

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

**Prävalenz von Diabetes mellitus und
Prädiabetes bei Patienten auf
der Warteliste für eine Nierentransplantation**

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

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

vorgelegt von

Vosseler geb. Wagner, Dorothea Annette Margarethe

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. Heyne
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. R. Ladurner

Tag der Disputation: 28.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Diabetes mellitus	2
1.1.1 Diagnosekriterien Diabetes mellitus	2
1.2 Prädiabetes	3
1.2.1 Diagnosekriterien Prädiabetes	3
1.2.2 Prävalenz von Prädiabetes	4
1.2.3 Inzidenz von Diabetes mellitus bei bestehendem Prädiabetes	4
1.3 Terminale Niereninsuffizienz	5
1.3.1 Prävalenz von terminaler Niereninsuffizienz	5
1.3.2 Nierentransplantation in Zahlen	5
1.3.3 Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Niereninsuffizienz	6
1.4 Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM)	7
1.4.1 Diagnosekriterien Posttransplantationsdiabetes mellitus	8
1.4.2 Pathomechanismus von Posttransplantationsdiabetes mellitus	8
1.4.3 Risikofaktoren für einen Posttransplantationsdiabetes mellitus	9
1.5 Ziel der Untersuchung	10
2. Material und Methoden	11
2.1 Untersuchungsaufbau und Patienten	11
2.1.1 Teilnahmevoraussetzung und Ausschlusskriterien	11
2.2 Untersuchungsablauf	12
2.3 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)	13
2.3.1 Ausschlusskriterien für die Durchführung eines OGTT	13
2.4 Material	13
2.4.1 Oraler Glukosetoleranztest	13
2.5 Analytik	14
2.5.1 Glukose POCT (Point of Care Testing)	14
2.5.2 Plasmaglukose	14
2.5.3 Insulin	14
2.5.4 HbA1c	14
2.6 Berechnungen	14

2.6.1	Body - Mass - Index (BMI)	14
2.7	Insulinsensitivität und Insulinsekretion	15
2.7.1	Insulinsensitivität: HOMA - Index	15
2.7.2	Insulinsensitivität: Matsuda Index	15
2.7.3	Insulinsekretion: Insulinogenic Index	16
2.7.4	Disposition Index IGI	16
2.8	Statistische Auswertung	17
3.	Ergebnisse	18
3.1	Deskription des Patientenkollektivs	18
3.1.1	Allgemeine Deskription	18
3.1.2	Basale metabolische Parameter	19
3.2	Glukosemetabolismus der Patienten	20
3.2.1	Prävalenz von Diabetes mellitus	20
3.2.2	Prävalenz von Prädiabetes	20
3.3	Metabolische Phänotypisierung der Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus	22
3.3.1	Insulinsensitivität: HOMA - Index	22
3.3.2	Insulinsensitivität: Matsuda Index	23
3.3.3	Insulinsekretion: Insulinogenic Index	24
3.3.4	Disposition Index IGI	25
3.4	Metabolische Phänotypisierung von Patienten mit Prädiabetes im Vergleich zu Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel	26
3.4.1	Insulinsensitivität: HOMA - Index	26
3.4.2	Insulinsensitivität: Matsuda Index	27
3.4.3	Insulinsekretion: Insulinogenic Index	28
3.4.4	Disposition Index IGI	29
3.5	Individuelle Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus	30
3.6	Klinische Risikostratifizierung	31
3.6.1	Body - Mass - Index (BMI)	31
3.6.2	Alter	31
3.7	Unterschiede von Hämodialyse versus Peritonealdialyse	33

4. Diskussion	34
5. Zusammenfassung.....	41
6. Anhang	43
6.1 Patientenfragebogen.....	43
7. Literaturverzeichnis	47
8. Abbildungsverzeichnis	57
9. Tabellenverzeichnis	58
10. Erklärung zum Eigenanteil	59
11. Danksagung.....	60

Abkürzungsverzeichnis

2h - PG	2 Stunden Plasmaglukosewert nach OGTT
ADA	American Diabetes Association
AP	Alkalische Phosphatase
APD	automatisierte Peritonealdialyse
AR	Akute Abstoßungsreaktion (Englisch: Acute rejection)
AUC	Area under the curve
BMI	Body - Mass - Index
ca.	circa
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CNI	Calcineurininhibitor
CSA	Ciclosporin A
CRP	C - reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DI ₀	Disposition index IGI
DM	Diabetes mellitus
DPP - 4	Dipeptidylpeptidase 4
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FA	Familienanamnese
FPG	Nüchternplasmaglukose (Englisch: Fasting Plasma Glucose)
FPI	Nüchterninsulin (Englisch: Fasting Plasma Insulin)
g	Gramm
GGT	Gamma - Glutamyltransferase
GLP - 1	Glukagon - like - Peptide 1
GPT	Glutamat - Pyruvat - Transaminase
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostatis Model Assessment

IFG	eingeschränkte / gestörte Nüchtern glukose (Englisch: Impaired Fasting Glucose)
IGI	Insulinogenic Index
IGT	eingeschränkte / gestörte Glukosetoleranz (Englisch: Impaired Glucose Tolerance)
iIFG	isoliert eingeschränkte / gestörte Nüchtern glukose (Englisch: isolated Impaired Fasting Glucose)
iIGT	isoliert eingeschränkte / gestörte Glukosetoleranz (Englisch: isolated Impaired Glucose Tolerance)
ISI	Insulin Sensitivity Index
K	Kidney (Niere)
Kap	Kapitel
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
li	Links
ml	Milliliter
NaCl	Natriumchlorid
NGT	Normale Glukosetoleranz
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation
NODM	New Onset Diabetes Mellitus
OA	Oberarm
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
Pat.	Patient
PD	Peritonealdialyse
POCT	Point of Care Testing
PTDM	Posttransplantationsdiabetes mellitus
PVK	Peripherer Venenverweilkatheter
re	Rechts
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Relatives Risiko
SPK	Simultaneous pancreas-kidney (Simultane Nierenpankreas - (Transplantation))

SNP	Single Nucleotide Polymorphism
Tx	Transplantation
UA	Unterarm

1. Einleitung

In industrialisierten Ländern gilt der Diabetes mellitus als die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz [U.S. Renal Data System, 2013a]. Knapp 45 % der Dialyseneuzugänge in den USA sind durch Diabetes mellitus bedingt [U.S. Renal Data System, 2013b]. Die beste Therapie für geeignete Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität ist die Nierentransplantation [Eggers, 1988, Neipp et al., 2006, Patibandla et al., 2012]. Der Zugang zur Transplantation wird aber häufig limitiert durch kardiovaskuläre Komorbiditäten bei einem bestehenden Diabetes mellitus [Patibandla et al., 2012]. Nach einer Transplantation schränkt außerdem ein Diabetes mellitus die Lebenserwartung und das Transplantatüberleben ein und geht gehäuft mit Komplikationen wie einer Abstoßungsreaktion oder einer verzögerten initialen Transplantatfunktion einher [Einollahi et al., 2008]. Ebenso entscheidend ist ein nach Transplantation neu auftretender Posttransplantationsdiabetes mellitus [American Diabetes Association, 2014a], da dieser sowohl ein Prognosefaktor für die Lebenserwartung als auch für das Transplantatüberleben ist [Joss et al., 2007]. Der Posttransplantationsdiabetes mellitus bedingt viele der kardiovaskulären Todesfälle nach Transplantation („death with functioning graft“), wobei die Prävalenzdaten von 38 % [Ojo et al., 2000] bis zu 53 % reichen [Lindholm et al., 1995] [Sarnak et al., 2003].

Nicht alle Dialysepatienten sind für eine Nierentransplantation geeignet oder wünschen auch eine solche. Patienten, die gravierende Begleiterkrankungen haben, kommen nicht in Frage für eine Transplantation. Deshalb ist das Kollektiv der Patienten, die für eine Nierentransplantation gelistet werden, eine Positivselektion. Bisher gibt es nur wenige Daten, die zeigen, wie hoch die Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten ist, die auf der Warteliste für eine Nierentransplantation bereits einen Diabetes mellitus oder einen Prädiabetes haben. Es gibt bis dato nur eine veröffentlichte Arbeit, die die Prävalenz von Diabetes mellitus in einem reinen Dialysekollektiv in Deutschland beschreibt [Kraemer et al., 2011].

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselstörung, die durch den Leitbefund der chronischen Hyperglykämie gekennzeichnet ist und mit einem Insulinsekretionsdefizit und / oder einer Insulinresistenz einhergeht [Kerner W, 2013]. Diabetes mellitus bezeichnet eine Erkrankung, bei der es sowohl zu einer Hyperglykämie und zu einer Glukosurie kommt, als auch eine Störung von Kohlenhydrat, Fett- und Eiweißstoffwechsel vorliegt [Häring, 2011].

Die Prävalenz von Diabetes mellitus in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung in Deutschland liegt bei 9 % und es wurde bei 5,98 Millionen erwachsenen Deutschen ein Diabetes mellitus diagnostiziert [Robert Koch-Institut, 2011].

1.1.1 Diagnosekriterien Diabetes mellitus

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der American Diabetes Association (ADA) liegt ein Diabetes mellitus vor, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft [Kerner W, 2013, American Diabetes Association, 2014a]:

Tabelle 1: Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus

Modifiziert nach [American Diabetes Association, 2014a]

(HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c, OGTT: Orale Glukosetoleranztest)

HbA1c	≥ 6,5 %	(≥ 48 mmol / mol)
Nüchternplasmaglukose	≥ 126 mg / dl	(≥ 7,0 mmol / l)
Gelegenheits - Plasmaglukose	≥ 200 mg / dl	(≥ 11,1 mmol / l)
OGTT - 2 - h - Wert im venösen Plasma	≥ 200 mg / dl	(≥ 11,1 mmol / l)

1.2 Prädiabetes

Wenn die Kriterien für einen Diabetes mellitus nicht erfüllt sind, kann dennoch eine Glukosestoffwechselstörung im Sinne eines Prädiabetes bestehen. Prädiabetes wird als ein Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus gewertet [Tabak et al., 2012] und geht mit einem 20 % höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel einher [Faerch et al., 2014]. Diese Diabetes mellitus - Vorstufe kann als eingeschränkte / gestörte Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose (IFG)), als eingeschränkte / gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance (IGT)) im OGTT und / oder als erhöhter HbA1c vorliegen. IFG und IGT treten bei Patienten mit Adipositas, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie gehäuft auf [American Diabetes Association, 2014b]. Als stärkster Prädiktor für die Entwicklung eines nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 wird die eingeschränkte Glukosetoleranz gewertet [Nijpels, 1998].

1.2.1 Diagnosekriterien Prädiabetes

Nach den Diagnose - Kriterien der DDG und der ADA liegt bei Nüchternblutzuckerwerten zwischen 100 - 125 mg / dl eine eingeschränkte Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose) vor [Kerner W, 2013, American Diabetes Association, 2014b]. Eine eingeschränkte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance) ist definiert als 2 - h - Wert im OGTT von 140 - 199 mg / dl [American Diabetes Association, 2014b]. Die Vorstufen von Diabetes mellitus können als isolated IFG (iIFG), isolated IGT (iIGT) oder kombiniert auftreten [Kim and Reaven, 2008]. Ebenso gilt ein HbA1c von 5,7 - 6,4 % als Prädiabetes [American Diabetes Association, 2014a].

Tabelle 2: Diagnosekriterien für einen Prädiabetes

Modifiziert nach [American Diabetes Association, 2014a] (IFG: eingeschränkte Nüchternglukose, IGT: eingeschränkte Glukosetoleranz, HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c)

IFG	100 - 125 mg / dl
IGT	140 - 199 mg / dl
HbA1c	5,7 - 6,4 %

1.2.2 Prävalenz von Prädiabetes

Weltweit steigt die Prävalenz von Prädiabetes [International Diabetes Federation, 2013]. In England wird eine zunehmende Prävalenz von Prädiabetes bei 35,5 % für das Jahr 2011 im Vergleich zu 11,6 % im Jahre 2003 angegeben [Mainous et al., 2014]. Auch in den USA steigt die Prävalenz und die Zahlen liegen in derselben Größenordnung, d.h. bei 36 % in den Jahren 2007 - 2010 [Bullard et al., 2013].

Laut IDF Atlas liegt die Prävalenz von IGT bei 9,2 % in Europa und 8,98 % in Deutschland, wobei die Prävalenz von IGT nicht auf die absolute Prävalenz des Prädiabetes schließen lässt, weil das Vorhandensein einer IFG und ein erhöhter HbA1c nicht berücksichtigt werden [International Diabetes Federation, 2013].

1.2.3 Inzidenz von Diabetes mellitus bei bestehendem Prädiabetes

In der HOORN - Studie wurde gezeigt, dass die kumulative Inzidenz in zwei Jahren für einen Diabetes mellitus bei Patienten mit einem normalen Glukosestoffwechsel bei 4,5 % lag. Im Vergleich dazu bezifferte sich die Inzidenz bei Patienten, die sowohl eine IFG als auch eine IGT hatten, bei 64,5 %. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Dauer der Nachbeobachtung betrug die Inzidenz eines Diabetes mellitus 10 % für eine isolierte IFG, 10,9 % für eine isolierte IGT und 39,5 % für eine kombinierte IFG und IGT [de Vegt et al., 2001]. In einer Arbeit von Gerstein et al. lag die Einjahresinzidenz für Diabetes mellitus bei 5 - 10 % beim Vorliegen einer IGT oder IFG. Patienten, die sowohl eine IGT als auch eine IFG aufwiesen, hatten eine Einjahresinzidenz von 12,13 % [Gerstein et al., 2007].

1.3 Terminale Niereninsuffizienz

Wie bereits erwähnt ist die Nierentransplantation für geeignete Patienten die beste Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität [Eggers, 1988, Neipp et al., 2006, Patibandla et al., 2012]. Je länger ein Patient von einem Dialyseverfahren abhängig ist, insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus, desto stärker wird das weitere Überleben des Patienten limitiert [Wolfe et al., 1999, Goldfarb-Rumyantzev et al., 2005, Locatelli et al., 2004, Meier-Kriesche and Kaplan, 2002, Becker et al., 2006].

1.3.1 Prävalenz von terminaler Niereninsuffizienz

Im Jahresbericht 2006 / 2007 über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland wird berichtet, dass 66.508 Patienten dialysepflichtig sind, und die Prävalenz der Dialysepatienten wird mit 808 pro Million Einwohner angegeben [QuaSi Niere et al., 2008]. Da das Register zwischenzeitlich eingestellt wurde, liegen für Deutschland keine aktuelleren Zahlen vor.

Die Prävalenz von terminaler Niereninsuffizienz in den USA im Stadium 5 (CKD 5, GFR \leq 15 ml / min) wird mit 300.000, entsprechend 0,2 % der erwachsenen Bevölkerung, beziffert [Coresh et al., 2003]. Die terminale Niereninsuffizienz ist bei knapp einem Drittel (28 %) der Patienten durch einen Diabetes mellitus verursacht [QuaSi Niere et al., 2008].

1.3.2 Nierentransplantation in Zahlen

Laut des Jahresberichtes 2014 der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) wurden im Jahr 2014 2128 Nieren in Deutschland transplantiert, von 1963 bis 2014 insgesamt 78.100 [Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2014]. Im Jahr 2014 standen 7961 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Es gab 3096 Anmeldungen für eine Nierentransplantation, davon 2647 Neuanmeldungen und 449 Anmeldungen für eine erneute Transplantation [Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2014].

1.3.3 Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Niereninsuffizienz

Bei niereninsuffizienten Patienten ergeben sich Einschränkungen im Glukosemetabolismus, da normalerweise ca. 25 % der Glukoneogenese renal erfolgt [Stumvoll, 1998]. Ebenfalls ist die Insulinclearance verändert, da Insulin auch durch die Niere abgebaut wird [Rabkin et al., 1984]. In einem reinen Dialysepatientenkollektiv konnten Krämer et al. zeigen, dass die unerkannte Prävalenz von Diabetes mellitus deutlich höher liegt als angenommen. 38,4 % der Patienten hatten einen bereits bekannten Diabetes mellitus. Bei den restlichen Patienten wurde bei 9,4 % ein manifester Diabetes mellitus und bei 31,2 % ein Prädiabetes neu diagnostiziert [Kraemer et al., 2011].

1.4 Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM)

Der Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) stellt eine ernsthafte Komplikation nach einer Organtransplantation dar und gilt als unabhängiger und aussagekräftiger Prädiktor für Transplantatversagen und kardiovaskuläre Mortalität [Balla and Chobanian, 2009]. Cole et al. konnten zeigen, dass PTDM mit einem vergleichbaren Risiko für einen Transplantatverlust wie eine akute Abstoßungsreaktion einhergeht (siehe Abbildung 1) [Cole et al., 2008]. Außerdem hat der Posttransplantationsdiabetes mellitus einen großen Einfluss auf die Gesundheitskosten und die Lebensqualität der Patienten [Chakkerla et al., 2011].

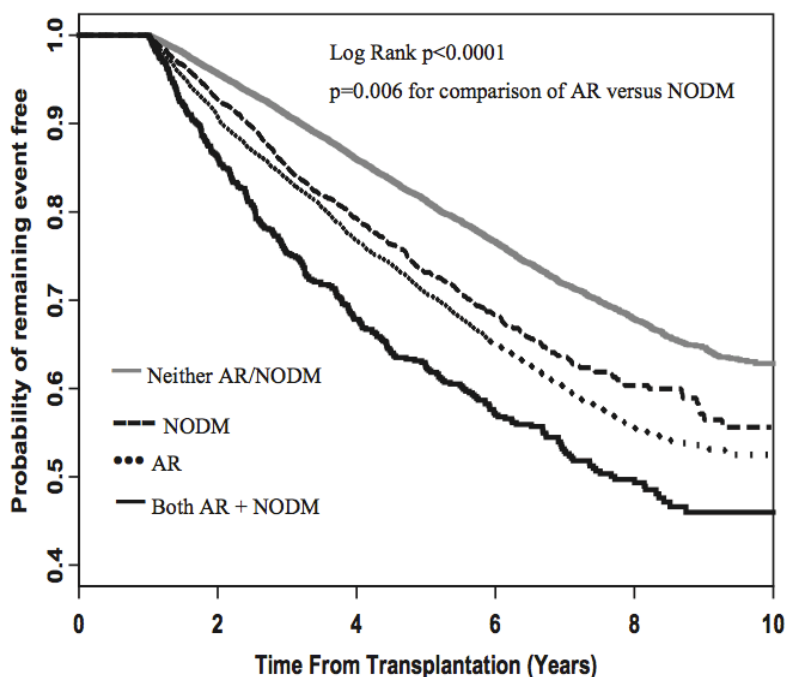


Abbildung 1: Dauer bis Transplantatverlust durch unterschiedliche Ursachen

Nach [Cole et al., 2008] (AR: akute Abstoßungsreaktion, NODM: Posttransplantationsdiabetes mellitus) Abdruck mit Genehmigung der American Society of Nephrology

Die Autoren einer aktuellen Publikation empfehlen, die Bezeichnung Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) dem lang geführten Terminus New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) vorzuziehen, weil der Begriff NODAT suggeriert, dass der Diabetes mellitus vor der Transplantation noch nicht bestand [Sharif et al., 2014] und dieser häufig nicht bekannt war zum Zeitpunkt der Transplantation.

1.4.1 Diagnosekriterien Posttransplantationsdiabetes mellitus

Für die Diagnosestellung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus wurden in der Vergangenheit nicht immer einheitliche Kriterien herangezogen und diese wurden kontrovers diskutiert. Dies ist als ein Grund für große Schwankungen in der Angabe der Prävalenz von PTDM anzusehen. Heute gelten für die Diagnosestellung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus die gleichen Kriterien wie für einen Diabetes mellitus [Davidson et al., 2003, Wilkinson et al., 2005, American Diabetes Association, 2014b, American Diabetes Association, 2014a].

Nach Anraten des neuesten Expertentreffens sollte eine vorübergehende Hyperglykämie direkt nach Transplantation nicht als Posttransplantationsdiabetes mellitus diagnostiziert werden, sondern erst beim Auftreten unter stabiler Immunsuppression mit gleichbleibender Nierenfunktion und ohne Infektion [Sharif et al., 2014].

Wenn auch die Angaben zu den Inzidenzraten eines Posttransplantationsdiabetes mellitus schwanken, scheint die Inzidenz im ersten Jahr nach Transplantation am höchsten zu sein [Kasiske et al., 2003, Woodward et al., 2003].

1.4.2 Pathomechanismus von Posttransplantationsdiabetes mellitus

Der Pathomechanismus von PTDM ist bisher nicht vollständig erforscht, die vorherrschende Ursache scheint aber eine eingeschränkte Sekretionsfähigkeit der Betazellen des Pankreas und weniger eine eingeschränkte Insulinsensitivität zu sein [Hecking et al., 2013, McCaughan et al., 2013, Nam et al., 2001, Hjelmessaeth et al., 2002]. Auch findet man bei Patienten mit PTDM einen Teil der gleichen Risikogene, die in der β - Zellfunktion involviert und mit einem Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind [Kurzawski et al., 2012, McCaughan et al., 2013]. In einer Studie wurden 26 Einzelnukleotid - Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) in Verbindung mit der Entstehung eines PTDM gebracht [McCaughan et al., 2013].

1.4.3 Risikofaktoren für einen Posttransplantationsdiabetes mellitus

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus gelten:

- Adipositas [Cosio et al., 2001, Wauters et al., 2012]
- Alter [Cosio et al., 2001, Wauters et al., 2012]
- Geschlecht [Wauters et al., 2012]
- Ethnische Zugehörigkeit [Cosio et al., 2001]
- Hepatitis - C - Infektion [Fabrizi et al., 2005]
- CMV - Infektion [Hjelmsaeth et al., 2004]
- Immunsuppression [Nam et al., 2001, van Duijnhoven et al., 2001]
- Positive Familienanamnese für Diabetes mellitus [Hjelmsaeth et al., 1997]
- Prädiabetes [Cosio et al., 2005, American Diabetes Association, 2014a]

1.5 Ziel der Untersuchung

Das Hauptziel der Untersuchung besteht darin, die Prävalenz von Diabetes mellitus und Prädiabetes bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu ermitteln.

Ein weiteres Ziel ist es, eine Risikostratifizierung durchzuführen, um ein mögliches PTDM - Risiko bei Patienten bereits vor Transplantation identifizieren zu können und um perspektivisch durch gezielte Interventionen die Ergebnisse hinsichtlich Transplantatüberleben und Glukosestoffwechseleinstellung zu verbessern.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsaufbau und Patienten

Die Datenerhebung fand im Rahmen einer routinemäßigen Untersuchung von Patienten auf der Warteliste statt, die für eine Nierentransplantation bei Eurotransplant aktiv am Transplantationszentrum Tübingen gelistet sind. Vorab erfolgte eine mündliche und schriftliche Information der Patienten, die ihre schriftliche Einverständniserklärung abgaben, dass die im Rahmen der Wartelistenuntersuchung erhobenen Daten für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden dürften. Den Patienten wurde zugesichert, dass sie jederzeit ohne Angabe von Gründen die Einwilligung für die Verarbeitung ihrer Daten zurückziehen könnten. Die medizinische Ethikkommission der Universität Tübingen hat das Protokoll der Datenerhebung (631 / 2012BO2) geprüft und positiv beschieden.

2.1.1 Teilnahmevoraussetzung und Ausschlusskriterien

Voraussetzung, um in die Untersuchung eingeschlossen zu werden, war eine aktive Listung für eine Nierentransplantation bei Eurotransplant mit dem Status transplantabel („T“).

Weiterhin war die Einwilligung der Patienten für die Verwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke als Einschlusskriterium erforderlich.

Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die Datenerhebung war die fehlende Einverständniserklärung und die fehlende Nahrungskarenz eines Patienten am Untersuchungstag.

2.2 Untersuchungsablauf

Der Besuch der Patienten in der Transplantationsambulanz erfolgte morgens nüchtern, ohne Medikamenteneinnahme oder vorheriges Rauchen, nach einer nächtlichen Nahrungskarenzphase. Hämodialysepatienten wurden an einem Nichtdialysetag untersucht. Patienten, die Peritonealdialyse durchführen, hatten zum Untersuchungszeitpunkt keine Dialyse - Lösung intraperitoneal.

Nach einer Basisblutentnahme (Blutbild, Elektrolyte, Harnsäure, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, CRP, GPT, AP, LDH, GGT, HbA1c) durch Anlage eines peripheren Venenverweilkatheters und einer Bestimmung der Nüchternglukose durch ein Point - Of - Care - Testing (POCT) - Gerät wurde der orale Glukosetoleranztest begonnen. Der Test wurde nur durchgeführt, wenn der POCT - Glukose - Wert unter 126 mg / dl lag. Zum Zeitpunkt 0 sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Beginn der Glukosebelastung wurden Insulin- und Glukoseproben entnommen. Nach 120 Minuten wurde nochmals ein POCT - Blutzuckertest durchgeführt und der Patient nahm eine kohlenhydrathaltige Nahrung mit mittlerem glykämischen Index (beispielsweise eine Butterbrezel) zu sich, um eine reflektorische Hypoglykämie zu vermeiden.

Neben dem OGTT und einer Urinuntersuchung bei vorhandener Restausscheidung (Urin - Status, Urin Eiweiß / g Kreatinin und Urin Albumin / g Kreatinin) wurde der Patient zur aktuellen Anamnese befragt, körperlich untersucht und füllte einen Fragebogen zu Risikofaktoren, der Dialysemodalität, Medikation und Vorerkrankungen (Anhang 6.1) aus.

Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurde kein OGTT durchgeführt, jedoch die Basisblutentnahme und das restliche Prozedere.

2.3 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der orale Glukosetoleranztest ist eine etablierte standardisierte Methode, um einen Diabetes mellitus zu diagnostizieren, auszuschließen oder Vorstufen des Diabetes mellitus wie einen Prädiabetes festzustellen [American Diabetes Association, 2014b].

Beim oralen Glukosetoleranztest wird dem nüchternen Patienten 75 g Glukose in 300 ml Flüssigkeit oral verabreicht. Diese Lösung soll der Patient innerhalb von mindestens drei bis maximal fünf Minuten in kleinen Schlucken trinken.

2.3.1 Ausschlusskriterien für die Durchführung eines OGTT

- ein bekannter Diabetes mellitus
- Nüchternblutzuckerwert ≥ 126 mg / dl, da dies Diagnosekriterium eines Diabetes mellitus ist

2.4 Material

2.4.1 Oraler Glukosetoleranztest

Glukoselösung: Präparat: Accu - Chek® Dextrose O.G.T.
Hersteller: Roche Pharma AG, Grenzach - Wyhlen

Kochsalzlösung: Präparat: NaCl - Lösung 0,9 %
Hersteller: Fresenius, Bad Homburg
Zweck: Spülen des peripheren Venenkatheters und
Abziehen von Blut vor Folgeblutentnahmen

2.5 Analytik

2.5.1 Glukose POCT (Point of Care Testing)

Gerät: HemoCue® Glucose 201 DM RT

Methode: Absorptionsphotometrie

Material: venöses Vollblut (EDTA)

2.5.2 Plasmaglukose

Gerät: ADVIA 1800 clinical chemistry analyzer

Methode: Hexokinasemethode

Material: venöses Vollblut (Natriumfluorid)

2.5.3 Insulin

Gerät: ADVIA Centaur chemiluminescent immunoassay system
(Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland)

Methode: Immunassay

Material: Serum

2.5.4 HbA1c

Gerät: Tosoh 11c 2.2 HLC - 723, Tokyo Japan

Methode: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Material: venöses Vollblut (EDTA)

2.6 Berechnungen

2.6.1 Body - Mass - Index (BMI)

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

2.7 Insulinsensitivität und Insulinsekretion

2.7.1 Insulinsensitivität: HOMA - Index

Homeostatis model of assessment for insulin resistance (HOMA - IR): Mit diesem Modell kann die Insulinresistenz und Betazellfunktion anhand der Nüchtern glukose und des Nüchterninsulins bestimmt werden [Matthews et al., 1985, Singh and Saxena, 2010]. Je größer die Zahl im HOMA - IR - Index ist, desto niedriger ist die Sensitivität. Der HOMA - IR - Index wie auch die anderen Indizes werden als Absolutwerte (Arbitrary units) angegeben.

$$HOMA - IR = \frac{FPG \text{ (mmol/l)} \times FPI \text{ (}\mu\text{U/l)}}{22,5}$$

(FPG: Nüchtern glukose, FPI: Nüchterninsulin)

2.7.2 Insulinsensitivität: Matsuda Index

Der Matsuda Index gehört zu den Surrogat - Parametern, um die Insulinsensitivität unter dynamischen Bedingungen im OGTT abzuschätzen. Mit diesem Index wird die Insulinsensitivität von Leber und Muskulatur mit der Nüchtern glukose und dem Nüchterninsulin sowie mit dem Durchschnitt von Glukose und Insulin während des OGTT (0, 30, 60, 90, 120 min) berechnet [Matsuda and DeFronzo, 1999, Häring, 2011]. Der Matsuda ISI verhält sich reziprok zum HOMA - IR - Index, je kleiner der Zahlenwert, desto geringer ist die Insulinsensitivität.

$$ISI(Matsuda) = \frac{10000}{\sqrt{(FPG \times FPI) \times (\text{mean OGTT glucose concentration} \times \text{mean OGTT insulin concentration})}}$$

(FPG: Nüchtern glukose, FPI: Nüchterninsulin, ISI: Insulin Sensitivity Index, OGTT: Orale Glukosetoleranztest)

2.7.3 Insulinsekretion: Insulinogenic Index

Der Insulinogenic Index (IGI) ist ein häufig genutztes Messinstrument, um die Betazellfunktion (first phase insulin response) nach einer Glukosebelastung zu ermitteln. Dieser Wert wird vom OGTT abgeleitet [Singh and Saxena, 2010].

$$IGI = \frac{\Delta \text{Insulin (0-30 min)} \left(\frac{\text{microunits}}{\text{ml}} \right)}{\Delta \text{Glukose (0-30 min)} \left(\frac{\text{mg}}{\text{Index}} \right)}$$

2.7.4 Disposition Index IGI

Der Disposition Index IGI (DI_0) setzt die Insulinsekretion (Insulinogenic Index) in Relation zur Insulinsensitivität (Matsuda Index).

$$\text{Disposition Index IGI} = \text{Insulinogenic Index} \times \text{Matsuda Index}$$

2.8 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationssystem Microsoft Excel und dem JMP 10.0 Statistikprogramm (SAS Institute Inc).

Die deskriptiven Daten sind als Median [Range, Max - Min] dargestellt.

Vor statistischer Analyse wurden nicht normalverteilte Parameter logarithmiert, um annähernd eine Normalverteilung zu erhalten. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Multivariate lineare Regressionsanalyse wurde nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI verwendet, um Faktoren, die den Glukosemetabolismus beeinflussen, zu identifizieren.

Für das Auftreten von Prädiabetes einzelner Gruppen wurde das relative Risiko (RR) berechnet. Eine Receiver Operating Characteristics (ROC) - Analyse (Grenzwertoptimierungskurve) wurde durchgeführt, um Cut - off - Werte zu bestimmen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskription des Patientenkollektivs

Für die Wartelistenuntersuchung wurden 148 Patienten angeschrieben, von denen während des Untersuchungszeitraums von Februar 2013 bis Dezember 2013 146 Patienten gescreent wurden. Zwei Patienten wurden nicht untersucht, da sie zwischenzeitlich transplantiert wurden. Acht Patienten mussten vor Datenauswertung wegen fehlender Nahrungskarenz am Untersuchungstag ausgeschlossen werden.

3.1.1 Allgemeine Deskription

In Tabelle 3 sind die Charakteristika der 138 eingeschlossenen Patienten aufgeführt. Die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 19 und 76 Jahre alt. Auf die Gesamtzahl entfielen 58 Frauen und 80 Männer. 114 waren Hämodialysepatienten (HD), 22 Peritonealdialysepatienten (PD), zwei Patienten waren im Rahmen einer kombinierten (Nieren - Tx - Pankreas - Tx) präemptiv gelistet, also vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit. Die Wartezeit der Patienten betrug 4,1 Jahre (Median). 109 Patienten waren für die erste Transplantation gelistet, 29 für eine zweite, dritte oder vierte Nierentransplantation.

Tabelle 3: Allgemeine Deskription des Patientenkollektivs

Nach [Guthoff et al., 2015] (Die Daten sind als Median [Range] angegeben. HD: Hämodialyse, PD: Peritonealdialyse, K: Kidney, SPK: Simultaneous Pancreas - Kidney, Tx: Transplantation)

Allgemein	
Geschlecht (weiblich / männlich)	58 / 80
Alter (Jahre)	51 [19 - 76]
Dialysemodalität (HD / PD / präemptiv)	114 / 22 / 2
Wartezeit (Jahre)	4,1 [0 - 13,3]
Gelistet für K - / SPK - Tx	132 / 6
Anzahl der Transplantation	
1.	109
2. oder mehr	29

3.1.2 Basale metabolische Parameter

49 Patienten hatten eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus. Zwei Patientinnen gaben anamnestisch einen Gestationsdiabetes mellitus an. Im untersuchten Kollektiv konnte ein leichtes Übergewicht mit einem medianen BMI von 25,6 kg / m² [16,7 - 38,2] gesehen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Metabolische Deskription des Patientenkollektivs

Nach [Guthoff et al., 2015] (Die Daten sind als Median [Range] angegeben, DM: Diabetes mellitus, BMI: Body - Mass - Index, FPG: Nüchtern glukose, HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c, LDL: Low Density Lipoprotein)

Metabolisch	
Positive Familienanamnese DM (n)	49
Gestationsdiabetes mellitus (n)	2
BMI (kg / m ²)	25,6 [16,7 - 38,2]
FPG (mg / dl)	88 [56 - 284]
HbA1c (%)	5,5 [4,3 - 8,6]
Gesamtcholesterin (mg / dl)	188 [81 - 347]
LDL Cholesterin (mg / dl)	86 [23 - 202]

3.2 Glukosemetabolismus der Patienten

3.2.1 Prävalenz von Diabetes mellitus

30 Patienten (22 %) wiesen einen bekannten vorbestehenden Diabetes mellitus auf. Davon hatten 14 Patienten einen Typ 1 Diabetes mellitus, von welchen 6 Patienten für eine kombinierte Nieren - Pankreastransplantation gelistet waren. Bei 16 Patienten war ein Typ 2 Diabetes mellitus bekannt.

Durch den oralen Glukosetoleranztest wurde bei vier Patienten (3 %) ein manifester Diabetes mellitus nach ADA Leitlinien neu diagnostiziert (Abbildung 2).

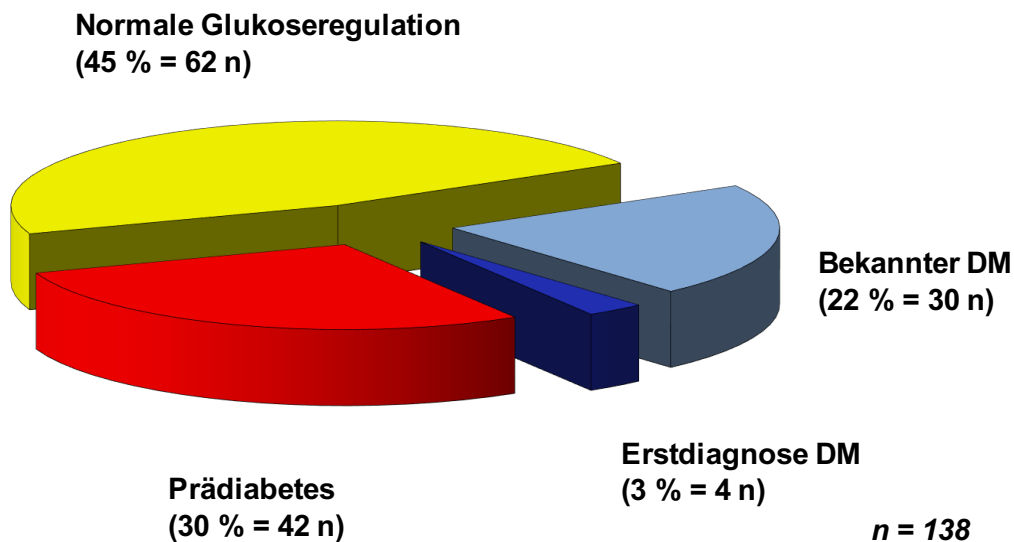


Abbildung 2: Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen

Modifiziert nach [Guthoff et al., 2015] (n: Anzahl, DM: Diabetes mellitus)

3.2.2 Prävalenz von Prädiabetes

Bei 42 Patienten (30 %) wurde ein Prädiabetes festgestellt, davon hatten 7 Patienten eine IFG, 20 Patienten eine IGT und 27 Patienten einen erhöhten HbA1c - Wert (Abbildung 3). In Tabelle 5 ist der Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Prädiabetes dargestellt.

ERGEBNISSE

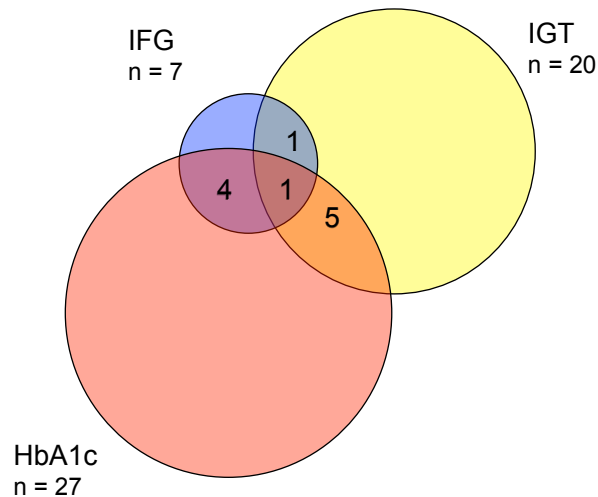


Abbildung 3: Venn - Diagramm

Modifiziert nach [Guthoff et al., 2015] (nicht maßstabsgetreue Darstellung, 10 Patienten wurden in zwei Kategorien gewertet, ein Patient wurde in allen drei Kategorien gewertet, n : Anzahl, HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c, IFG : eingeschränkte Nüchtern glukose, IGT : eingeschränkte Glukosetoleranz)

Tabelle 5: Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Prädiabetes

(Die Daten sind als Median [Range] angegeben, 10 Patienten wurden in zwei Kategorien gewertet, ein Patient wurde in allen drei Kategorien gewertet, n : Anzahl, FPG: Nüchtern glukose, 2h - PG: 2 Stunden Plasmaglukosewert nach OGTT (oraler Glukosetoleranztest), IFG: eingeschränkte Nüchtern glukose, IGT: eingeschränkte Glukosetoleranz, HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c)

	IFG	IGT	HbA1c 5,7 - 6,4 %
n	7	20	27
FPG (mg / dl)	103 [100 - 122]	90 [75 - 122]	88 [75 - 122]
2h - PG (mg / dl)	128 [109 - 174]	153 [141 - 194]	112 [54 - 187]
HbA1c (%)	5,8 [5,2 - 6,3]	5,5 [4,8 - 6,3]	5,8 [5,7 - 6,3]

In unserem Kollektiv wiesen 62 Patienten (45 %) einen normalen Glukosestoffwechsel auf. In der Summe hatte mehr als die Hälfte (55 %) der Patienten eine Störung im Glukosestoffwechsel, entweder einen manifesten Diabetes mellitus oder eine Vorstufe des Diabetes mellitus. Ein Drittel dieser Störungen war zuvor unbekannt gewesen.

3.3 Metabolische Phänotypisierung der Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus

Patienten ohne zuvor bekannten Diabetes mellitus wurden je nach Glukosemetabolismus in Gruppen unterteilt (Normaler Glukosemetabolismus = NGT, Prädiabetes = Prä - DM, Diabetes mellitus = DM), um so individuelle Unterschiede in der Pathophysiologie der einzelnen Gruppen zu identifizieren.

3.3.1 Insulinsensitivität: HOMA - Index

Patienten mit Störungen im Glukosemetabolismus (Diabetes mellitus oder Prädiabetes) zeigten eine erhöhte Insulinresistenz im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz (siehe Abbildung 4).

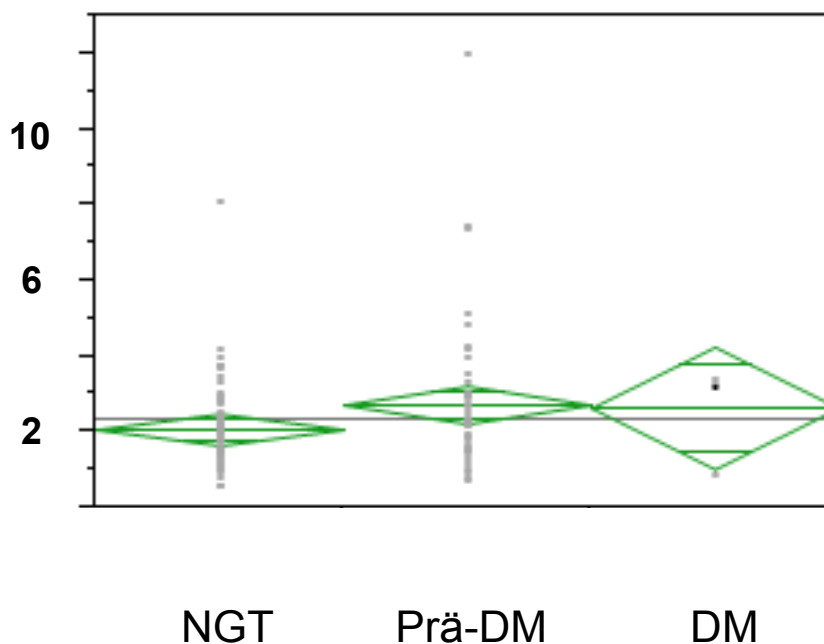


Abbildung 4: HOMA - IR

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, NGT: Normale Glukosetoleranz, Prä - DM: Prädiabetes, DM: Diabetes mellitus)

3.3.2 Insulinsensitivität: Matsuda Index

Beim Matsuda Index zeigte sich ebenso eine eingeschränkte dynamische Insulinsensitivität bei Patienten mit Glukosemetabolismusstörungen (siehe Abbildung 5).

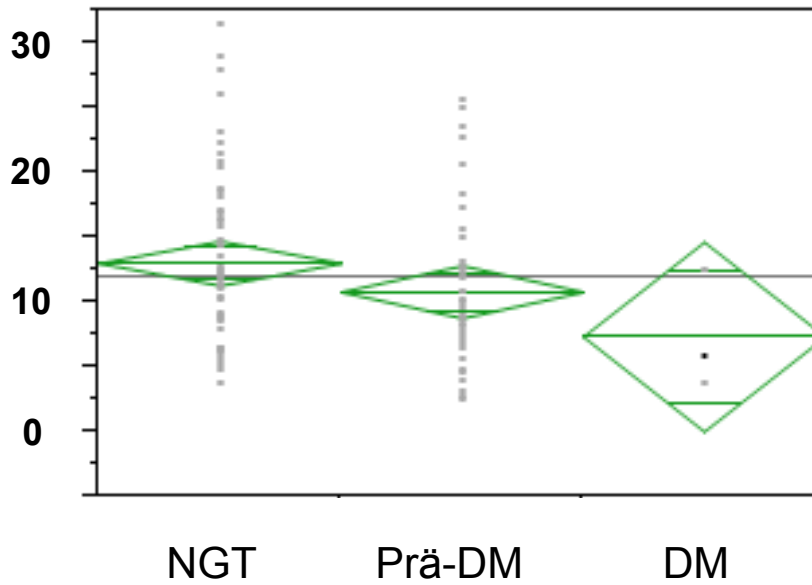


Abbildung 5: Matsuda ISI

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, NGT: Normale Glukosetoleranz, Prä - DM: Prädiabetes, DM: Diabetes mellitus)

3.3.3 Insulinsekretion: Insulinogenic Index

Der Insulinogenic Index zeigte eine verminderte Insulinsekretion bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes mellitus (siehe Abbildung 6).

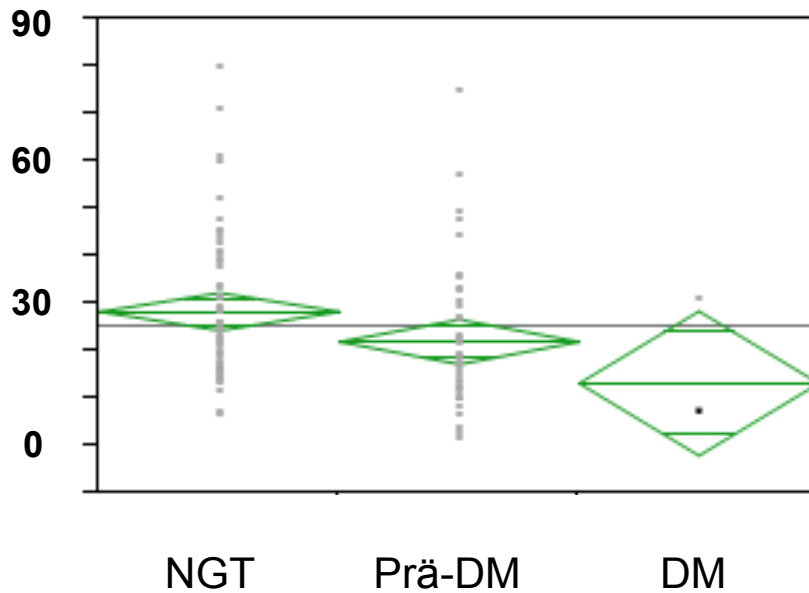


Abbildung 6: Insulinogenic Index

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, NGT: Normale Glukosetoleranz, Prä - DM: Prädiabetes, DM: Diabetes mellitus)

3.3.4 Disposition Index IGI

Der Disposition Index (Kap. 2.7.4) setzt die Insulinsekretion ins Verhältnis zur Insulinsensitivität (siehe Abbildung 7). Auch hier zeigte sich eine Einschränkung des Index bei einem Prädiabetes und speziell bei einem Diabetes mellitus.

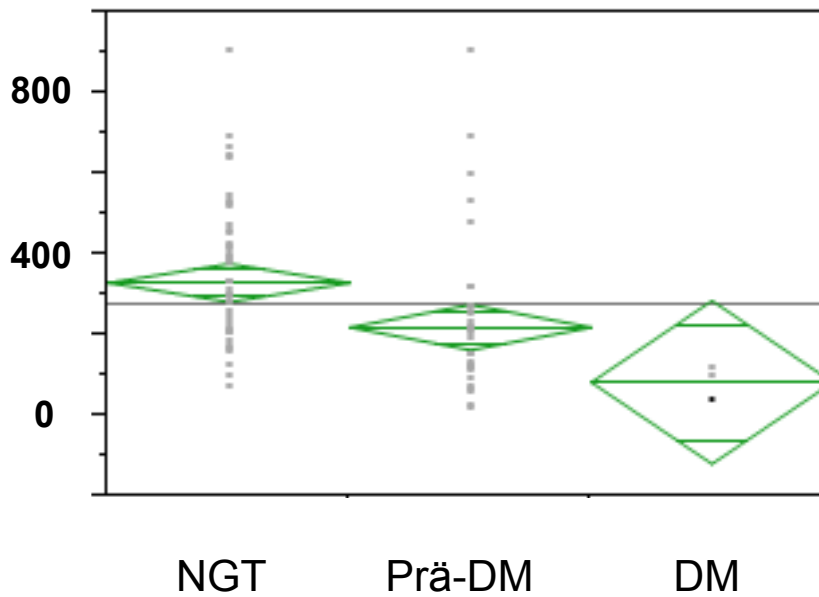


Abbildung 7: Disposition Index IGI

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, NGT: Normale Glukosetoleranz, Prä - DM: Prädiabetes, DM: Diabetes mellitus)

3.4 Metabolische Phänotypisierung von Patienten mit Prädiabetes im Vergleich zu Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel

Um Unterschiede innerhalb des Kollektivs der Patienten mit Prädiabetes ermitteln zu können, wurde dieses in separate Gruppen mit isoliert eingeschränkter Nüchtern glukose (iIFG), isoliert eingeschränkter Glukosetoleranz (iIGT) und kombinierter IFG / IGT unterteilt.

3.4.1 Insulinsensitivität: HOMA - Index

Bei der Berechnung der Insulinresistenz mit Hilfe des HOMA - Index (Kap. 2.7.1) zeigte sich, dass Patienten mit kombinierter IFG / IGT die größte Insulinresistenz aufwiesen ($p = 0,003$ nach Adjustierung für Alter, BMI und Geschlecht). Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz hatten die geringste Insulinresistenz. Insbesondere Patienten mit einer IFG hatten eine eingeschränkte Insulinsensitivität (Abbildung 8).

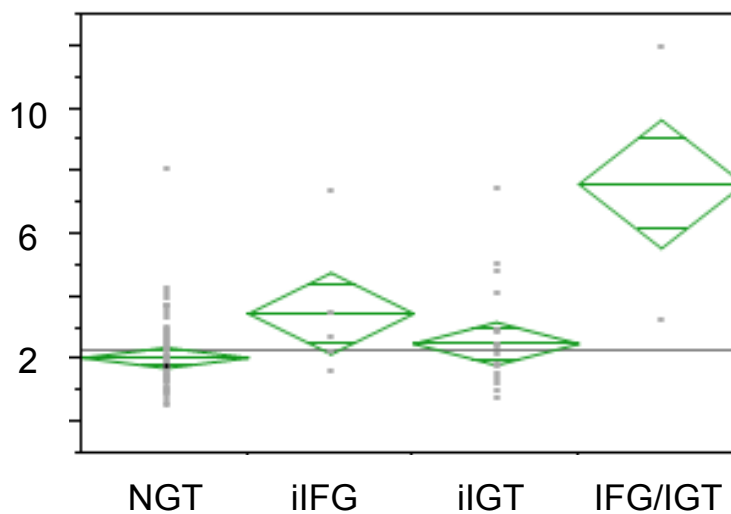


Abbildung 8: HOMA - IR

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, nicht adjustierte Varianzanalyse, NGT: Normale Glukosetoleranz, iIFG: isoliert eingeschränkte Nüchtern glukose, iIGT: isoliert eingeschränkte Glukosetoleranz, IFG / IGT: kombiniert eingeschränkte Nüchtern glukose / eingeschränkte Glukosetoleranz)

3.4.2 Insulinsensitivität: Matsuda Index

Beim Matsuda Index (Abbildung 9) ergab sich mit zunehmender Verschlechterung des Glukosestoffwechsels speziell bei IFG eine eingeschränkte Insulinsensitivität ($p = 0,009$ und nach Alter, BMI und Geschlecht adjustiert).

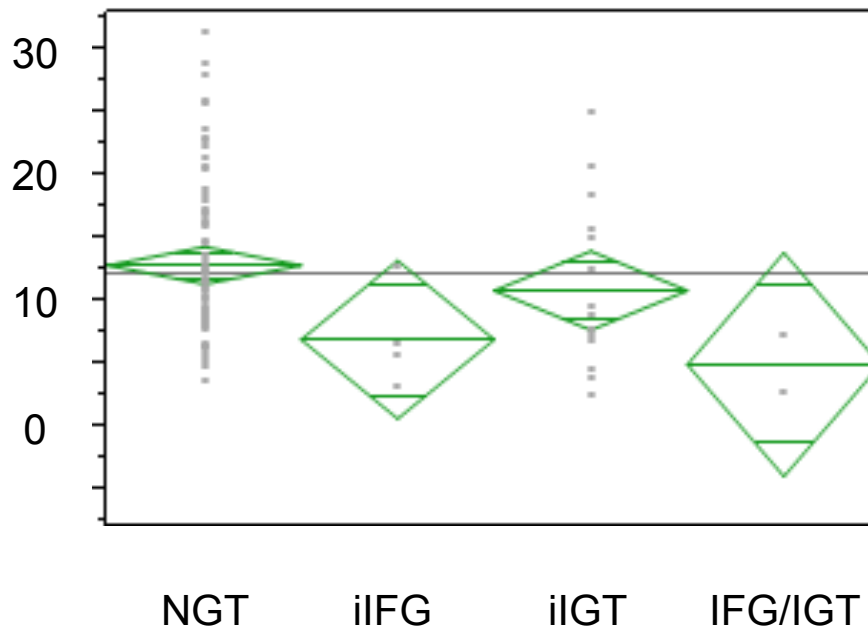


Abbildung 9: Matsuda ISI

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, nicht adjustierte Varianzanalyse, NGT: Normale Glukosetoleranz, iIFG: isoliert eingeschränkte Nüchternglukose, iIGT: isoliert eingeschränkte Glukosetoleranz, IFG / IGT: kombiniert eingeschränkte Nüchternglukose / eingeschränkte Glukosetoleranz)

3.4.3 Insulinsekretion: Insulinogenic Index

Es zeigte sich bei der Berechnung mit dem Insulinogenic Index (Kap. 2.7.3), dass die Gruppen sich signifikant unterschieden (nach Geschlecht, Alter und BMI adjustiert, $p = 0,02$).

Die höchste Insulinsekretion hatten Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz (NGT). Patienten mit einer iIFG oder einer iIGT wiesen eine Einschränkung der Insulinsekretion auf. Beim gleichzeitigen Vorliegen einer IGT und einer IFG war die Insulinsekretion am stärksten eingeschränkt (Abbildung 10).

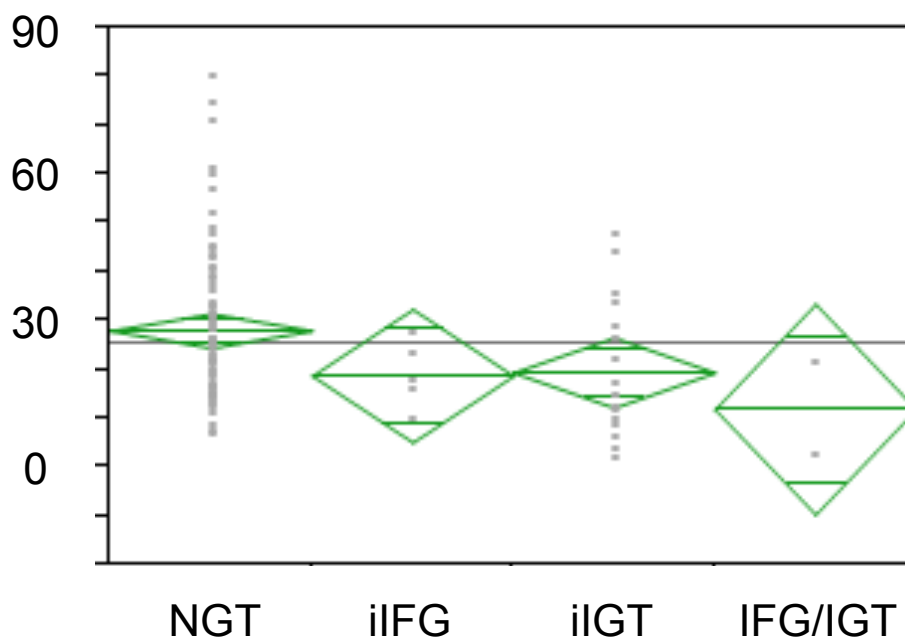


Abbildung 10: Insulinogenic Index

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, nicht adjustierte Varianzanalyse, NGT: Normale Glukosetoleranz, iIFG: isoliert eingeschränkte Nüchtern glukose, iIGT: isoliert eingeschränkte Glukosetoleranz, IFG / IGT: kombiniert eingeschränkte Nüchtern glukose / eingeschränkte Glukosetoleranz)

3.4.4 Disposition Index IGI

Der Disposition Index (Kap. 2.7.4), der die Insulinsekretion mit der Insulinsensitivität in Relation setzt, ist ein Indikator für das Gesamtrisiko, eine Glukosestoffwechselstörung zu entwickeln. Hier zeigte sich, dass iIFG, iIGT und besonders die Kombination aus IFG und IGT mit einer signifikanten Erniedrigung des Disposition Index einherging (Abbildung 11).

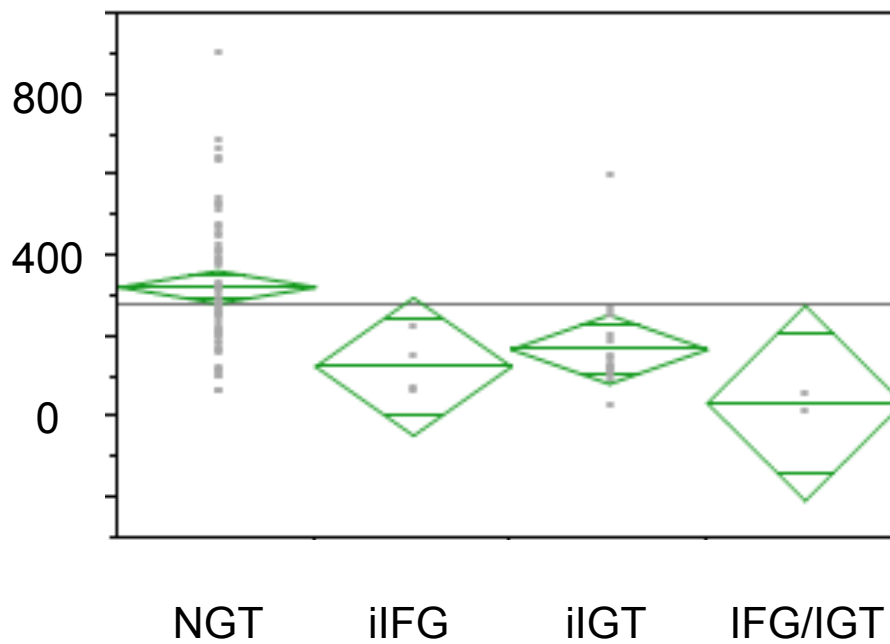


Abbildung 11: Disposition Index IGI

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung, nicht adjustierte Varianzanalyse, NGT: Normale Glukosetoleranz, iIFG: isoliert eingeschränkte Nüchternglukose, iIGT: isoliert eingeschränkte Glukosetoleranz, IFG / IGT: kombiniert eingeschränkte Nüchternglukose / eingeschränkte Glukosetoleranz)

3.5 Individuelle Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus

Zur Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 6). Hierbei zeigte sich in unserem Kollektiv, dass kein Einfluss des Geschlechts auf die Insulinsensitivität ($p = 0,29$) oder auf die Insulinsekretion ($p = 0,8$) bestand. Das Alter jedoch hatte einen signifikanten Einfluss auf die Insulinsekretion ($p = 0,0005$) und blieb auch signifikant, nachdem es mit der Insulinsensitivität in Relation gesetzt wurde (Disposition Index: $p = 0,003$). Den Matsuda Index beeinflusste das Alter nicht ($p = 0,54$).

Der Body - Mass - Index hatte einen signifikanten Einfluss auf die Insulinsensitivität ($p < 0,0001$). Bei erhöhtem BMI sank der Matsuda ISI, also nahm die Insulinsensitivität ab. Gleichzeitig wurde die eingeschränkte Insulinsensitivität durch gesteigerte Insulinsekretion ausgeglichen ($p = 0,045$), so dass in der Summe der Einfluss auf den Disposition Index nur gering war.

Weder eine positive Familienanamnese noch die Dialysemodalität, noch die Wartezeit hatten einen signifikanten Einfluss auf die Insulinsekretion oder -sensitivität ($p > 0,05$).

Tabelle 6: Individuelle Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus

Modifiziert nach [Guthoff et al., 2015] (Multivariate lineare Regressionsanalyse, p -Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant (*) angesehen, Matsuda ISI: Matsuda Index für Insulinsensitivität, IGI: Insulinogenic Index, BMI: Body - Mass - Index, FA: Familienanamnese, DM: Diabetes mellitus, Tx: Transplantation)

	<i>p</i>	Matsuda ISI	IGI	Disposition Index
Geschlecht		0,29	0,80	0,33
Alter		0,54	0,0005*	0,003*
BMI		<0,0001*	0,045*	0,04*
Pos. FA für DM		0,97	0,08	0,10
Dialysemodalität		0,30	0,89	0,56
Wartezeit		0,56	0,09	0,22
1. Tx vs. Re - Tx		0,96	0,18	0,18

3.6 Klinische Risikostratifizierung

3.6.1 Body - Mass - Index (BMI)

Ein erhöhter BMI schränkt die Insulinsensitivität ein - wie bereits in Kap. 3.5 beschrieben - und konnte als eigenständiger Risikofaktor für Störungen im Glukosestoffwechsel ausgemacht werden.

In der durchgeführten ROC - Analyse sagte der BMI mit einem Cut - off bei 22,3 kg / m² das Risiko für einen Prädiabetes voraus (Sensitivität 0,86, Spezifität 0,45, AUC 0,56). Bei Patienten, die einen größeren BMI als 22,3 kg/m² hatten, lag das relative Risiko (RR) für die Entstehung eines Prädiabetes bei 1,93 (Range: 0,97 - 3,85), was statistisch nicht signifikant ist. Dennoch war die Insulinsensitivität bei Patienten mit Prädiabetes und einem BMI \geq 22,3 kg / m² geringer als bei Patienten unterhalb des Cut - off (Matsuda ISI 10,17 \pm 6,02 vs. 14,74 \pm 6,25).

Bei der Insulinsekretion gab es keinen Unterschied ($p = 0,95$).

3.6.2 Alter

Insbesondere das Alter konnte als starker Risikofaktor für einen Prädiabetes identifiziert werden. Der optimale Cut - off des Alters für die Vorhersage eines Prädiabetes (siehe Abbildung 12) war 48 Jahre (ROC - Analyse: Sensitivität 0,78, Spezifität 0,55, AUC 0,70). Patienten, die 48 Jahre oder älter waren, hatten ein relatives Risiko (RR) von 2,59 (95 % Konfidenzintervall 1,38 - 4,83), einen Prädiabetes zu bekommen, im Vergleich zu Patienten, die jünger waren.

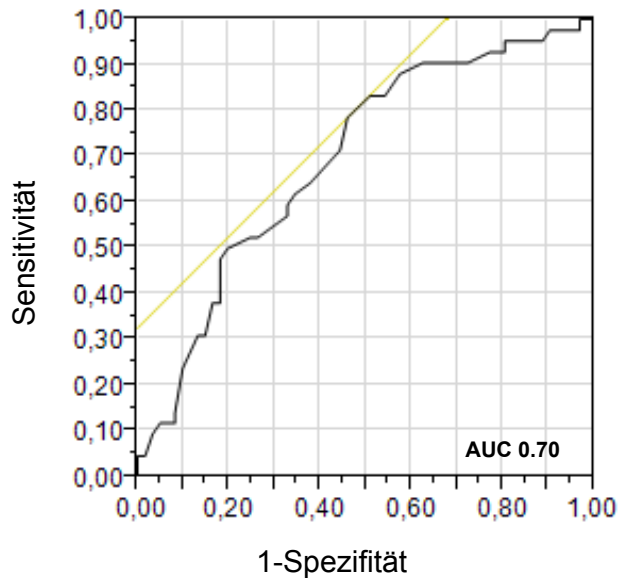


Abbildung 12: Einfluss des Alters auf die Prävalenz von Prädiabetes

Nach [Guthoff et al., 2015] (AUC: Area under the curve)

Passend zur Auswirkung des Alters auf die Insulinsekretion zeigte sich bei der Berechnung des Insulinogenic Index eine schlechtere Insulinsekretion bei Patienten, die oberhalb des Cut - off von 48 Jahren lagen, verglichen mit Patienten, die darunterlagen (IGI $19,78 \pm 11,57$ vs. $31,06 \pm 7,91$, $p = 0,35$ nach Adjustierung für BMI und Geschlecht (siehe Abbildung 13)). Beim Matsuda Index (Insulinsensitivität) zeigte sich kein Unterschied ($p = 0,55$).

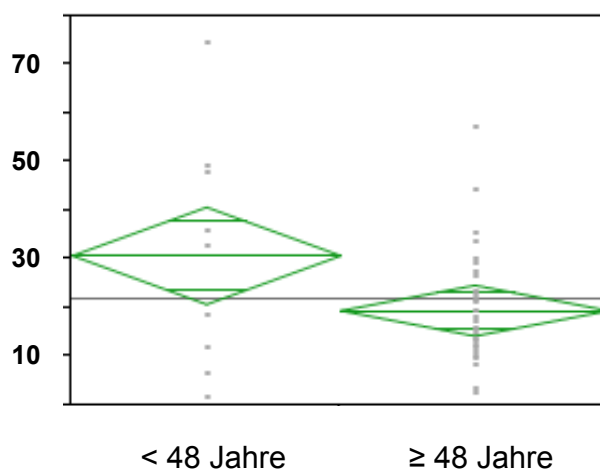


Abbildung 13: Insulinogenic Index

Nach [Guthoff et al., 2015] (deskriptive Darstellung)

3.7 Unterschiede von Hämodialyse versus Peritonealdialyse

Die Peritonealdialysepatienten wiesen insgesamt höhere Plasmanüchternblutzuckerwerte als die Hämodialysepatienten auf (Mittelwert: $89,8 \pm 10,0$ mg / dl vs. $85,6 \pm 8,7$ mg / dl, $p = 0,049$ nach Anpassung für Alter, BMI und Geschlecht). Bei den Peritonealdialysepatienten (PD) konnte bei 7 von 22 ein Prädiabetes (27 %) festgestellt werden und bei Hämodialysepatienten 34 von 114 (28 %), somit gab es hier keinen Unterschied zwischen den beiden Dialyseverfahren. Die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus wurde hingegen ausschließlich bei Patienten mit Hämodialyse (HD) gestellt. Für die postprandiale Glukosekonzentration oder für das HbA1c ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Des Weiteren ergab sich kein Unterschied zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse in Bezug auf den Matsuda ISI, Insulinogenic Index oder Disposition Index (bei allen $p > 0,05$ nach Adjustierung für Alter, BMI und Geschlecht).

4. Diskussion

Eine Störung im Glukosemetabolismus nach Transplantation gilt als eine ernsthafte Komplikation, da diese einen erheblich negativen Einfluss auf Patienten- und Transplantatüberleben hat [Werzowa et al., 2015]. Trotzdem ist das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes mellitus erst in den letzten Jahren in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchung gerückt. In unserem Kollektiv konnte eine hohe Prävalenz einer Störung im Glukosemetabolismus festgestellt werden. Außerdem konnten das Alter und ein erhöhter BMI als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines Prädiabetes gesichert werden. Im Folgenden sollen die Ergebnisse eingeordnet sowie mögliche Therapie- und Präventionsstrategien aufgezeigt werden.

Prävalenz und Risikostratifizierung

Ein Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die Prävalenz von Störungen im Glukosemetabolismus im vorliegenden Kollektiv bei 55 % lag. Bei 33 % der Patienten war diese Störung zuvor unbekannt und wurde durch den oralen Glukosetoleranztest und / oder einen erhöhten HbA1c - Wert neu diagnostiziert. Die Prävalenz war höher als erwartet und lag höher als in bislang publizierten Daten.

In einer Arbeit von Caillard et al. wurden 234 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation auf eine Glukosestoffwechselstörung untersucht. Hierbei wurde bei 18,5 % der Patienten eine Störung in der Blutzuckerregulation entdeckt, die zuvor nicht bekannt war [Caillard et al., 2011]. Allerdings verwendeten Caillard et al. nur eine IGT oder einen manifesten Diabetes mellitus als Diagnosekriterien und nicht wie in der für diese Arbeit durchgeführten Untersuchung die zusätzlichen Kriterien IFG und ein erhöhtes HbA1c.

Die Prävalenz ist mit 33 % neu entdeckter Störungen in unserem Kollektiv fast doppelt so hoch wie in dem Kollektiv von Caillard et al. Da aber nicht die gleichen Diagnosekriterien herangezogen worden sind, ist zu vermuten, dass auch im Kollektiv von Caillard die tatsächliche Prävalenz höher liegt. Die Besonderheit des HbA1c - Wertes bei niereninsuffizienten Patienten ist,

dass dieser durch die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten erniedrigt und somit die Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen unterschätzt sein kann [Freedman et al., 1982].

In unserem Kollektiv wurden vier Erstdiagnosen eines Diabetes mellitus ausschließlich mit Hilfe des 2 - h - Plasmaglukosewertes aus dem OGTT diagnostiziert, wobei diese Patienten einen normalen Nüchternblutzucker ($< 100 \text{ mg / dl}$) und einen HbA1c kleiner als 6,5 % aufwiesen. Somit wäre der Diabetes mellitus bei diesen Patienten ohne einen oralen Glukosetoleranztest nicht detektiert worden. Auch die Diagnose eines Prädiabetes in Form einer eingeschränkten Glukosetoleranz (IGT) ist nur durch das Durchführen eines OGTT möglich. Ohne diesen wäre bei einem Drittel der Patienten der Prädiabetes nicht erkannt worden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit des OGTT in der Diagnostik von Störungen im Glukosestoffwechsel.

Durch das Abschätzen der Insulinsensitivität / -sekretion, also die metabolische Phänotypisierung des Patientenkollektivs, konnten der Body - Mass - Index und das Alter als eigenständige Risikofaktoren für eine Glukosestoffwechselstörung ausgemacht werden. Je höher der BMI und das Alter eines Patienten waren, desto höher lag das Risiko für einen Prädiabetes. In diesen Punkten sind keine Unterschiede zwischen den Risikofaktoren für PTDM und Diabetes mellitus bei einem nicht transplantierten Patienten festzustellen.

In unserem Kollektiv war ein leicht erhöhter medianer BMI von $25,6 \text{ kg / m}^2$ [16,7 - 38,2] festzustellen. Es ist jedoch bekannt, dass ein zunehmender Body - Mass - Index schon im normalen Gewichtsbereich (BMI 20 - 25 kg / m^2) als eine kontinuierliche Variable einen negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat [Garca-Estevez et al., 2004].

Das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf die Insulinsekretion. Mit höherem Alter lässt die Sekretion der Betazellen nach, was einem physiologischen Alterungsprozess durch Apoptose der Betazellen entspricht. Einem Register in den USA zufolge sind mehr als 64 % der Wartelistenpatienten 50 Jahre und älter [Organ Procurement and Transplantation Network, 2014]. Im untersuchten Kollektiv waren 61,6 % über 48 Jahre alt und somit einem erhöhten Risiko für Prä-

diabetes ausgesetzt, nur 38,4 % waren jünger als 48 Jahre alt. Dieses Problem betrifft also einen Großteil der Patienten.

Präventive Strategien

Um das Risiko für eine Glukosemetabolismusstörung zu minimieren, ist ein integratives Konzept anzuwenden, welches alle Phasen um die Transplantation herum umfasst.

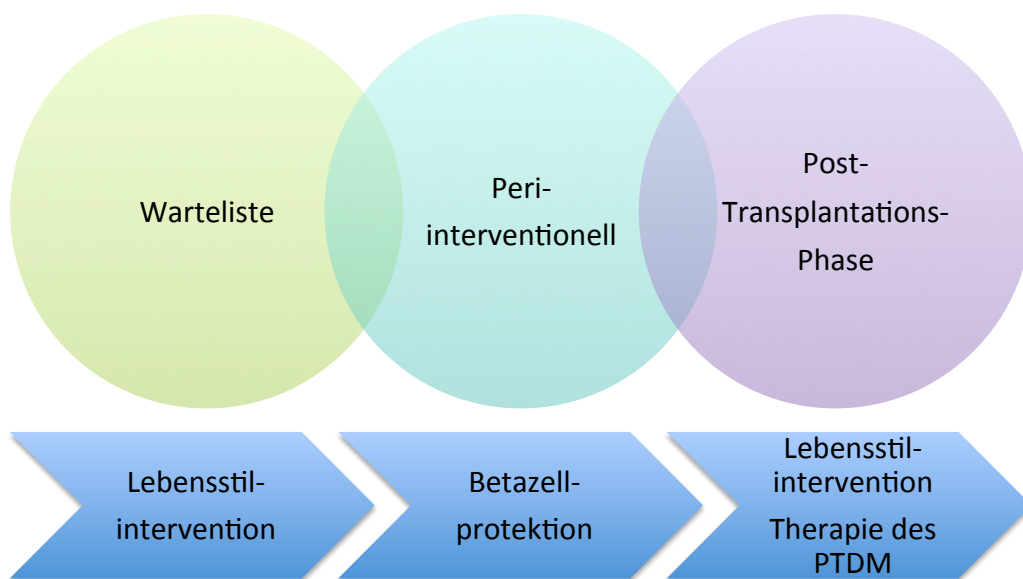


Abbildung 14: Konzept zur Prävention von Glukosemetabolismusstörungen

Eigene Darstellung

Bei Vorliegen einer Glukoseregulationsstörung sind präventive Lebensstilinterventionsmaßnahmen bereits auf der Warteliste zu empfehlen wie beispielsweise Ernährungsumstellung und Sport zur Gewichtsreduktion. So kann die Inzidenz von Diabetes mellitus verringert, die glykämische Stoffwechsellage und die reduzierte Insulinsensitivität verbessert werden, wie in einigen Untersuchungen gezeigt werden konnte [Schafer et al., 2007, Knowler et al., 2002, Tuomilehto et al., 2001].

Ein Rückgang von Prädiabetes zu einer normalen Glukoseregulation nach Lebensstilintervention war assoziiert mit einem 56 % niedrigeren Risiko, einen

Diabetes mellitus zu entwickeln, selbst dann wenn die Normalisierung des Glukosestoffwechsels nur temporär war [Perreault et al., 2012].

Es konnte bei unserer Patientengruppe gezeigt werden, dass die übergewichtigen Patienten ihre eingeschränkte Insulinsensitivität durch gesteigerte Insulinsekretion kompensieren konnten (vergleiche Tabelle 6). Wenn aber in einer Ausnahmesituation wie einer Organtransplantation ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer Glukosemetabolismusstörung (z.B. die Immunsuppression) hinzukommt, kann eine Verbesserung der Insulinsensitivität entscheidend sein.

Der strikten Gewichtsreduktion ist entgegenzusetzen, dass für Dialysepatienten eine sogenannte reverse Epidemiologie gilt. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem höheren BMI bis hin zur Adipositas eine niedrigere Gesamtmortalität haben als Patienten mit einem normalen bis niedrigen BMI, was u.a. in einer Metaanalyse gezeigt werden konnte [Jialin et al., 2012]. Folglich ist Übergewicht dem Untergewicht und dem Normalgewicht zumindest während der Zeit der Dialyse vorzuziehen. Auch korrelierte ein hochgradiger Gewichtsverlust vor Transplantation mit schneller Gewichtszunahme nach Transplantation [Schold et al., 2007].

Hingegen zeigen einige Studien, dass ein erhöhter BMI bei nierentransplantierten Patienten neben der eingeschränkten Insulinsensitivität mit einem gesteigerten Wundinfektionsrisiko, verzögerter initialer Transplantatfunktion, höherer Rate akuter Abstoßungsreaktionen und Verlust des Organs assoziiert ist [Pham et al., 2013].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das optimale Gewichtsmanagement des Patienten durch den behandelnden Arzt eine große Herausforderung darstellt. Es gilt, individuell die Vor- und Nachteile abzuwägen, wie restriktiv eine Gewichtsreduktion anzustreben ist, abhängig von den Komorbiditäten des einzelnen Patienten und der geschätzten Dauer bis zur Transplantation. Wenn beispielsweise eine Lebendspende in Aussicht steht, empfiehlt es sich frühzeitig den BMI zu optimieren, um so das perioperative Risiko zu minimieren.

Ein zusätzliches Konzept stellt die Betazellprotektion dar, beispielsweise perioperativ. Hecking et al. verabreichten in einer Studie Patienten nach der Nie-

rentransplantation 3 Monate lang ein Basalinsulin. Nach einem Jahr zeigte die Therapiegruppe eine bessere Betazellfunktion als die Kontrollgruppe ohne Unterschiede in Bezug auf die Insulinsensitivität, obwohl die Insulingaben nach 3 Monaten beendet wurden. Die Therapiegruppe hatte ein 73 % niedrigeres Risiko für die Entstehung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus und der HbA1c - Wert war im Durchschnitt 0,38 % - Punkte niedriger als in der Kontrollgruppe [Hecking et al., 2012].

Der Gedanke, die Betazellen durch frühzeitige Insulingabe zu schützen, ist nicht neu. Bei Patienten, die pankreas- [Halpern et al., 2004] oder inselzelltransplantiert [Koh et al., 2010] wurden, wird die perioperative Insulingabe angewendet. Die inselzellprotektive Wirkung einer Insulintherapie wurde auch in einer Kohorte mit neu manifestierten Typ - 2 - Diabetes - Patienten gezeigt, die keine Transplantation erhalten hatten [Weng et al., 2008].

Eine weitere Option, die Betazellen des Pankreas zu entlasten, ist die Gabe von GLP - 1 - Rezeptor - Agonisten (Inkretinen) oder DPP - 4 - Inhibitoren (Gliptinen) [Lee and Jun, 2014, Gallwitz and Bretzel, 2013]. Der Vorteil dieser beiden Wirkstoffgruppen ist, dass die Insulinsekretion durch Stimulation der Betazellen glukoseabhängig und somit das Risiko einer Hypoglykämie bei alleiniger Anwendung von Inkretinen [Chitnis et al., 2014] oder Gliptinen sehr niedrig [Goossen and Graber, 2012] ist bzw. nicht vorliegt [Gerrald et al., 2012]. Inkretine haben einen stimulierenden Effekt z.B. auf Betazellen von inselzelltransplantierten Patienten [Ghofaili et al., 2007] und hier konnte im Modell gezeigt werden, dass Inkretine eine Verbesserung des Überlebens sowie eine verminderte Betazellapoptose bewirkten [Padmasekar et al., 2013]. Auch Gliptine (Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4), welche den enzymatischen Abbau von intrinsischen Inkretinen hemmen [Fowler, 2010], zeigten eine antioxidative und antiapoptotische Wirkung auf die Betazellen [Jin et al., 2014]. In der Vergangenheit wurde kontrovers diskutiert, ob DPP - 4 - Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko erhöhen [Scirica et al., 2013]. Jedoch beschreiben andere Studien, dass Gliptine keinen Einfluss auf die Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse haben [Gallwitz et al., 2012, Green et al., 2015, White et al., 2013]. Die Ver-

abreichung von Inkretinmimetika und Gliptinen bei nierentransplantierten Patienten ist bislang nicht in größeren Studien untersucht. Inkretine verlangsamen die Magenentleerung und es kann somit zu Resorptionsstörungen von Immunsuppressiva mit konsekutiven Wirkstoffspiegelschwankungen kommen. Jedoch wurde in einer kleinen Fallserie gezeigt, dass der Tacrolimusspiegel durch die Gabe von Liraglutid nicht beeinflusst wird [Pinelli et al., 2013].

Dass auch Gliptine keine Wirkung auf den Tacrolimusspiegel haben, konnten Lane et al. zeigen [Lane et al., 2011]. Der Vorteil von Gliptinen ist, dass sie auch bei eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz gegeben werden können. Sie müssen aber in der Dosierung angepasst werden [Chan et al., 2008], da DPP - 4 - Hemmer teilweise renal eliminiert werden [Karagiannis et al., 2014].

Eine weitere Möglichkeit, um das Risiko eines Posttransplantationsdiabetes mellitus zu modifizieren, ist die Auswahl und Dosierung der Immunsuppressiva. Tacrolimus ist ein häufig verwendetes Immunsuppressivum aus der Gruppe der Calcineurininhibitoren (CNI), welche generell die Betazellen schädigen und so Posttransplantationsdiabetes mellitus verursachen können [Jin et al., 2014]. Bei der Therapie mit Calcineurininhibitoren tritt bei Gabe von Ciclosporin (CSA) weniger häufig Posttransplantationsdiabetes mellitus auf als bei Gabe von Tacrolimus [Vincenti et al., 2007] und es kann nach Umstellung sogar eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels bewirkt werden [Wissing et al., 2014]. Möglicherweise gibt es Patienten mit einer eingeschränkten Insulinsekretion, beispielsweise im höheren Lebensalter, die von einem CNI - freien Management beziehungsweise Niedrigdosis - CNI - Management profitieren würden. Hierbei muss jedoch immer das immunologische Risiko bzw. Rejektionsrisiko beachtet werden.

Steroide vermindern die Insulinsensitivität, ob aber das frühzeitige Absetzen dieser Substanzgruppe eine reduzierte PTDM - Inzidenz bewirkt ist umstritten [Luan et al., 2011, Boots et al., 2002, Pascual et al., 2010]. Trotzdem könnte im Einzelfall und je nach Risiko, besonders bei adipösen Patienten, ein früheres Absetzen des Kortisons von Vorteil sein. Diese Patienten könnten, wenn das immunologische Risiko es erlaubt, mit einer steroidfreien Erhaltungsimmunsup-

pression therapiert werden. Mit einem Steroidentzug nach einem Jahr werden am Transplantationszentrum Tübingen bei Patienten ohne immunologisches Risiko sehr gute Erfahrungen gemacht.

Zusammenfassend ist eine individuelle Entscheidung zu treffen. Zu wenig Steroide und andere Immunsuppressiva bergen das Risiko einer Abstoßung des Organs und eine Hochdosierung kann eine Glukosestoffwechselstörung induzieren, die das Transplantatüberleben ebenfalls verkürzen kann.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen jedoch explizit keine Änderung der Immunsuppression bei Auftreten einer Glukosestoffwechselstörung, sondern ein konsequentes Screening und eine frühzeitige antidiabetische Therapie [Sharif et al., 2014].

Ein möglicher limitierender Faktor in der Untersuchung ist die relative kleine Patientenfallzahl. Es ist jedoch die erste Arbeit, die alle aktiv gelisteten Patienten einer Warteliste komplett metabolisch charakterisiert hat. Ein weiterer limitierender Faktor ist das Model der Querschnittsstudie, was somit eine Momentaufnahme darstellt. Die Daten können aber als Basis für die Langzeitbetrachtung dienen.

Schlussfolgerung und Perspektive

Die prognostische Bedeutung einer potentiell vorhandenen Glukosestoffwechselregulationsstörung im Vorfeld einer Transplantation ist erheblich. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Prävalenz von Diabetes mellitus und Prädiabetes auf der Warteliste für eine Nierentransplantation hoch ist und ein OGTT zwingend erforderlich ist, um all diese Patienten zu erfassen. Eine frühzeitige Risikostratifizierung und individualisierte Intervention bereits auf der Warteliste bietet die Möglichkeit, perspektivisch das Patienten- und Transplantatüberleben zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Diabetes mellitus gilt als die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz in industrialisierten Ländern. Ein bestehender Diabetes mellitus limitiert den Zugang zur Transplantation und schränkt nach Transplantation die Lebenserwartung sowie das Transplantatüberleben ein. Die Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus innerhalb des ersten Jahres nach Organtransplantation hat vergleichbaren Einfluss auf das Transplantatüberleben im Langzeitverlauf wie eine akute Abstoßungsreaktion. Die vorliegende Arbeit untersucht die Prävalenz von Diabetes mellitus und Prädiabetes von Wartelistenkandidaten und analysiert die zugrundeliegende Pathophysiologie als Basis für eine individuelle Risikostratifizierung.

Patienten, die am Tübinger Transplantationszentrum für eine Nierentransplantation gelistet sind, wurden mit einem oralen Glukosetoleranztest untersucht. Außerdem wurden Parameter der Insulinsensitivität und Insulinsekretion berechnet und das HbA1c bestimmt. Es wurden Risikofaktoren für die Entstehung einer Glukosestoffwechselstörung (Diabetes mellitus / Prädiabetes / Posttransplantationsdiabetes mellitus) herausgearbeitet.

Untersucht wurden 138 Patienten, von denen 30 Patienten (22 %) einen vorbestehenden Diabetes mellitus (14 Pat. mit Typ 1 DM, 16 Pat. mit Typ 2 DM) hatten. Eine bislang unerkannte Störung im Glukosemetabolismus wurde bei einem Drittel (33 %) der Patienten festgestellt, bei vier Patienten (3 %) ein manifester Diabetes mellitus und bei 42 Patienten (30 %) ein Prädiabetes. Insgesamt wiesen 55 % der Patienten eine Glukosestoffwechselstörung auf.

Anhand von Indices der Insulinsensitivität und -sekretion konnten die zugrundeliegende Pathophysiologie beschrieben und Einflussgrößen definiert werden: Das Alter konnte als eigenständiger Risikofaktor für eine eingeschränkte Insulinsekretion mit einem relativen Risiko von 2,95 (95% Konfidenzintervall 1,38 - 4,83) bei einem Cut - off von 48 Jahren ausgemacht werden. Der BMI beeinflusste die Insulinsensitivität als kontinuierliche Variable.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei über der Hälfte der Patienten eine Störung im Glukosemetabolismus im Vorfeld einer Transplantation. Mehr als 30 % der Störungen waren zuvor unbekannt.

Dies zeigt die Notwendigkeit, Patienten vor einer Transplantation auf Glukosestoffwechselstörungen zu screenen. Die Differenzierung der zugrundeliegenden Pathophysiologie erlaubt eine frühzeitige Risikostratifizierung und ein gezieltes Vorgehen mit dem Ziel, die Inzidenz des Posttransplantationsdiabetes mellitus zu verringern und das Transplantat- und Patientenüberleben zu verbessern.

6. Anhang

6.1 Patientenfragebogen

Fragebogen Anamnese

Dialyse-Beginn _____ (Datum)

Dialyse-Art Hämodialyse () Peritonealdialyse ()

Wenn Hämodialyse:

HD-Regime	Mo-Mi-Fr früh	()
	Mo-Mi-Fr spät	()
	Di-Do-Sa früh	()
	Di-Do-Sa spät	()
	anderes: _____	()

Dialyse-Zeit / Dialyse (HD) _____ Stunden

HD-Zugang (li / re)	Native Fistel	() (OA / UA)
	Goretex Interponat	() (OA / UA)
	Getunnelter Vorhofkatheter	()
	Shaldon	()

Restausscheidung _____ ml

Sollgewicht _____ kg

Ihre Körpergröße _____ m

Durchschnittliche Gewichtszunahme / Intervall _____ kg

Dialyse-Protokoll anbei ja () nein ()

Wenn Peritoneal-Dialyse:

PD-Regime	CAPD (Beutelwechsel)	()
	APD (Cycler)	()
	anderes: _____	()

Dialysat-Lösungen tagsüber: _____

nachts: _____

Restausscheidung _____ ml

Sollgewicht _____ kg

Ihre Körpergröße _____ m

Dialyse-Protokoll anbei ja () nein ()

Gehen Sie einer beruflichen Tätigkeit nach ? ja () nein ()

Wenn ja, wie viele Stunden / Woche ? _____

Rauchen Sie ? ja () nein ()

Wenn ja, wie viel und seit wann ? _____

Grunderkrankung

- () Diabetes mellitus Typ 1 / 2
- () Vasculäre Nephropathie
- () Glomerulonephritis:

- () Lupus-Nephritis / Vaskulitis

- () Refluxnephropathie
- () Polyzystische Nierenerkrankung
- () interstitielle Nephritis
- () hereditäre Nierenerkrankung
- () sonstiges:

Sind bei Ihnen folgende Erkrankungen bekannt:

	nein	ja
Anämie / Blutarmut	()	()
Knochenstoffwechselstörung	()	()
Polyneuropathie	()	()
Herzinsuffizienz („Schwäche“)	()	()

Haben Sie Familienangehörige (Eltern, Geschwister) mit Diabetes mellitus?

ja (), und zwar Typ 1 / 2 nein ()

wenn ja, in welchem Verwandtschaftsverhältnis? _____

Für Frauen

Haben Sie Kinder ? ja (), Anzahl: _____ nein ()

Wenn ja, hatten Sie einen Schwangerschaftsdiabetes ? ja () nein ()

Welche Medikamente nehmen Sie ein?

Medikamentenname

Dosis

z.B. ASS

z.B. 100 mg 1x tgl.

Welche Medikamente bekommen Sie an der Dialyse?

Medikamentenname

Dosis

z.B. ASS

z.B. 100 mg 1x tgl.

7. Literaturverzeichnis

- American Diabetes Association (2014a) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, S81-90.
- American Diabetes Association (2014b) Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, S14-80.
- Balla, A. & Chobanian, M. (2009) New-onset diabetes after transplantation: a review of recent literature. *Curr Opin Organ Transplant*, 14, 375-9.
- Becker, B. N., Rush, S. H., Dykstra, D. M., Becker, Y. T. & Port, F. K. (2006) Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med*, 166, 44-8.
- Boots, J. M., Van Duijnhoven, E. M., Christiaans, M. H., Wolffenbuttel, B. H. & Van Hooff, J. P. (2002) Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol*, 13, 221-7.
- Bullard, K. M., Saydah, S. H., Imperatore, G., Cowie, C. C., Gregg, E. W., Geiss, L. S., Cheng, Y. J., Rolka, D. B., Williams, D. E. & Caspersen, C. J. (2013) Secular changes in U.S. Prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2010. *Diabetes Care*, 36, 2286-93.
- Caillard, S., Eprinchard, L., Perrin, P., Braun, L., Heibel, F., Moreau, F., Kessler, L. & Moulin, B. (2011) Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*, 91, 757-64.
- Chakkera, H. A., Weil, E. J., Swanson, C. M., Dueck, A. C., Heilman, R. L., Reddy, K. S., Hamawi, K., Khamash, H., Moss, A. A., Mulligan, D. C., Katariya, N. & Knowler, W. C. (2011) Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care*, 34, 2141-5.
- Chan, J. C., Scott, R., Arjona Ferreira, J. C., Sheng, D., Gonzalez, E., Davies, M. J., Stein, P. P., Kaufman, K. D., Amatruda, J. M. & Williams-Herman, D. (2008) Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*, 10, 545-55.
- Chitnis, A. S., Ganz, M. L., Benjamin, N., Langer, J. & Hammer, M. (2014) Clinical effectiveness of liraglutide across body mass index in patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. *Adv Ther*, 31, 986-99.

- Cole, E. H., Johnston, O., Rose, C. L. & Gill, J. S. (2008) Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 814-21.
- Coresh, J., Astor, B. C., Greene, T., Eknoyan, G. & Levey, A. S. (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 41, 1-12.
- Cosio, F. G., Kudva, Y., Van Der Velde, M., Larson, T. S., Textor, S. C., Griffin, M. D. & Stegall, M. D. (2005) New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int*, 67, 2415-21.
- Cosio, F. G., Pesavento, T. E., Osei, K., Henry, M. L. & Ferguson, R. M. (2001) Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*, 59, 732-7.
- Davidson, J., Wilkinson, A., Dantal, J., Dotta, F., Haller, H., Hernandez, D., Kasiske, B. L., Kiberd, B., Krentz, A., Legendre, C., Marchetti, P., Markell, M., Van Der Woude, F. J. & 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, Ss3-24.
- De Vegt, F., Dekker, J. M., Jager, A. & Et Al. (2001) Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a dutch population: The hoorn study. *JAMA*, 285, 2109-2113.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. 2014. *DSO Jahresbericht 2014* [Online]. Available: http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2014_Web_1.pdf (Zugriff 15.01.2016).
- Eggers, P. W. (1988) Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med*, 318, 223-9.
- Einollahi, B., Jalalzadeh, M., Taheri, S., Nafar, M. & Simforoosh, N. (2008) Outcome of kidney transplantation in type 1 and type 2 diabetic patients and recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Urol J*, 5, 248-54.
- Fabrizi, F., Martin, P., Dixit, V., Bunnapradist, S., Kanwal, F. & Dulai, G. (2005) Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant*, 5, 2433-40.

- Faerch, K., Vistisen, D., Johansen, N. B. & Jorgensen, M. E. (2014) Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *Curr Diab Rep*, 14, 493.
- Fowler, M. J. (2010) Diabetes Treatment: Oral Agents. *Clinical Diabetes*, 28, 132-136.
- Freedman, D., Dandona, P., Fernando, O. & Moorhead, J. F. (1982) Glycosylated haemoglobin in chronic renal failure and after renal transplantation. *J Clin Pathol*, 35, 737-9.
- Gallwitz, B. & Bretzel, R. G. (2013) How do we continue treatment in patients with type 2 diabetes when therapeutic goals are not reached with oral antidiabetes agents and lifestyle? Incretin versus insulin treatment. *Diabetes Care*, 36 Suppl 2, S180-9.
- Gallwitz, B., Rosenstock, J., Rauch, T., Bhattacharya, S., Patel, S., Von Eynatten, M., Dugi, K. A. & Woerle, H. J. (2012) 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 380, 475-83.
- Garca-Estevez, D. A., Araujo-Vilar, D., Saavedra-Gonzalez, A., Fiestras-Janeiro, G. & Cabezas-Cerrato, J. (2004) Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism*, 53, 1462-6.
- Gerrald, K. R., Van Scoyoc, E., Wines, R. C., Runge, T. & Jonas, D. E. (2012) Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 14, 481-92.
- Gerstein, H. C., Santaguida, P., Raina, P., Morrison, K. M., Balion, C., Hunt, D., Yazdi, H. & Booker, L. (2007) Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 78, 305-12.
- Ghofaili, K. A., Fung, M., Ao, Z., Meloche, M., Shapiro, R. J., Warnock, G. L., Elahi, D., Meneilly, G. S. & Thompson, D. M. (2007) Effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation*, 83, 24-8.
- Goldfarb-Rumyantzev, A., Hurdle, J. F., Scandling, J., Wang, Z., Baird, B., Barenbaum, L. & Cheung, A. K. (2005) Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 167-75.

- Goossen, K. & Graber, S. (2012) Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 14, 1061-72.
- Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., Buse, J. B., Engel, S. S., Garg, J., Josse, R., Kaufman, K. D., Koglin, J., Korn, S., Lachin, J. M., Mcguire, D. K., Pencina, M. J., Standl, E., Stein, P. P., Suryawanshi, S., Van De Werf, F., Peterson, E. D. & Holman, R. R. (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373, 232-42.
- Guthoff, M., Vosseler, D., Langanke, J., Nadalin, S., Konigsrainer, A., Haring, H. U., Fritsche, A. & Heyne, N. (2015) Diabetes Mellitus and Prediabetes on Kidney Transplant Waiting List- Prevalence, Metabolic Phenotyping and Risk Stratification Approach. *PLoS One*, 10, e0134971.
- Halpern, H., Miyoshi, E., Kataoka, L. M., Fo, R. A., Miranda, S. B., Marumo, C. K., Caravatto, P. P., Genzini, T. & Miranda, M. P. (2004) Glycemic control during pancreas transplantation: continuous infusion versus bolus. *Transplant Proc*, 36, 984-5.
- Häring, H.-U. (2011), *Diabetologie in Klinik und Praxis, 6. Auflage, 51,101*, Thieme, Stuttgart.
- Hecking, M., Haidinger, M., Doller, D., Werzowa, J., Tura, A., Zhang, J., Tekoglu, H., Pleiner, J., Wrba, T., Rasoul-Rockenschaub, S., Muhlbacher, F., Schmaldienst, S., Druml, W., Horl, W. H., Krebs, M., Wolzt, M., Pacini, G., Port, F. K. & Saemann, M. D. (2012) Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 23, 739-49.
- Hecking, M., Kainz, A., Werzowa, J., Haidinger, M., Doller, D., Tura, A., Karaboyas, A., Horl, W. H., Wolzt, M., Sharif, A., Roden, M., Moro, E., Pacini, G., Port, F. K. & Saemann, M. D. (2013) Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*, 36, 2763-71.
- Hjelmesaeth, J., Hagen, M., Hartmann, A., Midtvedt, K., Egeland, T. & Jenssen, T. (2002) The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant*, 16, 389-96.
- Hjelmesaeth, 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, 979-83.
- Hjelmesaeth, J., Sagedal, S., Hartmann, A., Rollag, H., Egeland, T., Hagen, M., Nordal, K. P. & Jenssen, T. (2004) Asymptomatic cytomegalovirus

- infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*, 47, 1550-6.
- International Diabetes Federation. 2013. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn* [Online]. Available: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (Zugriff 09.10.2014).
- Jialin, W., Yi, Z. & Weijie, Y. (2012) Relationship between body mass index and mortality in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract*, 121, c102-11.
- Jin, L., Lim, S. W., Doh, K. C., Piao, S. G., Jin, J., Heo, S. B., Chung, B. H. & Yang, C. W. (2014) Dipeptidyl peptidase IV inhibitor MK-0626 attenuates pancreatic islet injury in tacrolimus-induced diabetic rats. *PLoS One*, 9, e100798.
- Joss, N., Staatz, C. E., Thomson, A. H. & Jardine, A. G. (2007) Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant*, 21, 136-43.
- Karagiannis, T., Boura, P. & Tsapas, A. (2014) Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*, 5, 138-46.
- Kasike, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. & Matas, A. J. (2003) Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 3, 178-85.
- Kerner W, B. C. J. (2013) Diabetologie und Stoffwechsel. *Offizielles Organ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*, Seite 103–240.
- Kim, S. H. & Reaven, G. M. (2008) Isolated impaired fasting glucose and peripheral insulin sensitivity: not a simple relationship. *Diabetes Care*, 31, 347-52.
- 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, 393-403.
- Koh, A., Senior, P., Salam, A., Kin, T., Imes, S., Dinyari, P., Malcolm, A., Toso, C., Nilsson, B., Korsgren, O. & Shapiro, A. M. (2010) Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical islet transplant success. *Transplantation*, 89, 465-71.
- Kraemer, B. K., Banas, B., Banas, M. C. & Krüger, B. (2011) Undiagnosed Glucose Metabolism Disorders in Dialysis Patients: An Analysis Using Oral Glucose Tolerance Tests in German Dialysis Centers [abstract]. *J Am Soc Nephrol*, 22: 838A.

- Kurzwaski, M., Dziewanowski, K., Lapczuk, J., Wajda, A. & Drozdziak, M. (2012) Analysis of common type 2 diabetes mellitus genetic risk factors in new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant patients medicated with tacrolimus. *Eur J Clin Pharmacol*, 68, 1587-94.
- Lane, J. T., Odegaard, D. E., Haire, C. E., Collier, D. S., Wrenshall, L. E. & Stevens, R. B. (2011) Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*, 92, e56-7.
- Lee, Y. S. & Jun, H. S. (2014) Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*, 63, 9-19.
- Lindholm, A., Albrechtsen, D., Frodin, L., Tufveson, G., Persson, N. H. & Lundgren, G. (1995) Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation*, 60, 451-7.
- Locatelli, F., Pozzoni, P. & Del Vecchio, L. (2004) Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 15 Suppl 1, S25-9.
- Luan, F. L., Steffick, D. E. & Ojo, A. O. (2011) New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*, 91, 334-41.
- Mainous, A. G., 3rd, Tanner, R. J., Baker, R., Zayas, C. E. & Harle, C. A. (2014) Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open*, 4, e005002.
- Matsuda, M. & DeFronzo, R. A. (1999) Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22, 1462-70.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. & Turner, R. C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-419.
- Mccaughan, J. A., Mcknight, A. J. & Maxwell, A. P. (2013) Genetics of New-Onset Diabetes after Transplantation. *J Am Soc Nephrol*.
- Meier-Kriesche, H. U. & Kaplan, B. (2002) Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*, 74, 1377-81.
- Nam, J. H., Mun, J. I., Kim, S. I., Kang, S. W., Choi, K. H., Park, K., Ahn, C. W., Cha, B. S., Song, Y. D., Lim, S. K., Kim, K. R., Lee, H. C. & Huh, K. B.

- (2001) beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation*, 71, 1417-23.
- Neipp, M., Karavul, B., Jackobs, S., Meyer Zu Vilsendorf, A., Richter, N., Becker, T., Schwarz, A. & Klempnauer, J. (2006) Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation*, 81, 1640-4.
- Nijpels (1998) Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 28, 8-13.
- Ojo, A. O., Hanson, J. A., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., Agodoa, L. Y. & Port, F. K. (2000) Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*, 57, 307-13.
- Organ Procurement and Transplantation Network. 2014. *Data report* [Online]. Available: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp> (Zugriff 24.09.2014).
- Padmasekar, M., Lingwal, N., Samikannu, B., Chen, C., Sauer, H. & Linn, T. (2013) Exendin-4 protects hypoxic islets from oxidative stress and improves islet transplantation outcome. *Endocrinology*, 154, 1424-33.
- Pascual, J., Galeano, C., Royuela, A. & Zamora, J. (2010) A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*, 90, 343-9.
- Patibandla, B. K., Narra, A., Desilva, R., Chawla, V. & Goldfarb-Rumyantzev, A. S. (2012) Access to renal transplantation in the diabetic population-effect of comorbidities and body mass index. *Clin Transplant*, 26, E307-15.
- Perreault, L., Pan, Q., Mather, K. J., Watson, K. E., Hamman, R. F. & Kahn, S. E. (2012) Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 379, 2243-51.
- Pham, P. T., Danovitch, G. M. & Pham, P. C. (2013) Kidney transplantation in the obese transplant candidates: to transplant or not to transplant? *Semin Dial*, 26, 568-77.
- Pinelli, N. R., Patel, A. & Salinitri, F. D. (2013) Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care*, 36, e171-2.
- Quasi Niere, Frei, U. & Schober-Halstenberg, H.-J. 2008. *Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und*

- Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007* [Online]. Available: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf (Zugriff 09.10.2014).
- Rabkin, R., Ryan, M. P. & Duckworth, W. C. (1984) The renal metabolism of insulin. *Diabetologia*, 27, 351-7.
- Robert Koch-Institut. 2011. *Diabetes mellitus in Deutschland* [Online]. Available: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsbericht_erstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf;jsessionid=2C231634526CA82EB3AA615C1EEEE7C5.2_cid372?_blob=publicationFile (Zugriff 22.09.2014).
- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culeton, B., Hamm, L. L., Mccullough, P. A., Kasiske, B. L., Kelepouris, E., Klag, M. J., Parfrey, P., Pfeffer, M., Raji, L., Spinosa, D. J. & Wilson, P. W. (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*, 42, 1050-65.
- Schafer, S., Kantartzis, K., Machann, J., Venter, C., Niess, A., Schick, F., Machicao, F., Haring, H. U., Fritsche, A. & Stefan, N. (2007) Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest*, 37, 535-43.
- Schold, J. D., Srinivas, T. R., Guerra, G., Reed, A. I., Johnson, R. J., Weiner, I. D., Oberbauer, R., Harman, J. S., Hemming, A. W. & Meier-Kriesche, H. U. (2007) A "weight-listing" paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant*, 7, 550-9.
- Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J., Hirshberg, B., Ohman, P., Frederich, R., Wiviott, S. D., Hoffman, E. B., Cavender, M. A., Udell, J. A., Desai, N. R., Mosenzon, O., Mcguire, D. K., Ray, K. K., Leiter, L. A. & Raz, I. (2013) Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 369, 1317-1326.
- Sharif, A., Hecking, M., De Vries, A. P. J., Porrini, E., Hornum, M., Rasoul-Rockenschaub, S., Berlakovich, G., Krebs, M., Kautzky-Willer, A., Schernthaner, G., Marchetti, P., Pacini, G., Ojo, A., Takahara, S., Larsen, J. L., Budde, K., Eller, K., Pascual, J., Jardine, A., Bakker, S. J. L., Valderhaug, T. G., Jenssen, T. G., Cohnen, S. & Säemann, M. D. (2014) Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *American Journal of Transplantation*, 14, 1992-2000.

- Singh, B. & Saxena, A. (2010) Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*, 1, 36-47.
- Stumvoll, M. (1998) [The human kidney as an important producer of glucose]. *Med Klin (Munich)*, 93, 300-6.
- Tabak, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J. & Kivimaki, M. (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379, 2279-90.
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V. & Uusitupa, M. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344, 1343-50.
- U.S. Renal Data System. 2013a. *USRD 2013 Annual Data Report Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States National Institutes of Health National Institute of Diabetes Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities* [Online]. Bethesda, MD. Available: http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch1_13.pdf (Zugriff 07.07.2014).
- U.S. Renal Data System. 2013b. *USRD 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases, International Comparisons* [Online]. Bethesda, MD. Available: http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch12_13.pdf (Zugriff 09.07.2014).
- Van Duijnhoven, E. M., Boots, J. M., Christiaans, M. H., Wolffenbuttel, B. H. & Van Hooff, J. P. (2001) Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 12, 583-8.
- Vincenti, F., Friman, S., Scheuermann, E., Rostaing, L., Jenssen, T., Campistol, J. M., Uchida, K., Pescovitz, M. D., Marchetti, P., Tuncer, M., Citterio, F., Wiecek, A., Chadban, S., El-Shahawy, M., Budde, K., Goto, N. & On Behalf of The, D. I. (2007) Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *American Journal of Transplantation*, 7, 1506-1514.
- Wauters, R. P., Cosio, F. G., Suarez Fernandez, M. L., Kudva, Y., Shah, P. & Torres, V. E. (2012) Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation*, 94, 377-82.

- Weng, J., Li, Y., Xu, W., Shi, L., Zhang, Q., Zhu, D., Hu, Y., Zhou, Z., Yan, X., Tian, H., Ran, X., Luo, Z., Xian, J., Yan, L., Li, F., Zeng, L., Chen, Y., Yang, L., Yan, S., Liu, J., Li, M., Fu, Z. & Cheng, H. (2008) Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*, 371, 1753-60.
- Werzowa, J., Hecking, M., Haidinger, M., Döller, D., Sharif, A., Tura, A. & Säemann, M. D. (2015) The Diagnosis of Posttransplantation Diabetes Mellitus: Meeting the Challenges. *Current Diabetes Reports*, 15, 1-8.
- White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., Nissen, S. E., Bergenstal, R. M., Bakris, G. L., Perez, A. T., Fleck, P. R., Mehta, C. R., Kupfer, S., Wilson, C., Cushman, W. C. & Zannad, F. (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 369, 1327-35.
- Wilkinson, A., Davidson, J., Dotta, F., Home, P. D., Keown, P., Kiberd, B., Jardine, A., Levitt, N., Marchetti, P., Markell, M., Naicker, S., O'connell, P., Schnitzler, M., Standl, E., Jose, V., Uchida, K., Valantine, H., Villamil, F., Vincenti, F. & Wissing, M. (2005) Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation¹. *Clinical Transplantation*, 19, 291-298.
- Wissing, K., Abramowicz, D., Weekers, L., Budde, K., Rath, T., Witzke, O., Kianda, M. & Kuypers, D. (2014) Conversion from tacrolimus to cyclosporine A improves glucose metabolism in patients with new onset diabetes after transplantation: Interim analysis of a prospective and randomized study. *Transplantation*, 98: S95 Abstract.
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., Held, P. J. & Port, F. K. (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341, 1725-30.
- Woodward, R. S., Schnitzler, M. A., Baty, J., Lowell, J. A., Lopez-Rocafort, L., Haider, S., Woodworth, T. G. & Brennan, D. C. (2003) Incidence and Cost of New Onset Diabetes Mellitus Among U.S. Wait-Listed and Transplanted Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*, 3, 590-598.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dauer bis Transplantatverlust durch unterschiedliche Ursachen ...	7
Abbildung 2: Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen.....	20
Abbildung 3: Venn - Diagramm	21
Abbildung 4: HOMA - IR.....	22
Abbildung 5: Matsuda ISI	23
Abbildung 6: Insulinogenic Index.....	24
Abbildung 7: Disposition Index IGI	25
Abbildung 8: HOMA - IR.....	26
Abbildung 9: Matsuda ISI	27
Abbildung 10: Insulinogenic Index.....	28
Abbildung 11: Disposition Index IGI	29
Abbildung 12: Einfluss des Alters auf die Prävalenz von Prädiabetes	32
Abbildung 13: Insulinogenic Index.....	32
Abbildung 14: Konzept zur Prävention von Glukosemetabolismusstörungen ...	36

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus	2
Tabelle 2: Diagnosekriterien für einen Prädiabetes	3
Tabelle 3: Allgemeine Deskription des Patientenkollektivs	18
Tabelle 4: Metabolische Deskription des Patientenkollektivs	19
Tabelle 5: Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Prädiabetes.....	21
Tabelle 6: Individuelle Einflussfaktoren auf den Glukosemetabolismus.....	30

10. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik IV und der Chirurgischen Klinik, Tübingen unter Betreuung von PD Dr. Nils Heyne durchgeführt.

Die Konzeption der Untersuchung erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Nils Heyne und Dr. Martina Guthoff, Prof. Dr. Andreas Fritsche.

Die Datenerhebung wurde hauptsächlich von mir durchgeführt. Die ärztliche Betreuung erfolgte durch PD Dr. Nils Heyne, Dr. Martina Guthoff, Dr. Julia Langanke. Frau Silvia Ziegler (Study Nurse) war stellvertretend für mich tätig, wenn ich terminlich verhindert war.

Die Datenbank wurde von mir angelegt und geführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Nils Heyne, Fr. Dr. Guthoff durch mich. Einzelne Auswertungen wurden in Zusammenarbeit mit PD Dr. Nils Heyne und Fr. Dr. Guthoff erarbeitet.

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

Die Ergebnisse wurden in der Publikation von Guthoff, M., Vosseler, D., Langanke, J., Nadalin, S., Konigsrainer, A., Haring, H. U., Fritsche, A. & Heyne, N. (2015) Diabetes Mellitus and Prediabetes on Kidney Transplant Waiting List-Prevalence, Metabolic Phenotyping and Risk Stratification Approach. *PLoS One*, 10, e0134971 veröffentlicht.

Tübingen, den 22.07.2016

Dorothea Vosseler

11. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Nils Heyne, dem Leiter der Sektion Nephrologie und Hypertensiologie der Medizinischen Klinik IV, Tübingen, für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung bei inhaltlichen und organisatorischen Belangen.

Sehr, sehr herzlich möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Martina Guthoff bedanken, die sich bei Fragen, Problemen und der Organisation immer Zeit genommen und mit mir gemeinsam Lösungen gefunden hat. Ich fühlte mich stets sehr gut betreut. DANKE!

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Julia Langanke und Frau Silvia Ziegler, mit denen ich die Untersuchungen durchgeführt habe.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Susanne Geiger, Krankenschwester in der Transplantationsambulanz, und dem Team des Transplantationsbüros - Allmut Eiben-Stolz, Beate Harder, Yvonne Hary, Angelika Méziane, Stefanie Küper - für die Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Antje Raiser und Frau Andrea Janessa im nephrologischen Labor.

Auch bedanke ich mich bei den Patienten, die ihre Daten zur Verfügung gestellt haben und so diese Arbeit möglich gemacht haben.

Ich danke meinen Eltern, die mich persönlich und finanziell im Studium unterstützt haben.

Von Herzen möchte ich mich bei meinem Mann Andreas bedanken, der mir immer beiseite stand und mich motiviert hat.