

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und
klinische Chemie)

Inzidenz und Prävalenz eines Posttransplantationsdiabetes
und Prädiabetes nach Nierentransplantation - eine
retrospektive Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Weichbrodt, Karoline Felicitas

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Heyne
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Billing

Tag der Disputation 11.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungszeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Diabetes mellitus	6
1.2. Diagnosekriterien des Diabetes mellitus.....	7
1.3. Diabetes mellitus im Kontext der Nierenersatztherapie.....	8
1.4. Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM).....	8
1.5. Ziel der Studie.....	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	14
2.2. Diagnosekriterien für PTDM	14
2.3. Evaluation des retrospektiven Kollektivs	14
2.4. Berechnete Parameter.....	15
2.5. Statistik	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Patientencharakteristika	17
3.2. Inzidenz	19
3.3 Prävalenz.....	20
3.4 Glukosestoffwechsel im Langzeitverlauf.....	21
4. Diskussion	23
5. Zusammenfassung.....	33
6. Literaturverzeichnis	35
Erklärung zum Eigenanteil	42
Danksagung.....	43
Lebenslauf	44

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
CyA	Cyclosporin A
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM	Diabetes mellitus
eGFR	glomeruläre Filtrationsrate
FPG	Nüchtern Plasma Glukose
IFG	impaired fasting glucose/gestörte Nüchternglukose
IGT	impaired glucose tolerance/gestörte Glukosetoleranz
mTOR-I	mTOR-Inhibitoren
NGT	Normale Glukosetoleranz
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PTDM	Posttransplantationsdiabetes mellitus
SNPs	single nucleotide polymorphism/Einzelnukleotid-Polymorphismus
Tac	Tacrolimus
TX	Transplantation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus und Prädiabetes	8
Abbildung 2: Risikofaktoren für PTDM	12
Abbildung 3: Inzidenz	19
Abbildung 4: Prävalenz	20
Abbildung 5: Glukosestoffwechsel im Langzeitverlauf	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Immunsuppressiva.....	11
Tabelle 2: Evaluationsparameter.....	15
Tabelle 3: Patientencharakteristika	17
Tabelle 4: Analyse mit korrigiertem Zeit-Effekt.....	22

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus

Weltweit ist eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit für Diabetes mellitus zu verzeichnen. Eine Studie in Deutschland hat gesetzlich Versicherte bezüglich der Prävalenz und Inzidenz eines Diabetes mellitus untersucht. Im Jahr 2010 betraf die Erkrankung 6,7 Millionen der 64,9 Millionen Versicherten, beziehungsweise 10,1%. Nach Standardisierung auf die deutsche Bevölkerung lag die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus bei 9,9%. Dabei entfallen etwa 90% auf den Typ 2 Diabetes, nur 10% auf den Typ 1 Diabetes und andere Formen (Tamayo et al. 2016).

Die International Diabetes Federation (IDF) schätzt die Zahl der Personen mit Diabetes mellitus 2013 weltweit auf 382 Millionen, knapp die Hälfte sind noch nicht diagnostiziert. Hinzu kommen 316 Millionen Menschen mit gestörter Glukosetoleranz. 80% davon leben in Entwicklungs- und Schwellenländern. Jährlich sterben über fünf Millionen Menschen an den Folgen des Diabetes mellitus (Einecke 2014).

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Stoffwechselregulationsstörung mit chronischer Hyperglykämie. Man unterscheidet im Wesentlichen zwischen Diabetes mellitus Typ 1, dem eine Zerstörung der Betazellen zugrunde liegt, und dem Diabetes mellitus Typ 2, der durch gestörte Insulinsekretion und Insulinresistenz bestimmt ist. Daneben gibt es noch andere Diabetesformen (Kerner and Bruckel 2014, Malecki and Skupien 2008).

Ein Diabetes mellitus Typ 2 entsteht durch ein Ungleichgewicht in der Glukosehomöostase. Dadurch, dass die Glukoseproduktion der Leber nicht ausreichend supprimiert wird und die Glukoseverstoffwechslung in der Peripherie gestört ist, steigt der Blutzucker chronisch an. Eine periphere Insulinresistenz sowie eine Insulinsekretionsstörung der β -Zellen des Pankreas scheinen dafür die Ursache zu sein (Ferrannini 1998, Pimenta et al. 1995, Reaven 1988, Taylor et al. 1994, Alberti and Zimmet 1998).

Die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist ein schleichender Prozess. Bei Erstdiagnose sind meistens schon Folgen der länger bestehenden schlechten

Stoffwechsellage vorhanden. Folgeschäden werden in Mikroangiopathien wie z.B. Retinopathie und Nephropathie und Makroangiopathien wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Arteriosklerose eingeteilt. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus sind kardiovaskuläre Komplikationen. Da immer mehr Menschen an Diabetes mellitus leiden, stellt der Diabetes mellitus mit seinen Folgeerkrankungen ein weltweit zunehmendes Problem im Gesundheitswesen mit hohem Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten dar. Eine Prävention ist daher unerlässlich (Resl and Clodi 2010).

1.2. Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

Unter den verschiedenen Diagnosekriterien haben sich die der American Diabetes Association (ADA) in den vergangenen zehn Jahren durchgesetzt. Diese wurden auch von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft übernommen. Nach der aktualisierten Leitlinie der ADA von 2010 ist nun, neben Nüchternblutglukose und OGTT, auch die einmalige Messung eines HbA1c-Werts von 6,5% oder mehr zur Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 zulässig.

Es werden der manifeste Diabetes mellitus und der Prädiabetes unterschieden. Für die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus muss ein Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl, ein HbA1c $\geq 6,5\%$ oder ein OGTT 2hBZ ≥ 200 mg/dl vorliegen. Ist der Glukosestoffwechsel bereits gestört, aber die Kriterien eines manifesten Diabetes mellitus noch nicht erfüllt, wird dies als Prädiabetes bezeichnet. Hierfür gelten folgende Diagnosekriterien: Nüchternblutzucker zwischen 100 und 125 mg/dl, HbA1c zwischen 5,7 und 6,4% und im OGTT nach 2h einen BZ zwischen 140 und 200 mg/dl.

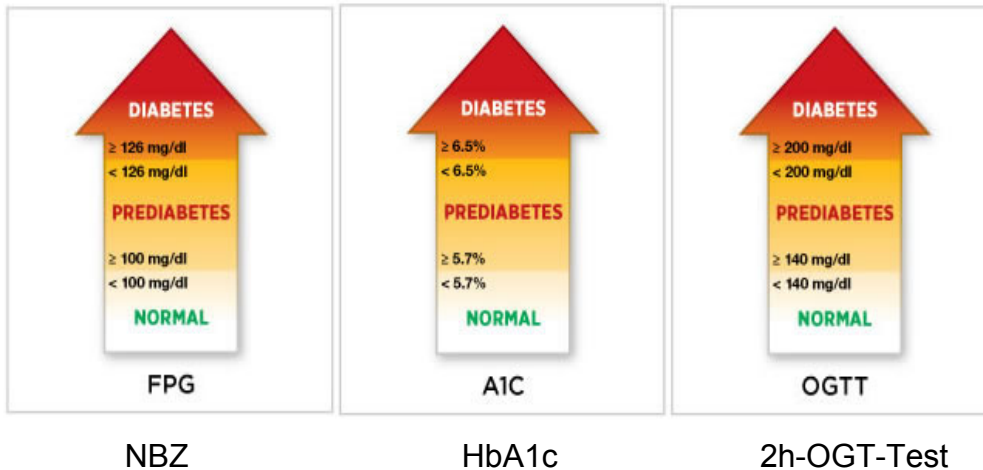


Abbildung 1: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus und Prädiabetes (Frei and Schober-Halstenberg 2008)

1.3. Diabetes mellitus im Kontext der Nierenersatztherapie

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz (Frei and Schober-Halstenberg 2008). Bei > 30% der terminal niereninsuffizienten Patienten wurde er als Ursache beschrieben. Durch die mit dem Diabetes mellitus assoziierten Komplikationen und Komorbiditäten haben betroffene Patienten einen limitierten Zugang zu einer Nierentransplantation, zudem sind Patienten- und Transplantatüberleben eingeschränkt (Patibandla et al. 2012).

1.4. Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM)

Eine weitere Form des Diabetes mellitus stellt der Posttransplantationsdiabetes (PTDM) dar. Erstmals beschrieben wurde dieser im Jahre 1964 (Starzl et al. 1964). Als PTDM ist jede diabetische Stoffwechsellage zu bezeichnen, welche die oben genannten Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllt und dies erstmals nach einer erfolgten Organtransplantation aufgetreten ist (Wilkinson et al. 2005, American Diabetes Association 2010).

Ein PTDM als Komplikation nach Nierentransplantation ist nicht selten. So wird in einer epidemiologischen Studie eine Inzidenz von circa 20% für den PTDM beschrieben. Außerdem traten zwölf Monate nach Nierentransplantation bei circa 40% erhöhte Nüchternglukosewerte auf (Cosio et al. 2002). Allerdings sind diese bisherigen Studien und die dort angegebenen Inzidenzen kritisch zu

bewerten, weil die verwendeten Diagnosekriterien für den Diabetes mellitus und besonders die für den Prädiabetes oft nicht eindeutig waren. Als Folge daraus schwankten die Inzidenzen in vorherigen Studien stark. 2013 fand daher ein Expertentreffen statt, bei dem entschieden wurde, die Diagnostik und Therapiekriterien für den PTDM analog zu den ADA Leitlinien für Typ 2 Diabetes mellitus zu übernehmen (Sharif et al. 2014).

Bisherige Studien beschrieben nur Einzelpunktbeobachtungen oder kumulative Inzidenzen (Cosio et al. 2001, Kasiske et al. 2003). Der individuelle Verlauf des Glukosestoffwechsels nach Transplantation ist bislang nicht dokumentiert.

Hinsichtlich der Entstehung geht man beim PTDM von einer ähnlichen Pathogenese wie beim Typ 2 Diabetes mellitus aus, bei dem die Insulinproduktion der β -Zellen des Pankreas nicht ausreicht, um eine zunehmende periphere Insulinresistenz zu kompensieren (Mccaughan et al. 2014, Heit et al. 2006, Sharif et al. 2014). Allerdings werden noch weitere pathophysiologische Aspekte diskutiert.

Risikofaktoren des PTDM

In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Immunsuppressiva und PTDM beschrieben. Zu den ersten Wirkstoffen, die zur Immunsuppression eingesetzt wurden, gehören Kortikosteroide. Rasch nach ihrer Einführung wurde ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage festgestellt (Christiansen et al. 1993, Matas et al. 2005). Abhängig von Einnahmedauer und Dosis werden eine Reihe metabolischer Störungen beschrieben (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) sowie eine arterielle Hypertonie und eine steroidinduzierte Osteoporose (Christiansen et al. 1993). Eine direkte β -Zelltoxizität durch Kortikosteroide konnte nachgewiesen werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass Kortikosteroide für eine Herunterregulierung der GLUT-2-Expression und eine Inhibierung der Insulinsekretion in isolierten Betazellen verantwortlich sind (Christiansen et al. 1993). Kortikosteroide verschlechtern die Glukosetoleranz, indem sie die Verwertung von Glukose in peripheren Geweben wie der Muskulatur verringern. Gleichzeitig greifen sie in den hepatischen Stoffwechsel ein. Kortikosteroide hemmen in der Leber die

Wirkung von Insulin und steigern damit die Glukoneogenese (Mccaughan et al. 2014, Kasiske et al. 2003, Vincenti et al. 2007).

Zur Immunsuppression werden auch die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin eingesetzt. Die diabetogene Wirkung dieser Substanzklasse entsteht durch mehrere Effekte. Beide induzieren hauptsächlich ein β -Zell-Versagen, führen zu einer verminderten Insulinsynthese und einer verminderten Insulinsekretion (Kasiske et al. 2003, Vincenti et al. 2007). Tacrolimus ist dabei diabetogener als Ciclosporin. So konnte für Tacrolimus in einer Studie eine deutlich höhere Inzidenz von PTDM nachgewiesen werden (Kasiske et al. 2003, Vincenti et al. 2007).

mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Sirolimus führen dosisunabhängig zur Hemmung der β -Zell-Proliferation und damit eventuell zum Insulinmangel. Ihre genaue diabetogene Wirkung ist noch nicht abschließend geklärt und die bisherigen Studien dazu sind sehr divergent (Sharif et al. 2014, Heit et al. 2006).

Für Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist bis jetzt kein Einfluss auf die Entstehung eines PTDM beschrieben (Sharif et al. 2014, Heit et al. 2006). Eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Immunsuppressiva ist in Tabelle 1 dargestellt (Bodziak and Hricik 2009).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Immunsuppressiva

Immunosuppressive agent	Pathogenic mechanism(s)	Comments
<i>Corticosteroids</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Peripheral insulin sensitivity • Inhibit pancreatic insulin production & secretion • ↑ Hepatic gluconeogenesis • Promote protein degradation to free amino acids in muscle, lipolysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose-dependent • Impact of complete withdrawal of chronic low-dose steroids unclear • Potential ↓ NODAT risk in steroid-free regimens
<i>Cyclosporine</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ insulin secretion (CsA < Tac) • ↓ insulin synthesis • ↓ β-cell density 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose-dependent, • Diabetogenic effect ↑ with ↑ steroid dose*
<i>Tacrolimus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ insulin secretion (Tac > CsA) • ↓ insulin synthesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose-dependent, • Diabetogenic effect ↑ with ↑ steroid dose*
<i>Sirolimus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Peripheral insulin resistance • Impair pancreatic β-cell response 	↑ Diabetogenicity when use with CNIs

Abbreviations: CNI: calcineurin inhibitors
 * Demonstrated in some but not all studies

Ein starker Risikofaktor für die Entstehung eines PTDM ist das Körpergewicht der Patienten (Cosio et al. 2002). Auch in der Normalbevölkerung stellt die Adipositas einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus dar. Unter den Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist ein großer Anteil übergewichtig (American Diabetes Association 2010).

Auch Adipositas und Gewichtszunahme nach der Transplantation stellen somit einen Risikofaktor für die Entstehung eines PTDM dar. Adipositas führt zu Insulinresistenz und zur vermehrten Leptinfreisetzung. Leptin, das dann in den Adipozyten vermehrt produziert wird, verstärkt die IL-1 β -Produktion, welche direkt zur β -Zellapoptose führt. Hohes Leptin korreliert zusätzlich mit erhöhten freien Fettsäuren. Diese unterstützen durch die Caspase-Aktivierung und Induktion von ER-Stress ebenso direkt die β -Zell-Apoptose (McCaughan et al. 2014).

Auch eine gestörte Glukosestoffwechsellage im Sinne eines Prädiabetes vor Nierentransplantation stellt einen weiteren Risikofaktor dar, da dieser häufig in einen Diabetes mellitus übergeht. Während die Auswirkungen eines manifesten Diabetes mellitus auf das mikro- und makrovaskuläre Gefäßsystem in vielen

Untersuchungen eingehend belegt wurden, wird oftmals unterschätzt, dass bereits ein Prädiabetes das kardiovaskuläre Risiko signifikant erhöhen kann (Resl and Clodi 2010).

Wie beim Diabetes mellitus Typ 1 und 2 geht man davon aus, dass auch genetische Prädispositionen zu einer Entstehung eines PTDM beitragen können. In einer Studie wurden Patienten nach Transplantation auf genetische Veränderungen (SNPs) untersucht. SNPs sind Einzelnukleotid-Polymorphismen, die multifaktoriell vererbt werden und damit als genetische Prädisposition zu sehen sind. Bisher konnten sieben SNPs identifiziert werden, welche mit der β -Zell-Apoptose im Zusammenhang stehen und das Risiko für einen PTDM erhöhen. Diese sind teilweise identisch mit denen, die beim Diabetes mellitus vorliegen (Mccaughan et al. 2014).

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines PTDM sind das Alter, die ethnische Herkunft und Familienangehörige mit Diabetes mellitus Typ 2 (Bodziak and Hricik 2009, Sharif and Baboolal 2010). Zusammenfassend führt dies die folgende Grafik nochmals auf.

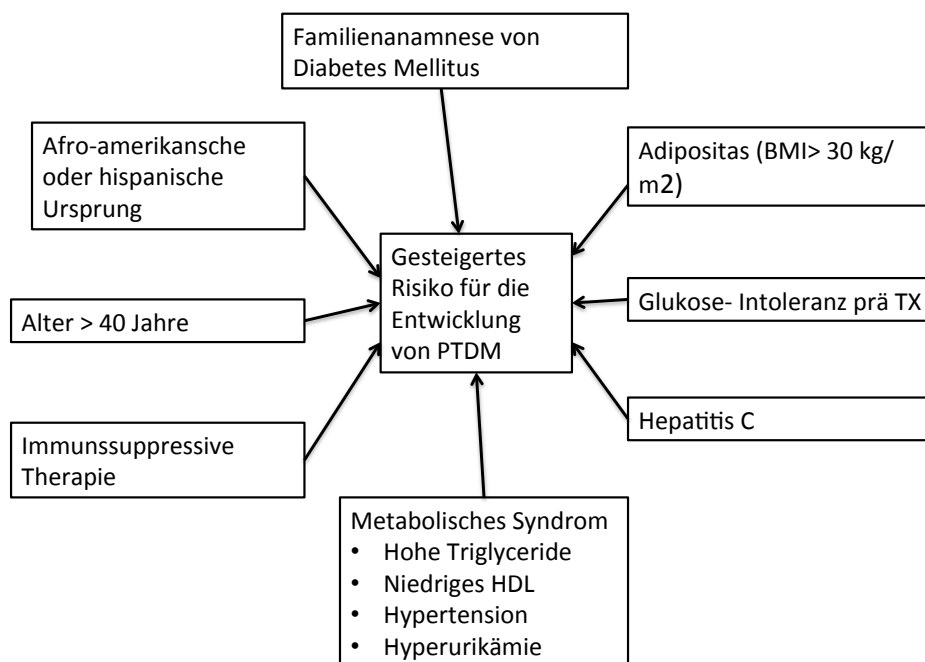


Abbildung 2: Risikofaktoren für PTDM

Liegt ein PTDM vor, hat dies eine relevante Bedeutung für die Patienten. In Studien konnte belegt werden, dass die Funktion und das Langzeittransplantatüberleben von Patienten, die einen PTDM entwickelt haben, um 30–50% schlechter ist als bei gesunden Patienten (Revanur et al. 2001). Diese Zahlen sind vergleichbar mit Patienten, die schon vor Transplantation unter Diabetes mellitus litten (Revanur et al. 2001). Der Einfluss auf das Transplantatüberleben durch die Entwicklung eines PTDM im ersten Jahr ist vergleichbar mit einer akuten Abstoßung im selben Zeitraum (Kasiske et al. 2003).

Zudem ist der PTDM mit einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Cole et al. 2008). Prävention und frühzeitige Therapie des Diabetes mellitus sind daher unerlässlich (Kasiske et al. 2003, Moore et al. 2006).

1.5. Ziel der Studie

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

1. Erhebung der Inzidenz und Prävalenz von Störungen im Glukosemetabolismus bei nierentransplantierten Patienten im Langzeitverlauf
2. Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Störung im Glukosemetabolismus und Einordnung der Ergebnisse
3. Diskussion von präventiven Strategien in der Langzeitnachsorge.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Patienten nach Nierentransplantation der Jahre 01/2007 bis einschließlich 05/2014, die am Transplantationszentrum Tübingen transplantiert wurden, sind retrospektiv auf die Entstehung eines Posttransplantations-diabetes mellitus und Prädiabetes analysiert worden. Da es sich hier um eine retrospektive Datenanalyse handelt, wurde seitens der Ethik-Kommission keine Notwendigkeit für ein spezifisches Votum gesehen (133/2015BO2).

Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten mit einem vorbekannten Diabetes mellitus, Kinder unter 18 Jahren und Patienten bei denen eine kombinierte Pankreas-/Nierentransplantation oder Leber-/Nierentransplantation durchgeführt wurde.

2.2. Diagnosekriterien für PTDM

Die Diagnose des Posttransplantationsdiabetes mellitus bei den Patienten im Kollektiv der retrospektiven Untersuchung beruhte auf folgenden Kriterien:

1. Erhöhung der Nüchtern-Glukose ≥ 126 mg/dl
2. Erhöhter HbA1c $\geq 6,5\%$

bzw. für den Prädiabetes:

1. Nüchtern-Glukose : 100 mg/dl – 125 mg/dl
2. HbA1c : 5,7 – 6,4%

2.3. Evaluation des retrospektiven Kollektivs

Nach Identifikation der Patienten erfolgte eine Sichtung der vorhandenen schriftlichen Dokumentation der Patientenakten. Die Patientenakten beinhalteten ambulante Arztbriefe von externen Nephrologen, Dokumentationen über die Transplantationsnachsorge im UKT und Laborbefunde. Alle diese Dokumente wurden für die Datenerhebung hinzugezogen.

Anhand dieser Dokumente wurden die für diese Arbeit genutzten Parameter erfasst und in ein Tabellenkalkulationsprogramm eingegeben.

Tabelle 2: Evaluationsparameter

Anamnese:	Laborchemische Daten:	Immunsuppressive Therapie
Geburtsdatum (Alter)	Nüchtern glukose mg/dl	Kortikosteroide (Dosis mg/d)
Geschlecht (m/w)	HbA1c (%)	Tacrolimus (Talspiegel ng/ml)
Gewicht (kg)	Kreatinin (mg/dl)	Cyclosporin A (Talspiegel ng/ml)
Größe (m)	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Sirolimus (ng/ml) (Talspiegel ng/ml)
Transplantationsdatum	CRP (mg/dl)	Everolimus (ng/ml) (Talspiegel ng/ml)
Anzahl der Transplantationen (n)		MMF (ja/nein)
Vorbestehender Diabetes mellitus (j/n)		Sonstiges: Besonderheiten wie akute Infektionen, Abstoßungsreaktion u.a.

Die oben genannten Daten wurden zu folgenden Zeiträumen erfasst.

- 3-6 Monate nach Transplantation
- 6-9 Monate nach Transplantation
- 9-12 Monate nach Transplantation
- 1-2 Jahre nach Transplantation
- 2-3 Jahre nach Transplantation
- 3-5 Jahre nach Transplantation
- mehr als 5 Jahre nach Transplantation

Pro Beobachtungszeitraum wurde ein Wert notiert. Wenn mehrere Werte pro Zeitintervall vorlagen, wurde standardisiert der Wert genommen, der der Mitte des Beobachtungszeitraums zeitlich am Nächsten kam

2.4. Berechnete Parameter

Aus den erhobenen Parametern Größe und Gewicht wurde mit Hilfe folgender

Formel der BMI berechnet $BMI = \frac{\text{Gewicht in Kg}}{(\text{Größe in m})^2}$.

Die Nierenfunktion wurde mittels der eGFR abgeschätzt. Die eGFR wurde aus Alter, Geschlecht und dem erhobenen Kreatininwert nach der verkürzten MDRD-Formel geschätzt. $GFR \text{ (ml/min)} = 186 (S_{cr})^{-1,154} \times (\text{Lebensalter})^{-0,203} \times$

(0,742 falls weiblich) x (1,210 falls afroamerikanischer Abstammung)) (Levey et al., 2000)

2.5. Statistik

Die Daten sind als Median [Interquartilen-Range] bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit R version 3.2.2 (R foundation for statistical computing, Wien, Österreich) unter Benutzung des lme4 Package.

3. Ergebnisse

In den Jahren 2007 bis 2014 wurden am Transplantationszentrum Tübingen insgesamt 365 Nierentransplantationen durchgeführt. Von diesen bestand bei n = 74 Fällen ein vorbekannter Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2. Weitere 13 Patienten erhielten eine simultane Pankreas/Nieren- oder Leber/Nieren-Transplantation. Von den verbleibenden 278 Patienten wurden 23 Patienten auf Grund des Alters ausgeschlossen (Kinder < 18 Jahre). Bei vier Patienten war keine Nachbeobachtung möglich. Somit sind insgesamt 251 Patienten in die Analyse eingegangen.

Von den 251 Patienten wurden 214 erstmalig transplantiert und 37 wurden zweit- oder höhergradig transplantiert.

3.1. Patientencharakteristika

Tabelle 3: Patientencharakteristika

	Monate 3-6	Monate 6-9	Monate 9-12	1-2 Jahre	2-3 Jahre	3-5 Jahre	> 5 Jahre
<i>n</i>	222	195	182	179	140	98	60
Tage nach Tx	128 ± 30	228 ± 40	320 ± 30	517 ± 96	873 ± 121	1372 ± 215	1998 ± 193
(w/m)	93/129	82/113	75/107	77/102	61/79	34/64	23/37
Alter (Jahre)	50.3 [42.6-61.3]	50.7 [42.4-61.3]	50.7 [42.2-62.4]	50.8 [43.2-62.5]	51.1 [40.7-64.7]	55.7 [47.0-68.5]	59.1 [47.5-69.7]
BMI (kg/m ²)	24.0 [21.7-26.7]	24.3 [21.5-26.6]	25.1 [22.0-27.6]	23.9 [21.2-26.7]	24.6 [22.5-28.0]	25.3 [23.2-28.6]	25.3 [22.5-27.4]
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	47 ± 19	47 ± 20	48 ± 21	47 ± 20	46 ± 20	49 ± 24	50 ± 22
Immunsuppression und Talspiegel							
Tac (%)	95.9	88.2	85.1	82.1	81.4	77.6	78.3
(ng/mL)	8.1 ± 3.0	6.9 ± 2.4	6.9 ± 2.0	6.7 ± 2.4	5.8 ± 2.1	5.7 ± 1.9	5.6 ± 1.7
CsA (%)	2.7	5.6	7.7	8.4	9.3	8.2	10.0
(ng/mL)	119 ± 32	130 ± 28	120 ± 40	105 ± 31	98 ± 27	98 ± 19	97 ± 19
MPA (%)	92.3	90.8	90.7	91.6	89.3	91.8	83.3

In der Tabelle 3 sind die erhobenen Patientencharakteristika zusammengefasst (Guthoff et al., 2017). Der mediane BMI stieg im Verlauf der Nachbeobachtung moderat von 24,0 auf 25,3 kg/m². Die untersuchten Patienten wiesen während der Nachbeobachtung im Median demnach kein signifikantes Übergewicht auf. Die meisten Patienten begannen mit einem Standard-Immunsuppressionsregime, bestehend aus Tacrolimus, Mycophenolat und Kortikosteroiden. Die Anzahl der Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden lag zum Zeitpunkt 3-6 Monaten nach Transplantation bei 95,9%. Die Anzahl der Patienten reduzierte sich im Langzeitverlauf der Nachbeobachtung (3-5 Jahre: 77,6%), im Gegenzug nahm der prozentuale Anteil an immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin A (Monate 3-6: 2,7%, 3-5 Jahre: 8,2%) oder mTOR-Inhibitoren (Monate 3-6: 2,7%, 3-5 Jahre: 15,3%) zu.

Am UKT wurde im Beobachtungszeitraum bei Patienten mit immunologischem Standardrisiko ein Kortikosteroidentzug nach dem ersten Jahr durchgeführt, was sich in den Ergebnissen widerspiegelt. So waren nach 2-3 Jahren 65% der Patienten kortikosteroidfrei

3.2. Inzidenz

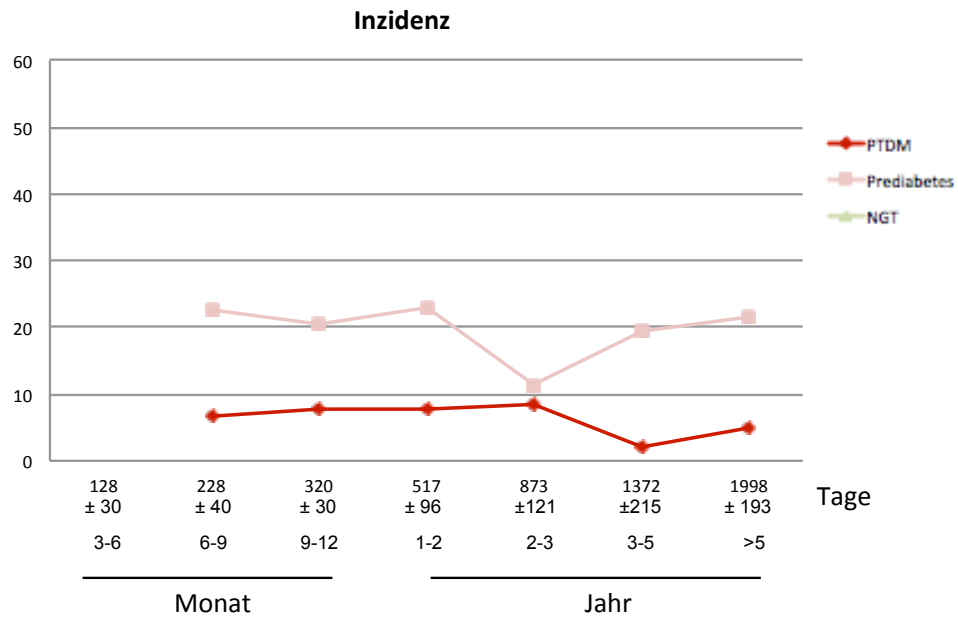


Abbildung 3: Inzidenz (Guthoff et al., 2017)

Die mediane Inzidenz von Prädiabetes und PTDM betrug 21,0 [19,6-22,3]% bzw. 7,2 [5,4-7,8]%. Damit war die Inzidenz sowohl für den PTDM als auch den Prädiabetes während des gesamten Beobachtungszeitraums durchgehend hoch (Abb. 3).

Ein vorübergehender Rückgang der Inzidenz von Prädiabetes wurde im Zeitraum von 2-3 Monaten beobachtet

3.3 Prävalenz

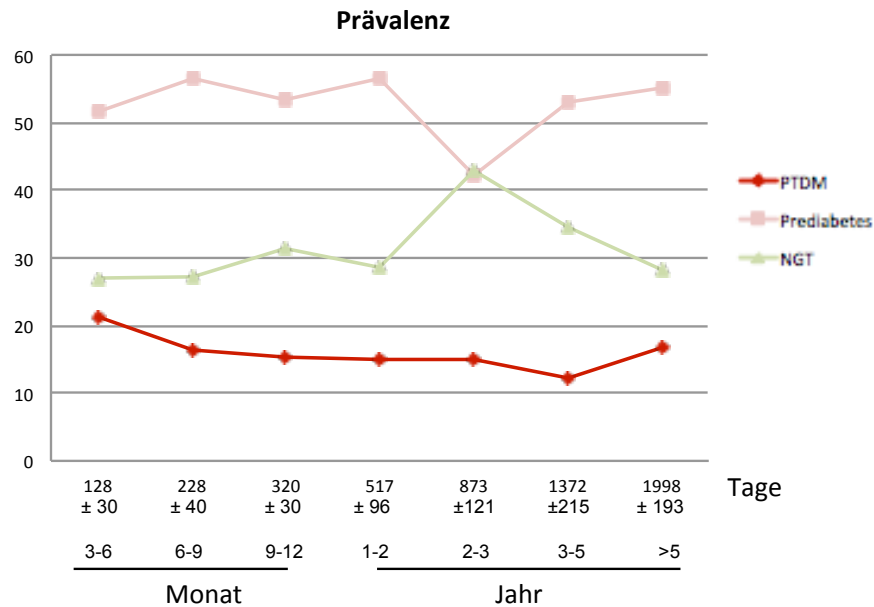
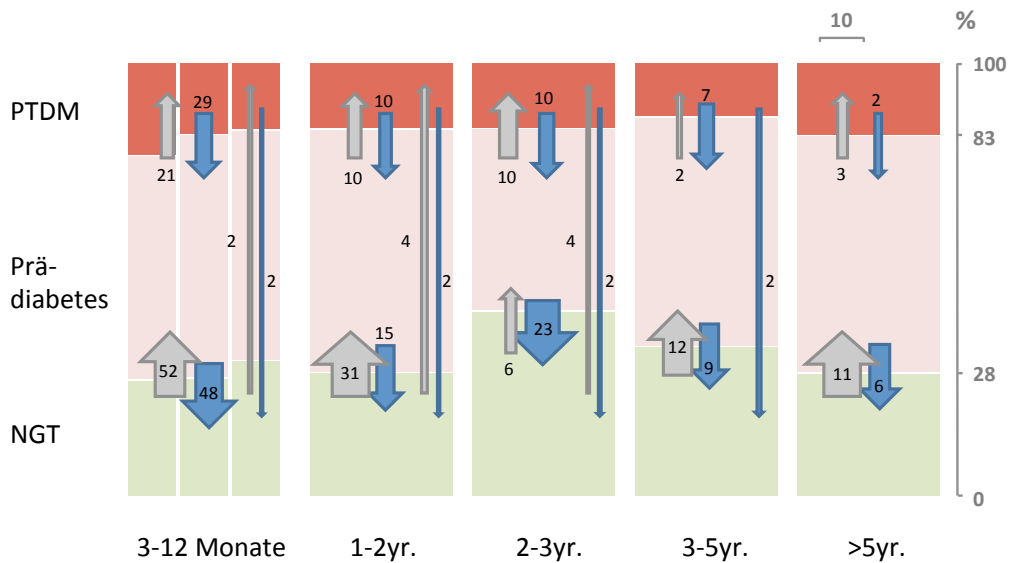


Abbildung 4: Prävalenz (Guthoff et al., 2017)

Die mediane Prävalenz von Prädiabetes und PTDM betrug 53,3 [52,4-55,7]% bzw. 15,4 [15,0-16,5]%. Daraus ergibt sich, dass nur ein Drittel der nierentransplantierten Patienten einen normalen Glukosestoffwechsel hatten (Abb. 4). Zum Untersuchungszeitpunkt 2-3 Jahre wurde eine vorübergehende Abnahme der Prävalenz von Prädiabetes mit einer gegenläufigen Zunahme der normalen Glukosetoleranz (NGT) beobachtet.

3.4 Glukosestoffwechsel im Langzeitverlauf



PTDM (n)	47	32	28	27	21	12	10
Prädiabetes (n)	115	110	97	101	59	52	33
NGT (n)	60	53	57	51	60	34	17

Abbildung 5: Glukosestoffwechsel im Langzeitverlauf (Guthoff et al., 2017)

Die Dynamik des Glukosestoffwechsels im Langzeitverlauf zwischen NGT, Prädiabetes und PTDM ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die Höhe der Balken entspricht dem prozentualen Anteil an Patienten mit NGT, Prädiabetes und PTDM. Die Breite der Pfeile stellt den prozentualen Anteil an Patienten dar, die den Glukosemetabolismus zwischen den Beobachtungszeiträumen verbessert (blau) bzw. verschlechtert haben (grau).

Patienten mit Prädiabetes können z.B. einen manifesten PTDM entwickeln oder zu normalen Glukosestoffwechselzuständen zurückkehren.

Innerhalb der Untersuchungszeitpunkte wurde die höchste Dynamik zwischen NGT und Prädiabetes, gefolgt von Prädiabetes und PTDM beobachtet. Wenige Patienten übersprangen den Zustand des Prädiabetes und bewegten sich von NGT zu PTDM oder umgekehrt.

Im Weiteren wurden Einflussfaktoren auf den Glukosestoffwechsel analysiert.

Tabelle 4: Analyse mit korrigiertem Zeit-Effekt

Variablen	FPG ^a		HbA1c ^b	
	p	Effektgröße	p	Effektgröße
Alter	0.005	Δ 0.22 (mg/dl)/yr.	<0.001	Δ 0.01 %/yr.
BMI ^c	0.67		0.28	
eGFR ^d	0.84		0.86	
CS ^e use (j vs. n)	0.06		0.003	Δ 0.10 %
CS Dosis	0.58		<0.001	Δ 0.02 %/mg

a: Nüchtern Plasma Glukose, b: glykosyliertes Hämoglobin A1c, c: Body Mass Index, d: erwartete Glomeruläre Filtrationsrate e: Kortikosteroid

Unterschiedliche Faktoren, die mit dem Glukosestoffwechsel in den Beobachtungsintervallen assoziiert sind, wurden mit dem oben stehendem Modell analysiert. Hier wurde deutlich, dass das Alter des Empfängers einen signifikanten Einfluss sowohl auf den FPG als auch auf den HbA1c hatte. Innerhalb unserer Kohorte zeigten sich nur geringe Veränderungen im BMI und konnte keine Assoziation des BMI mit dem Glukosestoffwechsel dokumentiert werden. Ebenso war die Nierenfunktion, welche mittels der eGFR dargestellt wurde, nicht signifikant mit dem Glukosestoffwechsel verbunden.

Ein Kortikosteroidentzug wurde routinemäßig bei immunologischen Standardpatienten in etwa zwei Drittel der untersuchten Patienten durchgeführt. Allerdings benötigten einige Patienten höhere Dosen von Kortikosteroiden (oberhalb der Erhaltungsdosis) aufgrund von Abstoßungsreaktionen oder anderen Gründen (Tabelle 3). Die Kortikosteroidtherapie hatte einen signifikanten und dosisabhängigen Einfluss auf den HbA1c, wohingegen kein Zusammenhang der Kortikosteroidgabe mit der Nüchternplasmaglukose beobachtet (Tabelle 4) werden konnte.

4. Diskussion

Diese Arbeit zeigt zwei Hauptergebnisse: Zunächst, dass die Inzidenz und Prävalenz von PTDM und Prädiabetes nach Nierentransplantation sehr hoch sind und es auch im Langzeit-Follow-up bleiben. Nur etwa ein Drittel der Patienten weisen einen normalen Glukosestoffwechsel auf. Zweitens zeigt sich durchgehend ein hoher Patientenfluss zwischen normaler Glukosetoleranz und Prädiabetes, sowie Prädiabetes und PTDM. Patienten konnten ihren Glukosestoffwechselzustand spontan verbessern, aber auch verschlechtern. Diese Dynamik des Glukosestoffwechsels im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation ist bislang nicht beschrieben.

Auffallend ist vor allem die hohe Prävalenz des PTDM mit über 15% und eines Prädiabetes mit über 53%. In der Normalbevölkerung liegt die kombinierte Prävalenz eines Prädiabetes und eines Diabetes mellitus im Vergleich bei nur 15% (IDF Diabetes Atlas 2015). Die höhere Prävalenz lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die Transplantation eine Reihe an Risikofaktoren wie Infektionen, Hypomagnesiämie, Abstoßungsreaktionen und Immunsuppression für den Glukosestoffwechsel mit sich bringt.

Bis jetzt gibt es nur wenige Daten über die Prävalenz von Prädiabetes nach Nierentransplantation. Tillmann und Mitarbeiter haben in einer Querschnittsanalyse mit 187 Patienten eine mittlere Punktprävalenz von 30%, 60 Monate nach Nierentransplantation nachweisen können (Tillmann et al. 2012). Dies ist niedriger als in unserer Kohorte zum jeweiligen Zeitpunkt. Allerdings wurden nur wenige dieser Patienten mit Tacrolimus behandelt (28%), während 78% unserer Kohorte Tacrolimus erhielten.

Die Inzidenz für den PTDM lag in unserer Untersuchung im Median bei 7,2 [5,4-7,8]% und für den Prädiabetes im Median bei 21,0 [19,6-22,3]%. Damit zeigt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgehend eine hohe Anzahl an Manifestationen. In bisherigen Studien variieren die Angaben bezüglich der Inzidenz eines PTDM zwischen 2 und 50% im ersten Jahr nach Transplantation. Wesentliche Ursache für die unterschiedlichen Zahlenwerte sind die früher nicht eindeutigen Diagnosekriterien. In einer Studie von Kasiske

et al. wird die Inzidenz des PTDM mit 9%, 16% und 24% nach drei, zwölf und 36 Monaten angegeben (Kasiske et al. 2003), allerdings sind das kumulative Inzidenzen. Bei Woodward wurden Nierentransplantierte zwischen 1994 und 1998 untersucht. Im Vergleich zu einer Inzidenz eines neu aufgetretenem Diabetes mellitus von 6% pro Jahr bei Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation, zeigt sich nach Transplantation ein Anstieg der Inzidenz eines PTDM auf 18% nach 2 Jahren unter Ciclosporin-Therapie bzw. auf fast 30% unter Tacrolimus-Therapie .

Bei der hier vorgestellten Arbeit handelt es sich um eine Longitudinalstudie, bei der die Patienten zu sieben verschiedenen Zeitintervallen nach Nierentransplantation untersucht wurden. Diese Studie hebt sich dadurch deutlich von älteren Untersuchungen ab, bei denen nur Prävalenzen zu einzelnen präspezifizierten Zeitpunkten oder kumulative Inzidenzen nach Transplantation berichtet wurden.

Bisher wurden Prädiabetes und PTDM meist als Einzelpunktprävalenz oder als kumulative Inzidenz zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation untersucht (Kasiske et al. 2003, Cosio et al. 2001, Tillmann et al. 2012, Heisel et al. 2004). Diese Studie zeigt nun die eindeutige dynamische Natur des Glukosestoffwechsels nach einer Nierentransplantation. Porrini et al. waren die ersten, welche die Reversibilität von Prädiabetes und PTDM im Follow-up nach Nierentransplantation nachwiesen (Porrini et al. 2016). Auch unsere Ergebnisse spiegeln dies wider und verdeutlichen zudem die hohe Dynamik innerhalb der Glukosestoffwechselzustände im Follow-up über insgesamt 5 Jahre. Auch in der Allgemeinbevölkerung findet man Fluktuationen innerhalb der Glukosestoffwechselzustände (Nathan et al. 2007), jedoch zeigen sowohl Porrini et al als auch unsere Studie, dass der prozentuale Anteil der Posttransplantationspatienten, welche ihren Glukosestoffwechsel normalisieren höher ist als der in der Allgemeinbevölkerung.

Der aktuelle Wissenstand besagt, dass der Typ-2-Diabetes durch eine genetischen Prädisposition (Pierce et al. 1995, Klein et al. 1996) sowie durch Umweltfaktoren (Zimmet et al. 2001) bedingt ist. Eine genetische Prädisposition

trägt maßgeblich zu einer gestörten Insulinsekretion bei (Staiger et al. 2009), während Umweltfaktoren wie BMI überwiegend die Insulinsensitivität bestimmen (Friedman et al. 1992). Diese pathophysiologische Grundlagen gelten auch für nierentransplantierte Patienten. Jedoch lässt die erhöhte Dynamik im Glukosemetabolismus bei diesen Patienten auf weitere externe Faktoren schließen, welche den Stoffwechsel zusätzlich beeinflussen. Diese Variabilität des Glukosestoffwechsels wurde in bisherigen Studien nicht beschrieben und stellt eine wichtige Interventionsmöglichkeit dar (Sharif and Baboolal 2010, Tillmann et al. 2012).

Der Prädiabetes selber zeigt sich als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines manifesten Diabetes mellitus (Chakkerla et al. 2011, Caillard et al. 2011, Porrini et al. 2016). Unsere Daten belegen, dass der Prädiabetes über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung hoch prävalent ist. Da es sich um einen beeinflussbaren Risikofaktor handelt, eröffnet sich die Möglichkeit, rechtzeitig Präventivmaßnahmen einzuleiten, um damit ggfs. wieder eine normale Glukosestoffwechselregulation zu erreichen.

Um die Entstehung eines PTDM zu verhindern, sollte sowohl vor als auch nach der Transplantation regelmäßig auf die nicht modifizierbaren aber auch auf die modifizierbaren Risikofaktoren gescreent werden (Porrini et al. 2010, Sharif and Baboolal 2010).

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören ein höheres Alter, die ethnische Herkunft, eine genetische Prädisposition für die Entstehung eines PTDM sowie Familienangehörige mit Diabetes mellitus Typ 2. Haben Patienten einen oder mehrere dieser Risikofaktoren, verlangt dies eine besondere Aufmerksamkeit im Screening auf einen PTDM.

Alter hat in unserer Arbeit einen signifikanten Einfluss auf den Nüchternblutzucker und den HbA1c. Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation wurde in vielen Studien als ein Risikofaktor für die Entstehung des PTDM angegeben (Weir and Fink 1999, Hjelmessaeth et al. 2006, Cosio et al. 2001). Insbesondere Patienten über 40 Jahre weisen ein höheres Risiko auf. Im Gegensatz dazu haben Sulanc und Kollegen keinen Zusammenhang

zwischen dem Alter und der Entstehung des PTDM gefunden. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die behandelten Patienten im Durchschnitt über 40 Jahre alt waren und ein möglicher Alterseffekt dadurch verdeckt wurde (Sulanc et al. 2005). Heutzutage werden die Patienten in der Regel in höherem Lebensalter transplantiert, an unserem Zentrum zwischen 50-60 Jahren (Guthoff et al. 2015). Dies belegt auch die aktuelle Untersuchung mit einem mittleren Alter von 51 Jahren zum Transplantationszeitpunkt.

Einen viel entscheidenderen Angriffspunkt stellen die modifizierbaren Risikofaktoren dar. Diese sollten frühzeitig und regelmäßig gescreent werden, um die Entstehung und die Folgen des PTDM zu verhindern. Zu diesen Risikofaktoren gehören das Gewicht, die immunsuppressive Therapie, ein Prädiabetes vor und nach Transplantation, und eine bestehende Hepatitis C - Infektion (Porrini et al. 2010, Sharif and Baboolal 2010).

Ein BMI von über 25 kg/m² ist laut Leitlinien als Übergewicht zu bewerten. Von Adipositas wird ab einem BMI von größer 30 kg/m² gesprochen. Eine Vielzahl von anderen Studien beschrieb die Korrelation eines hohen BMI-Werts mit der Entwicklung des PTDM (Cosio et al. 2001, Davidson et al. 2004, Rangel et al. 2004, Sezer et al. 2006, Shah et al. 2006). Adipositas ist ein weltweit zunehmendes Problem. Eine Studie in den USA zeigte, dass sich das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus bei bestehender Adipositas um das bis zu siebenfache erhöht (Mokdad et al. 2003). Übergewicht ist unter anderem verantwortlich für eine Verminderung der peripheren Insulinrezeptoren (Insulinresistenz). Auch beim PTDM scheint diese Korrelation zu bestehen (Allamani et al. 2010, Mokdad et al. 2003, Knowler et al. 2002). Lebensstilinterventionen stellen daher eine zentrale Rolle in der Präventionsstrategie dar (Allamani et al. 2010, Mokdad et al. 2003, Knowler et al. 2002). Eine Reduktion der Kalorien- und Fettaufnahme sowie 2.5 h sportliche Aktivität/Woche konnten nachweislich das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus senken (Knowler et al. 2002). Auch bei Patienten nach Transplantation konnte dies gezeigt werden (Sharif et al. 2008).

Der Median der BMI liegt in dieser Arbeit zwischen 24-25 kg/m². Die untersuchten Patienten wiesen während der Langzeitstudie im Mittel demnach

kein signifikantes Übergewicht auf. In unserer Kohorte konnte kein signifikanter Effekt des BMIs auf die Entstehung eines PTDM nachgewiesen werden. Der BMI ist andererseits kein Maß für den intraabdominalen Körperfettanteil, der als Risikofaktor eine größere Bedeutung bei der Entstehung metabolischer Störungen haben könnte (Montori et al. 2002).

Nach Organtransplantation ist eine immunsuppressive Therapie notwendig. Heutzutage werden meist Immunsuppressiva Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus), mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus), Purinsynthesehemmer (Mycophenolsäure, Azathioprin) und Kortikosteroide genutzt. Die eingesetzten Immunsuppressiva beeinflussen meist auch den Glukosestoffwechsel. Eine diabetogene Wirkung ist bei Kortikosteroiden, Tacrolimus, Ciclosporin, Sirolimus und Everolimus beschrieben. Nicht bekannt ist die diabetogene Wirkung bei Antimetaboliten (Sharif et al. 2014, Heit et al. 2006, Bodziak and Hricik 2009, Sharif and Baboolal 2010).

Kortikosteroide beeinflussen den Glukosestoffwechsel über verschiedene Wege, wobei der überwiegende Anteil in einer Erhöhung der Insulinresistenz liegt (Raalte et al. 2009). Verzichtet man frühzeitig auf den Einsatz von Kortikosteroiden oder beginnt eine zeitnahe Dosisreduktion, so führt dies zu einer deutlichen Verbesserung der Glukosespiegel und somit zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz eines PTDM (Matas et al. 2005, Thomusch et al. 2017). Das Risiko einer verkürzten Transplantatfunktion bzw. Transplantatabstoßung steigt jedoch unter kortikosteroidfreier Immunsuppression (Davidson et al. 2004, Midtvedt et al. 2004). Im Universitätsklinikum Tübingen wurde im Untersuchungszeitraum bei immunologischen Standardpatienten ein Kortikosteroidentzug nach einem Jahr durchgeführt. Daher waren nach 2-3 Jahren 65% der Patienten kortikosteroidfrei. In unserer Analyse fiel zu diesem Zeitpunkt ein Abfall der Inzidenz von Prädiabetes auf. Ähnliche Ergebnisse zeigte die kürzlich veröffentlichte HARMONY-Studie (Thomusch et al. 2016), welche ebenfalls die positive Wirkung des Kortikosteroidentzugs auf den Glukosestoffwechsels zeigen konnte.

In der weiteren Analyse mit korrigiertem Zeit-Effekt fiel auf, dass Kortikosteroide keine Wirkung auf die Nüchtern glukose hatten und sich jedoch deutlich mit dem HbA1c assoziiert zeigten. Dies ist mit den pathophysiologischen Überlegungen zu erklären, dass eine Morgendosis von Kortikosteroiden wenig Einfluss auf die Nüchtern-Plasma-Glukose, sondern nur auf die Plasma-Glukose-Konzentrationen am Mittag und am Nachmittag hat. Daher könnte für weitere Untersuchungen die Bestimmung der Plasma-Glukose-Konzentrationen am Nachmittag für die Diagnose von PTDM hinzugenommen werden (Yates et al. 2013).

Auch wenn eine Reduktion bzw. ein Entzug von Kortikosteroiden einen potentiellen Angriffspunkt darstellt, empfehlen die aktuellen Guidelines jedoch explizit keine Veränderung der immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von Glukosestoffwechselstörungen (Levey et al. 2011, Luan et al. 2011), um das Transplantatüberleben nicht zu gefährden.

Weitere diabetogene Immunsuppressiva sind Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Ciclosporin. Diese führen zu einer Beeinträchtigung des Betazellwachstums und deren Funktion (Heit et al. 2006). Tacrolimus ist dabei deutlich diabetogener als Ciclosporin. In der DIRECT-Studie, einer randomisierten multizentrischen Studie mit 682 Patienten, wurde die Inzidenz für einen PTDM innerhalb von sechs Monaten nach Nierentransplantation unter verschiedener Immunsuppression evaluiert. Alle Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit Basiliximab, Mycophenolsäure und Kortikosteroiden. Die Randomisierung erfolgte 1:1 auf Ciclosporin oder Tacrolimus. Nach sechs Monaten hatten mit 33,6% signifikant mehr Patienten unter Tacrolimus einen PTDM oder einen Prädiabetes entwickelt als unter Ciclosporin (26%) (Vincenti et al. 2007). In weiteren Studien konnte auch gezeigt werden, dass durch eine Umstellung von Tacrolimus auf Ciclosporin ein Prädiabetes bzw. ein PTDM rückgängig gemacht werden kann. Es ist daher zu diskutieren, ob es sinnvoll ist, beim Auftreten eines PTDM die immunsuppressive Therapie von Tacrolimus auf Ciclosporin zu wechseln, solange es die immunologische Situation erlaubt (Vincenti et al. 2007, Tamura et al. 1995, Kasiske et al. 2003, Sharif et al. 2014, Heit et al. 2006).

Zu den mTOR-Inhibitoren gehören Everolimus und Sirolimus. In der Literatur wird eine Nebenwirkung der mTOR-Inhibitoren auf den Glukosemetabolismus kontrovers diskutiert. Für Sirolimus wurde in einer Studie gezeigt, dass die glukoseabhängige Insulinsekretion durch Reduktion der mitochondrialen ATP-Produktion vermindert wird (Veroux et al. 2013, Shimodahira et al. 2010). Für Mycophenolatmofetil (MMF) sind bis jetzt keine diabetogenen Wirkungen in der Literatur beschrieben (Guthoff et al. 2015, Montero and Pascual 2015). Synchron zu den Kortikosteroiden gilt für alle weiteren Immunsuppressiva, dass das Risiko einer Transplantatsabstoßung dem potentiellen Nutzen eines verbesserten Glukosestoffwechsels zu jeder Zeit überwiegt und es daher in den Leitlinien keine Empfehlung gibt, die Immunsuppression entsprechend dem Risiko eines PTDMs anzupassen (Sharif et al. 2014).

Von den oben genannten Risikofaktoren können und sollten insbesondere ein Prädiabetes, Übergewicht und metabolisches Syndrom bereits bei Patienten auf der Warteliste diagnostiziert und behandelt werden. Dies wurde in einer weiteren Studie aus unserer Arbeitsgruppe gezeigt (Guthoff et al. 2015). Derzeit wird empfohlen, bei Aufnahme auf die Warteliste Gewicht, BMI und Nüchternglukose zu messen und ggf. einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) durchzuführen. Zudem sollten alle Patienten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Rauchen und familiäre Vorbelastung gescreent werden. Besonders wichtig ist eine regelmäßige Beratung zur Lebensstilintervention (Gewichtskontrolle, bzw. -reduktion und körperliche Aktivität), falls mehrere der genannten Risikofaktoren vorliegen. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind unerlässlich (Wilkinson et al. 2005, Türk et al. 2010).

Ein weiterer Angriffspunkt zur Verhinderung des PTDM stellt möglicherweise eine direkt nach der Transplantation beginnende Basalinsulintherapie dar. Eine Studie bezüglich einer direkten antidiabetischen Therapie, um das Auftreten sowohl einer transplantassozierten postoperativen Hyperglykämie als auch eines PTDM zu verhindern, wurde 2012 erstmalig durchgeführt (Hecking et al. 2012). In dieser TIP-Studie (Treat-to-target Trial of Basal Insulin in Post-transplant Hyperglycemia) wurden 50 nierentransplantierte Patienten über

einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr untersucht. Über drei Monate hinweg wurde die eine Hälfte der Patienten mit einem Basalinsulin behandelt, sobald der abendliche Blutzucker über 140mg/dl lag. Die Kontrollgruppe wurde erst bei höheren BZ-Werten mit schnell wirksamem Insulin und/oder oralen Antidiabetika therapiert. In der Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine perioperative Gabe von Basalinsulin zur Prophylaxe einer postoperativen Hyperglykämie eine deutliche Reduktion der PTDM-Inzidenz nach sechs und zwölf Monaten erreicht werden konnte, obwohl die Insulingabe nach drei Monaten beendet wurde. Nach zwölf Monaten blieb der HbA1c in der Behandlungsgruppe, trotz Absetzens der Basalinsulintherapie, stabil auf dem gleichen Niveau. Es wurde ein insulinogener Index als Maß für die Insulinsekretion nach drei, sechs und zwölf Monaten bestimmt, welcher sich in der Basalinsulingruppe deutlich besser zeigte als in der Kontrollgruppe. Das Prinzip dahinter ist die β -Zell-Protektion. Dieses Prinzip ist z.B. auch beim Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Eine frühzeitige Insulingabe schützt die noch vorhandene Restsekretion. Eine Therapie mit abends verabreichtem Basalinsulin ist ein einfaches Therapiekonzept und war in der beschriebenen Studie sehr nebenwirkungsarm und verringerte signifikant Entstehung eines Posttransplantationsdiabetes mellitus (Hecking et al. 2012). Zu diesen Themen laufen aktuell weitere multizentrische und prospektive Studien, um den Stellenwert einer basalen Insulintherapie genau zu klären.

Auch nach Nierentransplantation ist eine engmaschige Kontrolle unerlässlich. Die Clinical Practice Guidelines der KDIGO von 2009 empfehlen, alle nicht-diabetischen Nierentransplantatempfänger mittels Nüchternblutzucker und HbA1c-Messungen und ggfs. ergänzend oGTT regelmäßig zu untersuchen. Diese Untersuchungen sollten in den ersten vier Wochen wöchentlich, im 1. Jahr alle 3 Monate und ab dem 2. Jahr einmal jährlich erfolgen (Türk et al. 2010). Zusätzlich sollte nach Beginn einer Therapie oder einer deutlichen Dosissteigerung von Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren oder Kortikosteroiden ebenso auf PTDM hin untersucht werden.

Bezüglich der Adipositas sollten Patienten bei jeder Vorstellung durch die Messung von Größe und Gewicht und damit durch die Berechnung des BMI

und ggf. Messung des Bauchumfangs (falls Gewicht und Statur auf Adipositas hinweisen, aber der BMI unter 35 kg/m^2 liegt) beurteilt werden. Alle adipösen Nierentransplantatempfänger sollten intensiv und repetitiv beraten werden und Maßnahmen zur Gewichtsreduktion angeboten bekommen (Türk et al. 2010). Kommt es dennoch zu einem manifesten PTDM, eignen sich als Therapie z.B. Biguanide. Der Einsatz von Metformin ist aufgrund seines, zwar geringen, Risikos der Entwicklung einer Laktatazidose bei Transplantationspatienten kritisch zu überlegen. Metformin ist formal für eine $\text{GFR} > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ zugelassen. Nach den Leitlinien des englischen „National Institutes for Clinical Excellence (NICE)“ ist auch ein individueller dosisadaptierter Einsatz bis zu einer GFR von $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ möglich (Inzucchi et al. 2015, Inzucchi et al. 2014). Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitoren sind auch bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zur Dialyse bei jeder GFR zugelassen und stellen sich zudem β -Zellprotektiv dar. Sitagliptin kann z.B. als Monotherapie oder in Kombination mit Insulin gegeben werden (Green et al. 2015, Jenssen and Hartmann 2015). Die klassischen Sulfonylharnstoffe und Glinide sollten aufgrund ihrer langen Halbwertszeit und der renalen Elimination nicht eingesetzt werden. Weiterhin führen sie mittels ihres Wirkmechanismus zu einer Insulinsekretion, welche die β -Zellen bildlich „ausquetscht“, was zu einem raschen Versiegen der Restsekretion führt (Zanchi et al. 2012). Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg mittels einer rein oralen antidiabetischen Therapie wird die rechtzeitige Einleitung einer Insulintherapie empfohlen. Alle bekannten Insulintherapieschemata sind einsetzbar (Türk et al. 2006, Türk et al. 2010). Ob primär mit einer prandialen oder einer basalen Insulintherapie einzusteigen ist, orientiert sich an den individuellen Blutglukosetagesprofilen. Initial ist der Beginn mit einem Basalinsulin möglich, welches im Verlauf ggfs. um ein Bolusinsulin ergänzt werden kann.

Im Sinne eines multimodalen Ansatzes sollte eine konsequente Einstellung von Blutdruck und Blutfetten erfolgen. Kardiovaskuläre protektive Maßnahmen wie Nikotinkarenz, Normalisierung des Körpergewichts und regelmäßige körperliche Bewegung sollten mit den Patienten besprochen werden (Cosio et al. 2001, Davidson et al. 2004, Rangel et al. 2004, Sezer et al. 2006, Shah et al. 2006).

Als Einschränkung dieser Arbeit ist zu erwähnen, dass hier nur der Nüchternblutzucker und der HbA1c betrachtet wurden. Eine noch höhere Sensitivität zur Erfassung einer Glukosestoffwechselstörung bei den Patienten wäre sicherlich gegeben, wenn man bei allen Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten zusätzlich noch einen oGTT durchgeführt hätte.

Zusammenfassend zeigt sich eine durchgehend hohe Prävalenz von PTDM und Prädiabetes nach Transplantation. Ein Screening auf Risikofaktoren ist schon vor der Transplantation sinnvoll.

Die ausgeprägte Dynamik zwischen den unterschiedlichen Glukosestoffwechselzuständen macht deutlich, dass der Prädiabetes einen beeinflussbaren Risikofaktor darstellt, welcher durch spezifische Interventionen angegangen werden kann. Daher ist auch nach Transplantation ein konsequentes Screening durch engmaschige Kontrollen bei der Transplantatnachsorge auf Stoffwechselstörungen sinnvoll.

Im Falle eines PTDM ist eine frühzeitige Therapie des Diabetes mellitus zu empfehlen. Dadurch kann ein verbessertes Langzeitüberleben der Patienten und des Transplantats erreicht werden.

5. Zusammenfassung

Der Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) stellt eine zunehmende Komplikation nach Nierentransplantation mit Einfluss auf Transplantat- und Patientenüberleben dar. Ein Prädiabetes vor und auch nach Transplantation ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines PTDM. In dieser Analyse sollte Inzidenz und Prävalenz eines PTDM und Prädiabetes und deren Dynamik bei Patienten im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation erhoben werden.

In der retrospektiven Analyse wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 01/2007 - 05/2014 am Transplantationszentrum Tübingen nierentransplantiert wurden, eingeschlossen. Für die Erfassung des Glukosemetabolismus wurden der HbA1c sowie die Nüchternglukose erhoben. Zudem wurden anthropometrische Daten wie Größe und Gewicht sowie Nierenfunktion und bestehende Immunsuppression erfasst. Um eine transiente Hyperglykämie kurz nach Transplantation auszuschließen, wurde mit der Datenerhebung drei Monate nach Transplantation begonnen. Die Daten wurden zu den Zeitpunkten 3-6, 6-9 und 9-12 Monate sowie 1-2, 2-3, 3-5 und >5 Jahre erhoben.

Insgesamt wurden 365 Patienten in die Erhebung mit aufgenommen. Von diesen wurden 114 aus der Analyse ausgeschlossen (Alter < 18, vorbestehender Diabetes mellitus oder kombinierte Pankreas-/Nierentransplantation). 251 Patienten wurden somit in die Datenauswertung eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die Inzidenz und Prävalenz von PTDM und Prädiabetes nach Nierentransplantation auch im Langzeit-follow-up sehr hoch waren. Die Inzidenz betrug für den PTDM im Median 7,2 [5,4-7,8]% und für den Prädiabetes 21,0 [19,6-22,3]%. Die Prävalenz für den PTDM lag im Median bei 15,4 [15,0-16,5]%. Für den Prädiabetes lag sie bei 53,3 [52,4-55,7]%. Nur 30% der Patienten hatten eine normale Blutzuckerregulation.

In der Langzeitbeobachtung der einzelnen Patienten zeigten sich anhaltende hohe Patientenflüsse zwischen normaler Glukosetoleranz, Prädiabetes und PTDM. Diese Dynamik im Glucosestoffwechsel nach Nierentransplantation konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals aufgezeigt werden.

Prävalenz und Inzidenz eines gestörten Glukose-Metabolismus nach Nierentransplantation sind auch im Langzeitverlauf sehr hoch. Prädiabetes stellt eine Risikozone vor Erreichen des manifesten PTDM dar und eröffnet die Möglichkeit, frühzeitig Präventivmaßnahmen einzuleiten. Ein Screening auf Risikofaktoren ist schon vor Transplantation, aber auch nach Transplantation sinnvoll. Durch eine frühzeitige Intervention kann möglicherweise ein verbessertes Langzeitüberleben der Patienten und des Transplantats erreicht werden.

6. Literaturverzeichnis

- Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. (1998) Definition, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus And Its Complications. Part 1: Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus Provisional Report Of A Who Consultation. *Diabet Med*, 15, 539-553
- Allamani, M., Sennesael, J. & Vendemeulenbroucke, E. (2010) Posttransplantation Diabetes Mellitus: A Long-Term Retrospective Cohort Study. *Transplant Proc*, 42, 4378-4383.
- American Diabetes Association (2010) Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33 (Suppl 1), 62-69.
- Bodziak & Hricik (2009) New-Onset Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation. *Transpl Int*, 22, 519-530
- Caillard, S., Eprinchard, L., Perrin, P., Braun, L., Heibel, F., Moreau, F. & Al., E. (2011) Incidence And Risk Factors Of Glucose Metabolism Disorders In Kidney Transplant Recipients: Role Of Systematic Screening By Oral Glucose Tolerance Test. *Transplantation*, 91, 757-764.
- Chakker, H., Weil, E., Swanson, C., Dueck, A., Heilman, R., Reddy, K. & Al., E. (2011) Pretransplant Risk Score For New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. *Diabetes Care*, 34, 2141-2145.
- Christiansen, E., Andersen, H. B., Rasmussen, K., Christensen, N. J., Olgaard, K., Kirkegaard, P., Tronier, B., Volund, A., Damsbo, P., Burchard, F. & Et Al. (1993) Pancreatic Beta-Cell Function And Glucose Metabolism In Human Segmental Pancreas And Kidney Transplantation. *Am J Physiol*, 264, 441-449.
- 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, 814-821.
- Cosio, F. G., Pesavento, T. E., Kim, S., Osei, K., Henry, M. & Ferguson, R. M. (2002) Patient Survival After Renal Transplantation: Iv. Impact Of Post-Transplant Diabetes. *Kidney Int*, 62, 1440-1446
- 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, 732-737.
- Davidson, Wilkinson & International Expert Panel On New-Onset Diabetes After, T. (2004) New-Onset Diabetes After Transplantation 2003

- International Consensus Guidelines: An Endocrinologist's View. *Diabetes Care*, 27, 805-812.
- Einecke, D. (2014) Auf Dem Weg Zu Einer Halben Milliarde Diabetiker *Info Diabetologie*, 8, 46-46
- Ferrannini (1998) Insulin Resistance Versus Insulin Deficiency In Non- Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Problems And Prospects. *Endocr Rev* 19, 477- 490.
- Frei & Schober-Halstenberg (2008) Nierenersatztherapie In Deutschland: Bericht Über Dialysebehandlung Und Nierentransplantation In Deutschland 2006/2007. *Quasi-Niere*, 1-64.
- Friedman, J., Dohm, G., Leggett-Frazier, N., Elton, C., Tapscott, E., Pories, W. & Al., E. (1992) Restoration Of Insulin Responsiveness In Skeletal Muscle Of Morbidly Obese Patients After Weight Loss. Effect On Muscle Glucose Transport And Glucose Transporter Glut4. *J Clin Invest*, 89, 701-705.
- 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. & Group, T. S. (2015) Effect Of Sitagliptin On Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373, 232-242.
- Guthoff, M., Vosseler, D., Langanke, J., Nadalin, S., Königsrainer, A., Häring, 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
- Guthoff, M., Wagner, R., Weichbrodt, K., Nadalin, S., Königsrainer, A., Häring, H.-U., Fritsche, A. & Heyne, N. (2017) Prediabetes And Posttransplantation Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation – Incidence, Dynamics And Risk Factors *Kidney Blood Press Res*, 42: 598-607
- 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, 739-749.
- Heisel, O., Heisel, R., Balshaw, R. & Keown, P. (2004) New Onset Diabetes Mellitus In Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Am J Transplant*, 583-595.

- Heit, J., Apelqvist, A., Gu, X., Winslow, M., Neilson, J., Crabtree, G. & Kim, S. (2006) Calcineurin/Nfat Signalling Regulates Pancreatic Beta-Cell Growth And Function. *Nature*, 443, 345-349
- Hjelmesaeth, J., Hartmann, A., Leivestad, T., Holdaas, H., Sagedal, S., Olstad, M. & Jenssen, T. (2006) The Impact Of Early-Diagnosed New-Onset Post-Transplantation Diabetes Mellitus On Survival And Major Cardiac Events. *Kidney Int*, 69, 588-595.
- Idf Diabetes Atlas (2015) 7th Edition.
- Inzucchi, S. E., Lipska, K. J., Mayo, H., Bailey, C. J. & McGuire, D. K. (2014) Metformin In Patients With Type 2 Diabetes And Kidney Disease: A Systematic Review. *Jama*, 312, 2668-2675.
- Inzucchi, S. E., Zinman, B., Wanner, C., Ferrari, R., Fitchett, D., Hantel, S., Espadero, R. M., Woerle, H. J., Broedl, U. C. & Johansen, O. E. (2015) Sgl-2 Inhibitors And Cardiovascular Risk: Proposed Pathways And Review Of Ongoing Outcome Trials. *Diab Vasc Dis Res*, 12, 90-100.
- Jenssen, T. & Hartmann, A. (2015) Emerging Treatments For Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Nat Rev Nephrol*, 11, 465-477.
- Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. & Matas, A. J. (2003) Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation In The United States. *Am J Transplant*, 3, 178-185
- Kerner, W. & Bruckel, J. (2014) Definition, Classification And Diagnosis Of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122, 384-386.
- Klein, B., Klein, R., Moss, S. & Cruickshanks, K. (1996) Parental History Of Diabetes In A Population-Based Study. *Diabetes Care*, 19, 827-830.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., Nathan, D. M. & Diabetes Prevention Program Research, G. (2002) Reduction In The Incidence Of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention Or Metformin. *N Engl J Med*, 346, 393-403.
- Levey, A., Greene, T., Kusek, J. & Beck, G. (2000) A Simplified Equation To Predict Glomerular Filtration Rate From Serum Creatinine. *J Am Soc Nephrol*, 11, A0828.
- Levey, A. S., De Jong, P. E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B. C., Matsushita, K., Gansevoort, R. T., Kasiske, B. L. & Eckardt, K. U. (2011) The Definition, Classification, And Prognosis Of Chronic Kidney Disease: A Kdigo Controversies Conference Report. *Kidney Int*, 80, 17-28.
- 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, 334-341.

- Malecki, M. & Skupien, J. (2008) Problems In Differential Diagnosis Of Diabetes Types. *Pol Arch Med Wewn*, 118, 435-440.
- Matas, A. J., Kandaswamy, R., Gillingham, K. J., Mchugh, L., Ibrahim, H., Kasiske, B. & Humar, A. (2005) Prednisone-Free Maintenance Immunosuppression-A 5-Year Experience. *Am J Transplant*, 5, 2473-2478.
- Mccaughan, J. A., Mcknight, A. J. & Maxwell, A. P. (2014) Genetics Of New-Onset Diabetes After Transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 25, 1037–1049. .
- Midtvedt, Hjelmesaeth, Hartmann & Et Al (2004) Insulin Resistance After Renal Transplantati- On: The Effect Of Steroid Dose Reduction And With-Drawal. *J Am Soc Nephrol* 15, 3233–3239.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S. & Marks, J. S. (2003) Prevalence Of Obesity, Diabetes, And Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *Jama*, 289, 76-79.
- Montero, N. & Pascual, J. (2015) Immunosuppression And Post-Transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev*, 11, 144-154.
- Montori, V. M., Basu, A., Erwin, P. J., Velosa, J. A., Gabriel, S. E. & Kudva, Y. C. (2002) Posttransplantation Diabetes: A Systematic Review Of The Literature. *Diabetes Care*, 25, 583-592.
- Moore, R., Ravindran, V. & Baboolal, K. (2006) The Burden Of New-Onset Diabetes Mellitus After Transplantation. *Clin Transplant*, 20, 755-761.
- Nathan, D., Davidson, M., Defronzo, R., Heine, R., Henry, R., Pratley, R. & Al., E. (2007) Impaired Fasting Glucose And Impaired Glucose Tolerance: Implications For Care. *Diabetes Care*, 30, 753-759.
- 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, 307-315.
- Pierce, M., Keen, H. & Bradley, C. (1995) Risk Of Diabetes In Offspring Of Parents With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabet Med*, 12, 6-13.
- Pimenta, W., Korytkowski, M., Mitrakou, A., Jenssen, T., Yki-Jarvinen, H., Evron, W., Dailey, G. & Gerich, J. (1995) Pancreatic Beta-Cell Dysfunction As The Primary Genetic Lesion In Niddm. Evidence From Studies In Normal Glucose-Tolerant Individuals With A First-Degree Niddm Relative. *Jama*, 273, 1855-1861.
- Porrini, E., Delgado, P. & Torres, A. (2010) Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, And Chronic Allograft Dysfunction. *Kidney Int Suppl*, 42-46

- Porrini, E., Díaz, J., F., M., Delgado Mallén, P., Silva Torres, I., Ibernon, M. & Al., E. (2016) Clinical Evolution Of Post-Transplant Diabetes Mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 31, 495–505. .
- Raalte, V., Ouwens & Diamant (2009) Novel Insights Into Glucocorticoid-Mediated Diabetogenic Effects: Towards Expansion Of Therapeutic Options? *Eur J Clin Invest*, 39, 81-93.
- Rangel, E. B., Melaragno, C. S., De Sa, J. R., Gonzalez, A. M., Linhares, M. M., Aguiar, W. & Pestana, J. O. (2004) Risk Factors For The Development Of Posttransplantation Diabetes Mellitus In Simultaneous Pancreas And Kidney Recipients. *Transplant Proc*, 36, 982-983.
- Reaven, G. M. 1988. Banting Lecture (1988) Role Of Insulin Resistance In Human Disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
- Resl, M. & Clodi, M. (2010) Diabetes And Cardiovascular Complications. *Wien Med Wochenschr*, 160, 3-7
- Revanur, V. K., Jardine, A. G., Kingsmore, D. B., Jaques, B. C., Hamilton, D. H. & Jindal, R. M. (2001) Influence Of Diabetes Mellitus On Patient And Graft Survival In Recipients Of Kidney Transplantation. *Clin Transplant*, 15, 89-94
- Sezer, S., Bilgic, A., Uyar, M., Arat, Z., Ozdemir, F. N. & Haberal, M. (2006) Risk Factors For Development Of Posttransplant Diabetes Mellitus In Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*, 38, 529-532.
- Shah, T., Kasravi, A., Huang, E., Hayashi, R., Young, B., Cho, Y. W. & Bunnapradist, S. (2006) Risk Factors For Development Of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 82, 1673-1676
- Sharif, Moore & Baboolal (2008) Influence Of Lifestyle Modification In Renal Transplant Recipients With Postprandial Hyperglycemia. *Transplantation*, 85, 353-358
- Sharif, A. & Baboolal, K. (2010) Risk Factors For New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 6, 415-423
- Sharif, A. M., Hecking, M., De Vries, A. P., 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., Budde, K., Eller, K., Pascual, J., Jardine, A., Bakker, S., Valderhaug, T., Jenssen, T., Cohnen, S. & Säemann, M. (2014) Proceedings From An International Consensus Meeting On Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations And Future Directions. *Am J Transplant*, 14, 1992-2000

- Shimodahira, M., Fujimoto, S., Mukai, E., Nakamura, Y., Nishi, Y., Sasaki, M., Sato, Y., Sato, H., Hosokawa, M., Nagashima, K., Seino, Y. & Inagaki, N. (2010) Rapamycin Impairs Metabolism-Secretion Coupling In Rat Pancreatic Islets By Suppressing Carbohydrate Metabolism. *J Endocrinol*, 204, 37-46.
- Staiger, H., Machicao, F., Fritsche, A. & Häring, H.-U. (2009) Pathomechanisms Of Type 2 Diabetes Genes. *Endocr Rev* 30, 557-585.
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Rifkind, D., Holmes, J. H., Rowlands, J. & Waddel, W. R. (1964) Factors In Successful Renal Transplantation. *Surgery*, 56, 296-318
- Sulanc, E., Lane, J. T., Puumala, S. E., Groggel, G. C., Wrenshall, L. E. & Stevens, R. B. (2005) New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: An Application Of 2003 International Guidelines. *Transplantation*, 80, 945-952
- Tamura, K., Fujimura, T., Tsutsumi, T., Nakamura, K., Ogawa, T., Atumaru, C., Hirano, Y., Ohara, K., Ohtsuka, K., Shimomura, K. & Et Al. (1995) Transcriptional Inhibition Of Insulin By Fk506 And Possible Involvement Of Fk506 Binding Protein-12 In Pancreatic Beta-Cell. *Transplantation*, 59, 1606-1613.
- Taylor, S. I., Accili, D. & Imai, Y. (1994) Insulin Resistance Or Insulin Deficiency. Which Is The Primary Cause Of Niddm? *Diabetes*, 43, 735-740.
- Thomusch, Wiesener, Opgenoorth, Pascher, Woitas, Witzke, Jaenigen, Rentsch, Wolters, Rath, Cingöz, Benck, Banas & Hugo (2017) Rabbit-Atg Or Basiliximab Induction For Rapid Steroid Withdrawal After Renal Transplantation (Harmony): An Open-Label, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, Volume 388, Issue 10063,, 3006–3016.
- Thomusch, O., Wiesener, M., Opgenoorth, M., Pascher, A., Woitas, R., Witzke, O. & Al., E. (2016) Rabbit-Atg Or Basiliximab Induction For Rapid Steroid Withdrawal After Renal Transplantation (Harmony): An Open-Label, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, 38, 3006–3016.
- Tillmann, F.-P., Quack, I., Schenk, A., Grabensee, B., Rump, L. & Hetzel, G. (2012) Prevalence And Risk Factors Of Pre-Diabetes After Renal Transplantation: A Single-Centre Cohort Study In 200 Consecutive Patients. *Nephrol. Dial. Transplant*, 27, 3330-3337.
- Türk, Witzke, Zeier, Pietruck, Dolff, Kribben, Janssen, Mann, Philipp, Heemann & Witzke (2006) Repaglinide In The Management Of New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *Am J Transplant*, 6, 842-846.

- Türk, T., Witzke, O. & Zeier, M. (2010) Kdigo-Leitlinien Zur Betreuung Von Nierentransplantatempfängern. *Nephrologe* 5, 94–107.
- Veroux, M., Tallarita, T., Corona, D., Sinagra, N., Giaquinta, A., Zerbo, D., Guerrieri, C., D'assoro, A., Cimino, S. & Veroux, P. (2013) Conversion To Sirolimus Therapy In Kidney Transplant Recipients With New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation. *Clin Dev Immunol*, 2013, 496974 Doi: 10.1155/2013/496974 [Epub Ahead Of Print]
- 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. & Investigators, D. (2007) Results Of An International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders And Outcome With Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am J Transplant*, 7, 1506-1514.
- Weir, M. R. & Fink, J. C. (1999) Risk For Posttransplant Diabetes Mellitus With Current Immunosuppressive Medications. *Am J Kidney Dis*, 34, 1-13
- 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., Torregosa, J. V., Uchida, K., Valentine, H., Villamil, F., Vincenti, F. & Wissing, M. (2005) Guidelines For The Treatment And Management Of New-Onset Diabetes After Transplantation. *Clin Transplant*, 19, 291-298.
- Yates, F., Furlanos, C., Colman, C. & Cohnen, C. (2013) Screening For New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: Limitations Of Fasting Glucose And Advantages Of Afternoon Glucose And Glycated Hemoglobin. *Transplantation*, 96, 726-731.
- Zanchi, A., Lehmann, R. & Philippe, J. (2012) Antidiabetic Drugs And Kidney Disease--Recommendations Of The Swiss Society For Endocrinology And Diabetology. *Swiss Med Wkly*, 142, P. W13629.
- Zimmet, P., Alberti, K. & Shaw, J. (2001) Global And Societal Implications Of The Diabetes Epidemic. *Nature*, 782-787.

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 PD Dr. Martina Guthoff.

Die Datenerhebung wurde hauptsächlich von mir durchgeführt. Die ärztliche Betreuung erfolgte durch PD Dr. Nils Heyne und PD Dr. Martina Guthoff.

Die Datenbank wurde von mir angelegt und geführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Nils Heyne und Fr. PD Dr. Guthoff durch mich. Einzelne Auswertungen wurden in Zusammenarbeit mit PD Dr. Nils Heyne und Fr. PD 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 sind Teil folgender Publikation: Martina Guthoff, Robert Wagner, Karoline Weichbrodt, Silvio Nadalin, Alfred Königsrainer, Hans-Ulrich Häring, Andreas Fritsche und Nils Heyne: Prediabetes and posttransplantation diabetes mellitus after kidney transplantation - incidence, dynamics and risk factors) *Kidney Blood Press Res* 2017; 48: 508-607

Köln den 25.09.2018

Karoline Weichbrodt

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem 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.

Und besonders möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Martina Guthoff bedanken, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation trotz der Entfernung Köln-Tübingen stets mit sofortigen Antworten per Email und oder der ein oder anderen Postsendung in der Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben. Danke!

Besonderen Dank möchte ich auch meinem Freund Dominik für die stets verständnisvolle und motivierende Unterstützung und vielen lieben Worten während der Verschriftlichung meiner Dissertation aussprechen. Ohne deine ruhige und liebevoll motivierende Art und aber auch durch unser absolutes Wohlfühlzuhaus wäre ich nicht so rasch fertig geworden.

Ein weiteres Dankeschön geht an alle Freunde, die mir moralischer und beratend zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie und meinen Eltern Fritz und Birgit, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Karoline Weichbrodt
Geburtsdatum/Ort: 19.01.1985/Köln
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

1991-1995 Gemeinschaftsgrundschule Bergneustadt
1995-2004 Wüllenweber-Gymnasium Bergneustadt
06/2004 Abitur

Ausbildung

10/2006 – 03/2008 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin St. Hildegardis Krankenhaus Köln (abgebrochen wegen Medizinstudiums)

Studium

2008 –2014 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
Mai 2014 Staatsexamen der Humanmedizin an der Universität Tübingen

Praktika

04/2000	Teilnahme am Landeswettbewerb „Jugend forscht“ im Fach Chemie
07/2004 – 08/2004	freiwilliger Dienst beim Entwicklungsprojekt des Indien Kreises Overath in Indien
08/2004 – 09/2005	Freiwilliges soziales Jahr im St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind
09/2005 – 03/2006	Vorsemester der Medizin im Rheinischen Bildungszentrum Köln
03/2010 – 03/2012	Pflegerische Aushilfskraft Universitätsklinik für Radio-Onkologie
05/2014	Promotion Uniklinik Tübingen Med-Klinik IV Sektion Nieren-und Hochdruckkrankheiten, Thema: Inzidenz und Prävalenz eines Posttransplantationsdiabetes mellitus nach Nierentransplantation

Famulatur

03/2011	Krankenhaus der Augustinnerinnen Köln Innere (30 Tage)
07/2011	Gastroenterologische Praxis Drs. Toermer und Wolf (3 Wochen)
07/2011	Dr. Jutta Benz Onkologische Praxis (1 Woche)
03/2012	Malawi, Lilongwe Central Hospital Innere (30 Tage)
07/2012	St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind Notaufnahme (30 Tage)

Praktisches Jahr

1. Tertial	Chirurgie: acht Wochen Komfo Anokye Teaching Hospital in Kumasi Ghana acht Wochen Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen
2. Tertial	Innere: 16 Wochen Universitätsklinik Tübingen Innere II, Universitätsklinik Tübingen Innere IV und Universitätsklinik Tübingen Notaufnahme
3. Tertial	Tropenmedizin: Universitätsklinik Tübingen Institut für Tropenmedizin

Berufliche Laufbahn

10/2014 – 12/2015	Assistenzärztin im St. Vinzenz Krankenhaus Köln Nippes Innere Medizin
03/2016 – 12/2017	Assistenzärztin im St. Elisabeth Krankenhaus Köln Lindenthal Innere Medizin
01/2018	Assistenzärztin der Universität Bonn