

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)
Sektion Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Charakterisierung des Glukosemetabolismus nach Lebertransplantation

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Füger, Judith Katharina

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. M. Guthoff

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Kimmel

Tag der Disputation: 27.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Diabetes mellitus	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Pathophysiologie und Entstehung.....	9
1.1.3 Risikofaktoren	10
1.1.4 Komplikationen	11
1.2 Lebertransplantation	12
1.3 Posttransplantationsdiabetes mellitus	14
1.3.1 Epidemiologie und Definition	14
1.3.2 Risikofaktoren	15
1.3.3 Folgen und Komplikationen	17
1.4 Ziel der Studie.....	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Studiendesign	19
2.3 Zeitintervalle	19
2.4 Erhobene Parameter.....	20
2.5 Definition Posttransplantationsdiabetes mellitus und Prädiabetes.....	23
2.6 Analyse des Glukosemetabolismus	23
2.7 Statistische Methoden.....	24
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Patientencharakteristika.....	26
3.1.1 Grunderkrankungen.....	27

3.1.2 Art der Transplantation	28
3.1.3 CMV Status	29
3.1.4 Body Mass Index	29
3.1.5 Arterielle Hypertonie	30
3.2 Immunsuppressive Therapie	31
3.3 Glukosemetabolismus.....	34
3.3.1 Inzidenz und Prävalenz.....	34
3.3.2 Dynamik des Glukosemetabolismus	35
3.4 Einflussgrößen auf den Glukosemetabolismus	38
3.5 Lebertransplantatfunktion.....	39
3.5.1 Einflussfaktoren auf die Lebertransplantatfunktion.....	39
3.5.2 Abstoßungen	40
3.6 Nierenfunktion.....	41
3.6.1 Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus	42
3.6.2 Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion	44
3.7 Mortalität.....	45
3.8 Sonstige Komplikationen.....	47
3.8.1 Kardiovaskuläre Komplikationen.....	47
3.8.2 Malignome.....	48
3.8.3 Bakterielle Infektionen.....	48
3.8.4 Cholangitiden.....	49
4. Diskussion	50
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
4.2 Glukosemetabolismus.....	50
4.3 Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus	52
4.4 Immunsuppression und deren Einfluss auf den Glukosemetabolismus ..	54

4.5 Die Rolle der Leber im Glukosemetabolismus.....	56
4.6 Auswirkungen auf die Nierenfunktion	58
4.7 Überleben und Komplikationen	60
4.8 Screening und Prävention.....	62
4.9 Bewertung der Arbeit	63
4.10 Schlussfolgerung der Arbeit	64
5. Zusammenfassung	65
6. Literaturverzeichnis	67
7. Erklärung zum Eigenanteil	80
8. Veröffentlichungen	81
Danksagung	82
Lebenslauf.....	83

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grunderkrankungen.....	28
Abbildung 2: Body Mass Index	30
Abbildung 3: Arterielle Hypertonie vor und nach Lebertransplantation	31
Abbildung 4: Immunsuppression	32
Abbildung 5: Inzidenz.....	34
Abbildung 6: Prävalenz	35
Abbildung 7: Dynamik des Glukosemetabolismus.....	37
Abbildung 8: Abstoßungen	41
Abbildung 9: Verlauf der medianen eGFR in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus nach einem Jahr.....	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit eGFR-Abfall > 25% in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus ein Jahr nach Lebertransplantation	44
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus (DM ja / nein) vor Lebertransplantation.....	46
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus ein Jahr nach Lebertransplantation	47
Abbildung 13: Malignome.....	48
Abbildung 14: Bakterielle Infektionen der Patienten mit und ohne vorbestehenden DM.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Baseline-Parameter	21
Tabelle 2: Erhobene Parameter im Follow-up	22
Tabelle 3: Demographische Daten der Patienten	27
Tabelle 4: CMV Infektionsstatus	29
Tabelle 5: Immunsuppression	33
Tabelle 6: Einflussfaktoren auf HbA1c und Nüchternblutglukose nach Lebertransplantation	38
Tabelle 7: Laborparameter Lebertransplantatfunktion	39
Tabelle 8: Einflussfaktoren auf die Leberfunktion	40
Tabelle 9: Nierenfunktion	42
Tabelle 10: Einflussfaktoren auf die eGFR	45
Tabelle 11: Überleben	46

Abkürzungsverzeichnis

Aza = Azathioprin

BMI = Body Mass Index

CMV = Zytomegalievirus

CNI = Calcineurininhibitoren

CsA = Ciclosporin A

DM = Diabetes mellitus

eGFR = estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre
Filtrationsrate

FPG = fasting plasma glucose = Nüchternblutglukose

GGT = Gammaglutamyltranspeptidase

GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HCC = hepatozelluläres Karzinom

IQR = interquartile range = Interquartilsabstand

J = Jahre

LTX = Lebertransplantation

M = Monate

MMF = Mycophenolat-Mofetil

mTOR-I = mammalian target of rapamycin-Inhibitor

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease = nicht-alkoholische
Fettlebererkrankung

NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis

NGT = normal glucose tolerance = normale Glukosetoleranz

PTDM = Posttransplantationsdiabetes mellitus

Tac = Tacrolimus

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Epidemiologie

Laut Berichten der International Diabetes Federation 2019 leiden derzeit ca. 59 Mio. der erwachsenen europäischen Population an Diabetes mellitus (DM), wobei die Deutschen mit 9,5 Mio. Betroffenen im europäischen Vergleich auf Platz zwei liegen. Die Prävalenz von DM in Europa liegt somit bei fast 9%. Weitere ca. 6% befinden sich in einem prädiabetischen Stoffwechszustand, das heißt es liegen erhöhte Blutzuckerwerte vor, die jedoch noch nicht den Diagnosekriterien eines DM entsprechen. Die jährlichen Neuerkrankungen sind ansteigend. Bis 2045 wird mit einer Prävalenz des DM von mehr als 10% gerechnet (International Diabetes Federation, 2019). Den weitaus häufigsten Typ stellt hierbei der DM Typ 2 dar mit einem Anteil von 90 – 95% aller Diabetesformen (Guthrie & Guthrie, 2004; Wu, Ding, Tanaka, & Zhang, 2014).

1.1.2 Pathophysiologie und Entstehung

Der DM kann nach Ätiologie und Pathophysiologie untergliedert werden in den DM Typ 1 (5 – 10% aller Diabetesformen), DM Typ 2 (90 – 95% aller Diabetesformen), Gestationsdiabetes mellitus (ca. 7% aller schwangeren Frauen) und den DM sonstiger Genese. Gemeinsam ist den genannten Formen ein Insulinmangel, der zur Hyperglykämie führt. Dieser Insulinmangel kann in absoluter oder relativer Form bestehen ("2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020," 2020). Während der DM Typ 1 durch autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas verursacht wird, liegt der Entstehung des DM Typ 2 eine multifaktorielle Genese zugrunde. Der Insulinmangel kann hierbei durch verschiedenste Faktoren verursacht oder gefördert werden, wovon noch immer nicht alle Mechanismen vollständig bekannt sind ("2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020," 2020; Guthrie & Guthrie, 2004). Eine Insulinresistenz des Zielgewebes gilt häufig als erster Defekt in der

Entstehung des DM Typ 2 und tritt vermutlich bereits einige Jahre vor der Manifestation des Krankheitsbildes auf (Guthrie & Guthrie, 2004; Lillioja et al., 1988; Lillioja et al., 1993). Die Insulinresistenz spielt vor allem in den peripheren Zellen des Muskel- und Fettgewebes eine wichtige Rolle (Lillioja & Bogardus, 1988; Pinel, Rigaudière, Jouve, & Capel, 2018) und wird sowohl genetisch (Barroso et al., 1999), als auch durch diverse Umweltfaktoren (Chen, Bergman, Pacini, & Porte, 1985; Chen, Halter, & Porte, 1987; Defronzo, 1979; Lillioja & Bogardus, 1988) verursacht. Kompensatorisch zur Insulinresistenz erhöhen zunächst die Betazellen des Pankreas die Insulinproduktion, sodass keine oder eine nur geringe hyperglykämische Stoffwechsellage auftritt (Warram, Martin, Krolewski, Soeldner, & Kahn, 1990). Mit der Zeit erschöpfen diese Zellen allerdings aufgrund der anhaltenden, oft jahrelangen Hyperaktivität, sodass die Insulinsekretion abnimmt und der DM manifest wird. Es wird geschätzt, dass zum Zeitpunkt der Diagnose eines DM bereits 50% der insulinproduzierenden Funktion der Betazellen verloren gegangen ist (Guthrie & Guthrie, 2004).

1.1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren, die zur Entstehung eines DM beitragen, kann man im Wesentlichen in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren einteilen. Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören genetische Faktoren, wie gewisse Genloci (Ahlqvist, Ahluwalia, & Groop, 2011; Barroso et al., 1999), eine positive Familienanamnese und das männliche Geschlecht, wobei Männer zudem früher erkranken als Frauen (Langenberg et al., 2011; Tamayo, Brinks, Hoyer, Kuss, & Rathmann, 2016). Ein weiterer genetischer Risikofaktor ist die ethnische Zugehörigkeit; so haben Asiaten, Hispanoamerikaner, Afroamerikaner und Dunkelhäutige ein höheres Diabetes-Risiko im Vergleich zu Weißen und Kaukasiern (Boerner, Shivaswamy, Desouza, & Larsen, 2011; Ng, 2015; Shai et al., 2006). Das fortgeschrittene Lebensalter ist ebenfalls ein nicht modifizierbarer Risikofaktor (Defronzo, 1979; Geiss et al., 2006). Bevölkerungen mit niedriger sozioökonomischer Position, wie beispielsweise in Entwicklungsländern, sowie benachteiligte Bevölkerungsgruppen und Minderheiten in Industrieländern,

weisen gleichfalls ein erhöhtes Risiko auf, an DM zu erkranken (Agardh, Allebeck, Hallqvist, Moradi, & Sidorchuk, 2011).

Die Adipositas stellt einen Risikofaktor dar, der teilweise modifizierbar ist, da sie durch eine genetische Komponente mitbestimmt wird, jedoch auch durch begünstigende Lebensweisen verursacht wird (Geiss et al., 2006; Gonzalez, Johansson, Wallander, & Rodriguez, 2009; Lillioja & Bogardus, 1988). Besonders bei zentraler Fettverteilung mit einem hohen Hüfte-Taille-Verhältnis ist die Adipositas mit einem hohen Risiko für die Entstehung eines DM assoziiert (Langenberg et al., 2012).

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören vor allem Lebensweisen, die das Krankheitsbild begünstigen. Hierbei spielen vor allem mangelnde körperliche Aktivität (Ekelund et al., 2012; Jeon, Lokken, Hu, & van Dam, 2007) mit folglich ungeübter Muskulatur sowie diverse Ernährungsgewohnheiten eine wesentliche Rolle in der Entstehung des DM (Chen et al., 1987; Ley, Hamdy, Mohan, & Hu, 2014).

1.1.4 Komplikationen

Oft wird die Diagnose DM erst einige Jahre nach dem eigentlichen Beginn der Erkrankung gestellt, meist durch zufällige Blutzuckerkontrollen oder durch bereits manifeste Folgen (Paneni, Beckman, Creager, & Cosentino, 2013). Das Problem der Erkrankung DM sind die Folgen und Komplikationen eines langfristig erhöhten Blutzuckerspiegels, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität mit sich bringen. In einigen sowohl retrospektiven als auch prospektiven Studien zeigen verschiedene Autoren, dass Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes eine deutlich verkürzte Lebenserwartung haben (Gu, Cowie, & Harris, 1998; Morgan, Currie, & Peters, 2000). Dies ist insbesondere durch Gefäßerkrankungen bedingt, wobei man makro- und mikrovaskuläre Schäden unterscheiden kann (Moss, Klein, & Klein, 1991). Makrovaskuläre Schäden manifestieren sich durch Atherosklerose der großen Gefäße, vor allem der Bein- und Koronargefäße (Guthrie & Guthrie, 2004; Paneni et al., 2013). Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch makrovaskuläre Schäden stellen die Haupttodesursache bei Patienten mit Diabetes dar (Morrish, Wang, Stevens,

Fuller, & Keen, 2001). Mikrovaskuläre Komplikationen betreffen jegliche Kapillaren des Organismus. Besonders betroffen sind Augen und Nieren, was zu diabetischer Retinopathie und diabetischer Nephropathie führen kann (Guthrie & Guthrie, 2004; Paneni et al., 2013).

1.2 Lebertransplantation

Die erste orthotope allogene Transplantation der Leber am Menschen, die mit einem bedeutsamen Langzeitüberleben von 400 Tagen einherging, gelang 1967 in Denver (Starzl et al., 1968). Die erste erfolgreiche Lebertransplantation (LTX) in Deutschland erfolgte 1973 (Adam et al., 2003). Heutzutage werden in Deutschland jährlich über 800 Lebertransplantationen durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2019). Die Leber ist damit derzeit das am zweithäufigsten transplantierte Organ nach der Niere (Richmond, 2018). Man unterscheidet bei der LTX die Art des Spenderorgans: Es gibt postmortale Spenden und Lebendspenden. Bei der „full-size“-Spende wird eine vollständige postmortale Leber eines Spenders transplantiert, während bei der „split“-Leber die postmortale Leber zuvor geteilt wird und für zwei Empfänger verwendet wird. Dies erfolgt überwiegend bei Kindern und kleinen Empfängern. Die Lebendspende hingegen entstammt, wie der Name schon sagt, einem lebendigen Spender und wird daher nur als Teilleber entnommen und transplantiert.

Die LTX gilt inzwischen als international etablierte und wichtige Therapieoption für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium, bei denen eine LTX die Lebenserwartung oder Lebensqualität wahrscheinlich verbessert. Die häufigste Indikation ist hierbei die Leberzirrhose, zu deren häufigsten Ursachen eine Virushepatitis B bzw. C sowie Alkoholabusus zählen. Weitere häufige Indikationen sind das hepatozelluläre Karzinom, cholestatische Lebererkrankungen und das akute Leberversagen. Letzteres kann unter anderem durch Viren (Hepatitis A und B) und lebertoxische Substanzen hervorgerufen werden ("EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation," 2016).

In den letzten 60 Jahren gab es bemerkenswerte Fortschritte in der Transplantationsmedizin, die viele verschiedene Faktoren betreffen. Hierzu zählen die Verbesserung der kulturellen Akzeptanz, die rechtliche und politische Entwicklung zur Erleichterung der Organspende und -zuteilung, die Fortschritte in der Organkonservierung, Chirurgie und der Operationstechniken. Weitere Entwicklungen sind in der Immunologie, der Immunsuppression und dem Management der postoperativen Versorgung von Patienten und Komplikationen zu vermerken (Graziadei et al., 2016; Linden, 2009). Diese enormen Entwicklungen führten zu einer Verbesserung des Kurz- und Langzeitüberlebens der lebertransplantierten Patienten (Linden, 2009). Das Gesamtüberleben nach LTX liegt mittlerweile bei ca. 86% im ersten Jahr sowie bei ca. 74% nach fünf Jahren (Adam et al., 2018). Innerhalb des ersten Jahres der LTX treten mehr als zwei Drittel der Todesfälle und drei Viertel der erforderlichen Retransplantationen auf. Das erste Jahr nach LTX bringt also das höchste Mortalitäts- und Komplikationsrisiko mit sich (Adam et al., 2018; Adam et al., 2012; Adam et al., 2003). Aufgrund von verbesserten immunsuppressiven Substanzen und Konzepten gilt mittlerweile der Verlust des Lebertransplantats durch akute Abstoßungen als seltene Ursache für Mortalität. Während postoperative Blutungen zu Beginn eine der häufigsten Todesursachen darstellen (Baganate et al., 2018), sind Lebererkrankungen eine der häufigsten Todesursachen im Spätstadium nach LTX (Watt, Pedersen, Kremers, Heimbach, & Charlton, 2010). Hierbei sind besonders Tumorrezidive, de novo Tumore und Rezidive der hepatologischen Grunderkrankung vertreten (Adam et al., 2018). Eine Infektion gilt laut den meisten Autoren zu allen Zeitpunkten als häufigste Todesursache (Baganate et al., 2018; Jain et al., 2000; Kashyap et al., 2001). Auch Niereninsuffizienz, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Malignome außerhalb der Leber stellen wichtige Ursachen für Morbidität und Mortalität im späten Posttransplantationsverlauf dar. Hier spielt der DM für die Entstehung einiger Komorbiditäten eine wichtige Rolle (Watt et al., 2010). Eine gute und sorgfältige Nachsorge nach LTX ist daher essentiell, um das Langzeitüberleben zu verbessern, die Transplantatfunktion zu erhalten, Abstoßungen zu vermeiden sowie weitere Komplikationen zu verhindern (Halliday & Westbrook, 2017).

1.3 Posttransplantationsdiabetes mellitus

1.3.1 Epidemiologie und Definition

Eine häufige metabolische Komplikation nach solider Organtransplantation stellt der Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) dar (Pham, Pham, Lipshutz, & Wilkinson, 2007; Shivaswamy, Boerner, & Larsen, 2016). Hierbei handelt es sich um einen DM, der sich nach einer Transplantation manifestiert. Im Laufe der Zeit wurden unterschiedliche Nomenklaturen sowie Definitions- und Diagnosekriterien für den PTDM verwendet. 2003 wurde daher in einem internationalen Konsens in Barcelona empfohlen, die Diagnosekriterien der American Diabetes Association für den DM (s.u. 2.5 *Definition Posttransplantationsdiabetes mellitus und Prädiabetes*) auch für den PTDM, damals noch new-onset-diabetes-after-transplantation (NODAT), zu verwenden (Davidson et al., 2003). 2013 gab es ein weiteres internationales Expertentreffen in Wien, das sich mit der hyperglykämischen und diabetischen Entwicklung nach Organtransplantationen auseinandersetzte, um Empfehlungen für die diagnostischen und therapeutischen Herangehensweisen zu diskutieren. Hier wurde empfohlen, statt der bisher gängigen Terminologie „NODAT“ die Bezeichnung „PTDM“ zu verwenden, da viele Diabetesformen, die nach Organtransplantation auftreten, nicht zwangsläufig neu sind und vorher bestehende, nicht-diagnostizierte Diabetesformen nicht sicher ausgeschlossen werden können. Des Weiteren wurde empfohlen, die häufig auftretenden transienten postoperativen Hyperglykämien (bedingt durch erhöhte Dosen an Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren, Abstoßungsreaktionen, Infektionen und einen allgemein instabilen Zustand (Sharif et al., 2014)) nicht dem PTDM zuzurechnen und formale Diagnosen erst dann zu stellen, wenn die Patienten auf einer stabilen Erhaltungssimmunsuppression sind.

Daten zu Inzidenz und Prävalenz von PTDM schwanken in der Literatur zwischen 7% und 56% (Aravinthan et al., 2019; Davidson et al., 2003; Gomes & Cobas, 2009; P. Marchetti, 2005; Pelaez-Jaramillo, Cardenas-Mojica, Gaete, & Mendivil, 2018; Shivaswamy et al., 2016). Dies liegt einerseits an den unterschiedlichen Diagnose- und Definitionskriterien, die lange Zeit verwendet wurden,

andererseits an den unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen und -methoden. In vielen Studien wird die Häufigkeit des PTDM nur als Endpunktprävalenz oder kumulative Inzidenz angegeben.

1.3.2 Risikofaktoren

Die Genese des PTDM ähnelt der des DM. Es gibt demnach Risikofaktoren, die unabhängig von der LTX bestehen und größtenteils denselben Faktoren entsprechen, die das Risiko für die Entstehung eines DM im Allgemeinen erhöhen, wie bereits unter *1.1.3 Risikofaktoren* 1.1.3 Risikofaktoren aufgeführt.

Bei der Genese des PTDM kommen nun noch weitere, transplantationsassoziierte Risikofaktoren hinzu (Campise, 2007; Pham et al., 2007). Diese Risikofaktoren können ebenso weiter eingeteilt werden in modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren.

Zu den teilweise modifizierbaren Risikofaktoren im Kontext einer LTX gehört die Grunderkrankung, die zur Indikation der LTX führte. Hierbei stellen besonders die Hepatitis C als Zustand chronischer Entzündung (Carey et al., 2012; Knobler, Stagnaro-Green, Wallenstein, Schwartz, & Roman, 1998; Nemes et al., 2010) sowie die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bzw. nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) Risikofaktoren für eine Glukosestoffwechselstörung dar (Lonardo et al., 2016). Die NAFLD gilt nicht nur bei Vorliegen im Empfänger, sondern auch bei Vorliegen im Spenderorgan als Risikofaktor für die Entwicklung eines PTDM (Lv et al., 2015). Wie bereits aufgeführt, stellt die Adipositas einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung eines DM dar. Viele Patienten nehmen im Verlauf nach LTX an Gewicht zu (Palmer, Schaffner, & Thung, 1991; Richards, Gunson, Johnson, & Neuberger, 2005). Damit steigt das Risiko für die Entwicklung von PTDM an.

Ein besonders wichtiger Risikofaktor ist das präoperative Vorhandensein eines Prädiabetes als Prädiktor für die Entstehung eines PTDM, analog zur Allgemeinbevölkerung (Gebhardt et al., 2015; Kumar, Sanyal, Das, Bhattacharjee, & Rungta, 2018; Lankarani, Eshraghian, Nikeghbalian, Janghorban, & Malek-Hosseini, 2014; D. M. Nathan et al., 2007; Nichols, Hillier, & Brown, 2008).

Im folgenden Abschnitt wird nun auf die transplantationsassoziierten Risikofaktoren eingegangen.

Nach LTX kann es zu chronisch-immunologischen Veränderungen kommen, die im Sinne einer Mikroinflammation zu einer chronischen Entzündung beitragen (Shivaswamy et al., 2016). Akute und chronische Entzündungen haben sich als Risikofaktoren für die Entstehung eines DM und somit auch eines PTDM herausgestellt (Hotamisligil, 2006). Zu den Faktoren, die nach LTX mit einer Inflammation einhergehen, zählen beispielsweise akute Rejektionen, eine chronische Virushepatitis C, falls sie nach LTX unbehandelt fortbesteht (Baid et al., 2001; Knobler et al., 1998) und diverse bakterielle und virale Infektionen. Bei den akuten Abstoßungen ist es allerdings schwer zu unterscheiden, ob die PTDM-Induktion durch die Abstoßung selbst oder die konsekutive Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden verursacht wird (Schweer et al., 2014).

Die Eigenschaften des Spenderorgans können laut Studien ebenfalls das Risiko für PTDM erhöhen. So sind Empfänger stärker gefährdet, die ein Organ aus einer postmortalen Spende erhalten haben, da hier vermutlich höhere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine vorhanden sind (H. T. Kuo et al., 2010; Mazali, Lalli, Alves-Filho, & Mazzali, 2008). Wie bereits erwähnt, gilt eine Steatose der Spenderleber als unabhängiger Risikofaktor (Lv et al., 2015), ebenso wie der Erhalt eines Organs eines männlichen (Gomes & Cobas, 2009) sowie eines älteren Spenders (> 60 Jahre) (H. T. Kuo et al., 2010; Yadav et al., 2013).

Ein ganz wesentlicher Risikofaktor nach einer Organtransplantation ist die notwendige Immunsuppression. Besonders sind hierbei der Einsatz von Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren (CNI) mit dem Auftreten eines PTDM assoziiert, da diese zu einer Hemmung der Insulinsekretion (vor allem CNI) sowie zu einer Förderung der Insulinresistenz (vor allem Kortikosteroide) führen (Liu, Lin, Lin, & Yu, 2017; Mathew, Rao, Job, Ratnaswamy, & Jacob, 2003; Ozbay et al., 2011). Es gibt außerdem Risikofaktoren, die der Operation selbst zugeschrieben werden. Dabei wurden eine lange kalte Ischämiezeit über neun Stunden sowie ein langer Aufenthalt auf einer Intensivstation als Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM entdeckt (Ling et al., 2016).

Zuletzt gibt es noch andere Risikofaktoren, die bislang allerdings weniger gut etabliert sind und deren diabetogene Mechanismen nicht gänzlich erforscht wurden. Beispielsweise wurde festgestellt, dass ein vermehrtes Auftreten von PTDM assoziiert ist mit niedrigem Magnesiumspiegel im Blut des Empfängers (Van Laecke et al., 2010), einem Vitamin-D-Mangel des Empfängers (Afzal, Bojesen, & Nordestgaard, 2013; Y. Song et al., 2013) sowie bei Einsatz von Statinen, die vor allem eine Störung des Nüchternblutzucker-Spiegels bewirken (Cho et al., 2014; Choe et al., 2014).

1.3.3 Folgen und Komplikationen

Wie auch ohne Organtransplantation erhöht auch der PTDM Morbidität und Mortalität der Patienten erheblich (vgl. 1.1.4 *Komplikationen*) (Jindal & Hjelmessaeth, 2000; Lv et al., 2015; Watt et al., 2010). So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass Patienten, die nach LTX einen PTDM aufweisen, im Vergleich zu Patienten ohne PTDM signifikant niedrigere Überlebensraten aufweisen und häufiger bakterielle Infektionen durchleben (Lv et al., 2015). Daher stellt der PTDM in der Nachsorge lebertransplantierten Patienten eine wichtige Komplikation dar, der besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

1.4 Ziel der Studie

In einem Großteil der Literatur und in vielen Studien wird die Häufigkeit des PTDM überwiegend als kumulative Inzidenz oder als Prävalenz zu einem Zeitpunkt angegeben, im Sinne eines Endpunktes. Für Patienten nach Nierentransplantation konnte jedoch eine starke Dynamik im Langzeitverlauf des Glukosemetabolismus aufgezeigt werden (Guthoff et al., 2017). Für lebertransplantierte Patienten wurde dies bislang nicht untersucht. Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Glukosemetabolismus nach LTX im intraindividuellen Langzeitverlauf zu beobachten und zu beschreiben, und hierbei Inzidenzen und Prävalenzen von PTDM und Prädiabetes, sowie die Änderungen zwischen den jeweiligen Stoffwechsellagen zu betrachten. Weiterhin sollten Risikofaktoren für die Entwicklung eines gestörten Glukosemetabolismus und die

Auswirkung dessen auf das Auftreten von Komplikationen untersucht werden. Das bessere Verständnis von Pathophysiologie und Dynamik eines gestörten Glukosestoffwechsels ist essenziell für eine gezielte Intervention und dient somit der Verhinderung PTDM-bedingter Komplikationen.

Unsere Hypothese bestand darin, dass der Glukosemetabolismus auch nach LTX ein hochdynamisches Geschehen darstellt, welches nur mit längsbezogenen und individualisierten Analysen angemessen darstellbar ist und somit nicht nur als Endpunkt zu betrachten ist.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Analyse wurden alle erwachsenen Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2017 am Universitätsklinikum Tübingen eine Transplantation der Leber erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Kinder unter 18 Jahren, sowie Patienten, von denen keine Daten der Nachsorge vorlagen. Wurde ein Patient mehrfach transplantiert, so wurde immer die jüngste Transplantation für die Auswertung verwendet. Für die Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus wurden Patienten ausgeschlossen, die einen bereits vor der LTX bekannten DM hatten.

2.2 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive, longitudinale Kohortenanalyse. Die für die Auswertung benötigten Daten wurden aus den jeweiligen Patientenakten des klinischen Informationssystems ISH des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Hierbei wurden die Informationen überwiegend aus Arztbriefen von ambulanten Nachkontrollen, Angaben aus dem Informationssystem des Transplantationszentrums (Stammdaten von Spender und Empfänger), sowie Laborbefunden entnommen; weiterhin, sofern vorliegend, auch aus stationären Aufenthalten, Pathologie- und Virologie-Befunden.

Die Ethikkommission Tübingen genehmigte die Durchführung der Studie unter der Projektnummer 348/2018BO2 und verlangte aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie kein schriftliches Einverständnis der Patienten.

2.3 Zeitintervalle

Um den Langzeitverlauf zu analysieren wurden Zeitintervalle definiert, um die einzelnen und individuell verschiedenen Nachbeobachtungstermine der Patienten zusammenzufassen. Diese Nachbeobachtungs-Zeitintervalle wurden ausgehend vom Transplantationsdatum wie folgt klassiert: 0 Monate (M) (erster ambulanter Termin nach LTX innerhalb der ersten drei Monate), 3 – 6 M, 6 – 9 M,

9 – 12 M, 18 – 24 M, 2 – 3 Jahre (J), 3 – 4 J, 4 – 5 J, 5 – 7 J und 7 – 10 J. Es wurde in den jeweiligen Intervallen in der Regel der erste zeitlich zutreffende Nachsorgetermin verwendet. In Ausnahmefällen wurde ein späterer Zeitpunkt verwendet, wenn beim ersten Besuch keine Blutzucker-Parameter, also Nüchternblutglukose (engl. fasting plasma glucose = FPG) und / oder HbA1c bestimmt worden waren. Lag kein Nachsorgetermin im Intervall vor, so wurde das Intervall für den betroffenen Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls wurden die Intervalle in der Auswertung der Langzeitanalyse nicht berücksichtigt, in denen durchgehend weder ein HbA1c-Wert noch eine FPG vorlagen.

2.4 Erhobene Parameter

Für die Erhebung des Datensatzes wurden verschiedene, im Folgenden aufgeführte Parameter erfasst.

Zur Baseline wurden personen- und transplantationsbezogene Daten erhoben, welche in *Tabelle 1* aufgelistet sind. Ein DM galt als vorhanden, wenn entweder eine Diagnose oder eine eindeutig antidiabetische Therapie aus der Patientenakte entnehmbar war. Dasselbe galt entsprechend für eine arterielle Hypertonie.

Tabelle 1: Erhobene Baseline-Parameter

Auflistung der zu Beginn erhobenen Parameter zu personen- und transplantationsbezogenen Daten.

J = Jahre, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, CMV = Zytomegalievirus, HBV = Hepatitis-B-Virus, LTX = Lebertransplantation, DM = Diabetes mellitus

Erhobene Baseline-Parameter
Alter [J]
Geschlecht (weiblich / männlich)
Körpergröße [m]
Körpergewicht [kg]
Grunderkrankung
HCC (vorhanden / nicht vorhanden)
Datum der letzten LTX
Anzahl der LTX [n]
Art des Spenderorgans („full-size“- / „split“- / Lebendspende)
CMV Status (Spender / Empfänger)
HBV Status des Spenderorgans
Arterielle Hypertonie vor LTX (vorhanden / nicht vorhanden)
DM vor LTX (Typ / nicht vorhanden)

Um den Verlauf und Komplikationen nach LTX zu evaluieren, wurden weitere Parameter erhoben. Ebenso wurden Daten zu Medikation und definierten Laborparametern im Langzeitverlauf erfasst. Diese Daten sind in *Tabelle 2* dargestellt. Die Daten wurden während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums pro Intervall (falls verfügbar) erfasst.

Tabelle 2: Erhobene Parameter im Follow-up

Auflistung der erhobenen Parameter während des Follow-up. Bei den Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin, sowie bei den mTOR-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus wurden Talspiegel-Werte erhoben. Die Anwendung von Kortikosteroiden wurde als Prednisolondosis in mg angegeben.

*Falls eine Gewebeprobe histologisch untersucht wurde, wurde diese zur Beurteilung des Zustandes des transplantierten Organs verwendet, ansonsten wurden hierfür Sonographie-Befunde herangezogen.

**Kumulativ betrachtete Daten.

J = Jahre, CMV = Zytomegalievirus, HbA1c = glykiertes Hämoglobin A1c, FPG = Nüchternblutglukose, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, AP = Alkalische Phosphatase, GGT = Gammaglutamyltranspeptidase, INR = International Normalized Ratio, HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein

Patientenbezogen	Verlauf und Komplikationen	Medikation	Laborparameter
Alter des Patienten [J]	Perioperative Komplikationen (Art und Anzahl)**	Tacrolimus [ng/ml] (Talspiegel)	HbA1c [%]
Körpergewicht [kg]	Transplantatbiopsien [ja / nein] (falls entnommen: Datum und Befund)	Ciclosporin [ng/ml] (Talspiegel)	FPG [mg/dl]
	Abstoßungen [n]	Mycophenolat mofetil (ja / nein)	GOT [U/l]
	Zustand Transplantat am Ende des Beobachtungszeitraums*	Everolimus [ng/ml] (Talspiegel)	GPT [U/l]
	Cholangitiden [n]**	Sirolimus [ng/ml] (Talspiegel)	AP [U/l]
	CMV Infektionen [n]**	Prednisolon [mg]	GGT [U/l]
	Bakterielle Infektionen**	Azathioprin (ja / nein)	Bilirubin gesamt [mg/dl]
	Malignome**	Antidiabetische Therapie (keine / Art)	Kreatinin [mg/dl]
	Arterielle Hypertonie am Ende des Beobachtungszeitraums (vorhanden / nicht vorhanden)		Albumin [g/dl]
	Kardiovaskuläre Ereignisse [n]**		INR
	Verstorben / lost to follow-up (Datum / ja)		Cholinesterase [kU/l]
			Cholesterin [mg/dl]
			HDL [mg/dl]
			LDL [mg/dl]
			Triglyceride [mg/dl]

Der Body Mass Index (BMI) wurde nach der Formel $\frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ berechnet.

Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mittels des Kreatinins nach der CKD-EPI Formel geschätzt (Levey & Inker, 2017).

2.5 Definition Posttransplantationsdiabetes mellitus und Prädiabetes

Die Praxisempfehlung der American Diabetes Association (ADA) für die Definition von Prädiabetes und DM ("2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020," 2020) empfiehlt Diagnosekriterien, die auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft verwendet werden (Petersmann et al., 2019). Wie eingangs erwähnt wurden für den PTDM und Prädiabetes nach Transplantation in einem Expertentreffen dieselben Diagnosekriterien vorgeschlagen (Sharif et al., 2014). Diese Definitionen wurden in unserer Studie angewandt. PTDM wurde definiert ab einer FPG ≥ 126 mg/dl, beziehungsweise einem HbA1c $\geq 6,5\%$. Prädiabetes wurde definiert bei einer FPG von ≥ 100 mg/dl bis < 126 mg/dl, beziehungsweise einem HbA1c von $\geq 5,7\%$ bis $< 6,5\%$.

2.6 Analyse des Glukosemetabolismus

Für die Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus wurden die Patienten bei jedem Nachbeobachtungszeitpunkt anhand von FPG und HbA1c in normale Glukosetoleranz (engl. normal glucose tolerance = NGT), Prädiabetes und PTDM anhand der unter *2.5 Definition Posttransplantationsdiabetes mellitus und Prädiabetes* beschriebenen Definitionskriterien eingeteilt. Lag eine andere antidiabetische Therapie als diätetische Maßnahmen vor (also eine medikamentöse Therapie), so wurde der Patient für die Berechnung von Inzidenz und Prävalenz weiter berücksichtigt, jedoch ab diesem Intervall für alle weiteren Intervalle von der Analyse der Dynamik des Glukosemetabolismus ausgeschlossen.

Die Prävalenz wurde pro Intervall angegeben als Anzahl der Patienten im jeweiligen Stoffwechselzustand bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt. Die Inzidenz wurde definiert als die Anzahl der Patienten, bei denen sich ein bestimmter Zustand des Glukosestoffwechsels im Vergleich zum

vorangegangenen Besuch neu entwickelt hatte, wiederum im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten pro Zeitpunkt. Wechsel zwischen den unterschiedlichen Zuständen des Glukosemetabolismus wurden für jeden Patienten in jedem Intervall einzeln erhoben. Die Analyse des Glukosemetabolismus wurde erst ab dem Intervall 3 – 6 M durchgeführt, um transiente Posttransplantations-Hyperglykämien auszuschließen (s. *Kapitel 1.3.1*).

Da die Bestimmung des HbA1c-Werts nicht zu allen Zeitpunkten zum Routinelabor der LTX-Nachsorge gehörte, fehlte dieser häufiger als die FPG. Um keine Änderungen in der Dynamik des Glukosemetabolismus zu beschreiben, die nur auf dem Hinzukommen oder dem Wegfall eines HbA1c- oder FPG-Wertes beruhten, wurden die Intervalle, in denen dies eine Rolle spielte, ausgeschlossen.

2.7 Statistische Methoden

Sofern nicht anders angegeben, wurden die Daten als Median [Interquartilsabstand (engl. interquartile range = IQR)] oder Mittelwert \pm Standardabweichung (normalverteilte Daten) angegeben.

Zur Datensammlung und deskriptiven Auswertung wurde Microsoft Excel (Version 2010) verwendet. Statistische Analysen wurden mit R Version 3.6.0 durchgeführt (R Core Team, 2019). Die Überlebensanalysen wurden mit dem „survival“ Paket durchgeführt (Therneau & Grambsch, 2000). Zur Untersuchung von Einflussfaktoren wurden lineare gemischte Modelle mit dem „lme4“-Paket (Bates, Mächler, Bolker, & Walker, 2014) berechnet. Lineare Variablen wurden vor der Analyse skaliert. Zudem wurden bestimmte Variablen logarithmiert, um Homoskedastizität zu erzielen. Zu Beginn der Auswertungen wurden Alter und Zeit nach der Transplantation auf Wechselwirkung mit dem zu untersuchenden festen Effekt analysiert (das heißt ob der Einfluss des Alters auf das Ergebnis durch einen anderen fixen Effekt beeinflusst wird). Wenn keine Interaktion gefunden wurde, wurde das Modell durch Entfernen der Interaktion vereinfacht. Alter und Zeit nach Transplantation wurden in verschiedene Modelle eingegeben. Die visuelle Untersuchung der Residuenplots ergab keine offensichtlichen

Abweichungen von der Homoskedastizität oder Normalverteilung. Für kontinuierliche Variablen in abhängigen Proben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit Kontinuitätskorrektur verwendet. Bei dichotomen Variablen wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Zur Analyse der Mortalität und Nierenfunktion nach LTX wurde der Glukosestoffwechsel ein Jahr nach Transplantation in NGT, Prädiabetes oder PTDM eingeteilt. Hierfür wurden die Intervalle 6 – 9 M, 9 – 12 M und 12 – 18 M herangezogen. Kaplan-Meier-Kurven wurden sowohl für die Mortalität als auch für Patienten mit einem eGFR-Verlust > 25% erstellt, indem die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis für jeden Zeitpunkt unter Berücksichtigung von zensierten Patienten berechnet wurde. Im Falle einer Hämodialyse wurde der jeweilige Kreatininwert von der Analyse der eGFR ausgeschlossen.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

*Teile der Ergebnisse der Dissertation sind Bestandteil folgenden Manuskriptes: Grottenthaler, J. M., Füger, J. K., Mahling, M., Königsrainer, A., Malek, N. P., Birkenfeld, A. L., . . . Guthoff, M. (2021). Dynamics of glucose metabolism after liver transplantation: Prediabetes as a window of opportunity for patient survival and long-term kidney function. *Transpl Int.* doi:10.1111/tri.13967*

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden am Universitätsklinikum Tübingen zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2017 n = 580 Lebertransplantationen durchgeführt. Abzüglich der minderjährigen Patienten sowie der Mehrfachtransplantationen verblieben 429 Patienten, deren Daten erhoben wurden. 102 dieser Patienten wiesen einen vorbestehenden DM auf; für diese Patienten erfolgte keine longitudinale Auswertung des Glukosemetabolismus. Somit verblieben 327 Patienten, deren Daten zur Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus verwendet wurden. Von den 327 Patienten ohne präexistentem DM erschienen 24 Patienten (7%) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nicht mehr zum Nachsorgetermin und wurden deshalb als ‚lost to follow-up‘ gewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 [9 – 63] Monate.

Unter den 102 Patienten mit vorbestehendem DM wiesen drei Patienten einen DM Typ 1 auf, 77 Patienten einen DM Typ 2, zehn Patienten einen pankreopriven DM, sowie zwölf Patienten einen DM anderer bzw. ungeklärter Genese. Unter den Patienten ohne vorherbestehendem DM lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der LTX bei 55,0 [46,4 – 61,3] Jahren. 39% waren weiblich (n = 128), 61% männlich (n = 199). Bei den Patienten mit präexistentem DM lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der LTX bei 58,5 [53,3 – 63,0] Jahren. Hier waren 22% weiblich und 78% männlich.

Im Folgenden werden - sofern nicht anders erwähnt - die Ergebnisse der Patienten ohne vorherbestehenden DM aufgeführt.

In *Tabelle 3* sind die demographischen Daten derjenigen Patienten dargestellt, die im jeweiligen Intervall in der Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus ausgewertet wurden.

Tabelle 3: Demographische Daten der Patienten

In Intervalle gegliederte Übersicht der demographischen Daten aller Patienten der Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus.

Daten sind angegeben als Absolutwert, Median [Interquartilsabstand] oder Mittelwert ± Standardabweichung.

M = Monate, J = Jahre, LTX = Lebertransplantation

	3 – 6 M	6 – 9 M	9 – 12 M	12 – 18 M	18 – 24 M
Anzahl [n]	253	224	186	199	172
Tage nach LTX [T]	120 ± 24	216 ± 26	313 ± 26	428 ± 49	623 ± 57
Geschlecht (w / m)	96 / 157	95 / 129	76 / 110	79 / 120	68 / 104
Alter [J]	55,3 [47,8 – 61,2]	55,6 [47,8 – 61,6]	56,3 [47,6 – 61,7]	56,2 [47,7 – 61,7]	57,0 [48,5 – 63,6]

	2 – 3 J	3 – 4 J	4 – 5 J	5 – 7 J	7 – 10 J
Anzahl [n]	173	155	126	100	53
Tage nach LTX [T]	839 ± 88	1221 ± 98	1592 ± 94	2051 ± 182	2804 ± 224
Geschlecht (w / m)	66 / 107	62 / 93	51 / 75	40 / 60	19 / 34
Alter [J]	57,7 [50,1 – 63,7]	58,2 [50,1 – 64,5]	59,3 [49,9 – 66,1]	60,9 [51,9 – 68,3]	60,4 [53,5 – 71,8]

3.1.1 Grunderkrankungen

Insgesamt wiesen die Patienten über 40 verschiedene Indikationen zur LTX auf.

Die Hauptindikationen sind in

Abbildung 1 grafisch dargestellt, seltene Erkrankungen wurden in „andere“ zusammengefasst.

Die häufigste Grunderkrankung waren die chronische Virushepatitis B und C mit einem Anteil von 28% aller Patienten (8,5% Hepatitis B, 19,5% Hepatitis C). Mit 25% der Patienten folgten die chronisch alkoholischen Lebererkrankungen. An dritt-häufigster Stelle traten bei 12% aller Patienten die chronisch cholestatischen

Lebererkrankungen auf, welche die primär biliäre Cholangitis, die primär sklerosierende Cholangitis, die sekundär sklerosierende Cholangitis und das autoimmune Overlap-Syndrom beinhalten. 8% der Patienten wurden aufgrund eines akuten Leberversagens transplantiert, 5% infolge einer kryptogenen Leberzirrhose. Eine NAFLD bzw. eine NASH hatten 2% der Patienten als Indikation zur LTX. Die restlichen 20% der Patienten hatten andere, seltene Ursachen, die eine LTX erforderlich machten. Insgesamt wiesen 109 Patienten (33,3%) ein HCC auf.

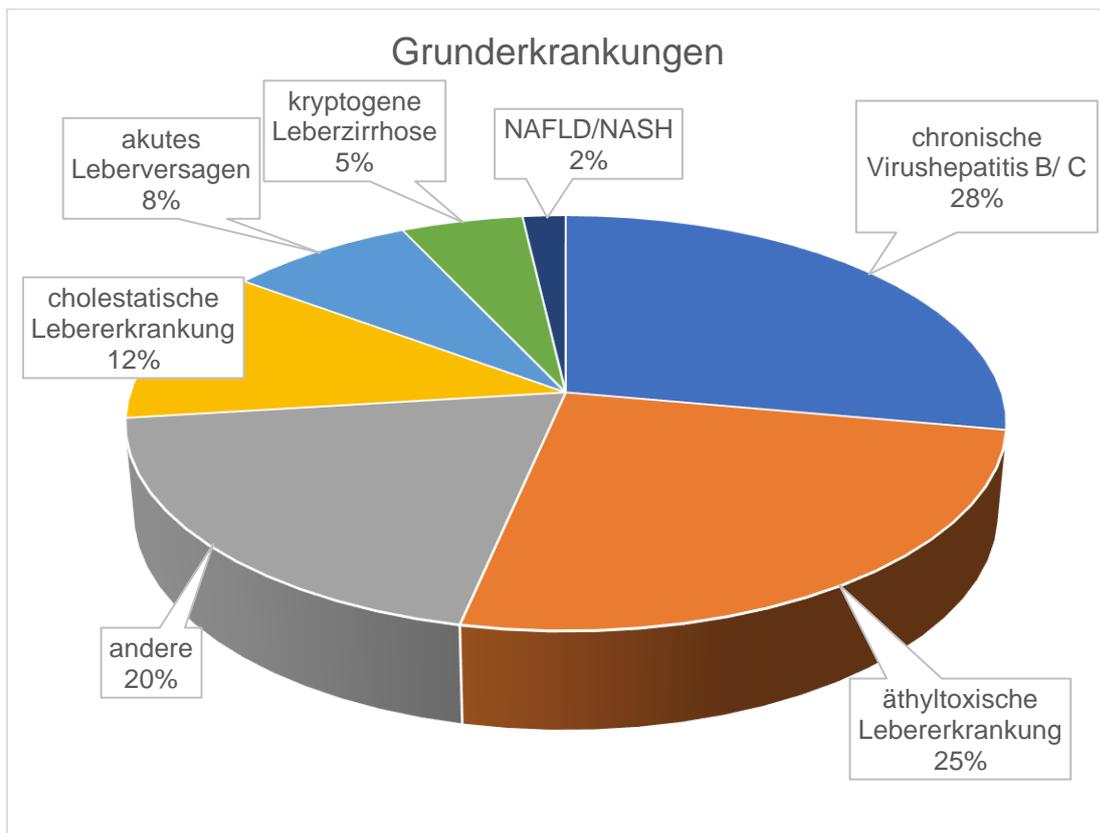


Abbildung 1: Grunderkrankungen

Übersicht über die prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen der Patienten ohne vorbestehenden Diabetes mellitus.

NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, NASH = Nicht-alkoholische Steatohepatitis

3.1.2 Art der Transplantation

301 Spenderorgane entstammten aus einer postmortalen „full-size“ Spende, 17 der Patienten erhielten eine postmortale „split“-Leber, sowie neun eine Leber-Lebendspende.

3.1.3 CMV Status

Es wurde der CMV-Infektionsstatus von Spender und Empfänger zum Zeitpunkt der LTX überprüft (vgl. *Tabelle 4*). 17% der Patienten waren CMV negativ und erhielten ein ebenfalls CMV negatives Spenderorgan, 24% der Patienten waren CMV negativ und erhielten ein CMV positives Organ. Weitere 23% der Patienten waren CMV positiv und erhielten ein CMV negatives Organ, 36% waren CMV positiv und erhielten ein ebenfalls CMV positives Organ.

Tabelle 4: CMV Infektionsstatus

Übersicht zur prozentualen Verteilung des CMV Infektionsstatus von Spender und Empfänger.
CMV = Zytomegalievirus

Spender	Empfänger	Anteil der Patienten
+	+	36%
+	-	24%
-	-	17%
-	+	23%

15,3% aller Patienten erlitten während der Nachbeobachtungszeit mindestens einmal eine aktive CMV Infektion bzw. Reaktivierung.

3.1.4 Body Mass Index

In der Darstellung des Verlaufs des medianen BMIs in *Abbildung 2* ist ein Anstieg über den Zeitverlauf zu beobachten. Im Intervall 3 – 6 M starteten die Patienten im Median mit einem BMI von 22,0 [19,3 – 25,0] kg/m², am Ende der Nachbeobachtungszeit lag der mediane BMI bei 27,2 [24,2 – 29,5] kg/m².

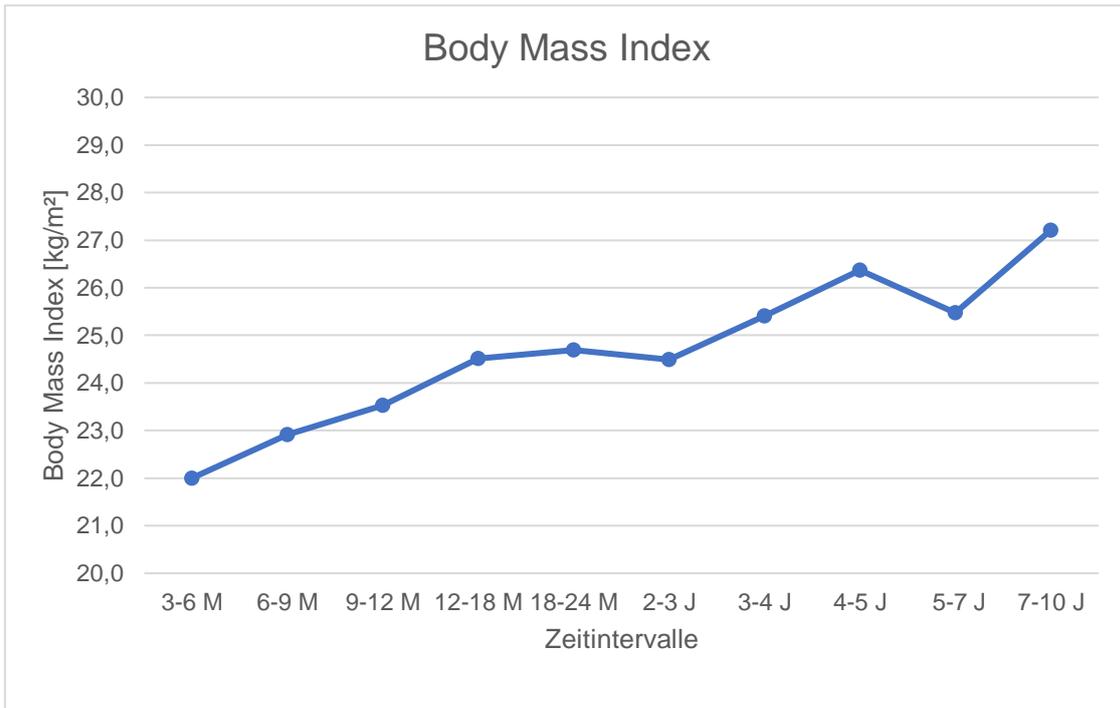


Abbildung 2: Body Mass Index

Medianer Body Mass Index im zeitlichen Verlauf.

M = Monate, J = Jahre

3.1.5 Arterielle Hypertonie

In *Abbildung 3* sind die Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie jeweils aus der Gruppe mit und ohne vorbestehendem DM sowie vor und nach der LTX in Prozent angegeben. Der Zeitpunkt post LTX war der am Ende des Follow-ups (medianes Follow-up der Patienten ohne präexistenten DM 50,6 Monate, Patienten mit präexistentem DM 54,7 Monate). In beiden Gruppen hatten nach LTX deutlich mehr Patienten eine arterielle Hypertonie als vor der LTX. Auch ist ersichtlich, dass aus der Patientengruppe mit vorbestehendem DM deutlich mehr Patienten eine bereits vorbestehende arterielle Hypertonie hatten als in der Gruppe ohne DM. Unter den Patienten mit DM vor LTX hatten nach LTX sogar mehr als die Hälfte aller Patienten eine arterielle Hypertonie.

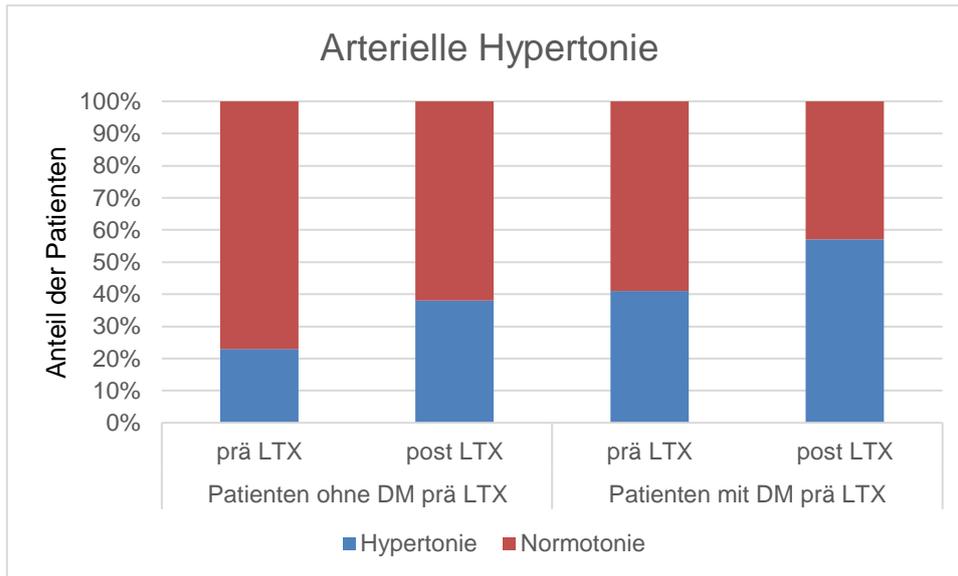


Abbildung 3: Arterielle Hypertonie vor und nach Lebertransplantation
 Prozentuale Anteile der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vor und nach Lebertransplantation bezogen auf das Auftreten einer arteriellen Hypertonie.
 LTX = Lebertransplantation, DM = Diabetes mellitus

3.2 Immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Medikation der Patienten ist in *Tabelle 5* zusammengefasst und in *Abbildung 4* grafisch veranschaulicht. Die meisten der Patienten erhielten direkt nach LTX Kortikosteroide, die dann analog zum Zentrumsprotokoll möglichst rasch ausgeschlichen und abgesetzt wurden. Ab dem Intervall 3 – 4 J erhielt nur noch ein Patientenanteil von ca. 16 – 19% weiterhin Kortikosteroide. Die gängigste immunsuppressive Therapie war durchgehend Tacrolimus in Kombination mit Myophenolat Mofetil (MMF). Etwa 1/5 der Patienten erhielt Ciclosporin A, in den letzten Jahren nahm dieser Anteil ab. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren immunsupprimiert wurden, gegen Ende zu. Azathioprin wurde unter den Patienten nur selten angewandt.

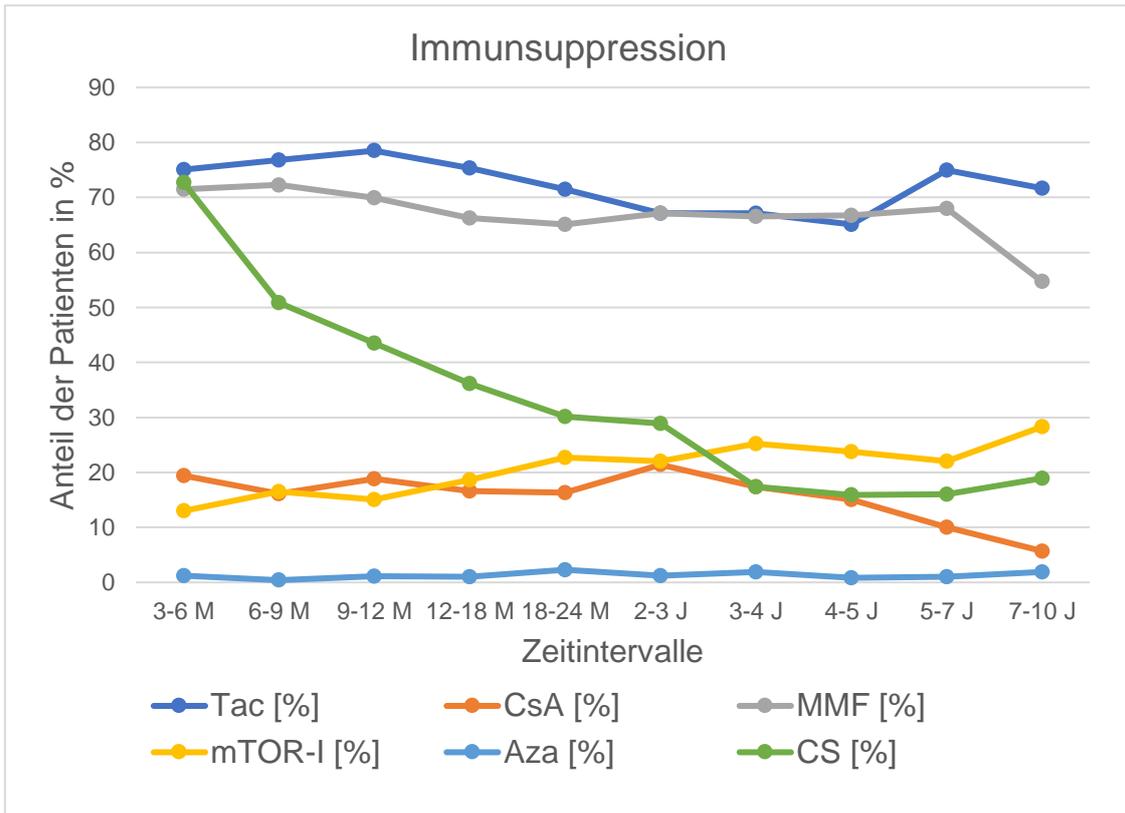


Abbildung 4: Immunsuppression

Übersicht über die prozentuale Verteilung der immunsuppressiven Therapie unter den Patienten pro Intervall.

M = Monate, J = Jahre, Tac = Tacrolimus, CsA = Ciclosporin A, MMF = Mycophenolat mofetil, mTOR-I = mTOR-Inhibitor, Aza = Azathioprin, CS = Kortikosteroide

Tabelle 5: Immunsuppression

Bei den Calcineurininhibitoren sowie bei den mTOR-Inhibitoren sind zusätzlich zum prozentualen Anteil der Patienten Talspiegel-Werte angegeben. Daten sind als Median [Interquartilsabstand] angegeben.

M = Monate, J = Jahre, Tac = Tacrolimus, CsA = Ciclosporin A, MMF = Mycophenolat mofetil, mTOR-I = mTOR-Inhibitor, Aza = Azathioprin, CS = Kortikosteroide

	3 – 6 M	6 – 9 M	9 – 12 M	12 – 18 M	18 – 24 M	2 – 3 J	3 – 4 J	4 – 5 J	5 – 7 J	7 – 10 J
Tac [%]	75,1	76,8	78,5	75,4	71,5	67,1	67,1	65,1	75,0	71,7
Tac [ng/ml]	8,8 [6,8 – 10,9]	7,8 [6,2 – 9,3]	7,2 [5,5 – 8,9]	6,7 [5,2 – 8,3]	6,1 [5,1 – 7,7]	6,2 [4,8 – 7,7]	6,0 [4,6 – 7,7]	5,6 [4,6 – 6,9]	6,0 [4,9 – 6,9]	6,5 [4,9 – 8,0]
CsA [%]	19,4	16,1	18,8	16,6	16,3	21,4	17,4	15,1	10,0	5,7
CsA [ng/ml]	119 [93 – 152]	120 [100 – 143]	110 [103 – 125]	101 [83 – 116]	98 [91 – 115]	101 [91 – 133]	90 [79 – 122]	92 [85 – 106]	86 [80 – 105]	93 [81 – 96]
MMF [%]	71,5	72,3	69,9	66,3	65,1	67,1	66,5	66,7	68,0	54,7
mTOR-I [%]	13,0	16,5	15,1	18,6	22,7	22,0	25,2	23,8	22,0	28,3
Aza [%]	1,2	0,4	1,1	1,0	2,3	1,2	1,9	0,8	1,0	1,9
CS [%]	72,7	50,9	43,5	36,2	30,2	28,9	17,4	15,9	16,0	18,9
CS [mg/d]	5,0 [5,0 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	5,0 [2,5 – 5,0]	2,5 [2,5 – 5,0]	2,5 [2,1 – 2,5]

3.3 Glukosemetabolismus

3.3.1 Inzidenz und Prävalenz

Die mediane Inzidenz für PTDM betrug 6 [5 – 7] %. Die mediane Inzidenz des Prädiabetes betrug 16 [15 – 18] %. Die kumulative Inzidenz von Prädiabetes betrug 139/327 Patienten (43%), 120/327 Patienten (37%) wiesen im Nachbeobachtungszeitraum mindestens einmal einen PTDM auf. Nur 68/327 Patienten (21%) hatten während des gesamten Beobachtungszeitraums einen normalen Glukosestoffwechsel.

Die Inzidenzen für die jeweiligen Zeitintervalle sind in *Abbildung 5* dargestellt.

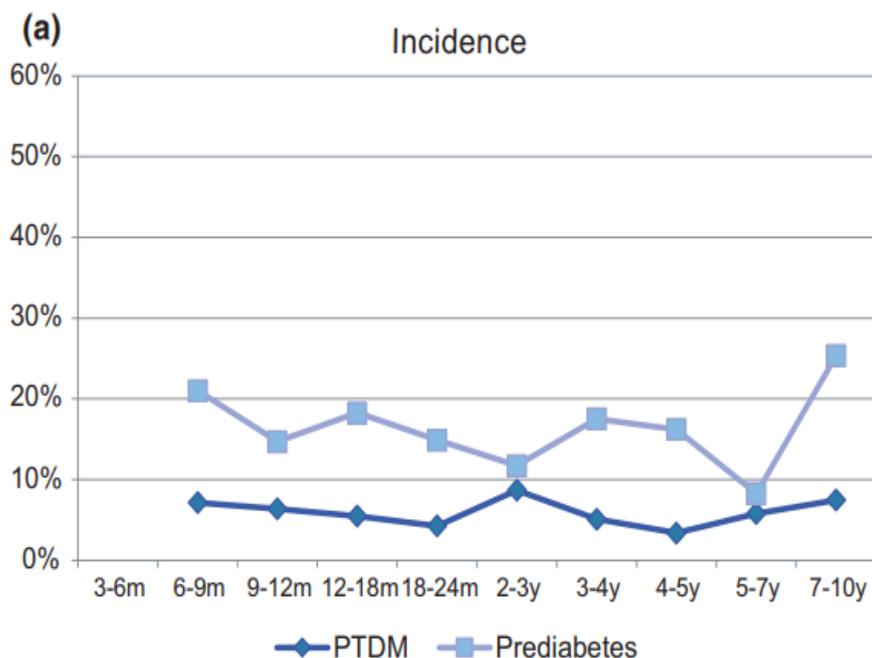


Abbildung 5: Inzidenz

Inzidenz von Prädiabetes und Posttransplantationsdiabetes mellitus nach Lebertransplantation in den jeweiligen Zeitintervallen in Prozent.

m = Monate, y = Jahre, PTDM = Posttransplantationsdiabetes mellitus, Prediabetes = Prädiabetes

(Grottenthaler et al., 2021)

Bei der Betrachtung der Prävalenz von PTDM und Prädiabetes ergab sich eine mediane Prävalenz des PTDM von 21 [17 – 22] % und eine mediane Prävalenz des Prädiabetes von 39 [37 – 39] %. Diese Kurven sind in *Abbildung 6* dargestellt. Hierbei fällt auf, dass der prädiabetische Stoffwechselzustand eine sehr große

Patientenanzahl betraf und über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum kontinuierlich hoch war. Bei der Prävalenz des PTDM sah man einen initial konstanten Verlauf mit einem Trend zum Anstieg im späteren Verlauf.

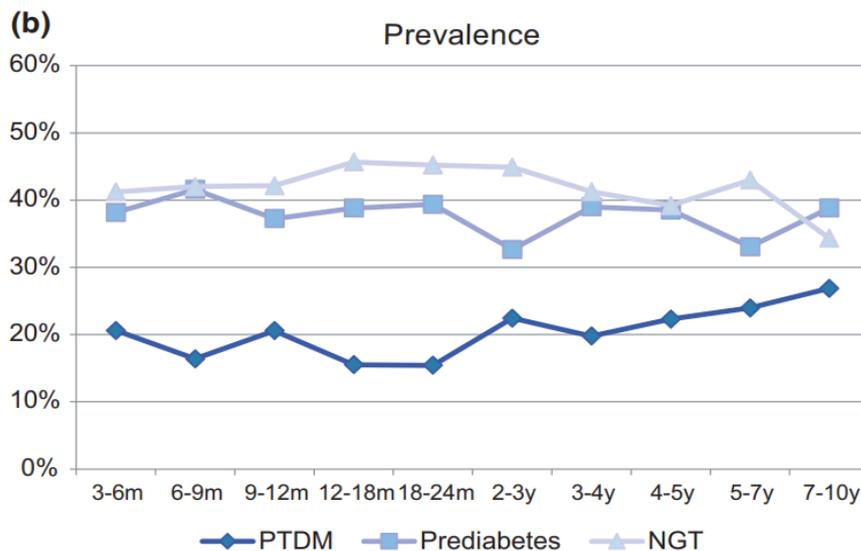


Abbildung 6: Prävalenz

Prävalenz von normaler Glukosetoleranz, Prädiabetes und Posttransplantationsdiabetes mellitus nach Lebertransplantation in den jeweiligen Zeitintervallen in Prozent.
 m = Monate, y = Jahre, PTDM = Posttransplantationsdiabetes mellitus, Prediabetes = Prädiabetes, NGT = normale Glukosetoleranz
 (Grottenthaler et al., 2021)

3.3.2 Dynamik des Glukosemetabolismus

In *Abbildung 7* sind die Prävalenzen (NGT, Prädiabetes, PTDM) sowie die intraindividuellen Wechsel zwischen den jeweiligen Stoffwechszuständen in Bezug auf das vorherige Intervall aufgezeigt. Hierbei soll die Dynamik des Glukosemetabolismus nach LTX grafisch dargestellt werden. In der Abbildung sind sehr viele Wechsel zwischen den verschiedenen Glukosestoffwechszuständen erkennbar, besonders zwischen dem normalen und dem prädiabetischen Glukosestoffwechsel. Auffallend ist, dass diese Dynamik durch den gesamten Nachbeobachtungszeitraum anhält.

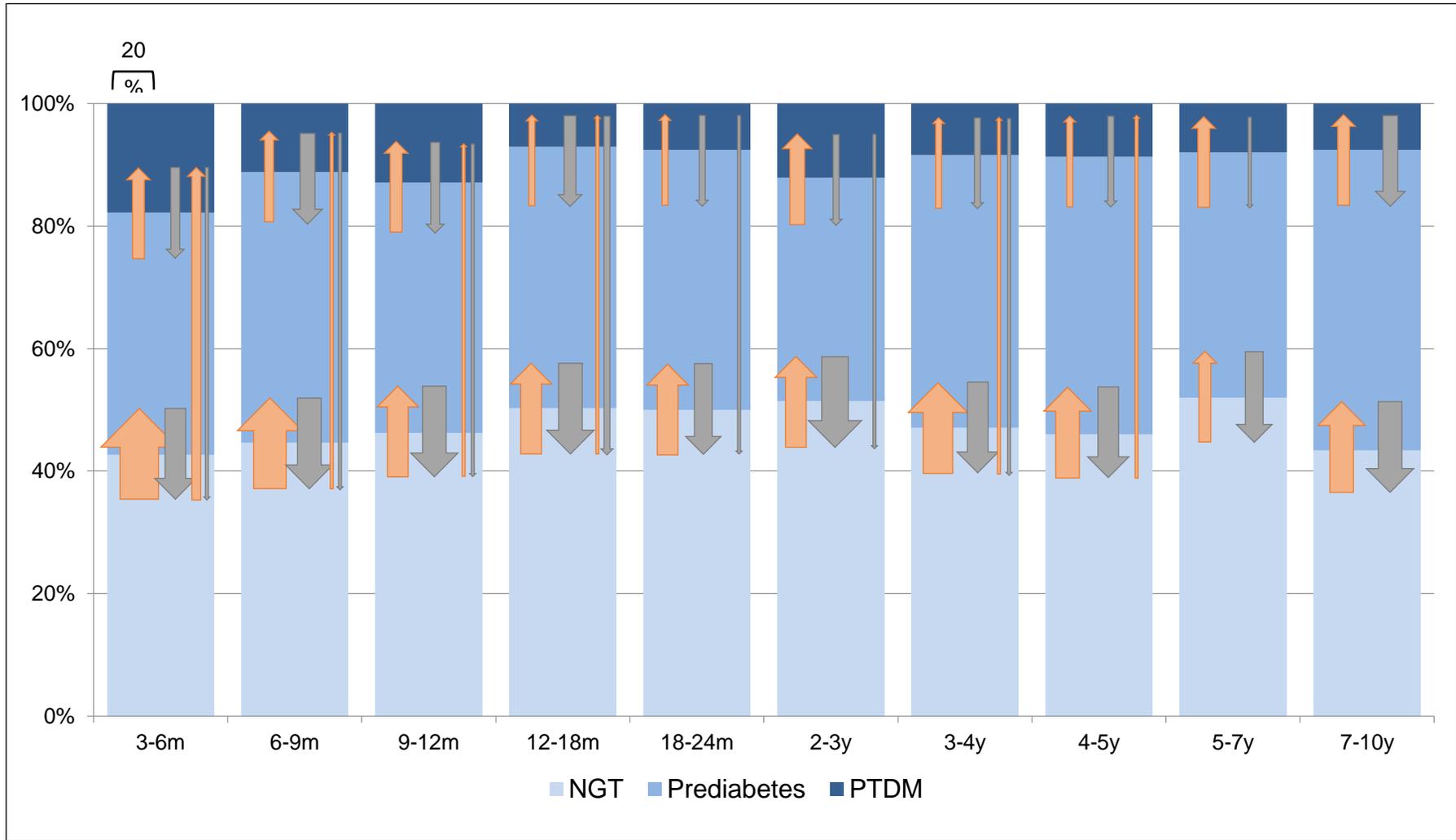


Abbildung 7: Dynamik des Glukosemetabolismus

Dynamik des Glukosestoffwechsels im Langzeitverlauf. Für jedes Zeitintervall werden Prävalenzen der normalen Glukosetoleranz, des Prädiabetes und des Posttransplantationsdiabetes mellitus als gestapelte Balken dargestellt; die Balkenhöhe pro Intervall gibt dabei den prozentualen Anteil der Patienten im jeweiligen Glukosestoffwechselform an. Die Pfeile zeigen die Patientenflüsse zwischen den verschiedenen Stadien des Glukosestoffwechsels für jedes Zeitintervall im Vergleich zum jeweiligen vorhergehenden Intervall an. Die Pfeilbreite entspricht der betroffenen Patientenzahl (%). Rote Pfeile nach oben zeigen eine Verschlechterung an, grüne Pfeile nach unten zeigen eine Verbesserung des Zustands des Glukosestoffwechsels an.

m = Monate, y = Jahre, NGT = normale Glukosetoleranz, Prediabetes = Prädiabetes, PTDM = Posttransplantationsdiabetes mellitus
(Grottenthaler et al., 2021)

3.4 Einflussgrößen auf den Glukosemetabolismus

In der statistischen Auswertung der Einflussgrößen auf den Glukosemetabolismus wurden HbA1c-Wert und FPG getrennt analysiert. Die Ergebnisse sind im Detail *Tabelle 6* zu entnehmen. Einen signifikanten und unabhängigen Einfluss auf den HbA1c-Wert hatten Alter und BMI der Patienten, die Tage nach LTX, also der zeitliche Abstand zur LTX, die Therapie mit Prednisolon, wobei diese dosisabhängig war, sowie die Verwendung von Calcineurininhibitoren. Signifikanten Einfluss auf die FPG hatte ebenfalls der BMI, sowie - anders als beim HbA1c - die Steatose des Transplantats. Die Therapie mit Prednisolon korrelierte ebenfalls signifikant mit der FPG, war jedoch hier nicht dosisabhängig. Keinen Einfluss, weder auf HbA1c noch auf FPG, hatten in unserer Analyse die Verwendung von Tacrolimus, sowie das Vorhandensein einer vorbestehenden bzw. noch aktiven Hepatitis C.

Tabelle 6: Einflussfaktoren auf HbA1c und Nüchternblutglukose nach Lebertransplantation

* Daten für die Analyse skaliert.

HbA1c = glykiertes Hämoglobin, FPG = Nüchternblutglukose, nObs = number of observations = Anzahl der Beobachtungen, CNI = Calcineurin-Inhibitor, LTX = Lebertransplantation, BMI = Body-Mass-Index

	HbA1c*			FPG*		
	nObs	Schätzung	p-Wert	nObs	Schätzung	p-Wert
Alter*	1455	0,84	< 0,001	1887	0,08	0,66
Prednisolon Verwendung	1455	0,24	0,001	1886	0,11	0,03
Prednisolon Dosis*	1455	-0,07	0,008	1886	0,01	0,59
CNI Verwendung (ja)	1455	0,42	< 0,001	1887	-0,04	0,73
Tacrolimus Verwendung (ja)	1455	-0,18	0,08	1887	-0,14	0,14
Tage nach LTX*	1455	0,12	< 0,001	1886	-0,04	0,49
BMI*	642	0,22	< 0,001	817	0,13	0,002
Hepatitis C (nein)	1455	0,06	0,71	1887	-0,04	0,81
Hepatitis C, aktiv (nein)	1455	-0,18	0,51	1887	-0,10	0,71
Steatose	1455	-0,05	0,71	1887	-0,38	0,006

3.5 Lebertransplantatfunktion

In *Tabelle 7* ist der Verlauf der Transaminasen und Cholestaseparameter abgebildet. Die Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) waren im ersten Jahr nach LTX im Median noch leicht erhöht und in den folgenden Jahren rückläufig. Die mediane Gammaglutamyltranspeptidase (GGT) fiel besonders in den ersten Monaten nach LTX ab und war ab dem fünften Jahr nach LTX wieder leicht steigend. Das Bilirubin war über den gesamten beobachteten Zeitverlauf im Median stabil.

Tabelle 7: Laborparameter Lebertransplantatfunktion

Daten sind als Median [Interquartilsabstand] angegeben.

M = Monate, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT = Gammaglutamyltranspeptidase, J = Jahre

	3 – 6 M	6 – 9 M	9 – 12 M	12 – 18 M	18 – 24 M
GOT [U/l]	24 [18 – 34]	26 [18 – 37]	25 [18 – 35]	26 [19 – 35]	24 [18 – 32]
GPT [U/l]	25 [16 – 45]	27 [18 – 48]	24 [18 – 39]	26 [18 – 39]	23 [17 – 32]
GGT [U/l]	39 [19 – 115]	40 [17 – 104]	32 [16 – 93]	28 [17 – 69]	27 [16 – 69]
Bilirubin [mg/dl]	0,6 [0,4 – 0,8]	0,6 [0,4 – 0,8]	0,6 [0,5 – 0,8]	0,6 [0,4 – 1,0]	0,6 [0,4 – 0,9]

	2 – 3 J	3 – 4 J	4 – 5 J	5 – 7 J	7 – 10 J
GOT [U/l]	24 [19 – 32]	21 [18 – 32]	22 [18 – 28]	21 [16 – 26]	20 [17 – 24]
GPT [U/l]	24 [17 – 33]	22 [16 – 34]	20 [16 – 29]	21 [15 – 28]	18 [14 – 25]
GGT [U/l]	27 [16 – 60]	29 [16 – 70]	24 [14 – 51]	28 [16 – 64]	31 [19 – 39]
Bilirubin [mg/dl]	0,6 [0,4 – 0,9]	0,6 [0,4 – 0,8]	0,6 [0,5 – 0,8]	0,6 [0,5 – 0,8]	0,6 [0,4 – 0,8]

3.5.1 Einflussfaktoren auf die Lebertransplantatfunktion

In der aktuellen Studie wurden auch Einflussfaktoren auf die Leberenzyme untersucht. Die Ergebnisse hierzu sind in *Tabelle 8* zusammengefasst. Einen signifikanten Einfluss auf die GPT hatten hierbei der HbA1c-Wert, die FPG, das Alter der Patienten, eine Therapie mit Prednisolon, sowie die Dauer nach LTX in Tagen. Die GGT zeigte dieselben statistisch signifikanten Zusammenhänge auf, mit Ausnahme des Patientenalters. Das Vorliegen einer Steatose im Transplantat

hatte in der aktuellen Auswertung keinen signifikanten Einfluss auf GPT und GGT.

Tabelle 8: Einflussfaktoren auf die Leberfunktion

* Daten für die Analyse skaliert. #Daten für die Analyse logarithmiert.

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT = Gammaglutamyltranspeptidase, nObs = number of observations = Anzahl der Beobachtungen, HbA1c = glykiertes Hämoglobin, FPG = Nüchternblutglukose, LTX = Lebertransplantation

	GPT*,#			GGT*,#		
	nObs	Schätzung	p-Wert	nObs ^c	Schätzung	p-Wert
HbA1c*	1453	0,06	0,004	1451	-0,09	0,002
FPG*	1880	0,12	< 0,001	1884	0,23	< 0,001
Alter*	1880	-0,09	0,003	1884	-0,12	0,07
Prednisolon Verwendung	1880	0,02	< 0,001	1884	0,05	< 0,001
Tage nach LTX*	1880	-0,08	< 0,001	1884	-0,09	< 0,001
Steatose (ja)	1880	0,14	0,12	1884	0,20	0,23

3.5.2 Abstoßungen

In *Abbildung 8* sind die Abstoßungen pro Zeitintervall aufgezeigt, wobei nur Daten der Patienten erhoben wurden, die auch in der Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus ausgewertet wurden. Akute Abstoßungen traten vor allem zu Beginn nach LTX vermehrt auf. Im Verlauf nahmen sowohl der absolute als auch der prozentuale Anteil der Abstoßungen ab.

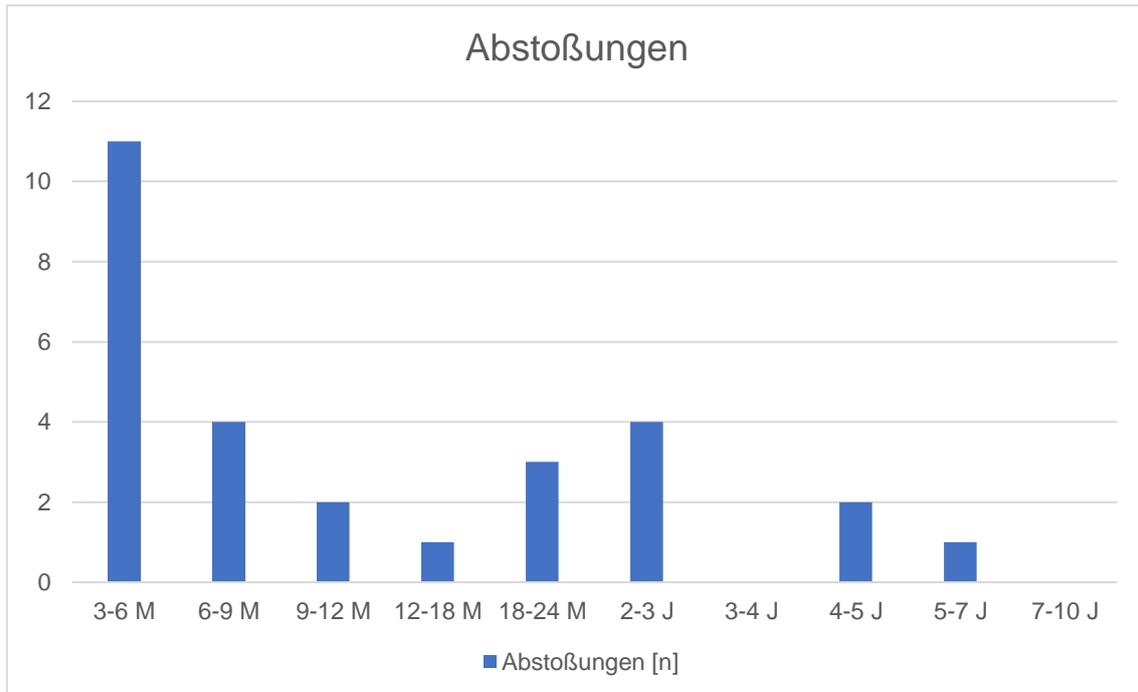


Abbildung 8: Abstoßungen

Absoluter Anteil der Patienten mit Abstoßungen im Verlauf.

M = Monate, J = Jahre

Histologische Befunde des Transplantats lagen bei 38% der Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Für die Beurteilung des Zustands des Transplantats wurden sowohl histologische als auch sonographische Befunde zur Beurteilung herangezogen. Insgesamt traten so bei 12% der Patienten eine Steatose, sowie bei 1,2% eine nachgewiesenen zirrhotische Leber auf.

3.6 Nierenfunktion

Um die Funktion der Nieren zu beurteilen, wurden Kreatininwerte erfasst und die eGFR errechnet. Die detaillierten Werte der Patienten im Langzeitverlauf sind *Tabelle 9* zu entnehmen. Man erkennt einen kontinuierlichen Rückgang der eGFR über die Zeit.

Tabelle 9: Nierenfunktion

Daten sind als Median [Interquartilsabstand] angegeben.

M = Monate, J = Jahre, eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

	3 – 6 M	6 – 9 M	9 – 12 M	12 – 18 M	18 – 24 M
Kreatinin [mg/dl]	1,0 [0,8 – 1,2]	1,0 [0,8 – 1,3]	1,0 [0,8 – 1,4]	1,1 [0,8 – 1,3]	1,1 [0,8 – 1,4]
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	78 [59 – 96]	74 [55 – 93]	73 [52 – 95]	73 [52 – 93]	74 [52 – 92]

	2 – 3 J	3 – 4 J	4 – 5 J	5 – 7 J	7 – 10 J
Kreatinin [mg/dl]	1,0 [0,8 – 1,3]	1,1 [0,8 – 1,3]	1,1 [0,8 – 1,3]	1,1 [0,8 – 1,3]	1,2 [1,0 – 1,4]
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	76 [53 – 94]	76 [52 – 93]	72 [50 – 89]	73 [50 – 89]	59 [43 – 84]

3.6.1 Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus

In *Abbildung 9* ist deskriptiv dargestellt, wie sich die mediane eGFR im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit vom jeweiligen Glukosestoffwechselfzustand der Patienten ein Jahr nach LTX entwickelte. Die Patienten mit NGT hatten, gemessen an der eGFR, die beste Nierenfunktion über den gesamten Verlauf. Bei dieser Patientengruppe stieg die eGFR in den letzten Jahren des Beobachtungszeitraums an. In den Subgruppen der Patienten mit Prädiabetes oder PTDM war die eGFR über den Zeitverlauf tendenziell abnehmend, am meisten bei den Patienten mit PTDM.

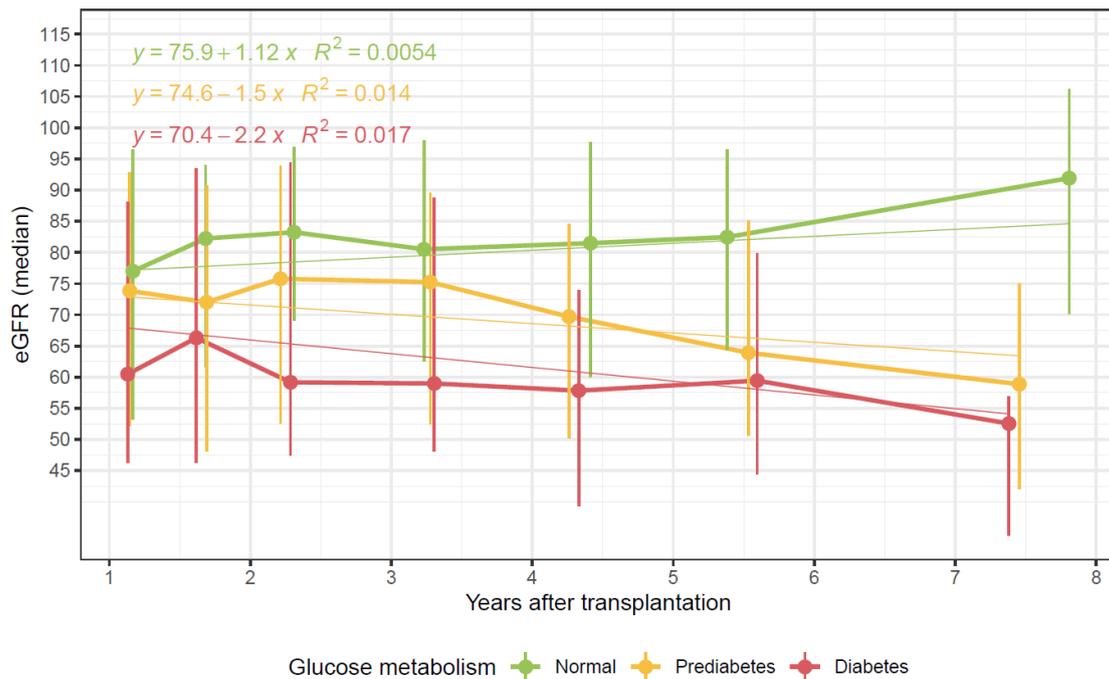


Abbildung 9: Verlauf der medianen eGFR in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus nach einem Jahr

eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, Prediabetes = Prädiabetes (Grotenthaler et al., 2021)

In *Abbildung 10* wurde eine Kaplan-Meier-Analyse für einen Verlust der eGFR > 25% in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus nach einem Jahr durchgeführt. Im abgebildeten Diagramm liegen signifikante Unterschiede in den jeweiligen Subgruppen vor. In der Patientengruppe mit DM hatten mehr als 50% der Patienten nach zwei Jahren einen Verlust ihrer eGFR von $\geq 25\%$. Die Kurven der Patienten mit NGT und Prädiabetes verliefen annähernd deckungsgleich.

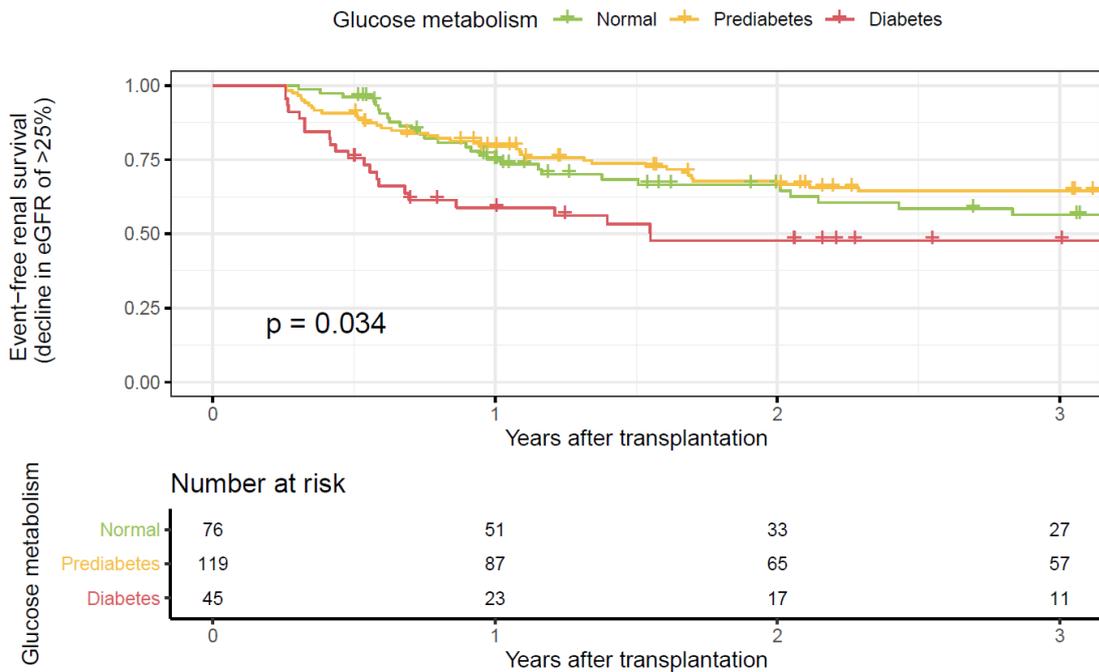


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit eGFR-Abfall > 25% in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus ein Jahr nach Lebertransplantation

Wenn ein Patient eine Hämodialyse erhielt, wurde der jeweilige Zeitpunkt ausgeschlossen. Die Analyse wurde jeweils drei Jahren nach der Lebertransplantation beendet, da die Untergruppen nur noch wenige Patienten enthielten. (Grottenthaler et al., 2021)

3.6.2 Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion

In *Tabelle 10* sind die Einflussfaktoren auf die eGFR aufgeführt. Einen signifikanten Einfluss hatten hierbei der HbA1c-Wert, FPG, das Patientenalter, eine Therapie mit Tacrolimus, sowie die Dauer nach LTX in Tagen.

Tabelle 10: Einflussfaktoren auf die eGFR

* Daten für die Analyse skaliert

eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, nObs = number of observations = Anzahl der Beobachtungen, HbA1c = glykiertes Hämoglobin, FPG = Nüchternblutglukose, CNI = Calcineurininhibitor

	nObs	eGFR*	
		Schätzung	p-Wert
HbA1c*	1355	-0,05	0,003
FPG*	1778	-0,05	0,02
Alter*	1778	-0,48	< 0,001
CNI Verwendung (ja)	1778	0,05	0,62
Tacrolimus Verwendung (ja)	1778	0,18	0,02
Tage nach Transplantation*	1778	-0,08	< 0,001

3.7 Mortalität

70 Patienten (21%) ohne vorbestehenden DM verstarben während des Beobachtungszeitraums nach einem Median von 645 [194 – 1703] Tagen. Unter den 102 Patienten mit vorher bestehendem DM verstarben 36 Patienten (35%) nach einem Median von 635 [181 – 1835] Tagen. Sowohl das 1-Jahres-Überleben als auch das 5-Jahres-Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse war in der Gruppe der Patienten mit vorbestehendem DM gegenüber der Gruppe der Patienten ohne vorbestehenden DM deutlich reduziert. Diese Daten sind in *Tabelle 11* zusammengefasst.

Tabelle 11: Überleben

Überlebensrate der Patienten bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vor Lebertransplantation.
LTX = Lebertransplantation

		Patienten ohne DM prä LTX	Patienten mit DM prä LTX
Verstorben	Anzahl [n]	70	36
	Anteil [%]	21,4	35,3
Zeitpunkt Tod	Tage in Median [IQR]	646 [194 – 1703]	635 [181 – 1835]
1-Jahres-Überlebensrate	Anteil [%]	91	87
5-Jahres-Überlebensrate	Anteil [%]	79	71

In *Abbildung 11* ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Glukosestoffwechselzustand (DM ja / nein) vor LTX dargestellt. Hierbei lag die Kurve der Patienten mit vorbestehendem DM stets unterhalb der Kurve der Patienten ohne vorbestehendem DM.

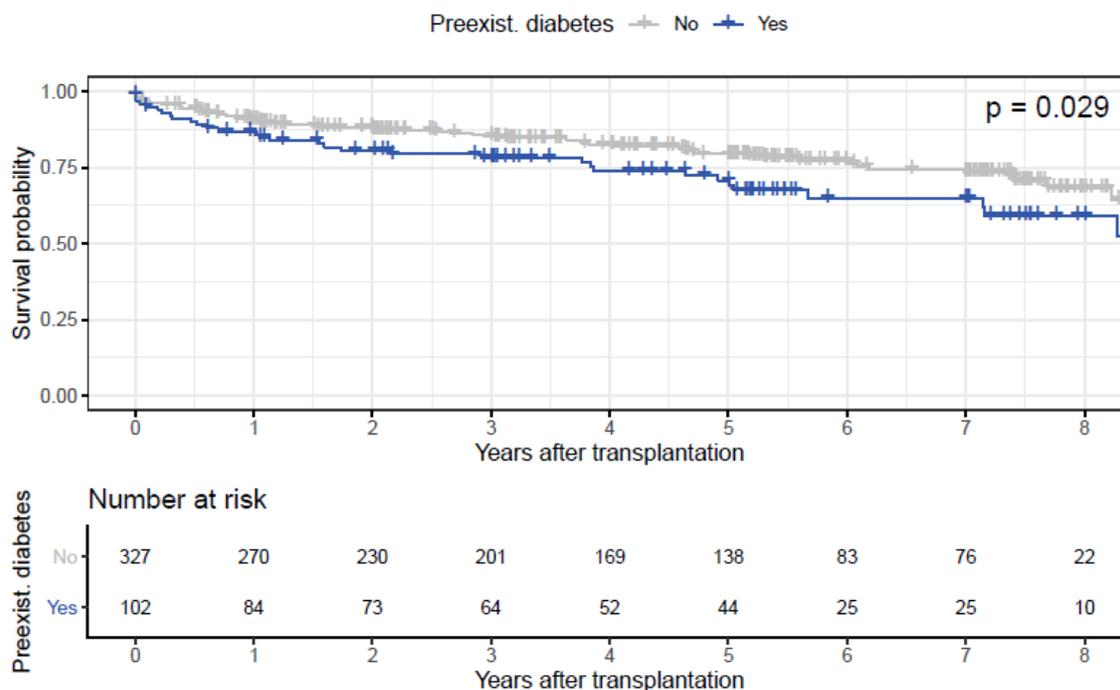


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus (DM ja / nein) vor Lebertransplantation
(Grottenthaler et al., 2021)

Abbildung 12 zeigt eine Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Glukosestoffwechselzustand ein Jahr nach LTX. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die nach der LTX einen PTDM entwickelten, signifikant früher und häufiger verstarben als die Patienten mit NGT ($p = 0.004$). Die Patienten mit NGT wiesen die beste Überlebensrate auf. Die Kurve der Patienten mit Prädiabetes verlief annähernd deckungsgleich mit der Kurve der Patienten mit NGT.

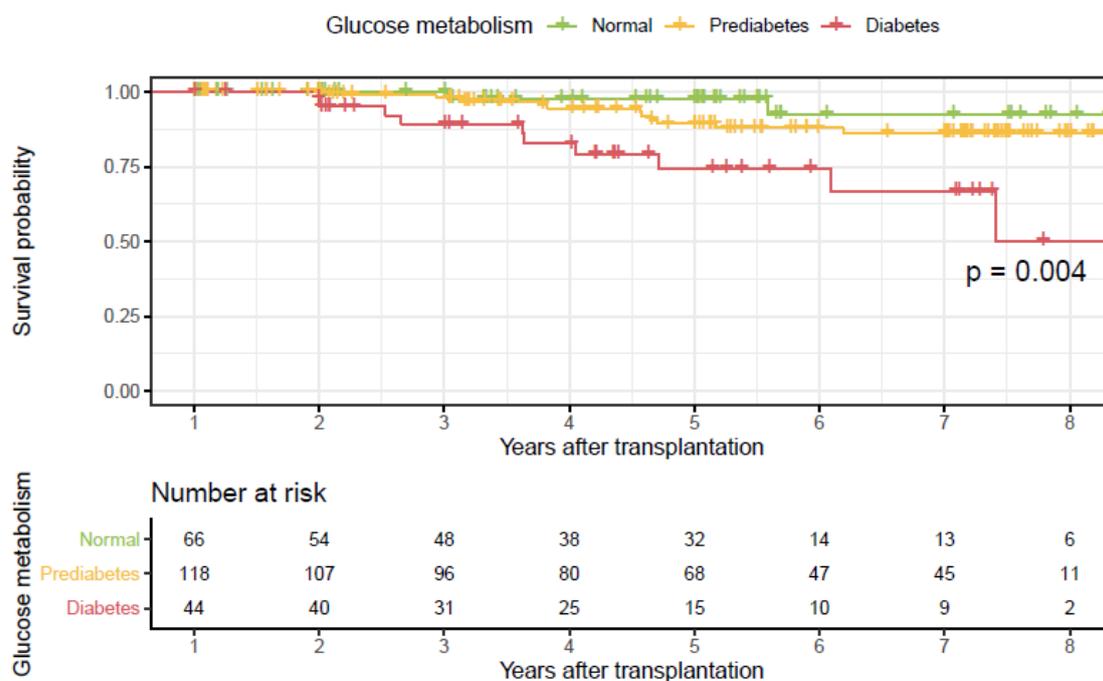


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Glukosemetabolismus ein Jahr nach Lebertransplantation
(Grottenthaler et al., 2021)

3.8 Sonstige Komplikationen

3.8.1 Kardiovaskuläre Komplikationen

5,8% ($n = 19$) aller Patienten ohne vorherbestehenden DM erlitten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis. Hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Glukosemetabolismus ein Jahr nach LTX gefunden werden.

3.8.2 Malignome

In der folgenden Übersicht wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, die keinen DM vor der LTX hatten (n = 327). Insgesamt trat bei 14,1% (n = 58) dieser Patienten mindestens ein Malignom auf. Die meisten der Malignome waren Neumanifestationen, 1,5% (n = 5) der Patienten hatten ein Rezidiv eines vor LTX bestehenden HCC. Besonders häufig waren Malignome der Haut, darunter mit 3,4% (n = 11) führend das Basaliom. In *Abbildung 13* sind die Häufigkeiten der Malignome dargestellt. Innerhalb der Kategorie „andere Malignome“ traten unter anderem Malignome des Urothels, des Ovars, des Uterus und des Larynx auf.

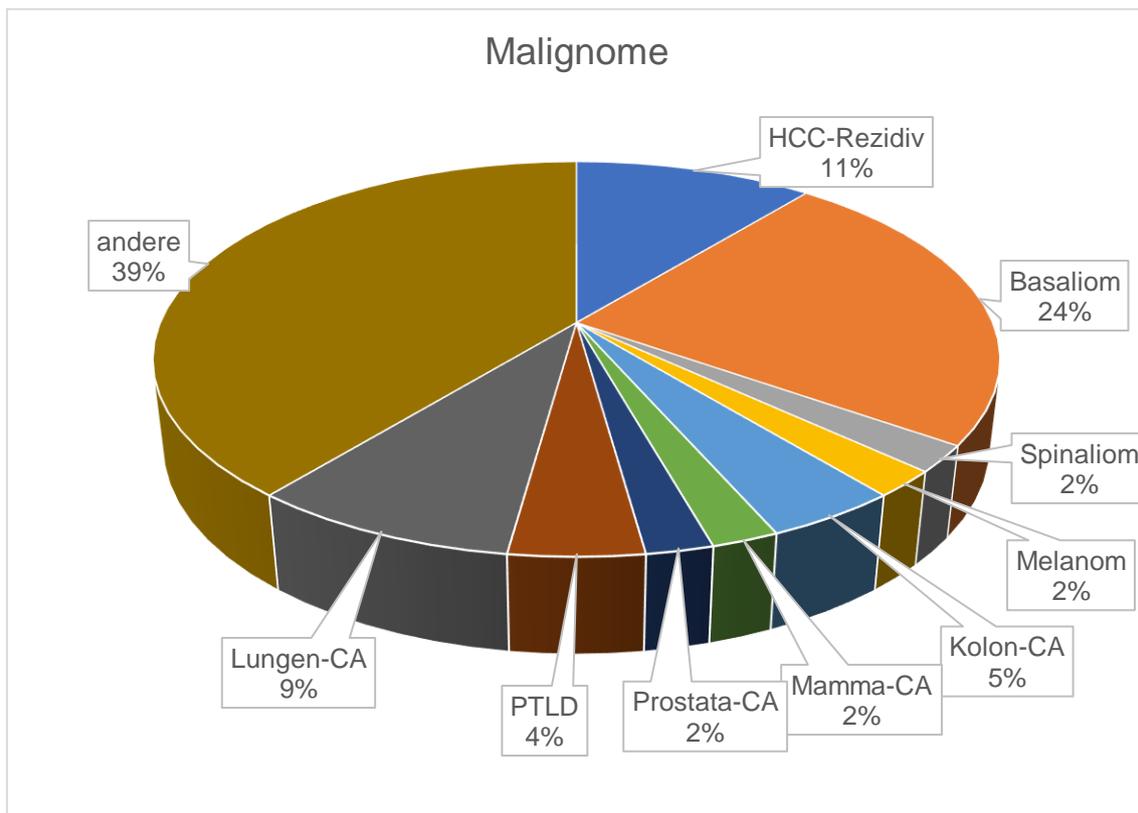


Abbildung 13: Malignome

Häufigkeiten der nach LTX aufgetretenen Malignome in Prozent.

HCC = Hepatozelluläres Karzinom, PTLD = Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung, CA = Karzinom

3.8.3 Bakterielle Infektionen

In dieser Auswertung wurden die 327 Patienten ohne vorbestehenden DM mit den 102 Patienten mit vorbestehendem DM verglichen. Infektionen mit bakteriellen Erregern traten in beiden Gruppen gehäuft auf.

In beiden Gruppen stellten Harnwegsinfekte die führende bakterielle Komplikation dar. Hierbei hatten 18,6% der Patienten mit präexistentem DM mindestens eine Harnwegsinfektion, während es bei den Patienten ohne DM vor LTX 14,1% waren. Nächsthäufige bakterielle Infektion war in beiden Gruppen die Pneumonie mit 13,7% unter den Patienten mit präexistentem DM und 8,6% in der Gruppe ohne DM vor LTX. Anschließend folgten die Sepsis, Gastroenteritis und Peritonitis, sowie andere bakterielle Infektionen wie beispielsweise die Endokarditis.

Die Verteilung der bakteriellen Infektionen ist in *Abbildung 14* dargestellt.

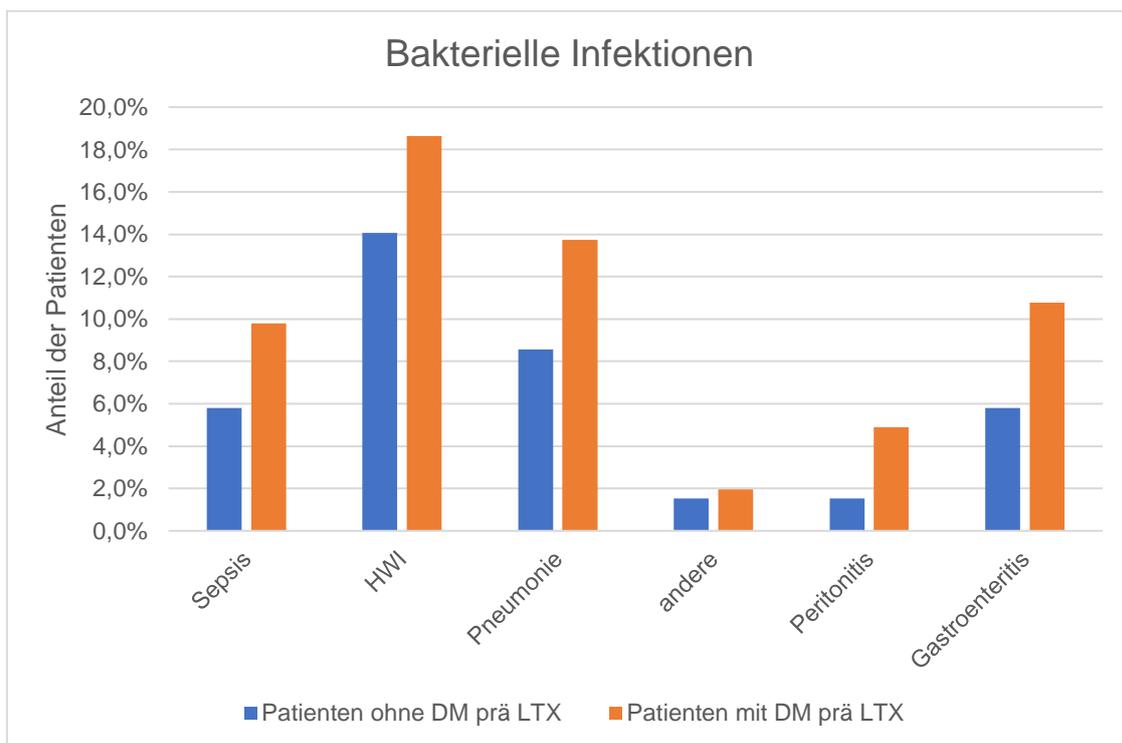


Abbildung 14: Bakterielle Infektionen der Patienten mit und ohne vorbestehenden DM
 Prozentuale Häufigkeiten von verschiedenen bakteriellen Infektionen bezogen auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Diabetes mellitus vor Lebertransplantation. DM = Diabetes mellitus, LTX = Lebertransplantation, HWI = Harnwegsinfekt

3.8.4 Cholangitiden

8,6% der Patienten ohne vorbestehendem DM vor LTX (n = 28) hatten eine Cholangitis im Verlauf, 0,6% (n = 2) hatten zwei Cholangitiden und 4,6% (n = 15) der Patienten hatten mehrfache bzw. rezidivierende Cholangitiden.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass in der Langzeitbeobachtung nach LTX sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz von PTDM und vor allem von Prädiabetes kontinuierlich hoch waren. Nicht einmal die Hälfte der Patienten hatte einen normalen Glukosestoffwechsel.

Es war zu beobachten, dass die Patienten intraindividuell häufig zwischen den verschiedenen Stoffwechselzuständen wechselten, also von NGT zu Prädiabetes und PTDM sowie umgekehrt. Somit sollte der PTDM nicht als Endzustand betrachtet werden, denn eine einmalige Kategorisierung in einen Glukosestoffwechselzustand wird der tatsächlichen Sachlage nicht gerecht.

Zudem konnte gezeigt werden, welche wichtige Rolle ein gestörter Glukosestoffwechsel für die Prognose der Patienten spielt, insbesondere in Bezug auf das Überleben und die langfristige Nierenfunktion. Dabei fiel insbesondere auf, dass der Stoffwechselzustand des Prädiabetes im Vergleich zur NGT das Überleben und die langfristige Nierenfunktion kaum beeinträchtigte. Der PTDM hingegen ging mit signifikant schlechterem Überleben und schlechterer Nierenfunktion einher.

Zuletzt konnten wir einige Risikofaktoren für die Entstehung eines gestörten Glukosemetabolismus identifizieren.

4.2 Glukosemetabolismus

Die Prävalenz der erwachsenen an DM erkrankten Personen liegt in Europa bei knapp 9%. Die Prävalenz der Personen mit Prädiabetes liegt bei weiteren knapp 6% (International Diabetes Federation, 2019). Im Vergleich hierzu lag die Prävalenz der Patienten mit PTDM nach LTX in unserer Studie im Median bei 21%, die der Patienten mit Prädiabetes bei 39%. Man erkennt hierbei bereits direkt deutlich höhere Zahlen bei den Patienten dieser Studie. Zudem wurden in unserer Studie nur diejenigen Patienten im Langzeitverlauf betrachtet, die vor LTX einen normalen Glukosemetabolismus aufwiesen. Diejenigen mit vorbestehendem DM wurden ausgeschlossen, was bereits 24% der

lebertransplantierten Patienten in unserer Beobachtung entsprach. Demnach ist die Prävalenz von DM bei lebererkrankten und -transplantierten Patienten deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Bei der Betrachtung der Prävalenz des Prädiabetes erkennt man ebenfalls direkt deutliche Unterschiede, denn die Prävalenz von Prädiabetes nach LTX war in unserem Patientenkollektiv deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dies kann teilweise durch die hohe vermutete Dunkelziffer des nicht diagnostizierten Prädiabetes in der Allgemeinbevölkerung erklärt werden. Dennoch scheint zudem eine LTX zu einem prädiabetischen Stoffwechselzustand zu prädisponieren.

Die Angaben über Prävalenz und Inzidenz von PTDM nach LTX in der Literatur schwanken stark, die Angaben der jährlichen kumulativen Inzidenzen liegen zwischen 7% und 56% (Aravinthan et al., 2019; Davidson et al., 2003; Gomes & Cobas, 2009; Piero Marchetti, 2005; Pelaez-Jaramillo et al., 2018; Shivaswamy et al., 2016). Lv et al. zeigten in einer retrospektiven Studie an über 400 Patienten ohne präexistentem DM eine sich verändernde Prävalenz von PTDM im Verlauf über 5 Jahre. Hierbei betrug die Prävalenz von PTDM 3, 6, 9, 12, 36 und 60 Monate nach LTX respektive 44,2%, 25,6%, 23,1%, 25,2%, 17,9% bzw. 18,2% (Lv et al., 2015). Diese Zahlen sind insgesamt etwas höher als in unserer Studie. Dennoch wird ebenfalls, wie auch in unserer Studie, eine Veränderung der Prävalenz vor allem innerhalb der ersten Monate nach LTX beschrieben. Im Gegensatz dazu konnten wir zeigen, dass intraindividuelle Fluktuationen zwischen den verschiedenen Stoffwechselzuständen in alle Richtungen vorhanden sind und Progressionen und Regressionen auch innerhalb eines Individuums stets auftreten können.

Bezüglich der Epidemiologie von Prädiabetes nach LTX ist die Datenlage rar. Oft werden die Angaben zu Prädiabetes mit dem PTDM zusammengefasst oder gar nicht berücksichtigt. Bereits mehrfach untersucht wurde jedoch, dass ein bereits vor LTX bestehender gestörter Glukosemetabolismus Prädiktor für die Entstehung von PTDM ist (Gebhardt et al., 2015; Lankarani et al., 2014). Dies ist nicht überraschend. Auch in der Allgemeinbevölkerung gilt der Prädiabetes als Risikofaktor für die Entstehung von DM (David M. Nathan et al., 2007; Nichols et al., 2008). In der Literatur gibt es einige Zahlen zur Progression von Prädiabetes

zum DM in der Allgemeinbevölkerung. Hierbei sind die Angaben uneinheitlich. Es wird berichtet, dass für Beobachtungszeiträume von 2 – 6 Jahren zwischen 6% und 29% der Patienten eine Progression zum DM erleiden, während 22 – 69% eine Regression zum NGT erfahren. Die Mehrheit der Patienten verbleibt im Prädiabetes (Lazo-Porras et al., 2020; D. M. Nathan et al., 2007; Shang et al., 2019). Im Gegensatz dazu ist der Glukosemetabolismus nach Organtransplantation deutlich dynamischer. Die Patienten verbleiben nicht im Stadium des Prädiabetes, sondern wechseln zwischen den verschiedenen Stadien hin und her. Erstmals konnten Guthoff et al. in einer Betrachtung des Langzeitverlaufs nach Nierentransplantation beobachten, wie dynamisch der Glukosemetabolismus selbst viele Jahre nach Transplantation ist (Guthoff et al., 2017). Diese Ergebnisse können wir nun erstmals auch bei LTX-Patienten zeigen. Für den Unterschied zur Allgemeinbevölkerung könnten die transplantatspezifischen Risikofaktoren verantwortlich sein. Diese werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

4.3 Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus

In unserer Studie konnten wir einige Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus identifizieren. Wie eingangs erwähnt kann man hierbei zwischen modifizierbaren und nicht-modifizierbaren Faktoren differenzieren.

Zu den nicht modifizierbaren Faktoren gehört zum Beispiel das Alter des Transplantatempfängers. Dieses lag in unserem Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der LTX im Median bei 55 Jahren. Wir konnten nachweisen, dass das Alter ein signifikanter Einflussfaktor für eine Erhöhung des HbA1c-Werts war. Einige weitere Studien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls belegen (H. T. Kuo et al., 2010; Lankarani et al., 2014; Liu, Lin, Chen, Tsai, & Yu, 2016). Dies ist vereinbar mit der Pathophysiologie zur Entstehung eines DM allgemein, wobei zunehmendes Alter mit einer zunehmenden Häufigkeit an Personen mit DM verknüpft ist, da unter anderem die Insulinsekretion der Betazelle über die Zeit abnimmt (Ryan, 2000).

Ein weiterer nicht modifizierbarer Einflussfaktor ist die Grunderkrankung vor der LTX. Hier untersuchten wir den Einfluss einer bestehenden Hepatitis C auf die

Entwicklung eines diabetischen Stoffwechszustands, wobei die Hepatitis C zum Zeitpunkt der Transplantation (erfasster Zeitraum 2007 – 2017) teilweise noch als nicht modifizierbare Krankheit galt. In unserem Patientenkollektiv konnte kein Einfluss auf HbA1c oder FPG beobachtet werden. Dabei war irrelevant, ob die Hepatitis C aktiv oder ausgeheilt war. Einige Studien zeigen jedoch, dass eine Virusinfektion mit Hepatitis C ein Risikofaktor für die Entwicklung eines PTDM darstellt (Carey et al., 2012; H. T. Kuo et al., 2010; D. W. Li et al., 2015; Nemes et al., 2010). Als pathophysiologische Ursache werden Störungen des Insulinsignalwegs durch Modulation der zellulären Genexpression durch Hepatitis C-Viren diskutiert (Ashfaq & Khalid, 2017). Andere Studien hingegen konnten, analog zu unseren Ergebnissen, keinen Effekt einer Hepatitis-C-Infektion auf den Glukosemetabolismus nachweisen (Liu et al., 2016).

Einer der wichtigsten Einflussfaktoren und ein modifizierbarer ist der BMI. Der BMI ist ein Maß, welches das Körpergewicht eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße stellt. Normwertig gilt der BMI bis zu einem Wert von 24,9 kg/m², ab einem Wert von 25 kg/m² spricht man von Übergewicht, ab 30 kg/m² von Adipositas. Bezüglich des BMI können wir aus unserer Studie zwei Erkenntnisse aufzeigen: Zum einen war der BMI signifikant mit einer Erhöhung des HbA1c und der FPG assoziiert, zum anderen sahen wir einen deutlichen Anstieg des BMI im Verlauf nach LTX. Auch in der Literatur findet man viele Hinweise darauf, dass ein erhöhter BMI vor der LTX einen Risikofaktor zur Entwicklung eines PTDM nach LTX darstellt (Charlton et al., 2018; H. T. Kuo et al., 2010; Nemes et al., 2010). Patienten nehmen nach LTX im Verlauf der Zeit laut Beobachtungen um 10 – 20% ihres Ausgangsgewichtes zu, unter anderem durch die immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden (Charlton et al., 2018; Nair, Vanatta, Arteh, & Eason, 2009). Dadurch wächst ein Risikofaktor für eine Störung des Glukosemetabolismus nach LTX im Verlauf kontinuierlich an.

Zuletzt erwies sich die Zeitdauer nach LTX als signifikanter, nicht modifizierbarer Einflussfaktor auf eine Erhöhung des HbA1c-Wertes. Hierbei bleibt diskutabel, inwiefern dies als eigenständiger Risikofaktor gewertet werden kann oder ob hierdurch die Einflusdauer anderer Risikofaktoren erhöht wird, wie die längere Anwendung von Immunsuppressiva bzw. das steigende Alter.

4.4 Immunsuppression und deren Einfluss auf den Glukosemetabolismus

Eine Organtransplantation erfordert eine anschließende immunsuppressive Therapie, um die Abstoßung des Organs zu verhindern. Häufig verwendet werden hier heutzutage unter anderem Calcineurininhibitoren (CNI) und Kortikosteroide.

Auch in unserem Patientenkollektiv waren die CNI (Tacrolimus und Ciclosporin A) die mit Abstand am häufigsten verwendete Medikamentenklasse. Tacrolimus wurde dabei etwa viermal so häufig verwendet wie Ciclosporin A. Auch Kortikosteroide wurden bei unseren Patienten vor allem zu Beginn häufig und in höheren Dosen eingesetzt, im Verlauf jedoch rasch reduziert.

In unserer Studie konnten wir die diabetogene Wirkung sowohl von Kortikosteroiden als auch von CNI nachweisen. Kortikosteroide beeinflussten den HbA1c-Wert zusätzlich dosisabhängig. Auch andere klinische Studien, wie z.B. Ling et al., konnten die diabetogene Wirkung beider immunsuppressiver Medikamentenklassen nachweisen (Ling et al., 2016). In einigen Metaanalysen bezüglich der diabetogenen Wirkung von Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin A wurde festgestellt, dass unter Immunsuppression mit Tacrolimus häufiger PTDM entsteht als unter Ciclosporin A (Haddad et al., 2006). Erweiternde Studien von Song et al. zeigen allerdings, dass hierbei die Dosis entscheidend ist: Hohe Tacrolimusdosen verursachen häufig PTDM, geringe Tacrolimusdosen hingegen seltener (J. L. Song et al., 2016; J. L. Song et al., 2018). Wird Tacrolimus also niedrigdosiert angewandt, scheint es nicht diabetogener zu sein als Ciclosporin A (Busuttill & Lake, 2004). Wir konnten in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Tacrolimus und Ciclosporin A bezüglich der Diabetogenität feststellen, was aber möglicherweise auch an der geringen Anzahl der Patienten in der Studie liegt, denen Ciclosporin A verabreicht wurde.

Bei beiden immunsuppressiven Wirkstoffklassen werden diverse diabetogene Mechanismen diskutiert (Liu et al., 2017; Mathew et al., 2003; Ozbay et al., 2011). Pathophysiologisch beeinflussen sie den Glukosemetabolismus auf verschiedenen Ebenen. CNI hemmen durch Komplexbildung Calcineurin, eine calciumabhängige cytosolische Phosphatase, wodurch die Zytokin-Genexpression in T-Zellen und weiteren Immunzellen verhindert und eine

immunsuppressive Wirkung erlangt wird (Crabtree & Olson, 2002; Shaw et al., 1995). Calcineurin tritt allerdings nicht nur in Immunzellen auf, sondern auch in anderem Gewebe, wie den Betazellen des Pankreas (Tamura et al., 1995), sowie im Skelettmuskel- und Fettgewebe (Pereira et al., 2014). In den Betazellen der Bauchspeicheldrüse fördert Calcineurin die Transkription von Überlebensfaktoren und stimuliert das Wachstum und die Expansion der Betazellmasse (Pelaez-Jaramillo et al., 2018). Skelettmuskelgewebe stellt einen wichtigen Wirkort für das Insulin dar und gewährleistet die Glukoseaufnahme bei Hyperglykämie, z.B. postprandial (DeFronzo, 1988). Die Entstehung eines PTDM fördern CNI nun über folgende drei Mechanismen: Erstens inhibieren sie die physiologische Aktivität des Calcineurins in den Betazellen des Pankreas, wobei sie apoptotisch auf die insulinproduzierenden Betazellen wirken (Ozbay et al., 2011; Soleimanpour et al., 2010). Zweitens behindern CNI die Insulinsekretion, indem sie Transkriptionsmarker für bestimmte Betazellfunktionen hemmen (Wahlstrom, Akimoto, Endres, Kolterman, & Moossa, 1992). Der dritte Mechanismus ist die Induktion und Verschlechterung einer peripheren Insulinresistenz. Calcineurin hat normalerweise eine verbessernde Wirkung auf das Insulin im Skelettmuskelgewebe, bei CNI-Einnahme wird diese Wirkung (anteilig) aufgehoben und die Glukoseaufnahme erschwert (Kutkuhn et al., 1997; Pereira et al., 2014; Ryder, Bassel-Duby, Olson, & Zierath, 2003; Wahlstrom et al., 1992).

Kortikosteroide haben ebenfalls eine diabetogene Wirkung über diverse Mechanismen. In der Leber wird durch Kortikosteroide die Gluconeogenese gesteigert, was zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage führt (Kraus-Friedmann, 1984). Im peripheren Gewebe, besonders in Skelettmuskel- und Fettgewebe, wird die Glukoseaufnahme durch Kortikosteroide reduziert (T. Kuo, Harris, & Wang, 2013; Weinstein, Wilson, Pritsker, & Cushman, 1998) und die Insulinresistenz gefördert (Plat et al., 1996; Yasuda, Hines, & Kitabchi, 1982). Der relative Insulinmangel führt wiederum zu einer Hyperglykämie. Auch im Pankreas beeinträchtigen die Kortikosteroide den Glukosemetabolismus über eine Störung der Betazellfunktion und apoptotische Wirkung auf die Betazellen (Colvin, Ma, Chen, Hernandez, & Fueger, 2013; Fransson et al., 2014; Linssen

et al., 2011). Die diabetogene Wirkung wird als dosisabhängig beschrieben (Hjelmsaeth et al., 1997). Dies konnten wir in unserer Studie ebenfalls bestätigen. Indirekten Einfluss auf eine diabetogene Wirkung haben Kortikosteroide zuletzt auch durch Appetit- und Gewichtssteigerung (Spencer & Tilbrook, 2011; Zakrzewska et al., 1999), wobei Übergewicht wiederum ein Risikofaktor für die Entwicklung von DM darstellt (s. Kapitel 4.3).

4.5 Die Rolle der Leber im Glukosemetabolismus

Die Leber spielt eine der Hauptrollen in der Regulation des Glukosemetabolismus. Hierbei ist sie insbesondere an der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase über Glykogenolyse und Glukoneogenese beteiligt. Eine geschädigte Leber kann über diverse Mechanismen zu einer Störung des Glukosemetabolismus führen (Imano et al., 1999). Erste Hinweise auf eine Leberzellschädigung können erhöhte Leberenzyme sein. Die GPT ist dabei organspezifischer für die Leber als die GOT (Giannini, Testa, & Savarino, 2005) und insbesondere bei Patienten mit NAFLD erhöht (Mandal et al., 2018).

In unserer Studie konnten wir aufzeigen, dass erhöhte Blutzuckerparameter, in unserem Falle HbA1c und FPG, mit einer Erhöhung von GPT und GGT einhergingen. Weiterhin ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Transplantatsteatose und FPG, was auf eine Beeinflussung des Glukosemetabolismus durch eine geschädigte Leber hindeutet. Anhand unserer Ergebnisse kann man also vermuten, dass sich Störungen im Glukosemetabolismus und eine Leberschädigung wechselseitig beeinflussen.

In der Literatur gibt es einige Studien, die die gegenseitige Beeinflussung beleuchten.

Häufig erwähnt sind Hinweise auf die schädigende Wirkung von DM und PTDM auf das Lebertransplantat (Luca, Westbrook, & Tsochatzis, 2015; Lv et al., 2015). Eine Insulinresistenz und die damit einhergehende kompensatorische Hyperinsulinämie gelten als pathogene Faktoren bei der Entstehung von NAFLD (Paschos & Paletas, 2009). In einer Übersichtsanalyse zeigten Bugianesi et al. diverse Punkte auf, die darauf hindeuten, dass die Insulinresistenz, die der Entstehung eines DM Typ 2 und auch eines PTDM zugrunde liegt, ebenfalls

Kennzeichen der NAFLD sind (Bugianesi, McCullough, & Marchesini, 2005). Die NAFLD wird daher oft als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms beschrieben, wenngleich sie per definitionem nicht dem metabolischen Syndrom zugehört. Die NAFLD umfasst histologisch diverse Stadien der Leberpathologie, die von Steatose (nichtalkoholische Fettleber) bis hin zur nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) reichen (Paschos & Paletas, 2009; Williams, 2015). Ein Argument, das die Überschneidung der Pathogenese von NAFLD und PTDM betont, ist der gemeinsame therapeutische Ansatz mit Metformin. Metformin ist ein insulinsensibilisierendes antidiabetisches Medikament, das einerseits bei DM Typ 2-Patienten und PTDM-Patienten eingesetzt wird, es wird aber auch bei Patienten mit NAFLD eingesetzt, da es in der Leber die Insulinresistenz verbessert (Bugianesi et al., 2005).

In der Literatur gibt es ebenfalls einige Hinweise von Studien, die untersuchten, inwiefern wiederum eine verfettete oder sonstig geschädigte Leber eine Störung des Glukosemetabolismus begünstigt. Ekstedt et al. untersuchten eine Patientenkohorte mit NAFLD über 5 Jahre und konnten hierbei sehen, dass die meisten dieser Patienten (78,4%) langfristig einen DM oder eine eingeschränkte Glukosetoleranz entwickelten (Ekstedt et al., 2006). In einer Querschnittanalyse von Jimba et al. wurden knapp 2000 Probanden rekrutiert, um den Zusammenhang zwischen NAFLD und Glukosestoffwechsel zu untersuchen. Hierbei konnten sie die NAFLD, unter anderem beurteilt anhand sonographisch nachgewiesener Steatose, als unabhängigen Einflussfaktor für eine erhöhte FPG nachweisen (Jimba et al., 2005). Marchesini et al. untersuchten normalgewichtige Probanden, die eine NGT hatten und konnten hierbei zeigen, dass diejenigen mit einer NAFLD häufiger eine Insulinresistenz aufwiesen als diejenigen mit gesunder Leber (Marchesini et al., 1999). Somit konnte der Einfluss einer NAFLD auf den Glukosemetabolismus unabhängig vom Risikofaktor BMI aufgezeigt werden. In einer Querschnittstudie von Bouhajja et al. wurde gezeigt, dass unter anderem erhöhte GPT- und GGT-Werte unabhängig voneinander mit einer verminderten Insulinsensitivität einhergingen, was ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Leberzellschädigung und Störung des Glukosemetabolismus hindeutet (Bouhajja et al., 2018).

Zusammenfassend erkennt man, dass Insulinresistenz, DM und Lebersteatose bezüglich Ätiologie und Pathogenese in engem Zusammenspiel stehen und untereinander korrelieren bzw. sich wechselseitig verstärken. Auch wir konnten nachweisen, dass der Glukosemetabolismus und hepatische Veränderungen miteinander zusammenhängen. Hinsichtlich der Prognose der Patienten spielen jedoch vermutlich insgesamt die systemischen Folgen von gestörtem Glukosemetabolismus nach LTX mit mikro- und makroangiopathischen Komplikationen eine viel wesentlichere Rolle für das Gesamtergebnis als leberspezifische Schäden, wengleich der Erhalt des Transplantats für das Überleben unentbehrlich ist.

4.6 Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Eine gute Nierenfunktion nach einer LTX wurde bereits vielfach als wichtiger Aspekt für ein gutes Langzeitüberleben nachgewiesen. Eine chronische Niereninsuffizienz gilt demnach als wichtiger Risikofaktor und teilweise sogar als stärkster Prädiktor für eine erhöhte Mortalität, besonders für den späten Tod nach LTX (O'Riordan, Wong, McCormick, Hegarty, & Watson, 2006; Pageaux, 2004; Watt et al., 2010).

Einige Autoren konnten bereits aufzeigen, dass ein vorbestehender DM vor einer LTX Risikofaktor für eine Niereninsuffizienz nach LTX ist (Ojo et al., 2003; Pageaux, 2004). Dies konnten wir in unserer Arbeit bestätigen.

Weiterhin konnten andere Autoren zeigen, dass ein neu aufgetretener DM nach einer LTX, also ein PTDM, ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz sein kann (Lv et al., 2015; Watt et al., 2010). Auch wir konnten in unserer multivariaten Analyse beobachten, dass sowohl HbA1c als auch FPG einen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion aufwiesen.

In unserer Kaplan-Meier-Analyse konnten wir zudem beobachten, dass ein GFR-Abfall > 25% bei den Patienten mit PTDM signifikant häufiger war als bei den Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel. Passend hierzu war die mediane eGFR der Patienten, die ein Jahr nach LTX einen PTDM entwickelten, im gesamten Verlauf deutlich eingeschränkt gegenüber den Patienten mit Prädiabetes oder NGT.

Bislang nicht in der Literatur beschrieben ist hingegen die Auswirkung eines Prädiabetes nach LTX. Wir konnten zeigen, dass die Patienten mit Prädiabetes eine nur geringfügig schlechtere Nierenfunktion aufwiesen als die Patienten mit NGT. Diese Unterscheidung zwischen Prädiabetes und manifestem PTDM hinsichtlich der Nierenfunktion ist für eine Intervention entscheidend.

Ein weiterer Einflussfaktor für eine Niereninsuffizienz nach LTX war in unserer Kohorte das Alter der Patienten, was übereinstimmend ist mit den Ergebnissen von Moreno et al. (Moreno et al., 2003).

In unserem Patientenkollektiv konnte eine Assoziation zwischen einer Verschlechterung der Nierenfunktion und der Verwendung von Tacrolimus als Immunsuppressivum gezeigt werden, nicht aber der Gebrauch von CNI allgemein. CNI führen über eine verminderte Perfusion chronisch und akut zu einer eingeschränkten Nierenfunktion. Derzeit existieren verschiedene Studien, die unterschiedliche Ergebnisse bezüglich einer Nephrotoxizität durch den verwendeten CNI finden. So gibt es Daten, die keinen Unterschied zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus hinsichtlich einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufzeigen (Platz et al., 1994). Andererseits existieren Studien, die vor allem ein immunsuppressives Regime mit Ciclosporin A als nephrotoxisch belegen (Fisher, Nightingale, Gunson, Lipkin, & Neuberger, 1998). Interessant sind Vergleichsstudien, die die Nierenfunktion in Abhängigkeit der angewandten Tacrolimus-Talspiegel betrachten. Hierbei konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass Regime mit hohen Tacrolimusspiegeln mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einhergehen (Nacif et al., 2014), Regime mit niedrigen Spiegeln jedoch weniger nephrotoxisch sein sollen als Ciclosporin A (Lucey et al., 2005), auch wenn der Einfluss auf die Nierenfunktion auch bei Letzterem von den angestrebten Zielspiegeln abhängt.

Insgesamt konnten auch Kong et al. in einer großen Metaanalyse zeigen, dass minimierte CNI-Dosen mit einer signifikant besseren Nierenfunktion der Patienten korrelierten als Routine-CNI-Dosen (Kong et al., 2011). Viele Studien raten demnach zu einer CNI-Minimierung bzw. einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie zum Schutze der Nierenfunktion. Die Verhinderung einer Transplantatabstoßung vor dem Hintergrund des

individuellen immunologischen Risikos sollte bei der Wahl der Immunsuppression jedoch stets an erster Stelle stehen.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie eindeutig aufzeigen, dass ein PTDM die Nierenfunktion nach LTX signifikant verschlechtert. Ein Prädiabetes hingegen beeinträchtigt die Nierenfunktion kaum und gibt dadurch entscheidend die Möglichkeit zur Intervention, um die Nierenfunktion langfristig zu erhalten.

4.7 Überleben und Komplikationen

Das europäische Leberregister liefert Daten eines großen Patientenkollektivs bezüglich des Überlebens von Patienten nach LTX. Hierbei zeigt sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 86% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74% bei Lebertransplantationen der letzten 15 Jahre (Adam et al., 2018).

In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir eine 1-Jahres-Überlebensrate von 91% bei den Patienten ohne vorherbestehendem DM bzw. von 87% bei den Patienten mit vorherbestehendem DM, sowie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79% bei den Patienten ohne vorherbestehendem DM bzw. 71% mit vorherbestehendem DM. Man erkennt ein insgesamt besseres Überleben unserer Patienten ohne vorherbestehendem DM im Vergleich zum europäischen Leberregister, wobei die Überlebensraten bei den Patienten mit vorherbestehendem DM ähnlich sind zu den Zahlen des europäischen Leberregisters, das beide Gruppen umfasst. Es gibt jedoch einige Unterschiede in der Zusammensetzung der jeweiligen Kollektive. Bezüglich der Grunderkrankungen sind die Kollektive sehr ähnlich, im europäischen Leberregister wurden allerdings auch LTX bei Kindern eingeschlossen, die etwa 10% des Patientenguts ausmachten. Zudem variiert die Organisation der medizinischen Behandlung und Versorgung in vielen europäischen Ländern im Vergleich zu Deutschland stark, sowohl hinsichtlich der Selektion von Leberempfänger und -spender, als auch in der Therapie und Nachsorge, was enorme Auswirkungen auf das Ergebnis haben kann und die Vergleichbarkeit der Kollektive einschränkt. Wir können aber als erstes Hauptergebnis festhalten, dass die Patienten, die vor der LTX einen DM hatten, deutlich früher und häufiger verstarben als die Patienten ohne vorherbestehenden DM.

Ramos et al., die das Überleben von Lebertransplantierten zwischen Patienten mit und ohne vorbestehendem DM verglichen, beschrieben einen Trend zu niedrigerem Überleben bei Patienten mit DM, auch wenn dieser im Cox-Regressionsmodell nicht signifikant war (Ramos-Prol, Hervas-Marin, Garcia-Castell, & Merino-Torres, 2017). Auch Bhat et al. beschrieben diesen Zusammenhang (Bhat, Tazari, Watt, & Bhat, 2018), in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

Als zweites Ergebnis zeigen unsere Daten, dass Patienten, die nach der LTX einen PTDM entwickelten, ebenfalls signifikant früher und häufiger verstarben als die Patienten, die einen normalen Glukosestoffwechsel hatten.

Dies bestätigt Ergebnisse von Lv et al., die eine signifikant höhere Überlebensrate bei Patienten ohne PTDM nachweisen konnten als bei Patienten mit PTDM (Lv et al., 2015). Einige weitere Studien zeigen dies ebenso (Bhat et al., 2018; Moon, Barbeito, Faradji, Gaynor, & Tzakis, 2006; Xu, Ling, He, Gao, & Zheng, 2008).

Daten zum Gesamtüberleben von Patienten mit Prädiabetes nach LTX sind hingegen rar. Wir konnten in unserer Studie nun erstmals aufzeigen, dass Prädiabetes im Gegensatz zu PTDM nicht mit deutlich schlechterem Überleben nach LTX verbunden ist. Das Überleben der Patienten mit Prädiabetes nach LTX war nur geringfügig schlechter als das Überleben der Patienten mit NGT. Der Prädiabetes bietet somit die Möglichkeit einer rechtzeitigen Intervention.

Infektionen und Malignome stellen ernstzunehmende Komplikationen nach LTX dar, die das Gesamtüberleben beeinflussen.

In unseren Daten sahen wir, dass bakterielle Infektionen bei den Patienten mit vorbestehendem DM deutlich häufiger auftraten als bei Patienten ohne DM. Die häufigste bakterielle Infektion war dabei der Harnwegsinfekt. Auch viele andere Studien beschreiben den DM als Risikofaktor für das Auftreten bakterieller Infektionen nach LTX, insbesondere von Harnwegsinfektionen (Kim, 2014; Vidal et al., 2012). John und Thuluvath et al. beschreiben diese Zusammenhänge auch bei Patienten mit PTDM im Vergleich zu Patienten mit ohne PTDM (John & Thuluvath, 2002); dies wurde in unserem Kollektiv jedoch nicht untersucht.

Unter den Malignomen waren bei uns verschiedene Entitäten von Hautkrebs am häufigsten. Auch in einer systemischen Literaturrecherche von Manzia et al. konnte aufgezeigt werden, dass Hautkrebs das häufigste neu aufgetretene Malignom nach LTX darstellt. Hierbei wurden Studien betrachtet mit jeweils bis zu mehreren Tausenden Patienten pro Studie (Manzia et al., 2019). Hierbei standen an zweiter Stelle die lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantation, welche bei uns nicht so häufig auftraten. Unser Patientenkollektiv stellt allerdings als monozentrische Kohorte auch ein eher kleines Vergleichskollektiv dar in Bezug auf die Häufigkeit von Malignomen nach LTX insgesamt.

Eine arterielle Hypertonie stellt, wie Störungen im Glukosemetabolismus, eine Komponente des metabolischen Syndroms dar. Wir konnten in unseren Daten zeigen, dass eine arterielle Hypertonie bei den Patienten mit vorbestehendem DM und PTDM jeweils häufiger vorlag als bei den entsprechenden Patienten mit NGT. Zusätzlich sieht man deutlich, dass der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie nach LTX deutlich zunahm. Es gibt viele Studien, die ebenfalls einen Anstieg der Prävalenz von arterieller Hypertonie nach LTX aufzeigen. Zumeist wird DM bzw. PTDM hierbei als Korrelation beschrieben, ohne dass untersucht wird, ob die beiden kardiovaskulären Risikofaktoren sich wechselseitig bedingen (Di Stefano et al., 2018; Hryniewiecka, Żegarska, & Pączek, 2011; Najeed et al., 2011).

4.8 Screening und Prävention

Aufgrund der vielen und teilweise schwerwiegenden Folgen von PTDM ist ein frühzeitiges und regelmäßiges Screening sowie die Prävention und gegebenenfalls Therapie eines PTDM essentiell für die Prognose der Patienten nach LTX.

Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf dem Zustand des Prädiabetes liegen, welcher eine Schlüsselzone darstellt: Das Überleben und die langfristige Nierenfunktion bei Patienten mit Prädiabetes war in unserer Studie nur geringfügig schlechter als bei Patienten mit NGT. Umso wichtiger ist es, diese Patienten abzufangen und ihren Glukosestoffwechsel zu stabilisieren und zu

verbessern, damit eine Verschlechterung zum PTDM und somit dessen Langzeitfolgen verhindert werden können.

In der nichttransplantierten prädiabetischen Bevölkerungsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass besonders eine Intervention mit Modifikation des Lebensstils das Risiko des Übergangs in einen DM signifikant senken kann (Hopper, Billah, Skiba, & Krum, 2011; Knowler et al., 2002; G. Li et al., 2008). Dies wurde bislang noch nicht speziell für prädiabetische Patienten nach LTX untersucht, dennoch kann ein ähnlich positiver Effekt vermutet werden.

Die Immunsuppression nach LTX hat sich als ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von PTDM gezeigt. Die immunsuppressive Therapie kann prinzipiell zugunsten einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels angepasst werden, jedoch nur dann, wenn keine immunologischen Gründe dagegensprechen.

Die International Liver Transplantation Society gibt in einer Konsenserklärung einige Richtlinien zur Prävention und Therapie von PTDM: Demnach stehen Modifikationen des Lebensstiles und Minimierung der Immunsuppression im Vordergrund. Hierbei soll, wie beim DM, nach den Leitlinien der American Diabetes Association gehandelt werden, HbA1c-Ziel soll allerdings nach LTX weniger als 7% (und somit weniger streng eingestellt) sein (Charlton et al., 2018). Es werden regelmäßige Kontrollen von FPG und HbA1c empfohlen, sowie das Screening auf Komplikationen wie diabetische Retinopathie oder Nephropathie. Da Tacrolimus diabetogener ist als Ciclosporin A, gibt es die Empfehlung, Tacrolimus auf Ciclosporin A umzustellen (Charlton et al., 2018).

Hinsichtlich der Therapie eines manifesten PTDM gelten prinzipiell die Empfehlungen wie für die Patienten mit DM Typ 2, wobei die jeweilige Lebertransplantat- und Nierenfunktion berücksichtigt werden muss.

4.9 Bewertung der Arbeit

Die aktuelle Arbeit weist Limitationen auf. Hier gilt es zunächst zu erwähnen, dass es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt, bei dem nur auf bereits vorliegende Daten zugegriffen werden konnte und fehlende oder unvollständige Daten, wie beispielsweise Laborparameter, nicht mehr im Nachhinein erhoben

werden konnten. Die Nachsorge nach LTX findet in der Regel am Transplantationszentrum Tübingen statt. Dennoch gab es einige wenige Patienten, die nicht oder nur unregelmäßig zur Nachkontrolle kamen, und somit sind Lücken in den Intervallen entstanden. Zudem wurden ausschließlich HbA1c und FPG zur Einordnung des Glukosestoffwechszustands herangezogen, da ein OGTT nicht routinemäßig durchgeführt wurde. Hierdurch sind möglicherweise nicht alle Patienten mit gestörtem Glukosestoffwechsel detektiert worden.

4.10 Schlussfolgerung der Arbeit

Abschließend lässt sich festhalten, dass unsere Daten wichtige neue Informationen und Einblicke in den Glukosemetabolismus nach LTX vermitteln. Ein gestörter Glukosemetabolismus nach LTX ist häufig und unterliegt dabei auch viele Jahre nach LTX hohen Fluktuationen. Die Dynamik und das Ausmaß der Patientenflüsse zwischen den verschiedenen Stadien des Glukosemetabolismus konnten in unserer Studie für lebertransplantierte Patienten erstmalig gezeigt werden. Wir konnten zudem zeigen, dass ein gestörter Glukosemetabolismus bedeutsam ist für Prognose und Ergebnis lebertransplantierten Patienten, da er großen Einfluss besonders auf das Überleben und die langfristige Nierenfunktion hat. Wichtig ist außerdem, dass es einige Risikofaktoren gibt, die modifizierbar und somit optimierbar sind, so zum Beispiel der BMI und teilweise auch die immunsuppressive Therapie, wobei letztere nicht ohne Hinblick auf das immunologische Risiko reduziert werden sollte. Insbesondere bei Vorliegen eines Prädiabetes, der noch nicht mit signifikant schlechterem Ergebnis einhergeht, sollte interveniert werden. Ein frühzeitiges Screening, eine zeitgerechte Intervention und der Beginn einer Therapie, falls erforderlich, sind essentiell für das langfristige Ergebnis nach LTX.

5. Zusammenfassung

Ein Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) ist eine häufige Komplikation nach solider Organtransplantation, so auch nach Lebertransplantation (LTX). Ein PTDM birgt Komplikationen, die weitreichende Auswirkungen auf Ergebnis und Überleben der Patienten haben. Die literarischen Angaben bezüglich der Epidemiologie von PTDM und Prädiabetes streuen stark, zudem sind meist Punktprävalenzen oder kumulative Inzidenzen angegeben. Bezüglich der Angaben zu Prädiabetes liegen insgesamt nur wenige Daten vor. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine longitudinale Beobachtung aller erwachsenen Patienten durchzuführen, die zwischen 2007 und 2017 eine LTX am Universitätsklinikum Tübingen erhielten, um die Dynamik des Glukosemetabolismus im Langzeitverlauf zu entschlüsseln, sowie dessen Einflussfaktoren und Auswirkungen zu identifizieren. Hierfür wurden die Patienten anhand von HbA1c-Wert und Nüchternblutglukose in normale Glukosetoleranz (NGT), Prädiabetes und PTDM eingeteilt, jeweils in definierten Zeitintervallen im Langzeitverlauf nach LTX. Weiterhin wurden verschiedene Basis- und Verlaufsparemeter erfasst. Es wurden 102 Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus (DM) sowie 327 Patienten ohne vorbestehenden DM in die Studie eingeschlossen. Letztere wurden in die Langzeitanalyse des Glukosemetabolismus einbezogen. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Patienten betrug 37 [9 – 64] Monate. Die mediane Prävalenz von Prädiabetes betrug 39 [37 – 39] %, die von PTDM 21 [17 – 22] %. Beide Prävalenzen blieben während der gesamten Nachbeobachtungszeit bis zu 10 Jahren sehr hoch. Nur 68 Patienten (21%) wiesen während des gesamten Beobachtungszeitraums einen NGT auf. Es konnte zudem erstmals dargestellt werden, dass ein hoher intraindividueller und kontinuierlicher Wechsel zwischen den verschiedenen Stoffwechselzuständen über die gesamte Nachbeobachtungszeit stattfindet. Einen signifikanten Einfluss auf HbA1c und Nüchternblutglukose hatten Patientenalter, Body Mass Index (BMI), Tage nach LTX und ein immunsuppressives Regime mit Prednisolon und Calcineurininhibitoren. Zudem konnten wir zeigen, dass der Glukosestoffwechsel

sowohl Nierenfunktion als auch Gesamtüberleben signifikant beeinflusste. Interessanterweise stellte sich der Prädiabetes hier als ein Risikozustand dar, der selbst noch nicht mit eingeschränkter Prognose einherging und somit die Möglichkeit für gezielte Interventionen bietet, um das Voranschreiten zu einem manifestem PTDM zu verhindern. Modifizierbare Risikofaktoren wie BMI und immunsuppressive Therapie bilden mögliche Ansatzpunkte. Weitere Forschungsprojekte müssen zeigen, ob dies letztendlich auch zu einem besseren Patientenüberleben führt. Einem gestörten Glukosemetabolismus sollte in der Nachsorge nach LTX unbedingt regelmäßig Beachtung gewidmet werden, um mit fortlaufendem und regelmäßigem Screening, frühzeitiger Intervention und ggf. zeitgerechter Therapie das Ergebnis und Überleben der Patienten zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. (2020). *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S14-s31. doi:10.2337/dc20-S002
- Adam, R., Karam, V., Cailliez, V., JG, O. G., Mirza, D., Cherqui, D., . . . Duvoux, C. (2018). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*, 31(12), 1293-1317. doi:10.1111/tri.13358
- Adam, R., Karam, V., Delvart, V., O'Grady, J., Mirza, D., Klempnauer, J., . . . Burroughs, A. (2012). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*, 57(3), 675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
- Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J. G., Castaing, D., Klempnauer, J. L., Jamieson, N., . . . Moreno Gonzalez, E. (2003). Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*, 9(12), 1231-1243. doi:10.1016/j.lts.2003.09.018
- Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2013). Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*, 59(2), 381-391. doi:10.1373/clinchem.2012.193003
- Agardh, E., Allebeck, P., Hallqvist, J., Moradi, T., & Sidorchuk, A. (2011). Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 40(3), 804-818. doi:10.1093/ije/dyr029
- Ahlqvist, E., Ahluwalia, T. S., & Groop, L. (2011). Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem*, 57(2), 241-254. doi:10.1373/clinchem.2010.157016
- Aravinthan, A. D., Fateen, W., Doyle, A. C., Venkatachalapathy, S. V., Issachar, A., Galvin, Z., . . . Bhat, M. (2019). The Impact of Preexisting and Post-transplant Diabetes Mellitus on Outcomes Following Liver Transplantation. *Transplantation*, 103(12), 2523-2530. doi:10.1097/tp.0000000000002757
- Ashfaq, U. A., & Khalid, H. (2017). Mechanism of Hepatitis C Virus-Induced Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 27(4), 363-371. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017020437
- Baganate, F., Beal, E. W., Tumin, D., Azoulay, D., Mumtaz, K., Black, S. M., . . . Pawlik, T. M. (2018). Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery*, 164(4), 694-704. doi:10.1016/j.surg.2018.04.039
- Baid, S., Cosimi, A. B., Farrell, M. L., Schoenfeld, D. A., Feng, S., Chung, R. T., . . . Pascual, M. (2001). Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*, 72(6), 1066-1072.
- Barroso, I., Gurnell, M., Crowley, V. E., Agostini, M., Schwabe, J. W., Soos, M. A., . . . O'Rahilly, S. (1999). Dominant negative mutations in human

- PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 402(6764), 880-883. doi:10.1038/47254
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2014). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *ArXiv e-prints*, arXiv:1406. doi:10.18637/jss.v067.i01
- Bhat, V., Tazari, M., Watt, K. D., & Bhat, M. (2018). New-Onset Diabetes and Preexisting Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clin Proc*, 93(12), 1794-1802. doi:10.1016/j.mayocp.2018.06.020
- Boerner, B. P., Shivaswamy, V., Desouza, C. V., & Larsen, J. L. (2011). Diabetes and cardiovascular disease following kidney transplantation. *Curr Diabetes Rev*, 7(4), 221-234.
- Bouhajja, H., Abdelhedi, R., Amouri, A., Hadj Kacem, F., Marrakchi, R., Safi, W., . . . Bougacha-Elleuch, N. (2018). Potential role of liver enzyme levels as predictive markers of glucose metabolism disorders in a Tunisian population. *Can J Physiol Pharmacol*, 96(11), 1171-1180. doi:10.1139/cjpp-2017-0579
- Bugianesi, E., McCullough, A. J., & Marchesini, G. (2005). Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, 42(5), 987-1000. doi:10.1002/hep.20920
- Busuttil, R. W., & Lake, J. R. (2004). Role of tacrolimus in the evolution of liver transplantation. *Transplantation*, 77(9 Suppl), S44-51. doi:10.1097/01.tp.0000126927.49589.3f
- Campise, M. (2007). [Post-transplant diabetes mellitus: diagnosis and treatment]. *G Ital Nefrol*, 24(6), 547-557.
- Carey, E. J., Aqel, B. A., Byrne, T. J., Douglas, D. D., Rakela, J., Vargas, H. E., . . . Chakkerla, H. A. (2012). Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation. *J Transplant*, 2012, 614781. doi:10.1155/2012/614781
- Charlton, M., Levitsky, J., Aqel, B., O'Grady, J., Hemibach, J., Rinella, M., . . . Saliba, F. (2018). International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, 102(5), 727-743. doi:10.1097/tp.0000000000002147
- Chen, M., Bergman, R. N., Pacini, G., & Porte, D., Jr. (1985). Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 60(1), 13-20. doi:10.1210/jcem-60-1-13
- Chen, M., Halter, J. B., & Porte, D., Jr. (1987). The role of dietary carbohydrate in the decreased glucose tolerance of the elderly. *J Am Geriatr Soc*, 35(5), 417-424.
- Cho, Y., Lee, M. J., Choe, E. Y., Jung, C. H., Joo, D. J., Kim, M. S., . . . Kang, E. S. (2014). Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels. *Liver Transpl*, 20(5), 557-563. doi:10.1002/lt.23831
- Choe, E. Y., Wang, H. J., Kwon, O., Cho, Y., Huh, K. H., Kim, M. S., . . . Kang, E. S. (2014). HMG CoA reductase inhibitor treatment induces

- dysglycemia in renal allograft recipients. *Transplantation*, 97(4), 419-425. doi:10.1097/01.TP.0000437427.04733.ad
- Colvin, E. S., Ma, H. Y., Chen, Y. C., Hernandez, A. M., & Fueger, P. T. (2013). Glucocorticoid-induced suppression of β -cell proliferation is mediated by Mig6. *Endocrinology*, 154(3), 1039-1046. doi:10.1210/en.2012-1923
- Crabtree, G. R., & Olson, E. N. (2002). NFAT signaling: choreographing the social lives of cells. *Cell*, 109 Suppl, S67-79.
- Davidson, J., Wilkinson, A., Dantal, J., Dotta, F., Haller, H., Hernandez, D., . . . Wheeler, D. C. (2003). New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 75(10 Suppl), Ss3-24. doi:10.1097/01.Tp.0000069952.49242.3e
- DeFronzo, R. A. (1979). Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*, 28(12), 1095-1101.
- DeFronzo, R. A. (1988). Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 37(6), 667-687.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2019). *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019*. Retrieved from Frankfurt am Main:
- Di Stefano, C., Vanni, E., Mirabella, S., Younes, R., Boano, V., Mosso, E., . . . Milan, A. (2018). Risk factors for arterial hypertension after liver transplantation. *J Am Soc Hypertens*, 12(3), 220-229. doi:10.1016/j.jash.2018.01.002
- EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. (2016). *J Hepatol*, 64(2), 433-485. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006
- Ekelund, U., Palla, L., Brage, S., Franks, P. W., Peters, T., Balkau, B., . . . Wareham, N. J. (2012). Physical activity reduces the risk of incident type 2 diabetes in general and in abdominally lean and obese men and women: the EPIC-InterAct Study. *Diabetologia*, 55(7), 1944-1952. doi:10.1007/s00125-012-2532-2
- Ekstedt, M., Franzén, L. E., Mathiesen, U. L., Thorelius, L., Holmqvist, M., Bodemar, G., & Kechagias, S. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 44(4), 865-873. doi:10.1002/hep.21327
- Fisher, N. C., Nightingale, P. G., Gunson, B. K., Lipkin, G. W., & Neuberger, J. M. (1998). Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*, 66(1), 59-66. doi:10.1097/00007890-199807150-00010
- Fransson, L., Rosengren, V., Saha, T. K., Grankvist, N., Islam, T., Honkanen, R. E., . . . Ortsater, H. (2014). Mitogen-activated protein kinases and protein phosphatase 5 mediate glucocorticoid-induced cytotoxicity in pancreatic islets and beta-cells. *Mol Cell Endocrinol*, 383(1-2), 126-136. doi:10.1016/j.mce.2013.12.010
- Gebhardt, S., Jara, M., Malinowski, M., Seehofer, D., Puhl, G., Pratschke, J., & Stockmann, M. (2015). Risk factors of metabolic disorders after liver transplantation: an analysis of data from fasted patients. *Transplantation*, 99(6), 1243-1249. doi:10.1097/tp.0000000000000499

- Geiss, L. S., Pan, L., Cadwell, B., Gregg, E. W., Benjamin, S. M., & Engelgau, M. M. (2006). Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. *Am J Prev Med*, *30*(5), 371-377. doi:10.1016/j.amepre.2005.12.009
- Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj*, *172*(3), 367-379. doi:10.1503/cmaj.1040752
- Gomes, M. B., & Cobas, R. A. (2009). Post-transplant diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *1*(1), 14. doi:10.1186/1758-5996-1-14
- Gonzalez, E. L., Johansson, S., Wallander, M. A., & Rodriguez, L. A. (2009). Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996-2005. *J Epidemiol Community Health*, *63*(4), 332-336. doi:10.1136/jech.2008.080382
- Graziadei, I., Zoller, H., Fickert, P., Schneeberger, S., Finkenstedt, A., Peck-Radosavljevic, M., . . . Berlakovich, G. (2016). Indications for liver transplantation in adults : Recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr*, *128*(19-20), 679-690. doi:10.1007/s00508-016-1046-1
- Grottenthaler, J. M., Füger, J. K., Mahling, M., Königsrainer, A., Malek, N. P., Birkenfeld, A. L., . . . Guthoff, M. (2021). Dynamics of glucose metabolism after liver transplantation: Prediabetes as a window of opportunity for patient survival and long-term kidney function. *Transpl Int*. doi:10.1111/tri.13967
- Gu, K., Cowie, C. C., & Harris, M. I. (1998). Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*, *21*(7), 1138-1145.
- Guthoff, M., Wagner, R., Weichbrodt, K., Nadalin, S., Königsrainer, A., Haring, H. U., . . . Heyne, N. (2017). Dynamics of Glucose Metabolism After Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res*, *42*(3), 598-607. doi:10.1159/000481375
- Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q*, *27*(2), 113-125.
- Haddad, E. M., McAlister, V. C., Renouf, E., Malthaner, R., Kjaer, M. S., & Glud, L. L. (2006). Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd005161. doi:10.1002/14651858.CD005161.pub2
- Halliday, N., & Westbrook, R. H. (2017). Liver transplantation: post-transplant management. *Br J Hosp Med (Lond)*, *78*(5), 278-285. doi:10.12968/hmed.2017.78.5.278
- Hjeltnes, J., Hartmann, A., Kofstad, J., Stenstrom, J., Leivestad, T., Egeland, T., & Fauchald, P. (1997). Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*, *64*(7), 979-983.
- Hopper, I., Billah, B., Skiba, M., & Krum, H. (2011). Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J*

- Cardiovasc Prev Rehabil*, 18(6), 813-823.
doi:10.1177/1741826711421687
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867. doi:10.1038/nature05485
- Hryniewiecka, E., Żegarska, J., & Pączek, L. (2011). Arterial Hypertension in Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 43(8), 3029-3034. doi:<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.07.011>
- Imano, E., Kanda, T., Nakatani, Y., Motomura, M., Arai, K., Matsuhisa, M., . . . Hori, M. (1999). Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. *J Hepatol*, 31(3), 469-473. doi:10.1016/s0168-8278(99)80039-7
- International Diabetes Federation. (2019, 25.11.2019). IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019. Retrieved from <https://www.diabetesatlas.org/data/en/region/3/eur.html>
- Jain, A., Reyes, J., Kashyap, R., Dodson, S. F., Demetris, A. J., Ruppert, K., . . . Fung, J. J. (2000). Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*, 232(4), 490-500.
- Jeon, C. Y., Lokken, R. P., Hu, F. B., & van Dam, R. M. (2007). Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 30(3), 744-752. doi:10.2337/dc06-1842
- Jimba, S., Nakagami, T., Takahashi, M., Wakamatsu, T., Hirota, Y., Iwamoto, Y., & Wasada, T. (2005). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med*, 22(9), 1141-1145. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01582.x
- Jindal, R. M., & Hjelmessaeth, J. (2000). Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*, 70(11 Suppl), S58-63.
- John, P. R., & Thuluvath, P. J. (2002). Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl*, 8(8), 708-713. doi:10.1053/jlts.2002.34638
- Kashyap, R., Jain, A., Reyes, J., Demetris, A. J., Elmagd, K. A., Dodson, S. F., . . . Fung, J. J. (2001). Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc*, 33(1-2), 1482-1483.
- Kim, S. I. (2014). Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 20(20), 6211-6220. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6211
- Knobler, H., Stagnaro-Green, A., Wallenstein, S., Schwartz, M., & Roman, S. H. (1998). Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*, 26(1), 30-33.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
- Kong, Y., Wang, D., Shang, Y., Liang, W., Ling, X., Guo, Z., & He, X. (2011). Calcineurin-inhibitor minimization in liver transplant patients with calcineurin-inhibitor-related renal dysfunction: a meta-analysis. *PLoS One*, 6(9), e24387. doi:10.1371/journal.pone.0024387

- Kraus-Friedmann, N. (1984). Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol Rev*, 64(1), 170-259. doi:10.1152/physrev.1984.64.1.170
- Kumar, S., Sanyal, D., Das, P., Bhattacharjee, K., & Rungta, R. (2018). An observational Prospective Study to Evaluate the Preoperative Risk Factors of New-onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation in a Tertiary Care Centre in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*, 22(5), 610-615. doi:10.4103/ijem.IJEM_121_18
- Kuo, H. T., Sampaio, M. S., Ye, X., Reddy, P., Martin, P., & Bunnapradist, S. (2010). Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*, 89(9), 1134-1140. doi:10.1097/TP.0b013e3181d2fec1
- Kuo, T., Harris, C. A., & Wang, J. C. (2013). Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*, 380(1-2), 79-88. doi:10.1016/j.mce.2013.03.003
- Kutkuhn, B., Hollenbeck, M., Heering, P., Koch, M., Voiculescu, A., Reinhard, T., & Grabensee, B. (1997). Development of insulin resistance and elevated blood pressure during therapy with cyclosporine A. *Blood Press*, 6(1), 13-17.
- Langenberg, C., Sharp, S., Forouhi, N. G., Franks, P. W., Schulze, M. B., Kerrison, N., . . . Wareham, N. J. (2011). Design and cohort description of the InterAct Project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study. *Diabetologia*, 54(9), 2272-2282. doi:10.1007/s00125-011-2182-9
- Langenberg, C., Sharp, S. J., Schulze, M. B., Rolandsson, O., Overvad, K., Forouhi, N. G., . . . Wareham, N. J. (2012). Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med*, 9(6), e1001230. doi:10.1371/journal.pmed.1001230
- Lankarani, K. B., Eshraghian, A., Nikeghbalian, S., Janghorban, P., & Malek-Hosseini, S. A. (2014). New onset diabetes and impaired fasting glucose after liver transplant: risk analysis and the impact of tacrolimus dose. *Exp Clin Transplant*, 12(1), 46-51. doi:10.6002/ect.2013.0047
- Lazo-Porras, M., Bernabe-Ortiz, A., Ruiz-Alejos, A., Smeeth, L., Gilman, R. H., Checkley, W., . . . Miranda, J. J. (2020). Regression from prediabetes to normal glucose levels is more frequent than progression towards diabetes: The CRONICAS Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 163, 107829. doi:10.1016/j.diabres.2019.107829
- Levey, A., & Inker, L. (2017). Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 405-419. doi:<https://doi.org/10.1002/cpt.729>
- Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 383(9933), 1999-2007. doi:10.1016/s0140-6736(14)60613-9
- Li, D. W., Lu, T. F., Hua, X. W., Dai, H. J., Cui, X. L., Zhang, J. J., & Xia, Q. (2015). Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver

- transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 21(20), 6329-6340. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6329
- Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., . . . Bennett, P. H. (2008). The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 371(9626), 1783-1789. doi:10.1016/s0140-6736(08)60766-7
- Lillioja, S., & Bogardus, C. (1988). Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab Rev*, 4(5), 517-540.
- Lillioja, S., Mott, D. M., Howard, B. V., Bennett, P. H., Yki-Jarvinen, H., Freymond, D., . . . Bogardus, C. (1988). Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med*, 318(19), 1217-1225. doi:10.1056/nejm198805123181901
- Lillioja, S., Mott, D. M., Spraul, M., Ferraro, R., Foley, J. E., Ravussin, E., . . . Bogardus, C. (1993). Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*, 329(27), 1988-1992. doi:10.1056/nejm199312303292703
- Linden, P. K. (2009). History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin*, 25(1), 165-184, ix. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.001
- Ling, Q., Xu, X., Xie, H., Wang, K., Xiang, P., Zhuang, R., . . . Zheng, S. (2016). New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry. *Liver Int*, 36(5), 705-712. doi:10.1111/liv.13042
- Linssen, M. M., van Raalte, D. H., Toonen, E. J., Alkema, W., van der Zon, G. C., Dokter, W. H., . . . Ouwens, D. M. (2011). Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal*, 23(11), 1708-1715. doi:10.1016/j.cellsig.2011.06.002
- Liu, F. C., Lin, H. T., Lin, J. R., & Yu, H. P. (2017). Impact of immunosuppressant therapy on new-onset diabetes in liver transplant recipients. *Ther Clin Risk Manag*, 13, 1043-1051. doi:10.2147/tcrm.S142348
- Liu, F. C., Lin, J. R., Chen, H. P., Tsai, Y. F., & Yu, H. P. (2016). Prevalence, predictive factors, and survival outcome of new-onset diabetes after liver transplantation: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 95(25), e3829. doi:10.1097/md.0000000000003829
- Lonardo, A., Ballestri, S., Guaraldi, G., Nascimbeni, F., Romagnoli, D., Zona, S., & Targher, G. (2016). Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol*, 22(44), 9674-9693. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9674
- Luca, L., Westbrook, R., & Tsochatzis, E. A. (2015). Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol*, 28(2), 183-192. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367207/pdf/AnnGastroenterol-28-182.pdf>

- Lucey, M. R., Abdelmalek, M. F., Gagliardi, R., Granger, D., Holt, C., Kam, I., . . . Woodle, E. S. (2005). A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant*, 5(5), 1111-1119. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00808.x
- Lv, C., Zhang, Y., Chen, X., Huang, X., Xue, M., Sun, Q., . . . Gao, X. (2015). New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes*, 7(6), 881-890. doi:10.1111/1753-0407.12275
- Mandal, A., Bhattarai, B., Kafle, P., Khalid, M., Jonnadula, S. K., Lamicchane, J., . . . Gayam, V. (2018). Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*, 10(11), e3626. doi:10.7759/cureus.3626
- Manzia, T. M., Angelico, R., Gazia, C., Lenci, I., Milana, M., Ademoyero, O. T., . . . Baiocchi, L. (2019). De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal data and review of literature. *World J Gastroenterol*, 25(35), 5356-5375. doi:10.3748/wjg.v25.i35.5356
- Marchesini, G., Brizi, M., Morselli-Labate, A. M., Bianchi, G., Bugianesi, E., McCullough, A. J., . . . Melchionda, N. (1999). Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, 107(5), 450-455. doi:10.1016/s0002-9343(99)00271-5
- Marchetti, P. (2005). New-onset diabetes after liver transplantation: From pathogenesis to management. *Liver Transplantation*, 11(6), 612-620. doi:<https://doi.org/10.1002/lt.20439>
- Marchetti, P. (2005). New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl*, 11(6), 612-620. doi:10.1002/lt.20439
- Mathew, J. T., Rao, M., Job, V., Ratnaswamy, S., & Jacob, C. K. (2003). Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant*, 18(1), 164-171. doi:10.1093/ndt/18.1.164
- Mazali, F. C., Lalli, C. A., Alves-Filho, G., & Mazzali, M. (2008). Posttransplant diabetes mellitus: incidence and risk factors. *Transplant Proc*, 40(3), 764-766. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.018
- Moon, J. I., Barbeito, R., Faradji, R. N., Gaynor, J. J., & Tzakis, A. G. (2006). Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation*, 82(12), 1625-1628. doi:10.1097/01.tp.0000250361.60415.96
- Moreno, J. M., Cuervas-Mons, V., Rubio, E., Pons, F., Herreros de, T. A., Turrión, V. S., & Millán, I. (2003). Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc*, 35(5), 1907-1908. doi:10.1016/s0041-1345(03)00642-0
- Morgan, C. L., Currie, C. J., & Peters, J. R. (2000). Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care*, 23(8), 1103-1107.
- Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H., & Keen, H. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44 Suppl 2, S14-21.

- Moss, S. E., Klein, R., & Klein, B. E. (1991). Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health, 81*(9), 1158-1162.
- Nacif, L. S., David, A. I., Pinheiro, R. S., Diniz, M. A., Andraus, W., Cruz, R. J., Jr., & D'Albuquerque, L. A. (2014). An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo), 69*(11), 745-749. doi:10.6061/clinics/2014(11)07
- Nair, S., Vanatta, J. M., Arteh, J., & Eason, J. D. (2009). Effects of obesity, diabetes, and prior abdominal surgery on resource utilization in liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl, 15*(11), 1519-1524. doi:10.1002/lt.21889
- Najeed, S. A., Saghir, S., Hein, B., Neff, G., Shaheen, M., Ijaz, H., & Khan, I. A. (2011). Management of hypertension in liver transplant patients. *International Journal of Cardiology, 152*(1), 4-6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.021>
- Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R., & Zinman, B. (2007). Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Implications for care, 30*(3), 753-759. doi:10.2337/dc07-9920
- Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R., & Zinman, B. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care, 30*(3), 753-759. doi:10.2337/dc07-9920
- Nemes, B., Gellei, F., Zadori, G., Foldes, K., Firneisz, G., Gorog, D., . . . Sarvary, E. (2010). [New-onset diabetes mellitus and liver transplantation, with special consideration of recurrent hepatitis C]. *Orv Hetil, 151*(26), 1062-1071. doi:10.1556/oh.2010.28902
- Ng, M. C. (2015). Genetics of Type 2 Diabetes in African Americans. *Curr Diab Rep, 15*(10), 74. doi:10.1007/s11892-015-0651-0
- Nichols, G. A., Hillier, T. A., & Brown, J. B. (2008). Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med, 121*(6), 519-524. doi:10.1016/j.amjmed.2008.02.026
- O'Riordan, A., Wong, V., McCormick, P. A., Hegarty, J. E., & Watson, A. J. (2006). Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation, 21*(9), 2630-2636. doi:10.1093/ndt/gfl247 %J Nephrology Dialysis Transplantation
- Ojo, A. O., Held, P. J., Port, F. K., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., Young, E. W., . . . Merion, R. M. (2003). Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med, 349*(10), 931-940. doi:10.1056/NEJMoa021744
- Ozbay, L. A., Smidt, K., Mortensen, D. M., Carstens, J., Jorgensen, K. A., & Rungby, J. (2011). Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol, 162*(1), 136-146. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01018.x
- Pageaux, G. P. (2004). Renal failure after liver transplantation: calcineurin inhibitors are not the only villains. *Journal of Hepatology, 41*(1), 176-178. doi:10.1016/j.jhep.2004.05.003

- Palmer, M., Schaffner, F., & Thung, S. N. (1991). Excessive weight gain after liver transplantation. *Transplantation*, *51*(4), 797-800.
- Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., & Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*, *34*(31), 2436-2443. doi:10.1093/eurheartj/eh149
- Paschos, P., & Paletas, K. (2009). Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*, *13*(1), 9-19.
- Pelaez-Jaramillo, M. J., Cardenas-Mojica, A. A., Gaete, P. V., & Mendivil, C. O. (2018). Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther*, *9*(2), 521-543. doi:10.1007/s13300-018-0374-8
- Pereira, M. J., Palming, J., Rizell, M., Aureliano, M., Carvalho, E., Svensson, M. K., & Eriksson, J. W. (2014). Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J Clin Endocrinol Metab*, *99*(10), E1885-1894. doi:10.1210/jc.2014-1266
- Pham, P. T., Pham, P. C., Lipshutz, G. S., & Wilkinson, A. H. (2007). New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *36*(4), 873-890; vii. doi:10.1016/j.ecl.2007.07.007
- Pinel, A., Rigaudière, J. P., Jouve, C., & Capel, F. (2018). Modulation of Insulin Resistance and the Adipocyte-Skeletal Muscle Cell Cross-Talk by LCn-3PUFA. *Int J Mol Sci*, *19*(9). doi:10.3390/ijms19092778
- Plat, L., Byrne, M. M., Sturis, J., Polonsky, K. S., Mockel, J., Fery, F., & Van Cauter, E. (1996). Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol*, *270*(1 Pt 1), E36-42. doi:10.1152/ajpendo.1996.270.1.E36
- Platz, K. P., Mueller, A. R., Blumhardt, G., Bachmann, S., Bechstein, W. O., Kahl, A., & Neuhaus, P. (1994). Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation*, *58*(2), 170-178.
- R Core Team. (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org>
- Ramos-Prol, A., Hervas-Marin, D., Garcia-Castell, A., & Merino-Torres, J. F. (2017). Outcomes in patients with diabetes 10 years after liver transplantation. *J Diabetes*, *9*(11), 1033-1039. doi:10.1111/1753-0407.12520
- Richards, J., Gunson, B., Johnson, J., & Neuberger, J. (2005). Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*, *18*(4), 461-466. doi:10.1111/j.1432-2277.2004.00067.x
- Richmond, V., USA: United Network for Organ Sharing. (2018). Transplants by organ type. Retrieved from <https://unos.org/data/transplant-trends/>
- Ryan, A. S. (2000). Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med*, *30*(5), 327-346. doi:10.2165/00007256-200030050-00002
- Ryder, J. W., Bassel-Duby, R., Olson, E. N., & Zierath, J. R. (2003). Skeletal muscle reprogramming by activation of calcineurin improves insulin

- action on metabolic pathways. *J Biol Chem*, 278(45), 44298-44304. doi:10.1074/jbc.M304510200
- Schweer, T., Gwinner, W., Scheffner, I., Schwarz, A., Haller, H., & Blume, C. (2014). High impact of rejection therapy on the incidence of post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant*, 28(4), 512-519. doi:10.1111/ctr.12329
- Shai, I., Jiang, R., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Colditz, G. A., & Hu, F. B. (2006). Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care*, 29(7), 1585-1590. doi:10.2337/dc06-0057
- Shang, Y., Marseglia, A., Fratiglioni, L., Welmer, A. K., Wang, R., Wang, H. X., & Xu, W. (2019). Natural history of prediabetes in older adults from a population-based longitudinal study. *J Intern Med*, 286(3), 326-340. doi:10.1111/joim.12920
- Sharif, A., Hecking, M., de Vries, A. P., Porrini, E., Hornum, M., Rasoul-Rockenschaub, S., . . . Saemann, M. D. (2014). Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*, 14(9), 1992-2000. doi:10.1111/ajt.12850
- Shaw, K. T., Ho, A. M., Raghavan, A., Kim, J., Jain, J., Park, J., . . . Hogan, P. G. (1995). Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(24), 11205-11209.
- Shivaswamy, V., Boerner, B., & Larsen, J. (2016). Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*, 37(1), 37-61. doi:10.1210/er.2015-1084
- Soleimanpour, S. A., Crutchlow, M. F., Ferrari, A. M., Raum, J. C., Groff, D. N., Rankin, M. M., . . . Stoffers, D. A. (2010). Calcineurin signaling regulates human islet {beta}-cell survival. *J Biol Chem*, 285(51), 40050-40059. doi:10.1074/jbc.M110.154955
- Song, J. L., Gao, W., Zhong, Y., Yan, L. N., Yang, J. Y., Wen, T. F., . . . Yang, J. (2016). Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 22(6), 2133-2141. doi:10.3748/wjg.v22.i6.2133
- Song, J. L., Li, M., Yan, L. N., Yang, J. Y., Yang, J., & Jiang, L. (2018). Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation. *Int J Surg*, 51, 17-23. doi:10.1016/j.ijssu.2017.12.037
- Song, Y., Wang, L., Pittas, A. G., Del Gobbo, L. C., Zhang, C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2013). Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 36(5), 1422-1428. doi:10.2337/dc12-0962
- Spencer, S. J., & Tilbrook, A. (2011). The glucocorticoid contribution to obesity. *Stress*, 14(3), 233-246. doi:10.3109/10253890.2010.534831
- Starzl, T. E., Groth, C. G., Brettschneider, L., Penn, I., Fulginiti, V. A., Moon, J. B., . . . Porter, K. A. (1968). Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*, 168(3), 392-415.

- Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., Kuss, O. S., & Rathmann, W. (2016). The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 113(11), 177-182. doi:10.3238/arztebl.2016.0177
- Tamura, K., Fujimura, T., Tsutsumi, T., Nakamura, K., Ogawa, T., Atumaru, C., . . . et al. (1995). Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation*, 59(11), 1606-1613.
- Therneau, T., & Grambsch, P. (2000). *Modeling Survival Data: Extending The Cox Model* (Vol. 48).
- Van Laecke, S., Desideri, F., Geerts, A., Van Vlierberghe, H., Berrevoet, F., Rogiers, X., . . . Colle, I. (2010). Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transpl*, 16(11), 1278-1287. doi:10.1002/lt.22146
- Vidal, E., Torre-Cisneros, J., Blanes, M., Montejo, M., Cervera, C., Aguado, J. M., . . . Diseases, o. b. o. t. S. N. f. R. i. I. (2012). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant Infectious Disease*, 14(6), 595-603. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00744.x>
- Wahlstrom, H. E., Akimoto, R., Endres, D., Kolterman, O., & Moossa, A. R. (1992). Recovery and hypersecretion of insulin and reversal of insulin resistance after withdrawal of short-term cyclosporine treatment. *Transplantation*, 53(6), 1190-1195.
- Warram, J. H., Martin, B. C., Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., & Kahn, C. R. (1990). Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 113(12), 909-915.
- Watt, K. D., Pedersen, R. A., Kremers, W. K., Heimbach, J. K., & Charlton, M. R. (2010). Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*, 10(6), 1420-1427. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x
- Weinstein, S. P., Wilson, C. M., Pritsker, A., & Cushman, S. W. (1998). Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism*, 47(1), 3-6.
- Williams, T. (2015). Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *FP Essent*, 435, 24-29.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*, 11(11), 1185-1200. doi:10.7150/ijms.10001
- Xu, X., Ling, Q., He, Z. L., Gao, F., & Zheng, S. S. (2008). Post-transplant diabetes mellitus in liver transplantation: Hangzhou experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 7(5), 465-470.
- Yadav, A. D., Chang, Y. H., Aqel, B. A., Byrne, T. J., Chakkerla, H. A., Douglas, D. D., . . . Carey, E. J. (2013). New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database. *J Transplant*, 2013, 269096. doi:10.1155/2013/269096
- Yasuda, K., Hines, E., 3rd, & Kitabchi, A. E. (1982). Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, hydrocortisone,

and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 55(5), 910-915. doi:10.1210/jcem-55-5-910

Zakrzewska, K. E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss, O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B., & Rohner-Jeanrenaud, F. (1999). Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes*, 48(2), 365-370.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Innere Medizin IV unter Betreuung von PD Dr. med. Martina Guthoff durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr.med. Martina Guthoff und Dr. med. Julia Grottenthaler.

Sämtliche Datenerhebung wurde von mir unter Supervision von PD Dr. med. Martina Guthoff und Dr. med. Julia Grottenthaler durchgeführt.

Der überwiegende Anteil der statistischen Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach vorheriger Anleitung und Supervision durch Dr. med. Julia Grottenthaler und PD Dr. med. Martina Guthoff. Die mixed model Analyse wurde von Dr. med. Moritz Mahling durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der Ergebnisse sind Bestandteil des folgenden Manuskriptes, welches bereits veröffentlicht ist: Grottenthaler, J. M., et al. (2021). "Dynamics of glucose metabolism after liver transplantation: Prediabetes as a window of opportunity for patient survival and long-term kidney function." *Transpl Int*.

Tübingen, den 07.10.21

(Judith Füger)

8. Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse sind Bestandteil folgenden Manuskriptes:

Grottenthaler, J. M., et al. (2021). "Dynamics of glucose metabolism after liver transplantation: Prediabetes as a window of opportunity for patient survival and long-term kidney function." *Transpl Int*.

Danksagung

Zunächst einmal möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter PD Dr. med. Martina Guthoff bedanken für die Überlassung des Themas und besonders für die durchgängige liebe und immer hilfsbereite Unterstützung bei jeglichen Fragen zu Organisation, inhaltlichen Problemen und allem anderem.

Genauso herzlich möchte ich mich für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei jeglichen Belangen bei Dr. med. Julia Grottenthaler bedanken. Ich habe mich stets sehr gut bei euch aufgehoben gefühlt. Danke!

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der ganzen Zeit verständnisvoll und mit motivierenden und lieben Worten, besonders bei der Verschriftlichung der Arbeit unterstützt haben.

Lebenslauf

Zum Schutz der persönlichen Daten in der elektronischen Veröffentlichung entfernt.