

**LANGTIDSRESULTATER ETTER KOMBINERT
NYRE-PANKREAS- OG NYRETRANSPLANTASJON
HOS PERSONER MED TYPE 1-DIABETES**

En pilotstudie

Helene K hler H vik



Hovedfagsoppgave ved Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskaplige fakultet

Universitet i Oslo

Høsten 2007

**LANGTIDSRESULTATER ETTER KOMBINERT NYRE-
PANKREAS- OG NYRETRANSPLANTASJON HOS
PERSONER MED TYPE 1-DIABETES**

En pilotstudie

Helene Køhler Høvik

**Hovedfagsoppgave ved Avdeling for farmasøytisk biovitenskap
Farmasøytisk institutt, Universitet i Oslo**

Veiledere:

Trond Jenssen, overlege professor dr. med.

Anders Åsberg, professor dr. Cand. scient

Utført ved

Nyrefysiologisk Laboratorium

Medisinsk Avdeling

Rikshospitalet

Oslo

FORORD

Da var siste punktum satt og hovedfagsoppgaven min er klar for innlevering. Det har vært et spennende år hvor jeg har lært veldig mye og har fått mange nye og uventede erfaringer. Jeg vil gjerne takke alle som bidratt og hjulpet meg med denne hovedfagsoppgaven, og en ekstra stor takk til:

Alle pasientene som stilte opp og gjorde studien mulig å gjennomføre.

Overlege Trond Jenssen, Medisinsk avd. Rikshospitalet, for god oppfølging, faglig veiledning og alltid godt humør.

Professor og seksjonsoverlege Anders Hartmann, Medisinsk avd. Rikshospitalet, som deltok i planleggingen av studien og innkalling av pasienter.

Professor Anders Åsberg, Avdeling for farmasøytisk biovitenskap Farmasøytisk Institutt, for god veiledning med Laser Doppler og hjelp under skriveprosessen.

Bioingeniørene Janicke Narverud og Kirsten Lund, Nyrefysiologisk laboratorium Rikshospitalet, for all praktisk hjelp og veiledning under undersøkelsene.

Bioingeniør Kristin Godang, Endokrinologisk laboratorium Rikshospitalet, for hjelp med biokjemisk analyse.

Alle bioingeniørene på Nyrefysiologisk laboratorium Janicke Narverud, Kirsten Lund, Jean Stenstrøm og Els Breistein for hjelp med praktiske ting på labben og hyggelige matpauser.

Szilveszter og Henrik for hjelp og gode råd under skrivingen av oppgaven i Forvalterboligen.

Til slutt vil jeg takke familie, venner og kjæresten min, som har fulgt med og støttet meg gjennom året som har gått.

Oslo, november 2007

Helene Køhler Høvik

INNHALDSFORTEGNELSE

FORKORTELSER	8
SAMMENDRAG	10
1. INTRODUKSJON	12
1.1 TYPE 1-DIABETES MELLITUS	12
1.1.1 Komplikasjoner	13
1.2 MIKROVASKULÆRE KOMPLIKASJONER	13
1.2.1 Retinopati	13
1.2.2 Nevropati	14
1.3 NEFROPATI	14
1.3.1 Metabolske og genetiske risikofaktorer for nefropati	14
1.3.2 Avanserte glykerte endeprodukter (AGE)	15
1.3.3 Patogenese for nefropati	15
1.4 MAKROVASKULÆRE KOMPLIKASJONER	16
1.4.1 Arteriosklerose	16
1.4.2 Arteriosklerose og diabetes	17
1.4.3 Arteriell stivhet	18
1.4.4 Endotel dysfunksjon	18
1.5 TRANSPLANTASJON	19
1.5.1 Nyretransplantasjon	19
1.5.2 Nyre- pankreastransplantasjon	19
1.6 STUDIENS HENSIKT	20
2. MATERIALE OG METODE	22
2.1 PASIENTER	22
2.2 STUDIEDESIGN	22
2.3 ORAL GLUKOSEBELASTNING	23
2.3.1 Metode	23
2.3.2 Praktisk prosedyre	23
2.4 GLOMERULÆR FILTRASJONSHASTIGHET (GFR)	23
2.4.1 Metode	23

2.4.2	Praktisk prosedyre	24
2.4.3	Beregninger	24
2.5	ARTERIELL STIVHET	24
2.5.1	Metode	24
2.5.2	Praktisk prosedyre	24
2.5.3	Beregninger	25
2.6	MIKROVASKULÆR ENDOTELFUNKSJON	26
2.6.1	Laser Doppler	26
2.6.2	Iontoforese	26
2.6.3	Endotelavhengig vasodilatasjon	27
2.6.4	Reaktiv hyperemi test	27
2.6.5	Praktisk prosedyre	27
2.6.6	Beregninger	28
2.7	HYPERINSULEMISK EUGLYKEMISK CLAMP (HEC)	31
2.7.1	Metode	31
2.7.2	Praktisk prosedyre	31
2.7.3	Beregninger	32
2.8	PRØVETAKING	32
2.8.1	Blod	32
2.8.2	Urin	33
2.8.3	Blodtrykk	33
2.9	BIOKJEMISKE ANALYSER	33
2.9.1	Analyse av frie fettsyrer	33
2.10	SF-36	34
2.11	STATISTIKK	34
3.	RESULTATER	36
3.1	PASIENTER	36
3.2	ORAL GLUKOSEBELASTNING	38
3.3	ARTERIELL STIVHET	40
3.4	MIKROVASKULÆR ENDOTELFUNKSJON	40
3.5	HYPERINSULEMISK EUGLYKEMISK CLAMP	41
3.6	SF-36	41
3.7	KORRELASJONSANALYSER	42

4. DISKUSJON	45
REFERANSER	53

APPENDIKS A – studien

I	Brev fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk	59
II	Brev til Regional komité for medisinsk forskningsetikk, med vedlegg	60
III	Svar fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk	63
IV	Studieprotokoll	64
V	Pasientinformasjon til nyre- pankreastransplanterte	70
VI	Pasientinformasjon til nyretransplanterte	73
VII	Samtykkeerklæring	76
VIII	Informasjon og samtykkeerklæring om biobank	77

APPENDIKS B – undersøkelsene

I	Flytskjema for studien	79
II	Insulininfusjon hos type 1-diabetes-pasienter som skal til insulin-glukose-clamp	80
III	Skjema for glukosebelastning nyre- pankreastransplanterte (OGTT)	81
IV	Skjema for glomerulær filtrasjonshastighet (GFR)	82
V	Formler benyttet i beregningen av GFR	83
VI	Skjema for Laser Doppler – pasientlogg	84
VII	Skjema for hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC)	85
VIII	Prøveopparbeidelse	86
IX	SF-36 spørreskjema	88
X	SF-36: inndeling i åtte områder	91

APPENDIKS C – individuelle data

I	Demografiske data	92
II	Kroppsmål	93
III	Blod- og urinprøver	94
IV	Oral glukosebelastning	96
V	Arteriell stivhet og mikrovaskulær endotelfunksjon	97
VI	Hyperinsulemisk euglykemisk clamp	98
VII	SF-36	99

FORKORTELSER

ACh	acetylkolin
AGE	avanserte glykerte endeprodukter
AIx	augmentation index
ALAT	alanin amino transferase
ASAT	aspartat amino transferase
AU	arbitrære enheter
AUC	areal under kurven
AV	arteriovenøs
BMI	kroppsmasse indeks
CMV	cytomegalovirus
CRP	C-reaktivt protein
CV	variasjonskoeffisient
DBP	diastolisk blodtrykk
EDTA	etylendiamintetraeddiksyre
EKG	ekkokardiografi
FFA	frie fettsyrer
GDR	glucose disposal rate
GFR	glomerulus filtrasjons rate
Hb	hemoglobin
HbA _{1C}	glykosylert hemoglobin
HDL	high density lipoprotein
HEC	hyperinsulemisk euglykemisk clamp
HRQL	health related quality of life
ISI	insulin sensitivitets indeks
LD	laser doppler
LDL	low density lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Na	natrium
NaCl	natriumklorid
NO	nitrogenmonoksid
OGTT	oral glukosetoleranse test
Peak	maksimal flux-verdi for blodperfusjon

PORH	postokklusiv reaktiv hyperemi
PTH	paratyreoideahormon
PWA	puls wave analysis
PWV	puls wave velocity
Rh	reaktiv hyperemi
SBP	systolisk blodtrykk
SD	standard avvik
TG	triglyserider
Tx	transplantasjon
VLDL	very low density lipoprotein
w/h-ratio	liv/hofte ratio
WHO	verdens helse organisasjon

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Personer med diabetes er utsatt for diabetiske senkomplikasjoner blant annet på grunn av hyperglykemi. Mikrovaskulære komplikasjoner, som retinopati, nevropati og nefropati er direkte relatert til hyperglykemi. Makrovaskulære komplikasjoner, som er relatert til arteriestivhet og arteriosklerose, forekommer i tillegg. Hensikten med denne studien var å undersøke i en pilotundersøkelse om diabetiske senkomplikasjoner er mindre uttalt hos nyre-pankreastransplanterte pasienter med type 1-diabetes som har hatt normoglykemi i 9 – 16 år, sammenlignet med nyretransplanterte pasienter med type 1-diabetes og eksogen insulinregulering.

Metode

Åtte nyre- pankreastransplanterte og åtte nyretransplanterte pasienter med type 1-diabetes, de sistnevnte hadde fått nyre donert fra familiegiver, deltok i studien. Samtlige hadde fått sine organer transplantert for mer enn 9 år siden. Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ble estimert innen 6 måneder etter tx og ved dagens oppfølgingsundersøkelse. Det ble tatt blodprøver, urinprøve og målt blodtrykk første undersøkelsesdag. Nyrefunksjon (GFR) ble også undersøkt som plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA, og arteriestivhet ble målt med et SpygmoCor[®]-instrument samme dag. I tillegg ble det gjennomført en oral glukosebelastning (oral glucose tolerance test, OGTT) på de nyre- pankreastransplanterte for å undersøke glukosetoleransen. Andre undersøkelsesdag ble mikrovaskulær endotelfunksjon målt med Laser Doppler på acetylkolin-stimulert vasodilatasjon og postokklusiv reaktiv hyperemi. Glukose disposal rate (GDR) og insulinfølsomhet ble beregnet etter en totimers hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC).

Resultat

Nyre- pankreastransplanterte hadde signifikant bedre $\text{HbA}_{1\text{C}}$, ^{51}Cr -EDTA clearance og arteriestivhet, målt som augmentasjonsindeks (AIx), enn de nyretransplanterte. Estimert GFR var i utgangspunktet høyere hos de nyre- pankreastransplanterte like etter transplantasjonen (57 ± 9 vs. 45 ± 12 ml/min/1,73m², $p=0,035$), og holdt seg høyere ved oppfølgingsundersøkelsen (52 ± 25 vs. 34 ± 9 ml/min/1,73m²). Endringene var ikke signifikant forskjellige gruppene i mellom. Ved oral glukosebelastning hadde de nyre-pankreastransplanterte hadde en god insulin- og C-peptid- respons og et forventet fall i

glukagon og frie fettsyrer etter glukosebelastningen. ACh-stimulert vasodilasjon var numerisk bedre i gruppen med nyre- pankreastransplanterte enn i gruppen med nyretransplanterte, men forskjellen var ikke signifikant. Peak etter postokklusiv reaktiv hyperemi var bedre i gruppen med nyretransplanterte, men heller ikke her var det statistisk signifikans.

Konklusjon

Nyre- pankreastransplanterte diabetespasienter har normal glukosemetabolisme vurdert ut fra en oral glukosebelastning og HbA_{1C}-målinger, men også uttalt insulinresistens. De synes i tillegg å ha mindre uttalt organskade mer enn 9 år etter transplantasjon, sammenlignet med diabetespasienter som kun har fått transplantert nyre. Antallet pasienter er imidlertid for begrenset til å trekke sikre konklusjoner.

1. INTRODUKSJON

1.1 TYPE 1-DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus er definert som abnormal karbohydratmetabolisme i form av hyperglykemi (1). WHO's diagnostiseringskriterier av diabetes og glukosetoleranse er vist som glukoseverdier i fullblod i Tabell 1.1 (2). Vanligvis refereres glukoseverdiene som plasmakonsentrasjoner, og fastende plasmaglukose ≥ 7 mmol/l eller plasmaglukose $> 11,1$ mmol/l 2 timer etter oralt inntak av 75 g glukose er diagnostisk for diabetes¹. Plasmaglukose-nivåene må kunne reproduseres ved ny undersøkelse. Sykdommen skyldes relativ eller absolutt nedsatt insulinsekresjon og varierende grad av insulinresistens i vev (3). Diabetes mellitus, også bare kalt diabetes, kan deles inn i fire hovedtyper:

1. Type 1-diabetes
2. Type 2-diabetes
3. Svangerskapsdiabetes
4. Andre diabetestyper

Tabell 1.1: WHO-kriterier for diagnose av glukosetoleranse og diabetes ved oral glukosetoleransetest (fullblod mmol/l)

	Fastende verdi		2 timers verdi
Diabetes	$\geq 6,1$	eller	$\geq 10,0$
Nedsatt glukosetoleranse	$< 6,1$	og	6,7 – 9,9
Forhøyet fastende glukose	5,6 – 6,0		
Normal glukose toleranse	$< 5,6$	og	$< 6,7$

Diabetes mistenkes dersom en person har klassiske symptomer på hyperglykemi (tørste, polyuri, vekttap), høy fastende eller økt ikke-fastende glukosekonsentrasjon i blodet.

I Norge er det ca 25 000 personer som har type 1-diabetes (4). Utbredelsen av type 1-diabetes varierer i ulike deler av verden, og sykdommen er svært hyppig i Skandinavia. Den kan

¹ I vår studie har vi brukt glukoseverdier i fullblod, ikke i plasma. Korrelerende fullblodverdier er gitt i tabell 1.1 og avsnitt 2.3.

oppstå i alle aldre, men debuterer oftest i ungdomsårene. Type 1-diabetes skyldes insulinmangel på grunn av immunologisk destruksjon av de insulinproduserende β -cellene i pankreas.

Type 1-diabetes behandles med insulin, som er et peptid-hormon. Insulin settes subkutan med sprøyter, ferdig fylte penner eller via en insulinpumpe. Insulinet på markedet i dag er enten humant eller analogt insulin. Det finnes både hurtigvirkende, langtidsvirkende insulin og blandinger av disse.

1.1.1 Komplikasjoner

Målet med behandlingen av type 1-diabetes er å unngå symptomer som skyldes høyt blodsukker, hindre utviklingen av diabetiske senkomplikasjoner, oppnå god livskvalitet og normal livslengde. Pasienter som har hatt diabetes i flere år er utsatt for å få mikro- og makrovaskulære senkomplikasjoner (5). De mikrovaskulære komplikasjonene er retinopati, nefropati og nevropati, og de makrovaskulære (koronar sykdom, hjerneslag) er konsekvensene av økt tendens til arteriosklerose. Risikoen for de forskjellige senkomplikasjonene modifiseres av ulike faktorer, som metabolske (for eksempel blodsukker og kolesterol), blodtrykk, vekstfaktorer, platefunksjon og genetiske faktorer.

1.2 MIKROVASKULÆRE KOMPLIKASJONER

1.2.1 Retinopati

Den viktigste risikofaktoren for utvikling av retinopati er varighet av diabetes sykdommen og dårlig metabolsk kontroll (5;6). Ikke-proliferativ retinopati eller bakgrunnsretinopati er mikroangiopati som affiserer prekapillære arterioler, kapillærer og venyler i netthinnen (7). Det karakteriseres av små mikroaneurismer eller små utposninger på kapillærer og venyler i netthinnen (6). Blødninger fra mikroaneurismene kan forekomme. Proliferativ retinopati er nydannelse av blodårer i netthinnen. De nye blodårene er av dårligere kvalitet enn de opprinnelige og kan derfor gi opphav til blødning inne i øyet, som kan gi utslukket rød refleks og sterkt nedsatt syn på sikt (7).

1.2.2 Nevropati

Den mest vanlige formen for diabetisk nevropati er en perifer, symmetrisk sensorisk nevropati, som gir nedsatt følelse og parestesier i føttene og eventuelt i hendene (6). Nerveskaden kan også ramme enkeltnerver, diabetisk mononevropati, og gi akutte lammelser (8). Kombinasjon av nerveskade og redusert sirkulasjon gjør at mange med diabetes er utsatt for diabetiske fotsår (3). Slike sår gror ofte dårlig, blir langvarige og kan i verste fall føre til amputasjon.

1.3 NEFROPATI

Mikroalbuminuri er det tidligste tegnet på diabetisk nefropati, definert som albuminekskresjon på 30 – 300 mg/døgn, eller albumin/kreatinin-ratio på 3 – 30 mg/mmol i spoturin. Dersom albuminurien øker til mer enn 300 mg/døgn, har pasienten proteinuri, som er forbundet med alvorlig nyreskade. Blant pasienter med mikroalbuminuri er det under halvparten som utvikler diabetisk nefropati, definert som proteinuri $> 0,5$ g/døgn (9). Mikroalbuminuri kan også gå tilbake eller forbli stabil, særlig ved god glykemisk kontroll og antihypertensiv behandling med ACE-hemmer eller angiotensin 2-blokker (5;10). Økning i serumkreatinin skjer først ved uttalt proteinuri (11), og kreatininstigning utover øvre normalgrense skjer først når GFR er redusert med 40 % eller mer. Eldre studier har vist at hos personer med type 1-diabetes vil 20 – 30 % utvikle mikroalbuminuri etter gjennomsnittlig 15 år med diabetes (12). Nyere data viser at forekomsten av mikroalbuminuri og nefropati er fallende i de aller seneste pasientkohortene (13;14).

Nefropati er den diabetiske senkomplikasjonen av mikrovaskulær natur som er assosiert med høyest mortalitet (6). Majoriteten av disse pasientene dør av kardiovaskulær sykdom. Risikoen for kardiovaskulær sykdom er 30 – 40 ganger høyere hos diabetespasienter med nefropati enn hos diabetespasienter uten nefropati (6). Til forskjell fra retinopati øker ikke forekomsten av nefropati med økende varighet av diabetes (15). Dette skyldes at diabetisk nefropati også modifiseres av genetiske faktorer, ikke bare metabolske.

1.3.1 Metabolske og genetiske risikofaktorer for nefropati

Mikrovaskulære komplikasjoner, som diabetisk nefropati, ser ut til å forekomme oftere hos pasienter med dårlig glykemisk kontroll (16-19). $HbA_{1C} < 7 - 7,5$ % er ønskelig for å unngå

disse komplikasjonene, men risikoen for hypoglykemi blir dermed større. Flere studier har vist at god glykemisk kontroll både kan utsette debut av mikrovaskulære komplikasjoner (primær forebygging) og forsinke utviklingen av disse (sekundær forebygging) (5;20). Andre kliniske studier har også vist at intensiv blodsukkerregulering reduserer progresjon av proteinuri i forhold til vanlig behandling (20-22).

Det har vist seg at genetiske risikofaktorer kan være avgjørende for utviklingen av diabetisk nefropati (23;24). Sannsynligheten for å utvikle diabetisk nefropati er større hos pasienter som har søsken eller forelder med diabetisk nefropati (24). Genetisk predisposisjon av hypertensjon ser også ut til å være en risikofaktor for utvikling av diabetisk nefropati (16;18).

1.3.2 Avanserte glykerte endeprodukter (AGE)

AGE dannes ved at glukose bindes irreversibelt til proteiner, lipoproteiner eller nukleinsyrer (25). Hyperglykemi vil føre til akkumulering av AGE i vev. Ved diabetes og spesielt nyresvikt sees en opphopning av glykeringsprodukter og delvis degraderte glykeringsprodukter i plasma og vev, siden det vanligvis er nyrene som fjerner disse (26). Via reseptorer for AGE på leukocytter, endotelceller, fagocytter og andre celler involvert i plakkdannelse, påvirker glykeringsproduktene signalsystemer som stimulerer til aktivering av tumornekrosefaktorer (TNF- α , TNF- β), interleukiner, vekstfaktorer og adhesjonsmolekyler (27). Disse medierer reaksjoner som fører frem til inflammasjon og arteriosklerose.

1.3.3 Patogenese for nefropati

Basalmembranen i glomeruli er den viktigste delen av den glomerulære barrieren som hindrer passasje av makromolekyler, både etter størrelse og ladning (28). Denne membranen har normalt en negativ ladning og liten porestørrelse, og slipper normalt gjennom små mengder albumin, som er negativt ladet. Økt konsentrasjon av glukose i plasma fører til endret osmolaritet og hyperfiltrasjon i glomeruli. Hyperfiltrasjon kan være én av flere mekanismer som bidrar til membranskade. Ved tidlig diabetisk nefropati endres membranens proteoglykaner, spesielt heparansulfat, som endrer ladning fra negativ til positiv, og man får økende albuminlekkasje til tubuli (29). Redusert reabsorpsjon av albumin kan også føre til økt albuminsekresjon. Membranporene ødelegges etter hvert ytterligere og større proteiner slipper gjennom. Glomerulær hypertensjon, som forsterkes når nyrenes autoregulering for trykk og blodfløde opphører helt eller delvis, akselererer den glomerulære skaden.

Når det forekommer proteinuri, har pasienten allerede utviklet avansert nefropati. Blodtrykket fortsetter da å stige (30). Hvis sykdommen får utvikle seg videre, reduseres etter hvert nyrefunksjonen, og pasienten utvikler nyresvikt (31). Våre pasienter hadde utviklet nefropati som for 9 – 16 år siden endte i terminal nyresvikt og behov for nyretransplantasjon.

1.4 MAKROVASKULÆRE KOMPLIKASJONER

Frekvensen av kardiovaskulær sykdom er høyere hos personer med diabetes, spesielt hos kvinner (32). Risikoen for å utvikle kardiovaskulær sykdom øker signifikant når hypertensjon forekommer samtidig med diabetes (33). Koronar sykdom i yngre alder utvikles oftere hos personer med diabetes enn hos andre, særlig dersom nyresykdom allerede er tilstede (6;34). Dødeligheten etter infarkt er også høyere hos personer med diabetes (35). Uremi er i seg selv en risikofaktor for insulinresistens, oksidativt stress, inflammasjon og kardiovaskulær sykdom (36). Den kardiovaskulære morbiditeten øker drastisk når diabetes og uremi opptrer samtidig.

Ved kronisk nyresvikt opptrer mangelfull aktivering av vitamin D. Det gir mindre opptak av kalsium fra tarm og økt kalsiumfrigjøring fra beinvevet. Dette kompenseres ved økt frigjøring av paratyreoideahormon (PTH) for å opprettholde sirkulerende kalsium. Sammen med redusert fosfatutskillelse via nyrene fører dette også til at fosfat stiger. Som behandling gis aktivt vitamin D (kalsitriol), men det kreves da at fosfatverdiene er under kontroll. Forhøyet kalsium og fosfat er sterkt medvirkende faktorer til den uttalte arteriosklerosen som sees ved uremi (37).

1.4.1 Arteriosklerose

Arteriosklerose (vaskulær forkalkning) er en kronisk betennelsesprosess med avleiringer av lipider, kolesterol og kalk i tunica intima, det innerste laget av arterieveggen. I områder med arteriell forgrening er endotelcellene mer mottakelige for denne typen lesjoner (38). Endotelceller, glatte muskelceller og vaskulær inflammasjon er involvert i initieringen og utviklingen av arteriosklerose. Under endotelcellene er det bindevev som også tar del i viktige prosesser som cellemigrasjon, proliferasjon, lipoproteinretensjon og trombosedannelse (38). Utvikling av arteriosklerose starter mange år før symptomer oppstår, og er en underliggende årsak til kardiovaskulær sykdom.

Hyperglykemi induserer inflammasjon via økt produksjon av superoksid og dannelse av AGE som interagerer med endotelreseptorer (38). Økt glykering av kollagen fører til at LDL og andre plasmaproteiner lettere festes til åreveggen og bidrar til redusert elastisitet og lesjoner (25). Akkumulering av modifisert LDL i subendotel matriks stimulerer endotelcellene til å produsere en rekke pro-inflammatoriske molekyler, adhesjonsmolekyler og vekstfaktorer. Som følge av inflammasjonen fester monocytter og T-celler seg til arterieveggen. Monocytene transformeres til makrofager, som igjen omdannes til skumceller (38).

Homocystein kan bidra til modulering av inflammasjonsprosessen og utviklingen av arteriosklerose (38). Siden homocystein normalt utskilles via nyrene vil serumkonsentrasjonen øke ved kronisk nyresvikt, men effekten av dette på kardiovaskulær sykdom er usikker (39). Lipoprotein a (Lp(a)), LDL-protein kovalent bundet til apolipoprotein (a), kan også akkumulere i intima og fremme dannelse av arteriosklerose ved å rekruttere inflammasjonsceller (40). Lp(a) har lik struktur som plasminogen (41) og inhiberer bindingen av plasminogen til endotelceller. Dette fører til at mindre plasmin genereres, fibrinolyse (trombolyse) inhiberes og trombose kan induseres (41). Aterogen lipidprofil består av økte verdier av LDL, VLDL, homocystein og Lp(a), og lave HDL verdier. HDL beskytter mot arteriosklerose ved å fjerne overflødig kolesterol fra perifere vev og ved å hindre oksidasjon av lipoproteiner.

1.4.2 Arteriosklerose og diabetes

Det er observert assosiasjon mellom HbA_{1C} og kardiovaskulær sykdom hos personer med diabetes (42). Dårlig glykemisk kontroll kan føre til tette aterogene lipidpartikler, hypertriglyseridemi og lave HDL-kolesterol konsentrasjoner (43). Ved type 1-diabetes kan denne ugunstige lipidprofilen reverseres med god glykemisk kontroll. Intensiv insulin terapi og streng glykemisk kontroll har også vist å redusere forekomsten av kardiovaskulær sykdom sammenlignet med konvensjonell terapi (44-46). En studie gjort ved Ullevål Universitetssykehus (47) viste en sammenheng mellom gjennomsnittlig HbA_{1C} i 18 år og plakkdannelse i koronare arterier. Ved type 2-diabetes vil ikke lipidprofilen normaliseres helt med glykemisk kontroll, selv om den blir bedre. Dersom personer med type 1-diabetes får nefropati, endres lipidprofilen og ligner mer på den irreversible lipidprofilen som personer med type 2-diabetes har.

1.4.3 Arteriell stivhet

Vaskulær forkalkning er en av årsakene til arteriell stivhet. Studier har vist at vaskulær forkalkning er assosiert med arteriell stivhet hos dialysepasienter (48) og nyretransplanterte (49). Endotel dysfunksjon er påvist hos pasienter med diabetes som har normale koronare arterier og ingen andre risikofaktorer for koronar sykdom (50;51).

Økt arteriell stivhet fører til at sentralt systolisk blodtrykk øker på grunn av for tidlig reflekterte bølger fra kroppens periferi sent i systolen, belastningen på hjertet blir større og oksygenbehov til myokard øker (52). Trykket i diastolen minker, som en konsekvens av den for tidlige refleksjonen av bølger i systolen. Blodforsyningen til hjertet, som skjer i diastolen, blir redusert (49;52). Dermed kan arteriell stivhet føre til økt blodtrykk, venstre ventrikkel hypertrofi, redusert blodgjennomstrømming til hjertemuskel og eventuelt iskemi (49;52;53). Dette er tilstander som er assosiert med hjerte/kar sykdom og død (54).

Puls bølge hastighet (PWV) er hastigheten på pulsølgen i systolen (55). PWV har vist seg å være større i stivere arterier og assosiert med økt kardiovaskulær mortalitet både hos personer med nyresykdom og hos andre (54). Det er også vist at det er sammenheng mellom PWV og arteriell stivhet blant nyretransplanterte (56). Deler av pulsølgen reflekteres tilbake til aorta når den når ut i distale arterier og motsanden øker (52). Augmentasjons indeks (AIx) er et mål på det reflekterte pulstrykket og gjenspeiler de elastiske egenskapene i store arterier (57). PWV og AIx har vist seg å være uavhengige risikofaktorer for morbiditet og mortalitet hos personer med nyresykdom og i den generelle befolkningen (54;57). Det er også vist at endotelfunksjon korrelerer med AIx (58;59) og PWV (58).

1.4.4 Endotel dysfunksjon

Endotel dysfunksjon, assosiert med ubalanse i endotelproduserte vasokonstrigerende og vasodialterende substanser, er trolig en markør for kardiovaskulær risiko. Endotel dysfunksjon hos transplanterte pasienter antas å være forårsaket av redusert biotilgjengelighet av nitrogenmonoksid (NO) eller økt frigjøring av endotelin-1 (ET-1) (60). Begge disse vasoaktive substansene frigjøres fra endotelet og er henholdsvis dilaterende og konstringerende. Insulinmediert vasodilatasjon er avhengig av NO, og endotelet hos pasienter med type 2-diabetes er funnet å være resistent ovenfor insulinets modulerende effekt på frigjøring av NO (61). NO er den mest potente vasodilatoren og spiller en viktig rolle i regulering av vaskulær tonus og blodtrykk. NO kan også motvirke arteriosklerose ved å

opprettholde vasodilatasjon, redusere lipidperoksidering, hemme plateadhesjon og -aggregering og også hemme proliferasjon av glatte muskelceller (61). Endotel dysfunksjon forekommer ofte hos nyretransplanterte (62).

1.5 TRANSPLANTASJON

1.5.1 Nyretransplantasjon

Behandling av akutt nyresvikt med hemodialyse startet ved Kirurgisk avdeling A, Rikshospitalet, i 1956. Den første nyretransplantasjonen i Norden ble utført samme sted samme år. I dag er dialyse og nyretransplantasjon rutinebehandling for nyresvikt (63). Dersom det foreligger mulighet for nyredonasjon fra familiemedlem, er dette den foretrukne behandlingen for terminal nyresvikt hos personer med diabetes (64).

Risikofaktorene for arteriosklerose er de samme hos nyretransplanterte som hos resten av befolkningen, men mange av disse faktorene, som hyperlipidemi, hypertensjon og hyperhomocysteinemi, forverres med den immunsuppressive behandlingen nyretransplanterte mottar (65).

1.5.2 Nyre- pankreastransplantasjon

Dersom en person med type 1-diabetes skal transplanteres med pankreas, skjer dette helst i forbindelse med en nyretransplantasjon. Det viser seg at overlevelsen for pankreasgraftet er mye bedre når det settes inn samtidig med et nyregraft (66).

Transplantasjon av insulinproduserende pankreasvev er i dag eneste behandling som gir pasienter med diabetes varig normoglykemi. Pankreastransplantasjoner utgjør likevel en liten del av norsk organtransplantasjonsvirksomhet (66). Dette skyldes at antall tilgjengelige organer til transplantasjon er begrenset, og i tillegg er det risiko forbundet med selve inngrepet og den immunsuppressive behandlingen. Kriteriene for å få pankreastransplantasjon i Norge i dag er pasienter med diabetes som er kandidater for nyretransplantasjon uten familiegiver og pasienter med ekstremt vanskelig regulerbart blodsukker. Alvorlig kardiovaskulær sykdom, ekstremitetsgangren og alder over 50 år regnes vanligvis som kontraindikasjon. En kombinert nyre- pankreastransplantasjon medfører økt risiko for postoperative komplikasjoner. Pankreas synes å være mer utsatt for immunologisk avstøtning

etter transplantasjon enn for eksempel nyrene. Dette krever intensiv immunsuppressjon de første ukene etter transplantasjonen. Infeksjoner av forskjellig slag er derfor en av de vanligste årsakene til postoperativ morbiditet. Livslang immunsuppressiv behandling er også forbundet med potensielle bivirkninger og komplikasjoner (66).

Den største fordelen med kombinert nyre- pankreastransplantasjon er bedret livskvalitet i form av insulin- og dialyse uavhengighet. Vellykket pankreas transplantasjon gir normal insulinrespons etter oral og intravenøs glukosestimulering (67). Pasienter med fungerende pankreasgraft oppnår en fullstendig normalisering av blodsukkeret uten eksogen insulinbehandling, og HbA_{1C} og lipidprofilen normaliseres (64). Basalt og glukosestimulert insulinnivå er ofte to til tre ganger høyere hos disse pasientene enn normalt, grunnet direkte frisetting av insulin i den systemiske sirkulasjonen uten "first pass" metabolisme i lever (68). Insulinfølsomheten nedreguleres tilsvarende, og både glukoseopptak i muskulatur og insulinmediert suppressjon av kroppens egen glukoseproduksjon er normal (64). Overlevelsen i pasientmaterialer synes bedre etter kombinert nyre- pankreastransplantasjon sammenlignet med nyretransplantasjon alene hos diabetikere (64;69), også sammenlignet med transplantasjon av nekronyre alene (70).

Korttidseffekten av reetablert normoglykemi på diabetisk arteriosklerose (71;72) har vært studert, men langtidsresultater er ikke godt dokumentert. Én studie har vist at morfologiske nyreforandringer typisk for diabetisk nefropati til en viss grad reverseres over en 5 års periode etter pankreastransplantasjon (73).

1.6 STUDIENS HENSIKT

Flere studier indikerer at et fungerende pankreastransplantat forlenger pasientens livsutsikter, sammenlignet med personer med type 1-diabetes som får nyretransplantat alene (70;74-77). Men siden pasientene som rekrutteres til nyre- pankreastransplantasjon oftest er yngre med mindre komorbiditet enn pasienter som får nyretransplantat, er slike materialer lite informative, fordi gruppene er selektert i forhold til hverandre. I Norge vil imidlertid alle type 1-diabetispatienter med uremi, og som har tilgjengelig familiegiaver av nyre, bli tilbudt nyretransplantasjon som første behandling, og senere eventuelt sekvensiell transplantasjon av pankreas. Pasientene med type 1-diabetes som blir transplantert med nyre fra familiegiaver er

derfor yngre og med mindre komorbiditet enn nyretransplanterte i tidligere publiserte utenlandske arbeider. De er dermed sammenlignbare på alder og sykелighet med pasientene som får nyre- pankreastransplantasjon.

Studiens hensikt er å studere hvorvidt reetablering av varig normoglykemi har målbar effekt på organfunksjon hos personer med type 1-diabetes og uremi. Nærmere bestemt ønsker vi å se om organskade var mindre uttalt hos nyretransplanterte pasienter med type 1-diabetes som har hatt normoglykemi i 9 – 16 år etter nyre- pankreastransplantasjon, i forhold til nyretransplanterte pasienter med type 1-diabetes og eksogen insulinregulering. Senkomplikasjonene vi ønsker å studere er utfall i nyrefunksjon, arteriell stivhet og mikrovaskulær endotelfunksjon.

2. MATERIALE OG METODE

2.1 PASIENTER

Åtte nyre- pankreastransplanterte og åtte nyretransplanterte pasienter med type 1-diabetes ble rekruttert i perioden januar – juni 2007.

Pasientene mottok skriftlig og muntlig informasjon om studien, og skriftlig samtykke ble innhentet før undersøkelsene startet, i henhold til Helsinkideklarasjonen (78). Pasientene var dekket under pasientforsikringsloven. Studien ble vurdert og godkjent av Regional Etisk Komité (APPENDIKS AIII).

Det ble ikke gitt noen form for økonomisk kompensasjon for deltakelse, annet enn at studiedeltakerens reiseutgifter ble dekket.

Kriterier for inklusjon var:

1. Fungerende graft, det vil si at pasienten ikke hadde behov for dialyse (alle pasientene) eller insulin (nyre- pankreastransplanterte).
2. Transplantert før mai 1999.

Kriterier for eksklusjon var:

1. Alder eldre enn 55 år på transplantasjonstidspunktet
2. Alder yngre enn 18 år på transplantasjonstidspunktet
3. Graviditet / amming

2.2 STUDIEDESIGN

Pasientene møtte fastende til to undersøkelsesdager. Dag 1 ble det utført en oral glukosebelastning (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), det ble tatt blodprøver, målt blodtrykk og arteriell stivhet (SphygmoCor[®]). Dag 2 ble det utført måling av mikrovaskulær endotelfunksjon (Laser Doppler), glukose disposal rate (GDR) og insulin sensitivitetsindeks (ISI) ved hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC). Undersøkelsene ble utført på to

påfølgende dager (APPENDIKS BI). Pasienter med insulinbehandling (nyretransplanterte) ble lagt inn på sengepost dagen før undersøkelsene for å stabilisere blodsukkeret over natten ved hjelp av intravenøs glukose- og insulininfusjon (APPENDIKS BII).

2.3 ORAL GLUKOSEBELASTNING

2.3.1 Metode

Oral glukosebelastning ble kun gjennomført på nyre- pankreastransplanterte. Glukoseomsetningen ble målt ved å gi glukose oralt og deretter måle verdiene av glukose insulin, C-peptid, glukagon og frie fettsyrer (FFA) i blodet. For bestemmelse av glukosetoleranse brukes verdiene i Tabell 1.1.

2.3.2 Praktisk prosedyre

Glukose (75 g) ble rørt ut i 3 dl vann og inntatt oralt etter én natts faste. Blodprøver til glukose-, insulin-, C-peptid-, glukagon- og FFA-målinger ble tatt like før glukoseinntak (tidspunkt 0), etter 1 og 2 timer fra et venekateter (BD Venflon™ Pro) lagt inn i en albuevene (APPENDIKS BIII). Glukose ble målt i fullblod med et Hemocue AB® glukoseapparat (B-glukose Analyser, Ängelholm, Sverige). Etter hver blodprøvetaking ble det injisert 1 ml heparin (Heparin LEO 100 IE/ml, LEO Pharma) for å hindre koagulasjon i venekateteret.

2.4 GLOMERULÆR FILTRASJONSHASTIGHET (GFR)

2.4.1 Metode

GFR ble kalkulert ved hjelp av plasmaclearance av radioaktivt krom-merket EDTA, ⁵¹Cr-EDTA. Etter intravenøs administrasjon vil ⁵¹Cr-EDTA oppnå likevekt mellom det intra- og ekstravaskulære rom innen 30 - 90 minutter. Etter dette vil reduksjonen av ⁵¹Cr-EDTA i ekstracellulærvæsken skyldes utskilling i nyrene. Dette vil medføre en jevn nedgang i radioaktiviteten i plasma. På bakgrunn av dette tas det med jevne mellomrom blodprøver, slik at det kan kalkuleres hvor mye ⁵¹Cr-EDTA som er skilt ut.

2.4.2 Praktisk prosedyre

GFR undersøkelsen ble utført samtidig med OGTT. Prøvetakingen til GFR ble derfor synkronisert med prøvene til glukosebelastningen.

I forkant av undersøkelsen ble 1 ml ^{51}Cr -EDTA trukket opp i en 1 ml sprøyte (BD PlastipackTM) og den fylte sprøyten ble veid (APPENDIKS BIV). Etter inntak av glukoseløsningen, ble isotopløsningen injisert i toppåpningen av venekateret. Den tomme sprøyten ble igjen veid etter injisering, slik at den reelle mengden injisert ^{51}Cr -EDTA kunne beregnes (APPENDIKS BV). En tidtaker ble startet i det samme som all ^{51}Cr -EDTA løsningen var injisert. Deretter ble 20 ml NaCl (Natriumklorid Braun 9 mg/ml oppløsning) injisert fra alle åpninger i treveiskranen, for at isotopløsningen ikke skulle sitte igjen i venekateteret. Til slutt ble det injisert 1 ml heparin (Heparin LEO 100 IE/ml, LEO Pharma) for å hindre koagulasjon i venekateteret.

Det ble tatt prøver ved tidspunkt 0 (før glukoseinntak og injisering av ^{51}Cr -EDTA) og etter 2, 3 og 4 timer. Nøyaktig tidspunkt for prøvetakingen ble notert på arbeidsskjemaet (APPENDIKS BIV). Etter hver prøvetaking ble det injisert 1 ml heparin (Heparin LEO 100 IE/ml, LEO Pharma) for å hindre koagulasjon i venekateteret.

Hver av prøvene ble sentrifugert og 2 ml ble avpipettert, før radioaktivitet ble målt med en gammateller (Cobra II Auto-gamma, Packard, Canberra, Australia).

2.4.3 Beregninger

På grunnlag av radioaktiviteten ble GFR beregnet i form av ukorrigert (ml/min) og korrigert clearance (ml/min/1,73 m²). GFR ble beregnet ut fra Excel-programmet Chrom-EDTA på Nyrefysiologisk laboratorium, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet (APPENDIKS BV).

2.5 ARTERIELL STIVHET

2.5.1 Metode

Sentralt blodtrykk ble beregnet ved å gjøre en ”puls bølge analyse” (PWA) og måle ”plus bølge hastighet” (PWV) ved hjelp av SphygmoCor[®] (AtCor Medical Pty Ltd, Sydney, Australia). SphygmoCor[®]-apparatet består av et tonometer for å registrere pulsen og

elektroder for å registrere EKG. Apparatet er koblet til en PC og betjenes ved hjelp av denne. Metoden er rask og ikke-invasiv, og beregner sentralt blodtrykk, AIx og PWV.



Figur 2.1: Utførelse av SphygmoCor undersøkelse.

2.5.2 Praktisk prosedyre

Programmet beregner resultatene etter at man har oppgitt blodtrykk og avstanden mellom målepunktene (aorta carotis og aorta femoralis). Pulsbølge analyse (PWA) og AIx ble målt ved å registrere puls med tonometeret i arteria radialis.

Pulsbølge hastighet (PWV) ble målt ved hjelp av EKG-synkronisert registrering av puls i carotis og femoralis med tonometeret. Elektrodene til EKG ble festet på hver underarm og én nederst på venstre legg. Femoralis ble målt på motsatt side av graftet og carotis på samme side som graftet. Høyre side ble alltid målt først.

2.5.3 Beregninger

Alle data ble behandlet og regnet ut fra programvaren til SphygmoCor[®] (SphygmoCor SCOR-2000, version 7.1).

2.6 MIKROVASKULÆR ENDOTELFUNKSJON

Mikrovaskulær endotelfunksjon ble undersøkt ved hjelp av Laser Doppler (LD)-flowmetri kombinert med acetylkolinstimulert vasodilatasjon (iontoforese) og postokklusiv reaktiv hyperemitest (PORH) (APPENDIKS BVI).

2.6.1 Laser Doppler

Mikrovaskulær endotelfunksjon kan undersøkes ved å måle blodkarenes evne til å dilatere. LD-flowmetri er en ikke-invasiv metode som egner seg til å undersøke mikrovaskulær endotelfunksjon i de minste resistensskarene i huden, arteriolene. Prinsippet for LD-teknikken går ut på at laserlys fra en helium-neon-laser føres via fiberoptikk til huden. I huden fordeles lyset og de fotoner som treffer bevegelige partikler, først og fremst blodlegemer, frekvensskiftes i forhold til måleobjektets hastighet (dopplerprinsippet). En del av det leverte lyset reflekteres til en mottakende diode i LD-proben. I instrumentets fotodetektor kan dopplerkomponenten isoleres. Det produseres et elektrisk signal, ”red cell flux”, som er direkte proporsjonalt med hastigheten og volumet av blodlegemene som passerer det belyste området (79).

Metoden korrelerer godt med andre metoder for blodstrømsmålinger, men siden målevolumet er vanskelig å finne, kan man bare finne et arbitrært mål på blodgjennomstrømningen med denne metoden. LD kan ikke benyttes for å få absolutte verdier for blodstrømmen, men for å se relative forandringer i blodstrømmen. Metoden er mye brukt til å studere blodstrømsforandringer ved ulike typer stimuleringer.

2.6.2 Iontoforese

Ioniske stoffer kan administreres via intakt hud til mikrosirkulasjonen ved hjelp av lave likestrømmer. Det er dette som utnyttes ved iontoforese. Metoden baserer seg på prinsippet om at forskjell i elektrisk potensial vil føre til at ioner i løsning vil migrere avhengig av deres elektriske ladning. Mengden substans som transporteres over huden er proporsjonal med applisert ladning (80). Substansen appliseres i et iontoforesekammer, og vandrer inn i huden på grunn av et elektrisk spenningsfelt. LD-proben er innfelt i kammeret og registrerer forandringer i blodstrømmen (79).

2.6.3 Endotelavhengig vasodilatasjon

Gjennom iontoforetisk teknikk kan den lokale effekten av vasodilaterende substanser overføres til mikrosirkulasjonen og studeres i huden. Den lokale effekten av det vasodilaterende stoffet acetylkolin (ACh) ble målt i denne undersøkelsen. ACh settes i anodekammeret og natriumklorid (NaCl) settes i katodekammeret. NaCl fungerer som en standard. Over denne kretsen tilføres strøm med fire forskjellige styrker, og dermed sendes ulike mengder ACh inn i arteriolene. To LD-prober er innfelt i ionekammerne, som er festet til huden. Laseren måler forandringer i blodflødet til arteriolene etter stimulering. Det elektriske signalet som produseres er direkte proporsjonalt med hastigheten og volumet av blodlegemene som passerer laseren. Produktet av hastigheten og volumet kalles fluks.

Ved administrering av vasoaktive stoffer over huden ved hjelp av iontoforese vil det skje en uspesifikk vasodilatasjon. Denne effekten er kraftigst ved katoden (81), og er trolig avhengig av spenningen over huden. Det ble derfor brukt 5 M NaCl løsning ved katoden, da dette er vist å minimalisere denne effekten (81). Katoden blir under undersøkelsen brukt som kontroll ved at manglende respons under katoden, indikerer at det ikke opptrer en uspesifikk respons ved anoden.

2.6.4 Reaktiv hyperemitest

Postokklusiv reaktiv hyperemi (PORH) er den fysiologiske økningen av blodstrømmen som ses etter avstenging av den arterielle sirkulasjonen. Denne økningen kan måles ved at man fester en blodtrykksmansjett på overarmen og pumper den opp til supersystolisk trykk i en tid, for deretter å tømme mansjett for luft. Blodstrømsøkningen avhenger blant annet av okklusjonstidens lengde. Det initiale resultatet (formen på kurven) avhenger av en myogen reaksjon i arterier og arterioler forårsaket av det opphevede transmural trykket mens lengden av resultatet (kurven) bestemmes i stor grad av metabolsk industert vasodilatasjon. Ved å feste en LD-probe til underarmen kan man måle fluksen etter PORH.

Temperaturen på huden påvirker resultatet, og det har blitt foreslått at man skal utføre undersøkelsen med en standardisert hudtemperatur på 32 - 33 °C.

2.6.5 Praktisk prosedyre

Undersøkelsen ble utført på morgenen i forkant av hyperinsulemisk euglykemisk clamp. Pasientene lå rolig i på ryggen i en seng under hele undersøkelsen. Samme morgen ble 1 %

ACh-løsning laget ved å tilsette 10 ml deionisert vann til 10 ml hetteglass med 100 mg frysetørket ACh (Acetylkinlorid, Sykehusapoteket ved Rikshospitalet).



Figur 2.2: Utførelse av Laser Doppler undersøkelse.

Underarm uten AV-fistel ble vasket forsiktig med sprit, vann og sprit igjen for å fjerne rester av såpe, krem og ioner på huden som kan interferere med undersøkelsen. To LD-prober (DP1T/7 large area probe, Moor Instruments, England) ble festet i to (anode og katode) Perspex ionekamre med platina elektrode (ION Moor Instruments Ltd. Axminster, UK. 30 mm total diameter x 7 mm høyde; indre kammer 9,5 mm diameter x 2 mm høyde) mens huden lufttørket. Ionekamrene med laserprobene ble festet til underarmen med dobbeltsidig tape. Områder med store årer, arr og hårsekker ble unngått. Probene ble plassert slik at baseline-flux verdiene var mellom 15 og 25 arbitrære enheter (AU). ACh ble tilsatt i anodekammeret og NaCl i katodekammeret. Eventuelle luftbobler ble fjernet slik at mellomrommet mellom laserprobene og huden ble fullstendig fylt med de respektive løsningene. Pasienten lå i ro i totalt 20 minutter før undersøkelsen startet.

Etter måling på effekten av ACh, ble laserproben fra anoden flyttet til et nytt kammer, som ble festet et nytt sted på underarmen. En blodtrykksmansjett ble festet rundt overarmen og pumpet opp til 280 mmHg i 3 minutter før luften ble sluppet ut og målingen av reaktiv hyperemi startet.

2.6.6 Beregninger

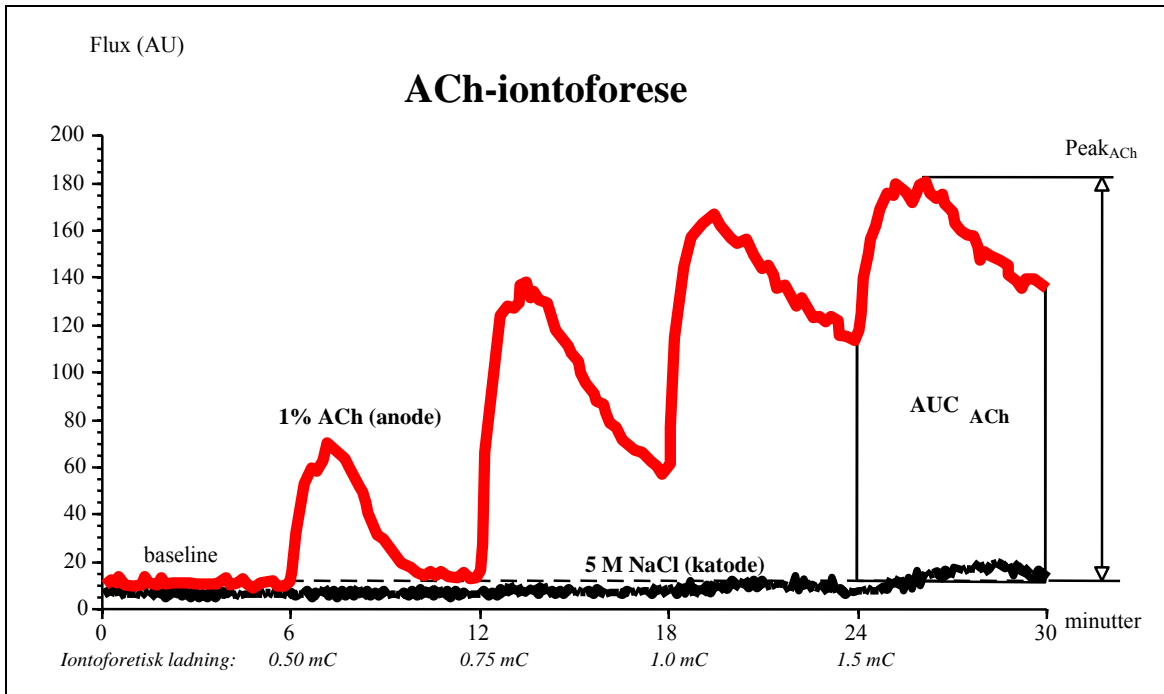
Endringer i hudens blodperfusjon (flux), målt med DRT4 (Laser Doppler Perfusion and Temperature Monitor, DRT4, Moor Instruments Ltd., England), ble analysert ved hjelp av MoorSOFT software package (Laser Doppler Perfusion Monitor, versjon 1.2, Moor Instruments Ltd., UK). Baseline-verdi for endotelavhengig vasodilatasjon ble beregnet som gjennomsnitt av fluks over tre minutter før start av iontoforesen. Responsen etter ACh-stimulering ble beregnet ved to parametre: Peak fluks etter 150 μ A ($Peak_{ACh}$) og areal under flux- versus tid kurven i den seks minutters lange monitoreringsperioden som etterfulgte 150 μ A stimuleringen (AUC_{ACh}). Se figur 2.2. For å unngå innvirkningen av puls i årene ble peak fluks avlest manuelt fra en glattet fluks- versus tid kurve i MoorSOFT, mens AUC ble funnet direkte fra statistikkfunksjonen i MoorSOFT.

Baseline verdien ved PORH ble beregnet som gjennomsnitt av fluks over tre minutter før okklusjon. Absolutt verdi for peak hyperemirespons ($Peak_{th}$) og AUC for den totale reaktive fasen (AUC_{th}) ble funnet som beskrevet for iontoforesen.

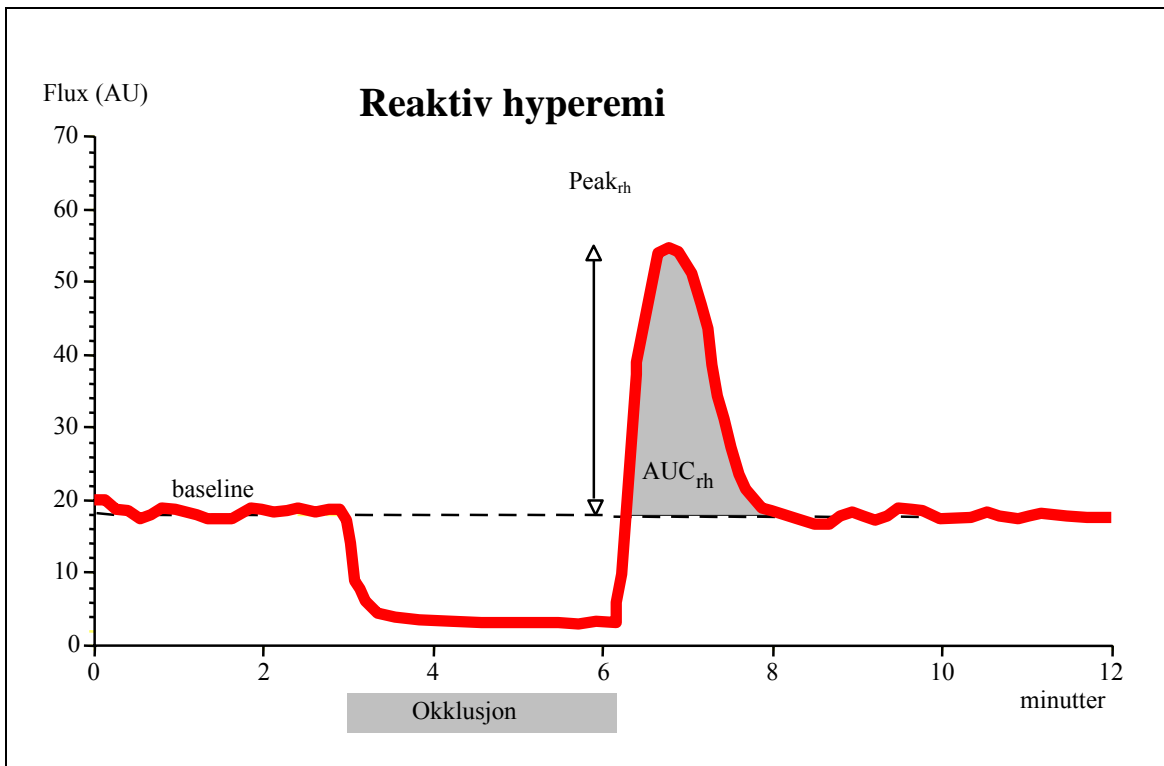
Eksklusjonskriterier:

- $Peak_{ACh} / Peak_{th} < 10$ AU
- $AUC_{ACh} < 20$ AU*min
- $AUC_{th} < 10$ AU*min
- $AUC_{uspesifikk} > 200$ AU*min

$AUC_{uspesifikk}$ beskriver arealet under kurven på kontrollmålingen (katoden). Dersom denne er for høy kan vi ikke si om målingene under ACh-stimulering skyldes ACh eller om det er andre faktorer som gir den målte effekten.



Figur 2.3: Kurve (flux mot tid) for iontoforese med ACh (anode) og NaCl (katode). Parameterne AUC_{ACh} og $Peak_{ACh}$, beregnet etter stimulering med $150 \mu A$ i 10 sek ($1,5 mC$), er markert på figuren.



Figur 2.4: Kurve (flux mot tid) for postokklusiv reaktiv hyperemi. Parameterne AUC_{rh} og $Peak_{rh}$ er markert på figuren.

2.7 HYPERINSULEMISK EUGLYKEMISK CLAMP (HEC)

2.7.1 Metode

Pasientenes insulinfølsomhet ble målt ved hjelp av hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC) (82). Metoden baserer seg på at perifer følsomhet for insulin kan måles ved at en fast insulinmengde (1mU/kg/min) innfunderes intravenøst og dermed supprimerer den endogene glukoseproduksjonen fullstendig. Samtidig innfunderes en variabel mengde med glukose slik at blodsukkeret holdes konstant på et normalt nivå omkring 5 mmol/l. Ved "steady state" for infusjonshastigheten av glukose er mengde glukose innfundert lik mengden glukose som blir tatt opp i insulinfølsomt vev, forutsatt at den endogene glukoseproduksjonen er fullstendig supprimert. Blodsukkeret ble målt hvert 5. minutt i løpet av undersøkelsen, som varte i to timer, og det ble målt insulin og C-peptid ved -30, 0, 60, 90 og 120 minutter (APPENDIKS BVII).

2.7.2 Praktisk prosedyre

Undersøkelsen ble gjort i etterkant av Laser Doppler undersøkelsen, mens pasienten fremdeles lå i sengen. Venekateter av typen BD Venflon™ Pro (Becton Dickinson, Infusion Therapy AB, Helsingborg, Sverige) ble lagt i både høyre og venstre albuevene, og tilkoblet treveiskran av typen BD Connetcta™ Plus 3 (Becton Dickinson, Infusion Therapy AB, Helsingborg, Sverige). Høyre arm ble derfor pakket i en varmemansjett (Swetron AB Vascular dilator, type 39100KA, Swetron KM 101 W, Heat unit og Control unit, Veddestad, Sverige) som var termostatregulert på 50 °C, for å arterialisere det venøse blodet (O₂-metning >90 %). Fra venekateteret i høyre arm ble det tatt blod til målingene av glukose, insulin og C-peptid. Til venekateteret i venstre arm ble det koblet to infusjoner av henholdsvis insulin (Humalog 100 E/ml, Eli Lilly) og glukose (Glucose 200 mg/ml, Braun). Insulinblandingen (beskrevet nedenfor) ble regulert av en sprøytepumpe (Terufusion Syringe Pump STC-503, Terumo, Japan). Glukosen ble regulert av en annen pumpe (Terufusion Infusion Pump STC-503, Terumo, Japan). Mengden insulin som skulle gis ble beregnet ut ifra pasientens vekt, Figur 2.5.

Fire ml fullblod ble tilsatt 96 ml NaCl for at insulinet ikke skulle adhere til plasten. 3 ml hurtigvirkende insulin (Humalog 100 E/ml, Eli Lilly) ble tilsatt blandingen med NaCl og blod, og deretter blandet forsiktig for å unngå dannelse av bobler. Til sist ble 50 ml av blandingen trukket opp i en sprøyte (BD Plastipack™) som ble montert i prøytepumpen.

Blodprøver til måling av insulin og C-peptid ble tatt ved -30, 0, 60, 90 og 120 minutter. Undersøkelsen pågikk i to timer, hvorav gjennomsnittet av den siste timens målinger ble brukt til beregning av ”insulin sensitivitets indeks” (ISI). Etter avsluttet undersøkelse beholdt pasientene glukoseinfusjonen tilkopleet mens de spiste frokost. Dette ble gjort for å forhindre hypoglykemi på grunn av insulinets virketid.

2.7.3 Beregninger

Siden den endogene glukoseproduksjonen er totalt supprimert, kan man på bakgrunn av tilført mengde glukose beregne ”glucose disposal rate” (GDR) som et mål på kroppens evne til å fjerne glukose fra blodet. Ved å relatere GDR til serum insulinkonsentrasjon tatt under de siste 60 minuttene av HEC-undersøkelsen, kan man beregne ISI, som er et mål på hvor sensitivt insulinfølsomt vev er for insulin.

Mengde insulinblanding som skulle gis:

Vekt (kg) * 0,2 = mengde insulinblanding (ml/t)

GDR ble beregnet ut ifra hvor mye glukose som ble gitt de siste 60 minuttene:

$$\text{GDR} = \frac{\text{gj.snitt glukose inf. hastighet siste 60 min (ml/t)} * \text{gj.snitt glukose kons (mmol/l)}}{\text{vekt (kg)} * \text{tiden i min (60)}}$$

Beregning av ISI:

ISI = GDR / gj.snittlig kons av seruminsulin siste 60 min av HEC

Figur 2.5: Formler for utregning av bolusdose insulin brukt ved clamp, glukose disposal rate (GDR) og insulin sensitivitetsindeks (ISI).

2.8 PRØVETAKING

2.8.1 Blod

Blodprøver ble tatt til analyse av urea, kreatinin, CRP, ASAT, ALAT, homocystein, Lp(a), hemoglobin, hematokrit, leukocytter, trombocytter, erytrocytter, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, triglyserider, urinsyre og HbA_{1C}. Prøvene ble tatt på glass og

behandlet som beskrevet i prøveopparbeidelsen (APPENDIKS BVIII). Det ble også tatt CMV-PCR (Polymerase Kjedereaksjon) av pasientene første undersøkelsesdag.

2.8.2 Urin

Pasienten ble bedt om å levere morgenurin om morgenen første undersøkelsesdag. Urinprøvene ble analysert for kreatinin og protein, og stixet for å teste glukose, protein, blod og pH-verdi. Det ble også tatt bakterieprøve av urin.

2.8.3 Blodtrykk

Blodtrykk ble målt sittende med Dyna Map automatisk blodtrykksmåler (Tuff.-Cuff, CAS Medical system Inc., Branford, CT, USA) første undersøkelsesdag. Det ble gjort 3 målinger, etter at pasienten hadde sittet i ro i ca 10 minutter, og et gjennomsnitt av disse ble beregnet.

2.9 BIOKJEMISKE ANALYSER

Alle blodprøver og urinprøver tatt fastende første undersøkelsesdag, og ble sendt til analyse på Klinisk Kjemisk Avdeling, Rikshospitalet. Insulin-, C-peptid- og glukagonprøver tatt under OGTT og HEC ble sendt til Metabolsk Forskningslab, Institutt for klinisk Medisin, Universitetet i Tromsø, for analyse. Insulin og C-peptid ble analyser ved hjelp av et ELISA kit fra DakoCytomation (DakoCytomation Ltd, UK). Insulin var oppgitt i $\mu\text{U/ml}$ og ble regnet om til pmol/l ved å bruke omgjøringsfaktoren $1 \mu\text{U/ml} = 6,0 \text{ nmol/l}$ (83). C-peptid var oppgitt i ng/ml og ble regnet om til SI enheten nmol/ml . Ved analyse av glukagon ble det brukt et Glucagon RIA Kit (LINCO Research, Missouri, USA).

2.9.1 Analyse av frie fettsyrer (FFA)

Analyse på FFA ble gjort med et Wako NEFA C-kit (Wako Chemicals GmbH, Germany). Analysen ble utført i samarbeid med Endokrinologisk laboratorium, Rikshospitalet.

Metode

Dette er en ACS-ACOD enzymatisk fargemetode for å bestemme frie fettsyrer i plasma. Kippet baserer seg på følgende metode: Acetylering av frie fettsyrer med coenzym A (CoA), med acyl-CoA syntetase (ACS), adenosin trifosfat (ATP) og magnesium kationer tilstede (reagens A), danner thiol estere med CoA, samt biproduktene adenosin monofosfat (AMP) og

pyrofosfat (PPi). I neste trinn (med reagens B) skjer en oksidasjon ved tilsetning av acetyl-CoA oxidase (ACOD), og hydrogenperoksid (H_2O_2) genereres. Reagens B inneholder også peroksidase (POD), og man får en oksidativ kondensering av 3-metyl-N-etyl-N-(β -hydroksyetyl)-anilin (MEHA) med 4-aminoantipyrin til å danne et lilla produkt som kan måles kolometrisk ved 550 nm. Referanseveridien er i henhold til leverandøren av kitet 0,1 – 0,6 mmol/l.

Praktisk prosedyre

Standardkurven ble bestemt ved hjelp av en standardrekke på 0, 0,5, 1,0 og 1,97 mEq/l laget ved fortynning av 1,0 mEq/l NEFATM standardløsning. 50 μ l serumprøver ble tilsatt 1,0 ml løsning A (acyl-CoA syntetase, askorbat oksidase, CoA, ATP og 4-aminoantipyrin), som så ble satt i vannbad (37 °C) i 10 minutter. 2,0 ml løsning B (acyl-CoA oksidase, peroksidase og MEHA) ble tilsatt, før prøvene ble blandet og satt nye 10 minutter i vannbad. Etter fem minutter i romtemperatur, ble prøvenes optiske tetthet lest av ved hjelp av et spektrofotometer. Konsentrasjonen av FFA i prøvene ble deretter avlest på standardkurven.

Ved analysen av frie fettsyrer ble det kjørt en standard i alle analyserundene. Analysen av standarden hadde en variasjonskoeffisient (CV) på 2,7 %. Det vil si at metoden hadde liten variasjon fra gang til gang, og at resultatene i hver analyse har en nøyaktighet på 2,7 %.

2.10 SF-36

Alle pasientene som deltok i studien besvarte et SF-36 spørreskjema (APPENDIKS BIX) før de kom til undersøkelse dag 1. SF-36 skjemaet består av 36 spørsmål som måler helsetilstand på åtte områder (APPENDIKS BX). Svarene ble deretter transformert til en 0 – 100 skala, hvor høyere tall indikerer bedre "Helse Relatert Livskvalitet" (HRQL). Transformasjonene ble gjort i henhold til "SF-36 Health Survey Manual" (84).

2.11 STATISTIKK

Statistiske analyser ble utført ved hjelp av programvaren SPSS 13.0 for Windows. Independent-sample t-test ble benyttet for sammenligning av data. Resultatene er oppgitt i gjennomsnitt \pm standardavvik (SD). Ikke-normalfordelte resultater er oppgitt i median (range),

og det er gjort ikke-parametrisk test (Mann-Whitney test) av disse. P verdier $< 0,05$ ble ansett som statistisk signifikante. Data ble transformert til normalfordeling ved logaritmisk transformasjon når det var nødvendig til bruk i statistikken. Korrelasjon mellom data ble testet ved Pearsons korrelasjons koeffisient (r). Antallet pasienter var for lite til å gjøre multivariable analyser.

3. RESULTATER

3.1 PASIENTER

Alle pasientene ble behandlet med prednisolon, ciklosporin (CsA) og enten mykofenolat eller azatioprin. Det var ett unntak hvor én av pasientene i gruppen med nyretransplanterte ble behandlet med prednisolon, tacrolimus og mykofenolat.. Dette er spesifisert i Tabell 3.1. I tillegg stod 6 av 8 i nyre- pankreasgruppen og 8 av 8 i nyregruppen på blodtrykksenkende medikamenter, henholdsvis 5 av 8 og 7 av 8 stod på et statin og 5 i hver gruppe stod på acetylsalisylsyre.

Tabell 3.1: Oversikt over immunsuppressiv behandling hos de to gruppene i studien.

	Nyre- pankreas tx		Nyre tx	
	antall	gj.snitt dose (mg) ± SD	antall	gj.snitt dose (mg) ± SD
Prednisolon	8/8	5,0 ± 0,0	8/8	4,7 ± 0,9
Ciklosporin	8/8	194 ± 44	7/8	196 ± 34
Mykofenolat	3/8	1333 ± 289	2/8	1250 ± 354
Azatioprin	5/8	60 ± 14	5/8	55 ± 21
Tacrolimus	0/8	NA	1/8	8

Demografiske data for nyre- og nyre- pankreastransplanterte er vist i Tabell 3.2. For at de to gruppene skal kunne sammenlignes i oppfølgingsundersøkelser, er det ønskelig at de demografiske dataene er mest mulig like ved transplantasjonstidspunktet. Nyretransplanterte hadde lavest estimert GFR (MDRD) før transplantasjon og et halvt år etter, og de hadde også lavest estimert GFR ved oppfølgingsundersøkelsen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Nyre- pankreastransplanterte hadde en numerisk høyere individuell differanse mellom estimert GFR et halv år etter transplantasjon og ved oppfølgingsundersøkelsen, men denne var ikke statistisk signifikant.

Tabell 3.2: Demografiske data ved transplantasjon og ved oppfølging, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD eller median (range).

	Nyre- pankreas tx (n=8)	Nyre tx (n=8)	p verdi
Alder (år) ved Tx	40,3 \pm 7,0	39,0 \pm 8,2	0,747
Alder (år) ved oppfølging	52,3 \pm 7,4	51,5 \pm 8,5	
Kjønn (M: mann / K: kvinne)	M=5 / K=3	M=4 / K=4	
BMI (kg/m ²) ved tx	23,9 \pm 3,6	23,0 \pm 1,8	0,528
BMI (kg/m ²) ved oppfølging	24,2 \pm 5,4	26,7 \pm 2,2	0,253
Antall år siden Tx	12,3 \pm 2,7	12,5 \pm 2,2	0,843
Ant år med diabetes før Tx	25 \pm 2	24 \pm 4	0,638
Preemtiv Tx*	6/8	2/8	
GFR (ml/min/1,73m ²)**			
før tx***	11 (5-34)	5 (5-9)	0,008
½ år etter tx	57 \pm 9	45 \pm 12	0,035
ved oppfølging	52 \pm 25	34 \pm 9	0,091
Δ (oppfølging - ½ år etter tx)	5 \pm 23	10 \pm 10	0,576

* Tx før oppstart av dialyse.

** GFR estimert med MDRD-formel (www.mdrd.com).

*** Pasienter i dialyse har estimert GFR på 5 ml/min/1,73 m².

Tabell 3.3 viser kroppsmål, blodtrykk og resultatene fra ⁵¹Cr-EDTA-clearance på oppfølgingstidspunktet. Nyre- pankreastransplanterte hadde størst midjeomkrets (p=0,037). De hadde også høyere GFR, målt med ⁵¹Cr-EDTA, men forskjellen nådde ikke statistisk signifikans (p=0,071).

Tabell 3.3: Kroppsmål, blodtrykk og nyrefunksjon (⁵¹CrEDTA-clearance) på oppfølgingstidspunktet, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD.

	Nyre- pankreas tx (n=8)	Nyre tx (n=8)	p verdi
Kropp:			
Waist	101 \pm 18	83 \pm 9	0,037
w/h-ratio (cm/cm)	0,92 \pm 0,08	0,83 \pm 0,08	0,048
Blodtrykk:			
Systolisk blodtrykk	128,8 \pm 10,9	137 \pm 17,5	0,278
Diastolisk blodtrykk	76,8 \pm 10,5	75,4 \pm 10,4	0,279
Nyrefunksjon:			
GFR (ml/min/1,73m ²)	42 \pm 15	30 \pm 5	0,071

Biokjemiske analyser av blod og urin på oppfølgingstidspunktet fremgår av Tabell 3.4. Nyre- pankreastransplanterte hadde lavere HbA_{1C} enn nyretransplanterte (p=0,001).

Nyretransplanterte hadde lavere verdier av natrium enn nyre- pankreastransplanterte, også her var det statistisk signifikans ($p=0,026$). Mengde urea og kreatinin i blod var lavere og ALAT høyere hos gruppen med nyre- pankreastransplanterte, men resultatene viste ingen statistisk signifikans.

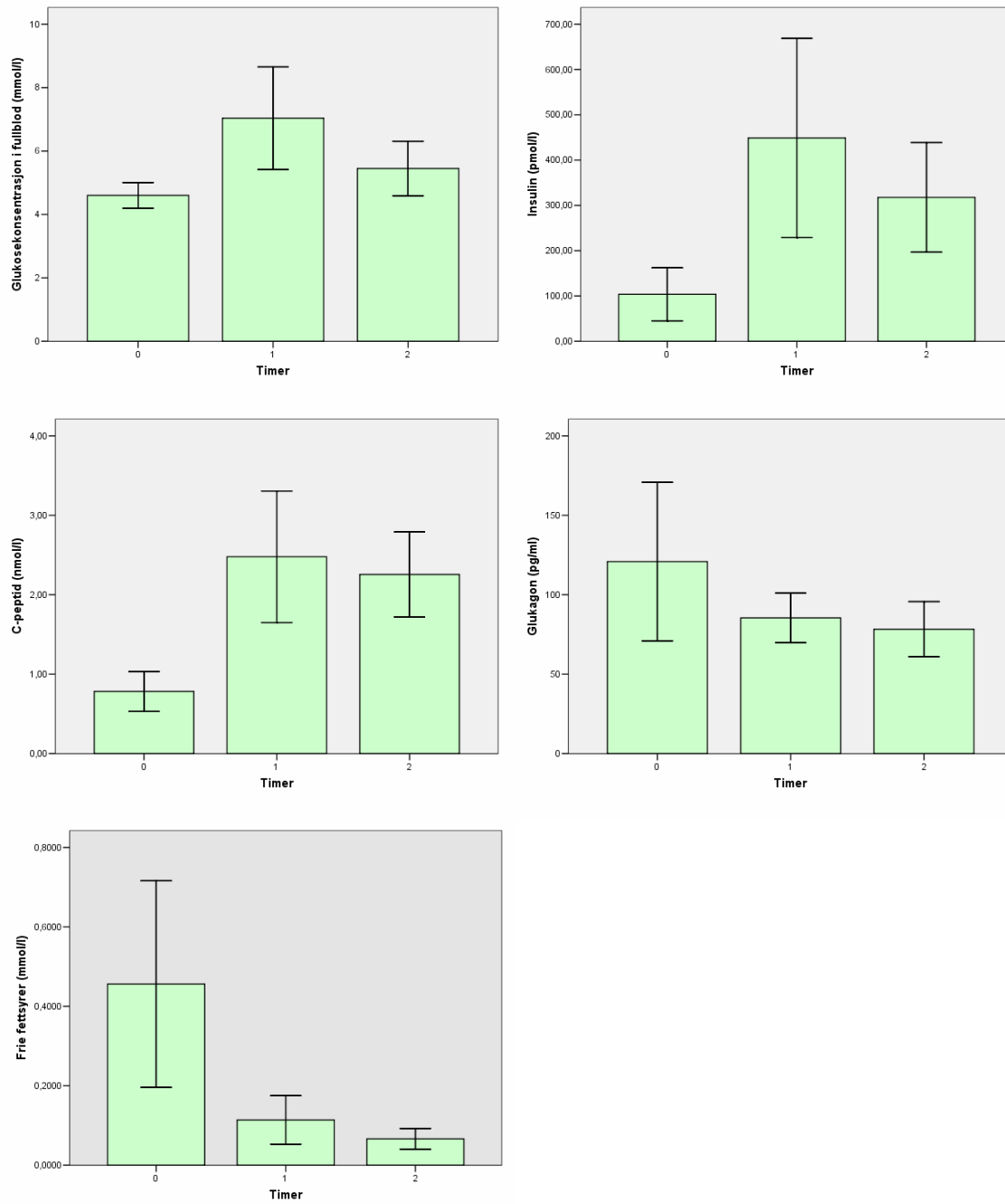
Tabell 3.4: Biokjemiske analyser av blod og urin målt på undersøkelsesdag 1, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD eller median (range).

	Nyre- pankreas tx (n=8)	Nyre tx (n=8)	p verdi
Blodprøver:			
Hb (g/dl)	13,2 \pm 1,5	12,3 \pm 1,2	0,200
Na (mmol/l)	142 \pm 2,1	139 \pm 2,0	0,026
HbA _{1c} (%)	5,6 (5,0-5,8)	8,3 (7,0-12,2)	0,001
Urea (mmol/l)	11,6 (4,9-21,8)	16,7 (10,2-23,5)	0,059
Kreatinin (μ mol/l)	129 (74-301)	168 (126-302)	0,093
Protein total (g/l)	72 \pm 5	70 \pm 3	0,407
ALAT (U/l)	25 (14-40)	15 (9-63)	0,102
Urinsyre (μ mol/l)	487 \pm 72	482 \pm 94	0,911
CRP (mg/l)	2,0 (0,0-4,8)	3,1 (0,0-17,0)	0,268
Kolesterol (mmol/l)	4,7 \pm 0,6	4,7 \pm 1,1	0,955
HDL (mmol/l)	1,9 (1,6-2,3)	1,6 (1,2-2,9)	0,186
LDL (mmol/l)	2,6 \pm 0,5	2,4 \pm 0,8	0,553
Triglyserider (mmol/l)	0,95 (0,6-1,2)	1,40 (0,7-2,5)	0,225
Lp(a) (mg/l)	400 \pm 560	291 \pm 236	0,624
Homocystein (μ mol/l)	24,8 \pm 14,2	25 \pm 13	1,000
Urinprøver:			
Totalprotein/Kreatinin-ratio (mg/mmol kreat.)*	39 (5-188)	43 (10-371)	0,715

*Blant pasientene i nyre-pankreas og nyre gruppen var det henholdsvis seks og fem som hadde målbare mengder protein i urinen, APPENDIKS CIII.

3.2 ORAL GLUKOSEBELASTNING

Denne undersøkelsen ble utført på alle pasientene i gruppen som var nyre- pankreastransplanterte. En av pasientene hadde nedsatt glukosetoleranse, med fullblodglukose på 7,2 mmol/l, tilsvarende plasmaglukose på 8,3 mmol/l, to timer etter glukosebelastningen. Figur 3.1 viser konsentrasjonene for glukose, insulin, C-peptid, glukagon og frie fettsyrer.



Figur 3.1: Glukose-, insulin-, C-peptid-, glukagon- og FFA konsentrasjonene under glukosebelastingen (gjennomsnitt, 95 % konfidensintervall).

3.3 ARTERIELL STIVHET

Det var en signifikant forskjell i AIx ($p=0,020$) mellom gruppene, hvor nyre-pankreastransplanterte hadde bedre verdier enn nyretransplanterte. Nyretransplanterte hadde nesten dobbelt så høy verdi som nyre-pankreastransplanterte. Målingen av PWV viste ingen forskjell mellom de to gruppene. Se Tabell 3.5.

Tabell 3.5: Resultatene av SphygmoCor[®]-undersøkelsen for de to gruppene, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD.

	Nyre- pankreas tx (n=8)	Nyre tx (n=8)	p verdi
AIx (%)	17,5 \pm 12,8	31,3 \pm 7,7	0,020
PWV (m/s)	12,0 \pm 4,5	12,6 \pm 4,7	0,776

3.4 MIKROVASKULÆR ENDOTELFUNKSJON

En pasient fra gruppen med nyre-pankreas transplanterte ble ekskludert fra analysene av AUC_{ACh} og Peak_{ACh} på grunn av for høy AUC_{uspesifikk}. I tillegg ble en pasients måling av reaktiv hyperemi peak (Peak_{rh}) også ekskludert fra den samme gruppen på grunn av for lav verdi. Resultatene for ACh-stimulert vasodilatasjon i gruppen med nyre-pankreastransplanterte var numerisk bedre enn i gruppen for nyretransplanterte, men ingen av resultatene viste statistisk signifikante forskjeller. Resultatene for Peak_{rh} var tilsynelatende høyere i gruppen med nyretransplanterte. Se Tabell 3.6.

Tabell 3.6: Resultatene av Laser Doppler undersøkelsen for de to gruppene, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD eller median (range).

	Nyre- pankreas tx (n=7)	Nyre tx (n=8)	p verdi
AUC _{ACh} (AU*min)	616,0 \pm 471,3	389,2 \pm 244,8	0,282
Peak _{ACh} (AU)	137,6 (26,2-487,3)	86,1 (41,0-143,5)	0,643
AUC _{rh} (AU*min)	61,0 \pm 30,4	71,6 \pm 25,8	0,467
Peak _{rh} (AU)	46,4 \pm 21,6	63,4 \pm 21,4	0,150
Temperaturforandring (° C)	0,5 \pm 0,4	0,9 \pm 0,8	0,345

3.5 HYPERINSULEMISK EUGLYKEMISK CLAMP

En pasient fra gruppen med nyretransplanterte ble ekskludert etter eget ønske. Median for variasjonskoeffisienten av blodglukosemålingene siste 60 minutter (12 målinger) under clampene var 6,5 %, med minimum og maksimum verdier på henholdsvis 3,1 og 16,0 %. Resten av resultatene er gjengitt i Tabell 3.7.

Tabell 3.7: Resultater fra hyperinsulemisk euglykemisk clamp i de to gruppene, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD eller median (range).

	Nyre- pankreas tx (n=8)	Nyre tx (n=7)	p verdi
GDR	0,156 \pm 0,084	0,146 \pm 0,059	0,792
Insulin (pmol/l)	423 (164-630)	190 (120-228)	0,006
C-peptid (nmol/ml)	0,695 (0,331-1,092)	0,000 (0-0,011)	0,001
ISI	4,99*10 ⁻⁴ \pm 4,16*10 ⁻⁴	8,75*10 ⁻⁴ \pm 4,26*10 ⁻⁴	0,107

3.6 SF-36

Tabell 3.8. viser poengscorene for de åtte livskvalitetsområdene som ble målt med SF-36.

Tabell 3.8: Resultater fra SF-36 spørreskjema i de to gruppene, oppgitt i gjennomsnitt \pm SD eller median (range).

	Nyre- pankreas tx (n=8)	Nyre tx (n=8)	p verdi
Fysisk helse (PH)	72 \pm 15	71 \pm 34	0,926
Fysiske rollebegrensninger (RP)	50 (0-100)	50 (0-100)	0,828
Smerte (BP)	71 (22-100)	86 (42-100)	0,510
Generell helse (GH)	62 \pm 18	40 \pm 21	0,041
Vitalitet (VT)	52 \pm 22	39 \pm 25	0,307
Sosial funksjon (SF)	88 (38-100)	75 (0-100)	0,360
Emosjonelle rollebegr. (RE)	83 (67-100)	83 (0-100)	0,643
Mental helse (MH)	85 \pm 8	76 \pm 15	0,148

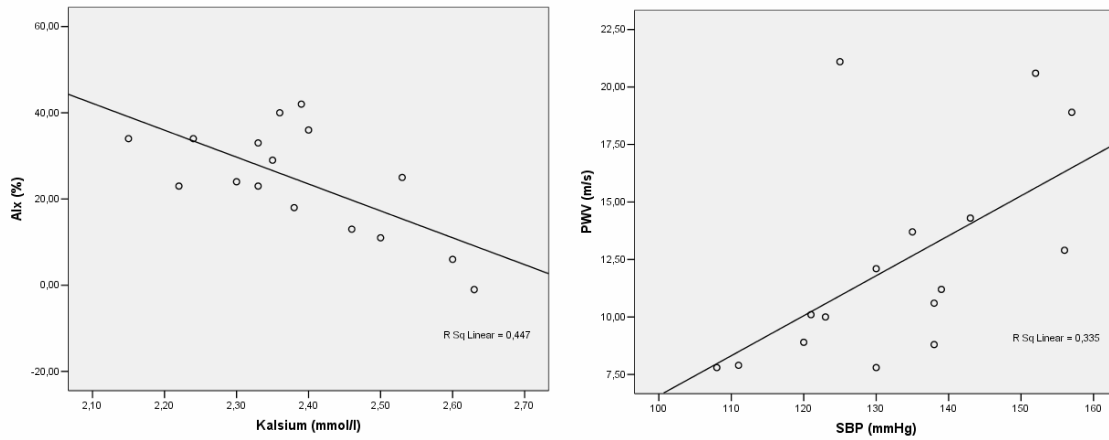
Gruppene skåret generelt nokså likt, det var kun innen området generell helse (sykdomsopplevelse) at de nyre- pankreastransplanterte scoret høyere enn de nyretransplanterte.

3.7 KORRELASJONSANALYSER

Statistisk signifikante korrelasjoner ble observert mellom SBP og PWV, kalsium og AIx, triglyserider og AUC_{ACh}, og LDL og AUC_{rh}. Se Tabell 3.8 og Figur 3.2.

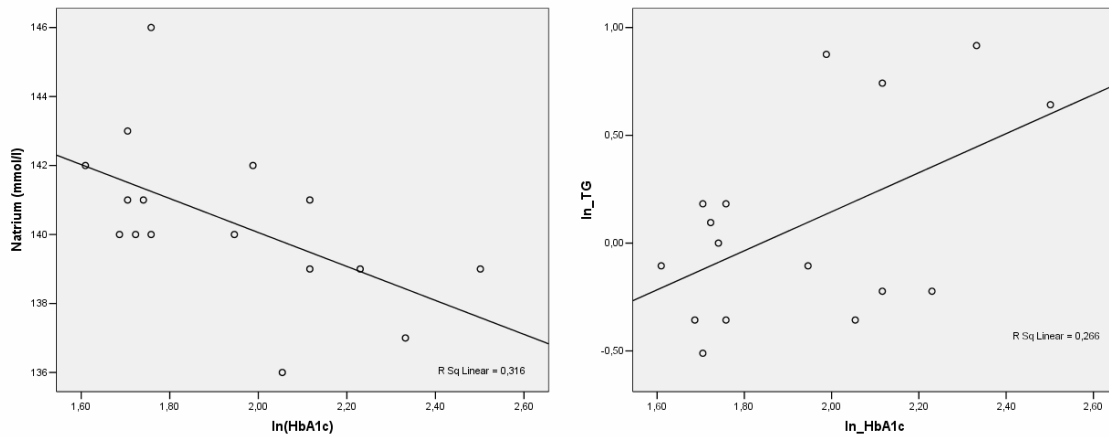
Tabell 3.8: Korrelasjonsmatrix hvor arteriestivhet og endotelfunksjon er de avhengige variable. Statistisk signifikante ($p < 0,05$) korrelasjoner er uthevet. Korrelasjoner med $p < 0,1$ står i kursiv.

Avhengige parametere	AIx		PWV		AUC _{ACh}		AUC _{rh}	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SBP	,283	,288	,579	,019	-,337	,219	-,099	,716
ln(HbA_{1c})	,438	,090	,087	,750	-,461	,084	,273	,306
Kalsium	-,668	,005	,393	,132	-,025	,930	-,162	,548
ln(TG)	-,004	,987	-,161	,552	-,592	,020	,047	,863
ln(HDL)	-,181	,502	,112	,679	,507	,054	-,085	,755
LDL	-,447	,083	,303	,254	,013	,963	-,523	,038



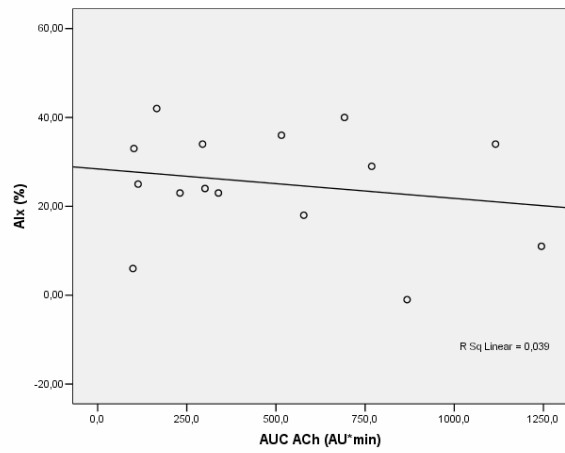
Figur 3.2: Korrelasjonsgraf mellom AIx og kalsium, og PWV og SBP.

Statistisk signifikante korrelasjoner ble også vist mellom $\ln(\text{HbA}_{1\text{C}})$ og natrium ($r = -0,563$ og $p=0,023$), og $\ln(\text{HbA}_{1\text{C}})$ og $\ln(\text{TG})$ ($r=0,516$ og $p=0,041$), vist i Figur 3.3.



Figur 3.3: Korrelasjonsgraf mellom $\ln(\text{HbA}_{1\text{C}})$ og natrium, og $\ln(\text{HbA}_{1\text{C}})$ og $\ln(\text{TG})$.

Ingen korrelasjon ble vist mellom AIx og endotelfunksjon målt som AUC_{ACh} ($r = -0,199$ og $p=0,478$), vist i Figur 3.4.



Figur 3.4: Korrelasjonsgraf mellom AIx og AUC_{ACh} .

4. DISKUSJON

Vi fant at reetablering av varig normoglykemi etter nyre- pankreastransplantasjon har positiv effekt på målbar endring i nyrefunksjon og sannsynligvis også karstivhet målt som augmentasjonsindeks (AIX) etter 9 – 16 år. For undersøkelsene av karstivhet og mikrovaskulær endotelfunksjon har vi dessverre ikke tilsvarende data ved transplantasjonstidspunktet, men de to pasientgruppene var sammenlignbare i demografiske data på transplantasjonstidspunktet (alder, kjønn, varighet av diabetes).

Kardiovaskulær sykdom og nyrefunksjon

Kardiovaskulær sykdom ble funnet hos henholdsvis én nyre- pankreastransplantert og tre nyretransplanterte i journaler fra transplantasjonstidspunktet, men det er vanskelig å si om de resterende pasientene hadde påvist kardiovaskulære symptomer, da fullstendige journaler i noen tilfeller var vanskelig å oppdrive.

Estimert nyrefunksjon (GFR), regnet ut med MDRD-formelen, før og et halvt år etter tx var bedre i gruppen som ble nyre- pankreastransplantert enn hos de som ble nyretransplantert. Dette skyldes at flere i denne gruppen ble transplantert med en viss funksjon i egne nyrer (se tabell 3.2). Like etter transplantasjonen (og muligens også et halvt år etter) er den estimerte GFR summen av funksjon i den transplanterte nyren og i egne nyrer. Graftfunksjonen hos pankreastransplanterte er derfor overestimert som GFR rundt transplantasjonstidspunktet (tabell 3.2), mens GFR estimert 9 – 16 år senere nok utelukkende representerer nyregraftet siden funksjon i egne nyrer da er utslukket. Ut fra disse betraktninger synes nyrefunksjonen bedre bevart hos de nyre- pankreastransplanterte enn hos de nyretransplanterte.

Estimert GFR var nærmest uendret i løpet av observasjonstiden hos nyre- pankreastransplanterte, men falt 24 % hos de nyretransplanterte i løpet av observasjonstiden. MDRD-formelen inkluderer kreatinin-verdier som også reflekterer muskelmasse. En del av forskjellene, i estimert GFR, mellom gruppene kunne derfor skyldes at de nyretransplanterte hadde en mer anabol muskelmasse, men forskjellen i kreatinin er for stor til å forklares av muskelmasse alene. Nyrefunksjonen, målt som ⁵¹Cr-EDTA clearance, var bedre i gruppen med nyre- pankreastransplanterte enn i gruppen med nyretransplanterte. Selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant, er den etter all sannsynlighet klinisk signifikant. Cr-EDTA

clearance ble desverre ikke utført like etter transplantasjonen, slik at vi ikke har gode basaldata å sammenligne med for den undersøkelsen.

Kroppsmål og blodprøver

Ved oppfølging var det ingen statistisk signifikant forskjell i BMI mellom de to gruppene. Derimot var det en signifikant forskjell i livvidde og liv/hofte ratio, som tyder på at nyre-pankreastransplanterte hadde mer abdominal fedme enn nyretransplanterte. Økende liv/hofte ratio er gjerne assosiert med insulinresistens og forhøyet blodtrykk (85). Det var ingen signifikant forskjell i blodtrykket mellom nyre- pankreas- og nyretransplanterte pasienter. Det ble heller ikke påvist signifikant korrelasjon mellom abdominalmål så som livvidde og liv/hofte ratio på den ene siden og systolisk- og diastolisk blodtrykk på den andre. Derimot fant vi at de nyre- pankreastransplanterte pasientene var mer insulinresistente. Dette blir diskutert videre i avsnittet om insulinfølsomhet.

Hyponatremi er i vårt laboratorium definert som natriumkonsentrasjon < 136 mmol/l. Ingen av pasientene hadde verdier under denne grensen, men gruppen med nyretransplanterte tenderte likevel til lavere natriumverdier enn de nyre- pankreastransplanterte. Hyperglykemi er den vanligste årsaken til hypertont hyponatremi, eller pseudohyponatremi (86). Økt glukosenivå fører til hypertoni i plasma, vann trekkes ut av cellene og dermed fortynnes natriumkonsentrasjonen. En økning i glukosekonsentrasjon i serum på 5,6 mmol/l, senker natriumkonsentrasjon i serum med 1,7 mmol/l (87).

HbA_{1C} er et uttrykk for hvor stor prosentdel av hemoglobinet som er glykosylert, og gir mål på gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon over 6 – 8 uker. Blodprøvene viste at hos nyre-pankreastransplanterte var HbA_{1C}-verdiene innenfor referanseområdet (4,5 – 6,5 %) for personer uten diabetes. Det understøtter at pankreas hos denne gruppen har en adekvat insulinfrigjøring. Derimot var HbA_{1C}-verdiene hos nyretransplanterte over behandlingsmålet for diabetikere som skal være < 7 %. Disse pasientene hadde altså en suboptimal regulering av sin glukosemetabolisme.

Leverens rolle i glukosemetabolismen er glykogensyntese, glykogenolyse, glukoneogenese og hepatisk glukosefrigjøring, samt metabolisme av lipidproteiner. ALAT er ett av leverenzymene som lekker ut i blodet ved skade i leverpanrechymet. ALAT verdiene var normale (< 50 U/l) for alle pasientene, med unntak av én pasient i gruppen med

nyretransplanterte som hadde ALAT verdi på 63 U/l. Det var ingen signifikant forskjell mellom nyre- og nyre- pankreastransplanterte. ALAT ble også målt for å vurdere grad av ikke-alkoholisk fettlever hos pasientene (88), siden fettlever er assosiert med insulinresistens (89;90) og metabolsk syndrom (91). Ikke-alkoholisk fettlever er en tilstand med akkumulering av fett i vakuolene inne i hepatocytene.

CRP er et akutfaseprotein som produseres i leveren ved alle typer betennelser, og det brukes til diagnostisering og oppfølging av infeksjonssykdommer og andre inflammasjonssykdommer. Alle pasientene hadde normale CRP-verdier (< 10 mg/l), med unntak av én pasient, som var nyretransplantert, og som hadde CRP på 11 mg/l.

Målingene av kolesterol, HDL, LDL, Lp(a) og homocystein viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene. Gruppen med nyretransplanterte hadde høyere verdier for triglyserider enn de nyre- pankreastransplanterte, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Frisetting av triglyserider supprimeres av insulin. På grunn av den systemiske frisetting av insulin hos nyre- pankreastransplanterte og manglende "first pass" metabolisme i lever, har disse pasientene svært høye insulinnivåer i blodet, noe som kan være årsaken til at denne gruppen hadde lavere nivåer av triglyserider enn nyretransplanterte. Lipolysen er vist å være mer følsom for insulin-nivåene enn glukose opptaket i muskel (92).

Oral glukosebelastning

OGTT brukes for å klassifisere personers glukosetoleranse. På bakgrunn av glukosenivå og insulinrespons under OGTT reflekteres summen av β -cellenes evne til å skille ut insulin på den ene siden, samt vevets insulinfølsomhet på den andre. Muskel- og fettvev øker sitt glukoseopptak, via glukosetransportøren Glut-4, mens leveren supprimerer sin glukoseproduksjon og lipolyse under insulinpåvirkning. Ved insulinresistens foreligger som regel både reduksjon i kroppens glukoseopptak og leverens suppresjon av glukosefrigjøring.

De nyre- pankreastransplanterte hadde normale glukoseverdier (< 6,7 mmol/l) i blod 2 timer etter glukoseinntak. Med unntak av én pasient (7,2 mmol/l), hadde ingen i denne gruppen nedsatt glukosetoleranse. Pasientene hadde en god insulin- og C-peptid respons, og et forventet fall i glukagon og FFA etter glukosebelastningen.

OGTT kunne påvirket GFR målingen da disse ble gjort samtidig, fordi hyperglykemi bidrar til hyperfiltrering i glomeruli. Alle hadde normale 2-timers blodsukker og blodglukose var < 8 mmol/l etter 1 time. Det er derfor ikke trolig at OGTT påvirket GFR, slik vårt laboratorium også tidligere har observert hos normoglykemiske personer. GFR måling parallelt med OGTT er nå rutine i vårt laboratorie hos normoglykemiske personer.

Sekretjon av glukagon skjer fra α -celler i pankreas. Frisetting av glukagon stimuleres av lave og inhiberes av høye konsentrasjoner av glukose og fettsyrer i plasma (41). Glukagonfrigjøring stimuleres også av proteininntak. Glukagon øker blodglukose gjennom hepatiske effekter som å stimulere til nedbrytning av glykogenolyse og glukoneogenese.

Oksidasjon av FFA og glukose er kompetitiv, slik at ved høye konsentrasjoner av FFA i plasma blir glukoseopptaket i muskelen hemmet. Dette kan føre til insulinresistens, og dersom man har nedsatt funksjon i β -cellene, kan glukoseintoleranse og hyperglykemi oppstå (93). Suppresjon av FFA-konsentrasjonene opptrer ved lavere insulinkonsentrasjon enn suppresjon av glukoseproduksjon (94). Økt fluks av FFA til leveren kan stimulere endogen glukoseproduksjon gjennom økt glukoneogenese og i tillegg kan FFA hemme hepatisk clearance av insulin (95). FFA vil derfor påvirke nivået av glukose og insulin.

Arteriell stivhet

Ved økende alder blir veggen i arteriene stivere. Dette skjer på grunn av nedsatt elastin og mer fibervev i karveggen. Derfor er verdiene for både PWV og AIx aldersavhengige (54). Pasientgruppene i denne undersøkelsen var sammenlignbare med hensyn på alder.

PWV i aorta har vist seg å forutsi kardiovaskulær risiko hos personer med hypertensjon og nyresvikt (49), samt nyredonorere og nyretransplanterte (56). Det er tidligere vist at nyretransplanterte har signifikant høyere PWV enn friske kontroller med samme alder (49). Økt stivhet i sentrale arterier er assosiert med redusert kreatinin clearance hos personer med mild til alvorlig redusert nyrefunksjon, uavhengig av alder, blodtrykk og kardiovaskulære risikofaktorer (96). Når også graden av arteriell forkalkning stiger, øker PWV (48). Vår studie viste ingen forskjell mellom de to gruppene i forhold til PWV. Det ble heller ikke påvist noen sammenheng mellom PWV på den ene siden og HbA_{1C}, nyrefunksjon målt som ⁵¹Cr-EDTA-clearance og kreatinin på den andre.

Målingene viste derimot at gruppen med nyre- pankreastransplanterte hadde en bedre AIx enn gruppen med nyretransplanterte, og denne forskjellen var statistisk signifikant. AIx er en sammensatt parameter, fordi den gjenspeiler refleksjonen av pulsølgen fra de distale arterier og de elastiske egenskapene i de større arteriene (57). Det at PWV ikke viste noen forskjell, mens AIx viste en statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene tyder på at PWV og AIx ikke nødvendigvis er to mål på den samme parameteren. Sammenholdt med resultatene fra Laser Doppler-undersøkelsen, tyder det på at AIx er mer et mål på endotelfunksjon enn stivhet i årene. Men det ble ikke vist signifikant korrelasjon mellom disse, som illustrert i Figur 3.6.

Mikrovaskulær endotelfunksjon

Laser Doppler flowmetri kombinert med iontoforetisk administrasjon av ACh over huden og postokklusiv reaktiv hyperemi ble benyttet for å undersøke endotelavhengig og total mikrovaskulær endotelfunksjon. Fordelene med metoden er at den er ikke-invasiv, ikke smertefull og gir en kontinuerlig måling av blodflyten.

Vi fant at ACh-stimulert vasodilatasjon var numerisk bedre i gruppen med nyre-pankreastransplanterte. Dette kan tyde på dårligere endotelfunksjon hos pasientene som var transplantert kun med nyre, men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Derimot var $Peak_{rh}$ tilsynelatende bedre i gruppen med nyretransplanterte, men det var heller ikke statistisk signifikant forskjell.

Laser Doppler flowmetri måler blodflyten kun på et lite hudområde, og siden det kan være forholdsvis store forskjeller i sirkulasjonen mellom nærliggende hudområder, bidrar dette til en betydelig intra- og interindividuell variasjon (97). Variasjon i hudtemperatur og bevegelse i arm og fingre vil også kunne påvirke målingene, og det var derfor viktig at undersøkelsene ble utført under standardiserte betingelser og at denne påvirkningen ble tatt høyde for ved avlesning i etterkant. Metoden i seg selv har også vist å ha en høy variasjonskoeffisient (81). Med så mange variabler betyr at det trengs et stort pasientmateriale for å kunne påvise statistisk signifikante forskjeller. Dette kan være årsaken til at vi her, med så få pasienter, ikke fant signifikante forskjeller.

Andre vanlige metoder som blir brukt for å måle endotelfunksjon er venøs okklusjons plethysmografi og ultralyd av brachialis arterien. Venøs okklusjons plethysmografi er den

eldste av metodene og blir ofte sett på som gullstandarden for å måle endotelfunksjon (98). En ulempe når man skal sammenligne resultater fra studier på endotelfunksjon der ulike metoder har blitt brukt, er at metodene måler på forskjellige karsenger. Laser Doppler flowmetri måler på de minste resistenskarene, arteriolene, ultralyd måler på større resistenskar, arterier, og plethysmografi måler en samlet effekt av alle karene. AIX måler på store kar og dataene viser lignende resultat som Laser Doppler. Det er derfor mulig at de to karsengene, arteriolene og arteriene, reguleres på samme måte.

Insulinfølsomhet

Insulinfølsomhet er et mål på hvor godt insulinfølsomt vev klarer å utnytte den tilgjengelige mengden insulin. HEC er en metode som brukes for å undersøke kroppens insulinfølsomhet ved hjelp av samtidig infusjon av insulin og glukose.

Vi fant at nyretransplanterte er mer følsomme for insulin enn nyre- pankreastransplanterte. Dette er også påvist tidligere (99). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men har trolig følgende forklaring. Etter pankreastransplantasjon frisettes insulin systemisk til vena iliaca, uten "first pass" metabolisme i lever. De høye insulinnivåene induserer trolig en nedregulering av de perifere insulinreseptorene. Dette er en beskyttende mekanisme for å unngå hyperglykemi. Nyre- pankreastransplanterte har derfor lavere insulinfølsomhet enn nyretransplanterte.

C-peptid ble ikke fullstendig supprimert hos de nyre- pankreastransplanterte under HEC. Derfor var også de totale insulinnivåene under HEC høyere i nyre- pankreasgruppen enn hos de nyretransplanterte. GDR alene blir derfor ikke et godt mål på graden av insulinfølsomhet, siden insulinkonsentrasjonene var forskjellige. ISI som korrigerer GDR for de gjeldende insulinnivåene blir derfor et bedre uttrykk for graden av insulinfølsomhet.

Det er tidligere hevdet at hyperinsulinemi er en risikofaktor for arteriosklerose (100;101), men resultatene i vår studie tyder på at dette ikke er tilfelle hos våre nyre- pankreastransplanterte. Denne sammenhengen kan like gjerne være knyttet til graden av insulinresistens, heller enn høye insulinnivåer i seg selv. I en studie ble det sett sammenheng mellom hyperinsulinemi og arteriosklerose hos personer med typer 2-diabetes (100). Det kan skyldes at fordelene ved at glukosemetabolismen gir sannsynligvis flere gunstige effekter på arteriosklerotiske prosesser, enn de eventuelt ugunstige effektene som hyperinsulinemi kunne ha.

SF-36

Det var liten forskjell mellom gruppene i undersøkelsen om livskvalitet. Statistisk signifikant forskjell ble vist på området generell helse, også kalt egen sykdomsopplevelse. Dette kan tyde på at nyre- pankreastransplanterte oppfatter sin egen sykdomstilstand som bedre enn det de nyretransplanterte gjør. Imidlertid ble livskvaliteten testet på åtte forskjellige områder, og dette var den eneste parameteren som kom forskjellig ut i de to gruppene. De fleste nyretransplanterte hadde relativt velregulert diabetes uten alvorlige hypo- eller hyperglykemier. Resultatene tyder for det første på at graden av invalidiserende senkomplikasjoner ikke er veldig forskjellig gruppene i mellom, og at insulinbruk i seg selv ikke er forbundet med betydelig reduksjon i livskvalitet.

Korrelasjonsanalyser

Vi fant statistisk signifikant korrelasjon mellom følgende parametere: SBP og PWV, kalsium og AIX, triglyserider og AUC_{ACh} , og LDL og AUC_{th} . Det må tas forbehold om at signifikansene kan være tilfeldig oppnådd, siden antall pasienter i studien og antall statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene i utgangspunktet var minimale. Korrelasjonsanalyser måler kun lineære sammenhenger mellom to variable. Multivariansanalyser ble ikke gjort fordi antallet pasienter var lite.

Korrelasjonen mellom SBP og PWV kan ha sammenheng med at stivere kar gir høyere amplitude i pulsølgen og det systoliske trykket øker. Det at høyere konsentrasjoner av kalsium i blod gir bedre AIX synes vanskelig å forklare. Dersom pasienter med normale, i stedet for lave kalsiumverdier, hadde mindre uttalt nyresvikt, ville det kunne forklare at også karveggen var mer elastisk målt som AIX. Dette er imidlertid vanskelig å besvare uten å gjøre en multipel regresjonsanalyse i et større pasientmateriale. Sammenhengen mellom triglyserider og AUC_{ACh} , og LDL og AUC_{th} kan henge sammen med at ugunstig lipidprofil er skadelig for endotelet og dets funksjon.

Konklusjon

Nyre- pankreastransplanterte med type 1-diabetes som har hatt normoglykemi i 9 – 16 år, synes å ha bedre bevart nyrefunksjon og mindre arteriestivhet, målt som AIX, enn nyretransplanterte med type 1-diabetes og eksogen insulinregulering. Nyre-pankreastransplanterte hadde normalisert glukoseomsetning vurdert ved en oral glukosebelastningstest og HbA_{1C}. Det var stor forskjell mellom gruppene i mikrovaskulær

endotelfunksjon, målt som ACh-stimulert vasodilatasjon. Nyre-pankreastransplanterte hadde numerisk bedre verdier, men det ble ikke vist ikke statistisk signifikans.

REFERANSER

Reference List

- (1) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001 Dec 13;414(6865):813-20.
- (2) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
- (3) WHO - Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/facts/en> 2007 Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html>
- (4) Diabetes - fakta om diabetes type 1. http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,2394:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:28141::1:5569:1:::0:0 2007 Available from: URL: www.fhi.no
- (5) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- (6) Nathan DM. Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993 Jun 10;328(23):1676-85.
- (7) Hultgren SJ. Diabetisk øyesykdom. In: Vaaler S, editor. *Diabeteshåndboken*. 3 ed. Oslo: Gyldendal; 2004. p. 186-97.
- (8) Os I, Birkeland KI. Endokrine sykdommer. In: Jacobsen D, Kjeldsen SE, Ingvaldsen B, Lund K, Solheim K, editors. *Sykdomslære. Indremedisin, kirurgi og anestesi*. 1 ed. Oslo: Gyldendal; 2006. p. 304-31.
- (9) Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987 Feb;31(2):673-89.
- (10) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jun 5;348(23):2285-93.
- (11) Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990 Jul;39(7):761-7.
- (12) Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990 Sep;39(9):1116-24.
- (13) Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining Incidence of Nephropathy in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1994 Jan 6;330(1):15-8.
- (14) Cooper ME. Is diabetic nephropathy disappearing from clinical practice? *Pediatric Diabetes* 2006 Oct 27;7(5):237-8.
- (15) Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985 May;78(5):785-94.
- (16) Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, et al. Predisposition to Hypertension and Susceptibility to Renal-Disease in Insulin-Dependent Diabetes-Mellitus. *N Engl J Med* 1988 Jan 21;318(3):140-5.
- (17) Dahl-Jorgensen K, Bjoro T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycaemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992 Apr;41(4):920-3.

- (18) Barzilay J, Warram JH, Bak M, Laffel LM, Canessa M, Krolewski AS. Predisposition to hypertension: risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992 Apr;41(4):723-30.
- (19) Molitch ME, Steffes MW, Cleary PA, Nathan DM. Baseline analysis of renal function in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [corrected]. *Kidney Int* 1993 Mar;43(3):668-74.
- (20) Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The Effect of Long-Term Intensified Insulin-Treatment on the Development of Microvascular Complications of Diabetes-Mellitus. *N Engl J Med* 1993 Jul 29;329(5):304-9.
- (21) Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986 Dec 6;2(8519):1300-4.
- (22) Reichard P, Rosenqvist U. Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J Intern Med* 1989 Aug;226(2):81-7.
- (23) Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 1999 Apr;55(4):1582-96.
- (24) Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004 Nov;66(5):2095-106.
- (25) Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005 Jan;67(1):3-21.
- (26) Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med* 2002 Feb;251(2):87-101.
- (27) Basta G, Schmidt AM, De CR. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004 Sep 1;63(4):582-92.
- (28) Omsland TK, Bangstad H-J, Berg TJ, Kolset SO. Avanserte glykerte endprodukter og hyperglykemi. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 Jan 12;155-8.
- (29) Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL, van d, V, Kolset SO, Bangstad HJ, et al. Aberrant heparan sulfate profile in the human diabetic kidney offers new clues for therapeutic glycomimetics. *Am J Kidney Dis* 2006 Aug;48(2):250-61.
- (30) Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991 Nov;14 Suppl 4:13-26.
- (31) Jacobsen D, Ingvaldsen B, Kjeldsen SE, Solheim K. *Sykdomslære: indremedisin, kirurgi og anestesi*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2001.
- (32) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979 Jan;59(1):8-13.
- (33) Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996 Sep 28;313(7060):779-84.
- (34) Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998 Jul;41(7):784-90.
- (35) Rytter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1985 May;8(3):230-4.

- (36) Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007 Sep 27;357(13):1316-25.
- (37) Hartmann A, Jenssen T. *Nyremedisin - en praktisk veileder*. 1 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2004.
- (38) Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
- (39) Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 1996 Dec;57:S11-S17.
- (40) Gaw A, Hobbs HH. Molecular genetics of lipoprotein (a): new pieces to the puzzle. *Curr Opin Lipidol* 1994 Apr;5(2):149-55.
- (41) Rang HP, Dale MM. *Rang and Dale's pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
- (42) Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006 Apr 1;97(7):968-9.
- (43) Perez A, Wagner AM, Carreras G, Gimenez G, Sanchez-Quesada JL, Rigla M, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med* 2000 Oct 9;160(18):2756-62.
- (44) Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Nov 8;293(6556):1195-9.
- (45) Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, Lindblad LE, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 1996 Sep 1;45(9):1253-8.
- (46) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
- (47) Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, hl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002 Aug;51(8):2637-41.
- (48) Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004 May;65(5):1790-4.
- (49) Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME. Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int* 2004 Oct;66(4):1486-92.
- (50) Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996 Sep 15;94(6):1276-82.
- (51) Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003 Apr 16;41(8):1387-93.
- (52) Nichols W, O'Rourke M, McDonald DA. *McDonald's Blood Flow in Arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. 5 ed. London: Hodder Arnold; 2005.
- (53) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002 Jan;39(1):10-5.

- (54) McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005 Nov 1;46(9):1753-60.
- (55) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999 May;33(5):1111-7.
- (56) Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic stiffness, living donors, and renal transplantation. *Hypertension* 2006 Feb;47(2):216-21.
- (57) Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update. *Am J Kidney Dis* 2005 Jun;45(6):965-77.
- (58) McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006 Oct;48(4):602-8.
- (59) Weber T, Maas R, Auer J, Lamm G, Lassnig E, Rammer M, et al. Arterial wave reflections and determinants of endothelial function a hypothesis based on peripheral mode of action. *Am J Hypertens* 2007 Mar;20(3):256-62.
- (60) Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Holdaas H. Atorvastatin improves endothelial function in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Sep;16(9):1920-4.
- (61) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996 Jun 1;97(11):2601-10.
- (62) Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney Int* 2000 Mar;57(3):1100-6.
- (63) Reisaeter AV. Nyretransplantasjon i Noreg - eit historisk perspektiv. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;21(119):3136-66.
- (64) Jenssen T. Diabetisk nefropati. In: Vaaler S, editor. *Diabeteshåndboken*. 3 ed. Oslo: Gyldendal; 2004. p. 198-208.
- (65) Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006 Sep 15;82(5):603-11.
- (66) Brekke IB. Pancreastransplantasjon - en oversikt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;22(119):3305-9.
- (67) Osei K, Henry ML, O'Dorisio TM, Tesi RJ, Sommer BG, Ferguson RM. Physiological and pharmacological stimulation of pancreatic islet hormone secretion in type I diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetes* 1990 Oct;39(10):1235-42.
- (68) Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 1990 May;39(5):534-40.
- (69) Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999 Mar 15;67(5):645-8.
- (70) Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003 Feb;41(2):464-70.
- (71) Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T, Lynch T, Erickson J, Colling C, et al. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 2002 Mar 27;73(6):936-40.

- (72) Jukema JW, Smets YFC, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, et al. Impact of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With End-Stage Renal Failure due to Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002 May 1;25(5):906-11.
- (73) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998 Jul 9;339(2):69-75.
- (74) Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000 May;57(5):2129-35.
- (75) Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin Transplant* 2000 Oct;14(5):505-8.
- (76) La Rocca E, Fiorina P, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, et al. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: Comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant* 2000 Nov;9(6):929-32.
- (77) Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival I. *Transplantation* 2001 Jan 15;71(1):82-9.
- (78) World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997 Mar 19;277(11):925-6.
- (79) Jogestrand T, Rosfors S. *Klinisk fysiologisk kärldiagnostik*. Lund: Studentlitteratur; 2002.
- (80) Sloan JB, Soltani K. Iontophoresis in dermatology. A review. *J Am Acad Dermatol* 1986 Oct;15(4 Pt 1):671-84.
- (81) Asberg A, Holm T, Vassbotn T, Andreassen AK, Hartmann A. Nonspecific microvascular vasodilation during iontophoresis is attenuated by application of hyperosmolar saline. *Microvasc Res* 1999 Jul;58(1):41-8.
- (82) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 Sep;237(3):E214-E223.
- (83) Volund A. Conversion of insulin units to SI units. *Am J Clin Nutr* 1993 Nov;58(5):714-5.
- (84) Ware JE, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide*. 3 ed. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2005.
- (85) Toft I, Bonaa KH, Jenssen T. Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension* 1998 Jul;32(1):115-22.
- (86) Brem AS. Tonicity Disorders. In: Abuelo JG, editor. *Renal Pathophysiology - the essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p. 58-78.
- (87) Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 May 25;342(21):1581-9.
- (88) Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003 Jun;37(6):1286-92.
- (89) Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine* 1999 Nov;107(5):450-5.

- (90) Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002 Feb;35(2):373-9.
- (91) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The Metabolic Syndrome as a Predictor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):722-8.
- (92) Nurjhan N, Campbell PJ, Kennedy FP, Miles JM, Gerich JE. Insulin dose-response characteristics for suppression of glycerol release and conversion to glucose in humans. *Diabetes* 1986 Dec;35(12):1326-31.
- (93) Randle PJ, GARLAND PB, HALES CN, NEWSHOLME EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963 Apr 13;1:785-9.
- (94) Toft I, Bonna KH, Lindal S, Jenssen T. Insulin kinetics, insulin action, and muscle morphology in lean or slightly overweight persons with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 1998 Jul;47(7):848-54.
- (95) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec;37(12):1595-607.
- (96) Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004 Feb;43(2):163-8.
- (97) Sundberg S. Acute effects and long-term variations in skin blood flow measured with laser Doppler flowmetry. *Scand J Clin Lab Invest* 1984 Jun;44(4):341-5.
- (98) Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Dec;52(6):631-46.
- (99) Kumar PK. Insulinsensitivitet hos diabetikere etter pankreas-nyretransplantasjon. Hovedfagsoppgave ved avdeling for farmakologi, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo. 1999.
Ref Type: Unpublished Work
- (100) Mozersky RP, Bahl VK, Patel H, Palushock S, Yamakawa H, Grondziowski P, et al. Hyperinsulinemia and coronary artery disease risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetics. *J Am Osteopath Assoc* 1996 Oct 1;96(10):591.
- (101) Abe H, Bandai A, Makuuchi M, Idezuki Y, Nozawa M, Oka T, et al. Hyperinsulinaemia accelerates accumulation of cholesterol ester in aorta of rats with transplanted pancreas. *Diabetologia* 1996 Oct 7;39(11):1276-83.



UNIVERSITETET I OSLO
DET MEDISINSKE FAKULTET

Overlege dr. med. professor II
 Inge Bjørn Brekke
 Rikshospitalet
 Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Regional komité for medisinsk forskningsetikk
 Sør-Norge (REK Sør)
 Postboks 1130 Blindern
 NO-0318 Oslo

Dato: 18.08.2005
 Deres ref.:
 Vår ref.: S-05154

Telefon: 228 44 666
 Telefaks: 228 44 661
 E-post: rek-2@medisin.uio.no
 Nettadresse: www.etikkom.no

S-05154 Langtidsresultater etter henholdsvis kombinert nyre-pancreas-transplantasjon og transplantasjon av nyre fra levende giver hos personer med type-1 diabetes

Vi viser til brev datert 29.06.05 med vedlegg: skjema for opprettelse av forskningsbiobank, skjema for protokolltillegg og endringer samt revidert pasientinformasjon og samtykkeerklæring.

Komiteen har følgende merknad til skjema for opprettelse av forskningsbiobank:

1. Komiteen har mottatt et skjema for opprettelse av forskningsbiobank uten signatur, og gjør oppmerksom på at skjema som sendes komiteen skal være signerte.
2. Pkt 3: Stemmer det at Trond Jenssen er databehandlingsansvarlig, dette er vanligvis institusjonens øverste leder. Personvernombudet ved institusjonen (som er NSD for RH-DNR HF) evt. Datatilsynet kan gi mer informasjon.

Komiteen har følgende merknad til revidert pasientinformasjon:

1. Under *Refusjon av utgifter* bes prosjektleder spesifisere om tapt arbeidstjeneste vil bli dekket, i stedet for nåværende formulering: "For dem som er i arbeid tar vi også sikte på å dekke tapt arbeidstjeneste".

Komiteen forutsetter at merknadene tas til etterretning. Komiteen tilrår at prosjektet gjennomføres og at forskningsbiobank opprettes. Komiteen videresender skjema for opprettelse av forskningsbiobank og informasjonsskrivet samt komiteens vedtak til Sosial- og helsedirektoratet for endelig behandling av opprettelse av forskningsbiobanken.

Vi gjør oppmerksom på at komiteens merknader kan besvares i brev form, skjema for protokolltillegg og endringer skal brukes ved endringer og tillegg etter at studien er tilrådd.

Vi ønsker lykke til med prosjektet!

Med vennlig hilsen

Annetine Staff (sign)
 Overlege dr.med.
 Leder

Tone Haug
 Rådgiver
 Sekretær

Kopi: Sosial- og helsedirektoratet, Postboks 7000, St. Olavs plass, 0130 Oslo

Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF

Medisinsk avdeling

Regional komité for medisinsk forskningsetikk
Sør-Norge (REK Sør)
 Postboks 1130 Blindern
 NO-0318 Oslo

Postadresse:
 0027 OSLO

Besøksadresse:
 Sognsvannsvei. 20

Sentralbord: 23 07 00 00
 Dir. linje: 23 07 36 46
 Telefaks: 23 07 38 65

trond.jenssen
 @rikshospitalet.no

Org.nr. NO 987 399 708 MVA

Deres ref:
 Vår ref:
 Dato: 29.12.06



S-05154 Langtidsresultater etter henholdsvis kombinert nyre-pancreas-transplantasjon og transplantasjon av nyre fra levende giver hos personer med type-1 diabetes

Dette prosjektet ble vurdert av Regional komité august 2005. Komitéen tilrådte at prosjektet startet på betingelse at visse merknader ble tatt til følge. Prosjektet har siste året ikke startet opp på grunn av kapasitetsproblemer ved vår avdeling/ seksjon, men prosjektet planlegges nå å starte opp ultimo januar 2007.

Vi har gjort følgende endringer i protokollen (kfr merknader i brev fra Regional komité datert 18.08.2005).

1. Nyreseksjonens biobank er registrert i biobankregisteret på Folkehelseinstituttet.
2. Dataansvarlig for prosjektet er Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF (kfr. personvernombud A).
3. I pasientinformasjonen står det nå: "Tapt arbeidsfortjeneste vil bli dekket".

Jeg håper prosjektet kan starte innen utgangen av januar 2007.

Vennlig hilsen

Trond Jenssen
 Overlege, prof.dr.med.
 Nyreseksjonen
 Medisinsk Klinikk
 Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
 0027 Oslo

De regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk Skjema for protokolltillegg og endringer

Dette skjema skal benyttes for alle endringer som ønskes gjort etter at et prosjekt er tilrådd.
Relevante dokumenter vedlegges.

1. Tittel og prosjektnummer

Forskningsprosjektets tittel og prosjektnummer hos REK

S-05154 Langtidsresultater etter henholdsvis kombinert nyre-pancreas-transplantasjon og transplantasjon av nyre fra levende giver hos personer med type 1-diabetes

2. Prosjektleder

Navn:

Trond Jønsen, Overlege, dr.med., Nyreseksjonen, Medisinsk klinikk, Rikshospitalet

3. Endring/tillegg

Hva består endring eller tillegg av:

Prosjektet gjennomføres som anført i den opprinnelige protokoll, men av logistiske grunner gjøres følgende endringer: Nyregraft-biopsi, Nevroradiografi, Ekko-kardiografi og ultralyd av halskar gjøres ikke i denne omgang. Vi vil komme tilbake med en separat melding dersom det blir aktuelt å gjennomføre disse ved en senere anledning. I stedet gjøres i denne omgang de andre undersøkelsene som var anført i den opprinnelige protokollen, og i tillegg oral glukosebelastning (OGTT), måling av mikrosirkulasjon med laser-dopplerundersøkelse på arm, noninvasiv måling av karstivhet (Sphygmocor) og 2-timers insulin-glukoseclamp. OGTT og glukoseclamp innebærer blodprøvetaking (glukoseclamp innebærer også intravenøs infusjon av insulin og glukose), de to andre undersøkelsene er non-invasive.

4. Begrunnelse

Hva er grunnen til ønsket endring/tillegg:

Endringene er gjort for å forenkle logistikken i studien. Vi ønsker i denne omgang at pasientene skal spares for for mange undersøkelsesdager. De nevnte undersøkelsene vil tidsmessig gjennomføres over 2 formiddager.

5. Etisk vurdering

Prosjektleders etiske vurdering av endring/tillegg:

Logistikken er forenklet både for forskerne og for pasientene. Dette er en fordel. De sist tilkomne undersøkelsene i denne protokollen er vel etablerte hos oss fra tidligere, og tidligere i flere forskningsprotokoller gjennomført på tilsvarende pasientgrupper uten komplikasjoner. OGTT og glukoseclamp innebærer intravenøs kanylering med risiko for subcutan blødning, evt. tromboflebitt, ellers er det ingen etiske momenter ved endringene.

Region Øst:

Regional komité for
medisinsk forskningsetikk

Postadresse: PB 1130,

Blindern, 0318 Oslo

Besøksadresse: Frederik

Holsts Hus/ Ullevål terrasse

Ullevål sykehus

Telefon: 22 84 46 67

Faks: 22 84 46 61

E-post:

l.s.nyquist@medisin.uio.no

Region Sør:

Regional komité for
medisinsk forskningsetikk

Postadresse: PB 1130,

Blindern, 0318 Oslo

Besøksadresse: Frederik

Holsts Hus/ Ullevål terrasse

Ullevål sykehus

Telefon: 22 84 46 66

Faks: 22 84 46 61

E-post:

rek-2@medisin.uio.no

Region Vest:

Regional komité for
medisinsk forskningsetikk

Postadresse: Universitetet i

Bergen, Det medisinske

fakultet, PB 7800,

5020 Bergen

Besøksadresse:

Harald Hårfagregate 1,

5007 Bergen

Telefon: 55 58 20 84

Faks: 55 58 96 82

E-post: rek-3@uib.no

Region Midt-Norge:

Regional komité for
medisinsk forskningsetikk

Postadresse: Krefthbygget 5. etg

St. Olavs Hospital,

Universitetssykehuset i Trondheim

7006 Trondheim

Besøksadresse:

Krefthbygget 5.etg, St.Olavs Hospital

Telefon: 73 86 71 52 / 73 86 97 49

Faks: 73867289

E-post: rek-4@medisin.ntnu.no

Region Nord-Norge:

Regional komité for
medisinsk forskningsetikk

Postadresse:

Universitetet i Tromsø

Det medisinske fakultet

9037 Tromsø

Besøksadresse:

MH-bygget, Breivika

Telefon: 77 64 48 76/

77 64 46 01

Faks: 77 64 53 00

E-post:
rek-nord@ragmed.uit.no

6. Informert samtykke

Dersom endring/tillegg medfører ny/endret forespørsel/samtykkeerklæring vedlegges denne:

Ny forespørsel/samtykkeerklæring

7. Andre kommentarer

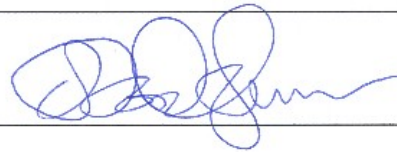
Jeg håper endringene kan godkjennes. Vi håper å kunne sette i gang studien innen utgangen av januar 2007. Den reviderte protokoll samt samtykkeerklæringer vedlegges.

8. Underskrift

Sted:
Oslo

Dato:
29.12.06

Prosjektleders underskrift:





UNIVERSITETET I OSLO
DET MEDISINSKE FAKULTET

Overlege dr. med. professor II
Inge Bjørn Brekke
Rikshospitalet
Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Regional komité for medisinsk forskningsetikk
Sør- Norge (REK Sør)
Postboks 1130 Blindern
NO-0318 Oslo

Telefon: 228 50 670

Telefaks: 228 44 661

E-post: juliank@medisin.uio.no

Nettadresse: www.etikkom.no

Dato: 09.01.07

Deres ref.:

Vår ref.: S-05154

S-05154 Langtidsresultater etter henholdsvis kombinert nyre-pancreas-transplantasjon og transplantasjon av nyre fra levende giver hos personer med type-1 diabetes

Vi viser til brev datert 29.12.06 med svar på merknader fra komiteens brev av 18.08.05 og følgende vedlegg: skjema for protokolltillegg og endringer, revidert protokoll datert 13.12.06 samt informasjonsskriv og samtykkeerklæringer for deltakelse i studien og informasjon om forskningsbiobank.

Komiteen tar svar på merknader til etterretning.

Komiteen har ingen innvendinger mot de foreslåtte endringene i studien.

Vi har en mindre bemerkning til informasjonsskrivet vedrørende forskningsbiobank og lagring av informasjon. I tredje avsnitt står det som følger: "All informasjon som innhentes vil bli behandlet strengt konfidensielt og avidentifisert, slik at de data som fremkommer ikke kan spores tilbake til din person." Hvis dataene oppbevares avidentifisert er det vel ikke riktig at det data som fremkommer ikke kan spores tilbake til aktuell person?

Komiteen har ingen øvrige merknader og tilrår at prosjektet gjennomføres.

Vi ønsker lykke til med prosjektet!

Med vennlig hilsen

Tor Norseth
Tor Norseth
Leder

Julianne Krohn-Hansen
Julianne Krohn-Hansen
Rådgiver
Sekretær

Kopi: Trond Jussen

**Langtidsresultater etter henholdsvis kombinert nyre-
pankreas-transplantasjon og transplantasjon av nyre fra
levende giver hos personer med type-1 diabetes**

Protokoll pr. 13. desember 2006

**Inge B. Brekke
Ole Øyen
Trond Jenssen
Hallvard Holdaas**

Langtidseffekt av fungerende pankreastransplantat.

Bakgrunn

Den første pankreastransplantasjonen ble utført i Minneapolis i 1966. Sammen med en nyre fra samme donor ble pankreas transplantert til en pasient med diabetisk nefropati. Håpet var at et fungerende pankreastransplantat ville normalisere diabetikerens karbohydratmetabolisme og at dette ville bedre resultatet av nyretransplantasjonen hos denne pasientgruppen. Langtidsoverlevelsen for diabetikere etter nyretransplantasjon var på den tiden meget dårlig.

Grunnet tekniske og immunologiske problemer fikk pankreastransplantasjon imidlertid en meget langsom utbredelse de første par tiår, men nye kirurgiske teknikker og mer effektive immundempende medikamenter medførte etter hvert en dramatisk bedring av resultatene (1). Verden over utføres det nå årlig nærmere 2.000 slike transplantasjoner og totalt er mer enn 20.000 registrert i The International Pancreas Transplant Registry (1). I de aller fleste tilfeller er pankreas transplantert i kombinasjon med en nyre.

I Norge har diabetikere vært akseptert for nyretransplantasjon siden 1972. Begrunnet med de gode resultatene ved transplantasjon av nyre fra levende donor har bruk av levende donor tradisjonelt vært gitt første prioritet i behandlingen av terminal nyresvikt i Norge. Som regel vil en død donor være aktuell kun i de tilfeller hvor ingen levende donor er tilgjengelig.

Diabetes er en hyppig årsak til nyresvikt. For diabetikere som utvikler diabetisk nefropati, og dermed er aktuelle for nyretransplantasjon, har det i Norge fra 1983 vært tre transplantasjonsalternativer:

1. Nyre fra levende (vanligvis beslektet) giver
2. Nyre fra død giver
3. Nyre og pankreas transplantert samtidig og med begge organer fra død giver.

Der mulighet for å få nyre fra levende giver har vært tilstede, har dette vært prioritert med bakgrunn i studier som viser at dette gir bedre resultat enn om nyren er transplantert fra død giver. Da simultan transplantasjon av nyre og pankreas er et større inngrep, med større potensiale for pre- og postoperative komplikasjoner, har diabetikere med de mest alvorlige diabetiske senkomplikasjoner, samt pasienter over 55 år, vært ekskludert fra denne behandlingen. Av alle pasienter med type-1 diabetes som siden 1983 har vært behandlet med nyretransplantasjon har ca 50 % fått utført pankreastransplantasjon i kombinasjon med nyre, ca. 30 % har fått nyre fra levende giver, og de resterende ca 20 % - nyre fra død giver.

Det har knyttet seg stor interesse til hvorvidt retablert varig normoglykemi kan ha effekt på diabetiske funksjonelle og morfologiske organforandringer utviklet i løpet av flere tiår med diabetes. Flere studier indikerer at et fungerende pankreastransplantat forlenger pasientens livsutsikter, sammenliknet med type-1 diabetikere som bare får nyretransplantat (2-6). Det foreligger imidlertid ingen randomisert sammenlikning av pasientgruppene, og en randomisering lar seg vanskelig gjennomføre. Det kan dermed ikke utelukkes at de påviste forskjellene skyldes utvelgelsebias.

Korttidseffekten av retablert normoglykemi på diabetisk retinopati (7, 8), autonom nevropati (9, 10) og arteriosklerose (11, 12) har vært studert, men langtidsresultater er ikke godt dokumentert. Én studie har vist at morfologiske nyreforandringer typisk for diabetisk nefropati til en viss grad reverseres over en 5 års periode etter pankreastransplantasjon(13).

Studiens hensikt

Å studere hvorvidt reetablering av varig normoglykemi har målbar effekt på diabetiske senkomplikasjoner utviklet over 2-4 tiår med type-1 diabetes.

MetodeUtvalg

Alle nålevende pasienter som før mai 1999 mottok a) nyretransplantat fra levende giver eller b) kombinert nyre-pankreas-transplantat fra død giver. Forutsetning for inklusjon er at transplantatene fungerer d.v.s. pasientene har ikke dialyse- eller insulinbehov.

Eksklusjonskriterier: Alder over 55 år på transplantasjonstidspunktet.

Design

I alt 25 nyre-pankreas-recipienter og 18 nyrerecipienter vil være aktuelle for denne studien og vil bli invitert til å være med. Diabetesvarighet v/transplantasjon, generell helsestatus v/transplantasjon, immunsuppressiv og antihypertensiv medikasjon registreres.

Undersøkelsene vil omfatte følgende hos de to pasientgrupper:

1. Anamnese (spes. med henblikk på helsemessige og sosiale endringer siden transplantasjonen).
 - a. Amputasjoner
 - b. Syns- og øyenbunnsforandringer
 - c. Nevropati
 - d. Cardiovaskulære episoder
 - e. Arbeidsforhold
 - f. Livskvalitet (SF-36)
 - g. Generell klinisk undersøkelse inkludert blodtrykksmåling
2. Metabolsk kontroll
 - a. Hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC)
 - b. Karbohydratmetabolisme (HbA_{1c})
 - c. Lipidmetabolisme (Kolesterol, triglyserider, HDL, LDL)
3. Nyrefunksjon
 - a. Kreatinin, Urea, GFR (Cr EDTA)
 - b. Proteinuri (albumin/kreatinin ratio)
4. Mikrovaskulær funksjon
 - a. Laser Doppler
5. Karstivhet
 - a. SphygmoCorTM

Hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC)

Pasientens insulinfølsomhet blir målt med denne metoden. Teknikken baserer seg på at perifer følsomhet for insulin kan måles ved at en fast insulinmengde (1mU/kg/min) infunderes intravenøst over to timer og dermed supprimerer den endogene glukoseproduksjonen fullstendig. Insulin blir gitt i overskudd så egen produksjon blir minimal. Samtidig infunderes

glukose slik at blodsukkeret holdes konstant på et normalt nivå omkring 5 mmol/l. Blodsukkeret blir målt hvert 5. minutt i løpet av clamp-prosedyren. Jo større mengde glukose som kan infunderes, jo bedre klarer pasienten å utnytte den tilgjengelige insulinmengden og jo bedre er da den perifere insulinfølsomheten.

Laser Doppler

Mikrovaskulær funksjon kan undersøkes ved hjelp av acetylkolin-stimulert vasodilatasjon og reaktiv hyperemittest. Dette kombineres med måling av blodfløde i underarmen ved hjelp av laser Doppler flowmetri. Gjennom iontoforetisk teknikk kan den lokale effekten av vasodilaterende substanser studeres i huden. Laser Doppler-proben er innfelt i et ionekammer, som er festet til huden, og registrerer forandringer i blodflowen. Forandringene som registreres produserer et elektrisk signal (flux), som er direkte proporsjonalt med hastigheten og volumet av blodlegemene som passerer det belyste området. Endotel funksjon brukes som et mål på kardiovaskulær risiko og kardiovaskulær sykdom.

SphygmoCor™

Sentralt blodtrykk beregnes ved å måle ”puls bølge analyse” (PWA) og ”plus bølge hastighet” (PWV) ved hjelp av SphygmoCor™. Sphygmocor-apparatet består av et tonometer for å registrere pulsen og elektroder for å registrere EKG. Metoden er rask og ikke-invasiv, og beregner sentralt blodtrykk, arteriell stivhet og kardiovaskulær risiko. Data måles opp mot alder- og kjønns- spesifikke referanseverdier. Karstivhet er en stor risikofaktor for kardiovaskulær morbiditet.

Praktisk gjennomføring

Pasientene blir kontaktet og informert om studien av en av de undertegnede. Pasienter som ønsker å delta kalles inn til RHs nyremedisinske poliklinikk hvor de mottar ytterligere muntlig og skriftlig informasjon samt signerer informert samtykkeskriv dersom de ønsker å delta i studien. Pasienter som vil delta vil så gjennomgå de ovenfor nevnte undersøkelser ambulant.

Tidsperspektiv

Innkalling av pasienter planlegges startet i januar 2006 og alle pasienter påregnes ferdig utredet innen utgangen av 2006.

Arbeidet med analysering av data vil skje så snart datasamlingen er avsluttet. Når dataanalysen er utført, vil arbeidet med rapportering og publisering igangsettes.

Biobank

Blodprøver vil bli nedfrosset og oppbevart i biobank for senere analysert. Nyreseksjonens biobank er registrert i biobankregisteret på Folkehelseinstituttet og er godkjent av helsemyndighetene i Norge. Personvernombud Aksel Sogstad på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF er også informert om biobanken. Informasjonsskriv til pasientene med samtykkeerklæring vedlegges.

Databehandling

Rådata vil bli inntastet i en database og bearbeidet ved hjelp av adekvate statistiske analyser.

Etiske overveielser

Alle organrecipienter er etablert i rutinemessige kontroller av transplantatfunksjon og generell helse. Studien vil være mer tidkrevende enn en rutinemessig kontroll, men utover dette anses den ikke å påføre pasientene en ekstra belastning. Alle de undersøkelser studien omfatter gjennomføres rutinemessig ved Rikshospitalet. Alle retningslinjer i henhold til

Helsinkideklarasjonen vil bli fulgt. Personidentifiserbare opplysninger vil bli samlet i et register i samråd med personvernombud Aksel Sogstad.

Publisering

Resultater fra studien vil bli søkt fremlagt på internasjonale kongresser og publisert i anerkjente internasjonale tidsskrift.

Ansvar

Prosjektansvarlige for studien er: Overlege Trond Jenssen, medisinsk avdeling, Rikshospitalet. Ansvarlig for databehandlingen er Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF.

Rikshospitalet 13.12.06

Trond Jenssen

Referanser

1. Newsletter, International Pancreas Transplant Registry, August 31, 2004
2. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney International* 2000; 57(5):2129-2135.

3. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71(1):82-90.
4. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41(2):464-470.
5. La Rocca E, Fiorina P, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Castoldi R, Bianchi G, Di C, V, Pozza G, Secchi A. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplantation* 2000; 9(6):929-932.
6. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clinical Transplantation* 2000; 14(5):505-508.
7. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, Nankivell BJ. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clinical Transplantation* 1999; 13(4):356-362.
8. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, Bartos V, Lanska V. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplantation* 2000; 9(6):903-908.
9. Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, Lucignani G, Rossetti C, Fazio F, Giudici D, Di C, V, Cristallo M, Pozza G, Secchi A. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(12):1804-1810.
10. Gaber AO, Wicks MN, Hathaway DK, Burlew BS. Sustained improvements in cardiac geometry and function following kidney-pancreas transplantation. *Cell Transplantation* 2000; 9(6):913-918.
11. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, Reiber JH, Lemkes HH, van der Wall EE, de Fijter JW. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5):906-911.
12. Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T, Lynch T, Erickson J, Colling C, Lane J, Mack-Shipman L, Lyden E, Loseke M, Miller S, Leone J. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 2002; 73(6):936-940.
13. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Eng J Med* 1998; 339: 69-75.

PASIENTINFORMASJON

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet:

Langtidsresultater hos diabetikere etter kombinert nyre- bukspyttkjerteltransplantasjon og etter transplantasjon av nyre fra levende giver

Vi ber deg med dette om å delta i en studie som har til hensikt å undersøke langtidsresultatene hos personer med diabetes etter nyre- og bukspyttkjerteltransplantasjon, sammenlignet med diabetespasienter som kun har fått nyre transplantert fra levende giver. Vi ønsker å gjøre en langtidsoppfølging av de pasientene som har hatt god transplantatfunksjon uten behov for insulin eller dialyse i minst 8 år etter transplantasjonen. Det er spesielt interessant å studere forekomsten av såkalte diabetiske senkomplikasjoner i nyrer og blodkar – og finne ut om eventuelt i hvilken grad disse har forandret seg etter transplantasjon i de to nevnte pasientgrupper. For å kunne studere dette skikkelig er man nødt til å sammenligne med en kontrollgruppe, bestående av nyretransplanterte diabetespasienter som ikke er bukspyttkjerteltransplantert. Vi har funnet det naturlig å velge en kontrollgruppe blant diabetespasienter som kun er nyretransplantert (fra levende giver), og som i likhet med dem som også har fått bukspyttkjertel, står på livslang immunhemmende behandling.

Deltakelsen er selvsagt frivillig. Hvis du ikke ønsker å delta i studien skal det ikke under noen omstendigheter ha innflytelse på ditt forhold til sykehuset eller den oppfølging du får. Om du gir ditt samtykke til å delta nå, kan du likevel trekke deg på et senere tidspunkt, uten at du behøver å begrunne dette.

Hva vil dette kreve av deg:

Det dreier seg om en engangs oppfølging. Undersøkelsene må gjøres ved Rikshospitalet, og gjennomføres poliklinisk (uten innleggelse) i løpet av 2 dager. Begge dagene består av kliniske testundersøkelser, som beskrevet nedenfor. De som er bosatt utenfor Østlandsområdet kan bo på sykehotellet ved Rikshospitalet natten før og mellom testundersøkelsene.

Undersøkelsene vil bli utført på nyrefysiologisk laboratorium på Rikshospitalet. Til alle undersøkelser må du møte fastende, dvs. at du ikke har spist, drukket kaffe, te eller alkohol,

røkt eller tatt medisiner etter kl 24 dagen før. Dette er avgjørende for at målingene skal bli pålitelige. Det er lov å drikke vann. Ellers er det viktig at du spiser og drikker som vanlig de siste dagene før undersøkelsen.

Undersøkelsene du vil gjennomgå er følgende:

1. Den ene dagen vil det bli gjennomført en oral glukosebelastning. Du får 75 gram glukose utrørt i vann som du skal drikke. Dette gjøres for å teste glukosetoleransen. Samtidig vil vi også måle din nyrefunksjon, ved at vi gir deg intravenøst et stoff (CrEDTA) som skilles ut av nyren. I den forbindelse tas det regelmessige blodprøver fra en Venflon (plastnål) som legges i armen. Denne undersøkelsen varer i 4 timer, og du må komme fastende om morgenen. Du må også ha med deg urinprøve denne dagen.

I tillegg til overnevnte undersøkelser vil det denne dagen også bli gjort en undersøkelse hvor vi måler elastisiteten i årene ved å måle puls på håndleddet, på halsen og i lysken med en sensor. Det medfører ingen ytterligere stikk eller andre ubehag, men det er viktig at du ligger i ro mens undersøkelsen pågår. Denne undersøkelsen varer ½ - 1 time.

2. Den andre undersøkelsesdagen vil du gjennomgå en måling av blodsirkulasjonen i huden og en sukkeromsetningstest.

Ved hjelp av laserelektroder som klebes på huden med tape vil vi måle blodsirkulasjonen i huden din. Dette gjøres ved hjelp av en svak laserstråle som gjennom huden måler de røde blodlegemers hastighet. Det medfører ingen stikk eller ytterligere blodprøver, men du må ligge stille under hele undersøkelsen, som tar ca. 75 minutter.

Sukkeromsetningstesten kalles glukoseclamp. Du får da sukker og insulin i en Venflon på armen og det tas hyppige blodprøver og blodsukkerkontroll fra en annen Venflon i 2 timer mens du ligger i en seng. Underarmen som det tas blodprøver fra, legges i en varmemansjett som ikke gir spesielt ubehag. På denne måten måler vi insulinfølsomheten. Grunnen til at vi gjør dette er for å se om det er noen sammenheng mellom sukkeromsetningen og mikrosirkulasjonen.

Den første dagen får du med deg et spørreskjema som du besvarer hjemme og leverer ved neste undersøkelse. Det er for å få et inntrykk av hvordan du selv opplever din situasjon, vil vi foreta en spørreskjema-undersøkelse om helsestatus og livskvalitet.

Ulemper/risiko:

Undersøkelsene utsetter deg ikke for risiko og medfører i svært liten grad ubehag.

Oppbevaring av data:

Alle opplysninger som samles inn om deg vil legges inn i en database og personidentifiserbare opplysninger vil kun være tilgjengelige for de få legene (4-5) som leder studiet. Disse har taushetsplikt. Opplysninger fra pasientjournalen begrenses til forhold som er relevante for studien. Databasen er rapportert til sentrale forskningsmyndigheter i henhold til forskrifter. Du selv har rett til å kreve innsyn samt rett til å kreve retting og sletting av opplysninger. Dette gjelder også om du velger å trekke deg fra studien.

Refusjon av utgifter:

Du vil selvsagt få dekket alle utgifter knyttet til reise og opphold. For dem som er i arbeid vil vi også dekke tapt arbeidsfortjeneste.

Forsikring:

Den risiko som undersøkelsene innebærer anses som svært beskjeden. Eventuelle uheldige hendelser kan klages inn til Norsk Pasientskadeerstatning (NPE).

Om du samtykker i å delta i studien ber vi om din underskrift på vedlagte samtykkeskjema.

PASIENTINFORMASJON

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet:

Langtidsresultater hos diabetikere etter kombinert nyre- bukspyttkjerteltransplantasjon og etter transplantasjon av nyre fra levende giver

Vi ber deg med dette om å delta i en studie som har til hensikt å undersøke langtidsresultatene hos personer med diabetes etter nyre- og bukspyttkjerteltransplantasjon, sammenlignet med diabetespasienter som kun har fått nyre transplantert fra levende giver. Vi ønsker å gjøre en langtidsoppfølging av de pasientene som har hatt god transplantatfunksjon uten behov for dialyse i minst 8 år etter transplantasjonen. Det er spesielt interessant å studere forekomsten av såkalte diabetiske senkomplikasjoner i nyrer og blodkar – og finne ut om eventuelt i hvilken grad disse har forandret seg etter transplantasjon i de to nevnte pasientgrupper. For å kunne studere dette skikkelig er man nødt til å sammenligne med en kontrollgruppe, bestående av nyretransplanterte diabetespasienter som ikke er bukspyttkjerteltransplantert. Vi har funnet det naturlig å velge en kontrollgruppe blant diabetespasienter som kun er nyretransplantert (fra levende giver), og som i likhet med dem som også har fått bukspyttkjertel, står på livslang immunhemmende behandling.

Deltakelsen er selvsagt frivillig. Hvis du ikke ønsker å delta i studien skal det ikke under noen omstendigheter ha innflytelse på ditt forhold til sykehuset eller den oppfølging du får. Om du gir ditt samtykke til å delta nå, kan du likevel trekke deg på et senere tidspunkt, uten at du behøver å begrunne dette.

Hva vil dette kreve av deg:

Det dreier seg om en engangs oppfølging. Undersøkelsene må gjøres ved Rikshospitalet i løpet av 2 dager. Begge dagene utføres testundersøkelser, i tillegg blir det den første dagen gjennomført en vanlig klinisk undersøkelse. Forut for testdagene legges du inn ved medisinsk avdeling, nyreseksjonen Rikshospitalet kvelden før. Hensikten med dette er at vi skal holde blodsukkeret normalt med en intravenøs insulininfusjon over natten. Blodsukkeret sjekkes hver 1-2 time natten gjennom. Det er lov å drikke vann.

Alle undersøkelsene vil bli utført på nyrefysiologisk laboratorium på Rikshospitalet. Det viktig at du spiser og drikker som vanlig de siste dagene før undersøkelsene.

Undersøkelsene du vil gjennomgå er følgende:

3. Den ene dagen vil det bli gjennomført en måling av nyrefunksjon, ved at vi gir deg intravenøst et stoff (CrEDTA) som skilles ut av nyren. I den forbindelse tas det regelmessige blodprøver fra en venflon (plastnål) som legges i armen. Denne undersøkelsen varer i 4 timer.

I tillegg til overnevnte undersøkelse vil det denne dagen også bli gjort en undersøkelse hvor vi måler elastisiteten i årene ved å måle puls på håndleddet, på halsen og i lysken med en sensor. Det medfører ingen ytterligere stikk eller andre ubehag, men det er viktig at du ligger i ro mens undersøkelsen pågår. Denne undersøkelsen varer ½ - 1 time.

4. Den andre undersøkelsesdagen vil du gjennomgå en sukkeromsetningstest og en måling av blodsirkulasjonen i huden.

Sukkeromsetningstesten kalles glukoseclamp. Du får da sukker og insulin i en venflon på armen og det tas hyppige blodprøver og blodsukkerkontroll fra en annen venflon i 2 timer mens du ligger i en seng. Underarmen som det tas blodprøver fra, legges i en varmemansjett som ikke gir spesielt ubehag. På denne måten måler vi insulinfølsomheten.

Ved hjelp av laserelektroder som klebes på huden med tape vil vi måle blodsirkulasjonen i huden din. Dette gjøres ved hjelp av en svak laserstråle som gjennom huden måler de røde blodlegemers hastighet. Det medfører ingen stikk eller ytterligere blodprøver, men du må ligge stille under hele undersøkelsen, som tar ca. 75 minutter. Grunnen til at vi gjør dette er for å se om det er noen sammenheng mellom sukkeromsetningen og mikrosirkulasjonen.

Vedlagt følger et spørreskjema. For å få et inntrykk av hvordan du selv opplever din situasjon, vil vi foreta en spørreskjema-undersøkelse om helsestatus og livskvalitet. Vennligst besvar dette skjemaet før du kommer på Rikshospitalet.

Ulemper/risiko:

Undersøkelsene utsetter deg ikke for risiko og medfører i svært liten grad ubehag.

Oppbevaring av data:

Alle opplysninger som samles inn om deg vil legges inn i en database og personidentifiserbare opplysninger vil kun være tilgjengelige for de få legene (4-5) som leder studiet. Disse har taushetsplikt. Opplysninger fra pasientjournalen begrenses til forhold som er relevante for studien. Databasen er rapportert til sentrale forskningsmyndigheter i henhold til forskrifter. Du selv har rett til å kreve innsyn samt rett til å kreve retting og sletting av opplysninger. Dette gjelder også om du velger å trekke deg fra studien.

Refusjon av utgifter:

Du vil selvsagt få dekket alle utgifter knyttet til reise og opphold. For dem som er i arbeid vil vi også dekke tapt arbeidsfortjeneste.

Forsikring:

Den risiko som undersøkelsene innebærer anses som svært beskjeden. Eventuelle uheldige hendelser kan klages inn til Norsk Pasientskadeerstatning (NPE).

Om du samtykker i å delta i studien ber vi om din underskrift på vedlagte samtykkeskjema.

SAMTYKKE

Jeg har lest den skriftlige informasjonen om studien og har også fått muntlig informasjon, med mulighet til å stille spørsmål. Jeg samtykker i å delta i studien og kjenner til at dette er helt frivillig og med mulighet til at jeg når som helst skal kunne trekke meg fra studien uten nærmere forklaring.

Ved min underskrift erklærer jeg at jeg frivillig vil delta i denne studien.

Pasientens underskrift

Dato (føres av pasienten)

Pasientens navn (blokkbokstaver)

Jeg bekrefter herved at jeg har informert pasienten om denne studien, og at han/hun har lest den skriftlige informasjonen og fått en kopi av den.

Legens stempel og underskrift

Dato (må føres av legen)

Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Medisinsk avdeling

Til:

Postadresse:

0027 OSLO

Besøksadresse:

Sognsvannsvn. 20

Sentralbord: 23 07

00 00

Dir. linje: 23 07

35 44

Telefaks: 23 07 38

65

Dato:

Org.nr. NO 987 399

708 MVA

Forespørsel om tillatelse til bruk av blodprøver for forskning vedrørende transplantasjon.

Du er nyretransplantert her på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF. Du er nå forspurt om å delta i en studie om langtidsresultater hos diabetikere etter kombinert nyre- bukspyttkjertel transplantasjon og etter transplantasjon av nyre alene. I forbindelse med studien vil det bli laget blodprøver i frossen tilstand for senere analyse av hormoner (insulin). Etter en såkalt biobank med biologiske prøver. Nyreseksjonens biobank er registrert i biobankregisteret på Folkehelseinstituttet og er godkjent av helsemyndighetene i Norge.

Prosjektet har vært vurdert av personvernombudet på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF som representerer datatilsynet.

En betingelse for godkjenning av forskningsprosjektet er at vi får pasientens samtykke til å analysere prøvene. All informasjon som innhentes vil bli behandlet strengt konfidensielt og aidentifisert, slik at de data som fremkommer ikke kan spores tilbake til din person. Dataene vil bli slettet etter 5 år. Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF er databehandlingsansvarlig for studien.

Det er frivillig å være med på dette, og ditt samtykke kan trekkes tilbake inntil prøvene er analysert uten at det på noen måte vil påvirke din videre behandling.

Vi tror at prosjektet på sikt er til pasientenes beste selv om du på det nåværende tidspunkt ikke vil få noen direkte fordel av dette.

Dersom du aksepterer at blodprøvene som oppbevares i vår biobank kan analyseres som nevnt ovenfor, ber vi deg om å underskrive samtykkeerklæringen. Du vil få utlevert en kopi av den og dette informasjonsskrivet.

Med beste hilsen

Trond Jenssen

SAMTYKKEERKLÆRING

Undertegnede har lest og har forstått innholdet i dette informasjonsskriv om tillatelse til bruk av blodprøver for forskning vedrørende transplantasjon.

Jeg aksepterer at mine blodprøver kan analyseres til de formål som er angitt i forespørselen.

Underskrift

Dato

Navn med blokkbokstaver

Flytskjema for nyre-/nyre-pankreas studien

Navn _____ Nr: _____ Tx dato: _____ N N/P _____ Tlf: _____
 Fødselsdato _____

Innleggesdato for nyretransplanterte: _____

	Screening	Dag 1	Dag 2	Eventuelt
Dato				
Samtykke				
Høyde				
Vekt				
Blodtrykk				
SF-36				
Urinprøve / Bakterieprøve				
Blodprøver				
GFR/OGTT				
Sphymocore				
Clamp / Laser Doppler				
Medikamenter				

INSULININFUSJON HOS TYPE 1-DIABETES-PASIENTER SOM SKAL TIL INSULIN-GLUKOSE-CLAMP

Behandlingsmål: Plasma glukose 5-7 mmol/l

Standard insulin-oppløsning: 50 IE Insulin Actrapid, NovoRapid el. Humalog i 500 ml NaCl 0,9%; dvs. 1 IE/ 10 ml. Før tilkobling til pasienten tømmes ca. 50 ml av løsningen gjennom infusjonsnettet.

Standard glukose-infusjon: 500 ml 10% glukose gis kl 20-08, dvs. 42 ml/t. Denne infusjonsdosen fortsetter under clampen, som starter kl 08.

Kontroll av plasma glukose: Plasma glukose måles hver time de første 6 timer, deretter hver 2.-3. time (kapillær-prøve på rommet). Mellom kl 05-08 måles blodsukkeret hver time.

Infusjonstakt:

Plasma glukose	Hastighet
≥ 25 mmol/l	3 IE/ time = 30 ml/ time
17-25 mmol/l	2 IE/ time = 20 ml/ time
13-17 mmol/l	1,6 IE/ time = 16 ml/ time
10-13 mmol/l	1,3 IE/ time = 13 ml/ time
7-10 mmol/l	1,0 IE/ time = 10 ml/ time
4- 7 mmol/l	0,7 IE/ time = 7 ml/ time
< 4 mmol/l	Stans infusjonen. Gi 15 ml glukose 50% i.v. Mål glukose hvert 15. minutt. Når plasma glukose er ≥ 6 startes infusjonen på ny med 1 IE/ time = 10 ml/ time.

Til måltid gis ekstra NovoRapid eller Humalog subkutan.

Subkutan dose av langsomtvirkende insulin må gis minst 1/2 time før insulininfusjonen avsluttes, mens hurtigvirkende insulin settes til måltid.
Rikshospitalet 10.04.07, Trond Jenssen

Glukosebelastning nyre-pankreas (OGTT)Navn
Fødselsdato

Nr:

Tx dato:

N N/P

Dato:

	0 t kl:	1 t kl:	2 t kl:
Glukose mmol/l			
Insulin pmol/l			
C-peptid nmol/l			
Glukagon			
Frie fettsyrer mmol/l			

ARBEIDSKJEMA TIL 51Cr-EDTA clearance

Dato:.....

Pas.navn:..... Kr.cl= $\frac{(140\text{-alder(år)} \times \text{Vekt} \times F)}{S.\text{Kreat}}$ =

Avd:.....

Serum Kreat:..... (F = 1.23 M og 1.05 Kv.)

SPRØYTE NR:..... 51Cr-EDTA dose:.....

Vekt inj.dose.

Inj.spr.full.....gr

Inj.spr.tømt.....gr

I. eid.....gr

51Cr-EDTA INJISERT Kl:..... Std:.....c.p.m.

Pr.nr.	Reel Tid	Kommentarer	c.p.m.
0	Kl:		
120 min (2 t) + GLUKOSE	Kl:		
180 min (3 t)	Kl:		
240 min (4 t)	Kl:		
vt.360min (6 t)	Kl:		
1440 min	Kl:		

UTREGNINGEN

H:.....cm Vekt:..... Overflate:.....

Std.Dose:dato:..... Batch no..... = gr

$\emptyset_0 = \frac{\text{CPM (std.2ml)} \times \text{Std.vol(ml)} \times \text{vekt injiserings dose (gr)}}{\text{Vekt Std. dose (gr)} \times \text{tellevolume (2ml)}} = \dots \text{cpm}$

$Q_0 = \frac{\dots \times 500 \times \dots}{x 2} \text{ (gr)} = \dots \text{cpm}$

chrom.log.

Formlene fra Excel-programmet Chrom-EDTA:

$$\text{Overflate (m}^2\text{)} = \frac{e^{((0,425 \cdot \ln \text{ vekt(kg)}) + (0,725 \cdot \ln \text{ høyde(cm)}) + \ln 71,84)}}{10000}$$

$$Q_0 = \frac{\text{cpm (standard 2 ml)} \cdot \text{standardvolum (500 ml)} \cdot \text{vekt injisert dose (g)}}{\text{vekt standard dose (g)} \cdot \text{tellevolum (2 ml)}}$$

$$\beta = \frac{\ln \frac{\text{cpm}_{t1}}{\text{cpm}_{t2}}}{(t_2 - t_1)}$$

$$C_0 = (\text{cpm/ml}) = \text{cpm}_{t1} \cdot \frac{e^{(\beta \cdot t_1)}}{2}$$

$$\text{Ukorrigert clearance (ml/min)} = ((C_0) \cdot 0,99078) - ((C_0) \cdot (C_0) \cdot 0,00128)$$

$$\text{Korrigert clearance (ml/min/m}^2\text{)} = \text{Ukorrigert clearance} \cdot \text{overflate}$$

Hyperinsulemisk euglykemisk clamp (HEC)

Navn _____ Nr: _____ Tx dato: _____ N N/P _____ Dato: _____
 Fødselsdato _____

Tid (min)	Fullblod glukose	Glukose inf. hastighet (ml/t)	Blodprøver: Insulin og C-peptid
-30			
0			
05			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			
70			
75			
80			
85			
90			
95			
100			
105			
110			
115			
120			
Gjennomsnitt siste 60 min			

Insulinmengde: 1mU/kg/min

Pumpehastighet insulin: _____ kg x 0,2 = _____ ml/t

GDR (Glucose Disposal Rate) = (gj. snitt glucose inf. hastighet siste 60 min (ml/t) * gj. snitt glukose kons (mg/ml)) / (vekt (kg) * tiden i min (60)) = _____

ISI (insulin Sensitivity Index): GDR / I = _____

I: gjennomsnitt av serum insulin konsentrasjon siste 60 min

Waist: _____ Hip: _____ W/H ratio: _____

PRØVEOPPARBEIDELSE

Blod

Analyse	Glass	Fordeling/lagring
Tx-kontroll: Natrium, kalium, kalsium, fosfat, urea, kreatinin, protein total, albumin, bilirubin total, CRP, glukose, alk. fosfater, ASAT, ALAT, LD, GT, CK, kolesterol total, HDL, LDL, TG, Lp(a), urinsyre	Heparin-glass med gel	Sendes til Klinisk-kjemisk avd., Rikshospitalet
Hematologi: Hb, Hct, leukocytter, trombocytter, erytrocytter, HbA _{1C}	EDTA-glass	Sendes til Klinisk-kjemisk avd., Rikshospitalet
Insulin, C-peptid	Serum-glass med gel	Sendes til Klinisk-kjemisk avd., Rikshospitalet
Homocystein	EDTA-glass	Settes på is. Sendes til Klinisk-kjemisk avd., Rikshospitalet
6-TGN	Heparin-glass uten gel	Sendes til Klinisk-kjemisk avd., Rikshospitalet
OGTT		
Glukose		Måles direkte i fullblod med et Hemocue AB [®] glukoseapparat
Insulin, C-peptid	Serum-glass med gel	Prøvene sentrifugeres i 10 min ved 3000 rcf. Serum avpipetteres og fordeles i 2 NUNC-rør (4 ml). Lagres ved -80 °C i påvente av analyse.
Glukagon	EDTA-glass tilsatt 300 µl Trasylol	Prøvene settes på is. Sentrifugeres (3200G, 4 °C) i 10 min. Avpipetteres og fordeles i 2 NUNC-rør (4 ml). Lagres ved -20 °C i påvente av analyse.
FFA	Serum-glass med gel	Prøvene sentrifugeres i 10 min ved 3000 rcf. Serum avpipetteres og fordeles i 2 NUNC-rør (4 ml). Lagres ved -80 °C i påvente av analyse.
HEC		
Glukose		Måles direkte i fullblod med et Hemocue AB [®] glukoseapparat

Insulin, C-peptid	Serum-glass med gel	Prøvene sentrifugeres i 10 min ved 3000 rcf. Serum avpipetteres og fordeles i 2 NUNC-rør (4 ml). Lagres ved -80 °C i påvente av analyse.
-------------------	---------------------	--

SF-36 SPØRRESKJEMA OM HELSE

INSTRUKSJON: Dette spørreskjemaet spør om hvordan du ser på din egen helse. Disse opplysningene vil hjelpe oss til å få vite hvordan du har det og hvordan du er i stand til å utføre dine daglige gjøremål.

Hvert spørsmål skal besvares ved å krysse av det alternativet som passer best for deg. Hvis du er usikker på hva du skal svare, vennligst svar så godt du kan.

1	Stort sett, vil du si helsen din er:	(Kryss av ett alternativ)		
		1	<input type="checkbox"/>	Utmerket
		2	<input type="checkbox"/>	Meget god
		3	<input type="checkbox"/>	God
		4	<input type="checkbox"/>	Ganske god
		5	<input type="checkbox"/>	Dårlig
2	<u>Sammenlignet med for ett år siden</u> , hvordan vil du si helsen din stort sett er nå?	(Kryss av ett alternativ)		
		1	<input type="checkbox"/>	Mye bedre nå enn for ett år siden
		2	<input type="checkbox"/>	Litt bedre nå enn for ett år siden
		3	<input type="checkbox"/>	Omtrent den samme som for ett år siden
		4	<input type="checkbox"/>	Litt dårligere nå enn for ett år siden
		5	<input type="checkbox"/>	Mye dårligere nå enn for ett år siden
3	De neste spørsmålene handler om aktiviteter som du kanskje utfører i løpet av en vanlig dag. <u>Er helsen din slik at den begrenser deg</u> i utførelsen av disse aktivitetene <u>nå</u> ? Hvis ja, hvor mye?	(Kryss av ett alternativ på hver linje)		
		Ja, begrenser meg mye	Ja, begrenser meg litt	Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt
	a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå tur eller drive med hagearbeid	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	c. Løfte eller bære en handlekurv	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	d. Gå opp trappen flere etasjer	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	e. Gå opp trappen en etasje	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	f. Bøye deg eller sitte på huk	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	g. Gå mer enn to kilometer	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	h. Gå noen hundre meter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	i. Gå hundre meter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	j. Vaske deg eller kle på deg	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

4 I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av din fysiske helse?

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

- | | JA | NEI |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| c. Har du vært hindret i visse typer arbeid eller andre aktiviteter | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| d. Har du hatt vanskeligheter med å utføre arbeidet ditt eller andre aktiviteter (f.eks. fordi det krevde ekstra anstrengelser) | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |

5 I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av følelsesmessige problemer (f.eks. fordi du har følt deg deprimeret eller engstelig)?

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

- | | JA | NEI |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| c. Har ikke arbeidet eller utført andre aktiviteter like nøye som vanlig | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |

6 I løpet av de siste 4 ukene, i hvilken grad har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer hatt innvirkning på din vanlige sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger?

(Kryss av ett alternativ)

1 Ikke i det hele tatt
 2 Litt
 3 En del
 4 Mye
 5 Svært mye

7 Hvor sterke kroppslige smerter har du hatt i løpet av de siste 4 ukene?

(Kryss av ett alternativ)

1 Ingen
 2 Meget svake
 3 Svake
 4 Moderate
 5 Sterke
 6 Meget sterke

8 I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye har smerter påvirket ditt vanlige arbeid (gjelder både arbeid utenfor hjemmet og husarbeid)?

(Kryss av ett alternativ)

1 Ikke i det hele tatt
 2 Litt
 3 En del
 4 Mye
 5 Svært mye

- 9 De neste spørsmålene handler om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det de siste 4 ukene. For hvert spørsmål, vennligst velg det svaralternativet som best beskriver hvordan du har hatt det. Hvor ofte i løpet av de siste 4 ukene har du:

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

	Hele tiden	Nesten hele tiden	Mye av tiden	En del av tiden	Litt av tiden	Ikke i det hele tatt
--	------------	-------------------	--------------	-----------------	---------------	----------------------

- | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a. Følt deg full av tiltakslyst? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| b. Følt deg veldig nervøs? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| c. Vært så langt nede at ingenting har kunnet muntre deg opp? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| d. Følt deg rolig og harmonisk? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| e. Hatt mye overskudd? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| f. Følt deg nedfor og trist? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| g. Følt deg sliten? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| h. Følt deg glad? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| i. Følt deg trett? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |

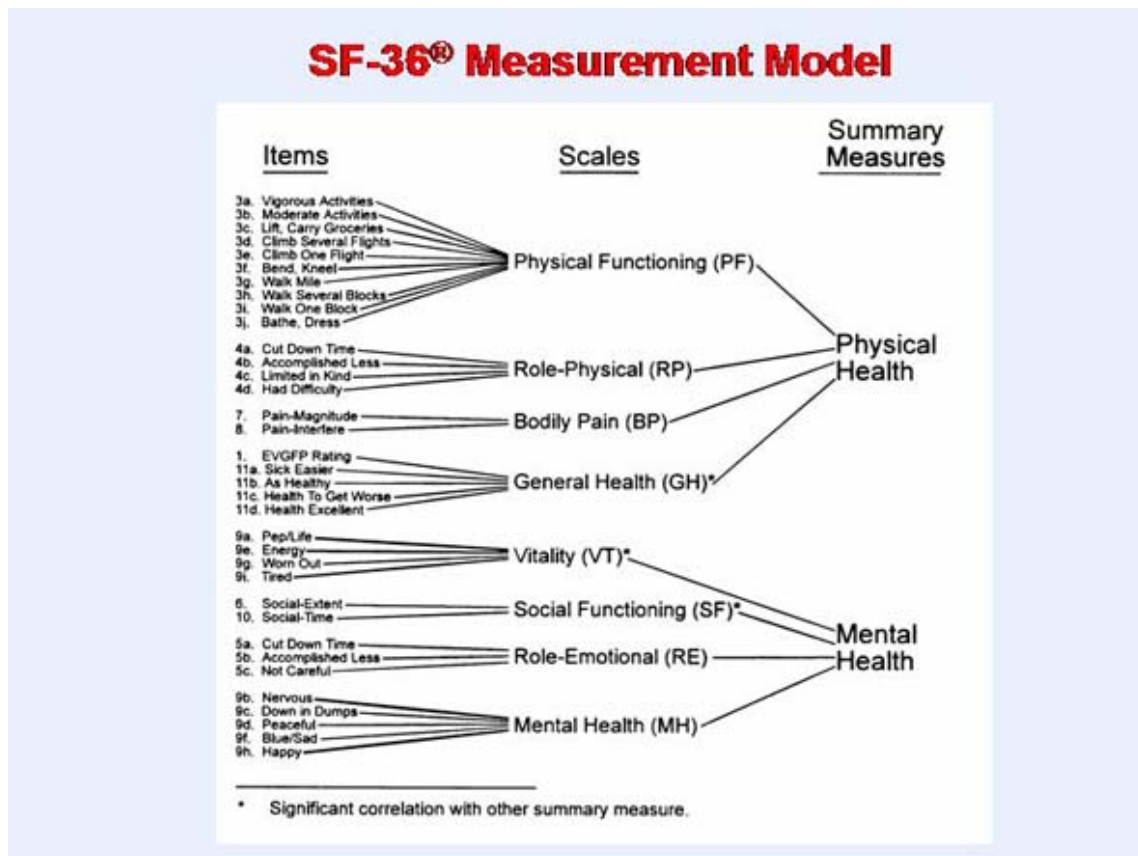
- 10 I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye av tiden har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer påvirket din sosiale omgang (som det å besøke venner, slektninger osv.)?
- (Kryss av ett alternativ)
- | | |
|----------------------------|----------------------|
| 1 <input type="checkbox"/> | Hele tiden |
| 2 <input type="checkbox"/> | Nesten hele tiden |
| 3 <input type="checkbox"/> | En del av tiden |
| 4 <input type="checkbox"/> | Litt av tiden |
| 5 <input type="checkbox"/> | Ikke i det hele tatt |

- 11 Hvor RIKTIG eller GAL er hver av de følgende påstander for deg?

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

Påstander om din helse	Helt riktig	Delvis riktig	Vet ikke	Delvis gal	Helt gal
a. Det virker som om jeg blir lettere syk enn andre	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
b. Jeg er like frisk som de fleste jeg kjenner	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
c. Jeg forventer at helsen min vil bli dårligere	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
d. Helsen min er utmerket	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

SF-36: inndeling i åtte områder



Demografiske data

Pasient nr.	Alder (år)	Kjønn	Ant år diabetes før tx	Ant år siden Tx	Kardiovaskulær sykdom før Tx	Est GFR* før tx	Est GFR* ½ år etter tx
1	56	M	26	16		34	56
2	51	M	27	10	75 % stenose på LAD	15	62
3	63	K	22	9		11	69
4	54	K	28	15		5 **	57
5	53	M	***	12		10	46
6	37	K	22	9		5 **	64
7	55	M	26	14		11	61
8	49	M	26	12		***	42
9	53	M	21	9	Slag	5 **	23
10	61	M	21	12	Hjerteinfarkt	5 **	54
11	45	K	21	14		9	49
12	46	K	27	11		5 **	44
13	55	K	34	16	Slag	5 **	34
14	41	M	24	11		5 **	55
15	46	K	25	13		***	59
16	65	M	22	14		5 **	39

* Beregnet med MDRD GFR kalkulator:

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm

** Var i dialyse før transplantasjon.

*** Mangler data.

Kroppsmål

Pasient nr	BMI (kg/m ²)	Livvidde (cm)	w/h-ratio (cm/cm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	GFR ⁵¹ Cr-EDTA (ml/min/1,73m ²)
1	30,6	113	1,03	125	80	40
2	25,5	91	0,94	130	78	53
3	29,3	97	0,85	121	58	34
4	34,8	130	0,96	135	71	31
5	19,2	80	0,84	108	95	48
6	23,1	86	0,81	138	83	53
7	30,1	121	1,03	130	75	62
8	20,9	86	0,91	143	74	15
9	27,1	*	*	139	85	22
10	25,8	90	0,85	152	72	27
11	24,5	79	0,79	111	70	30
12	22,3	75	0,82	120	58	26
13	24,5	79	0,77	157	75	37
14	21,9	79	0,82	138	89	36
15	21,0	77	0,77	123	69	30
16	26,3	101	0,99	156	85	35

* Mangler data.

Blod- og urinprøver

Pasient nr	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Blod</i>								
Hb (g/dl)	14,4	14,6	11,7	13,8	13,9	11,2	14,6	11,2
Na (mmol/l)	146	142	140	140	141	141	143	140
HbA _{1C} (%)	5,8	5,0	5,6	5,8	5,7	5,5	5,5	5,4
Urea (mmol/l)	10,9	12,2	14,7	13,4	10,9	7,5	4,9	21,8
Kreatinin (µmol/l)	151	123	168	128	130	74	80	301
Protein tot. (g/l)	72	67	72	78	80	66	70	67
ALAT (U/l)	16	33	18	29	21	40	34	14
Urinsyre (µmol/l)	437	441	386	593	470	572	465	531
CRP (mg/l)	3,6	1,9	< 1	4,8	< 1	2,1	1,0	2,7
Kolesterol (mmol/l)	5,8	4,0	4,5	4,2	4,4	5,1	4,3	5,2
HDL (mmol/l)	2,3	1,8	2,1	1,6	1,9	1,9	1,7	1,9
LDL (mmol/l)	3,3	1,8	2,4	2,3	2,4	3,2	2,5	2,9
Triglyserider (mmol/l)	0,7	0,9	1,1	1,2	1,0	0,6	1,2	0,7
Lp(a) (mg/l)	355	81	1560	87	61	< 60	111	943
Homocystein (µmol/l)	17	20	34	17	27	18	10	55
<i>Urin</i>								
Protein tot. (g/l)	0,20	0,06	< 0,06	< 0,06	0,32	< 0,06	0,25	0,30
Kreatinin (mmol/l)	6,6	12,0	2,7	27	1,7	6,4	12,2	6,3
Prot/kreat-ratio (mg/mmol kreat)	30	5	*	*	188	*	20	48

* Mengde protein i urin var for liten til å beregne total protein/kreatinin-ratio.

Pasient nr	9	10	11	12	13	14	15	16
<i>Blod</i>								
Hb (g/dl)	14,4	12,7	11,2	10,5	12,2	11,7	13,1	12,2
Na (mmol/l)	142	139	136	141	140	139	139	137
HbA _{1C} (%)	7,3	9,3	7,8	8,3	7,0	12,2	8,3	10,3
Urea (mmol/l)	17,7	20,2	17,2	16,2	10,2	14,5	14,4	23,5
Kreatinin (μ mol/l)	302	141	146	167	126	170	169	208
Protein tot. (g/l)	75	72	70	68	67	69		66
ALAT (U/l)	14	63	17	9	14	16	13	28
Urinsyre (μ mol/l)	659	457	444	454	439	343	501	560
CRP (mg/l)	17	3,3	2,9	< 1	3,4	2,1	1,5	11
Kolesterol (mmol/l)	4,3	3,7	4,7	3,5	5,6	3,6	6,3	5,6
HDL (mmol/l)	1,5	1,6	2,9	1,6	2,5	1,2	1,8	1,5
LDL (mmol/l)	2,0	2,0	1,7	1,7	2,9	1,9	3,7	3,3
Triglyserider (mmol/l)	2,4	0,8	0,7	0,8	0,9	1,9	2,1	2,5
Lp(a) (mg/l)	317	130	678	349	< 60	< 60	463	398
Homocystein (μ mol/l)	53	27	17	29	16	15	18	23
<i>Urin</i>								
Protein tot. (g/l)	0,09	0,70	< 0,06	< 0,06	1,04	< 0,06	0,14	0,44
Kreatinin (mmol/l)	8,9	4,3	2,4	8,2	2,8	4,6	5,7	10,2
Prot/kreat-ratio (mg/mmol kreat)	10	163	*	*	371	*	25	43

* Mengde protein i urin var for liten til å beregne total protein/kreatinin-ratio.

Oral glukosebelastning

Pasient nr	1	2	3	4	5	6	7	8
Glukose 0t	3,9	4,6	5,3	4,5	4,3	4,3	4,6	5,3
Glukose 1t	6,2	7,5	6,6	6,1	7,0	3,7	9,5	9,7
Glukose 2t	4,0	5,2	5,1	6,2	5,2	4,5	6,2	7,2
Insulin 0t	64,2	85,8	216	185,4	49,2	49,2	148,2	30,6
Insulin 1t	514,2	454,8	961,8	540,0	258,6	96,0	522,6	242,4
Insulin 2t	300,0	291,0	433,8	500,4	165,6	121,2	492,0	236,4
C-peptid 0t	0,56	0,83	1,16	1,16	0,50	0,43	0,60	1,03
C-peptid 1t	2,95	2,55	4,60	2,22	1,99	1,22	2,28	2,02
C-peptid 2t	2,38	2,25	3,18	2,75	1,59	1,13	2,35	2,42
Glukagon 0t	98	220	107	*	83	66	104	168
Glukagon 1t	86	91	78	62	73	70	80	120
Glukagon 2t	85	88	70	70	72	48	76	109
FFA 0t	0,2329	0,4593	1,1266	0,5617	0,5631	0,2643	0,2778	0,1624
FFA 1t	0,1162	0,2471	0,0864	0,2039	0,0552	0,0645	0,0877	0,0494
FFA 2t	0,0576	0,1157	0,0680	0,1086	0,0343	0,0650	0,0501	0,0299
Fase 1	1550	1281	2610	2114	815	1078	1450	439
Fase 2	394	339	663	530	229	277	383	143

*Prøve mangler.

Benevninger:

Glukose (mmol/l)

Insulin (pmol/l)

C-peptid (nmol/l)

Glukagon (pg/ml)

FFA (mmol/l)

Arteriell stivhet og mikrovaskulær endotelfunksjon

Pasient nr	PWV (m/s)	AIx (%)	AUC _{ACh} (AU*min)	Peak _{ACh} (AU)	AUC _{rh} (AU*min)	Peak _{rh} (AU)
1	21,1	1	867,7	176,8	35,0	86,8
2	7,8	34	1115,7	487,3	110,7	46,3
3	10,1	13	*	*	52,0	52,2
4	13,7	6	98,9	26,2	94,2	26,5
5	7,8	18	578,0	137,6	80,6	26,6
6	8,8	11	1244,4	234,8	38,0	56,0
7	12,1	25	113,4	36,0	50,4	30,6
8	14,3	34	294,2	63,1	27,4	**
9	11,2	23	338,6	86,4	39,6	81,2
10	20,6	42	165,7	65,0	92,7	16,3
11	7,9	29	768,5	143,5	96,8	77,5
12	8,9	40	692,1	128,4	56,9	81,1
13	18,9	36	515,4	117,7	75,1	65,5
14	10,6	33	101,7	41	85,1	66,3
15	10,0	24	301,0	85,8	31,6	67,8
16	12,9	23	230,8	69,8	94,9	51,8

* AUC_{uspesifikk} > 200 AU*min

** Peak_{rh} < 10 AU

Hyperinsulemsik euglykemisk clamp

Pasient nr	GDR	Gjennomsnittlig insulinkons. (pmol/l)	Gjennomsnittlig C-peptid kons. (nmol/ml)	ISI
1	0,113	570	0,828	2,0
2	0,092	388	0,673	2,4
3	0,106	416	0,717	2,5
4	0,068	630	1,092	1,1
5	0,302	430	0,596	7,0
6	0,253	244	0,331	10,4
7	0,121	441	0,497	2,8
8	0,193	164	0,850	11,7
9	*	*	*	*
10	0,202	164	0,000	12,3
11	0,168	228	0,000	7,3
12	0,115	212	0,000	5,4
13	0,177	120	0,000	14,8
14	0,093	120	0,000	7,8
15	0,211	190	0,011	11,1
16	0,054	220	0,011	2,4

* Undersøkelsen ble ikke gjennomført.

SF-36

Resultatene etter transformasjon til 0-100 skala.

Pasient nr	Fysisk helse	Fysisk rollebegr.	Smerte	Generell helse	Vitalitet	Sosial funksjon	Emosjonell rollebegr.	Mental helse
1	65	0	62	50	40	75	100	84
2	55	25	80	42	25	37,5	66,7	88
3	85	25	100	45	90	100	66,7	100
4	50	75	41	77	40	100	66,7	88
5	95	75	100	57	65	87,5	100	76
6	75	100	100	82	70	87,5	66,7	84
7	75	100	51	87	55	100	100	88
8	75	0	22	52	30	75	100	72
9	10	0	42	20	5	0	66,7	72
10	25	25	100	20	25	37,5	0	92
11	90	100	72	62	50	87,5	100	60
12	90	100	100	47	30	87,5	100	72
13	90	25	100	25	20	62,5	100	92
14	100	100	100	77	85	100	100	92
15	90	0	42	37	45	62,5	0	52
16	70	75	72	30	55	100	66,7	72