

Medizinische Fakultät der Julius-Maximilian-
Universität zu Würzburg

Aus dem Klinikum Lüdenscheid,
Abteilung für Nephrologie (Direktor: Prof. Dr. med. Jan Galle).

**Die insulinsparende Wirkung von Pioglitazon bei
dialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ
II**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Corinna Katharina Hauswald
geb. am 30. März 1984 in Rüdersdorf
Schleitweg 9
31137 Hildesheim

Würzburg, Februar 2014



Referent: Prof. Dr. med. Jan-Christoph Galle

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Christoph Wanner

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2014

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 DIABETES MELLITUS	1
1.1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.2 DIABETES MELLITUS TYP II	1
1.1.2.1 PATHOPHYSIOLOGIE / PRÄDIABETES	2
1.1.2.2 KOMPLIKATIONEN	2
1.1.2.2.1 AKUTE KOMPLIKATION	2
1.1.2.2.2 CHRONISCHE KOMPLIKATION	3
1.1.2.2.2.1 MIKROANGIOPATHIE	3
1.1.2.2.2.2 MAKROANGIOPATHIE	3
1.1.2.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN	4
1.1.2.3.1 THERAPIEMÖGLICHKEIT BEI NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS TYP II	4
1.1.2.3.1.1 GLINIDE	4
1.1.2.3.1.2 INKRETIN-MIMETIKA	5
1.1.2.3.2 THERAPIEMÖGLICHKEITEN BEI DIALYSEPFLICHTIGEN PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS TYP II	5
1.1.2.3.2.1 GLITAZONE	5
1.1.2.3.2.1.1 WIRKUNG	6
1.1.2.3.2.1.2 NEBENWIRKUNG	6
1.2 CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ	7
1.2.1 DEFINITION	7
1.2.2 STADIENEINTEILUNG	7
1.2.3 INZIDENZ	8
1.2.4 ÄTIOLOGIE	8
1.2.5 HÄMODIALYSE	8
1.2.5.1 EPIDEMIOLOGIE	9
1.2.5.2 PRINZIP DER HÄMODIALYSE	9
1.3 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	10
2. MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 DURCHFÜHRUNG	11
2.2 TEILNEHMER	13
2.3 LABROPARAMETER	14
2.3.1 ADIPONEKTIN	14
2.3.2 ANGIOTENSIN II	15
2.3.3 CARBONYL PROTEIN	15
2.3.4 RELAXIN	15
2.3.5 FETUIN A	16

2.3.6 GESAMTPROTEIN/ GESAMTEIWEIß	16
2.3.7 PROINSULIN/ INSULIN-CONNECTING-PEPTID/ INSULIN	16
2.3.8 E-SELEKTIN	17
2.3.9 HOCHSENSITIVES C-REAKTIVES PROTEIN	18
2.3.10 MYELOPEROXIDASE	18
2.3.11 MATRIX GLA PROTEIN	19
2.3.12 MONOZYTEN CHEMOTAKTISCHES PROTEIN-1 (MCP-1)	19
2.3.13 MATRIX-METALLOPEPTIDASE-9 (MCP-9)	19
2.3.14 CHOLESTERIN/ LDL-CHOLESTERIN/ HDL-CHOLESTERIN/ TRIGLYCERIDE/ OXLDL	20
2.3.15 GLUKOSE	21
2.3.16 NT PRO-BNP	21
2.3.17 PARATHORMON/ 1-84 PTH	22
2.4 DATENANALYSE	22

3. ERGEBNISSE **23**

3.1 ERGEBNISSE DER LABORPARAMETER	23
3.2 ZUSATZERGEBNISSE	25

4. DISKUSSION **32**

4.1 ANTIDIABETISCHE WIRKUNG	32
4.2 PLEIOTROPE EFFEKTE	34
4.2.1 VERBESSERUNG DER SURROGATMARKER FÜR ARTERIOSKLEROSE	34
4.2.2 WIRKUNG AUF DIE DYSLIPIDÄMIE	37
4.2.3 AUSWIRKUNG AUF DAS KARDIOLOGISCHE OUTCOME	38
4.2.4 REDUKTION DES OXIDATIVEN STRESSES	39

5. ZUSAMMENFASSUNG **40**

6. LITERATURVERZEICHNIS

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1. Einleitung

1.1 Diabetes Mellitus

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Der Diabetes mellitus ist eine weltweit verbreitete chronische Stoffwechselerkrankung. Der Name leitet sich aus dem Griechischen her und bedeutet honigsüßer Durchfluss (diabainein= „hindurchfließen“ und mellitus= „honigsüß“), welches früher das meist beobachtete Symptom darstellte. Die Erkrankten weisen eine verminderte Insulinbildung bzw. –wirkung im gesamten Körperkreislauf auf. Die World Health Organization (WHO) unterscheidet vier Gruppen:

1. Diabetes mellitus Typ I
2. Diabetes mellitus Typ II
3. Spezifische Formen
4. Gestationsdiabetes.

Laut dem Bundes-Gesundheitssurvey in Deutschland wird die Zahl, der an einem absoluten oder relativen Insulinmangel erkrankten Diabetikern, auf ungefähr vier Millionen geschätzt. Dies sind ca. 5% der Bevölkerung (Icks et al, 2005) mit deutlich steigender Tendenz.

1.1.2 Diabetes mellitus Typ II

Die häufigste Form des Diabetes mellitus ist mit ca. 90% der Typ II Diabetes. Dieser ist durch einen relativen Insulinmangel definiert, der auf ein langfristig hohes Angebot an Glukose und somit auf eine periphere Insulinresistenz zurückzuführen ist (Wylie-Rosett et al, 2006, S. 37-44). Zusätzlich unterliegt die Entstehung des Diabetes mellitus einer genetischen Komponente, und meist geht der Manifestation des Typ II Diabetes das metabolische Syndrom voraus. Der starke Einfluss der genetischen Grundlage wird besonders deutlich bei der Betrachtung einzelner Studien, welche zeigen, dass Kinder eine 70-80% Wahrscheinlichkeit haben an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken, wenn beide Elternteile ebenfalls unter dieser Krankheit leiden. Selbst bei nur einem erkrankten Elternteil liegt das Risiko an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken bei bis zu 60%. Das metabolische Syndrom umfasst stammbetonte Adipositas des sogenannten

androgenen Typs (Bauchumfang von mehr als 94 cm bei Männern bzw. > 80 cm bei Frauen), arterielle Hypertonie (systolisch > 130 mmHg und diastolisch > 85 mmHg), Dyslipoproteinämie (erniedrigten HDL-Cholesterin von < 40 mg/dl bei Männern bzw. <50 mg/dl bei Frauen und einem erhöhten Triglyceridspiegel von mindestens 150 mg/dl) und eine Glukosetoleranzstörung (Keikawus et al, 2009, S. 668).

1.1.2.1 Pathophysiologie/ Prädiabetes

Durch das Überangebot an Glukose und dem daraus resultierenden dauerhaft erhöhten Glukosespiegel im Blut kommt es zu einer ständigen Stimulation der beta-Zellen im Pankreas, welche daraufhin das Hormon Insulin produzieren. Diese Hyperinsulinämie kann zu Beginn kompensatorisch wirken und die Glukosekonzentration im Blut im Normbereich halten (Waldhäusl et al, 2004). Aufgrund der gestörten Insulinsekretion entwickelt sich zunehmend eine periphere Insulinresistenz unter der man eine verminderte Reaktion der peripher gelegenen Zellen auf das das Hormon Insulin versteht. Dieser Kompensationsmechanismus bewirkt auf Dauer ein Zugrundegehen der beta-Zellen des Pankreas, welches zu einer Einschränkung der Insulinproduktion führt. Das Zusammenspiel zwischen Insulinresistenz der Zellen und der nun nicht mehr möglichen Überproduktion von Insulin führt schließlich bei den Betroffenen zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ II und den typischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme und Abgeschlagenheit (Keikawus et al, 2009, S. 669).

1.1.2.2 Komplikationen

Es wird zwischen chronischen und akuten Komplikationen unterschieden, wobei heutzutage chronisch, vaskuläre Komplikationen deutlich an Bedeutung gewonnen haben, da sie bei fast 80% der Erkrankten zu einer Verringerung der Lebenserwartung führen (Keikawus et al, 2009, S. 674).

1.1.2.2.1 akute Komplikation

Die wichtigste akute Komplikation des Diabetes mellitus Typ II ist das Coma diabeticum. Durch den relativen Insulinmangel kann es zum Anstieg der Glukosekonzentration bis über 1000 mg/dl und zur Elektrolytverschiebung und Dehydratation kommen. Diese lebensbedrohliche Komplikation tritt sehr selten auf,

verläuft aber in bis zu 10% der Fälle letal.

1.1.2.2.2 chronische Komplikationen

Die chronischen Komplikationen unterteilen sich in Mikro- und Makroangiopathien.

1.1.2.2.2.1 Mikroangiopathie

Die diabetische Mikroangiopathie beruht wahrscheinlich auf einer qualitativen Veränderung der Basalmembran aller Kapillargefäße durch nicht enzymatische Glykosylierung von Proteinen. Diese Advanced-Glykation-Endproducts (AGE-Produkte) besitzen eine veränderte Funktion und führen zu der Verdickung der Basalmembran, die eine endotheliale Dysfunktion nach sich zieht. Die Mikroangiopathie ist eine der häufigsten Ursachen für diabetische Nephropathie und wird bei Typ-II-Diabetikern deutlich häufiger diagnostiziert als bei Typ-I-Diabetikern (Keikawus et al, 2009, S. 954).

1.1.2.2.2.2 Makroangiopathie

Die diabetische Makroangiopathie stellt eine Form der Arteriosklerose dar, bei der die peripher gelegenen großen und mittleren Arterien betroffen sind. Hierbei handelt es sich zum einen um die Koronargefäße, zum anderen um die Zerebral- und Iliakalarterien, wodurch es zum Myokardinfarkt, Apoplex oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) kommen kann. Das Risiko einer solchen vaskulären Erkrankung ist bei Diabetikern um das Vier- bis Fünffache erhöht (Lundberg et al, 1997, S. 485- 492; Stegmayr et al, 1995, S. 1061-1068). Diese diabetestypische Komplikation führt bei 65% der Erkrankten zum Tode (Keikawus et al, 2009, S. 679), wobei dieser Wert bei entsprechender Therapie der Grunderkrankung deutlich reduziert werden kann. Besonders gefährlich ist daher ein unzureichend eingestellter Glukosespiegel, der durch sein atherogenes Potential eine negative Wirkung auf die Entstehung von Kollateralgefäßen hat und somit die physiologische Reaktion des Körpers auf eine Gefäßverengung unterbindet (Abaci et al, 1999, S. 2239-2242; Schaper et al, 1999, S. 835-837).

1.1.2.3 Therapiemöglichkeiten

Ein wichtiges Ziel nach Erstdiagnose des Diabetes mellitus Typ II ist die Gewichtsnormalisierung; dabei sollte die Kalorienaufnahme reduziert und die Ernährung auf ballaststoffreiche Nahrung umgestellt sowie ausreichend körperliche Aktivität angestrebt werden (Keikawus et al, 2009, S. 679). Zudem sollte der Konsum von Nikotin und Alkohol reduziert oder unterlassen werden. Durch diese Maßnahmen kann effizient die Manifestation des Diabetes mellitus reduziert werden, wenn diese Therapiemöglichkeit nicht mehr ausreicht, muss der Diabetes mellitus medikamentös eingestellt werden.

Die verschiedenen Klassen oraler Antidiabetika können anhand ihres Wirkungsmechanismus unterschieden werden. Folgende Wirkungsmechanismen oraler Antidiabetika werden unterschieden:

1. Hemmung der Aufnahme von Glukose im Darm:
alpha-Glucosidase-Hemmer \cong Acarbose
2. Erhöhung der Sezernierung von Insulin aus den beta-Zellen:
Sulfonylharnstoffderivate \cong Glibenclamid, Glimepirid und
Glinide \cong Repaglinid, Nateglinid und
Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren \cong Sitagliptin, Vildagliptin und
Inkretin-Mimetika \cong Liraglutid
3. Erhöhung der Sensibilität auf Insulin an den peripheren Zellen:
Biguanide \cong Metformin und
Glitazone \cong Pioglitazon, Rosiglitazon

Reicht eine Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr aus, muss zusätzlich zur Medikation oder als Monotherapie Insulin verabreicht werden.

1.1.2.3.1 Therapiemöglichkeiten bei niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes Mellitus Typ II

1.1.2.3.1.1 Glinide

Glinide wie Repaglinid und Nateglinid unterscheiden sich lediglich in ihrer Struktur von den Sulfonylharnstoffen und besitzen somit den gleichen Wirkungsmechanismus wie

diese. Sie sensibilisieren die beta-Zellen des Pankreas durch Bindung an die ATP-abhängigen Kalium-Kanäle und senken dadurch das Membranpotenzial der Zelle. Dadurch werden spannungsabhängigen Calcium-Kanäle geöffnet und es kommt durch Anstieg von Calcium in der Zelle zur Exozytose der Insulin-Vesikel (Lüllmann et al, 2006, S. 411). Der Einsatz trotz eingeschränkter Nierenfunktion ist möglich, sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen, da das Auftreten von Nebenwirkungen deutlich wahrscheinlicher wird (Yale, 2005, S. 7-10). Bei Nierenversagen sollte hingegen Insulin verwendet werden.

1.1.2.3.1.2 Inkretin-Mimetika

Liraglutid ist ein Inkretin-Mimetikum und fördert sowohl die Synthese als auch die Freisetzung von Insulin aus den beta-Zellen des Pankreas. Unter anderem wirkt es aber auch hemmend auf die alpha-Zellen der Leber und verhindert somit die Glucagonsekretion und -produktion. Im Gewebe wird die Aufnahme der Glukose gefördert; durch die Verlangsamung der Magenentleerung wird das Anfluten von Glucose im Blut zusätzlich verzögert, wodurch ein nahezu im Normbereich gleichbleibender Glukosespiegel gehalten werden kann. Da es bei fortgeschrittener Niereneinschränkung zu einem deutlichen Anstieg der möglichen Nebenwirkung kommen kann, welche Übelkeit oder auch Hypoglykämie umfassen (Davidson et al, 2011, S. 345-355), sollte dieses Medikament nur unter strenger Beobachtung und Kontrolle zur Therapie eingesetzt werden.

1.1.2.3.2 Therapiemöglichkeit bei dialysepflichtigen Patienten mit Daibetes Mellitus Typ II

1.1.2.3.2.1 Glitazone

Die Gruppe der Glitazone zählt zu den Antidiabetika der Klasse Insulinsensitizer und wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt. Die Stoffe der Glitazone gehören alle der gleichen Thiazolidine-2-4-dion Struktur an und unterscheiden sich ausschließlich durch die Seitenketten.

Aufgrund der schnellen Resorption im Darm und der in der Folge ausreichenden Anflutung im Plasma bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kann das Medikament

unmittelbar zur Mahlzeit eingenommen werden. Die Halbwertszeit beträgt bei Rosiglitazon bis zu 24 Stunden und bei Pioglitazon drei bis sieben Stunden. Pioglitazon wird in der Leber durch das Enzym Cytochrom P-450 in aktive und inaktive Metabolite metabolisiert, wovon sechs Metabolite identifiziert werden konnten, von denen das M2, M3 und M4 pharmakologisch aktiv sind.

1.1.2.3.2.1.1 Wirkungen

Glitazone fördern die Glukoseaufnahme in die Zelle durch agonistische Wirkung am peroxisom-proliferator-aktivierenden-Gamma Rezeptor (PPAR- γ) des Skelettmuskels und des Fettgewebes. Der nukleare Rezeptor PPAR- γ ist für die Regulation der Expression unterschiedlicher Gene verantwortlich, unter anderem als Promotor für die des Glukose-Transportproteins GLUT-4. Bei Aktivierung des in der Kernhülle integrierten Rezeptors wird dieser in den Zellkern eingeschleust und durch Bindung an das Response Element der DNA eine vermehrte Bildung des GLUT-4 hervorgerufen (Lüllmann et al, 2006, S. 413; Libby, 2007, S. 27-40). Der Transporter befindet sich sowohl an der gestreiften Muskulatur als auch an den Adipozyten und ermöglicht durch Bindung von Insulin einen transmembranären Fluss von Glukose in die Zelle. Wegen dieser Wirkung nennt man Glitazone auch Insulinsensitizer (Beubler, 2007, S. 106). Pioglitazon hat zudem eine schwache Wirkung am PPAR- α (Orasanu et al, 2008, S. 869-881), wodurch auch Enzyme, welche den Fettstoffwechsel positiv beeinflussen, indem sie die Konzentration von HDL-Cholesterin steigern und die von LDL-Cholesterin und den Triglyceriden senken, transkribiert werden können (Touyz et al, 2006, S. 19-28). Zahlreiche Studien haben die positiven pleiotropen Effekte von Pioglitazon erwiesen, zu denen neben der antidiabetischen Wirkung auch die Verbesserung der Endothelfunktion und Mikrozirkulation sowie des Lipid-Profiles, die Senkung der Surrogatmarker für Arteriosklerose und Entzündungen wie auch eine Verlangsamung der Entstehung der diabetischen Nephropathie zählen (Pfützner et al, 2007, S. 1985-1998; Schneider et al, 2008, S. 182-187; Rizos et al, 2008, S. 1087-1108; Haberbosch, 2007, S. 51-57).

1.1.2.3.2.1.2 Nebenwirkungen

Eine klassentypische Nebenwirkung ist die gesteigerte Neigung zur Ödembildung, die

eventuell auf die hervorgerufene Flüssigkeitsretention (Kyriluk et al, 2007, S. 762-768) oder auch auf die erhöhte Produktion von „vascular endothelial growth factors“ (VEGF) zurückzuführen ist (Vijay et al, 2008, S. 27-33). Bei der Therapie unter Pioglitazongabe kann im Blut ein Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits festgestellt werden (Bessia et al, 2007, S. 275-281). Zudem ist die Therapie bei Patienten mit Leber- bzw. Herzinsuffizienz kontraindiziert.

1.2 Chronische Nierenerkrankung

1.2.1 Definition

Die chronische Nierenerkrankung zieht einen irreversiblen Verlust der Nierenfunktion nach sich und führt somit zu einem Anstieg von harnpflichtigen Substanzen im Blut.

Ein Verlust oder eine Reduktion der Nierenfunktion beschränkt sich bei der chronischen Niereninsuffizienz auf zwei der drei wichtigsten Funktionen der Niere. Zum einen auf die Störung der exkretorischen und zum anderen der inkretorischen Funktion der Niere (Keikawus et al, 2009, S. 954) und schließlich einer Störung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Bei einer Störung der exkretorischen Nierenfunktion kommt es zunächst zur osmotischen Diurese bei kompensatorischer Hyperfiltration der ausscheidungspflichtigen Substanzen. Bei einem progressiven Verlauf kommt es zum kompletten Verlust der exkretorischen Funktion des Nierenparenchyms und somit zum Sistieren der Urinproduktion. Die inkretorische Nierenschädigung zeichnet sich durch Abnahme der Produktion von Erythropoetin und Vitamin D aus.

1.2.2 Stadieneinteilung

Die chronische Nierenerkrankung lässt sich in fünf Stadien einteilen, in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate (GFR):

Stadium I: $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion,

Stadium II: $GFR 89-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Nierenschädigung mit leichter Nierenfunktionsschädigung,

Stadium III: $GFR 59-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Nierenschädigung mit mittelschwerer Nierenfunktionsschädigung,

Stadium IV: GFR 29-15 ml/min/1,73 m²: Nierenschädigung mit hochgradiger Nierenfunktionsschädigung,

Stadium V: GFR < 15 ml/min/1,73 m²: terminale Niereninsuffizienz.

Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) kann aus der Serumkreatininkonzentration mit der Annäherungsformel, Cockcroft-Gault Formel, berechnet werden.

$$C_{Cr} = \left(\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{SC}} \right) \times 0,85 \text{ (bei Frauen)}$$

C_{Cr}: Kreatinin-Clearance

SC : Serumkreatininkonzentration in mg/dl

Die GFR ist ein Maß für das Gesamtvolumen des Primärharns, der in einer bestimmten Zeiteinheit von den Glomeruli beider Nieren filtriert wurde. Da der Wert sowohl vom Geschlecht, der Körpergröße als auch dem Alter abhängig ist, sinkt die GFR im Alter von 120 bis 130 ml/min/1,73 m² auf ca. 70 ml/min/1,73 m².

1.2.3 Inzidenz

Auch die Inzidenz dieser Erkrankung zeigt wie alle chronischen Erkrankungen eine steigende Tendenz, welche aufgrund von Bagatellisierung wie auch einer meist erst spät erfolgenden Diagnose schlecht in Zahlen wiederzugeben ist. Genauere Zahlen lassen sich anhand dialysepflichtiger Patienten erst für das Endstadium der Erkrankung finden. Aufgrund der hohen Mortalität von Patienten ohne Ersatztherapie erlauben diese Zahlen keine genauen Rückschlüsse auf die Gesamtzahl der Erkrankungen.

1.2.4 Ätiologie

Die häufigste Ursache für eine chronische Niereninsuffizienz liegt mit 27% im Diabetes (Typ I 23% und Typ II 4%), 20% entstehen durch Glomerulonephritis, 15% durch vaskuläre Nephropathie und die restlichen Prozent durch Zysten, systemische Erkrankungen etc. (Keikawus et al, 2009, S. 954; QuaSiNiere 2005).

Die chronische Niereninsuffizienz gilt als bewiesener Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Weiner et al, 2004, S. 1307-1315).

1.2.5 Hämodialyse

Beim Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz mit einer GFR <15 ml/min (=

Stadium V) oder auch einer Serumharnstoffkonzentration $>250 \mu\text{mol/l}$ besteht die Indikation zu einer Nierenersatztherapie, besonders wenn zusätzlich noch Symptome einer Urämie vorliegen. Hierzu zählen Juckreiz, Müdigkeit sowie allgemeines Schwächegefühl und die Bildung therapieresistenter Ödeme (Keikawus et al, 2009, S. 987). Die Hämodialyse, als mögliche Nierenersatztherapie, ist eine lebenserhaltende somit lebenslang notwendige Therapie und kann nur durch eine Nierentransplantation ersetzt werden. Hierbei handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem das Blut von Urämietoxinen gereinigt und dieses in den Körper zurückgeführt wird.

1.2.5.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Nierenersatztherapie für Deutschland betrug im Jahre 2006 66.508 Patienten, was einer Inzidenz von 213 Patienten pro 1 Million Einwohner entspricht. Der prozentuale Anteil von 4,9% im Jahre 2006 bedeutet eine Zunahme der Prävalenz, da im Jahr 2005 nur 63.427 Patienten dialysepflichtig waren (Schober-Halstenberg, 2008, S. 14).

1.2.5.2 Prinzip der Hämodialyse

Die Hämodialyse bei chronischer Niereninsuffizienz wird über einen speziellen Shunt und nicht wie bei akutem Nierenversagen über einen zentralvenösen Katheter durchgeführt. Hierzu wird eine arterio-venöse Fistel, meist am Arm zwischen der Arterie (A. radialis) und einer Vene (V. cephalica), operativ geschaffen um einen höheren Druck und somit eine höhere Fließgeschwindigkeit des Blutes zu erlangen.

Bei der Hämodialyse wird das Patientenblut extrakorporal und heparinisiert durch ein Schlauchsystem zu einem Dialysator (Filter) gepumpt um dort durch die semipermeable Membran und dünne Kapillare gereinigt um dann wieder zurück zum Patienten gepumpt zu werden. Die semipermeable Membran ist nur für Teilchen einer bestimmten Größe bzw. einem bestimmten Molekulargewicht durchlässig. Die Reinigung basiert auf dem Prinzip des Gegenstroms, wobei das Blut mit einer Geschwindigkeit von 250 bis 350 ml/min entlang der Membran strömt und die Spülflüssigkeit entgegen der Blutflußrichtung mit ca. 500 bis 800 ml/min deutlich schneller fließt. Durch das bestehende Diffusionsgefälle der Konzentration von Abbauprodukten im Blut und dem

reinen Dialysat kommt es zum Auswaschen harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff, Kreatinin etc., die durch die höhere Geschwindigkeit des Dialysats abtransportiert werden und nicht wieder zurück diffundieren können. Alle wichtigen Stoffe des Körpers z.B. Vitamine, welche durch die Membran diffundieren können, werden ebenfalls aus dem Blut entfernt und müssen nach Therapie jeweils ausgeglichen werden, wobei Blutzellen und wichtige Proteine wegen dem größeren Molekulargewicht im Blut verbleiben. Das Dialysat kann zusätzlich einen konstanten Blutglukosespiegel halten und auch Schwankungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt ausgleichen. Um ein Vermischen der Dialyseflüssigkeit mit dem Blut zu vermeiden muss ein Unterdruck erzeugt werden, wodurch dem Patienten zusätzlich auch überschüssige Flüssigkeit entzogen werden kann. Die Behandlung dauert in der Regel drei bis vier Stunden und muss meist dreimal pro Woche wiederholt werden um eine adäquate Harnstoffreduktion zu erhalten und mögliche Urämiesymptome zu verhindern.

1.3 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit soll mit Hilfe einer prospektiven, multizentrischen Doppelblind-Studie zeigen, dass durch den Einsatz von Pioglitazon bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, die tägliche Insulindosis signifikant reduziert werden kann. Durch das orale Antidiabetikum soll gezeigt werden, dass die Patienten sich deutlich weniger Insulin injizieren müssen, eine bessere Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage erreicht wird und somit die Komplikationsrate sowie die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung durch die Insulintherapie sinkt. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob bekannte pleiotrope Effekte von Pioglitazon ebenfalls beobachtet werden können.

Viele unterschiedliche antidiabetisch wirkende Parameter im Blut wurden mittels laborchemischer Untersuchung über einen Zeitraum von einem halben Jahr miteinander verglichen, um die Wirkung von Pioglitazon auf den Diabetes mellitus zu bestätigen. Zusätzlich wurde mit Hilfe von bestimmten Laborparametern versucht ein möglichst genaues kardiovaskuläres Profil der einzelnen Probanden unter Therapie zu ermitteln, um mögliche pleiotrope Effekte des Medikaments nachzuweisen.

2. Material und Methoden

2.1 Durchführung

Die Studie unterteilte sich in sieben Einzelvisiten, verteilt auf die Laufzeit der Studie von 26 Wochen. Zur ersten Visite erschienen 100 Patienten von denen nach dem Screening noch 39 Patienten in der Studie verblieben. Es durften nur Patienten an der zweiten Visite teilnehmen, welche die Aufnahmekriterien erfüllten und nicht durch die Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden mussten.

Die Aufnahmekriterien beinhalteten:

- das Vorliegen einer insulinpflichtigen Erkrankung an Diabetes mellitus Typ II seit mindestens drei Monaten, die nicht mit Metformin oder anderen Sulfonylharnstoffen therapiert wird,
- das Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mit oder ohne Restausscheidung,
- ein Alter zwischen 30 bis 80 Jahren,
- ein HbA1c $\geq 6\%$ und $< 10\%$,
- eine tägliche Insulindosis von > 20 I.E.,
- ein BMI > 40 kg /m².

Kriterien für den Ausschluss waren:

- eine Erkrankung an Diabetes mellitus Typ I,
- die Einnahme eines oralen Antidiabetikums,
- das Vorliegen einer akuten Infektion,
- das Vorliegen einer Allergie hinsichtlich des getesteten Medikaments,
- die Durchführung einer Steroidtherapie oder eine Glitazonthherapie in den letzten drei Monaten,
- die Durchführung einer Rifampicin- oder Gemfibroziltherapie in den letzten 12 Wochen,
- die Umstellung einer Statin-Therapie in den letzten vier Wochen,

- das Vorliegen einer progressiven lebensbedrohlichen Erkrankung (akutes Nierenversagen, NYHA III- IV oder ähnliche Erkrankungen wie schwere Lungen-, Leber-, Magen-Darm-Trakt- oder Bluterkrankungen)
- das Vorliegen eines Myokardinfarkts oder Apoplex im letzten Jahr,
- Drogen oder Alkoholabusus in den letzten fünf Jahren,
- das Vorliegen einer Schwangerschaft bzw. Stillen,
- das Vorliegen eines Makulaödems,
- die Erkrankung an einer instabilen Angina pectoris.

Mit dem Zeitpunkt Null begann nach zwei Wochen die zweite Visite mit den ausgewählten 39 Patienten, welche blind in zwei Gruppen unterteilt wurden. 20 Patienten gelangten in den Pioglitazonarm der Studie und 19 in den mit Placebo-Medikation. Während der Untersuchung wurden das Überwachungslabor, welches zu jeder Visite erhoben wurde, und das erste zusätzliche Effizienzlabor zur Ermittlung von Ausgangswerten abgenommen. Das Überwachungslabor beinhaltet die wichtigsten Parameter des Blutbildes (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, MCV, MCH, MCHC, Hämatokrit und Hämoglobin), Leberwerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase, Bilirubin und gamma-GT), Nierenparameter (Kreatinin), Kalium, CK, CrP, Glukose und HbA1c.

Für diese Arbeit ist jedoch lediglich das Effizienzlabor relevant und wird im Material und Methodenteil näher erläutert. Zusätzlich gehört zum Effizienzlabor ebenfalls die Bestimmung der Konzentration von Pioglitazon im Blut. Nach 24 Wochen wurde ein letztes Mal das Effizienzlabor bei der abschließenden Untersuchung bestimmt.

Durch Einschlussfehler am Anfang der Studie reduzierten sich noch vor Beginn die Zahl der Pioglitazon-Patienten auf 19 und der Patientenarm mit Placebomedikation auf 17 Teilnehmer. Während der Studie sind aus unterschiedlichen Gründen sowohl im Pioglitazonarm wie auch im Placeboarm Probanden ausgeschieden.

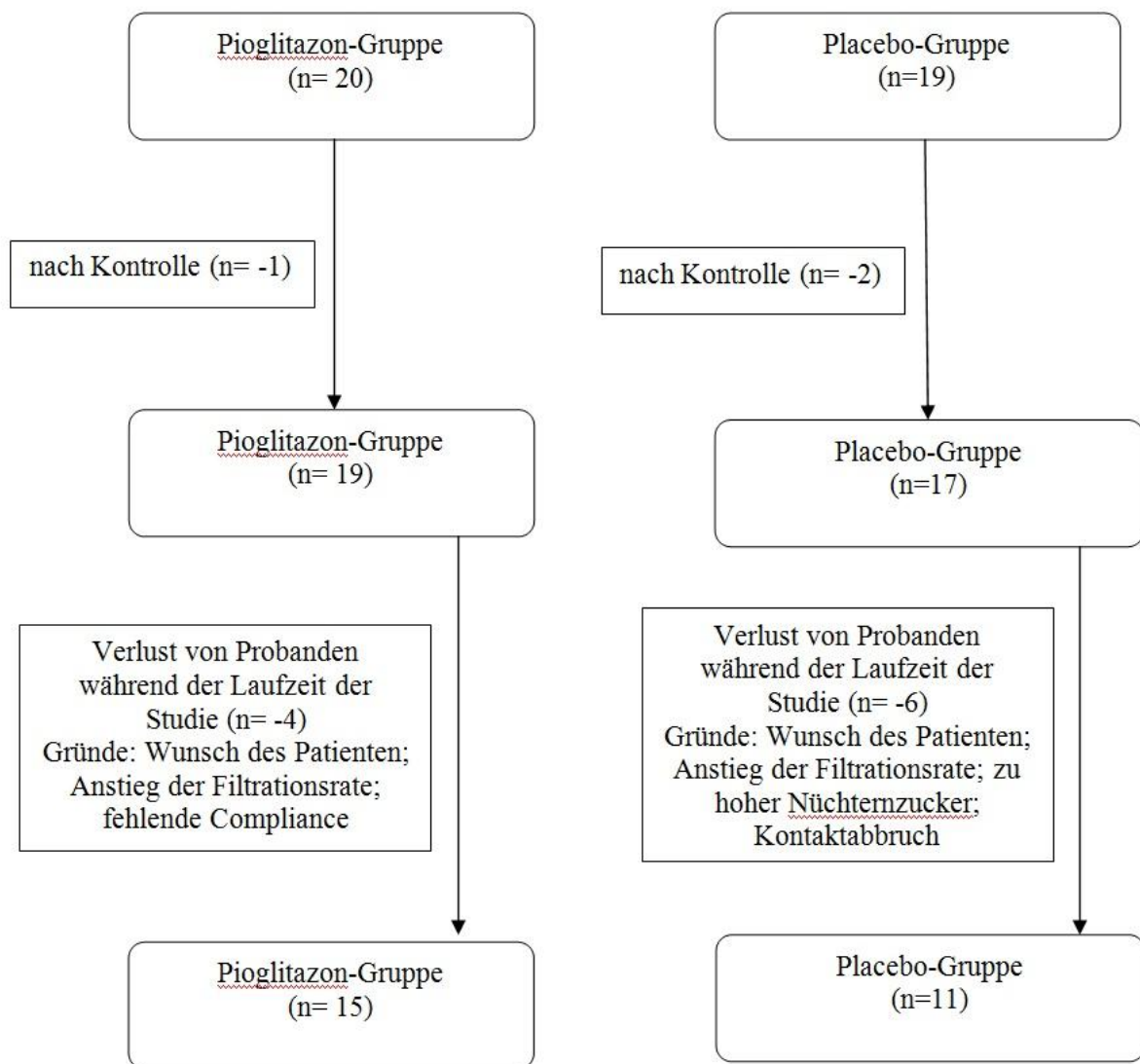


Abbildung 1: Schema der Studie nach Randomisierung

2.2 Teilnehmer

Tabelle 1: Mittelwert und Standardabweichung der Einschlusskriterien

	Pioglitazon-Gruppe	Placebo-Gruppe
Alter in Jahren	69,21 ± 6,45	69,94 ± 9,39
Geschlecht (weiblich/ männlich)	6 / 13	3 / 14
HbA1c (%)	7,42 ± 0,09	7,72 ± 0,92
tgl. Insulindosis (IU)	64,0 ± 48,9	55,4 ± 33,0

Die Probanden mussten jeweils einmal täglich vor dem Frühstück ihr jeweiliges Medikament (Pioglitazon oder Placebo) einnehmen und sollten ihre Insulindosis um

10% reduzieren. Zur besseren Kontrolle erhielten sie ein Insulinschema, um mit Hilfe des Nüchternblutzuckers ihre Insulineinheiten zu berechnen und einer Entgleisung des Diabetes entgegenwirken zu können.

Tabelle 2: Insulinschema für den Probanden um Entgleisungen entgegen zu wirken

Glucosewert < 80 mg /dl	Reduktion des Insulins um 2 I.E.
Glucosewert < 60 mg /dl	Reduktion des Insulins um 4 I.E.
Hypoglykämie-Symptomatik	Reduktion des Insulins um 2 I.E.
Glucosewert >120 mg /dl	Steigerung des Insulins um 2 I.E.

2.3 Laborparameter

Die Blutentnahme erfolgte immer vor der Dialyse und zwar zum Zeitpunkt des längsten dialysefreien Intervalls des Probanden. Eine Ausnahme bildeten die in Visite 5 entnommenen Proben, da zu diesem Zeitpunkt sowohl vor als auch nach der Dialyse Blut entnommen wurde.

Tabelle 3: Zeitpunkte der Blutabnahmen im Verlauf der Studie

	Visite 2	Visite 5	Visite 7
Tage nach Visite 2	0	84 ± 7	168 ± 7
Laufzeit der Studie (nach Randomisierung)		12 Wochen	24 Wochen

2.3.1 Adiponektin

Adiponektin ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich von den Adipozyten produziert wird und, indem es rezeptorvermittelt die Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Insulin regelt, antidiabetisch wirkt. Es verhindert die Bildung von Schaumzellen durch Hemmung der Aufnahme von oxidiertem LDL in die Makrophage und ist somit auch antiatherogen (Daikeler et al, 2010, S.9). Die Bildung des Hormons wird durch den Füllzustand der Adipozyten reguliert, so dass die Produktion bei adipösen Menschen herabgesetzt wird. Auch zeigen an Diabetes mellitus erkrankte Patienten einen deutlich niedrigeren Adiponektinspiegel als gleichaltrige Gesunde (Graessler et al, 2011, S. 316-326). Die Konzentration im Blut sollte über 10 µg/ml liegen.

2.3.2 Angiotensin II

Angiotensin II ist ein Protein aus acht Aminosäuren (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe), welches erst durch ein kaskadenartiges Zusammenspiel von Enzymen und Hormonen aus Angiotensinogen synthetisiert wird (Kleine et al, 2009 ,S. 100-102).

Das Angiotensinogen wird in der Leber gebildet und erst nach Aktivierung des Renins aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere durch Abspaltung zu Angiotensin I. Dieses Oligopeptid wird dann meist in der Lunge durch das Angiotensin-konvertierende Enzym zum Endprodukt Angiotensin II, welches über seine Rezeptoren vielfältige Reaktionen im Körper hervorrufen kann.

Die bedeutendste Wirkung liegt in der Blutdrucksteigerung durch Vasokonstriktion, Sympathikusaktivierung und letztlich die Stimulation der Aldosteron-Inkretion der Nebennierenrinde. Es ist somit ein indirektes Maß für die inkretorische Funktion der Niere.

Bei chronisch erhöhtem Serumspiegel bewirkt es einen Funktionsverlust durch fibrotischen Umbau der Myokardzellen und Nephrone (Lüllmann et al, 2006, S. 120-121), welches bis zum Organversagen führt kann.

2.3.3 Carbonyl-Protein

Im klinischen Bereich wird der Wert der Carbonylprotein als direktes Maß für den oxidativen Stress des Gewebes erhoben (Moskovitz et al, 2010, S. 405-415). Oxidativer Stress bedeutet ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen und reduktiven Reaktionen in Richtung oxidativer Prozesse.

2.3.4 Relaxin

Relaxin, ein Hormon welches bei Frauen zunächst vermehrt vor der Geburt von der Plazenta zur Weitung der Zervix und Vorbereitung der Milchdrüsen auf die Stillphase ausgeschüttet wird, kann nur in geringen Konzentration bei Männer nachgewiesen werden. Es wird allerdings bei besonders hoher Druckbelastung der Ventrikel auch durch das Myokard produziert und sezerniert, wodurch zum einen das Remodeling des Myokards gehemmt und zum anderen eine Vasodilatation hervorgerufen wird (Alexiou et al, 2010, S. 454-460; Dschietzig et al, 2011, S. 158-166).

2.3.5 Fetuin A

Das Glykoprotein Fetuin A wird in der Leber gebildet und liegt im Plasma bei Vorliegen einer Fettleber oder eines metabolischen Syndroms in einer besonders hohen Konzentration vor (Axelsson et al, 2008, S 669-676). Zusätzlich ist bei einer hohen Konzentration von Fetuin A eine Insulinresistenz zu beobachten (Stefan et al, 2006, S. 853-857). Daher kann Fetuin A als unabhängiger Surrogatmarker für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ II und einer kardiovaskulären Erkrankung genutzt werden (Weikert et al, 2008, S. 2555-2562).

2.3.6 Gesamtprotein/ Gesamteiweiß

Zu den Gesamteiweißen des Menschen zählt man das wohl wichtigste Transportprotein Albumen wie auch die alpha-, beta- und gamma-Globuline. Der diesbezügliche Normwert bei Erwachsenen liegt zwischen 6,6 und 8,7 g/dl. Eine verringerte Konzentration von Eiweißen findet man besonders bei Menschen mit einer Niereninsuffizienz, wodurch es zu einer Proteinurie und dadurch zu einem Verlust von Proteinen kommt. Auch im Rahmen einer Dialysetherapie kann es zu einer Verminderung der Konzentration im Körper kommen.

Das Hormon Glukagon aus den Inselzellen des Pankreas wirkt hemmend auf die Proteinsynthese, da es ein Antagonist des Insulins ist und somit eine katabole Wirkung auf die Proteinsynthese ausübt. Es kommt rezeptorvermittelt zu einer Glykogenolyse, zur Gluconeogenese und Lipolyse (Kassow et al, 2006, S. 573-574). Insofern Insulin die Proteinsynthese der Leber stimuliert, wirkt es sich auf den Proteinhaushalt als anaboles Hormon aus (Kassow et al, 2006, S. 571).

2.3.7 Proinsulin/ Insulin-Connecting-Peptid/ Insulin

Proinsulin wird in den beta-Zellen des Pankreas synthetisiert und besteht aus insgesamt 106 Aminosäuren, welche sich durch Schwefelbrücken verbunden in die B- und A-Kette, das C-Peptid und den N-terminalen Ende unterteilen lassen. Durch das Enzym Carboxypeptidase-H wird es in seine Spaltprodukte aufgeteilt, wobei die Schwefelbrücken nicht durchtrennt werden. Unter Beibehaltung der Verbindung bilden die B- und A-Kette das sogenannte reife Insulin (Kleine et al, 2009, S. 72-73). Bei

erhöhten Werten kann von einer chronischen Überstimulation der beta-Zellen ausgegangen werden, die in der Regel das Resultat einer ansteigenden Insulinresistenz sind. Das somit proportional ansteigende Abbauprodukt, das aus 31 Aminosäuren bestehende sogenannte C-Peptid, wie auch das Insulin liegen ebenfalls in einer erhöhten Konzentration im Serum vor. Somit kann es zum Nachweis möglicher Syntheseprobleme der beta-Zellen im Pankreas genutzt werden (Halwachs-Baumann et al, 2006 , S. 303-304). Im klinischen Bereich wird das C-Peptid z.B. zur Bestimmung der Restinsulinbildung bei Diabetes mellitus Typ I genutzt.

Das anabole Hormon Insulin hat eine pleiotrope Wirkung auf die insulinabhängigen Zellen des Organismus. Es entfaltet sowohl auf molekularer wie auch auf zellulärer Ebene seine Wirkung.

Der molekulare Mechanismus des Insulins ist eine rezeptorvermittelte Aktivierung von Proteinkinase B, welche wiederum die Synthese einiger Enzyme wie z.B. der Glykogensynthase wie auch des Transporters GLUT-4 stimuliert.

Zusätzlich bewirkt das Insulin auf zellulärer Ebene eine Fusion der im Zytoplasma befindlichen GLUT-4-Vesikel mit der Plasmamembran, welche eine wesentlich höhere Affinität zu Glukose haben als die GLUT-2. Dadurch wird es der Zelle ermöglicht, die im Blut gelöste Glukose schneller aufzunehmen und diese zu verstoffwechseln. Die durch Insulin stimulierte Glykogensynthese im Muskel und in der Leber führen zur Verwertung der angefluteten Glukose und hemmt gleichzeitig die Glykogenolyse wie auch die Glukoneogenese, mit dem Ziel, dass zunächst die vorhandene Glukose verbraucht wird und vorhandene Energiereserven nicht genutzt werden. Im Fettgewebe wirkt das Insulin stimulierend auf die Fettsäuresynthese und hemmt gleichzeitig die Lipolyse (Kassow et al, 2006, S. 566-571). Eine normwertige Konzentration von Insulin im Serum liegt bei 1,6- 10,8 $\mu\text{U}/\text{ml}$ vor.

2.3.8 E-Selektin

E-Selektin stellt einen der drei Typen von Adhäsionsmolekülen der Leukozyten für die Endothelzellen dar. Hohe Konzentrationen von E-Selektin werden besonders bei Patienten mit koronaren Erkrankung gefunden, weswegen es als molekularer Marker für Atherosklerose bei koronaren Herzkrankheiten (Hwang et al, 1997, S. 4219-4225) Einsatz findet.

Eine Senkung der Konzentration von E-Selektin ist gleichzusetzen mit einer Regression der atherosklerotischen Plaques (Spohner et al, 2006, S. 339).

2.3.9 hochsensitivis C-reaktives Protein

Das hs-CRP ist eines der Akut-Phase-Proteine, welches in der Leber synthetisiert und im Rahmen einer Entzündung im Körper übermäßig produziert wird. Die Arteriosklerose wird als geringgradige entzündliche Reaktion an den Gefäßwänden verstanden und korreliert mit den im Serum gemessenen hsCRP-Werten. Da dieser in einem niedrigen Bereich liegt, muss mit einer besonderen Methode das hs-CRP nachgewiesen werden um einen aussagekräftigen Risikofaktor für Arteriosklerose zu erhalten. Durch die Bestimmung des Messwertes kann das Risiko eines bevorstehenden Myokardinfarkts, Apoplex oder auch eines arteriellen Gefäßverschlusses bestimmt werden. Hochrisikopatienten haben einen Wert $>3,0$ mg/l; das relative Risiko für einen Gefäßverschluss steigt um den Faktor zwei (Koenig et al, 2003, S. 117-126; Calabrò et al, 2003, S. 57-60).

2.3.10 Myeloperoxidase

Das Enzym, Myeloperoxidase (MPO), wird im menschlichen Genom auf Chromosom 17 codiert und ist ein Tetramer bestehend aus jeweils zwei leichten und zwei schweren Ketten. Der größte Teil der Myeloperoxidase wird durch neutrophile Granulozyten expremiert, kann allerdings auch durch Makrophagen, Monozyten und Mikrogliazellen produziert werden. Gespeichert wird das Enzym in den Granula der Leukozyten (Gene ID: 4353; 2012). Die wichtigste Aufgabe des Häm-Enzyms ist die Generierung von Hypochlorsäure/ Hypochlorit aus Wasserstoffperoxid und Chlorid-Ionen (Winterbourn et al, 2000, S. 403-409).

Studien aus dem Jahr 2011 haben gezeigt, dass bei Patienten mit instabiler KHK im Gegensatz zu Patienten mit stabiler bzw. ohne Herzerkrankung eine erhöhte Plasmakonzentration vorliegt (Samsamshariat et al, 2011, S. 377-385), so dass diese ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Risiko eines kardialen Ereignisses ist (Brennan et al, 2003, S. 1595-1604). Des Weiteren konnte MPO in atherosklerotischen Läsionen nachgewiesen werden (Podrez et al, 2000, S. 1717-1725; Vita et al, 2004; S. 1134-1139). Auch wenn das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden für Patienten mit

chronischer Niereninsuffizienz deutlich höher liegt, wurde jedoch durch eine Studie im Jahr 2011 gezeigt, dass mit zunehmendem Schweregrad der Niereninsuffizienz der Plasma-Spiegel von MPO sinkt und somit nicht bestätigt werden kann, dass das Enzym eine Erklärung für die Anfälligkeit für kardiale Ereignisse bei dieser Patientenklientel darstellt (Madhusudhana Rao et al, 2011, S. 28-31).

2.3.11 Matrix-Gla-Protein

Der Verkalkungsinhibitor, Matrix-Gla-Protein, wird vom Knorpelgewebe und den Gefäßmuskelzellen produziert und sezerniert. Das Protein kann durch Vitamin K in die aktive, karboxylierte Form umgewandelt werden und wirkt dann vor Ort anticalcinogen (Jono et al, 2006, S. 176-181) wie das Fetuin A. Bei Vitamin K-Mangel liegt es jedoch in der inaktiven Form vor und kann immunhistologisch besonders an verkalkten Gefäßbereichen nachgewiesen werden (Krüger et al, 2010, S. 152-154; Harbuzova et al, 2011, S. 96-112).

2.3.12 Monozyten-chemotaktische-Protein-1 (MCP-1)

MCP-1 ist ein Zytokin, welche durch Endothelzellen der Gefäßwand nach Interaktion mit Thrombozyten gebildet wird und durch seine Signalfunktion Makrophagen anlockt. Es spielt somit eine große Rolle bei der Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen (Hartung et al, 2007, S. 1816- 1821). Besonders interessant sind hierbei die Untersuchungen an Mäusen, die ergeben haben, dass MCP-1 zwar keine Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ II spielt, jedoch aber eine besondere Bedeutung bei der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zeigen (Chow et al, 2007, S. 471-480).

2.3.13 Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9)

Die Matrix-Metalloproteinase-9 gehört zu den Metalloproteasen, welche die extrazelluläre Matrix enzymatisch abbauen und sowohl bei physiologischen Prozessen wie der embryonalen Entwicklung, als auch bei pathologischen Prozessen wie dem Remodeling des Gewebes, vorzufinden ist (Gene ID: 4318; 2012). Auch bei Komplikationen des Diabetes mellitus konnten erhöhte Konzentrationen von MMP-9 nachgewiesen werden, besonders bei Folgeerkrankungen, welche durch Gefäß- oder

Nervenschäden zu erklären sind (Mohammad et al, 2011, nur online; Kaminska-Winciorek et al, 2012, nur online; Kumari et al, 2011, nur online). Die stimulierende Wirkung des Enzyms auf die Intima der Gefäßmembran bewirkt ihre überschüssige Neubildung und eine Migration von Muskelzellen, wodurch es zur Entwicklung einer Stenose kommt (Johnson et al, 2011, S. 35-44). Dieser neuartige Atherogenesemarker (O'Brien et al, 1996, S. 672-682) eignet sich insbesondere für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Musial et al, 2011, S. 97-103).

2.3.14 Cholesterin/ LDL / HDL/ Triglyceride/ oxLDL

Cholesterin ist ein natürliches Lipid, das in der Leber einem zwar komplexen Syntheseweg folgt, jedoch aus lediglich zwei Molekülen Acetat synthetisiert wird und einen essentiellen Bestandteil zur Stabilisierung der Zellmembran darstellt. Es spielt auch bei der Entstehung der Gallensäure wie auch in der Steroidgenese eine wichtige Rolle und würde bei Cholesterinmangel sowohl hinsichtlich der Fortpflanzung als auch des Stoffwechselgleichgewichts des Menschen fatale Folgen haben (Kleine et al, 2009, S. 148-155). Neben der möglichen Synthese kann Cholesterin auch über die Nahrung aufgenommen werden. Die Normwerte von Cholesterin im Serum bei Erwachsenen werden zusätzlich dem Alter angepasst, wobei für diese Studie nur der Wert (< 240 mg/dl) für über 40jährige relevant sind, da alle Probanden >40 Jahre alt waren. Zum Transport des hydrophoben Cholesterins im Blutkreislauf bedarf es unterschiedlicher Lipoproteine wie z.B. des ‚low density lipoprotein‘ (LDL), welches einen 45% Anteil an Cholesterin hat und dieses im Körper verteilt, wohingegen das ‚high density lipoprotein‘ (HDL) das Cholesterin aus der Peripherie zurück zur Leber transportieren soll (Kassow et al, 2006, S. 244). LDL kann rezeptorvermittelt von jeder beliebigen Zelle aufgenommen werden und wird für den eigenen Zellstoffwechsel verarbeitet. Sollte das LDL jedoch vor Aufnahme in die Zelle oxidieren, so kann es nicht mehr an den LDL-spezifischen Rezeptor binden und wird durch den Scavenger-Rezeptor (Dhaliwal et al, 1999, S. 191-205) von Makrophagen in der Gefäßwand aufgenommen, wodurch die sogenannten Plaques entstehen können (Keikawus, 2009, S. 36).

Diese Tatsache wird durch Studien bestätigt, in denen oxLDL besonders in atherosklerotischen Läsionen nachgewiesen werden konnte (Ylä-Herttuala et al, 1989, S. 1086-1095). Das so entstandene oxLDL führt zu einer übermäßigen Expression von

Metalloproteinase, begünstigt die Thrombogenese und zusätzlich die Thrombozytenaktivierung (Nergiz Unal et al, 2011, S. 1835-1846). Die Normwerte des oxLDL liegen unter 260 ng/ ml. Ein pathologischer Serumspiegel von LDL-Cholesterin liegt bei einer Konzentration ≥ 160 mg/dl vor; bei einer physiologischen Konzentration von HDL wird zwischen den Geschlechtern unterschieden, wobei Frauen einen Serumspiegel von 45-65 mg/dl und Männer einen von 35-55 mg/dl haben sollten. Mit Hilfe beider Werte kann der Arteriosklerose-Risiko-Index berechnet werden, der einen groben Anhalt zur Einschätzung des Risikos liefert. Die Wirkung von Cholesterin, Triglyceriden und auch LDL ist somit artherogen und nur das HDL wirkt antiarteriogen, wodurch eine Erhöhung der ersten drei Parameter einen wichtigen Risikofaktor der Atherosklerose darstellt. Die Triglyceride sollten 200 mg/dl nicht überschreiten.

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung liegt durch den verringerten Katabolismus ein deutlich erhöhtes Lipid-Profil vor (Lee, 2011, S. 1599- 1610).

2.3.15 Glukose

Der wichtigste Energieträger ist Glukose, eine Hexose, welche durch die Nahrung in polymeren Formen aufgenommen werden kann und durch Enzyme in verwertbare Glukose umgewandelt wird. Glukose kann mit anderen Glukosemolekülen eine glykosidische Bindung eingehen wodurch die Speicherform Glykogen entsteht, die in Leber und Muskulatur gespeichert vorliegen kann (Kassow et al, 2006, S. 4- 12). Glukose wird vollständig durch den Citratzyklus und die Atmungskette abgebaut, kann allerdings auch anaerob zu Lactat umgewandelt werden. Bei einem Überangebot von Acetyl-CoA, einem Abbauprodukt der Glykolyse, wird es zur Fettsäuresynthese genutzt. Der Blutzuckerspiegel wird durch das Zusammenspiel von Insulin und dem Glykogen immer, auch in Hungerphasen, zwischen 55-110 mg/dl (Hahn, 2006, S. 40) gehalten.

2.3.16 N-terminale pro-BNP

Das natriuretische Peptid vom B-Typ ist ein herzspezifischer Biomarker, der durch die Druckbelastung des linken Ventrikels sezerniert wird. Die Erhebung des NT-pro BNPs kann sowohl zur Diagnose als auch zu Prognose einer Herzinsuffizienz genutzt werden. Selbst zur Kontrolle des Therapieerfolges kann der Serumwert verwendet werden wie

auch als Prognosemarker bei einem Herzinfarkt (Röcker et al, 2002, online). Die Sensitivität des BNP's wurde in einer Studie in der Notaufnahme eines Krankenhauses getestet im Vergleich zum herkömmlichen Röntgen-Thorax und zeigte eine deutlich höhere Sensitivität von 90% als das Röntgen mit nur 81% (Maisel et al, 2002, S. 161-167).

2.3.17 Parathormon/ 1-84 PTH

Das in der Nebenschilddrüse produzierte Parathormon ist ein Peptid bestehend aus 84 Aminosäuren, welches durch die Rückkopplung von Calcium geregelt wird. Somit kommt es bei niedrigem Calciumspiegel zur gesteigerten Synthese von Parathormon, wohingegen es durch negative Rückkopplung sich selbst bei einem erhöhtem Spiegel hemmend auf die Synthese von Parathormon auswirkt. Ein normwertige Konzentration im Blut liegt bei 1,5- 6,5 ng/dl (Keikawus et al, 2009, S. 1498). Bei niereninsuffizienten Patienten kommt es in der Regel infolge der verminderten Phosphatausscheidung zu einer Hyperphosphatämie. Ein erhöhter Phosphatspiegel zieht die Komplexbildung von Calciumphosphat, das sich in den Gefäßen ablagert und zu Verkalkungen führt, nach sich. Als Gegenregulation des Körpers wird daraufhin Parathormon ausgeschüttet, das im proximalen Tubulus die Rückresorption hemmt um überschüssiges Phosphat über die Niere auszuscheiden (Kassow et al, 2006, S. 622-624).

2.4 Datenanalyse

Alle Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2007 in tabellarischer Form festgehalten. Angegeben sind die Ergebnisse als arithmetische Mittel \cong Mittelwerte, mit der jeweiliger Standardabweichung. Diese zeigt, wie weit die Laborwerte einzelnen Probanden um den Mittelwert streuen und wird mit der Formel $\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 / (n - 1)}$ berechnet. Die statistische Signifikanz wurde ebenfalls durch das Programm Microsoft Office Excel 2007 mittels des gepaarten einseitigen T-Testes berechnet. Die jeweilige Signifikanz wurde in den entsprechenden Tabellen vermerkt ($p < 0,01$; $0,05$ und $0,08$).

3. Ergebnisse

In der Experimentalgruppe befanden sich zum Zeitpunkt der zweiten Visite 20 Probanden, wobei fünf Probanden aus den in der Tabelle Nummer 4 aufgeführten Gründen an der Studie nicht in vollem Umfang teilnehmen konnten. In der Kontrollgruppe gab es ebenfalls Probanden, die die Studie nicht beenden konnten. In die Statistik wurden alle vorhandenen Daten der Probanden mit einbezogen außer denen, der drei falsch eingeschriebenen Probanden, welche weder das Medikament erhielten, noch zu den Folgeterminen erscheinen durften. Somit beziehen sich die Daten der Studie auf 19 Probanden in der Experimentalgruppe und 17 Probanden in der Kontrollgruppe. Von diesen Probanden liegen jeweils alle Ausgangswerte vor, wohingegen die Daten der siebten Visite bei einigen Probanden fehlen oder nur unvollständig vorliegen und daher ohne Wert in die Statistik einbezogen wurden.

Tabelle 4: Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studie

	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
Filtrationsvolumen ↑	-2	-3
Kontaktabbruch	-1	/
Rücktritt	/	-1
Zwischenfall	/	-1
AZ↓	-1	/
BZ↑	/	-1
falsch eingeschlossen	-1	-2

3.1 Ergebnisse der Laborparameter

Tabelle 5: Mittelwert und Standardabweichung beider Studienarme im zeitlichen Verlauf (HbA1c & tgl. Insulindosis Pioglitazon*: p<0,01 vs. Startwerte ; tgl. Insulindosis Placebo*: p<0,08 vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
HbA1c (%)	7,42 ± 0,90	6,82 ± 0,95*	7,72 ± 0,92	7,93 ± 0,97
tägliche Insulindosis (IU)	63,96 ± 48,90	41,30 ± 34,22*	55,37 ± 32,96	49,95 ± 29,33*

Die Tabelle zeigt die Entwicklung des Langzeit-Blutglukosewertes über den Zeitraum

von sechs Monaten. Infolge der Therapie mit Pioglitazon sind innerhalb der sechs Monate die HbA1c-Werte um 8,08% mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ gesunken. Andererseits folgte aus der Gabe eines Placebomedikamentes anstatt einer Senkung eine 2,68% Steigerung des Wertes. In beiden Gruppen fand sich eine Reduktion der täglichen Insulindosis während der Studie, wobei die Reduktion der Dosis im Pioglitazonarm mit 35,44% signifikant stärker war als die im placebobehandelten Arm mit 9,79%.

Tabelle 6: Mittelwert und Standardabweichung des Glukosespiegels beider Studienarme im zeitlichen Verlauf (*: $p < 0,01$ vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Glucose (mg/dl)	167,68 ± 49,35	124,78 ± 50,69*	164,76 ± 40,57	169,85 ± 62,86

In der Experimentalgruppe konnte der Glukosespiegel im Blut signifikant ($p < 0,01$) um 25,59% gesenkt und damit fast den Normwerten angeglichen werden. Bei der Kontrollgruppe war eine solche Entwicklung der Blutglukoseeinstellung nicht zu verzeichnen, sondern eher eine leichte Steigerung (3,08%) des Glukosespiegels.

Zusammengefasst ergibt sich für diese drei Parameter folgende Abbildung:

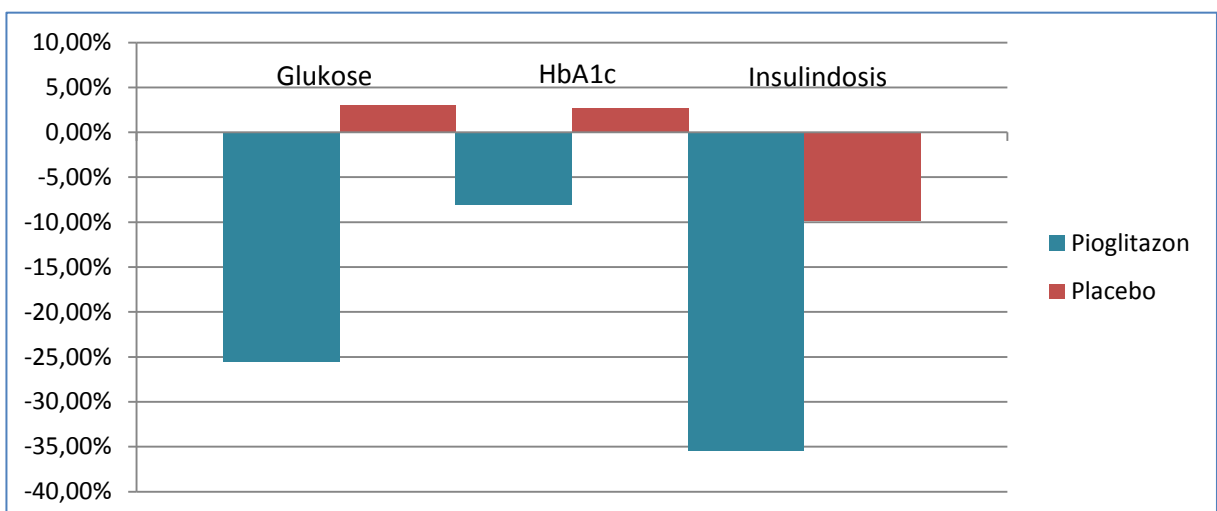


Abbildung 2: Prozentualer Unterschied der Laborwerte im Vergleich zwischen den Gruppen mit einer Signifikanz $p < 0,05$

3.2 Zusatzergebnisse

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte mit Standardabweichungen zwischen beiden Studienarmen vor Beginn der Medikamenteneinnahme und nach 6 Monaten (*: $p < 0,01$ vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	9,21 \pm 6,20	16,54 \pm 6,81*	8,51 \pm 4,32	8,43 \pm 5,22

Der Adiponectinspiegel konnte durch die sechsmonatige Pioglitazontherapie deutlich angehoben werden. Dies belegt die Steigerung um 79,62% ($p < 0,01$) der Konzentration in dieser Gruppe gegenüber den Werten der Patienten unter Placebothherapie. In der Kontrollgruppe konnte dieser Anstieg leider nicht dokumentiert werden, wobei sich sowohl die Ausgangswerte als auch die Kontrollwerte nach sechs Monaten im Normbereich befanden.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung des Angiotensin-Spiegels beider Studienarme im zeitlichen Verlauf

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Angiotensin (pmol/l)	25,53 \pm 32,35	21,25 \pm 7,17	23,36 \pm 20,22	28,38 \pm 36,99

Die Tabelle zeigt, dass das Angiotensin im Durchschnitt um 4,28 pmol/l bei den Probanden der Experimentalgruppe gesenkt werden konnte, was 16,76% entspricht. Bei den Probanden der Placebogruppe konnte hingegen keine Senkung der Angiotensinkonzentration erreicht werden, sondern eher eine Steigerung um 21,49% des Spiegels.

Tabelle 11: Mittelwert und Standardabweichung (Carbonyl-Protein*: $p < 0,08$ vs. Startwerte; Gesamteiweiß*: $p < 0,05$ vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Relaxin (pg/ml)	24,22 \pm 57,71	20,12 \pm 37,06	26,94 \pm 34,83	21,24 \pm 33,54
Fetuin A (g/l)	0,57 \pm 0,15	0,53 \pm 0,15	0,60 \pm 0,24	0,51 \pm 0,14

Gesamt Protein / Gesamteiweiß (g/dl)	6,58 ± 0,49	6,16 ± 1,12*	6,56 ± 0,64	6,3 ± 1,24
Carbonyl-Protein (nmol/ml)	11,41 ± 5,03	14,19 ± 7,06*	15,63 ± 7,15	16,09 ± 9,41

Die Serumkonzentration von Relaxin sank in beiden Gruppen (Pio: 16,95%; Placebo: 21,14%) um mindestens 16%. Diese Senkung der in beiden Gruppen bestimmten Konzentrationen innerhalb eines halben Jahres (Pio: 6,88%; Placebo: 14,62%) kann als normale Schwankung gewertet werden, allerdings zeigt sich diese Tendenz bereits in Visite 5 (Pio: Mittelwert 0,55 g/l ± 0,19; Placebo: Mittelwert 0,54 g/l ± 0,14).

Die Konzentration des Gesamteiweißes befand sich laut Mittelwert bei allen Probanden sowohl zu Beginn der Studie als auch zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung im Normbereich. Unter den Probanden mit Pioglitazontherapie konnte eine signifikante Senkung von 6,35% (p<0,05) gesehen werden. Die Probanden mit Placebomedikation erreichten nur eine Reduktion des Spiegels von 4,03%.

Die Veränderung des Carbonyl-Protein-Spiegels zeigte bei beiden Gruppen eine Steigerung, die bei den Patienten unter Pioglitazontherapie deutlich größer war (24,30%; p<0,08) als bei denen der Kontrollgruppe (2,97%).

Tabelle 12: Mittelwert und Standardabweichung der Proinsulin-, C-Peptid- und Insulin-Konzentration beider Studienarme im zeitlichen Verlauf (*: p<0,08 vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Proinsulin (pmol/l)	14,31 ± 11,51	15,99 ± 19,06	23,43 ± 21,63	26,72 ± 17,30
C-Peptid (ng/ml)	6,23 ± 5,75	7,69 ± 6,90*	9,03 ± 4,88	11,49 ± 5,38
Insulin (µU/ml)	42,06 ± 32,59	32,18 ± 29,54	42,12 ± 40,57	55,82 ± 56,31

Die Tabelle zeigt, eine Steigerung des Proinsulins um 11,78% und der C-Peptid-Konzentration um 23,45% (p<0,08) unter den Probanden mit Pioglitazon und eine deutliche Insulinsenkung im Blut von 23,49%. In der Kontrollgruppe konnte zwar ebenfalls eine Steigerung von Proinsulin (14,06%) sowie des C-Peptids (27,22%)

beobachtet werden, jedoch auch eine Steigerung der Insulin-Konzentration, die bei 32,54% lag.

Tabelle 13: Mittelwert und Standardabweichung des E-Selektin- und hs-CRP- Spiegels beider Studienarme im zeitlichen Verlauf (E-Selektin*: p<0,01 vs. Startwerte, hs-CRP*: p<0,08 vs. Startwerte)

	Pioglitazon		Placebo	
	Startwerte	6 Monate	Startwerte	6 Monate
E-Selektin (ng/ml)	45,46 ± 16,23	38,07 ± 9,91*	46,22 ± 18,18	53,02 ± 17,76
hs-CRP (mg/l)	5,54 ± 6,70	20,55 ± 38,41*	13,45 ± 15,31	16,55 ± 19,99

Nach sechs Monaten konnte eine signifikante Senkung des E-Selektins von p<0,01 um 16,27% in der Experimentalgruppe dokumentiert werden im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der eine Steigerung der E-Selektin-Konzentration von 14,73% festzustellen war.

Die ohnehin erhöhte Konzentration von hs-CRP stieg in beiden Gruppen weiter an, wobei in der Pioglitazongruppe nahezu eine Vervierfachung der Basiswerte mit einer Signifikanz von 0,08 festzuhalten war. Die Steigerung der Konzentration im Kontrollarm betrug 23,10%.

Zusammengefasst ergeben die Beiden oben aufgeführten Laborparameter folgende Abbildung:

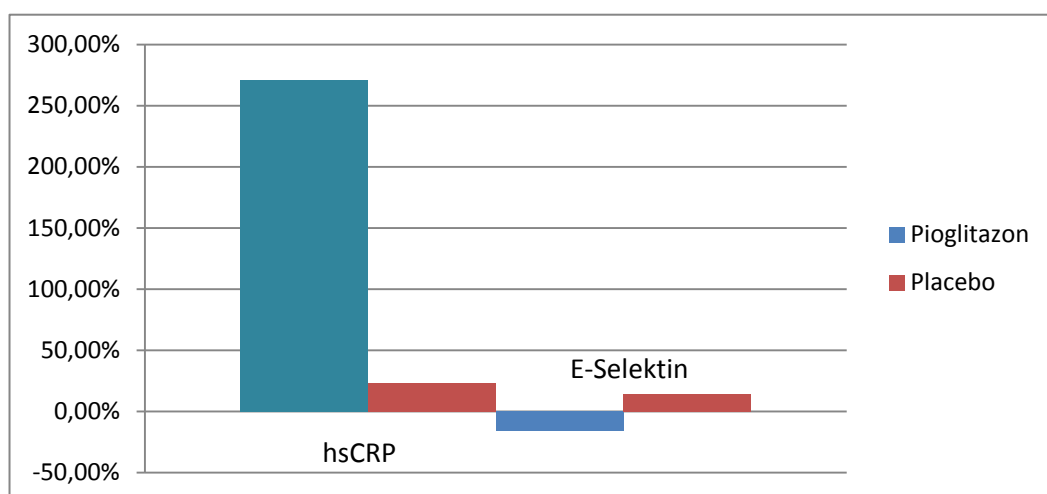


Abbildung 3: Prozentualer Unterschied der Laborwerte (hs-CRP und E-Selektin) im Vergleich beider Gruppen

Tabelle 15: Mittelwert und Standardabweichung der Serumkonzentration von MPO und Matrix-Gla-Protein beider Studienarme im zeitlichen Verlauf (*: p<0,08 vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Myeloperoxidase (MPO) (ng/ml)	75,17 ± 84,72	59,93 ± 53,10	44,81 ± 28,36	52,86 ± 41,10*
Matrix-Gla- Protein (nmol/l)	14,80 ± 6,98	14,92 ± 5,73	14,83 ± 7,67	13,43 ± 6,94

Wie aus der Tabelle ersichtlich, konnte gezeigt werden, dass sich der Plasmaspiegel von Myeloperoxidase während der Studie in dem Pioglitazonarm um 20,28% gegenüber der Kontrollgruppe, welche nur ein Placebomedikament erhielt, sank. In dieser Gruppe stieg die Konzentration um 17,97% (p< 0,08) im Laufe der sechs Monaten an.

Die Konzentration des Matrix-Gla-Proteins ist in der Experimentalgruppe minimal gestiegen (0,83%), in der Kontrollgruppe hingegen um 9,44% gesunken.

Tabelle 16: Mittelwert und Standardabweichung der MCP-1- und MMP-9-Konzentration beider Studienarme im zeitlichen Verlauf

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
MCP-1 (pg/ ml)	566,44 ± 115,37	556,44 ± 125,74	640,56 ± 176,59	940,57 ± 931,12
MMP-9 (ng/ ml)	678,67 ± 366,82	767,81 ± 467,66	814,79 ± 488,49	1008,63 ± 565,25

Die nahezu gleichgebliebene Konzentration von MCP-1 in der Pioglitazon-Gruppe unterscheidet sich deutlich von der innerhalb der Kontrollgruppe, in der einen Anstieg von 46,83% zu verzeichnen war.

Die zwar nicht signifikant gestiegene Konzentration von MMP-9 bei den Studienteilnehmern unter Gabe von Pioglitazon um 13,13% war im Vergleich jedoch geringer als die Steigerung in der Kontrollgruppe mit einem Wert von 23,79%.

Tabelle 17: Mittelwert und Standardabweichung (*: p<0,08 vs. Startwerte)

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Cholesterin (mg/dl)	189,93 ± 58,36	178,89 ± 49,32	172,73 ± 36,71	159,73 ± 45,30
HDL-Cholesterin (mg/dl)	32,05 ± 8,75	31,33 ± 8,72	33,59 ± 9,04	29,23 ± 8,27
LDL-Cholesterin (mg/dl)	97,95 ± 44,42	89,13 ± 38,36	99,06 ± 37,39	80,73 ± 33,82
Triglyceride (mg/dl)	316,16 ± 207,87	242,39 ± 107,59	241,12 ± 96,26	283,31 ± 152,86*
oxLDL (ng/ml)	78,42 ± 109,13	83,75 ± 112,02	58,66 ± 45,16	69,88 ± 86,15

Der Gesamtcholesterinwert konnte in der Experimentalgruppe um 9,46% reduziert werden und in der placebotherapierten Gruppe um 13,58%. Auch die Konzentration von HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin zeigt in beiden Gruppen dieselbe Tendenz. Die HDL-Konzentration sank in der Kontrollgruppe (12,97%) deutlich stärker als in der Experimentalgruppe (2,24%). Ähnliches war für die LDL-Cholesterinkonzentration zu beobachten: in der placebotherapierten Gruppe sank der Wert um 18,51% und in der Gruppe unter Pioglitazontherapie um 9%. Die Laborwerte der oxLDL-Konzentration zeigten nach sechs Monaten einen Anstieg. Besonders der Spiegel im Kontrollarm zeigte eine Steigerung um 19,13% gegenüber dem Ausgangswert, wohingegen in der Experimentalgruppe nur eine Steigerung von 6,8% zu verzeichnen war.

Die Triglyceride zeigten eine gegenläufige Entwicklung; bei der Experimentalgruppe sank der Spiegel um 23,33%, wohingegen in der Kontrollgruppe die Konzentration mit einer Signifikanz von p<0,08 um 17,5% stieg.

Zusammengefasst ergeben die oben aufgeführten Laborparameter folgende Abbildung:

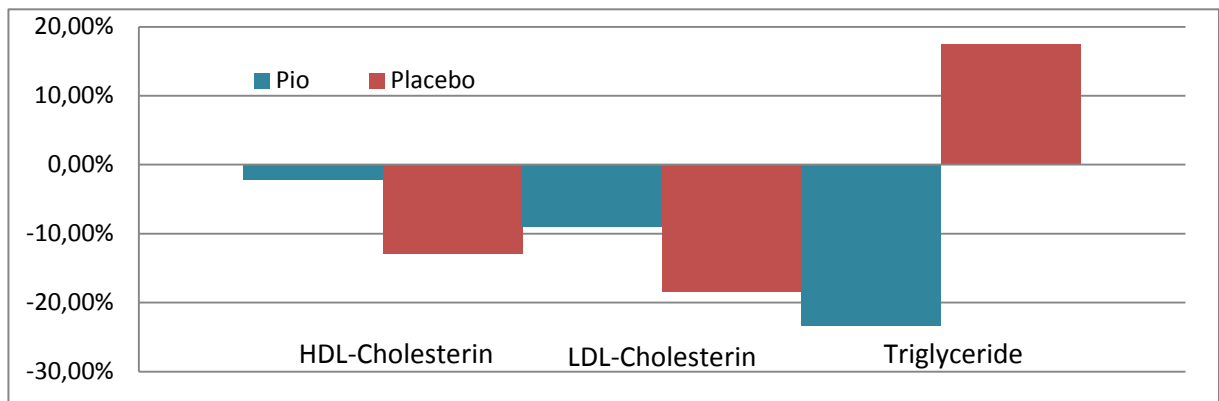


Abbildung 4: Prozentualer Unterschied der Laborwerte im Vergleich beider Gruppen

Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung des NT pro-BNP-Spiegels beider Studienarme im zeitlichen Verlauf

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
NT pro-BNP (pg/ml)	5134,21 ± 8826,09	8086,39 ± 13972,62	5052,24 ± 7353,99	10325,85 ± 16915,18

In beiden Gruppen war der Spiegel von NT pro-BNP angestiegen, wobei ein fast doppelt so starker Anstieg von über 100% in der placebobehandelten Gruppe festzustellen war, dem ein Anstieg um 57,5% seitens des Experimentalarms gegenüberstand.

Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung des Parathormonspiegels beider Studienarme im zeitlichen Verlauf

	Pioglitazon Startwerte	6 Monate	Placebo Startwerte	6 Monate
Parathormon, intaktes (PTHi) / 1-84 PTH (ng/l)	324,74 ± 389,08	237,39 ± 174,63	273,47 ± 177,50	359,08 ± 184,85

Die Entwicklung in den Gruppenarmen innerhalb der sechs Monate zeigte eine gegenläufige Entwicklung: die Konzentrationen bei den Teilnehmern unter Pioglitazontherapie zeigte eine Senkung des Serumspiegels von 26,9%, wohingegen die Patienten unter Placebogabe eine Steigerung von 31,3% aufwiesen.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Sicherheit und der insulinsparenden Wirkung des Antidiabetikums Pioglitazon bei Typ II Diabetikern an Dialyse. Zusätzlich wurden Parameter bestimmt um mögliche pleiotrope Effekte des Pioglitazons nachzuweisen.

Dazu wurden die Probanden in zwei ungefähr gleich große Gruppen unterteilt, eine Vielzahl an Laborparametern über einen Zeitraum von sechs Monaten abgenommen, um im Anschluss einen Vergleich beider Gruppen durchzuführen.

Die Experimentalgruppe erhielt einmal täglich, zusätzlich zu der schon bestehenden Therapie des Diabetes mellitus mit Insulin, das Antidiabetikum, wobei die Kontrollgruppe nur mit Placebo behandelt wurde und somit einen Vergleich zur Standardtherapie darstellen sollte.

4.1 Antidiabetische Wirkung

Die Hauptwirkung des Medikamentes Pioglitazon ist eine antidiabetische Wirkung, weswegen es besonders bei Diabetes mellitus Typ II eingesetzt wird. Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Senkung des Glukosespiegels durch das Medikament nachgewiesen werden. Die Patienten der Kontrollgruppe haben durch ihr herkömmliches Therapieschema ihren Blutzucker mit der Injektion von Insulin im Normbereich zu halten versucht. Bei Betrachtung der einzelnen Parameter wurde deutlich, dass in diesem Studienarm keine signifikante Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage vorlag. Der Glukosespiegel lag z.B. vor Beginn der Studie oberhalb des empfohlenen Normwerts und stieg in den folgenden sechs Monaten um 3,08% an. Ebenfalls bestätigten die Ergebnisse des Blutzuckerlangzeitwertes eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung in dieser Gruppe. Demgegenüber war in der Experimentalgruppe bei beiden Laborwerten eine deutliche Verbesserung zu dokumentieren.

Die benötigte tägliche Insulindosis lag zu Beginn der Studie höher als die zum Ende benötigte. Diese Senkung zeigte ein signifikantes Ergebnis. Da nur die tägliche Insulindosis durch die Probanden reduziert werden konnte, jedoch die gemessenen

Blutwerte einen höheren Insulinbedarf widerspiegeln, kann davon ausgegangen werden, dass die Probanden scheinbar ihren täglichen Insulinbedarf reduziert haben, obwohl weiterhin ein hoher Glukosegehalt im Blut vorlag und die Senkung des Bedarfs an Insulin sich demnach als Fehleinschätzung erweist. Hingegen war innerhalb der Pioglitazongruppe eine Senkung um 25,59% der Glukosekonzentration durch die zusätzliche orale antidiabetische Medikation zu verzeichnen. Der positive Effekt auf den Glukosespiegel wirkte sich deutlich auf die HbA1c-Konzentration aus, die in der Folge um 8,08% ($p < 0,01$) sank. Auch konnte die tägliche Insulindosis durch die zusätzliche antidiabetische Wirkung des Medikaments bei der Experimentalgruppe um 35,44% reduziert werden. Daraus lässt sich folgern, dass durch die orale medikamentöse zusätzliche Therapie bei Diabetikern mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine Verbesserung der Einstellung der Glukosekonzentration im Blut zu erzielen ist und dadurch ein nahezu normwertiger HbA1c-Wert erreicht werden konnte. Ebenfalls konnte die benötigte tägliche Insulindosis reduziert werden. Die Belastung des gesamten Körpers durch das Überangebot von Glukose ist somit reduziert, was wiederum mit hoher Wahrscheinlichkeit die Komplikationsrate der Folgeerkrankungen durch den dauerhaft erhöhten Glukosespiegel verringert und somit das Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundenen Folgeerkrankungen verlangsamt.

Die oben beschriebene signifikante Senkung der Blutglukose bei der Experimentalgruppe hat ebenfalls zur Folge, dass durch den niedrigeren Spiegel auch weniger Insulin durch die beta-Zellen des Pankreas produziert wird, da keine Überstimulation mehr vorliegt. Der Vergleich zeigte eine Senkung des Insulins um 23,49% in der Pioglitazongruppe im Gegensatz zur Placebogruppe, in der eine Steigerung der Insulinproduktion von 32,54% zu verzeichnen war. In der Experimentalgruppe befand sich die Insulinkonzentration zwar noch nicht wieder im normwertigen Bereich, jedoch ist zu vermuten, dass sich die Pankreaszellen deutlich regenerieren werden. Auch ergibt sich durch die verbesserte Stoffwechsellage eine mögliche Verschiebung des anabolen Stoffwechsels in katabole Richtung, was eine positive Wirkung auf die Lipolyse hat.

Ein eindeutiges Zeichen für die vorhandene Funktion des Pankreas ist der signifikant gestiegene Spiegel des C-Peptids um 23,45% ($p < 0,08$) und des Proinsulins (11,78%),

welches auch ein Zeichen der Minimierung des oxidativen Stress der Zellen ist, wodurch eine Regeneration ermöglicht wird. Ein Anstieg beider Parameter lag ebenfalls in der Kontrollgruppe vor.

Der um knapp 80% gestiegene Adiponectinspiegel ($p < 0,01$) weist auf die gestiegene Sensitivität des Gewebes gegen Insulin hin und untermauert die Annahme, dass durch das Medikament die Spätfolgen des Diabetes mellitus verringert werden. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass durch eine höhere Konzentration des Hormons eine bessere antiatherogene Wirkung erreicht wird.

Die Steigerung der Insulinempfindlichkeit wird ebenfalls durch die gesunkenen Fetuin A-Wert in der Experimentalgruppe bestätigt. Auch wenn die Reduktion der Konzentration von 6,88% sehr gering war, müssen die ganzheitlich positiven Effekte des Medikaments in Rechnung gestellt werden. Während die Entwicklung in allen beobachteten Bereichen des diabetischen Stoffwechsels eine Besserung gegenüber den Startwerten zeigte, konnte diese Tendenz nicht in der der Kontrollgruppe beobachtet werden. Die um 6,35% gefallene Konzentration des Gesamteiweißes in der Experimentalgruppe, lässt sich durch die Reduktion von Insulin erklären, da dieses ein anaboles Hormon ist und die Synthese der Eiweiße stimuliert ($p < 0,05$). Im Pioglitazonarm lag wie zuvor beschrieben eine deutliche Reduktion der Insulinserumkonzentration wie auch der täglichen Insulininjektion vor, so dass die Reduktion der Gesamteiweiße als eine zusätzliche Bestätigung für die vorliegende Verbesserung der Stoffwechsellage angesehen werden kann. Der Verlust an Proteinen in der Experimentalgruppe (4,03%) war nicht signifikant und kann die Folge der Dialysetherapie sein oder durch eine natürliche Schwankung erklärt werden.

4.2 Pleiotrope Effekte

4.2.1 Verbesserung der Surrogatmarker für Arteriosklerose

Um eine mögliche Verbesserung durch Pioglitazon auf die arteriosklerotische Situation zu untersuchen, wurden im Serum Laborparameter wie E-Selektin, MCP-1, Parathormon, hsCRP, Myeloperoxidase, Matrix-Gla-Protein und MMP-9 bestimmt und im Anschluss verglichen. Das schon im oberen Abschnitt erwähnte Hormon

Adiponectin, zeigt eine positive Wirkung auf die arteriosklerotische Entwicklung, indem es durch seinen erhöhten Spiegel auch eine bessere antiatherogene Wirkung auf den Körper ausüben kann.

E-Selektin und MCP-1 wurde in höheren Konzentrationen in arteriosklerotischen Läsionen nachgewiesen, deshalb würde eine Senkung der Serumkonzentration gleichzeitig für eine Regression von vorliegenden Plaques im Gefäßsystem sprechen. Dieses konnte bei den Probanden der Experimentalgruppe festgestellt werden. Die signifikante Senkung von E-Selektin (mehr als 16%) in der Pioglitazongruppe zeigt somit eine deutliche Verbesserung der vaskulären Situation mit zusätzlicher Regression der arteriosklerotischen Plaques. Dabei ist festzuhalten, dass in der Kontrollgruppe keine Reduktion der Konzentration vorlag, sondern lediglich eine Steigerung von 14,73%, die nicht als signifikant angesehen werden kann. Weiterhin konnte eine minimale Senkung beim MCP-1 gegenüber dem Basiswertes (-1,69%) erreicht werden. Bei der Kontrollgruppe lag jedoch auch ein um mehr als 46% gesteigener Serumspiegel von MCP-1 vor. Die Myeloperoxidase sank um 20% in der Experimentalgruppe, was ebenfalls ein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der arteriosklerotischen Situation ist bzw. als eine Stabilisierung der vorhandenen Plaquesituation gedeutet werden kann.

Ein indirektes Maß für die Verbesserung der Arteriosklerose ist der Rückschluss auf die verbesserte Ausscheidung von Phosphat durch das Parathormon. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten kommt es zur Hyperphosphatämie durch Rückresorption im proximalen Tubulus, woraufhin die Parathormonsynthese stimuliert wird. Eine Reduktion des Parathormons ist somit ein indirektes Zeichen für eine verbesserte Ausscheidung von Phosphat. Dadurch sind weniger Phosphationen, die Komplexe mit Calcium bilden und somit zur Arteriosklerose führen können, im Blut nachweisbar. In der Pioglitazongruppe lag zu Beginn der Studie ein signifikant erhöhter Parathormonspiegel vor, der während der Dauer von sechs Monaten um 26,9% gesenkt werden konnte. Die Kontrollgruppe zeigte auch hier eine Verschlechterung bzw. Erhöhung von 31,3% gegenüber dem Ausgangswert. Auch die signifikante ($p < 0,08$) Steigerung der Serumkonzentration von MPO bei der Kontrollgruppe um 17,97% sowie die oben beschriebene Veränderung der Adiponectin-, E-Selektin- und MCP-1-Konzentration, deuteten auf eine Verschlechterung der kardiovaskulären Situation hin, was zusätzlich noch durch die Bestimmung der Konzentration des Matrix-Gla-Proteins

verifiziert wird. Das Matrix-Gla-Protein sowie Fetuin A wirken der Arteriosklerose entgegen und sind somit anticalcinogen. Die Konzentration von Matrix-Gla-Protein war unter Pioglitazon nur minimal angestiegen (+0,83%), jedoch in der Kontrollgruppe um 9,44% gesunken, was für eine geringere anticalcinogene Wirkung spricht.

Das Matrix-Gla-Protein benötigt zur Aktivierung Vitamin-K, um seine anticalcinogene Wirkung zu entfalten. Eine Vitamin-K-Gabe sollte bei Patienten angestrebt werden, wenn es durch einen Mangel bedingt zu einer geringen Aktivierung kommt. Jedoch sollte eine Therapie mit Vitamin-K individuell diskutiert werden, da durch eine Substitution ebenfalls eine vermehrte Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, und X eintritt und so ein höheres Thromboserisiko besteht. Jedoch ist bei der geringen Steigerung der Konzentration von Matrix-Gla-Protein eher von einer physiologischen Schwankung der Konzentration auszugehen, da der Mittelwert nach drei Monaten bei 15,04 nmol/l ($\pm 7,15$) lag und somit zu diesem Zeitpunkt höher war, als am Ende des Untersuchungszeitraums.

Alle diese Parameter deuten auf eine Regression der Arteriosklerose in der Experimentalgruppe hin. Da in der Kontrollgruppe bei keinem der Parameter eine signifikante positive Veränderung nachgewiesen werden konnte, kann hier von keiner Regression gesprochen werden.

Allerdings zeigten einige Laborwerte Gegenteiliges an. Der Fetuin A-Spiegel, der wie oben beschrieben in einer erhöhten Konzentration eine anticalcinogene Wirkung zeigt, sank in beiden Gruppen, was für die Gefäßsituation keine Verbesserung darstellte, jedoch, wie Studien gezeigt haben, ein Zeichen für die Senkung der Insulinresistenz in der Peripherie ist. Das hochsensitive CRP stieg besonders eindrücklich in der Experimentalgruppe mit einer Signifikanz von $p < 0,08$ an, wodurch die vorher sehr niedrigen Ausgangswerte ($\bar{x} = 5,54$ mg/l) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 13,45 mg/l nach der Studie deutlich über den Werten der Placebogruppe lagen. Der schon vor der Studie in beiden Gruppen gemessene Wert lag somit über der Norm und indizierte für beide Gruppen ein erhöhtes Risiko, an einem Myokardinfarkt, Apoplex oder sonstigen Gefäßverschlüssen zu erkranken. Auch wenn die Gesamtsituation durch die Gabe von Pioglitazon verbessert wurde, zeigte dieser Wert eher eine Verschlechterung der Gefäßsituation an.

Auch das oxLDL, welches in besonders hoher Konzentration in arteriosklerotischen

Läsionen nachgewiesen wird, stieg um 6,8% im Experimentalarm. Dieser Anstieg war dabei deutlich geringer, als der in der Probandengruppe unter Placebothherapie, in der ein Anstieg von 19,13% zu beobachten war. Auch diese Veränderung weist auf eine Verschlechterung der Gefäßsituation hin, wobei auch hier diskutiert werden sollte, ob Pioglitazon eventuell den Prozess verlangsamt.

4.2.2 Wirkung auf die Dyslipidämie

Die Wirkung von Pioglitazon auf die Dyslipidämie zeigte eine Reduktion der Konzentration von Cholesterin, LDL und den Triglyceriden, allerdings kann dieses Ergebnis mit keiner eindeutigen Signifikanz belegt werden. Die zunächst minimal erscheinende Reduktion (um 23,33%) der Triglyceride im Blut, bei der die gemessenen Konzentrationen immer noch über dem Normwert von < 200 mg/dl lagen, muss mit dem Ergebnis der Kontrollgruppe verglichen werden. Die signifikante Veränderung der Triglyceride in dieser Gruppe zeigte dabei eine Steigerung um 17,5%. Besonders eindrücklich bei diesem Vergleich waren die Unterschiede zwischen den Startwerten. Die Experimentalgruppe begann die Studie mit extrem hohen Werten und fand sich nach sechs Monaten im Bereich der Startwerte der Kontrollgruppe wieder, bei der die Entwicklung über die Dauer der Studie hinweg genau gegenläufig verlief. Der Verlauf der HDL-Konzentration kann als natürliche Schwankung gedeutet werden, da die Konzentrationen schon vor Beginn der Studie unterhalb des Sollwertes lagen. Im Vergleich beider Gruppen deutet die Verschlechterung der Konzentration von 2,24% in der Experimentalgruppe gegenüber dem Wert von 12,97% der Kontrollgruppe darauf hin, dass die krankheitsbedingte Verschlechterung des Blutwertes durch Pioglitazon eventuell verlangsamt wird. Damit kann die Wirkung auf den PPA- α -Rezeptor zwar nicht bestätigt, aber auch nicht eindeutig ausgeschlossen werden, da eine leichte Senkung der LDL-Cholesterinwerte, der Triglyceride und eine im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich geringere Verschlechterung der HDL-Konzentration vorlag. Der minimale Anstieg der oxLDL-Werte musste dokumentiert werden, wobei zum einen in beiden Gruppen der Wert nach sechs Monaten noch im Normbereich (< 260 ng/ml) lag und auch hier die Verschlechterung um ca. 20% in der Kontrollgruppe deutlich gravierender als die um 6,8% in der Experimentalgruppe war. Die bereits in der Literatur nicht beschriebene Wirkung auf die Cholesterinkonzentration im Blut konnte

leider auch in dieser Studie nicht gezeigt werden, wobei in beiden Gruppen eine Reduktion des Cholesterinwerts zu dokumentieren war.

4.2.3 Auswirkung auf das kardiologische Outcome

Wie zuvor beschrieben kann eine erhöhte Konzentration von Myeloperoxidase eine instabile KHK anzeigen, weswegen der gesunkene Spiegel innerhalb der Pioglitazongruppe den Schluss zulässt, dass das Risiko der Probanden, in naher Zukunft einen Myokardinfarkt zu erleiden, deutlich geringer ist als zu Beginn der Studie. Im Vergleich dazu zeigte die Kontrollgruppe, bei der eine Steigerung ihrer MPO-Konzentration um 17,97% zu verzeichnen war, eine deutliche Erhöhung des Risikos. Ausgehend von den Relaxinwerten scheint sich die kardiale Belastungssituation der Probanden in der Experimentalgruppe hinsichtlich der Druckbelastung des Myokards verschlechtert zu haben. Relaxin fand sich in hohen Konzentrationen bei einer erhöhten Belastung der Ventrikel, wodurch es infolge einer Stimulation der Myokardzellen zu Sezernierung von Relaxin kommt; die Probanden der Pioglitazon- wie auch der Placebogruppe lieferten diesbezüglich auffällige Beobachtungswerte.

Das E-Selektin war der einzige Laborparameter, welcher signifikant, ($p < 0,01$) um 16,27% im Experimentalarm, sank und somit eine geringere endotheliale Dysfunktion nach der Therapie anzeigt. In der Kontrollgruppe war ein Anstieg von 14,73% zu verzeichnen.

Auch der Spiegel im Serum von Angiotensin sank um 16,76% in der Experimentalgruppe, wodurch die stimulierende Wirkung des Hormons auf die Aldosteronsynthese deutlich vermindert wird und entsprechende mögliche Auswirkungen des chronisch erhöhten Spiegels wegfallen. Wie zu Beginn beschrieben kam es bei Patienten mit chronisch erhöhten Aldosteronkonzentrationen zur Fibrosierung von Myokard und Niere, die zum Versagen der Organe führen. In der Kontrollgruppe konnte hingegen nur eine Konzentrationssteigerung beobachtet werden. Ob dieser anfängliche positive Eindruck der Entwicklung verworfen werden muss, ist unter der Betrachtung der NT pro-BNP-Werte fraglich. Das NT pro-BNP stieg in beiden Gruppen um mehr als die Hälfte an, in der Kontrollgruppe sogar um mehr als 100%. Dieses relativ neu entdeckte Peptid zeigt in anderen Studien eine besonders hohe Sensitivität gegenüber kardialer Belastung und kann deswegen sowohl zur Diagnostik,

zur Prognose als auch zur Erfolgskontrolle genutzt werden. In Anbetracht dieser Tatsachen muss davon ausgegangen werden, dass die erhoffte positive Wirkung von Pioglitazon auf das kardiale Outcome in der kurzen Testphase nicht bestätigt werden konnte, wobei dieses Ergebnis keine Signifikanz besitzt. Trotzdem geben die ermittelten Werte einen Hinweis auf eine Verlangsamung des Prozesses durch die Wirkung des Pioglitazons, jedoch kann nicht von einer definitiven Wirkung gesprochen werden, da die Signifikanz nicht gegeben ist.

Durch den Laborparameter Matrix-Metalloproteinase-9 konnte in Versuchen mit Mäusen die atherogene Wirkung des Enzyms bestätigt werden. In beiden Gruppen war ein Anstieg des Wertes zu dokumentieren, auch wenn in der Kontrollgruppe eine deutlich markantere Verschlechterung (23,79%) als in der Experimentalgruppe vorlag (13,13%). Durch die stimulierende Wirkung des Enzyms kommt es zur Hypertrophie der Gefäßwand mit zusätzlicher Migration der Muskelzellen, die zu einer Stenose führen, so dass auch diese Entwicklung auf eine Verschlechterung der Gefäßsituation hinweist. Zwar kann diese Hypothese nicht signifikant belegt werden, doch zeigte die Veränderung der Laborwerte, dass die Verschlechterung unter Pioglitazon deutlich langsamer als in der Kontrollgruppe fortschreitet.

4.2.4 Reduktion des oxidativen Stresses

Die oxidative Belastung des Gewebes wurde in der Studie mittels des Carbonyl-Proteins als einem direkten Marker bestimmt. Die Probanden der Experimentalgruppe unter Pioglitazon wiesen einen Anstieg um 24,3% der Werte mit einer Signifikanz von 0,08 auf. Dieses Ergebnis indiziert eine deutliche Verschlechterung der Gewebesituation. Ein leichter, nicht signifikanter Anstieg konnte auch in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden, allerdings mit einem deutlich geringeren Wert (2,97%). Da ein geringerer Anstieg in der Kontrollgruppe eher als Schwankung zu bewerten ist, muss die dramatische Verschlechterung innerhalb der Experimentalgruppe als Reaktion auf das Pioglitazon gewertet werden.

5. Zusammenfassung

Durch die Studie konnte eine hervorragende Wirkung des Medikaments Pioglitazon bei dialysepflichtigen Typ II-Diabetikern gezeigt werden. Die diabetische Stoffwechsellage konnte eindeutig positiv beeinflusst werden. Das Medikament wurde ohne gravierende Nebenwirkungen eingesetzt und dabei konnte eine Reduktion der täglichen Insulindosis erreicht werden. Die pleiotropen Effekte von Pioglitazon sind jedoch nur in geringem Umfang in dieser kurzen Testphase nachzuweisen gewesen. Durch die bessere Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage kann jedoch davon ausgegangen werden, dass das Auftreten von Folgeerscheinungen der Grunderkrankung verzögert wird. Für eine optimale Therapie des Diabetes und der daraus resultierenden zusätzlichen Prophylaxe von Spätkomplikationen wird in der Literatur eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage empfohlen. Einer der dafür in Frage kommenden Parameter ist Glukose, deren Wert in der Experimentalgruppe signifikant um mehr als 25% gesenkt werden konnte, was eine eindeutige Verbesserung darstellt. Daneben sollte auch der Langzeitwert HbA1c diese Tendenz zeigen, da nur durch einen dauerhaft gesenkten Glukosespiegel im Blut eine gute diabetische Stoffwechsellage erzielt werden kann. Auch dieser Wert zeigte in der Experimentalgruppe eine deutliche Verringerung und somit eine nahezu normoglykämische Stoffwechsellage an.

Darüber hinaus wirkt die erhöhte Konzentration von Adiponektin in der Pioglitazongruppe ebenfalls antidiabetisch und erhöht die Insulinempfindlichkeit im Gewebe.

Die arteriosklerotische Situation zeigt zwar bei den einzelnen Parametern im Vergleich nur eine minimale Verbesserung oder Stagnation der Werte bei den Probanden unter Pioglitazontherapie an, jedoch besitzen die meisten Parameter keine Signifikanz. Nur bei der Konzentration von E-Selektin kann von einer signifikanten Veränderung in Form einer positiven Wirkung auf eine vorliegende Arteriosklerose gesprochen werden. Jedoch muss ebenso auch die signifikante Erhöhung des hs-CRPs in Betracht gezogen werden, die auf eine Verschlechterung der kardiovaskulären Situation hindeutet. Demnach ist keine eindeutige Aussage über eine Veränderung des Risikos eines vaskulären Ereignisses im Rahmen der Therapie möglich.