt.

Der Versuchsablauf ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die Dialyse wurde mit Konzentrat aus Kanistern durchgeführt und ohne Glukose im Dialysat gestartet. Die ersten 30 Minuten (Auswaschphase 1) lief die Dialyse ohne Glukose, danach wurden die Konzentrate gewechselt und die nächsten 60 Minuten wurde mit einer Glukosekonzentration von 11,1 mmol/L dialysiert (Störphase). Danach wurde wieder gewechselt und die letzten 30 Minuten wieder ohne Glukose dialysiert (Auswaschphase 2).

Nach insgesamt 120 Minuten wurde der Versuch beendet und die Dialysebehandlung mit dem gewohnten Dialysat fortgesetzt, mit der üblichen Glukosekonzentration im Dialysat von 5,55 mmol/L.

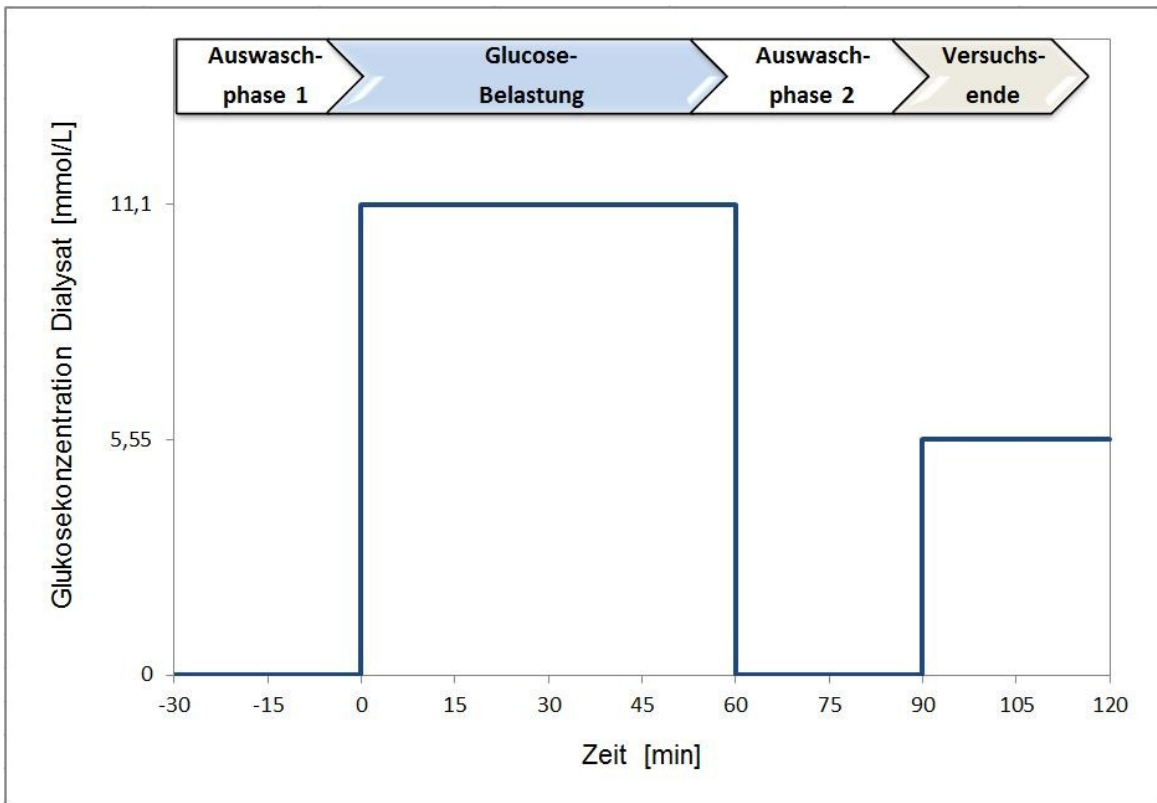


Abbildung 1: Schema zum Versuchsablauf

Alle Zeitangaben beziehen sich auf den Beginn der Störphase, zu dem die Glukosekonzentration im Dialysat von 0 auf 11,1 mmol/L geändert wurde. Während des Versuchs wurden alle 15 Minuten Proben aus der arteriellen Leitung des extrakorporalen Kreislaufs und aus dem Dialysatausgang entnommen. Aus dem Dialysateingang wurden zweimal während der Dialyse mit 11,1 mmol/L Proben entnommen, um die tatsächliche Glukosekonzentration zu kontrollieren. Die fertige Mischung durch den Dialysator stimmte nicht zu 100% mit dem erwarteten Wert von 11,1 mmol/L überein, da die genaue Glukosekonzentration von verschiedenen Einstellungen an der Maschine abhängt. Die tatsächliche Konzentration im Dialysateingang lag meist etwas unterhalb der erwarteten Konzentration, bei durchschnittlich 10,8 mmol/L. Gegen Ende des Versuchs wurde der tatsächliche Dialysatfluss ausgelitert.

2.2.4 Behandlung der Blutproben

Es wurde zu Beginn des Versuchs und dann alle 15 Minuten Blut aus der arteriellen Leitung in Li-Heparinröhrchen abgenommen. Das Blut wurde sofort gekühlt und so bald wie möglich abzentrifugiert. Das Plasma wurde in aliquote Anteile für die weiteren Bestimmungen aufgeteilt. Die Glukosekonzentration und die Elektrolyte wurden aus dem Plasma bestimmt. Je 0,5 ml Plasma wurden in Röhrchen für die Insulinbestimmung abgefüllt. Das restliche Plasma wurde in ein Eppendorfgefäß gefüllt und eingefroren, sodass eventuell nachträglich verschiedene Werte bestimmt werden konnten.

Aus der zweiten Blutprobe wurde der Hämatokrit mittels Zentrifugation ermittelt.

2.2.5 Zusätzliche Erhebungen und Untersuchungen

Der Blutdruck wurde zu Beginn des Versuchs, zu Beginn und Ende der Störphase und am Ende des Versuchs gemessen. Die Messung erfolgte oszillatorisch mit Blutdruckmanschette am Oberarm.

2.3 *Oraler Glukosetoleranztest*

Parallel zum Dialysattest der vorliegenden Arbeit wurde mit denselben Patienten im selben Zeitraum auch ein oraler Glukosetoleranztest während der Dialyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Versuchs wurden detailliert in der Diplomarbeit von meinem Kollegen Gerson Harter zusammengefasst. (11) Es handelt sich um die Partnerarbeit der vorliegenden Arbeit. Dieser orale Glukosetoleranztest fand unter denselben Versuchsbedingungen wie der Dialysattest statt. Die Glukosekonzentration im Dialysat wurde konstant bei 5,5 mmol/L gehalten. Nach einer 30minütigen Vorlaufphase bekamen die nüchternen Probanden eine standardisierte Glukoselösung mit 75 g Glukose aufgelöst in 300 mL Wasser zu trinken.

2.4 Intravenöser Glukosetoleranztest

Schneditz et al. testeten die Glukosetoleranz während der Hämodialyse erstmals zwei Jahre vor der Durchführung der vorliegenden Studie. (9),(10)

Bei diesem Versuch wurde acht Patienten Glukose als Bolus von 0,5 g/kg Körpergewicht in die venöse Blutleitung des extrakorporalen Systems verabreicht. Das Dialysat hatte eine konstante Glukosekonzentration von 5,5 mmol/L. Ein- und Ausschlusskriterien waren dieselben wie bei der vorliegenden Studie, es wurden aber bis auf eine Ausnahme andere Probanden untersucht.

Das Studienprotokoll unterschied sich auch in den Abnahmezeiten der Proben und der Dauer des Versuchs von dem der vorliegenden Arbeit. Es wurden arterielle Proben zu den Zeitpunkten $t=-30$ min, $t=0$ min, $t=6$ min, $t=10$ min, und dann alle zehn Minuten bis zum Zeitpunkt $t=60$ min entnommen.

2.5 Bestimmungsmethoden

2.5.1 Glukose, Elektrolyte

Die Konzentration der Glukose und der Elektrolyte (Na^+ , K^+ und Cl^-) wurden unmittelbar nach der Zentrifugation mit Hilfe des Cobas b211 (Roche Diagnostics GmbH, Graz, Österreich) gemessen. In diesem Gerät wird die Glukose enzymatisch durch Glukoseoxidase und potentiometrische Messung des freigesetzten H_2O_2 bestimmt.

2.5.2 Insulin

Die Insulinwerte wurden aus dem Plasma mit dem Immunoassays DRG Insulin ELISA EIA 1825 (DRG Instrument GmbH, Marburg/Lahn, Deutschland) bestimmt.

2.5.3 Hämatokrit

Der Hämatokrit wurde zum Zeitpunkt $t=-15$ mit Hilfe einer Mikrozentrifuge (Hettich, Tuttlingen, Deutschland) für zehn Minuten bei 13.000 Umdrehungen pro Minute ermittelt. Der Mittelwert aus drei Messungen diente der Berechnung des Plasmawasserflusses durch den Dialysator.

2.6 Berechnungen

2.6.1 Glukose-Clearance

Die Glukose-Clearance kann prinzipiell auf zwei verschiedene Arten bestimmt werden, entweder dialysatseitig oder blutseitig. Im vorliegenden Versuch wurde die Clearance dialysatseitig bestimmt, da so eine (venöse) Blutprobe pro Abnahmezeitpunkt eingespart werden konnte.

Die Formel für die dialysatseitige Clearance K_d lautet wie folgt:

$$K_d = \frac{(C_{d, \text{ein}} - C_{d, \text{aus}})Q_{d, \text{ein}} - Q_{Uf} \cdot C_{d, \text{aus}}}{C_{d, \text{ein}} - C_{b, \text{art}}}$$

Gl. 1

$C_{d, \text{ein}}$	Eingangskonzentration im Dialysat (mg/mL)
$C_{d, \text{aus}}$	Ausgangskonzentration im Dialysat (mg/mL)
$C_{b, \text{art}}$	Arterielle Konzentration im Blut (mg/mL)
$Q_{d, \text{ein}}$	Dialysatfluss (mL/min)
Q_{Uf}	Ultrafiltrationsrate (mL/min)

Die Glukose-Clearance wurde für jeden Abnahmezeitpunkt berechnet.

2.6.2 Glukoseanstieg / -abfall

Der Glukose-Anstieg während der Störphase wurde als prozentueller Anstieg vom Zeitpunkt der letzten Messung vor der Störphase bis zum Ende der Störphase (dem Punkt mit der höchsten arteriellen Glukosekonzentration) berechnet.

$$C_{rel1} = \frac{C_{(t=60)}}{C_{(t=0)}} \cdot 100$$

Gl. 2

C_{rel1}	Glukoseanstieg
$C_{(t=60)}$	Glukosekonzentration zum Zeitpunkt $t = 60$
$C_{(t=0)}$	Glukosekonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$

Außerdem wurde der Glukose-Abfall, also die Änderung der Glukosekonzentration vom Ende der ersten Auswaschphase bis zur ersten Abnahme in der zweiten Auswaschphase berechnet.

$$C_{rel2} = \frac{C_{(t=90)}}{C_{(t=0)}} \cdot 100$$

Gl. 3

C_{rel2}	Glukoseabfall
$C_{(t=90)}$	Glukosekonzentration zum Zeitpunkt $t = 90$
$C_{(t=0)}$	Glukosekonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$

2.6.3 Glucose-Aufnahme

Die Glukoseaufnahme wurde aus der dialysatseitigen Massenbilanz bestimmt. Der momentane Glukosefluss (J_G) in [mol/min] ist gegeben als

$$J_G = Q_{d, \text{ein}} C_{d, \text{ein}} - Q_{d, \text{aus}} C_{d, \text{aus}}$$

Gl. 4

wobei $Q_{d, \text{ein}}$ und $Q_{d, \text{aus}}$ der Dialysatfluss in und aus dem Dialysator darstellen, und $c_{d, \text{ein}}$ und $c_{d, \text{aus}}$ die entsprechenden Glukosekonzentrationen im Dialysat sind. Der Glukosefluss variiert je nach Bedingungen und ist nicht konstant. Die Fläche unter der Glukosefluss- Kurve beschreibt die aufgenommene oder abgegebene Glukosemenge M_G in [mol] innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die Fläche unter der Kurve wurde unter Verwendung der Trapezregel berechnet.

$$M_G = \int_0^{60} J_G dt$$

Gl. 5

2.6.4 Maximal mögliche Glukoseaufnahme

Die maximale Glukoseaufnahme ist ein hypothetischer Wert für den Fall, dass sich die basale Blutglukose bei Dialyse gegen glukosehaltiges Dialysat nicht ändert. Sie kann abgeschätzt werden aus dem Konzentrationsgradienten aus Dialysat ($c_{d, \text{ein}}$) und Basisglukose im Blut ($c_{b,0}$) und der Glukose-Clearance (K_d) aus Gleichung 2.

$$J_{G \text{max}} = (c_{d, \text{ein}} - c_{b,0}) K_d$$

Gl. 6

Die Menge an Glukose, die daher über den Beobachtungszeitraum aufgenommen werden kann ($M_{G,\max}$), ergibt sich als

$$M_{G,\max} = \int_0^{60} J_{G,\max} dt$$

Gl. 7

2.6.5 Plasmafluss

Der Plasmafluss errechnet sich aus dem Blutfluss und dem Hämatokrit in der folgenden Beziehung:

$$Q_P = Q_{b,\text{eff}} \cdot \left(1 - \frac{Hkt}{100}\right)$$

Gl. 8

Q_P Plasmawasserfluss

$Q_{b,\text{eff}}$ effektiver Blutfluss

Hkt Hämatokrit in %

2.6.6 Plasmawasserfluss

Der Plasmawasserfluss errechnet sich aus dem Plasmafluss und dem Wassergehalt des Plasmas. Der Wasseranteil im Plasma wurde mit 93% angenommen.

$$Q_{Pw} = Q_P \cdot 0,93$$

Gl. 9

2.6.7 Insulinogener Index

Der Insulinogene Index I_G in [U/mol] beschreibt den Zusammenhang zwischen Glukosekonzentration und Insulinkonzentration im Blut.

Er wurde ursprünglich von Seltzer et al. wie folgt berechnet:(13)

$$I_G = \frac{A_I}{A_G}$$

Gl. 10

- I_G Insulinogener Index
- A_I Fläche unter der Kurve für Insulin
- A_G Fläche unter der Kurve für Glukose

Die Flächen unter den Kurven wurden mit der Trapezregel berechnet.

Schneditz et al. beschrieben eine äquivalente und einfachere Bestimmungsmethode, indem die Steigung der linearen Regression von Insulin- und Glukosekonzentration (k_{IG}) berechnet wurde. (9)

$$k_{IG} = \frac{\Delta c_i}{\Delta c_g}$$

Gl. 11

- k_{IG} „Insulinogener Index“
- Δc_i Änderung der Insulinkonzentration im Blut
- Δc_g Änderung der Glukosekonzentration im Blut

k_{IG} mit der Einheit U/mol beschreibt also ebenfalls die Insulinantwort auf einen Glukosereiz, korrelierte signifikant mit dem insulinogenen Index von Seltzer und zeigte eine mäßige Konkordanz. In der vorliegenden Arbeit wurde die Berechnung von Schneditz et al. verwendet und als insulinogener Index bezeichnet.

Der insulinogene Index bezeichnet die Änderung der Insulinkonzentration bezogen auf eine Änderung der Glukosekonzentration.

2.7 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit Microsoft Excel 2010 und PASW Statistics 18 durchgeführt. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Als Tests für Normalverteilung wurden Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk gewählt. Weiters wurden für die genauere Analyse der Daten der T-Test bei verbundenen Stichproben, der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon – Test verwendet.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen, um die Nullhypothese zu verwerfen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Dialysebedingungen

Die wichtigsten Daten der Dialysebehandlung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Dialysebedingungen (n=14)

Variable	Einheit	Mittelwert	Stabw.	Min	Max
Behandlungsdauer	Min	249	14	240	270
Uf	L	2,87	0,72	1,5	4
Hct	%	37	4	31	45
Qb,eff	mL/min	305,36	28,72	240	335
Qd	mL/min	546,1	86,7	487,8	709,2
Kd	mL/min	166,9	31	125,1	217,8

Abkürzungen: Ultrafiltrationsvolumen (Uf), Hämatokrit (Hct), effektiver Blutfluss (Qb,eff), ausgeliterter Dialysatfluss (Qd), Glukose-Clearance (Kd)

3.2 Patientencharakteristik

Ursprünglich waren 12 Patienten (sieben Frauen und fünf Männer) in die Studie eingeschlossen worden. Ein Proband brach die Studie nach dem ersten Versuch wegen Schwierigkeiten mit der Nüchternphase vor dem Versuch ab. Drei weiteren Patienten waren bei mindestens einem Versuch nicht nüchtern, sie wurden daher bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt. Eine Patientin wurde während des Versuchs hypoglykämisch mit typischen Symptomen wie Schweißausbruch, Übelkeit und Unwohlsein, daher musste das Versuchsprotokoll geändert werden bzw. der Versuch abgebrochen werden. In die Auswertung wurden daher im Endeffekt vier Frauen und drei Männer miteinbezogen.

Die Probanden und Probandinnen waren zwischen 44 und 63 Jahre alt, im Mittel 52 Jahre. Der mittlere Body Mass Index lag bei $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. Mit einer Spannweite des BMI von 20 bis $35,71 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ waren PatientInnen mit sehr verschiedener Statur in die Studie eingeschlossen. Dies war auch durchaus erwünscht, da sich auch die Frage stellte, ob sich auch ein Unterschied in der Glucose-Metabolisierung je nach BMI der Probanden feststellen ließe. Die Patientencharakteristik ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Patientencharakteristik (n=7)

Variable	Einheit	Mittelw.	Stabw.	Min	Max
Alter	a	52,4	6,7	44	63
Größe	M	1,66	0,08	1,55	1,76
Gewicht	kg	68,7	14	50	87
BMI	$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	25,03	5,16	20,03	35,3
HbA1c	%	5,1	0,4	4,6	5,5

Abkürzungen: Body Mass Index (BMI) ; Glykohämoglobin (HbA1c)

3.3 Glukose und Insulin

In Tabelle 3 werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst:

Tabelle 3: Ergebnisse (n=14)

Variable	Einheit	Mittelwert	Stabw	Min	Max
Basis - Glukose	mmol/L	4,67	0,63	3,46	5,50
Glukoseanstieg	mmol/L	2,26	0,45	1,61	3,17
Glukoseabfall	mmol/L	1,88	0,38	1,31	2,63
Glukoseaufnahme	Mmol	28,79	10,01	13,42	48,14
Glukoseaufn. max	Mmol	55,82	15,53	35,86	83,12
Glukoseaufnahme	G	5,18	1,8	2,42	8,67
Glukoseaufn. max	G	10,05	1,24	6,45	14,96
Glukoseaufnahme	g/kg	0,08	0,03	0,03	0,12
Anteil Aufn.	%	51,02	6,67	37,4	65,1
Basis – Insulin	mU/L	3,79	2,19	0,97	9,57
k _{IG}	U/mol	2,6	0,9	0,94	4,05

Abkürzungen: Insulinogener Index (k_{IG}), tatsächlich aufgenommener Anteil der maximalen Glukoseaufnahme (Anteil Aufn.), Standardabweichung (Stabw)

3.3.1 Glukose

Die Dialyse gegen das glukosehaltige Dialysat bewirkte einen hochsignifikanten ($p < 0,001$), reproduzierbaren Anstieg der Blutglukosekonzentration von $2,26 \pm 0,45$ mmol/L. Der Abfall der Blutglukose nach dem zweiten Dialysatwechsel von 11,1 auf 0 mmol/L Glukose war ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$) und betrug $1,88 \pm 0,38$ mmol/L.

Es wurde eine maximal mögliche Aufnahme von $55,82 \pm 15,53$ mmol Glukose berechnet. Tatsächlich wurden im Mittel $28,79 \pm 10,01$ mmol aufgenommen, das entsprach einem Anteil von $51,02 \pm 6,67$ %.

Die absolute Beladung der Probanden mit Glukose betrug $5,18 \pm 1,8$ g, bezogen auf das Körpergewicht waren es $0,08 \pm 0,03$ g/kg.

3.3.2 Insulin

Die Glukosebelastung führte zu einem signifikanten ($p=0,01$), reproduzierbaren Anstieg der Insulinkonzentration im Plasma. Der Insulinanstieg betrug im Mittel $6,9\pm 2,9$ mU/L.

Der Insulinanstieg variierte zwischen den Patienten recht stark, war aber für die einzelnen Probanden reproduzierbar. Beispielsweise stieg die Insulinkonzentration bei Proband Nr. 5 einmal um 13,1mU/L und einmal 10,2mU/L, und im Gegensatz dazu bei Proband Nr. 2 einmal um 3,6mU/L und einmal um 3,9mU/L.

3.3.3 Verlauf der Blutglukose

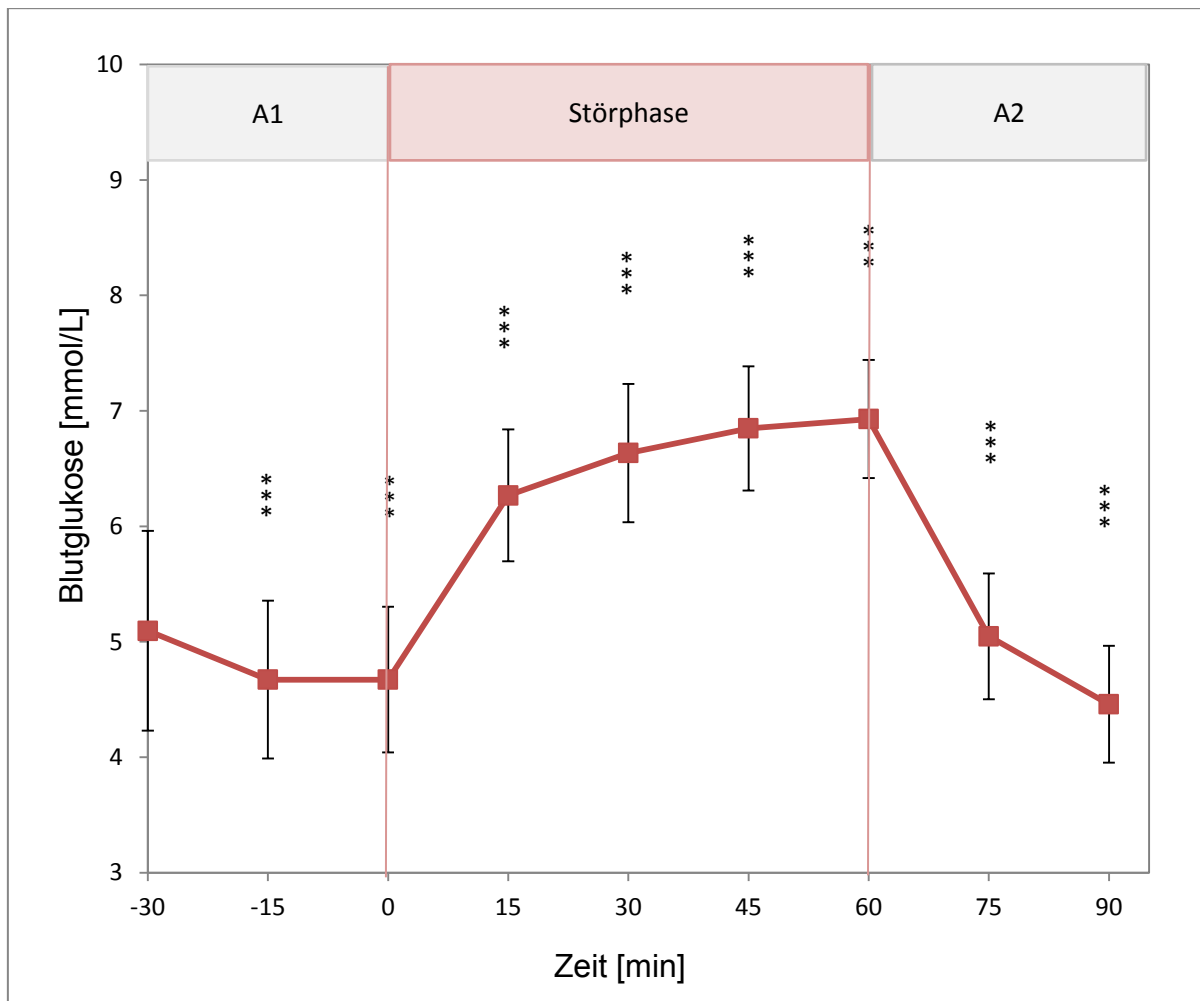


Abbildung 2: Blutglukose im Verlauf. Mittelwerte der Blutglukosewerte \pm Standardabweichung; A1= Auswaschphase 1 (-30' - 0'), Störphase (0' - 60'), A2= Auswaschphase 2 (60' - 90'), *** $\hat{=}$ $p < 0,001$; Die Signifikanzen beziehen sich immer auf den Beginn der jeweiligen Phase (n=14)

Abbildung 2 zeigt den mittleren Verlauf der Blutglukose während des Versuchs. Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten aufgetragen, wobei als Zeitpunkt 0 analog zu Abbildung 1 der Beginn der Störphase gewählt wurde. Die y-Werte geben die Mittelwerte der Blutglukosekonzentrationen in mmol/L von allen durchgeführten Messungen zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten an. Für jeden Punkt wurde auch die Standardabweichung aufgetragen. Zusätzlich wurde die Signifikanz der Änderungen des Blutzuckerspiegels dargestellt, wobei *** für $p < 0,001$ steht. Die Signifikanzen beziehen sich jeweils auf den Beginn der Auswaschphase 1, der Störphase und der Auswaschphase 2. Alle Änderungen

der Blutglukose, bezogen auf den jeweiligen Phasenbeginn, waren hochsignifikant.

Die Nüchtern-Glukosewerte betragen im Durchschnitt 5,09 mmol/L.

Aus der Abbildung 2 geht hervor, dass diese Nüchternwerte in der Auswaschphase signifikant gesenkt werden konnten. Der durchschnittliche Blutglukosewert betrug nach 15 Minuten Dialyse gegen 0 g/L Glukose 4,67 mmol/L, das heißt im Mittel 0,42 mmol/L weniger als der ursprüngliche Nüchternwert.

In der zweiten Hälfte der Auswaschphase stieg die Blutglukose durchschnittlich wieder ein wenig. Die Blutglukose stieg während der einstündigen Dialyse gegen 11,1 mmol/L Glukose im Dialysat kontinuierlich und signifikant an. Der mittlere Anstieg in den ersten 15 Minuten war am steilsten, die restlichen 45 Minuten verlief er immer flacher, um bei 60 Minuten ein Maximum zu erreichen. Dieses Maximum betrug im Mittel 6,93 mmol/L.

In der zweiten Auswaschphase während der 30minütigen Dialyse gegen 0 g/L Glukose im Dialysat sank die Blutglukose wieder ab, wiederum relativ steil in den ersten 15 Minuten und etwas flacher in den letzten 15 Minuten.

Am Ende der zweiten Auswaschphase lag die Blutglukosekonzentration im Mittel bei 4,46 mmol/L. Sie war also um durchschnittlich 0,21 mmol/L niedriger als am Beginn der Störphase bzw. um 0,63 mmol/L niedriger als zu Versuchsbeginn. Auch dieser Unterschied war signifikant ($p=0,03$).

Insgesamt betrug der Glukoseanstieg im Mittel 2,26 mmol/L.

3.3.4 Verlauf des Insulins

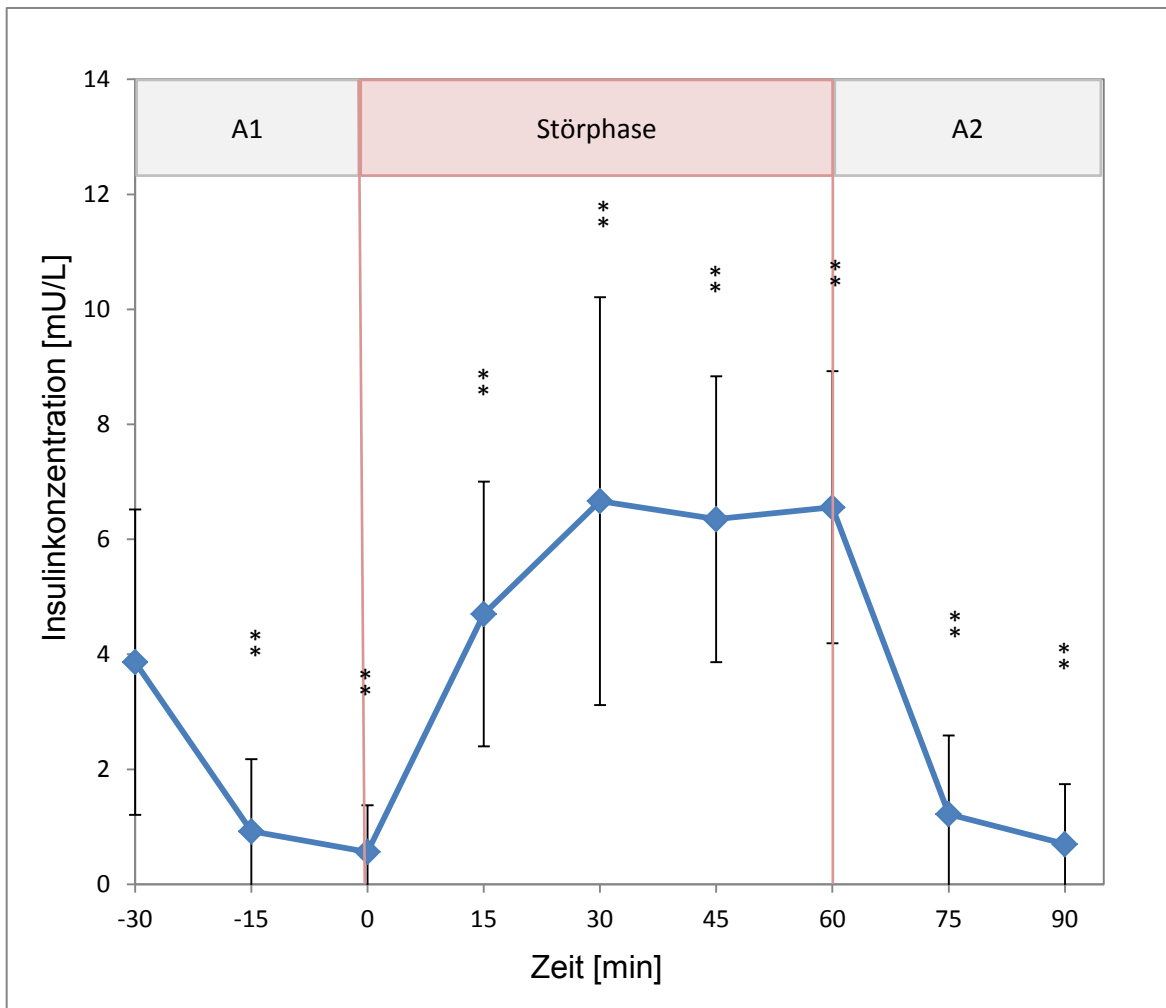


Abbildung 3: Insulin im Verlauf: Mittelwerte der Insulinwerte \pm Standardabweichung; A1= Auswaschphase 1(-30' - 0'), Störphase (0' - 60'), A2= Auswaschphase 2 (60' - 90'), **, \wedge $p < 0,01$; Die Signifikanzen beziehen sich immer auf den Beginn der jeweiligen Phase (n=14)

Zur graphischen Darstellung des Verlaufs des Insulinspiegels während des Versuchs wurden zwei verschiedene Diagramme gewählt. Abbildung 3 wurde im Prinzip analog zur Abbildung 2 erstellt. Wiederum sieht man die verschiedenen Abnahmezeitpunkte auf der x-Achse. Auf der y-Achse sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Insulinkonzentration in mU/L aufgetragen. Die Standardabweichungen sind für Insulin deutlich größer als für Glukose. Signifikante Änderungen der Insulinkonzentration wurden mit ** gekennzeichnet ($p < 0,01$). Die Signifikanzen wurden wie in Abbildung 2 in Bezug auf den Beginn der jeweiligen Phasen bezogen. Alle Änderungen waren signifikant.

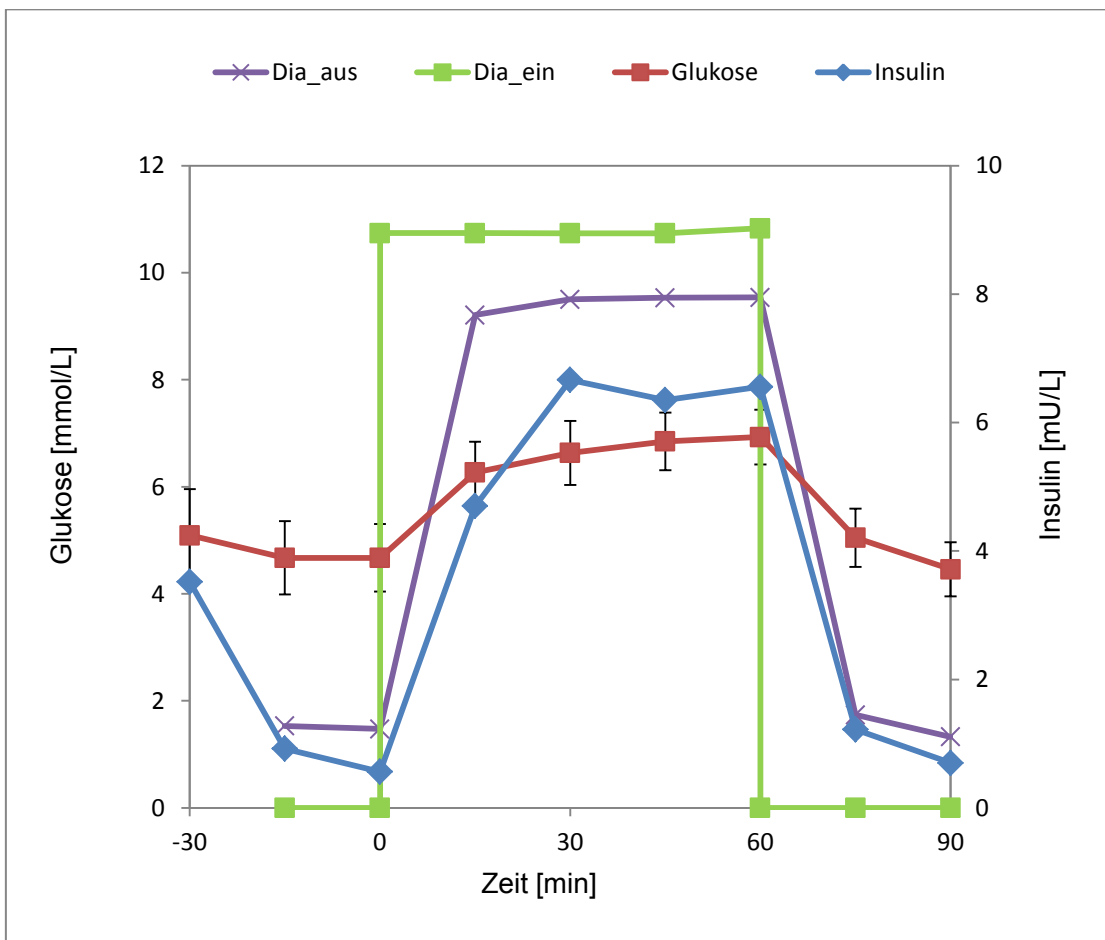


Abbildung 4: Verlauf von Glukose, Insulin, Dialysateingang und Dialysatausgang im Überblick.
 Dia_ein = Dialysateingang, Dia_aus = Dialysatausgang (n=14)

Abbildung 4 zeigt den Insulinverlauf im direkten Vergleich zum Verlauf der Blutglucose und der Glukosekonzentration im Dialysateingang und Dialysatausgang. Diese Grafik wurde nicht mit Mittelwerten, sondern den Daten eines einzelnen Versuchs erstellt. Die hellblaue Kurve stellt den Verlauf der Insulinkonzentration dar. Die Insulinkonzentration sinkt während der Dialyse gegen 0 g/L auf 0 mU/L ab, steigt während der Störphase an und sinkt in der zweiten Auswaschphase wieder fast bis zum Nullpunkt ab.

3.3.5 Glukose in Dialysateingang und –ausgang

Diese beiden Verläufe wurden grafisch in der Abbildung 4 dargestellt. Die Glukosekonzentration im Dialysateingang betrug während der 30minütigen Auswaschphase 0 mmol/L, wurde in der darauffolgenden 60minütigen Störphase

auf 11,1 mmol/L umgestellt, und in den letzten 30 Minuten der zweiten Auswaschphase wieder auf 0 mmol/L geändert. Während der ersten Auswaschphase war die arterielle Glukosekonzentration im Blut größer als die Konzentration im Dialysat. Entsprechend dieses Gradienten wurde Glukose durch die Dialyse aus dem Blut entfernt, die Glukosekonzentration im Dialysatausgang lag über der des Eingangs. In der Störphase waren die Verhältnisse umgekehrt, die Glukosekonzentration im Dialysateingang war höher als im Blut. Die Glukose folgte wieder dem Gradienten und gelangte über den Dialysator in die venöse Blutleitung. Die Glukosekonzentration im Dialysatausgang war entsprechend niedriger als im Eingang. In der zweiten Auswaschphase erfolgte wieder eine Umkehr des Glukoseflusses, und den Probanden wurde wieder Glukose entzogen.

3.4 Insulinogener Index

In Abbildung 5 wurden die insulinogenen Indizes der einzelnen Probanden dargestellt. Auf jeder der Abbildungen wurden die Werte beider Einzelversuche aufgetragen, sodass man auch die Reproduzierbarkeit der Versuche beurteilen kann. Für alle Grafiken wurde dieselbe Skalierung gewählt, dadurch wird optisch veranschaulicht, dass die Steigungen der Geraden zwischen den Probanden recht stark variieren. Der insulinogene Index betrug im Mittel 2.7 ± 1.0 mU/L pro mmol/L Glukose mit einer Spannweite von 0,94 bis 4,05 mU/L pro mmol/L Glukose. Die Menge des ausgeschütteten Insulins pro Glukoseanstieg scheint also sehr individuell geregelt zu sein.

Die Steigungen der Geraden der beiden Einzelversuche sind bei den Probanden aber immer ungefähr im selben Bereich, teilweise sind die Geraden sogar deckungsgleich. Dies spricht für eine gute Reproduzierbarkeit des Tests.

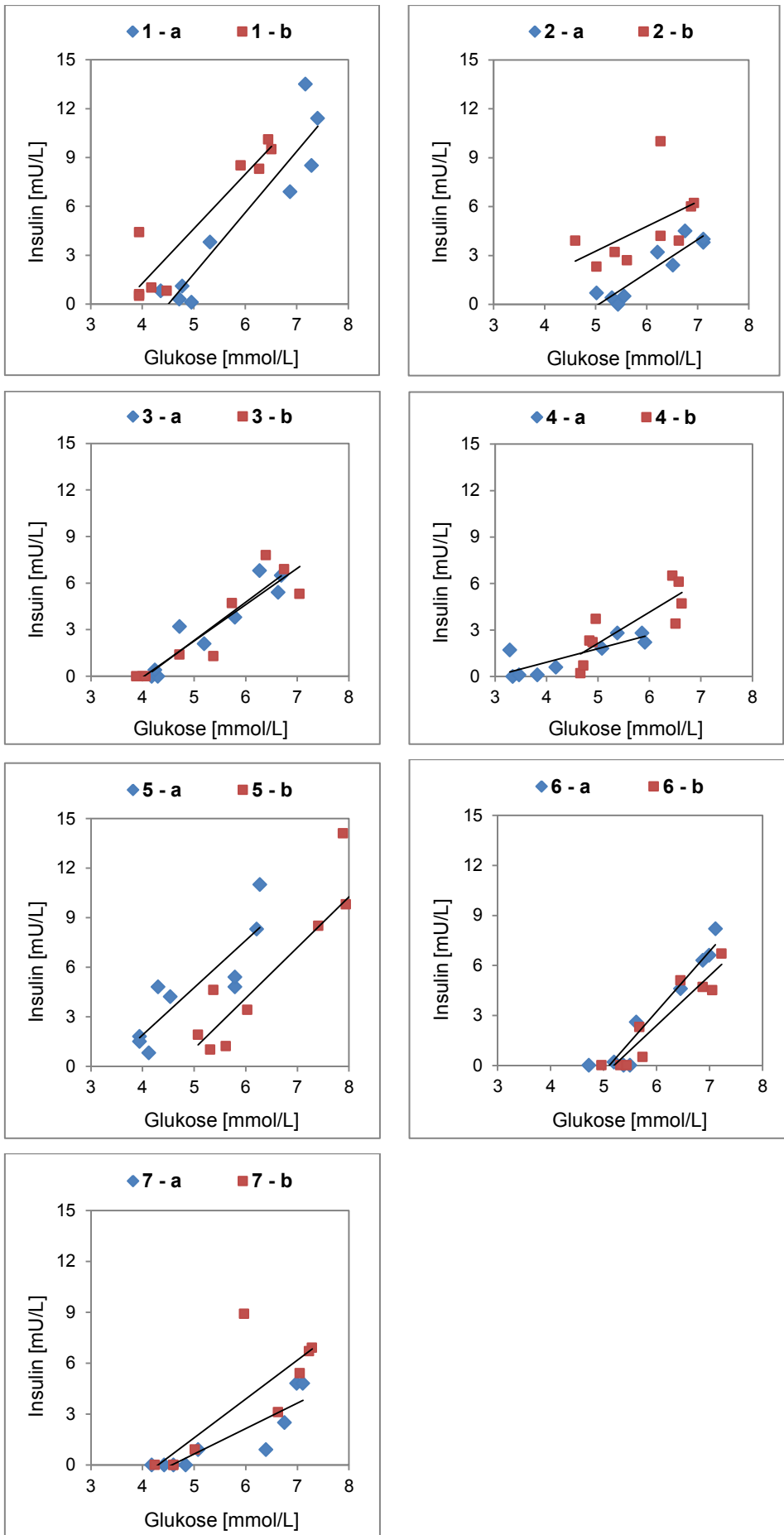


Abbildung 5: Insulinogene Indizes der Probanden im Vergleich

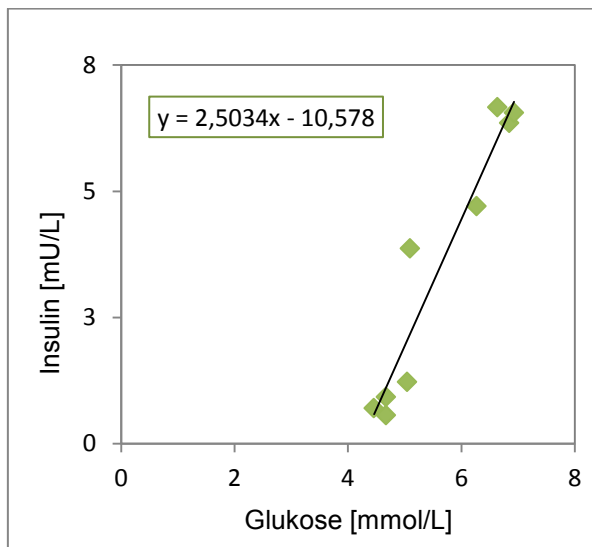


Abbildung 6: Insulinogener Index

In Abbildung 6 wurde der insulinogene Index mit den gemittelten Glukose- und Insulinwerte aller Probanden dargestellt. Die Steigung der Geraden, die durch die Punkte gelegt wurde, beträgt 2,5 mU/mmol. Das heißt, dass im Mittel pro Blutglukoseanstieg um 1 mmol/L 2,5 mU/L Insulin ausgeschüttet wurden.

3.5 Reproduzierbarkeit

Zur graphischen Darstellung der Reproduzierbarkeit der Messungen wurden Identitätsplots gewählt. In Abbildung 7 wurden für jeden Probanden die Glukosewerte beider Einzelmessungen gegeneinander aufgetragen. Bei Reproduzierbarkeit liegen die Messpunkte auf der Diagonalen. Das ist bei Proband 2, 3, 6 und 7 tatsächlich exakt der Fall. Bei Proband 1, 4 und 5 gab es Abweichungen, die auf unterschiedliche Nüchternbedingungen zurückzuführen sind.

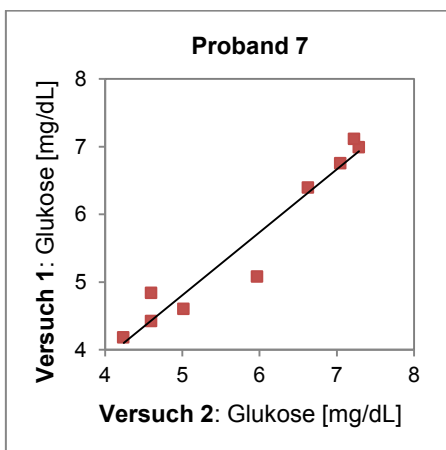
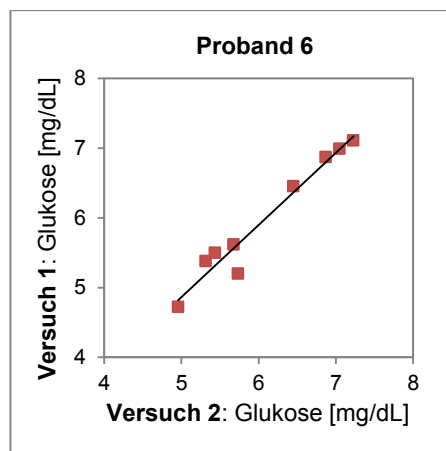
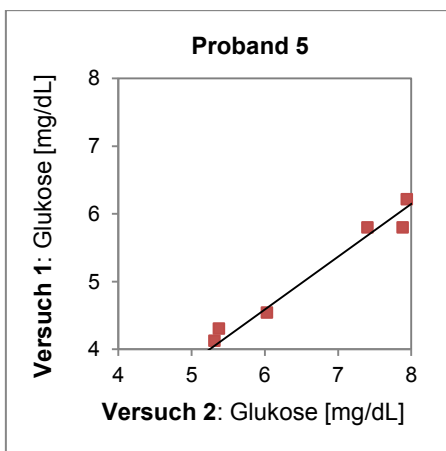
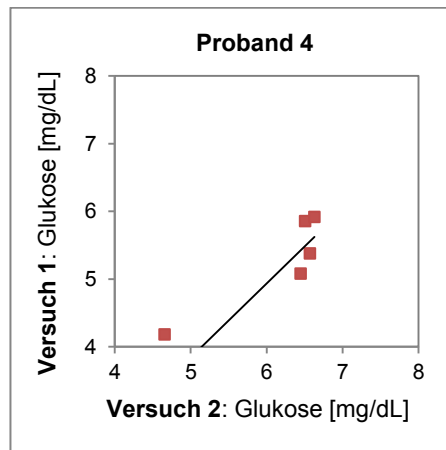
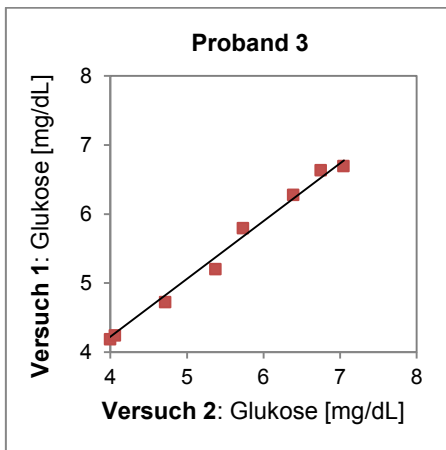
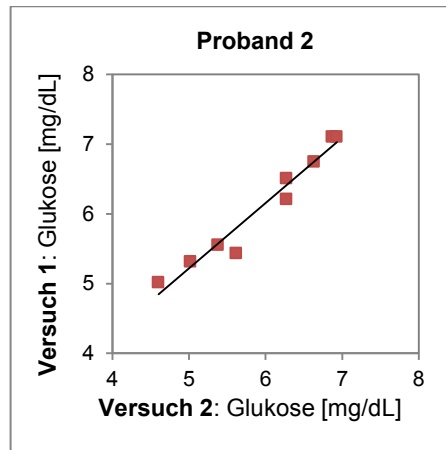
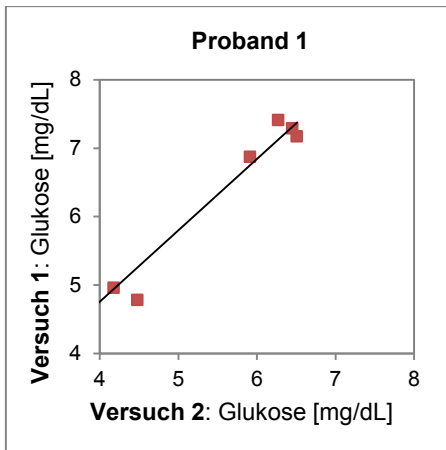


Abbildung 7: Reproduzierbarkeit - Identitätsblots

Die Graphen der Abbildung 8 sind analog zur Abbildung 2 erstellt, das heißt, sie geben den Verlauf der Blutglukose während des Versuchs wieder. Auf jeder einzelnen Abbildung sind die beiden Versuche eines Probanden dargestellt. Bei drei Probanden weichen die beiden Kurven deutlich voneinander ab. Auffällig ist, dass sich genau bei diesen drei Probanden die Nüchternglukosewerte deutlich unterscheiden, der Unterschied betrug bei allen drei > 1 mmol/L.

Die Kurven der restlichen Probanden sind annähernd deckungsgleich. Diese Probanden hatten bei beiden Versuchen nahezu identische Nüchternglukosewerte.

Anscheinend wird die Reproduzierbarkeit des Versuchs stark durch die Nahrungskarenz vorher beeinflusst.

Insgesamt scheint der Test bei rein optischer Betrachtung der Abbildungen recht gut reproduzierbar zu sein.

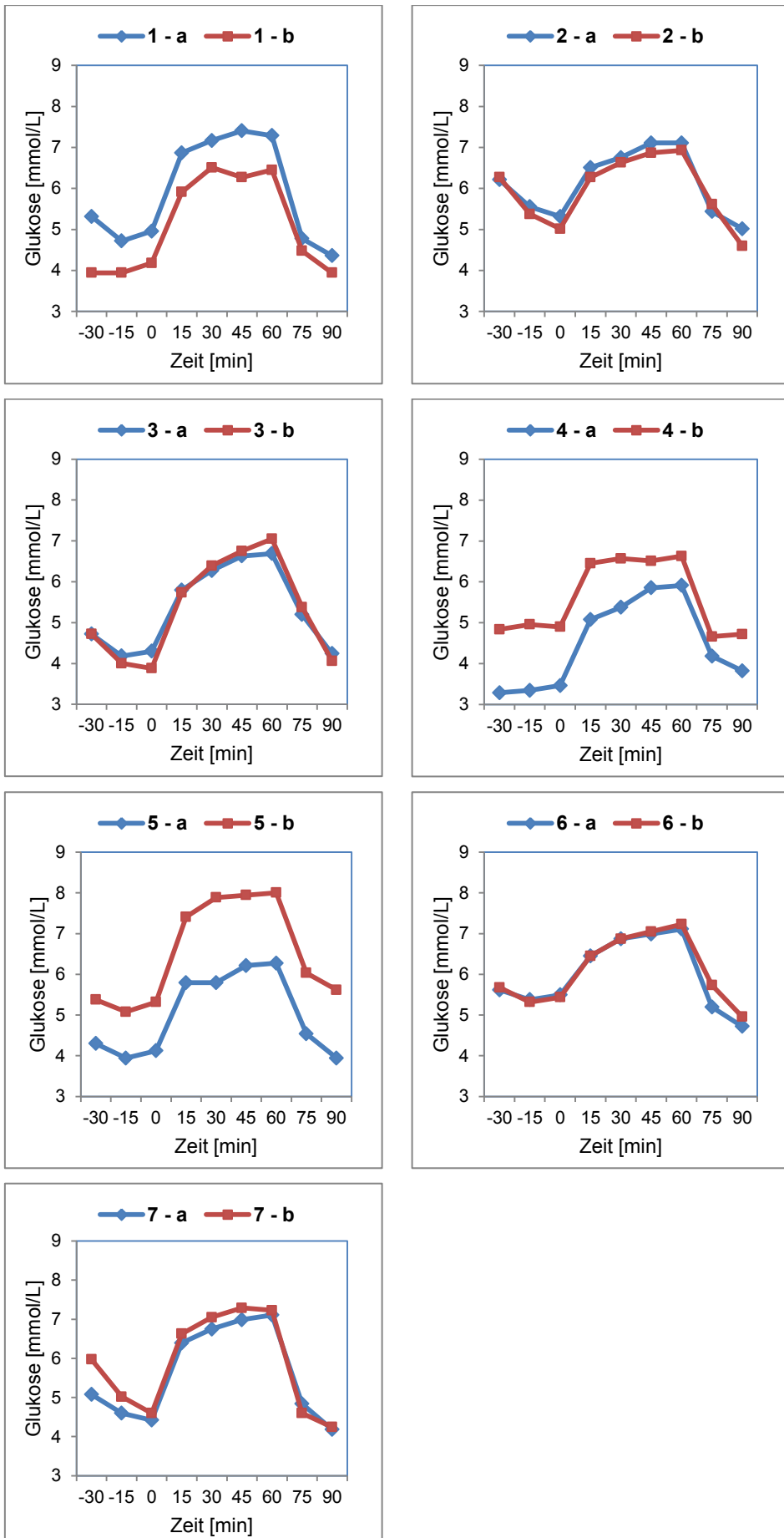


Abbildung 8: Glukosekonzentrationen der Probanden im Vergleich

3.6 Oraler Test

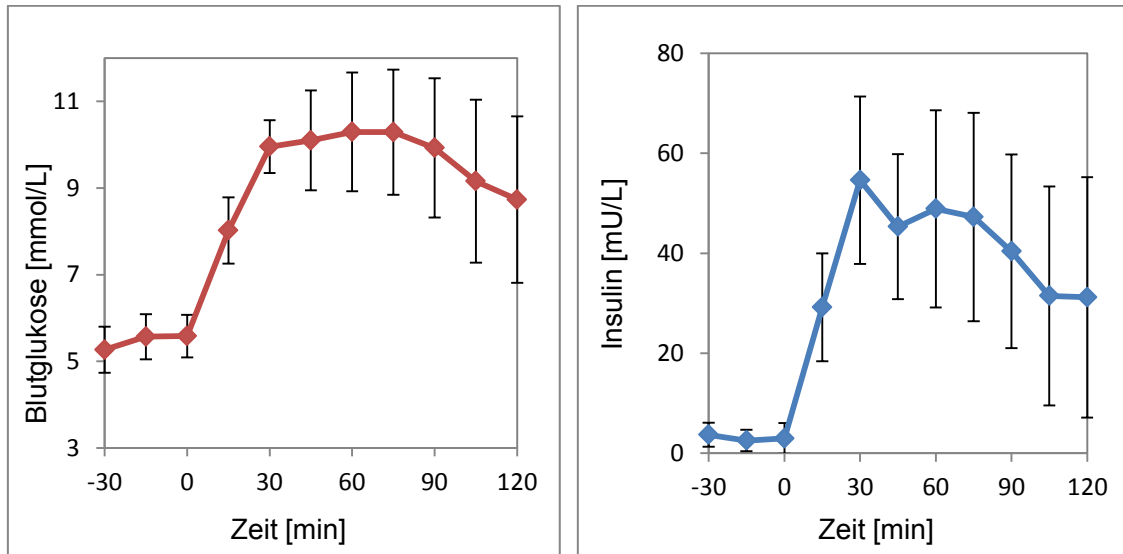


Abbildung 9 Glukose und Insulin – Oraler Test

Im Folgenden sollen die Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztests kurz zusammengefasst werden, die später mit denen des Dialysattests verglichen werden. Eine detailliertere Auswertung der Daten dieses Versuchs erfolgte in der Arbeit von Gerson Harter. (11) Abbildung 9 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichung von Glukose und Insulin. Die Nüchternglukose lag bei $5,27 \pm 0,53$ mmol/L, das Insulin bei $3,69 \pm 2,39$ mU/L. Beide blieben bis zum Beginn der Störphase nach 30 Minuten etwa im selben Bereich. Glukose und Insulin stiegen 30 Minuten nach Aufnahme der Glukoselösung zum Zeitpunkt $t=0$ bis auf $9,95 \pm 0,61$ mmol/L bzw. $54,62 \pm 16,74$ mU/L. Die Blutglukose blieb die nächsten 60 Minuten auf einem Plateau und sank dann wieder langsam ab. Der 60 Minutenwert von Glukose betrug $10,30 \pm 1,37$ mmol/L, der 120 Minutenwert lag bei $8,73 \pm 1,92$ mmol/L.

Das Insulin verlief zweigipfelig mit dem Maximum von $54,62 \pm 16,74$ mU/L nach 30 Minuten und einem weiteren Gipfel von $48,87 \pm 19,70$ mU/L nach 60 Minuten. Der insulinogene Index des oralen Tests betrug im Mittel $9,57 \pm 2,49$ U/mol.

3.7 Intravenöser Test

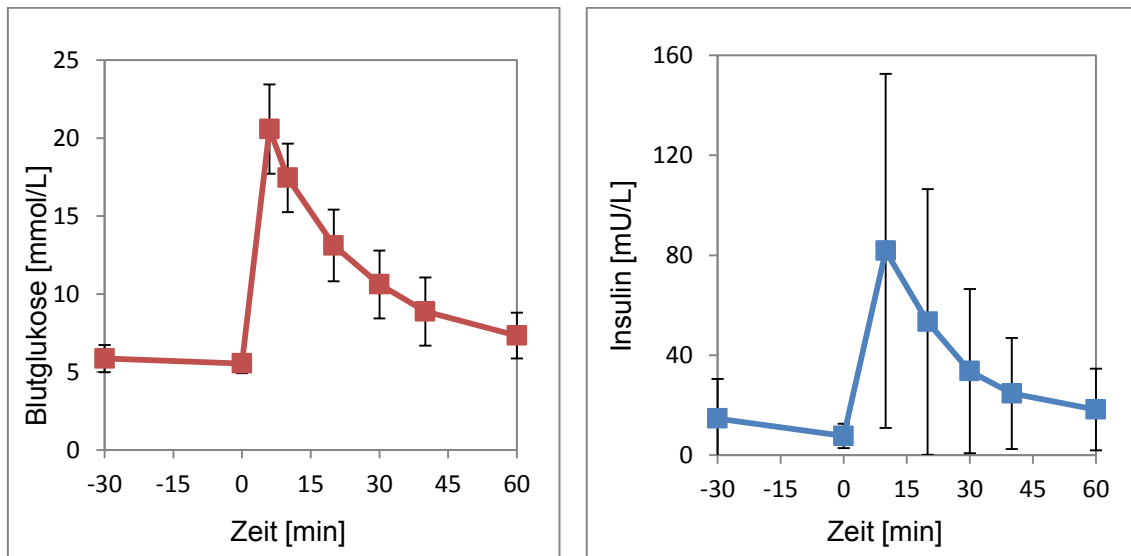


Abbildung 10 Verlauf von Glukose und Insulin im intravenösen Test

Abbildung 10 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen von Blutglukose und Insulin beim intravenösen Test von Schneditz et al. (10) Zum Zeitpunkt $t=0$ min wurde ein Bolus von 0,5 g/kg Körpergewicht in die venöse Blutleitung des extrakorporalen Systems verabreicht. Das Untersuchungsprotokoll unterschied sich bei diesem Test in den Abnahmezeitpunkten und in der Dauer des Versuchs. Eine Stunde nach der Infusion war der Versuch beendet.

Die Nüchternglukose lag bei $5,89 \pm 0,87$ mmol/L, das Insulin bei $14,66 \pm 15,88$ mU/L. Beide blieben bis zum Beginn der Infusion nach 30 Minuten etwa im selben Bereich. Die Blutglukose stieg 6 Minuten nach Infusion der Glukoselösung bis auf ein Maximum von $20,58 \pm 2,86$ mmol/L, für diesen Zeitpunkt wurde keine Insulinbestimmung durchgeführt. Das Maximum für Insulin wurde nach 10 Minuten mit $81,73 \pm 70,87$ mU/L gemessen. Glukose und Insulin nahmen über die nächste Stunde kontinuierlich ab, am steilsten in den ersten 15 Minuten. Nach 60 Minuten betrug die Glukose im Mittel $7,33 \pm 1,47$ mmol/L, das Insulin $18,27 \pm 16,3$ mU/L. Der insulinogene Index des intravenösen Tests betrug im Mittel $6,06 \pm 5,04$ U/mol.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass ein geringer Glukosestimulus, der über das Dialysat verabreicht wird, eine geringe, jedoch signifikante und reproduzierbare Insulinsekretion stimuliert. Der Test ist einfach durchzuführen, weil nur die Glukosekonzentration im Dialysat variiert wird. Die Methode scheint daher geeignet, die Insulinsekretion bei Dialysepatienten während der routinemäßigen Behandlung zu beurteilen.

Die Gabe von Glukose über das Dialysat entspricht einer parenteralen Verabreichungsform. Es sind daher Verhältnisse wie bei einem intravenösen Glukosetoleranztest anzunehmen. Unterschiede bestehen in der verabreichten Glukosedosis, die beim Dialysattest relativ gering ist, und bei der Art der Blutproben. Beim Dialysattest wird arterielles Blut aus der arteriellen Blutleitung des extrakorporalen Systems entnommen, im Gegensatz dazu werden bei üblichen intravenösen Tests venöse oder kapillär hyperämisierte Blutproben entnommen.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit verschiedenen Daten von anderen Studien verglichen werden. (8–11, 14–16)

4.1 Vergleich mit oralem Test

Zuerst sollen die Ergebnisse des oralen Tests, der parallel zur vorliegenden Studie durchgeführt worden ist, genauer beleuchtet werden. (11) Der Vergleich mit diesem Versuch ist besonders aussagekräftig, da dieselben Patienten vermessen wurden.

Die tatsächliche Beladung der Probanden mit Glukose war beim Dialysattest mit $5,18 \pm 1,8$ g im Vergleich zu 75 g Glukose beim oralen Test relativ gering.

Der insulinogene Index beim Dialysattest betrug im Mittel $2,5 \pm 1,0$ U/mol. Bei oraler Glukosezufuhr betrug er im Mittel $9,57 \pm 2,49$ U/mol. Der insulinogene Index war beim oralen Test daher 3,8-mal so groß wie bei parenteraler Glukosezufuhr über das Dialysat.

Dieser Vergleich wurde in der Abbildung 11 graphisch dargestellt. Auf der x-Achse wurden die durchschnittlichen Glukosewerte des Dialysattests und des oralen Tests aufgetragen, auf der y-Achse analog dazu die durchschnittlichen Insulinwerte.

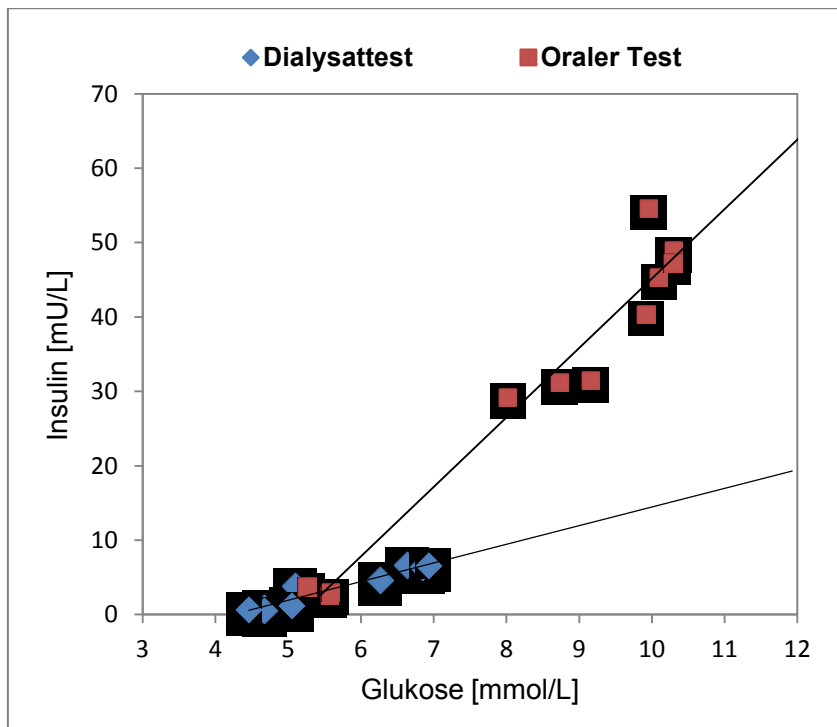


Abbildung 11 Vergleich Insulinogener Index Dialysattest und oraler Test (n=14)

Die erhöhte Insulinausschüttung bei oraler Gabe von Glukose im Vergleich zur parenteralen Gabe kann durch den Inkretin-Effekt erklärt werden. Im Gastrointestinaltrakt werden nach oraler Aufnahme von Glukose Inkretine ausgeschüttet. Inkretine sind Hormone, die die Insulinsekretion stimulieren. (2) Wichtige Inkretine sind z.B. GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) oder GLP-1 (Glucagon Like Peptide -1). Es wurde gezeigt, dass kontinuierliche Infusionen von GLP-1 die Insulinsekretion in Patienten mit Typ-2 Diabetes steigern, dieser Effekt konnte mit GIP nicht nachgewiesen werden. (17) Daher wurden vor allem die Wirkungen von GLP-1 in den letzten Jahren intensiv erforscht. GLP-1 beeinflusst die Glukosehomöostase des Körpers über verschiedene Mechanismen. Einerseits wird die Insulinsekretion gefördert und die Glukagonsekretion supprimiert (18, 19), andererseits werden als „nicht-pankreatische Effekte“ die Magenentleerung verzögert (20) und der Appetit gesenkt. (21)

Bei parenteraler Gabe fehlt die zusätzliche Stimulation der β -Zellen durch Inkretine, dadurch wird pro verabreichter Menge an Glukose eine geringere Menge an Insulin ausgeschüttet.

Campioni et al. beschrieben, dass Inkretine die Insulinsekretion auf verschiedene Arten beeinflussen. Einerseits wird die dynamische Insulinantwort gesteigert, das heißt die Reaktion der β -Zellen auf Änderungen der Blutglukosekonzentration, andererseits die statische Insulinantwort, das ist die Insulinausschüttung bei einer gegebenen Glukosekonzentration. (16)

Seit wenigen Jahren sind die Inkretine auch ein Angriffspunkt in der Therapie des Diabetes Mellitus 2 mit oralen Antidiabetika. Einige Studien sprechen dafür, dass bei Typ 2 Diabetikern die Sekretion von GLP-1 reduziert ist (22–24), bzw. die physiologische Antwort des Körpers darauf beeinträchtigt ist. (25) Mit den neuen Wirkstoffen wird die Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibiert. DPP-4 ist ein Enzym, das die Inkretine GLP-1 und GIP rasch abbaut. (26, 27) Durch die Hemmung des abbauenden Enzyms kann die Wirkung der Inkretine verstärkt werden. Im Jahr 2006 wurde in den USA Sitagliptin als erster Wirkstoff der Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren zugelassen. (28)

Da die Insulinsekretion bei parenteraler Zufuhr geringer ist, ist vermutlich auch die insulin-abhängige Glukoseaufnahme in das Gewebe während der Dialyse erniedrigt. Die Aufnahme von Glukose in die Zellen durch eine Infusion während der Dialyse, etwa im Rahmen einer intradialytischen parenteralen Ernährung, scheint daher durch zwei Mechanismen beeinträchtigt zu sein: Einerseits wird durch die fortlaufende Clearance durch das extrakorporale System Glukose entfernt, und andererseits ist durch fehlende Inkretinwirkung die Insulinsekretion bei gleichem Glukosestimulus vermindert. Durch die langsamere Aufnahme der Glukose in die Zellen kann ein erheblicher Teil über die Dialyse entfernt werden. Protein-Energy Wasting (PEW) ist ein häufiges Problem von Dialysepatienten und mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. (29, 30) Symptome des PEW, die mit erhöhter Mortalität korrelieren, sind unter anderem geringes Körpergewicht für die Körpergröße und verminderte Muskelmasse. (31) Die Ätiologie ist multifaktoriell, eine Rolle spielen inadäquate Kalorienzufuhr aufgrund eines verminderten Appetits, Einschränkungen durch die strenge Diät, Veränderungen des Geschmacks, Depression, andere Komorbiditäten und entzündliche

Erkrankungen. (29) Prinzipiell sollte versucht werden, die inadäquate Ernährung von PEW-Patienten mit Ernährungsberatung bzw. Nahrungsergänzung auf oralem Weg zu behandeln. (32, 33) Für Patienten, die auf diese Therapien nicht ansprechen, kann eine intradialytische parenterale Ernährung die Behandlung der Wahl sein. (31)

Es wurde gezeigt, dass diese die Energie- und Proteinbilanz, die Albuminsyntheserate und andere Parameter verbessert. (34) Übliche Lösungen stellen einen erheblichen Teil der Gesamtkalorien in Form von Kohlenhydraten zur Verfügung. (31)

Durch den oben beschriebenen fehlenden Inkretineffekt bei parenteraler Glukosegabe kann der Glukose- und damit auch Kalorienverlust durch die Dialyse von Relevanz sein und sollte bei der Bilanzierung berücksichtigt werden. Wenn also der Ernährungsaspekt bei parenteraler Ernährung im Vordergrund steht, dann ist Glukose besser nach Beendigung der Hämodialyse zu infundieren.

2007 zeigten Cano et al. in ihrer Arbeit, dass intradialytische parenterale Ernährung im Vergleich zu oralen Nahrungsergänzungsmitteln die Mortalität von mangelernährten Hämodialysepatienten nicht verringern konnte. (35)

Della Man et al. beschäftigten sich mit der Wirkung von GLP-1 auf die Insulinsekretion. (14) 88 gesunden Probanden wurde eine kontinuierliche Infusion von Dextrose verabreicht. Der Blutglukosespiegel wurde konstant auf 8,33 mmol/L gehalten, und nach zwei Stunden wurde GLP-1 infundiert. Daraufhin musste die Dextroseinfusionsrate gesteigert werden, um die 8,33 mmol/L Glukose im Blut zu halten. Es wurden verschiedene Modelle zur Berechnung des Effekts von GLP-1 verwendet. Della Man kamen zum Ergebnis, dass eine GLP-1 Steigerung von 5 pmol/L, wie sie nach einer durchschnittlichen Mahlzeit üblich ist, die Insulinsekretion um 60% steigert. Der Unterschied in der Insulinsekretion zwischen dem Dialysatetest und dem oralen Test der vorliegenden Studie war mit 382% deutlich höher. Bei der Studie von Dalla Man et al. wurde ausschließlich GLP-1 intravenös verabreicht, es fehlte die Wirkung der anderen Inkretine, die bei oraler Aufnahme von Glukose ausgeschüttet werden. Außerdem wurde in einer anderen Studie von Schäfer et al. beschrieben, dass die Antwort auf GLP-1 interindividuell sehr heterogen ist. (36) In der vorliegenden Studie ist das Patientenkollektiv mit 7 Probanden klein und nicht repräsentativ. Dies könnte ein weiterer Grund für den Unterschied sein.

Im Juli dieses Jahres wurde eine Studie von Fernández-Reyes veröffentlicht, in der ähnlich zur vorliegenden Studie die Unterschiede von oraler und parenteraler Ernährung während der Dialyse untersucht wurden. (15)

Es wurden außer der Blutglukose verschiedene gastrointestinale Hormone gemessen, unter anderen auch Insulin und GLP-1. Sieben Patienten wurden je einmal mit intradialytischer parenteraler Ernährung (IDPN) und mit intradialytischer oraler Ernährung (IDON) behandelt. Zwischen beiden Versuchen lag ein Monat ohne Nahrungsergänzung. Diabetische Patienten waren prinzipiell in die Studie miteingeschlossen, außer wenn sie mit Insulin therapiert wurden.

Diese Studie lieferte sehr widersprüchliche Ergebnisse zu denen unserer Studie. Die Basiswerte von Glukose und Insulin waren im Durchschnitt recht hoch ($6,8 \pm 1,8$ mmol/L Glukose und $20,1 \pm 12$ mU/L Insulin in der IDON-Gruppe, $7 \pm 2,2$ mmol/L Glukose und $18,7 \pm 17$ mU/L in der IDPN-Gruppe), obwohl die Patienten vor Beginn des Versuchs mindestens sechs Stunden nüchtern bleiben sollten. Völlig unverständlich waren die Verlaufskurven von Glukose, Insulin und GLP-1. Die Blutglukosekonzentrationen waren bei der IDPN signifikant höher als bei der IDON. Das Maximum betrug bei der IDPN $12,7 \pm 2,3$ mmol/L und bei der IDON $9,8 \pm 2,1$ mmol/L ($p=0,031$). Diese Ergebnisse wären bei der praktisch selben verabreichten Glukosemenge ($31,25$ g/h kontinuierlich als Infusion bzw. 29 g/h als einmalige orale Aufnahme) durch den Inkretineffekt gut erklärbar, da ja bei parenteraler Gabe weniger Insulin ausgeschüttet wird, und dadurch auch weniger Glukose in die Zellen aufgenommen werden kann. In der Studie von Fernández et al. waren jedoch die Insulinwerte der IDPN-Gruppe signifikant erhöht gegenüber der IDON-Gruppe, teilweise sogar um mehr als das Dreifache ($p=0,011$).

Für diese Ergebnisse konnten bei der Betrachtung der Zusammensetzung der IDPN-Lösung eine Erklärung gefunden werden: In der Lösung waren insgesamt 6 IU Insulin enthalten, leider gingen die Autoren nicht näher darauf ein, aus welchem Grund Insulin zugefügt worden war, oder ob das infundierte Insulin aus den bestimmten Blutinsulinwerten herausgerechnet wurde. Dukkupati et al. zeigten in ihrer Arbeit die Inhaltsstoffe einer Standard-IDPN-Lösung, auf dieser Auflistung war kein Insulin angeführt. (31)

Wenn wiederum die Insulinkonzentration bei den Patienten von Fernández et al. bei der IDPN-Gruppe höher als bei der IDON-Gruppe waren, ist die höhere Blutglukosekonzentration bei der IDPN-Gruppe nicht erklärlich.

Als dritter Parameter wurde noch die Konzentration von GLP-1 gemessen. Die Konzentration von GLP-1 stieg, anders als erwartet, egal, ob der Patient IDPN oder IDON erhielt, insgesamt sogar steiler bei der IDPN-Gruppe.

In der Diskussion schlussfolgern Fernández et al., dass der Inkretineffekt während der Hämodialyse verschwindet. (15) Wahrscheinlich ist bei dieser Studie mit dem Zusatz von Insulin in der IDPN-Lösung ein systematischer Fehler unterlaufen, der die Ergebnisse verfälschte.

4.2 Vergleich mit intravenösem Test

Für diesen Vergleich wurden die Ergebnisse des vorgehenden intravenösen Tests von Schneditz et. al. herangezogen. (9) Bei diesem intravenösen Test betrug der insulinogene Index im Mittel $6,06 \pm 5,04$ U/mol. Dieser Wert liegt zwischen dem des Dialysattests ($2,5 \pm 1,0$ U/mol) und des oralen Tests ($9,3 \pm 2,5$ U/mol). Überraschenderweise ist der Wert mehr als doppelt so hoch wie der des Dialysattests. Bei beiden Tests wurde die Glukose auf parenteralem Weg verabreicht, dadurch kann man den Unterschied nicht durch den Inkretineffekt erklären.

Einerseits können der Dialysattest und der intravenöse Test nur eingeschränkt miteinander verglichen werden, da bis auf eine Patientin verschiedene Versuchspersonen untersucht wurden. Vor allem das Körpergewicht variierte zwischen den Patientenkollektiven recht stark. Beim intravenösen Test wogen die Probanden im Mittel $76,9 \pm 18,2$ kg mit einem Minimum von 59 kg und einem Maximum von 115 kg. Beim Dialysattest betrug das mittlere Körpergewicht $68,7 \pm 14$ kg mit einem Minimum bei 50 kg und einem Maximum bei 87 kg. Gerade das Körpergewicht zeigte bei der Studie von Schneditz et al. einen signifikanten Einfluss auf den insulinogenen Index. (9) Einzig eine Patientin wurde beiden Tests unterzogen. Die insulinogenen Indizes für diese Patientin betragen beim Dialysattest einmal 3,7 U/mol und einmal 3,4 U/mol, und beim intravenösen Test einmal 5,5 U/mol und einmal 5,0 U/mol, wobei berücksichtigt werden muss, dass zwischen beiden Tests zwei Jahre vergingen.

Beim intravenösen Test war die verabreichte Glukosemenge mit 0,5 g/kg Körpergewicht erheblich größer als beim Dialysattest mit $0,08 \pm 0,03$ g/kg. Die

größere Belastung mit Glukose könnte einen Einfluss auf den insulinogenen Index haben. Dagegen sprechen die Ergebnisse einer weiteren Studie. Allegra et al. verabreichten 14 urämischen Patienten in zwei Tests einmal 0,33 g/kg und einmal 0,5 g/kg Glukose intravenös als Bolus. (8) Insgesamt wurde beim Test mit der höheren Glukosebelastung deutlich mehr Insulin ausgeschüttet (725 ± 128 U/mL bei 0,33 g/kg gegenüber 1349 ± 287 U/mL bei 0,5 g/kg). Im Gegensatz dazu blieb der insulinogene Index trotz der unterschiedlichen Menge an verabreichter Glukose fast unverändert ($3,6 \pm 0,6$ U/mol bei 0,33 g/kg gegenüber $4,8 \pm 0,9$ U/mol bei 0,5 g/kg).

4.3 Nüchternwerte

Die Nüchtern-Glukosewerte sind im Durchschnitt erhöht (5,09 mmol/L), vor allem unter Berücksichtigung, dass Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bzw. mit manifestem Diabetes Mellitus aus der Studie ausgeschlossen waren. Die hohen Nüchternwerte waren vor allem auf mangelnde Compliance zurückzuführen. Vor allem die Patienten in der Abendschicht (Dialysebeginn um 18 Uhr) hatten Schwierigkeiten, die Nüchternphasen vor den Versuchen einzuhalten. Durch die Dialyse gegen ein glukosefreies Dialysat in der ersten Auswaschphase konnten die Nüchternwerte etwas verbessert werden. Sowohl die Konzentration von Glukose als auch die von Insulin nahmen in den ersten 15 Minuten ab. In der zweiten Hälfte der Auswaschphase stieg die Blutglukose durchschnittlich wieder etwas an, wahrscheinlich als Gegenregulation des Körpers, um eine Hypoglykämie nach dem Blutzuckerabfall zuvor zu verhindern. Insgesamt wurde die Glukosekonzentration in der Auswaschphase im Durchschnitt um 0,42 mmol/L gesenkt, und dadurch die Versuchsbedingungen verbessert.

4.4 Anwendung für die Routine

Aufgrund der ohnehin schon problematischen Compliance der Patienten wurde auch auf den in der Routine gebräuchlichen oralen Glukosetoleranztest an einem anderen Tag ohne Dialyse als Kontrollversuch verzichtet, da für diesen ein erheblicher zeitlicher Mehraufwand für die Patienten entstanden wäre.

Ohne diesen Kontrollversuch mit einem akzeptierten Routineverfahren kann leider keine Aussage über die Validität der Ergebnisse des Dialysattests getroffen werden. Das Verfahren ist vielversprechend, weil einfach und kostengünstig durchführbar, es sind aber noch weitere Studien nötig, um nachzuweisen, dass die Ergebnisse des Dialysattests denen eines Routine - OGTT vergleichbar sind.

4.5 Routinedialyse mit 11,1 mmol/L Glukose im Dialysat USA

Historisch gesehen gab es mehrere Gründe für die Verwendung von Glukose im Dialysat: Einerseits half Glukose als osmotisch wirksames Molekül bei der Ultrafiltration, andererseits konnten so Kalorienverluste während der Hämodialyse minimiert werden. (37) Mit der Zeit setzte sich die Ultrafiltration mithilfe von hydrostatischem Druck gegen die osmotische Methode durch.

Viele Zentren vor allem in den USA verwenden Dialysate mit 11,1 mmol/L Glukose. (12) Durch die hohe Glukosekonzentration im Dialysat kann die Inzidenz von symptomatischen wie auch asymptomatischen Hypoglykämien verringert werden. Diese treten vor allem bei Patienten mit Diabetes Mellitus auf, die mit langwirksamen Insulinen oder oralen Antidiabetika behandelt werden. (37)

Sharma et al. schrieben in ihrer Arbeit, dass bei der Verwendung von glukosefreiem Dialysat ein erheblicher Aminosäureverlust stattfinden könne. (37) Durch ein glukosefreies Dialysat würde die Blutglukosekonzentration gesenkt, dadurch Glykogenolyse und auch Glukoneogenese induziert. Dadurch wiederum würden Proteine abgebaut, die Aminosäuren in das Serum freigesetzt und dort durch Dialyse aus dem Körper entfernt. Diese Theorie erscheint einleuchtend und der Schluss liegt nahe, dass vor allem für PEW-Patienten die Verwendung eines glukosehaltigen Dialysats von Vorteil wäre.

Es gibt aber eine Studie von Guterrez et al., die zeigte, dass die Verluste von Aminosäuren über das Dialysat sich bei der Verwendung von glukosehaltigem und glukosefreiem Dialysat nicht unterschieden. (38)

Ein Argument, das gegen die Verwendung von Glukose im Dialysat spricht, ist die verminderte Kaliumentfernung durch die Dialyse mit glukosehaltigem Dialysat, die in Studien gezeigt werden konnte. (39, 40) Insulin stimuliert die zelluläre Aufnahme von Kalium. Dadurch sinkt die Kaliumkonzentration im Blut und es wird

daher weniger Kalium durch die Dialyse entfernt. Dieses Kalium erscheint bei abnehmender Insulinwirkung wieder in der Extrazellulärflüssigkeit und verursacht dann eventuell Störungen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Dialyse gegen ein Dialysat mit 11,1 mmol/L Glukose einen signifikanten, reproduzierbaren Glukoseanstieg im Blut bewirkt. Für Patienten, die routinemäßig mit einem Dialysat mit dieser Glukosekonzentration behandelt werden, könnte dies eine erhebliche Belastung des Glukose-Insulin-Systems für mehrere Stunden pro Woche bedeuten. Dadurch könnte eine bestehende Insulinresistenz verschlechtert werden, bzw. die Entstehung einer solchen begünstigt werden.

Dieser Theorie widersprechen die Ergebnisse einer Studie, die von Wathen et al. veröffentlicht wurde. (41) Es wurden dabei nicht diabetische Patienten je zweimal gegen ein glukosefreies Dialysat und gegen 11,1 mmol/L Glukose dialysiert. Die Blutglukosekonzentration wurde zu Beginn, nach einer Stunde, nach fünf Stunden und am Ende der Dialyse gemessen. Bei der Dialyse gegen das glukosehaltige Dialysat blieb die Blutglukose stabil (im Mittel zwischen 5,4 und 5,5 mmol/L). Der Glukosewert nach einer Stunde Dialyse gegen 11,1 mmol/L Glukose im Dialysat ist der Einzige, den wir auch in unserer Studie gemessen haben, bei der vorliegenden Arbeit war dieser im Vergleich zum Basiswert hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$), bei Wathen et al. war der Unterschied nicht signifikant. ($5,6 \pm 0,2$ mmol/L nach einer Stunde im Vergleich zum Basiswert von $5,4 \pm 0,2$ mmol/L. (41)

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese unterstützt werden, dass ein geringer Glukosestimulus, der über das Dialysat verabreicht wird, eine signifikante und reproduzierbare Insulinsekretion stimuliert.

In den USA werden Patienten in vielen Dialysezentren routinemäßig mit Dialysaten mit 11,1 mmol/L Glukose behandelt, wie sie auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden. Diese Belastung des Glukose-Insulinsystems für mehrere Stunden pro Woche könnte die Entstehung oder Verschlechterung einer Insulinresistenz fördern. In Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie ist daher die Verwendung von Dialysaten mit einer hohen Glukosekonzentration nicht zu empfehlen.

Die Brauchbarkeit des Dialysattests, um in der Routine Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage oder mit einem erhöhten Risiko dafür herauszufiltern, kann mit den Ergebnissen dieses Versuchs nicht ausreichend beurteilt werden. Es wären weitere Versuche mit größeren Probandenzahlen und der Vergleich mit einem „traditionellen“ oralen Glukosetoleranztest ohne Dialyse anzustreben.

Die zweite Hypothese dieser Arbeit war, dass die Insulinantwort auf parenterale und orale Verabreichungsform unterschiedlich ist. Auch diese Annahme konnte bestätigt werden. Im Vergleich mit der Partnerarbeit von Gerson Harter konnte nachgewiesen werden, dass der bekannte Inkretineffekt auch während der Dialyse zur Wirkung kommt. (11) Fernández-Reyes et al. hatten im August 2010 eine ähnliche Studie wie die unsere publiziert. Sie waren zum Schluss gekommen, dass der Inkretineffekt während Hämodialysebehandlungen verschwindet. (15) Es konnten einige Fehler nachgewiesen werden, die in dieser Studie anscheinend unterlaufen sind (siehe Diskussion). Die Schlussfolgerung von Fernández-Reyes et al. wird durch die Ergebnisse unserer Studie in Frage gestellt.

Für mangelernährte Dialysepatienten ist also prinzipiell am ehesten eine orale Nahrungsergänzung zu empfehlen. Ist zusätzlich oder stattdessen eine parenterale Ernährung erforderlich, so sind die oben beschriebenen Effekte zu beachten. Am besten sollte die Infusion außerhalb der Dialyse erfolgen, da so keine Glukose über das extrakorporale System entfernt werden kann. Wenn die parenterale Ernährung während der Dialyse durchgeführt wird, kann der fehlende

Inkretineffekt eventuell durch einen Zusatz von Insulin in die Ernährungslösung kompensiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln; 2008.
2. Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 9. völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2006 [cited 2010 May 17].
3. Siegenthaler W. Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose. 19., vollständig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2005.
4. Mahnensmith RL, Zorzanello M, Hsu Y, Williams ME. A Quality Improvement Model for Optimizing Care of the Diabetic End-Stage Renal Disease Patient. *Seminars in Dialysis* 2010; 23(2):206–13.
5. Locatelli F, Vecchio L del, Cavalli A. How can Prognosis for Diabetic ESRD Be Improved? *Seminars in Dialysis* 2010; 23(2):214–9.
6. US Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.*; 2009.
7. Ferrannini E, Pilo A, Tuoni M. The Response to Intravenous Glucose of Patients on Maintenance Hemodialysis: Effects of Dialysis. *Metabolism* 1979; 28(2):125–36.
8. Allegra V, Mengozzi G, Martimbianco L, et al. Glucose-induced insulin secretion in uremia: effects of aminophylline infusion and glucose loads. *Kidney Int* 1990; (38):1146–50.
9. Schneditz D, Hafner-Giessauf H, Thomaseth K, Bachler I, Obermayer-Pietsch B, Holzer H. Insulinogenic index in non-diabetics during haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010.
10. Schneditz D, Hafner-Giessauf H, Holzer H, Thomaseth K. Intracorporeal Glucose Disposal During Hemodialysis After a Standardized Glucose Load. *ASAIO Journal* 2010.
11. Harter G. Reaktion des Glucose- und Insulinsystems während der Hämodialyse [Diplomarbeit]. Graz: Medizinische Universität Graz; 2010.
12. Sam T, Vaseemuddin M, Leong WH, Rogers BE. Composition and clinical use of hemodialysates. *Hemodialysis International* 2006; (10):15–28.
13. Seltzer HS, Allen EW, Herron ALJ, Brennan MT. Insulin Secretion in Response to Glycemic Stimulus: Relation of Delayed Initial Release to Carbohydrate Intolerance in Mild Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1967; 46(3):323–35.
14. Dalla Man C, Micheletto F, Sathananthan A, Rizza RA, Vella A, Cobelli C. A model of GLP-1 action on insulin secretion in nondiabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; (298):1115–21.

15. Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, García L, Grande C, Codoceo R, Heras M et al. Acute Responses of Gastrointestinal Hormones to Both Oral and Paenteral Intradialytic Nutrition. *American Journal of Nephrology* 2010; (32):272–8.
16. Campioni M, Toffolo G, Shuster LT, Service FJ, Rizza RA, Cobelli C. Incretin effect potentiates β -cell responsivity to glucose as well as to its rate of change: OGTT and matched intravenous study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; (292):54–60.
17. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; (45):1111–9.
18. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, et al. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1992; (326):1316–22.
19. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; (36):741–4.
20. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *American Journal of Physiology* 1997; (273):E981-E988.
21. Deacon CF. Therapeutic Strategies based on Glucagon-like-peptide 1. *Diabetes* 2004; (53):2181–9.
22. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; (86):3717–23.
23. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; (50):609–13.
24. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; (88):2706–13.
25. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; (52):380–6.
26. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J. Secretion and Dipeptidyl Peptidase-4-Mediated Metabolism of Incretin Hormones after a Mixed Meal or

- Glucose Ingestion in Obese Compared to Lean, Nondiabetic Men Nondiabetic Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; (95):872–8.
27. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; (13):7–18.
 28. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35(9):509–13.
 29. Dukkipati R, Kopple JD. Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Seminars in Nephrology* 2009; (29 (1)):39–49.
 30. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney International* 2002; (62):2238–45.
 31. Dukkipati R, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is There a Role for Intradialytic Parenteral Nutrition? A Review of the Evidence* [Narrative Review]. *American Journal of Kidney Diseases* 2010 [cited 2010 May 17]; 55(2):352–64.
 32. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International* 2008; (73):391–8.
 33. Kopple JD. Therapeutic approaches to malnutrition in chronic dialysis patients: the different modalities of nutritional support. *American Journal of Kidney Diseases* 1999; (33):180–5.
 34. Pupim LB, Flakoll P. J., Brouillete JR, Levenhagen DK, Hakim RM, Ikizler TA. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic haemodialysis patients. *Journal of Clinical Investigation* 2002; (110):483–92.
 35. Cano N, Fouque DRH, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished patients: a 2-year multicentric, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; (18):2583–91.
 36. Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007; (50):2443–50.
 37. Sharma R, Rosner MH. Glucose in the dialysate: Historical perspective and possible implications? *Hemodialysis International* 2008; (12):221–6.
 38. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Hemodialysis-associated protein catabolism with and without glucose in the dialysis fluid. *Kidney International* 1994; (46):814–22.
 39. Sherman RA, Hwang ER, Bernholc AS, Eisinger IP. Variability in potassium removal by hemodialysis. *American Journal of Nephrology* 1986; (6):284–8.
 40. Takahashi A, Kubot T, Shibahara N, et al. The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2004; 62:362–368. *Clinical Nephrology* 2004; (62):362–8.

41. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P, et al. The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr.* 1978; (31):1870–5.

Eva Maria Eichmann



8732 Seckau 116

Eva13@gmx.at

+43650 8302670

Education

- 1991 - 1995 Elementary School in Seckau
- 1995 – 2000 Abteigymnasium Seckau (Secondary School)
- 2000 - 2003 BORG Eisenerz (A-Level Education)
- Since October 2003 Studies of Human Medicine in the Medical University of Graz

Work Experience

Clinical Electives:

- LKH Bregenz: General Surgery 2 weeks
- LKH Bregenz: Urology 2 weeks
- LKH Judenburg: Trauma Surgery 2 weeks
- LKH Knittelfeld: Internal Medicine 4 weeks
- NTU Hospital Taipei, Taiwan: Gynecology and Obstetrics 2 weeks
- NTU Hospital Taipei, Taiwan: Pediatrics 4 weeks
- KH der BHB Eggenberg, Graz: Neurology 3 weeks
- Christian –Doppler Klinik, Salzburg: Psychiatry 2 weeks
- Hospital Santo Tomás, Panama City, Panamá: Orthopedics 6 weeks
- Hospital del Niño, Panama City, Panamá: Pediatrics 3 weeks
- Krankenhaus der Elisabethinen, Graz: Internal Medicine 8 weeks
- GP Dr. Bernd Heschl: 8 weeks

Language Skills

- Very good English skills (stay abroad in Australia for several months)
- Good Spanish skills (Travels to Spain and Panama)

- Basic French Skills (lessons at school)
- Basic Chinese Skills (2 classes „Chinese for Medical Students“ with Prof. Yang in the Medical University of Graz)

Further Interests and Activities

- since 2000: Volleyball in club
- Since 2001 trainer / organizer of student-league-Volleyballcamps in Radstadt in summer
- 2010/11 in the team of UVC Graz in the 1st Austrian Woman Volley League (WVL)