

Aus der Klinik für Nephrologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Lars Christian Rump

**Die Langzeitentwicklung des HbA1c-Wertes bei nichtdiabetischen  
Nierentransplantierten**

**Eine retrospektive Analyse des Einflusses von Alter, Nierenfunktion und Immunsuppression**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Katrin Hemmrich

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Wilm

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Tillmann, FP., Hermsen D., Hemmrich K., Woznowski M., Rump LC., Quack I., (2015), *Long-Term Effect of Renal Transplantation and Aging on Hemoglobin A1C Levels: A Case-Control Study in 191 Non-Diabetic Deceased Donor Renal Transplant Recipients.*, *Ann Transplant.*, 20:729-33.

## **Zusammenfassung der Promotionsarbeit:**

### **Die Langzeitentwicklung des HbA1c-Wertes bei nichtdiabetischen**

#### **Nierentransplantierten –**

#### **Eine retrospektive Analyse des Einflusses von Alter, Nierenfunktion und Immunsuppression**

In der vorliegenden Dissertation wurde in einer retrospektiven Untersuchung die Veränderung des HbA1c-Wertes bei Leichentransplantatempfängern des Transplantationszentrums der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine manifeste Glukosestoffwechselstörung, erfasst mittels unmittelbar präoperativ und erneut nach ca. fünf Jahren erfolgter Messung des HbA1c-Wertes, aufwiesen. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des HbA1c-Wertes, der aber unabhängig vom Alter und der Nierenfunktion war. Jedoch war die Einnahme selbst einer Erhaltungsdosis von Steroiden ein Risikofaktor für einen Anstieg des HbA1c.

Die drei häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer terminalen Nierenkrankheit sind die diabetische Nephropathie, die vaskuläre Nephropathie und die Glomerulonephritiden. Die Inzidenz der terminalen Nierenkrankheit in Deutschland beträgt 213/1.000.000 pro Jahr.

Die beste Form der Nierenersatztherapie stellt die Nierentransplantation dar, welche seit über 60 Jahren durchgeführt wird. Zu den Komplikationen der Nierentransplantation zählen vor allem Rejektionen und Infektionen.

Seit einiger Zeit ist außerdem bekannt, dass eine Transplantation mit einem erhöhten Risiko einer Veränderung des Glukosehaushalts mit einem HbA1c-Anstieg einhergeht. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Menschen mit einem HbA1c-Anstieg eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und kognitive Einschränkungen zu beobachten sind.

Aktuell existieren vor allem Studien zu einem *New Onset of Diabetes after Transplantation* (NODAT), der durch einen HbA1c-Anstieg gekennzeichnet ist. Auch gibt es einige Studien zum HbA1c-Anstieg bei nierengesunden nichtdiabetischen Patienten.

Ausgehend von diesen Fakten und der klinischen Relevanz untersuchte ich in der vorliegenden Studie erstmals den langfristigen postoperativen Verlauf des HbA1c-Wertes bei nierentransplantierten Patienten nach erfolgter Leichennierenspende, welche präoperativ keine Hinweise auf einen Prädiabetes beziehungsweise manifesten Diabetes aufwiesen. Dazu wurde eine Kohorte von 191 Transplantatempfängern untersucht. Im Schnitt zeigte sich in diesem aus diabetologischer Sicht primär gesundem Kollektiv nach fünf Jahren eine signifikante HbA1c-Erhöhung von 5,3% auf 5,6%. Dieser Anstieg war unabhängig vom Alter der Patienten sowie der eGFR zum Zeitpunkt der HbA1c-Bestimmung nach der Transplantation. Der Prä-Transplantations-BMI korrelierte schwach ( $p=0,002$ ,  $r=0,225$ ) mit dem Prä-Transplantations-HbA1c, allerdings nicht mit dem Post-Transplantations-HbA1c. Bei steroidfreien Patienten ( $n = 41$ ) zeigte sich ein signifikant geringerer HbA1c-Anstieg: und zwar um nur 0,16% auf 5,46% im Gegensatz zu Patienten mit einer Erhaltungsdosis, welche einen doppelt so hohen Anstieg von 0,38% auf 5,68% hatten. Die Therapie mit Tacrolimus oder Ciclosporin zeigte beim Gesamtkollektiv keinen signifikanten Zusammenhang mit dem HbA1c-Anstieg.

Soweit mir bekannt ist, zeigt die Studie erstmals, dass bei Nichtdiabetikern nach Transplantation ein signifikanter HbA1c-Anstieg im Nachsorgezeitraum von fast fünf Jahren auftritt. Die Stärken dieser Studie bestehen in dem langen Untersuchungszeitraum sowie in dem direkt am Transplantationstag oder bis maximal sechs Tage zuvor gemessenen HbA1c-Wert. Zu den Schwächen gehören das retrospektive Design sowie die relativ geringe Fallzahl. Außerdem konnten keine Aussagen zu Auswirkungen des HbA1c-Anstiegs auf die Morbidität und Mortalität gemacht werden. Daher könnten nun ausgehend von dieser Studie anhand eines prospektiv randomisierten Studiendesigns über einen vergleichbaren Zeitraum weitere potentielle Einflussfaktoren sowie deren Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität in diesem Hochrisikokollektiv untersucht werden.

## **Summary of the PhD-Thesis:**

### **Long-term development of HbA1c levels in non-diabetic kidney transplant recipients - A retrospective analysis of the influence of age, renal function and immunosuppression**

In the present dissertation, a retrospective study was performed to investigate the change in HbA1c-level in cadaveric renal transplant recipients of the Transplantation Center of the University Hospital Düsseldorf.

Only patients without manifest glucose metabolism disorder were included. The HbA1c levels were measured immediately before surgery and again approximately five years after transplantation. A significant increase in HbA1c levels was shown, independent of age or renal function, with the intake of as little as a maintenance dose of steroids being a risk factor for an increase in HbA1c.

The three most common causes for the development of terminal kidney disease are diabetic nephropathy, vascular nephropathy and glomerulonephritis. The incidence of terminal kidney disease in Germany is 213/1,000,000 per year.

The best form of renal replacement therapy is kidney transplantation, which has been performed for more than 60 years. Common complications are rejections and infections.

Furthermore, it has been known for several years that renal transplantation is a risk factor for changes in glucose metabolism and an increase in HbA1c. Studies have shown that patients with an increase in HbA1c have a bigger risk for cardiovascular morbidity and mortality and also cognitive impairment.

Most of the current studies investigate New Onset of Diabetes After Transplantation, shortly known as NODAT, characterized by an increase in HbA1c. Other studies investigate the increase in HbA1c in kidney healthy non-diabetic people.

Regarding these facts and the clinical relevance, this study aimed to investigate for the first time the long-term postoperative course of HbA1c in cadaveric renal transplant recipients without prediabetes or manifest diabetes before surgery. A cohort of 191 transplant recipients was examined. The main result was the significant increase in HbA1c from 5,3% to 5,6% within five years after transplantation. This increase was independent of age or eGFR measured at the time of HbA1c-measurement after transplantation. Pre-transplantation BMI correlated weakly ( $p=0,002$ ,  $r=0,225$ ) with pre-transplantation HbA1c levels but not with post-transplantation HbA1c. Patients without steroid treatment ( $n=41$ ) showed a significantly lower increase in HbA1c: an increase of 0,16% to 5,46%, whereas patients on steroids had an increase double as high (0,38% to 5,68%). No correlation was shown in the different immunosuppression therapies with Ciclosporin and Tacrolimus.

Thus, the present study is the first to show a significant increase in HbA1c in non-diabetic renal transplantation recipients in a mean follow-up period of five years. Its strength is in the lengthy follow-up period with HbA1c measurements performed on the day of transplantation or maximum six days before. Its weakness is in the retrospective design and the low case number. Furthermore, any effects of HbA1c increase on morbidity and mortality were not investigated. Therefore, a prospective randomized study with the same follow-up period should be designed to investigate effects on morbidity and mortality.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria
<b>Adip.</b>	Adipositas
<b>ACE-Hemmer</b>	Angiotensin Converting Enzym - Hemmer
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>AT</b>	Angiotensin
<b>AV-Fistel</b>	Arteriovenöse-Fistel
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>Bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology
<b>cm</b>	Centimeter
<b>CMV</b>	Cytomegalie Virus
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>Crea</b>	Kreatinin
<b>CRP</b>	C-Reaktives Protein
<b>DCCT/NGSP</b>	Diabetes Control and Complications/ National Glycohemoglobin Standardization Program
<b>DPP</b>	Dipeptidylpeptidase
<b>dl</b>	Deziliter
<b>EPO</b>	Erythropoetin
<b>etc.</b>	et cetera
<b>f.</b>	folgende
<b>FKB12</b>	FK506-binding protein 12 kD
<b>eGFR</b>	geschätzte (englisch: <i>estimated</i> ) glomeruläre Filtrationsrate
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like Peptide-1
<b>HBV</b>	Hepatitis B Virus
<b>HCV</b>	Hepatitis C Virus
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HLA</b>	Humanes Leukozyten Antigen
<b>ID-MS</b>	Isotope Dilution - Mass Spectrometry
<b>IFCC</b>	International Federation of Clinical Chemistry

<b>IFG</b>	Impaired Fasting Glucose
<b>IGT</b>	Impaired Glucose Tolerance
<b>IL</b>	Interleukin
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcome
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>l</b>	Liter
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>m</b>	Meter
<b>max</b>	Maximum
<b>min</b>	Minuten
<b>minim</b>	Minimum
<b>MISM</b>	Anzahl der Mismatches
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mmol</b>	Millimol
<b>MCP 1</b>	Makrophagen-Chemoattraktorprotein
<b>mg</b>	Milligramm
<b>MMF</b>	Mycophenolat-Mofetil
<b>mTOR</b>	Mechanistic Target of Rapamycin
<b>NODAT</b>	New Onset of Diabetes after Transplantation
<b>oGTT</b>	oraler Glukose Toleranz Test
<b>OK T3</b>	Ortho Kung T3
<b>Panel Reactive</b>	PR
<b>PAI 1</b>	Plasminogen Aktivator Inhibitor 1
<b>PräTPX</b>	vor der Transplantation
<b>PostTPX</b>	nach der Transplantation
<b>STD</b>	Standardabweichung
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tumor Nekrose Faktor $\alpha$
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>V.</b>	Vena
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	Chronische Nierenkrankheit	1
	1.1.1 Definition und Einteilung	1
	1.1.2 Epidemiologie	2
	1.1.3 Ätiologie	2
	1.1.4 Therapie	3
1.2	Nierentransplantation	4
	1.2.1 Historisches	4
	1.2.2 Epidemiologie und Organisation der Nierentransplantation	5
	1.2.3 Klinische Grundlagen	6
1.3	Glucoseverwertungsstörung	9
	1.3.1 Gestörte Glukosetoleranz, gestörte Nüchternglukose und Diabetes mellitus Typ 2	9
	1.3.2 NODAT	10
	1.3.3 Folgen der Glukoseverwertungsstörungen/ des NODAT	12
1.4	HbA1c	14
	1.4.1 Allgemeines	14
	1.4.2 Der HbA1c in der Diagnostik bei Niereninsuffizienten und – transplantierten	14
	1.4.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf den HbA1c	15
	1.4.3.1 Alter	15
	1.4.3.2 Nierenfunktion	16
	1.4.3.3 Lebensstil: Essgewohnheiten und sportliche Betätigung	17
	1.4.3.4 Medikamente	18
	1.4.3.5 Infekte und Entzündungsreaktionen	21
	1.4.3.6 Genetische Aspekte	23
	1.4.3.7 Sozioökonomischer Status	23
	1.4.3.8 Adipositas	24
	1.4.3.9 Ethnische Zugehörigkeit	26
1.5	Ziele der Arbeit	27
<b>2</b>	<b>Methoden und Patientenkollektiv</b>	29
2.1	Ethikvotum	29
2.2	Untersuchte Population	29

2.3.	Methoden	29
	2.3.1 Erfassung und Dokumentation der benötigten Daten	29
	2.3.2 Messung des HbA1c und Kreatinin	32
	2.3.3 Messung der eGFR und des BMI	32
	2.3.4 Statistische Auswertung	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Patientenkollektiv	34
	3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	34
	3.1.2 Basisdaten des Patientenkollektivs	36
	3.1.3 Grunderkrankung	37
3.2	Veränderungen der untersuchten Parameter	38
3.3	Korrelation von HbA1c mit dem Alter, der Nierenfunktion, dem BMI und der Immunsuppression	40
<b>4</b>	<b>Diskussion und Schlussfolgerung</b>	<b>45</b>
4.1	HbA1c-Veränderung im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation	45
	4.1.1 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit dem Alter	46
	4.1.2 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit der Nierenfunktion	49
	4.1.3 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit dem BMI	51
	4.1.4 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit der Immunsuppression	53
	4.1.5 Weitere potentielle Einflussfaktoren auf den HbA1c	54
4.2	Klinischer Ausblick: Welche Auswirkungen könnte dieser HbA1c Anstieg haben?	57
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	61
4.4	Schlussfolgerung	65
4.5	Ausblick	65
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
	<b>Anhang</b>	<b>85</b>

# 1 Einleitung

## 1.1. Chronische Nierenkrankheit

### 1.1.1 Definition und Einteilung

Die chronische Nierenkrankheit ist definiert als eine über mehr als drei Monate bestehende Abnahme der Nierenfunktion, die mit Zeichen einer Nierenschädigung einhergeht und durch einen sowohl endokrinen als auch exokrinen Funktionsverlust mit gesundheitlichen Schäden verbunden ist.

Nach der Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Organisation teilt man sie anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Albuminurie in verschiedene Stadien ein. Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Einstufung. Das Stadium 5 wird auch als terminale Niereninsuffizienz bezeichnet.

Stadium	eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>
G1	≥90 Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	<15

**Tabelle 1: eGFR Stadien der chronischen Nierenkrankheit nach der KDIGO**

Legende: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

ml: Milliliter

min: Minute

m<sup>2</sup>: Quadratmeter

Quelle: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (Kidney International Supplements 2013)

Stadium	Albuminurie in mg/24Stunden
A1	<30
A2	30-300 (Mikroalbuminurie)
A3	>300 (Makroalbuminurie)

**Tabelle 2: Stadien der Albuminurie der chronischen Nierenkrankheit nach KDIGO**

Legende: mg: Milligramm

Quelle: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (Kidney International Supplements 2013)

### **1.1.2 Epidemiologie**

In Deutschland wiesen in einer Studie der Jahre 2008-2011 2,3% der 18-79-Jährigen eine Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR von <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf (Girndt *et al.* 2016).

Für die Prävalenz der dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten in Deutschland liegen Werte von 85.000 Patienten im Jahr 2011 vor (Lonnemann 2011).

Für das Jahr 2007 wurde eine Inzidenz von 213 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner vermerkt (Frei und Schober-Halstenberg 2008).

### **1.1.3 Ätiologie**

Die häufigsten Gründe für eine chronische Nierenkrankheit sind Diabetes Mellitus und arterielle Hypertonie (Kidney International Supplements 2013). Weitere ca. 15% werden durch Glomerulonephritiden verursacht. Je 10% machen polyzystische Nierenerkrankungen und tubulointerstitielle Nierenerkrankungen aus.

### 1.1.4 Therapie

Die Therapie der chronischen Nierenkrankheit beläuft sich zunächst auf Ausschalten beziehungsweise (bzw.) Einschränkung der Risiko- und Progressionsfaktoren sowie eine Ernährungs- und ggf. Trinkmengeneinstellung. Außerdem müssen in der Niere produzierte Hormone substituiert und die Einnahme von Medikamenten der Nierenfunktion angepasst werden. Ab dem Endstadium G5 wird die Nierenersatztherapie angewandt. Man unterscheidet dabei die Hämodialyse von der Hämofiltration und der daraus kombinierten Hämodiafiltration und die Peritonealdialyse. Die Hämodialyse wird in Deutschland am häufigsten verwendet. Die Dialyse- und Filtrationsverfahren können Komplikationen hervorrufen. Infektionen bis hin zur Sepsis, sowie Gefäßstenosen und Blutungen sind nur einige der Risiken, die ein Nierenersatzverfahren birgt. Oft noch strapazierender im Alltag als die physische Einschränkung ist die psychosoziale Belastung für die Patienten. Dialysepatienten benötigen im Schnitt dreimal pro Woche eine mehrstündige Therapie, die mit beruflichen sowie privaten Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist.

Patienten im Endstadium einer chronischen Nierenkrankheit profitieren von einer Nierentransplantation, da diese sowohl in Hinblick auf Mortalität und Morbidität, als auch auf die Lebensqualität die Therapie der Wahl darstellt, weil sie die Nierenfunktion im Regelfall besser ersetzt als die Dialyseverfahren (van Walraven *et al.* 2014; Palepu und Prasad 2015). Das Langzeitüberleben ist 48-82% länger als bei Patienten mit technischen Nierenersatzverfahren (Wolfe *et al.* 1999).

# 1.2 Nierentransplantation

## 1.2.1 Historisches

Die mittlerweile fast 115 Jahre lange Geschichte der Nierentransplantation nahm ihren Anfang in Wien am 7. März 1902. Emerich Ullmann, der „Vater der Intestinalen Transplantation“ (Druml 2002) verpflanzte einem Hund dessen eigene Niere an die Arteria (A.) carotis mit einem Ureterausgang über die Haut (Druml und Druml 2004). Die Niere behielt ihre Funktion für fünf Tage.

Im selben Jahr führte derselbe ungarische Chirurg die erste, leider erfolglose, Transplantation am Menschen durch. Er transplantierte eine Schweineniere in den Ellenbogen einer Frau im akuten Nierenversagen (Druml 2002). Nach Ullmanns Tod erfolgte wenig Forschung auf diesem Gebiet, bis Anfang der 1950er Jahre neue immunologische Erkenntnisse sowie Ideen über mögliche Wege der Immunsuppression aufkamen, die die Möglichkeiten der Transplantation wieder in die Diskussion brachte (Druml 2002).

1954 wurden am Peter Bent Brigham Hospital in Boston die ersten erfolgreichen Nierentransplantationen an monozygoten Zwillingen vorgenommen (Murray *et al.* 1958).

Zwei Jahre später wurden die Abstoßungsreaktionen des Körpers auf das neue Organ – eine Komplikation, die das weitere Fortkommen in der Transplantationsforschung stark limitierte – erstmals durch Ganzkörperbestrahlung versucht zu minimieren (Groth *et al.* 2000). Im Jahre 1959 wurde dadurch und durch den Einsatz von Steroidhormonen die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen zweieiigen Zwillingen möglich (Murray *et al.* 1960).

1962 erfolgte die erste Transplantation zwischen Nichtverwandten, ein Erfolg der durch das neu auf den Markt gekommene chemische Immunsuppressivum Azathioprin und den vermehrten Einsatz von Steroiden möglich geworden war (Murray *et al.* 1963).

Ein weiterer Durchbruch in der Transplantationschirurgie gelang mithilfe des Medikamentes Ciclosporin, das 1983 in Deutschland zugelassen wurde. Es hatte eine besonders gezielte immunsuppressive Wirkung und war dabei nicht myelotoxisch. Dadurch wurde erstmals eine reine medikamentöse Immunsuppression möglich, die durch den im

Jahre 1986 zugelassenen ersten monoklonalen CD3-Antikörper Muromonab (Handelsname Ortho Kung(OK)T3) weiter unterstützt wurde (Groth *et al.* 2000). Mycophenolat-Mofetil (MMF) wurde 1996 in Europa erstmals verkauft (European Medicines Agency 2015) und Tacrolimus wurde 1997 für Nierentransplantierte zugelassen (Leas *et al.* 2016).

## 1.2.2 Epidemiologie und Organisation der Nierentransplantation

Seit 1974 ist die Nierentransplantation in den meisten westlichen Ländern eine staatlich mitfinanzierte Komponente des Gesundheitssystems (Groth *et al.* 2000). Schon nach wenigen Jahren ist sie kostengünstiger als ein technisches Nierenersatzverfahren.

In Deutschland werden zu transplantierende Nieren und andere Organe von Leichenspenden über die Stiftung Eurotransplant vermittelt. Hier haben sich Belgien, Luxemburg, Niederlande, Deutschland, Österreich, Slowenien, Ungarn und Kroatien zusammengeschlossen, um ein besseres Netzwerk für die Zuteilung zu schaffen. Zusammen mit den 79 Transplantationszentren in den jeweiligen Ländern und den Krankenhäusern und Laboratorien wird die Zuteilung der Organe abgewickelt. Diese werden ausschließlich in Anbetracht medizinischer und ethischer Aspekte verteilt (Eurotransplant 2020e).

Auf der aktuellen Liste, veröffentlicht am 01.02.2020, befanden sich 10667 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Leichennierenspende (Eurotransplant 2020a). Deutschland hat dabei mit 7116 Patienten den größten Anteil. 10267 Patienten davon warten nur auf eine Niere (6850 in Deutschland), der Rest benötigt zusätzlich ein weiteres Organ, zum Beispiel (z.B.) eine Leber (Eurotransplant 2020a).

Im gesamten Jahr 2019 wurden auf der Warteliste für Nierentransplantationen über Eurotransplant 6088 Patienten registriert, aber es wurden nur 3204 Leichennieren transplantiert (Eurotransplant 2020b, Eurotransplant 2020c). Das bedeutet nicht, dass die Zahl der Patienten auf der Warteliste nun ca. 2800 Patienten mehr als im letzten Jahr beträgt, denn viele Patienten entscheiden sich in der Zeit auch für eine Lebendspende, versterben oder fallen aufgrund von Krankheit von der Transplantationsliste weg.

In den letzten zehn Jahren waren am Jahresende immer zwischen 10525 (im Jahr 2012) und 11120 Patienten (im Jahr 2013) registriert (Eurotransplant 2020d). Es liegt also eine große Diskrepanz zwischen gespendeten Organen und Patienten auf der Warteliste vor. Die

chronisch Nierenkranken warten im Durchschnitt acht Jahre auf eine geeignete Niere - eine lange Zeit, in der andere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2020).

### 1.2.3 Klinische Grundlagen

Bei einer Leichennierenspende wird die Niere mitsamt dem zugehörigem Abschnitt der Aorta und der Vena (V.) cava und dem Ureter entnommen. Auf dem Weg vom Spender zum Empfänger wird die Niere einer kalten Euro-Collins-Lösung (Lösung, die Kaliumdihydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Glukose und Natriumhydrogencarbonat enthält (Pichlmayr 1981)) konserviert und transportiert. Dies wird kalte Ischämiezeit genannt.

Die Niere wird extraperitoneal in die Fossa iliaca eingepflanzt. Dabei wird die A. renalis des Spenders an die A. iliaca externa des Empfängers und die V. renalis an die V. iliaca externa genäht. Der Ureter des Spenders wird direkt in die Blase implantiert (Wüthrich 1995: 103folgende(f.)).

Kontraindikationen einer Nierentransplantation sind vielfältig. Sie beinhalten unter anderem (u.a.) chronische bakterielle Infekte und offene Wunden. Auch Patienten mit metastasierten Karzinomen erhalten keine Transplantation, ebenso wenig wie Patienten mit schweren urologischen Abnormalitäten, chronischen Infektionen wie Tuberkulose oder *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), progressiver Leberinsuffizienz, schwerer geistiger Behinderung, Psychose, Alkoholismus oder Drogenabusus. Atem-, Herz- und Leberinsuffizienz sowie Adipositas, stellen relative Kontraindikationen dar, bei denen je nach Fall individuell entschieden werden muss (Wüthrich 1995: 97f.; Haag *et al.* 2014).

Es gibt zahlreiche Komplikationen der Nierentransplantation. Zu den chirurgischen Komplikationen gehören z.B. Hämatombildung, Thrombosen der V. renalis, Gefäßaneurysmata, ein Verschluss der arteriovenösen Fistel (AV-Fistel), Urinleckage, Harnstauung, Lymphozele und Transplantatruptur. Diese treten vor allem kurz nach der Operation auf. Immunologischerseits zeigen sich vor allem Rejektionen, also Abstoßungsreaktionen. Diese sind theoretisch zu jedem Zeitpunkt möglich und werden wie folgt unterteilt: Hyperakute Abstoßungsreaktionen treten in den ersten Minuten bis Stunden

nach Operation auf und sind durch humorale Abstoßungen mit zytotoxischen Antikörpern bedingt. Die akzelerierte Rejektion tritt in den ersten zwei bis fünf Tagen auf. Sie wird durch zelluläre Abstoßungsmechanismen von reaktivierten sensibilisierten T-Zellen ausgelöst. Die akute Abstoßungsreaktion tritt in den ersten Wochen bis Monaten auf und ist der Aktivierung von T-Zellen geschuldet. Zuletzt gibt es auch Jahre nach der Transplantation das Risiko eines chronischen Transplantatversagens. Dieses kann durch immunologische Faktoren, wie z.B. Donor-vermittelte-Antikörperrejektion, und nicht immunologischer Art verursacht werden (Beecken *et al.* 2003; Haag *et al.* 2014, Zhang 2018).

Weitere Posttransplantationsprobleme sind Infektanfälligkeit, Knochenmarkdepression, Magen-und-Darm-Ulzerationen, sowie epitheliale Tumoren und Lymphome, die durch das supprimierte Immunsystem zu Stande kommen (Haag *et al.* 2014). Besondere Bedeutung erlangte in den letzten Jahren u.a. auch die rasche Erkennung sowie Therapie bzw. Prophylaxe einer Replikation von Cytomegalieviren (CMV) und BK Polyomaviren im Empfänger (Kotton *et al.* 2013, Hirsch *et al.* 2013).

Darüber hinaus beschäftigt seit 1964 (Starzl *et al.* 1964) eine weitere Komplikation die Wissenschaft: der *New Onset Of Diabetes After Transplantation* (NODAT) (Cosio *et al.* 2005; Cotovio *et al.* 2013; Hecking *et al.* 2013a). Diese wird im nächsten Kapitel näher beleuchtet.

Um die körperfremde neu transplantierte Niere vor Abstoßungsreaktionen zu schützen, ist eine passende Immunsuppression nötig.

Man unterteilt dabei folgende Wirkstoffklassen:

1. Zellteilungshemmer:

a) *mechanistic Target of Rapamycin*(mTor) - Inhibitoren (Everolimus und Sirolimus):

MTor-Inhibitoren verhindern die T-Zell-Proliferation, indem sie an das FK 506 binding protein 12 (FKB12) binden und dieser Komplex die Kinase mTor in ihrer Funktion hemmt. Der Zellzyklus kann nicht mehr wie gewohnt stattfinden (Sehgal 1998).

b) Antimetabolite: (MMF, Azathioprin):

MMF hemmt die Synthese von Guanosin und damit die Proliferation von B- und T-Lymphozyten (Sayegh und Remuzzi 2001).

2. Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin)

Calcineurininhibitoren hemmen die Synthese und Freisetzung von Mediatoren wie Interleukin-2 (IL-2), IL-3 und Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in den T-Zellen, in dem es

an das Enzym Calcineurin bindet, welches eine wichtige Rolle in der Transkription von Zytokinen spielt (Kino *et al.* 1987). Tacrolimus wurde erstmals 1987 vorgestellt und wird seit den 90er Jahren vermehrt eingesetzt (Kino *et al.* 1987). Seit 1997 ist es in Deutschland für Nierentransplantationspatienten zugelassen (Leas *et al.* 2016). Es ist potenter als Ciclosporin, verursacht einer der ersten Studien mit diesem Medikament zufolge weniger Nebenwirkungen und hat eine höhere therapeutische Breite (Phillips *et al.* 1998, Kino *et al.* 1987).

3. Glucocorticosteroide (Prednisolon, Prednison): Schon seit den 60er Jahren benutzt man Steroide bei der Behandlung von Nierentransplantierten. Zunächst wurden sie ausschließlich für akute Abstoßungsreaktionen herangezogen – wofür sie auch heute noch angewendet werden. Nun werden sie zusammen mit Calcineurininhibitoren und MMF bei der Erhaltungstherapie benutzt (Wüthrich 1995: 127f.).

4. Monoklonale Antikörper (Muromonab, Daclizumab, Basiliximab): Der 1968 zugelassene monoklonale Antikörper Muromonab verhindert die T-Zellreaktion mittels Bindung an das Oberflächenantigen CD3 (Groth *et al.* 2000). Daclizumab und Basiliximab sind verhindern die T-Zell-Proliferation mittels Blockierung des IL-2-Rezeptors am CD25 Membranprotein (Chapman und Keating 2003).

Die aktuellen Leitlinien der KDIGO empfehlen folgende Therapie ( KDIGO Guidelines 2009):

Induktionstherapie: IL-2-Rezeptorantagonist (Biological). Im Universitätsklinikum Düsseldorf wird hier Basiliximab verwendet.

Initiale Erhaltungstherapie: Tacrolimus, MMF und Steroid.

Langzeit-Erhaltungstherapie: Fortsetzung der Calcineurininhibitortherapie (Tacrolimus) und MMF je in geringerer Dosis. Niedrigdosiertes Prednisolon weitergeben.

Akute Rejektionen: zelluläre Abstoßungen: initial mit Steroiden, ansonsten monoklonale Antikörper oder Lymphozyten-depletierenden Antikörpern; Antikörper-vermittelte Abstoßungen mit Steroiden und/oder Plasmatausch, Immunglobuline intravenös, Anti-*Cluster-of-Differentiation* (CD)-20-Antikörpern, Lymphozyten-depletierenden Antikörpern.

## 1.3 Glukoseverwertungsstörungen

### 1.3.1 Gestörte Glukosetoleranz, gestörte Nüchternglukose und Diabetes mellitus Typ 2

Glukoseverwertungsstörungen können in Prädiabetes und manifesten Diabetes unterschieden werden.

Einen Prädiabetes diagnostiziert man anhand eines leicht erhöhten Zwei-Stunden-Plasmaglukosewert von 140-199mg/dl im oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Diese Form des Prädiabetes wird auch gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance [IGT]) genannt. Eine Alternative ist die Bestimmung des Nüchternblutzuckers: Nach achtstündiger Nahrungskarenz wird ein pathologisch erhöhter Blutzucker von 100-125 mg/dl festgestellt, was man auch als gestörte Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose [IFG]) bezeichnet. Auch mittels einer HbA1c-Messung kann man einen Prädiabetes diagnostizieren (HbA1c 5,7-6,4%) (American Diabetes Association 2004). Man kann sie als Vorstufen des manifesten Diabetes Typ 2 sehen, die aber nicht zwingend in jenen übergehen müssen.

Als manifester Diabetes wird die Glukosestörung bezeichnet, wenn sie aus dem Zwischenstadium in eine durch Hyperglykämie gekennzeichnete und nach Jahren als Folge dessen organschädigende Krankheit übergegangen ist (American Diabetes Association 2004). Als Diagnosekriterien kann eine gestörte Nüchternglukose von  $\geq 126$ mg/dl, ein Gelegenheitsblutzucker von  $\geq 200$ mg/dl mit Diabetes-Symptomen, ein Zwei-Stunden-Wert beim oGTT von  $\geq 200$ mg/dl oder ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  herangezogen werden.

Der Diabetes mellitus Typ 2 gehört mit einer Prävalenz von 6,5-7,2% bei über 18-Jährigen zu einer der häufigsten Krankheiten in Deutschland (Kurth 2012; Hoffmann und Icks 2012). Dabei spielen verschiedene Pathomechanismen im Sinne einer Mischung aus gestörter Insulinsekretion und –resistenz eine Rolle (Hecking *et al.* 2013b).

Tabelle 3 gibt die Diagnosekriterien des Diabetes und Prädiabetes wieder, welche auch in der Transplantationsmedizin zur Diagnostik eines NODAT zum Einsatz kommen (siehe 1.3.2).

Stadium	Nüchtern glukose im venösen Plasma (= 8 Stunden keine Kalorienaufnahme)	Gelegenheitsblutzucker	Zwei Stunden Plasmaglukosewert im oGTT	HbA1c
<b>Diabetes</b>	≥126mg/dl	≥200mg/dl und Diabetes-Symptome	≥ 200 mg/dl	≥6,5%
<b>Prädiabetes</b>	100-125 mg/dl = <b>IFG</b>		140 - 199 mg/dl = <b>IGT</b>	5,7-6,4%
<b>Referenz</b>	<100 mg/dl		<140 mg/dl	<5,7%

(American Diabetes Association 2004)

**Tabelle 3: Diagnosekriterien nach den International Consensus Guidelines 2003, modifiziert im Jahr 2010.<sup>1</sup>**

Legende:

oGTT: Der Test wird am Morgen nach 10 – 16 stündiger Nahrungs- und Alkoholkarenz durchgeführt, nachdem über mehr als zwei Tage eine kohlenhydratreiche Ernährung mit mindestens 150g Kohlenhydraten pro Tag zugeführt wurde. Nach Zufuhr von 75g Glukose gelöst in 250ml Wasser, wird nun im venösen Plasma die Glukosekonzentration zum Zeitpunkt null und nach 120 min bestimmt.

Nüchtern glukose = Acht Stunden keine Nahrungsaufnahme

IFG= Impaired Fasting Glucose = Abnorme Nüchtern glukose

IGT = Impaired Glucose Tolerance = Gestörte Glukosetoleranz

mg = Milligramm

dl= Deziliter

### 1.3.2 NODAT

---

<sup>1</sup> Hier sind die Kriterien der ADA übernommen, welche sich bei der Abstufung des IFG strenger verhält. Daher werden diese von einigen Autoren gegenüber denen der WHO (World Health Organisation (2016)) bevorzugt (Crutchlow und Bloom (2007)).

Dem Diabetes mellitus Typ 2 sehr ähnlich ist eine schon seit über 60 Jahren (Starzl *et al.* 1964) beobachtete Komplikation der Nierentransplantation: der *New Onset Of Diabetes After Transplantation*, kurz NODAT. Beide können lange Zeit asymptomatisch sein und in dieser unerkannten Phase bereits zu Folgeerkrankungen führen (Davidson und Wilkinson 2004; Palepu und Prasad 2015). Ebenso können sich beide auch ohne medikamentöse Hilfe normalisieren (Davidson und Wilkinson 2004).

Man beschloss daher im Jahr 2003 die Diagnosekriterien der WHO und *American Diabetes Association* (ADA) von Diabetes mellitus auf den NODAT zu übertragen und in den *International Consensus Guidelines* festzuhalten (Davidson *et al.* 2003). Dies sollte der Vereinheitlichung von Diagnose und Klassifikation von Glukoseverwertungsstörungen in der Transplantationsmedizin dienen. Denn zuvor wurden je nach Klinik verschiedene Methoden angewandt, um einen gestörten Glukosestoffwechsel nach Transplantation zu definieren: Die Abhängigkeit von extern zugeführtem Insulin, ein Nüchternblutzucker von  $>160\text{mg/dl}$  oder  $> 140\text{mg/dl}$  oder ein Spontanblutzucker von  $>200\text{mg/dl}$  waren verschiedene Kriterien für einen NODAT in der Vergangenheit (Crutchlow und Bloom 2007; Pham *et al.* 2011). Das sorgte auch in der Literatur für unterschiedliche Inzidenzen des NODAT (Montori *et al.* 2002). Die Spannweite umfasste 4-25% (Pham *et al.* 2011). Der Begriff war also nicht klar definiert, man sprach auch oft von einem *Post-Transplant Diabetes Mellitus* (PTDM), der aber zum Teil auch diejenigen miteinschloss, die vor der Transplantation schon einen Diabetes hatten (Crutchlow und Bloom 2007). In der Folge wurden viele NODAT-Patienten durch die Diagnosekriterien nicht mit eingeschlossen und man verpasste die Chance der suffizienten Behandlung (Ghisal *et al.* 2012). In den 2005 erneuerten *International Consensus Guidelines* wurde empfohlen, bei allen Nierentransplantierten in regelmäßigen Abständen die Nüchternglukose zu bestimmen und bei denjenigen mit grenzwertigen Werten einen oGTT durchzuführen. Nach drei Monaten kommt zu einem Nüchternglukosescreening eine HbA1c-Testung hinzu (Wilkinson *et al.* 2005).

Während beim Diabetes mellitus Typ 2 eine nicht vollständig geklärte Pathophysiologie mit gestörter Insulinsekretion und –resistenz eine Rolle spielt, ist beim NODAT vor allem die Betazellfunktion gestört, es wird also nicht adäquat Insulin ausgeschüttet (Hecking *et al.* 2013b). Zudem erkannte man, dass die Auswirkungen des NODAT gravierender waren, als zuvor angenommen. Eine gehäufte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, sowie

herabgesenkte Transplantatfunktion und –überleben sind Komplikationen (Davidson und Wilkinson 2004; Demirci *et al.* 2010; Ghisdal *et al.* 2012; Palepu und Prasad 2015), denen man eine angemessene Diagnose und Therapie entgegensetzen muss.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines NODAT konnten im Rahmen von zahlreichen Studien u.a. folgende Parameter identifiziert werden: Bauchumfang über 94cm beim Mann und über 80cm bei der Frau (Dedinská *et al.* 2015), erhöhtes Alter (Gourishankar *et al.* 2004; Cosio *et al.* 2005; Demirci *et al.* 2010; Kasiske *et al.* 2003), Tacrolimus als Immunsuppressivum (Gourishankar *et al.* 2004; Demirci *et al.* 2010; Kasiske *et al.* 2003), ein positiver Hepatitis C Virus (HCV)-Status (Demirci *et al.* 2010; Kasiske 2003 *et al.*; Bayer *et al.* 2010; Demirci *et al.* 2010; Luan, Steffick *et al.* 2011; Palepu und Prasad 2015), männliches Geschlecht (Cosio *et al.* 2001; Cosio *et al.* 2005; Pham *et al.* 2011), hoher *Body Mass Index* (BMI) (Cosio *et al.* 2005; Hecking *et al.* 2013a), erhöhte Glukosewerte präoperativ (Cosio *et al.* 2005) afroamerikanische oder hispanische Herkunft (Walczak *et al.* 2005; Pham *et al.* 2011; Ghisdal *et al.* 2012; Palepu und Prasad 2015), männlicher Spender (Pham *et al.* 2011), Leichenspende (Gourishankar *et al.* 2004; Pham *et al.* 2011), Diabetes in der Familiengeschichte (Pham *et al.* 2011; Ghisdal *et al.* 2012), akute Abstoßungsreaktionen (Pham *et al.* 2011), positiver Cytomegalievirus (CMV) – Status (Hjelmesaeth *et al.* 2005, Hjelmesaeth *et al.* Lehr *et al.* 1985), Steroidtherapie (Pham *et al.* 2011) und die Anzahl an Humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-*Mismatches* (Nichtübereinstimmungen) (Pham *et al.* 2011), Hypomagnesiämie (van Laecke *et al.* 2009), Proteinurie (Roland *et al.* 2008a).

### **1.3.3 Folgen der Glukoseverwertungsstörungen / des NODAT**

Die Folgen des NODAT sind zahlreich.

Die Mortalität war in zehn Jahren doppelt so hoch wie bei Nichtdiabetikern (Demirci *et al.* 2010). Es zeigten sich ebenfalls mehr Abstoßungsreaktionen (Johnston *et al.* 2008; Nagaraja *et al.* 2013) und ein schlechter funktionierendes Transplantat (Davidson und Wilkinson 2004; Demirci *et al.* 2010) und ein geringeres Transplantatüberleben (Bee *et al.* 2011; Valderhaug *et al.* 2011). Nach 12 Jahren war bei 48% der NODAT Patienten noch die gespendete Niere *in situ* , wobei Nichtdiabetiker 70% Transplantatüberleben aufwiesen

(Miles *et al.* 1998). Dies ist u.a. bedingt durch die vermehrten lebensbedrohlichen Infektionen (Demirci *et al.* 2010), die bei NODAT-Patienten beobachtet wurden.

Auch durch kardiovaskuläre Ereignisse, die in direkter Relation zur Glucoseverwertungsstörung stehen (Cosio *et al.* 2005), entsteht ein Schaden an der transplantierten Niere (Demirci *et al.* 2010).

Zahlreiche gefäßschädigende biochemische Vorgänge können durch eine Hyperglykämie ausgelöst werden: oxidativer Stress und Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen, (Li *et al.* 2014), Erweiterung von extrazellulären Matrixproteinen (Tsilibary 2003), Apoptose (Du *et al.* 1998) und vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren (Garud und Kulkarni 2014).

Im Jahr 2001 waren kardiovaskuläre Erkrankungen mit 40-55% für den größten Teil der Todesfälle unter Nierentransplantierten verantwortlich (Briggs 2001).

Auch bei Nichtdiabetikern sah man mit steigendem HbA1c vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse (Schöttker *et al.* 2016).

## 1.4 HbA1c

### 1.4.1 Allgemeines

Das Hämoglobin beim gesunden Erwachsenen liegt in etwa 90% in der HbA0-Form vor. Durch eine nicht-enzymatische Kohlenhydratanlagerung am Hämoglobin entsteht das HbA1. Eine Unterform ist das HbA1c, bei dem eine irreversible Glykierungsreaktion am n-terminalen Ende zumeist an der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins entsteht. Im Blut liegen 5-7% des Hämoglobins in der HbA1-Form vor, wovon wiederum 75-80% zur HbA1c-Fraktion gehören. Daraus ergibt sich ein Normwert von  $<5,7\%$  (American Diabetes Association 2004). Aufgrund der Überlebenszeit der Erythrozyten und der Halbwertszeit des HbA1c selbst, spiegelt es den Blutzucker der letzten acht Wochen wider. Daher wird es umgangssprachlich auch Langzeitblutzuckerwert genannt. Ein HbA1c von 5,7-6,4% entspricht einem Prädiabetes, während ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  einen manifesten Diabetes mellitus beschreibt (American Diabetes Association 2004). Schon seit dem Jahr 1979, als Dunn P.J. et al belegten, dass der HbA1c mit länger anhaltendem erhöhten Blutzucker einhergeht und Anomalitäten im Glukosestoffwechsel reflektiert, wird er als valider und sensitiver Marker für Glukosetoleranzstörungen akzeptiert und angewandt (Dunn *et al.* 1979; Liu *et al.* 2014).

### 1.4.2 Der HbA1c in der Diagnostik bei Niereninsuffizienten und -transplantierten

Ob der HbA1c eine akzeptable Messmethode ist, um einen Prädiabetes oder Diabetes bei Nierentransplantierten festzustellen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In den *International Consensus Guidelines* wird empfohlen den HbA1c als zuverlässiges Kriterium miteinzubeziehen, um einen (Prä-)NODAT zu identifizieren (Sharif *et al.* 2014). Experten stehen der Aussagekraft des HbA1c bei Nierentransplantierten aber skeptisch gegenüber (Ghisdal *et al.* 2012). Nach der Operation kommt es durch einen Blutverlust zur Entwicklung einer Anämie, auch können bestimmte Immunsuppressiva die Erythropoese

hemmen und im Falle eines Nicht-Funktionierens des Transplantates herrscht weiterhin Erythropoetin-(EPO)-Mangel (Ghisdal *et al.* 2012). Der EPO-Mangel kann auch bei Diabetikern bei der HbA1c-Interpretation für Verwirrung sorgen. Von extern zugefügtes EPO hält den HbA1c künstlich niedrig, das heißt, der HbA1c wäre gegebenenfalls höher, als wenn keine EPO-Behandlung stattgefunden hätte (Brown *et al.* 2009). Zudem gehen bei Nierenkranken die Erythrozyten schneller zu Grunde, wodurch die Werte verfälscht werden (Mehrotra *et al.* 2011). Ab dem dritten Monat nach der Transplantation stellt die Bestimmung des HbA1c aber eine gute Alternative zum oGTT dar, die zeitsparender, weniger kostenintensiv und dennoch sensitiv ist (Shabir *et al.* 2013; Yates *et al.* 2013).

### **1.4.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf den HbA1c**

Verschiedene Faktoren korrelieren mit dem HbA1c und wirken sich in unterschiedlicher Weise auf ihn aus.

#### **1.4.3.1 Alter**

Alter ist einer der zentralen, in fast allen zu diesem Thema bisher durchgeführten Studien wiedererkannter Risikofaktor bei der Entwicklung eines NODAT (Nagaraja *et al.* 2013; Palepu und Prasad 2015; Joss *et al.* 2007; Bee *et al.* 2011; Augusto *et al.* 2014; Chen *et al.* 2003; Montori *et al.* 2002; Stokes und Mehta 2013; Tokodai *et al.* 2013). Rodrigo *et al.* bezeichneten das Alter als den stärksten Einflussfaktor überhaupt (Rodrigo *et al.* 2006). Ab welchem genauen Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit einen pathologisch erhöhten HbA1c zu bekommen steigt, herrschen noch keine klaren Erkenntnisse.

Häufig wird das Alter von >45 Jahren als Grenze beschrieben, nach der ein signifikanter Anstieg der Diabetesinzidenz nach Transplantation zu erkennen ist. Bereits im Jahr 1987 stellten dies Boudreaux *et al.* fest (Boudreaux *et al.* 1987). Ein zwischen 1,9- (Kasiske *et al.* 2003; Ghisdal *et al.* 2012) und 2,9-fach (Cosio *et al.* 2001) erhöhtes Risiko bei einem Alter über 45 Jahren kristallisierte sich in Studien heraus.

In anderen Studien war es ein Alter von über 50 Jahren, ab dem besonders viele Patienten einen NODAT entwickelten (Numakura *et al.* 2005). Auch wird häufig in der Literatur von

einem abermalig sprunghaften Anstieg der NODAT-Inzidenz bei über 60-Jährigen gesprochen. Eine 160%ige Vergrößerung des relativen Risikos wurde dabei bemerkt (Kasiske *et al.* 2003; Ghisdal *et al.* 2012).

Auch bei Nichtdiabetikern und bei Nicht-Nierentransplantierten war eine kontinuierliche HbA1c-Erhöhung mit steigendem Alter zu sehen (Hashimoto, Futamura & Ikushima 1995; Nuttall 1999; Stokes und Mehta 2013). Pani *et al.* wurden dabei konkret ohne eine bestimmte Altersgrenze zu ziehen: Pro ein Jahr gestiegenem Alter erhöhte sich der HbA1c um ca. 0,01% Punkte (Pani *et al.* 2008). Währenddessen findet sich anderenorts eine konkrete Altersgrenze von 60 Jahren, ab der der HbA1c-Wert signifikant höher war (Boeing *et al.* 2000).

### **1.4.3.2 Nierenfunktion**

Ein hoher HbA1c hat negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion, indem er mikro- und makrovaskuläre Schäden auslöst (Patel *et al.* 2008; Mehrotra *et al.* 2011; Hernandez *et al.* 2013; Miranda *et al.* 2013; Penno *et al.* 2013). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 6446 Nichtdiabetiker über drei Jahre verfolgt. Es zeigte sich einmal mehr, dass bei einem HbA1c >5,6% das Risiko für eine chronische Nierenkrankheit signifikant ansteigt (Li *et al.* 2020).

Für Transplantationsnieren wäre das gleichwohl denkbar, ist aber zum jetzigen Zeitpunkt durch keine Studie gut dokumentiert.

Der umgekehrte Effekt, also dass die Nierenfunktion eine Auswirkung auf die Höhe des HbA1c-Wertes hat, ist nicht ausreichend geklärt.

Bei Dialysepatienten war der HbA1c niedriger als bei Nierengesunden. Eine denkbare Erklärung dazu ist die durch die Nierenkrankheit verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten und die Stimulation der Erythropoese durch EPO (Mehrotra *et al.* 2011).

Diabetiker, deren Nieren versagen, brauchen weniger Insulin, da die Insulin-Clearance schrumpft. Nach einer Transplantation steigt die Clearance wieder automatisch an, sodass mehr Insulin benötigt wird. Eine eventuelle Betazellfunktion wird nun also demaskiert, der Körper benötigt mehr Insulin, er fällt in eine hyperglykämische Stoffwechsellage. Das könnte zu einem Anstieg von diagnostiziertem Diabetes nach Transplantationen führen und

eine Erklärung für die pathophysiologischen Hintergründe des NODAT sein (Crutchlow und Bloom 2007; Bee *et al.* 2011).

### **1.4.3.3 Lebensstil: Essgewohnheiten und sportliche Betätigung**

Schon die Tatsache, dass man bei gestörter Glukosetoleranz bzw. Nüchtern glukose und einem erhöhten HbA1c von 5,7% - 6,4% zunächst eine *Lifestyle*-Änderung verordnet, also den Patienten zu gesünderen Essgewohnheiten und mehr sportlicher Betätigung aufruft (Cefalu 2015), impliziert, dass die Ernährung bei der Einstellung des HbA1c eine wichtige Rolle spielt (Batis *et al.* 2014).

Wie genau die strenge Diät aussehen sollte, um den HbA1c gering zu halten, wurde mehrfach untersucht, sowohl bei Diabetikern, als auch bei Nichtdiabetikern.

Dabei wurde herausgefunden, dass eine höhere Energiemenge und eine größere Menge an gesättigten Fettsäuren vor allem diejenigen zu sich nahmen, die einen höheren HbA1c hatten (Boeing *et al.* 2000; Vitale *et al.* 2015).

Ein geringerer HbA1c konnte bei den Patienten erzielt werden, die mehr als 60% ihrer Tagesenergiezufuhr aus Kohlenhydraten entnahmen, als wenn sie nur weniger als 45% ihrer Energiemenge aus Kohlenhydraten entnahmen (Vitale *et al.* 2015).

Keine Assoziation mit der Höhe des HbA1c-Wertes konnte für die Aufnahme von Ballaststoffen, Proteinen und Betakarotinen gefunden werden (Boeing *et al.* 2000).

Sportliche Aktivität gehört zur Basistherapie eines Diabetes mellitus und NODAT (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2013; Cefalu 2015). Diese konnte den HbA1c signifikant senken (Wijsman *et al.* 2013; Beraki *et al.* 2014; Hermann *et al.* 2014). Dabei reichte zum Teil schon eine sportliche Betätigung von dreimal pro Woche, um den HbA1c geringer zu halten als bei körperlich Inaktiven (Hermann *et al.* 2014).

In den 90ern wurden allerdings Daten in einer Potsdamer Studie mit 1773 Probanden erhoben, in der eine vermehrte sportliche Aktivität wider Erwarten nicht signifikant mit einer HbA1c-Veränderung in Verbindung gebracht werden konnte (Boeing *et al.* 2000).

#### **1.4.3.4 Medikamente**

##### **Immunsuppressiva**

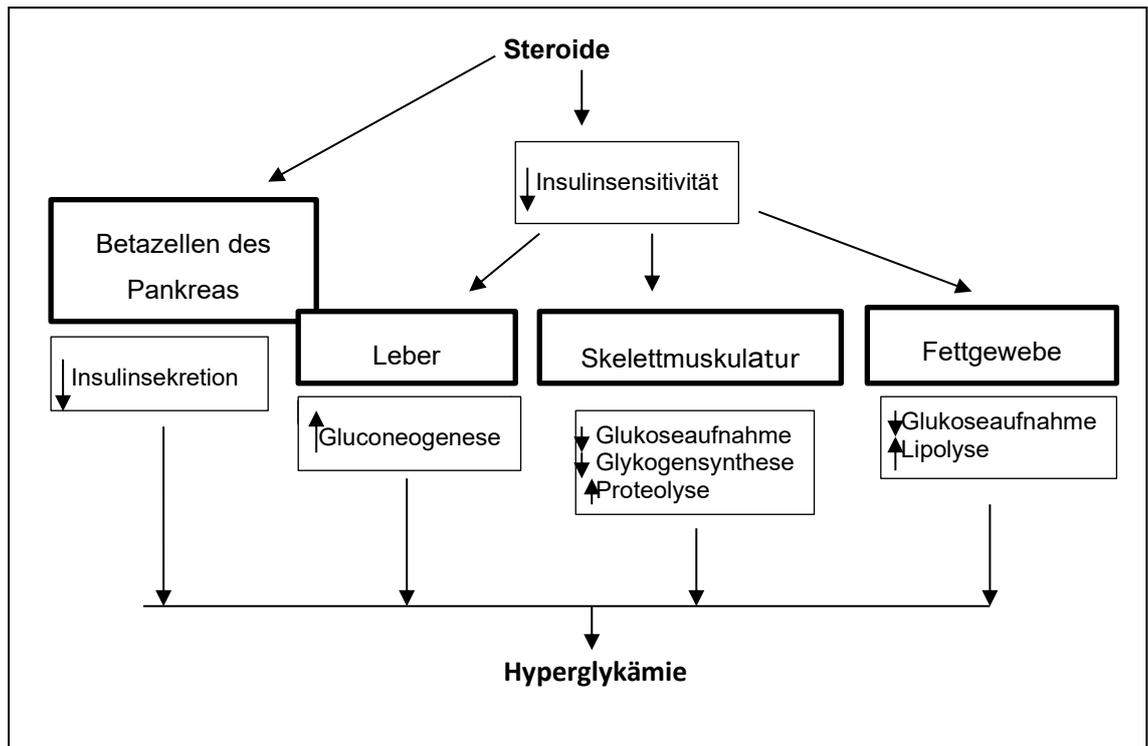
###### Steroide

Es ist bekannt, dass Steroide eine diabetogene Wirkung haben. Nicht nur medikamentös erhöhte Steroidspiegel, sondern auch der physiologisch schwankende Wert im Blut haben einen Einfluss auf die Glukosetoleranz (Phillips *et al.* 1998).

Eine Hochdosissteroidtherapie kann schon nach kurzer Zeit eine Hyperglykämie auslösen (Donihi *et al.* 2006) und letztlich zu einem dem Diabetes mellitus Typ 2 sehr ähnlichen Glukosestoffwechsel führen (Arner *et al.* 1983).

Die Entwicklung des NODAT korreliert mit der Dosis der Steroide (Arner *et al.* 1983). Eine Reduktion oder das Absetzen der Steroide hilft das Risiko eines NODAT um 29-31% zu reduzieren (Roland *et al.* 2008b; Luan *et al.* 2011), wobei man sich in der Literatur noch nicht einig darüber ist, ob ein vollständiges Absetzen einen Vorteil gegenüber einer geringen Erhaltungsdosis bringt (Luan *et al.* 2011; Pirsch *et al.* 2015).

Anders als bei weiteren hier in diesem Kapitel aufgelisteten Faktoren, die einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben, ist bei den Steroiden auch viel zum Pathomechanismus bekannt. Extern zugeführte Steroide greifen in den Glukosestoffwechsel an mehreren Stellen ein: An den Beta-Zellen des Pankreas wird die Insulinsekretion vermindert. Der Grund dafür ist die apoptotische Wirkung von hochdosierten Glukokortikoiden. An den Zielzellen von Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe werden durch verringerte Insulinsensitivität Prozesse gehemmt oder vorangetrieben, die zu einem erhöhten Glukosespiegel im Blut führen. In Abbildung 1 ist der Pathomechanismus veranschaulicht.



**Abb. 1:** Auswirkung von Steroiden auf den Glukosestoffwechsel (modifiziert nach **Mazziotti et al. (Mazziotti et al. 2011)**)

### Antimetabolite (MMF)

Die Einnahme von MMF ist Forschungsergebnissen zu Folge kein Risikofaktor für die Entwicklung eines NODAT, er wird in manchen Studien sogar als protektiver Faktor beschrieben und ist zudem im Gegensatz zu Calcineurininhibitoren nicht nephrotoxisch (Kasiske *et al.* 2003; Veroux *et al.* 2013).

### Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin)

Ciclosporin wurde als erster Calcineurininhibitor schon in den 1970er Jahren eingesetzt (Borel *et al.* 1976). Heute ist der potentere Calcineurininhibitor Tacrolimus erste Wahl bei der immunsuppressiven initialen Erhaltungstherapie (Phillips *et al.* 1998; Türk *et al.* 2010). Ein Nachteil von Tacrolimus ist allerdings das das relativ höhere Risiko im Vergleich zu Ciclosporin einen NODAT zu entwickeln (Kasiske *et al.* 2003; Joss *et al.* 2007; Roland *et al.* 2008b; Roland *et al.* 2008a; Demirci *et al.* 2010; Courivaud *et al.* 2011; Luan *et al.* 2011; Tatar *et al.* 2013; Palepu und Prasad 2015).

Bei Ciclosporin ist das Risiko einer NODAT-Entwicklung geringer (Roland *et al.* 2008b; Cotovio *et al.* 2013; First *et al.* 2013; Nagaraja *et al.* 2013).

#### mTor Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus)

In vielen Studien bestand bei der Einnahme von Sirolimus ein gleich hohes bis höheres Risiko NODAT oder eine IGT auszulösen wie bei Calcineurininhibitoren (Teutonico *et al.* 2005; Song *et al.* 2009).

Dabei scheinen Tacrolimus und Sirolimus im Hinblick auf das diabetogene Potential ein vergleichbares Risiko zu besitzen (Roland *et al.* 2008a; Roland *et al.* 2008b).

In einer Studie zeigte sich nach Einnahme von Sirolimus gegenüber Ciclosporin allerdings eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels (Veroux *et al.* 2013).

### **Herz-Kreislaufmedikamente**

#### Antihypertensiva

In ihrer Effektivität den Blutdruck und das Risiko kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu senken liegen die vier Substanzklassen Angiotensin *Converting* Enzym – Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin(AT)-rezeptorblocker, Thiaziddiuretika und Kalziumkanalblocker etwa gleichauf (Law *et al.* 2009; Standl *et al.* 2012, Williams *et al.* 2018). Beta-Blocker werden heutzutage nur noch bei speziellen Indikationen als *first line* Medikation empfohlen.

Dennoch gibt es speziell zu Betablockern sehr viele Studien, die sowohl bei Nierentransplantierten als auch bei Patienten ohne Nierentransplantation einen Zusammenhang zu gestörtem Glukosestoffwechsel herausstellen (Sharif *et al.* 2006; Roland *et al.* 2008a; Zelle *et al.* 2013). Allerdings muss unterschieden werden um welche Art von Betablocker es sich handelt: Atenolol, Metoprolol und Propranolol sind nicht-vasodilatierende Betablocker. Sie sind assoziiert mit einem negativen Effekt auf den Glukosestoffwechsel, während die vasodilatierenden Betablocker Carvedilol, Labetalol und Nebivolol sich eher neutral verhalten (Ayers *et al.* 2012, Bakris *et al.* 2004, Fonseca 2010). Die Inzidenz eines Diabetes liegt bei Hypertonikern, die mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden, bei ca. 2% pro Jahr (Verdecchia *et al.* 2004).

Eine Assoziation zwischen Diabetes und Thiaziddiuretika bzw. Betablockern ist wahrscheinlich (Elliott und Meyer 2007; Standl *et al.* 2012, Verdecchia *et al.* 2004).

ACE-Hemmer und AT-Rezeptorantagonisten haben keine Korrelation mit der Inzidenz von Diabetes (Elliott und Meyer 2007). Auch bei Nierentransplantationspatienten konnte beobachtet werden, dass ACE-Hemmer und AT-Rezeptorblocker keine Risikofaktoren für den neu auftretenden Diabetes nach Nierentransplantation sind (Roland *et al.* 2008a). Sie senken in manchen Studien an Patienten mit oder ohne Nierentransplantation sogar den Blutzucker und halten eine Progression einer Nierenschädigung auf (Standl *et al.* 2012, Thomopoulos *et al.* 2017).

#### Statine:

Statine scheinen in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine Glukoseverwertungsstörung (Zelle *et al.* 2013) und einer HbA1c-Erhöhung zu stehen (Saku *et al.* 2011, Cui *et al.* 2018). Bei Diabetikern stieg bei Patienten, die Atorvastatin einnahmen, der HbA1c innerhalb von vier Monaten um 0,3% (Holman *et al.* 2009).

#### Aldosteronantagonisten:

Bei einer Studie mit 107 Patienten untersuchte Yamaji *et al.* die Wirkung der beiden Aldosteronantagonisten Eplerenon und Spironolacton auf den Glukosestoffwechsel. Als Ergebnis ergab sich ein HbA1c-Anstieg bei Spironolacton behandelten Patienten, nicht aber bei jenen, die Eplerenon erhalten hatten. (Yamaji *et al.* 2010)

### **1.4.3.5 Infekte und Entzündungsreaktionen**

#### Entzündungsmediatoren:

Bei der Entstehung eines Diabetes spielen Immunmodulatoren eine wichtige Rolle (Kolb und Mandrup-Poulsen 2005). In zahlreichen Studien wurde eine Korrelation zwischen einem gestörten Glukosestoffwechsel und den Entzündungsmediatoren und Zytokinen IL-6 und -8 und dem TNF- $\alpha$ , dem akuten Phase Protein C-Reaktives Protein (CRP) sowie dem an der Fibrinolyse beteiligten Protein Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 nachgewiesen (Uysal *et al.* 1997; Bruun *et al.* 2003; Kopp *et al.* 2003; Illig *et al.* 2004; Ma *et al.* 2004; Nienaber-Rousseau *et al.* 2014). Damit sind aber nicht CRP-Spiegel wie z.B. bei einer Infektion gemeint, sondern subklinische Anstiege (Kolb und Mandrup-Poulsen 2005). Bei Diabetikern wurde ein IL-Anstieg auf das Zweifache des Normalwertes gemessen (Kolb und Mandrup-

Poulsen 2005). Kolb und Mandrup-Poulsen spekulierten, dass die Immunaktivierung, die oft schon lange vor Manifestation des Diabetes gemessen werden kann, einen unterschweligen Krankheitsprozess darstellt, dessen Ausdruck die Glukosetoleranzstörung oder ein manifester Diabetes ist (Kolb und Mandrup-Poulsen 2005).

Die Abwesenheit des TNF- $\alpha$ -Gens kann dafür sorgen, dass die Insulinsensitivität verbessert wird (Uysal *et al.* 1997). In einer anderen Studie wurde darüber hinaus festgestellt, dass bestimmte orale Antidiabetika einen Effekt auf den TNF- $\alpha$ -Spiegel und dessen Wirkung haben: Troglitazon verringerte die Wirkung von TNF- $\alpha$  und Gliclazid verringerte die Produktion und Wirkung von TNF- $\alpha$  (Fukuzawa *et al.* 1999).

Beim Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) wurde ähnliches beobachtet. Die Mäuse, die das zugehörige Gen nicht hatten, entwickelten weder eine Adipositas noch eine Insulinresistenz (Ma *et al.* 2004). Ma *et al.* schließen von ihrer Tierversuchsstudie auf mögliche neue Behandlungsmöglichkeiten der Insulinresistenz: PAI 1 Inhibitoren als Therapeutikum gegen Insulinresistenz (Ma *et al.* 2004).

IL-6 und seine Gene SNPs C 174G und A 598G sind mit einem Typ 2 Diabetes assoziiert - statistisch signifikant aber nur bei Männern und Normalgewichtigen bis leicht Übergewichtigen (Illig *et al.* 2004) - und seine Plasmaspiegel korrelieren mit der Insulinresistenz (Bruun *et al.* 2003; Kopp *et al.* 2003). Es wurde festgestellt, dass der prä- und postoperative IL-Spiegel bei Diabetikern zweimal so hoch war wie bei Nichtdiabetikern (Kopp *et al.* 2003).

Das Chemokin Makrophagen-Chemoattraktorprotein (MCP)-1 wurde als eventuell protektiv für die Insulinresistenzentwicklung vorgestellt (Illig *et al.* 2004).

Ein höherer CRP-Wert im Blut wurde in einigen Studien in positiver Korrelation mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem NODAT gesehen (Kopp *et al.* 2003; Hecking *et al.* 2013a; Nienaber-Rousseau *et al.* 2014). Dazu passend zeigte sich, dass die Einnahme von Metformin und auch Glibenclamid – aber nicht in gleich hohem Ausmaß - den CRP-Spiegel senkte (Akbar 2003).

### Infektionen:

Das Vorkommen von Infektionen ist möglicherweise auch ein Risikofaktor für die Entwicklung eines erhöhten HbA1c-Wertes, eines Diabetes mellitus Typ 2 sowie eines NODAT (Casarin *et al.* 2010; Demirci *et al.* 2010; Pham *et al.* 2011, Chen *et al.* 2012, 2012; Ghisdal *et al.* 2012; Einollahi *et al.* 2014; Jupiter *et al.* 2014; Palepu und Prasad 2015).

Das Cytomegalievirus (CMV) und die Auswirkung seiner Viruslast wurde dabei besonders häufig und schon seit 1985 untersucht (Lehr *et al.* 1985). Bis heute bestätigt es sich als positiv korrelierender Risikofaktor (Chen *et al.* 2012; Palepu und Prasad 2015; Hjelmesaeth *et al.* 1997). Hjelmesaeth *et al.* machten die Zerstörung der Pankreasbetazellen dafür verantwortlich (Hjelmesaeth *et al.* 2005). Diese Korrelation wird allerdings nicht in allen Studien wiedergefunden (Sharma *et al.* 2003).

Auch zum Hepatitis C Virus (HCV) gibt es Studien, die besagen, dass ein positiver Status ein NODAT-Risikofaktor ist (Bayer *et al.* 2010; Demirci *et al.* 2010; Luan *et al.* 2011; Palepu und Prasad 2015).

#### **1.4.3.6 Genetische Aspekte**

Der Diabetes mellitus Typ 2 tritt familiär gehäuft auf. Die Krankheit hat polygenetische Aspekte, die nicht bis ins letzte Detail erforscht sind. Sicher ist, dass bei Betroffenen bei über 50% ein Elternteil oder ein anderer Verwandter ebenfalls von der Erkrankung betroffen ist.

Auch ein erhöhter Blutzucker nach Transplantationen ist mit genetischen Faktoren verbunden. Bei positiver Familienanamnese des Diabetes mellitus Typ 2 war das Risiko an NODAT zu erkranken um 50% erhöht (Martinez-Castelao *et al.* 2005).

Die Gene TCF7L2 und SLC30A8 und viele weitere werden mit einem Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht (Dupuis *et al.* 2010). Chakkerla *et al.* untersuchten 2009 NODAT-Patienten auf einige der Risikogene für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Das Ergebnis zeigte keine signifikante positive Korrelation (Chakkerla *et al.* 2009). Ebenso wenig wurde das als protektiv gegen einen Diabetes mellitus Typ 2 geltende Gen SLC30A8 als schützend vor einem NODAT erachtet (Chakkerla *et al.* 2009).

#### **1.4.3.7 Sozioökonomischer Status**

Der sozioökonomische Status ist ein sozialwissenschaftlicher Terminus, der die Konditionen unter denen Menschen leben zusammenfassend in eine gesellschaftliche

Hierarchie ordnet. Zu diesen Konditionen gehören vor allem Bildung, Geld und Arbeit (Lampert *et al.* 2013).

Ein geringer sozioökonomischer Status steht im Zusammenhang mit einem pathologischen Glukosestoffwechsel (Schootman *et al.* 2007; Krishnan *et al.* 2010; Williams *et al.* 2012; Stokes und Mehta 2013). Dies ist bisher noch nicht bei NODAT-Patienten untersucht, sondern bezieht sich hierbei nur auf einen Diabetes Mellitus Typ 2 bzw. seine Vorstufen IFG und IGT.

#### **1.4.3.8 Adipositas**

67% der Männer und 53% der Frauen in Deutschland sind übergewichtig (Kurth 2012).

Anhand des BMI, der sich aus dem Gewicht in Kilogramm (kg) durch die Körpergröße in Meter (m) zum Quadrat zusammensetzt, wird Übergewicht in verschiedene Stadien eingeteilt (s. Tabelle 4):

Klassifikation		BMI in kg/m <sup>2</sup>
Untergewicht		<18,5
Normalgewicht		18,5-24,99
Übergewicht	Präadipositas	25-29,99
	Grad I: Leichte Adip.	30-34,99
	Grad II: Schwere Adip.	35-39,99
	Grad III: Adip. per magna	>40

(World Health Organisation 2017)

**Tabelle 4: Adipositas-Klassifikation anhand des BMI**

Legende: Adip..= Adipositas  
 BMI = *Body Mass Index*  
 kg = Kilogramm  
 m<sup>2</sup> = Quadratmeter

Allerdings steht der BMI seit einigen Jahren in der Kritik, nicht genau genug zu sein. Denn hierbei werden Muskel- und Fettmasse nicht voneinander unterschieden, und es gibt keine speziellen Messskalen für Frauen oder ältere Menschen, die grundsätzlich höhere Fettanteile haben (WHO 2017).

Ein hohes Gewicht ist assoziiert mit einem hohen HbA1c (Boeing *et al.* 2000) und Patienten mit einem erhöhten BMI bekommen häufiger einen NODAT (Montori *et al.* 2002; Cosio *et al.* 2005; Numakura *et al.* 2005; Rodrigo *et al.* 2006; Courivaud *et al.* 2011; Pham *et al.* 2011; Hecking *et al.* 2013a; Tokodai *et al.* 2013; Oka *et al.* 2014).

Der BMI wurde als zweitstärkster Risikofaktor eines NODAT gesehen (Rodrigo *et al.* 2006). Dabei sind schon Patienten mit einer Präadipositas gefährdet (Rodrigo *et al.* 2006), die einen BMI von 25-29,99kg/m<sup>2</sup> hatten: Ihr relatives Risiko lag bei 1,4 im Vergleich zu normgewichtigen Transplantierten (Ghisdal *et al.* 2012). Bei Patienten mit einem BMI von 30kg/m<sup>2</sup> oder höher stieg das Risiko (Israni *et al.* 2012) um den Faktor 1,7-1,8 an (Rodrigo *et al.* 2006, Ghisdal *et al.* 2012).

Eine Gewichtsveränderung scheint auch eine wichtige Rolle zu spielen (Tokodai *et al.* 2013). Nach einer Nierentransplantation nehmen die meisten Patienten zu. Im ersten Jahr

waren es im Schnitt sechs kg (Fernández Castillo *et al.* 2014). Wie diese Veränderungen mit einem erhöhten HbA1c in Verbindung stehen, ist noch nicht klar. Marrero *et al.* fanden heraus, dass die Patienten, die nach der Transplantation weniger an Gewicht zunahmen, häufiger von NODAT betroffen waren (Marrero *et al.* 2010). Allerdings waren das auch gleichzeitig die Patienten, die vor der Operation schon mehr wogen (Marrero *et al.* 2010). Ein ebenfalls weit verbreiteter Parameter für die Feststellung von Übergewicht ist die Messung des Bauchumfangs. Ab >94 cm bei Männern und >80 cm bei Frauen besteht ein Übergewicht, dem man entgegenwirken sollte (Lean *et al.* 1995). Eben diese Grenzen wurden als unabhängiger Risikofaktor für einen NODAT erkannt (Dedinská *et al.* 2015). Man fand außerdem heraus, dass im Umkehrschluss ein viszeraler Fettverlust zu verbesserter Insulinsensitivität führen kann (Després *et al.* 2001).

#### **1.4.3.9 Ethnische Zugehörigkeit**

In zahlreichen Studien wurde die Ethnizität und ihr Einfluss auf den HbA1c-Wert untersucht. Bei Nichtdiabetikern hatten Weiße geringere HbA1c-Werte als Schwarze, Latinos und Asiaten (Cavagnoli *et al.* 2017). Die ethnische Zugehörigkeit spielt ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes (Rodrigo *et al.* 2006; Bayer *et al.* 2010; Palepu und Prasad 2015). Vor allem in amerikanischen Studien, bei denen wegen der gemischten Bevölkerung dieses Thema von großer Bedeutung ist, wurden Unterschiede festgestellt: Afroamerikanische (Hoban *et al.* 2006; Bayer *et al.* 2010) und hispanische (Walczak *et al.* 2005; Rodrigo *et al.* 2006) Herkunft werden als Risikofaktor für die Entwicklung eines NODAT (Palepu und Prasad 2015; Pham *et al.* 2011) oder eines Diabetes mellitus Typ 2 (Stokes und Mehta 2013; Guo *et al.* 2014) gesehen.

Auch wurde dokumentiert, dass sowohl bei Diabetikern als auch bei Glukosestoffwechselgesunden die nicht-hispanischen Schwarzen höhere HbA1c-Werte vorzuweisen hatten als die nicht-hispanischen Weißen (Guo *et al.* 2014; Grimsby *et al.* 2012).

## 1.5 Ziele der Arbeit

In Deutschland gibt es ca. 85.000 Menschen, die aufgrund von Diabetes, Hypertonie, vererbaren und anderen Krankheiten nierenersatztherapiepflichtig sind (Lonnemann 2011). Ihre langfristig beste Therapie ist die Nierentransplantation. Im Jahr 2019 wurden über Eurotransplant 3204 Leichennieren nach einem festen Allokationsverfahren an die teilnehmenden Transplantationszentren vermittelt (Eurotransplant 2020c). Eine Nierentransplantation führt in der Regel zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Zur optimalen Nachsorge mit dem Ziel einer Verringerung der im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung jedoch weiterhin erhöhten Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe werden regelmäßige nephrologische Vorstellungen empfohlen. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchungen erfolgt u.a. auch die Überwachung des Blutzuckers z.B. mittels morgendlicher oder sporadischer Blutzuckermessungen oder Bestimmungen des HbA1c-Wertes. Denn nach einer Organtransplantation ist das Risiko eine manifeste Glukoseverwertungsstörung zu entwickeln signifikant erhöht; es wird oft ein Anstieg des HbA1c-Wertes festgestellt. Der HbA1c-Wert ist ein anerkannter Indikator für die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten 8-10 Wochen. Erhöhte mittlere Blutglukosekonzentrationen wiederum erhöhen im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko der transplantierten Patienten. Bislang gut untersuchte Risikofaktoren für eine Störung des Glukosestoffwechsel mit Anstieg des HbA1c-Wertes als Langzeitindikator sind u.a. steigendes Alter, Infektionen, Lebensstilfaktoren, Medikamente sowie, wie oben beschrieben, viele weitere beeinfluss- und unbeeinflussbare Faktoren.

Auch bei Nierengesunden mit normwertigem Glukosestoffwechsel wurde in der Literatur ein leichter aber mit steigendem Alter kontinuierlicher HbA1c-Anstieg dokumentiert. Obwohl nur geringfügig wurden auch diese Anstiege des HbA1c-Wertes mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Auch bei Nierentransplantierten ohne präoperativ bekannte Glukosestoffwechselstörung wurde erstmalig im Jahr 2013 ein HbA1c-Anstieg nach Transplantation beschrieben (Tatar *et al.* 2013). Als Ursache wurde u.a. eine Reduktion der exkretorischen Nierenfunktion mit sekundärer Insulinresistenz diskutiert. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, einen Einfluss der exkretorischen Nierenfunktion, des Alters sowie einer auch nur niedrig dosierten Steroidtherapie auf die

Höhe eines potentiellen postoperativen HbA1c-Anstieges nach erfolgreicher Nierentransplantation bei Patienten mit präoperativ normwertigem Glukosestoffwechsel zu untersuchen.

## **2 Methoden und Patientenkollektiv**

### **2.1 Ethikvotum**

Der Antrag bei der Ethikkommission wurde am 09.01.2012 unter der Voraussetzung bewilligt, dass die Daten in verschlüsselter Form ausgewertet werden (Studiennummer: 3765). Die verwendeten Daten wurden unter den in der *Declaration of Helsinki* festgelegten Regeln erhoben (WMA 2013).

### **2.2 Untersuchte Population**

Es wurden Daten von allen Leichennierentransplantierten ausgewertet, die zwischen 2001 und 2011 an der Universitätsklinik Düsseldorf ihr Nierentransplantat erhalten hatten. Es wurden zunächst 880 Patienten im Hinblick auf einen potentiellen Studieneinschluss untersucht.

### **2.3 Methoden**

#### **2.3.1 Erfassung und Dokumentation der benötigten Daten**

Die gesamten Daten der Nierentransplantationsempfänger wurden aus dem Datenbestand der Universitätsklinik Düsseldorf zusammengestellt. Die Erhebung erfolgte dabei anhand der elektronischen Krankendateien oder der Patientenakten in Papierform. Informationen zu den Spendern erhielten wir über Eurotransplant.org ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)). Tabelle 5 führt die erfassten Parameter für Empfänger und Spender auf.

<b>Basisdaten Empfänger</b>	<b>Basisdaten Spender</b>	<b>Angaben zur TPX</b>	<b>Laborparameter und Immunsuppressive Medikation</b>
Geburtsdatum	Blutgruppe	Niere des Spenders rechts oder links	HbA1c in % präTPX
Hämodialysebeginn	Rhesusfaktor	Ort des Transplantats	HbA1c in % postTPX
Körpergröße	Alter	Anzahl der Arterien	Kreatinin am Tag oder wenige Stunden präTPX
Gewicht präTPX	Körpergröße	Besonderheiten Vene	Zuletzt festgehaltener Kreatininwert postTPX
Panel Reactive (PR) – Antikörper	Gewicht	Besonderheiten Ureter	Immunsuppressive Medikation um den Zeitpunkt der letzten HBA1c- und Kreatininmessung
Blutgruppe	CMV-Status	MISM	Steroiddosis zum Zeitpunkt der letzten HBA1c- und Kreatininmessung
Rhesusfaktor	HCV-Status	MISM HLA Lokus A	
CMV-Status	Hepatitis B Virus (HBV)- Status	MISM HLA Lokus B	
HCV-Status	Todesursache	MISM HLA Lokus DR	
HBV-Status		Warme Ischämiezeit	
Diabetes-Status		Kalte Ischämiezeit	
Renale Grunderkrankung		Datum der TPX	
Status Empfänger		Anzahl der TPX	
		Status Transplantat	

**Tabelle 5: Erfasste Parameter der Studie**

**Legende:**

TPX = Transplantation

PräTPX = Vor der Transplantation

PostTPX = Nach der Transplantation

MISM = Anzahl der Mismatches

### 2.3.2 Messung des HbA1c und Kreatinin

Der überwiegende Teil der Daten wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf bestimmt.

HbA1c- und Kreatinin-Wert wurden gemäß der vom Hersteller vorgeschriebenen Instruktionen mit dem Roche Modular P Analysierer (Roche Diagnostic, Mannheim) gemessen.

Die HbA1c-Wert wurde per *Immunoturbidimetric Essay* (Tina-quant® HbA1c 2.Gen, Roche Diagnostics) ermittelt. Das Gerät war nach den *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) standardisiert worden. Die Ergebnisse in mmol/mol wurden mittels einer Korrektur Formel automatisch in %-Werte nach *Diabetes Control and Complications / National Glycohemoglobin Standardization Program* (DCCT/NGSP) umgewandelt.

Die Kreatinin-Werte in mg/dl wurden mit einer enzymatischen Methode gemessen. Das Essay wurde gegen *Isotope Dilution Mass Spectrometry* (ID-MS) standardisiert.

### 2.3.3 Messung der eGFR und des BMI

Die eGFR wurde mittels der in der Leitlinie zur Bestimmung und Handhabung chronischer Nierenkrankheiten von der KDIGO bereitgestellten *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) - Formel errechnet (Kidney International Supplements 2013):

$$\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{Serum Kreatinin}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Serum Kreatinin}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}} \times 1.018 \text{ (falls weiblich)} \times 1.159 \text{ (falls schwarze Hautfarbe)}$$

Dabei ist  $\kappa$  0.7 für Frauen und 0.9 für Männer.

$\alpha$  ist  $-0.329$  für Frauen und  $-0.411$  für Männer.

minim zeigt das Minimum des Serum Kreatinin/ $\kappa$  oder 1 an, und max zeigt das Maximum des Serum Kreatinin/ $\kappa$  oder 1 an.

Auch der BMI zum Zeitpunkt der Transplantation wurde in der nicht parametrischen Analyse berücksichtigt.

Der BMI wurde folgendermaßen errechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht in Kilogramm} / (\text{Körpergröße in Meter})^2$$

### 2.3.4 Statistische Auswertung

Die wichtigste Variable der Untersuchung war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Hierzu wurde der HbA1c-Wert am Tag der Transplantation oder bis zu sechs Tage vor der Operation mit dem HbA1c-Wert der letzten verzeichneten Nachsorgeuntersuchung an der Universitätsklinik Düsseldorf verglichen.

Deskriptive Statistikparameter wie Mittelwerte und Standardabweichung (STD) wurden angewendet, um die Studienpopulation zu beschreiben, und die statistischen Zusammenhänge wurden geprüft.

Der *Wilcoxon Rank Sum Test* wurde für die HbA1c-Veränderungen über die Jahre benutzt. Zur Beurteilung der Unterschiede in den Gruppen mit den verschiedenen Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus wurde der *Whitney-Mann-U-Test* angewendet.

Eine nichtparametrische Korrelationsanalyse (Spearman-Korrelation) wurde zur Suche nach einer Assoziation zwischen dem Zielparamester HbA1c und weiteren Charakteristika durchgeführt. Dazu gehörten verschiedene Altersparameter der Patienten (Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Alter zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung, Zeit zwischen der Transplantation und der letzten Nachsorgeuntersuchung) sowie die Transplantatfunktion (eGFR zum Zeitpunkt der Transplantation, eGFR bei der letzten Nachsorgeuntersuchung, Veränderung der eGFR zwischen Transplantation und letztem Nachsorgetermin).

Die statistischen Tests wurden mit SPSS 14.0 für Windows durchgeführt. Der Text wurde mit Word 2010 und 2019 und die Zitierverweise mit Citavi 4, 5 und 6 erstellt. Für die Erstellung der initialen Tabellen wurde Excel 2010 verwendet.

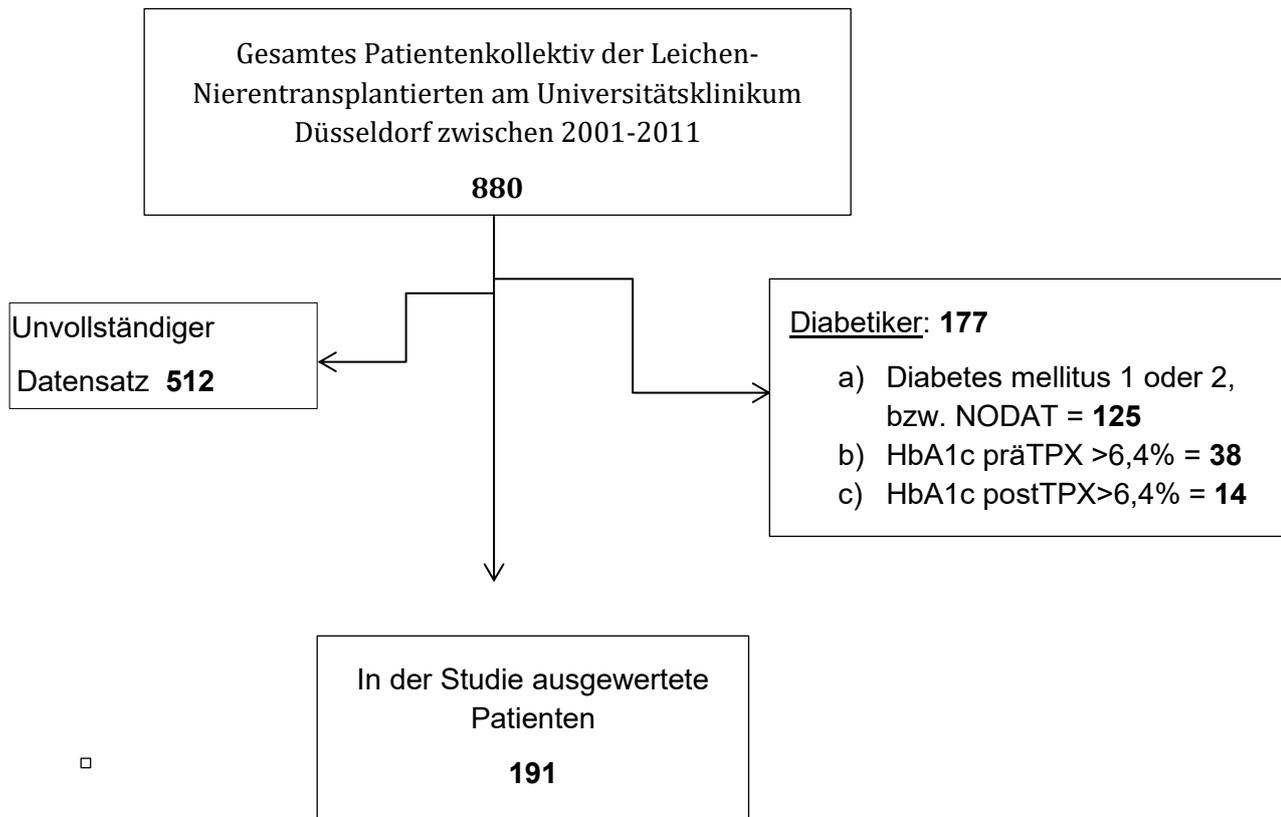
## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Primär wurden die Daten aller Empfänger einer Leichenniere zwischen 2001 und 2011 bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Das wesentliche Einschlusskriterium war dabei das Vorhandensein eines validen HbA1c-Wertes sowohl zum Zeitpunkt der Transplantation als auch im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen im Langzeitverlauf, welcher  $<6,5\%$  sein musste. Auch jene Patienten mit der Diagnose Diabetes vor der Transplantation oder NODAT und/oder einer antidiabetischen Therapie wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem Prädiabetes wurden nicht ausgeschlossen. Von den 880 Patienten, die zwischen 2001 und 2011 eine Leichennierenspende an der Universitätsklinik Düsseldorf erhielten, konnten letztendlich 191 in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Dabei wurden 177 Patienten aufgrund eines manifesten Diabetes sowie insgesamt 512 Patienten aufgrund unvollständiger Datensätze von der Analyse ausgeschlossen.

Abbildung 2 zeigt die Ausschlusskriterien der Studie



**Abb. 2: Flussdiagramm zum Patientenausschluss**

Legende: präTPX= vor der Nierentransplantation  
 postTPX= nach der Nierentransplantation

### 3.1.2 Basisdaten des Patientenkollektivs

Unter den 191 Patienten waren 102 Männer (53,4%) und 89 Frauen. Sie waren am Tag ihrer Operation im Mittel 50,6 ( $\pm$  12,2) Jahre alt. Bei einer *Range* von 52,6 Jahren war der jüngste Patient 24 Jahre und der älteste Patient 77 Jahre alt.

Der BMI der Patienten am Tag der Operation betrug 24,8 ( $\pm$  4,3) kg/m<sup>2</sup> (n=191).

Tabelle 6 stellt eine Übersicht der Charakteristika des Patientenkollektivs dar. Sie zeigt, dass die Patienten im Schnitt 6,5 ( $\pm$  3,1) Jahre dialysepflichtig waren, bevor sie die Transplantation erhielten (n=191). Der zuletzt dokumentierte Nachsorgetermin fand 4,9 ( $\pm$  3,1) Jahre nach der Transplantation statt (n=191). Immunsupprimiert wurden sie zu diesem Zeitpunkt folgendermaßen: 60,7% erhielten Tacrolimus (n=116), 37,7% bekamen Ciclosporin (n= 72) und nur 1,6% der Patienten nahmen Everolimus (n=3) ein (Gesamt: n=191). Die Patienten erhielten durchschnittlich 4,4 ( $\pm$  3,0) mg Prednisolon pro Tag. 21,5 % der Patienten (n=41) erhielten kein Prednisolon und waren damit steroidfrei. Alle Patienten nahmen MMF in unterschiedlichen Dosierungen ein.

<b>Parameter</b>	<b>Durchschnitt <math>\pm</math> STD</b>	<b>Range</b>
Dialysepflichtigkeit in Jahren	6,5 $\pm$ 3,1	0,6-19,4 (18,8)
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation	50,6 $\pm$ 12,2	24,2-76,8 (52,6)
Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins (in Jahren nach Transplantation)	4,9 $\pm$ 3,1	0,6-12,3 (11,8)
Prednisolondosis nach der Transplantation in mg/Tag	4,4 $\pm$ 3,0	0-20,0 (20,0)
BMI zum Transplantationszeitpunkt in kg/m <sup>2</sup>	24,8 $\pm$ 4,3	16,6-38,9 (22,2)
Männlich in %	53,4	-
Tacrolimus/Ciclosporin/Everolimus in %	60,7 / 37,7 / 1,6	-

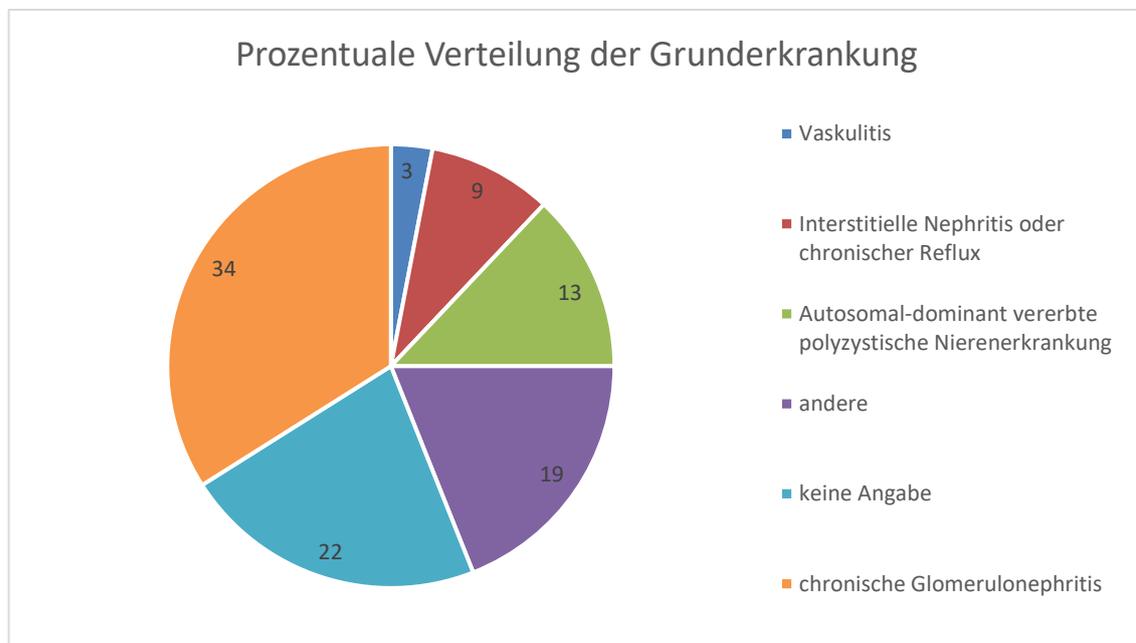
**Tabelle 6:** Charakteristika aller 191 Patienten (modifiziert nach Tillmann *et al.* 2015)

Legende: mg = Milligramm  
BMI = Body Mass Index  
kg = Kilogramm  
m<sup>2</sup> = Quadratmeter  
SDT = Standardabweichung

### 3.1.3 Grunderkrankung

Dem Nierenversagen dieser Patienten lagen verschiedene Krankheiten zu Grunde. Am häufigsten lag dabei mit 34% eine chronische Glomerulonephritis vor. Bei 22% der Patienten ist die Erkrankung unklar. 19% wurden unter „andere Erkrankungen“ zusammengefasst. Hierbei handelte es sich z.B. um Systemischen Lupus erythematodes oder Nephrosklerose. Einen Überblick über die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz im untersuchten Patientenkollektiv ist in Abbildung 2 dargestellt. Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus wurden definitionsgemäß von der Analyse ausgeschlossen.

Abbildung 3 stellt die Ursachen der Patienten für ihre terminale Niereninsuffizienz dar.



**Abb. 3:** Kreisdiagramm zu den Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz, Angaben in

### 3.2 Veränderungen der untersuchten Parameter

Folgende Veränderung der untersuchten Parameter konnten wir in unserer Studie feststellen:

Der HbA1c-Wert der nichtdiabetischen in unserer Studie letztlich ausgewerteten Nierentransplantationspatienten betrug vor der Transplantation im Mittel  $5,3 \pm 0,4$  mg/dl (n=191). Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung war der Wert auf durchschnittlich  $5,6 \pm 0,4$  mg/dl angestiegen. Dieser Anstieg um 0,3% war signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Die Kreatininwerte waren im Schnitt von  $8,3 (\pm 2,7)$  mg/dl auf  $1,7 (\pm 0,7)$  mg/dl gesunken. Anhand der erfassten Kreatininwerte wurden mit Hilfe der CKD-EPI Formel die eGFR-Werte bestimmt. Der eGFR-Wert vor der Transplantation betrug im Schnitt  $6,9 (\pm 3,1)$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und verbesserte sich auf  $45,5 (\pm 18,9)$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

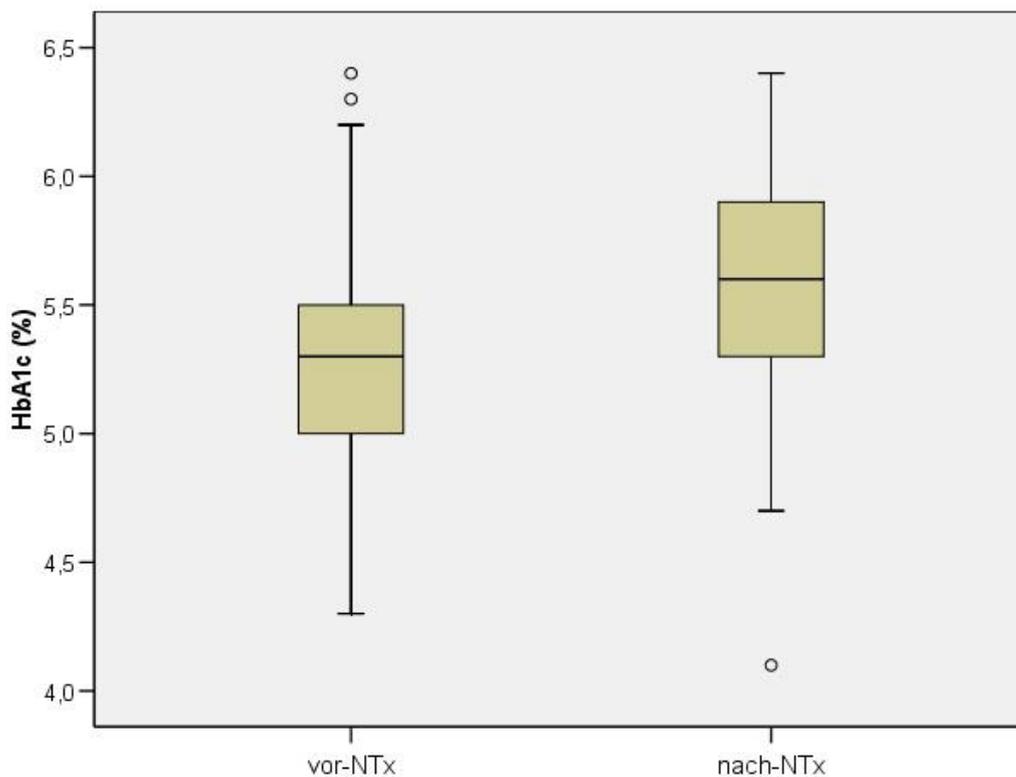
Tabelle 7 gibt einen Überblick über die untersuchten Laborwerte.

Abbildung 4 zeigt den signifikanten Anstieg des HbA1c nach der Transplantation.

<b>Laborwert</b>	<b>Durchschnitt und STD</b>	<b>Range</b>
Zeitspanne der Untersuchungen in Jahren	$4,9 \pm 3,1$	0,6-12,3 (11,8)
Kreatinin präTPX in mg/dl	$8,3 \pm 2,7$	3,0-14,7 (11,7)
Kreatinin postTPX in mg/dl	$1,7 \pm 0,7$	0,7-4,2 (3,5)
eGFR präTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	$6,9 \pm 3,1$	2,7-19,5 (16,8)
eGFR postTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	$45,5 \pm 18,9$	15,3-113,0 (97,7)
eGFR-Anstieg seit der Transplantation	$38,6 \pm 18,9$	10-106 (96,0)
HbA1c präTPX	$5,3 \pm 0,4$	4,3-6,4 (2,1)
HbA1c postTPX	$5,6 \pm 0,4$	4,1-6,4 (2,3)

**Tabelle 7:** Laborwerte und ihre Veränderung vor und nach der Transplantation (modifiziert nach Tillmann *et al.* 2015)

Legende: präTPX = vor der Nierentransplantation  
postTPX = nach der Nierentransplantation  
mg = Milligramm  
dl = Deziliter  
eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, GFR, die aus Kreatinin, Alter, Geschlecht errechnet wurde (siehe oben)  
ml = Milliliter  
min = Minute  
m<sup>2</sup> = Quadratmeter  
STD = Standardabweichung



**Abb. 4:** *Box-Whisker-Plot* der HbA1c-Werte prä- und postoperativ, Signifikanter Anstieg durch *Wilcoxon Rank Sum Test* errechnet und in der Abbildung grafisch dargestellt (modifiziert nach Tillmann *et al.* 2015)

Legende: vor-NTx: Wert vor der Transplantation

nach-NTx: Wert nach der Transplantation

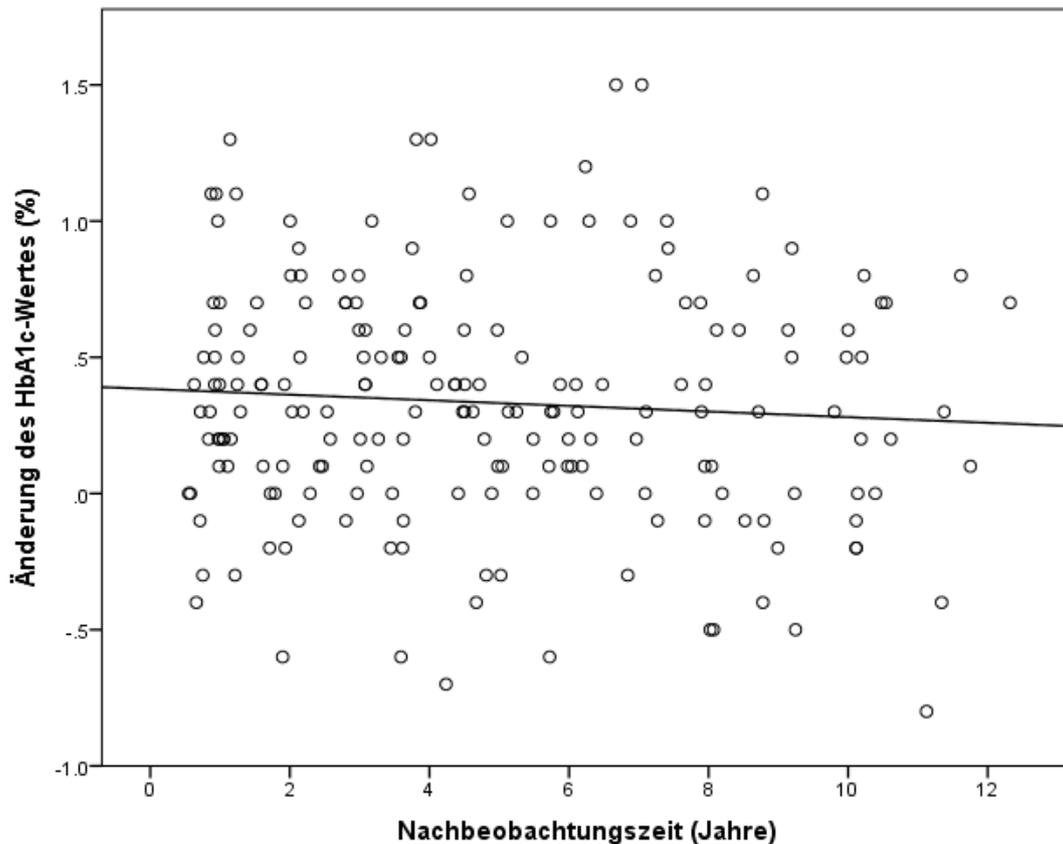
An den 191 Patienten wurde ein HbA1c-Anstieg von 5,3% auf 5,6% bei einer mittleren *Follow-Up*-Zeit von 4,9 Jahren festgestellt. Der Box-Whisker-Plot zeigt als waagerechte Linie in dem Kasten den Median der HbA1c-Werte (vor der Nierentransplantation: 5,3%, nach der Nierentransplantation: 5,6%). Die obere und untere Quartile, also die insgesamt mittleren 50% der Daten, befinden sich innerhalb der Kästen (englisch: *box*). Innerhalb der Antennen (auf englisch „Schnurrhaare“: *whisker*) befinden sich hier 95% Prozent der Daten.

° Die Punkte beschreiben Ausreißer mit HbA1c-Werten von 6,3% und 6,4% vor der Transplantation und 4,1% nach der Transplantation.

### **3.3 Korrelation von HbA1c mit dem Alter, der Nierenfunktion, dem BMI und der Immunsuppression**

Bei der Studie ließ sich bei Nichtdiabetikern im Durchschnitt fünf Jahre nach der Transplantation ein signifikanter HbA1c-Anstieg erkennen ( $5,3 \pm 0,4\%$  versus  $5,6 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

Dabei korrelierte die Veränderung des HbA1c-Wertes nach Transplantation nicht mit der Zeit Dauer der Nachbeobachtungszeit (Abb. 5).



**Abb. 5:** Streudiagramm, das die Veränderung des HbA1c in Abhängigkeit von Jahren nach der Transplantation zeigt (modifiziert nach Tillmann *et al.* 2015)

Legende: Nachbeobachtungszeit: Zeitspanne von Datum der Transplantation bis Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung in Jahren, welche im Mittel  $4,9 \pm 3,1$  Jahre betrug. In der Spearman-Korrelationsanalyse wurde hier ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,060$  bei einem p-Wert von 0,410 festgestellt, was bedeutet, dass man keine Korrelation feststellen kann.

Die renale Funktion hatte keinen Einfluss auf die HbA1c-Werte und deren Veränderung im Verlauf.

Das Alter der Patienten korrelierte ebenfalls nicht mit der Veränderung des HbA1c-Wertes. Dagegen korrelierte der BMI vor der Transplantation gering ( $p = 0,002$ ,  $r = 0,225$ ) mit den präoperativen HbA1c-Spiegeln. Allerdings hatte der zuletzt gemessene HbA1c-Wert und die Veränderung des HbA1c-Levels keine Korrelation mit dem vor der Transplantation gemessenen BMI.

Tabelle 8 stellt die vor der Transplantation gemessenen BMI-Werte in Quintil-Gruppierung mit je 38 bzw. 39 Patienten und die HbA1c-Werte dar.

Tabelle 9 stellt die Korrelationen der nichtparametrischen Analyse nach Spearman von der HbA1c-Veränderung mit den untersuchten Variablen dar.

BMI-Wert in kg/m <sup>2</sup>	HbA1c präTPX in %	HbA1c postTPX in %
16,6-21,0 (n=38)	5,1	5,6
21,1-22,9 (n=38)	5,2	5,5
23,0-25,3 (n=38)	5,3	5,6
25,5-28,4 (n=38)	5,4	5,6
28,5-38,9 (n=39)	5,2	5,6

**Tabelle 8: BMI in Quintilen zu je 38 bzw. 39 Patienten und die gemessenen HbA1c-Werte vor und nach der Transplantation**

Legende: präTPX = Vor der Nierentransplantation  
postTPX = Nach der Nierentransplantation

Variable	p-Wert	Korrelationskoeffizient r
Alter zum Zeitpunkt der TPX in Jahren	0,239	+0,086
Alter zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung in Jahren	0,409	+0,060
Zeitspanne der Untersuchungen in Jahren	0,410	-0,060
eGFR präTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,245	-0,085
eGFR postTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,605	-0,038
eGFR – Anstieg prä-zu postTPX	0,777	-0,021
BMI präTPX in kg/m <sup>2</sup>	0,376	-0,064

**Tabelle 9: Ergebnisse der nichtparametrischen Korrelationsanalyse (Spearman) der Veränderung der HbA1c-Werte (modifiziert nach Tillmann *et al.* 2015)**

Legende: TPX = Transplantation  
präTPX = Vor der Nierentransplantation  
postTPX = Nach der Nierentransplantation

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR, die aus Kreatinin, Alter, Geschlecht errechnet wurde (siehe oben)

Die Veränderung der HbA1c-Werte wurde nicht signifikant von der Immunsuppression beeinflusst. Zwar ließ sich ein leichter Trend erkennen, dass mit Ciclosporin behandelte Patienten (n=72) einen geringeren HbA1c-Anstieg hatten ( $0,25 \pm 0,44$  % Delta HbA1c), als solche unter Tacrolimus (n=116) ( $0,38 \pm 0,44$  % Delta HbA1c). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant (p=0,543). Die Patienten, die Tacrolimus erhielten, bekamen täglich  $4,5 \pm 1,9$  mg Prednisolon, wobei diejenigen, die mit Ciclosporin immunsupprimiert wurden mit  $4,1 \pm 4,3$ mg Prednisolon therapiert.

Allerdings ergab sich ein signifikanter Einfluss von Prednisolon auf die Veränderung des HbA1c-Wertes: Die 41 Patienten der Studie, die kein Prednisolon erhielten, hatten einen signifikant geringeren HbA1c-Anstieg, als jene mit einer Prednisolondosis von im Schnitt 4,4 mg täglich ( $0,16 \pm 0,07$  % Delta HbA1c, n= 41; vs.  $0,38 \pm 0,04$ % Delta HbA1c, n= 150; p=0,007).

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um die beiden Gruppen (Patienten mit Prednisolon vs. Patienten ohne Prednisolon) in Hinblick auf Unterschiede im Alter, der Nierenfunktion und des BMIs zu untersuchen. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Zur Veranschaulichung sind in Tabelle 10 die beiden Gruppen und ihre Parameter dargestellt.

Variable	Gesamt (n=191)	Mit Prednisolon (n=150)	Ohne Prednisolon (n=41)
HbA1c präTPX in %	$5,3 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,38$	$5,37 \pm 0,38$
HbA1c postTPX in %	$5,6 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,38$	$5,53 \pm 0,45$
HbA1c-Veränderung in %	$0,3 \pm 0,4$	$0,38 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,07$
Alter zum Zeitpunkt der TPX	$50,6 \pm 12,2$	$50,3 \pm 12,5$	$51,6 \pm 11,0$
BMI vor der TPX in kg/m <sup>2</sup>	$24,8 \pm 4,3$	$24,5 \pm 4,3$	$25,5 \pm 4,1$

eGFR präTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	6,9 ± 0,31	7,1 ± 3,2	6,1 ± 2,6
eGFR postTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	45,5 ± 18,4	45,6 ± 19,1	45,0 ± 18,5

**Tabelle 10: Durchschnittliche Werte und STD der unterschiedlichen Variablen bei Patienten mit (n=150) und Patienten ohne (n=41) Prednisolon**

Legende: TPX = Transplantation  
 präTPX = Vor der Nierentransplantation  
 postTPX = Nach der Nierentransplantation  
 eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR, die aus Kreatinin, Alter, Geschlecht errechnet wurde (siehe oben)  
 STD = Standardabweichung

Tabelle 11 stellt das Ergebnis der nichtparametrischen Analyse des Mann-Whitney-U-Tests bei Patienten mit (n=150) und Patienten ohne (n=41) Prednisolon dar.

Variable	Z-Wert	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der TPX in Jahren	-0,593	0,553
eGFR präTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	-1,843	0,065
eGFR postTPX in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	-0,067	0,947
eGFR – Anstieg prä-zu postTPX	-0,159	0,873
BMI präTPX in kg/m <sup>2</sup>	-1,307	0,191

**Tabelle 11: Ergebnisse der nichtparametrischen Analyse nach Mann-Whitney-U der Unterschiede in den Variablen bei Patienten mit vs. ohne Prednisolon**

Legende: TPX = Transplantation  
 präTPX = Vor der Nierentransplantation  
 postTPX = Nach der Nierentransplantation  
 eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR, die aus Kreatinin, Alter, Geschlecht errechnet wurde (siehe oben)

## 4 Diskussion und Schlussfolgerung

### 4.1 HbA1c-Veränderung im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation

In der Studie wurde eine Population von 191 Menschen nach Nierentransplantation eingeschlossen. Dabei sollte der Effekt einer erfolgreichen Nierentransplantation auf die Veränderung des HbA1c-Wertes im nichtdiabetischen Bereich (HbA1c <6,5%) im Langzeitverlauf untersucht werden. Dafür wurden alle Patienten, die vor der Transplantation einen behandlungsbedürftigen Diabetes hatten oder einen NODAT entwickelten, von der Studie ausgeschlossen.

Voraussetzung für den Einschluss war, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Bestimmung des HbA1c-Wertes eine funktionierende stabile Transplantatfunktion hatten. Es ist wichtig festzuhalten, dass die meisten Patienten (n=150) eine niedrig dosierte Prednisolon-Standardtherapie (5mg) erhielten. Die restlichen 41 Patienten (21,5%) waren komplett steroidfrei.

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikanter Anstieg des HbA1c-Wertes um 0,3% von 5,3% auf 5,6% in diesem aus diabetologischer Sicht primär gesunden Patientenkollektiv dokumentiert werden.

Ein HbA1c-Anstieg bei Nichtdiabetikern nach Nierentransplantation ist auch in einer anderen Studie festgestellt worden (Tatar *et al.* 2013). Im ersten Jahr nach Nierentransplantation stieg der HbA1c im Mittel um 0,4 % an (Tatar *et al.* 2013). Somit ist der Anstieg in der vorliegenden Studie etwas geringer, da der HbA1c in fünf Jahren nur um 0,3% anstieg. Tatar *et al.* beobachteten also einen geringfügig stärkeren Anstieg in geringerer Zeit. Mögliche Unterschiede könnten sich durch das Studiendesign und die Studienpopulation erklären. Die Studienpopulation umfasste 204 Patienten, von denen der überwiegende Teil eine Lebendspende erhalten hatte. Die Patienten erhielten alle drei Monate nach der Transplantation ein HbA1c-Screening. Der Vorteil dabei ist die zeitgleiche HbA1c-Bestimmung nach Transplantation beim gesamten Patientenkollektiv. In der vorliegenden Studie fand die letzte HbA1c-Bestimmung im Mittel nach fünf  $\pm$ 3,1 Jahren

statt. Somit liegt der Zeitpunkt der zweiten HbA1c-Bestimmung bei den hier untersuchten Patienten weiter auseinander. Von den 204 Patienten bei Tatar *et al.* entwickelten 54 Patienten einen NODAT. Die restlichen 150 Patienten hatten einen normalen oder prädiabetischen Glukosestoffwechsel. Der Prä-Transplantations-HbA1c-Wert lag bei Tatar *et al.* bei 4,8% und war somit geringer als der Prä-Transplantations-HbA1c in der vorliegenden Studie. Tatar *et al.* bestimmten den HbA1c bis zu einen Monat vor der Transplantation, während hierbei am Tag vor der Operation gemessen wurde (Tatar *et al.* 2013). Eventuell ist der höhere HbA1c-Anstieg bei Tatar *et al.* aber auch durch höheren Calcineurininhibitordosen sowie höheren Steroiddosen im ersten postoperativen Jahr erklärbar.

Interessanterweise beobachtet man auch bei Patienten ohne Nierentransplantation einen HbA1c-Anstieg im nichtdiabetischen Bereich (Nuttall 1999; Pani *et al.* 2008). Dieser ist jedoch geringer als der in der vorliegenden Studie.

In einer großen Studie an zwei unterschiedlichen Populationen mit mehr als 5000 Teilnehmern wurde bei Nichtdiabetikern mit normwertiger Nierenfunktion ein Anstieg von 0,03% innerhalb von ca. sieben Jahren festgestellt (Pani *et al.* 2008).

Auch in einer kleineren von Nuttall durchgeführten Studie konnte ein Anstieg des HbA1c-Wertes im nichtdiabetischen Bereich beobachtet werden. Bei einer Beobachtungszeit von zehn Jahren wurde ein HbA1c-Anstieg von 0,11-0,15% festgestellt (Nuttall 1999).

Diese beiden Studien belegen also, dass bei Nichtdiabetikern nach Nierentransplantation ein stärkerer HbA1c-Anstieg zu verzeichnen ist als dies bei Nichtdiabetikern ohne Nierentransplantation der Fall ist. Das spricht dafür, dass die Nierentransplantation ein Risikofaktor für einen HbA1c-Anstieg im nichtdiabetischen Bereich ist.

#### **4.1.1 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit dem Alter**

In der vorliegenden Studie an Nichtdiabetikern mit der Untersuchungszeit von fünf Jahren nach Nierentransplantation konnte keine Korrelation des HbA1c-Anstiegs mit dem Alter gefunden werden.

Die Patienten in dieser Studie waren im Mittel  $50,6 \pm 12,2$  Jahre alt.

Auch in anderen Studien wurde die Assoziation von Alter und HbA1c untersucht.

Bei Patienten ohne Nierentransplantation, die keinen Diabetes aufwiesen, wurde eine Korrelation des HbA1c-Anstiegs mit dem Alter festgestellt (Hashimoto *et al.* 1995; Nuttall 1999; Pani *et al.* 2008).

In der Studie von Pani *et al.* mit über 5000 Probanden korrelierte ein HbA1c-Anstieg signifikant mit dem Alter: Pro Jahr wurde ein HbA1c-Anstieg von 0,01% verzeichnet (Pani *et al.* 2008). Die Studie wurde, wie oben erläutert, an zwei unterschiedlichen Populationen durchgeführt. Im Mittel waren die Patienten der einen Kohorte 47 Jahre und die der andere Kohorte 54 Jahre alt (Pani *et al.* 2008). Der untersuchte Altersbereich entspricht somit dem Altersbereich der aktuellen Untersuchung.

Ein geringerer altersabhängiger HbA1c-Anstieg wurde bei Nuttall *et al.* nachgewiesen (Nuttall 1999). Es wurden ca. 150 Nichtdiabetiker mit einem mittleren Alter von 45 Jahren beobachtet, bei denen man pro Lebensjahrzehnt einen HbA1c-Anstieg von 0,11-0,15% beobachtete. Die Korrelation war signifikant aber nur schwach (Nuttall 1999).

Hashimoto *et al.* fanden 1995 ebenfalls eine signifikante Assoziation von Alter und HbA1c bei Nichtdiabetikern. Sie untersuchten eine Gruppe von 7664 gesunden 20-59-jährige japanische Männer auf ihre HbA1c-Werte in Bezug auf Alter und BMI (Hashimoto *et al.* 1995). Am stärksten war der Effekt des Alters auf den HbA1c-Wert bei den 40-49-Jährigen zu beobachten (Hashimoto *et al.* 1995). Wichtig ist zu betonen, dass auch in der Studie von Hashimoto *et al.* die HbA1c-Werte im nichtdiabetischen Bereich lagen.

Bei Nierentransplantierten gibt es bisher keine weitere Studie, die die HbA1c-Werte von Nichtdiabetikern mit dem Alter korreliert.

Daher ist es noch einmal interessant Studien von Patienten heranzuziehen, in denen nach einer Transplantation das Auftreten eines NODATs untersucht wurde. In diesen Studien zeigte sich, dass ein höheres Alter durchaus eines der Hauptrisiken für die Entwicklung eines NODATs ist (Montori *et al.* 2002; Gourishankar *et al.* 2004; Cosio *et al.* 2005; Rodrigo *et al.* 2006; Joss *et al.* 2007; Chakkerla *et al.* 2009; Ghisdal *et al.* 2012; Tokodai *et al.* 2013; Augusto *et al.* 2014). Somit ist in der Literatur belegt, dass das Risiko einen NODAT zu entwickeln mit zunehmendem Alter ansteigt. Allerdings liegt in einigen Studien die Altersgrenze bei >45 Jahren (Boudreaux *et al.* 1987; Cosio *et al.* 2001) und bei anderen Studien bei 60 Jahren (Boeing *et al.* 2000). Um die Aussagekraft dieser festgesetzten Altersgrenzen etwas zu schwächen, bleibt zu erwähnen, dass bei Cosio *et al.* z.B. nur zwei

Kategorien bestanden: für die über und für die unter 45 Jahren. Andere Altersunterteilungen wurden nicht untersucht.

Interessanterweise findet sich bei Patienten im nichtdiabetischen Bereich nach Nierentransplantation keine Korrelation des HbA1c-Anstiegs zum Alter im Gegensatz zu NODAT-Patienten oder Nicht-Nierentransplantierten.

Da dieses Ergebnis von denen bisheriger Studien abweicht, sollten in zukünftigen Studien an Nierentransplantationspatienten ohne manifesten Diabetes gezielt bestimmte Altersgruppen beachtet werden.

Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren relativ jung. Das lag eventuell daran, dass 177 Patienten mit Diabetes ausgeschlossen wurden. In der Gruppe der ausgeschlossenen Diabetiker lag der Altersdurchschnitt nämlich bei  $60,7 \pm 10,5$  Jahren. Die diabetische Nephropathie ist in Deutschland und Europa die häufigste Ursache für eine terminale Nierenkrankheit. Die Diabetiker sind bei Eintreten der Dialysepflichtigkeit meist älter als z.B. Patienten mit erblichen polyzystischen Nierenerkrankungen (Frei und Schober-Halstenberg 2008). Diabetiker wurden in die vorliegende Studie nicht miteinbezogen. Daher wurden eventuell überdurchschnittlich junge Nierentransplantierte untersucht. Aber obwohl die diabetische Nephropathie zusammen mit Hypertonie eine der häufigsten Ursachen für Dialysepflichtigkeit sind, stellen sie nicht den größten Teil der Nierentransplantierten, da sie oft aufgrund vieler Komorbiditäten nicht transplantabel sind.

Der Altersdurchschnitt der Patienten in der vorliegenden Studie war  $50,6 \pm 12,2$  Jahre. In vielen oben zitierten Studien ist in diesem Altersbereich eine besonders starke Korrelation des HbA1c-Wertes mit dem Alter zu verzeichnen (Hashimoto *et al.* 1995, Boudreaux *et al.* 1987; Cosio *et al.* 2001). Eventuell ist bei nichtdiabetischen Nierentransplantationspatienten aber auch erst in einem höheren Alter, wie zum Beispiel Boeing *et al.* 2000 bei diabetischen Nierentransplantierten ab einem Alter von  $>60$  Jahren beschrieben (Boeing *et al.* 2000), eine Korrelation zu bemerken.

Man kann in Erwägung ziehen, dass eventuell andere Faktoren, die in unserer Studie nicht näher untersucht wurden, wie beispielsweise der sozioökonomische Status, eine Gewichtszunahme nach Transplantation oder die Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hatten (siehe unten, Schwächen der Studie) und damit der Effekt des Alters auf einen Anstieg des HbA1c-Wertes

verdeckt wurde. Andernfalls wäre ein HbA1c-Anstieg von 0,3% in fünf Jahren hauptsächlich durch die Nierentransplantation zu erklären und hätte anders als bei Diabetikern und bei Menschen ohne Nierentransplantation erstaunlicherweise keine Korrelation mit dem Alter.

#### **4.1.2 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit der Nierenfunktion**

Der signifikante HbA1c-Anstieg bei nichtdiabetischen nierentransplantierten Patienten korrelierte in der vorliegenden Studie nicht mit der Nierenfunktion.

Die eGFR betrug zum Zeitpunkt der erfassten Nachsorge 45,5 ml/ min/ 1,73 m<sup>2</sup>. Es ließ sich aber keine Korrelation zwischen HbA1c- und eGFR-Werten feststellen.

Um sich den Zusammenhang einer Nierentransplantation mit dem HbA1c zu veranschaulichen sollte man folgende Punkte beachten:

1. Durch die nach der Nierentransplantation wiedergewonnene Nierenfunktion besteht wieder eine *Clearance* für Insulin. In Folge dessen steht weniger Insulin zur Verfügung und die Wahrscheinlichkeit für erhöhten Blutzucker steigt. Dies führten auch Crutchlow und Bloom als Ursache von Blutzuckerschwankungen nach Nierentransplantation im Jahr 2007 auf (Crutchlow und Bloom 2007). Primär spielen natürlich *Lifestyle* und Medikamenteneinnahme eine Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes oder NODAT. Sie beschrieben aber einen weiteren wichtigen Punkt: Niereninsuffiziente Diabetiker benötigen weniger Insulin, da die *Clearance* vermindert ist (Crutchlow und Bloom 2007). Nach einer Nierentransplantation kann es daher nötig sein, dass (mehr) Insulin gegeben werden muss um Hyperglykämien und in Folge dessen nach einiger Zeit einen erhöhten HbA1c zu vermeiden. Durch eine verbesserte Nierenfunktion könnte also eine Glukosestoffwechselstörung aufgrund einer gestörten Insulinsensitivität demaskiert werden (Crutchlow und Bloom 2007).

2. Nieren sind an der Gluconeogenese beteiligt (Benoy und Elliott 1937, Bergman und Drury 1928), im Hungerzustand steigt der Anteil der Niere an der Gluconeogenese sogar von 10 auf 40% (Owen *et al.*, 1969). Bei besserer Nierenfunktion, wie nach einer

Nierentransplantation, könnte man also ebenfalls einen höheren Blutzuckerspiegel erwarten, wenn der Körper nicht in der Lage ist an die neue Situation zu adaptieren.

3. Bei Dialysepatienten ist der HbA1c niedriger als bei Nierengesunden (Mehrotra *et al.* 2011). Möglicherweise liegt das daran, dass die Erythrozyten von Dialysepatienten eine verkürzte Überlebenszeit haben, weil sie z.B. an der Membran kaputt gehen (Mehrotra *et al.* 2011). Auch die Substitution von EPO während der Dialyse kann an den niedrigen HbA1c-Werten durch eine stärkere Stimulation der Erythropoese teilhaben. Man hat also eine höhere Anzahl an jüngeren Erythrozyten.

Nach der Nierentransplantation sind im besten Fall wieder eine normallange Überlebenszeit und regelrechte Stimulation der Erythrozyten zu erwarten.

Aufgrund dieser Überlegungen hätte man bei den Nierentransplantierten der vorliegenden Studie eine signifikante Korrelation von verbesserter Nierenfunktion und gestiegenem HbA1c-Wert erwarten können. Patienten mit einer besseren eGFR nach Transplantation hätten einen höhere HbA1c haben können als solche mit schlechterer eGFR. Dieser Zusammenhang wurde hier jedoch nicht festgestellt. Dabei muss beachtet werden, dass die oben zitierten Studien von Crutchlow und Bloom an diabetischen Patienten durchgeführt wurden.

Der Einfluss einer besseren eGFR auf den HbA1c im nichtdiabetischen Bereich wurde in der Literatur kaum untersucht.

NODAT-Patienten mit erhöhten HbA1c-Werten haben ein schlechteres *Outcome* des Transplantats (Bee *et al.* 2011). Auch bei Diabetikern und bei Nichtdiabetikern ohne Nierentransplantation ist die Nierenfunktion mit dem HbA1c assoziiert (Hernandez *et al.* 2013; Miranda *et al.* 2013).

Es ist jedoch unklar, ob der HbA1c-Anstieg sich negativ auf die Nierenfunktion auswirkt oder ob der Langzeitblutzuckerwert durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. In der vorliegenden Studie wurde nun festgestellt, dass diese bei Patienten nach Nierentransplantation im nichtdiabetischen Bereich keine Korrelation zwischen HbA1c-Anstieg und Nierenfunktion besteht.

Patienten mit Transplantatversagen und erneuter Dialysepflichtigkeit wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Somit konnte nicht analysiert werden, ob das Transplantatversagen durch die Stoffwechsellage mitbeeinflusst wurde.

#### **4.1.3 Korrelation der HbA1c-Veränderung mit dem BMI:**

In der hier vorliegenden Studie wurde der BMI leider nur vor der Transplantation erfasst. Er lag bei  $24,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ . Dieser Prätransplantations-BMI korrelierte schwach mit dem Prätransplantations-HbA1c, aber leider nicht mit der Veränderung des HbA1c-Wertes oder dem HbA1c-Wert im weiteren Verlauf nach der Transplantation.

Es wäre wichtig gewesen, auch den BMI nach der Transplantation zum Zeitpunkt der letzten HbA1c-Messung zu erfassen und diesen BMI bzw. den Unterschied des BMIs in Zusammenhang mit dem signifikant gestiegenen HbA1c zu setzen, da

- Gewichtsveränderungen den HbA1c verändern können (Boeing *et al.* 2000; Numakura *et al.* 2005).
- sich das Gewicht durch eine Nierentransplantation verändern kann (DiCecco und Francisco-Ziller 2014). Im ersten Jahr nach Transplantation wird in der Regel eine Gewichtszunahme von im Schnitt fast 6 kg festgestellt (Fernández Castillo *et al.* 2014). In den nächsten vier darauffolgenden Jahren steigen das Gewicht und dadurch auch der BMI nur noch leicht an (Fernández Castillo *et al.* 2014). Männer nehmen mehr zu als Frauen und die Gewichtszunahme korreliert mit unterschiedlichen Immunsuppressiva (Fernández Castillo *et al.* 2014).
- ein BMI-Anstieg als Risikofaktor für einen NODAT und für HbA1c-Erhöhungen bei Patienten ohne Nierentransplantation dokumentiert ist (Boeing *et al.* 2000; Numakura *et al.* 2005; Pani *et al.* 2008; Tokodai *et al.* 2013). Dabei wird in der Literatur von einer bis zu 1,8-fachen Risikoerhöhung für die Entwicklung eines NODAT bei einem BMI von  $>30\text{kg/m}^2$  berichtet (Rodrigo *et al.* 2006; Ghisdal *et al.* 2012; Israni *et al.* 2012). Es wurde allerdings noch keine Korrelation für einen HbA1c-Anstieg bei Nichtdiabetikern nach Nierentransplantation beschrieben. Wäre ein BMI-Wert nach der Transplantation erfasst worden und dieser dann in Zusammenhang mit dem HbA1c-Anstieg gesetzt worden, hätte

erstmal eine Aussage zur Korrelation des Posttransplantations-BMI bei Nierentransplantierten ohne eine NODAT-Entwicklung gemacht werden können.

Interessanterweise können nicht nur Übergewicht ungünstige Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität haben, sondern auch Untergewicht ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) kann einen negativen Effekt darauf haben (DiCecco und Francisco-Ziller 2014). Der optimale BMI scheint bei  $22\text{-}26 \text{ kg/m}^2$  zu liegen (DiCecco und Francisco-Ziller 2014).

Bei Patienten ohne Nierentransplantation scheint der BMI in unterschiedlichen Altersgruppen uneinheitliche Einflüsse auf den HbA1c zu haben (Hashimoto *et al.* 1995). Das stellten Hashimoto *et al.* 1995 bei einer Untersuchung an über 8000 Arbeitern fest, die sie in die vier Gruppen 20-29-Jährige, 30-39-Jährige, 40-49-Jährige und 50-59-Jährige unterteilten. Bei allen 30-59-Jährigen kam es ab einem BMI von  $>26 \text{ kg/m}^2$  zu einem HbA1c-Anstieg (Hashimoto *et al.* 1995). Bei 20-29-Jährigen wurde kein Zusammenhang zwischen BMI und HbA1c-Anstieg festgestellt. Bei 30-39-Jährigen waren es gerade diejenigen mit einem BMI von  $>26 \text{ kg/m}^2$ , die einen besonders hohen HbA1c hatten. Bei Menschen zwischen 40-49 Jahren waren es vor allem diejenigen mit einem niedrigen BMI von  $\leq 26 \text{ kg/m}^2$ , bei denen der HbA1c höher war (Hashimoto *et al.* 1995).

Die Patienten der vorliegenden Studie hatten bei einem Durchschnittsalter von ca. 51 Jahren einen BMI von ca.  $25 \text{ kg/m}^2$  und einen HbA1c-Anstieg von 0,3% in ca. fünf Jahren.

Daraus lässt sich schließen, dass bei Nierentransplantierten, im Gegensatz zu den nierengesunden Probanden aus der japanischen Studie von Hashimoto *et al.*, auch bei einem geringeren BMI ein HbA1c-Anstieg unvermeidbar ist.

In der vorliegenden Studie wurde bei der Untersuchung von fünf verschiedenen BMI-Gruppen eine leichte Tendenz einer Korrelation des höheren BMI mit einem höheren HbA1c-Wert vor der Transplantation gesehen. Das Ergebnis war allerdings nicht signifikant und der Posttransplantations-HbA1c korrelierte nicht mit den BMI-Gruppen. Auch die HbA1c-Veränderung korrelierte nicht mit den HbA1c-Werten. Dies zeigte sich in allen Altersgruppen.

#### 4.1.4 Korrelation des HbA1c-Wertes mit der Immunsuppression

Zwischen der eingesetzten Immunsuppression und dem HbA1c-Anstieg konnte in der vorliegenden Studie eine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Die 41 Patienten der Studie ohne Prednisolon hatten einen signifikant geringeren HbA1c-Anstieg als jene mit einer Prednisolonerhaltungsdosis.

150 Patienten (88,5%) erhielten Prednisolon in einer Dosis von im durchschnittlich  $4,4 \pm 3,0$  mg täglich. Im Jahr 2012 wurde gezeigt, dass es bei Nierentransplantationspatienten in Bezug auf die Prädiabetesentwicklung keine entscheidende Rolle spielt, ob eine kleine Steroiddosis verabreicht oder die Steroidtherapie komplett beendet wird (Tillmann *et al.* 2012). Die gleiche Beobachtung wurde 2015 in Bezug auf manifesten NODAT gemacht (Pirsch *et al.* 2015). In der vorliegenden Studie stieg der HbA1c bei allen Nichtdiabetikern im Schnitt um 0,3% von 5,3 auf 5,6 % an. Bei denjenigen Nierentransplantierten, die eine Erhaltungsdosis mit Prednisolon erhielten, stieg der HbA1c um 0,38% an. Im Gegensatz dazu stieg der HbA1c bei den steroidfreien Patienten nur um 0,16% an. Dagegen wurde in den beiden zuvor genannten Studien von Tillmann *et al.* und Pirsch *et al.* kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und solchen ohne Erhaltungstherapie festgestellt. Die HbA1c-Werte der vorliegenden Studie stiegen aber noch nicht in dem HbA1c-Bereich, der einen Prädiabetes definiert. Ein direkter Vergleich ist daher schwierig.

Die weitere Analyse, ob sich die beiden Gruppen auch in Alter, Nierenfunktion und BMI unterscheiden, ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Ein relevanter Einfluss der Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus auf das Ausmaß der HbA1c-Änderung konnte in der aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden. Zwar war bei mit Tacrolimus eingestellten Patienten der HbA1c-Anstieg etwas stärker als der unter Ciclosporin, aber dieser Zusammenhang war nicht signifikant. Ein ähnlicher Befund wurde auch bei der Prädiabetesentwicklung erhoben (Tillmann *et al.* 2012). Für NODAT gibt es viele Studien, die darauf hinweisen, dass die Entwicklung eines Diabetes nach Nierentransplantation durch eine Therapie mit Tacrolimus gefördert wird (Kasiske *et al.* 2003; Joss *et al.* 2007; Courivaud *et al.* 2011; Luan *et al.* 2011; Cotovio *et al.* 2013) und die Therapie mit Ciclosporin ein geringerer Risikofaktor für NODAT ist (Cotovio *et al.* 2013; First *et al.* 2013). Dieser Trend konnte in dieser Studie auch für Nichtdiabetiker festgestellt werden, allerdings ergab sich keine signifikante Korrelation.

## 4.1.5 Weitere potentielle Einflussfaktoren auf den HbA1c

In der vorliegenden Studie wurde der HbA1c-Anstieg mit dem Alter der Patienten, der Nierenfunktion, der Immunsuppression und dem BMI korreliert.

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, gibt es noch andere Einflussfaktoren auf den HbA1c- Wert. Im Folgenden werden einige davon diskutiert:

### 1. Der sozioökonomische Status:

In Studien, die nicht an Nierentransplantierten durchgeführt wurden, erkannte man, dass Menschen mit einem geringen Einkommen, einem niedrigen Bildungsabschluss etc. einem höheren Risiko Glukosestoffwechselstörungen zu bekommen, ausgesetzt waren (Schootman *et al.* 2007; Krishnan *et al.* 2010; Williams *et al.* 2012; Stokes und Mehta 2013). Der sozioökonomische Status war allerdings nicht in den Akten der Universitätsklinik Düsseldorf notiert. Eine Erfassung der Daten zu Einkommen und Bildung wird in den gängigen Krankenhausanamnesebögen nicht gemacht. Lediglich eine Erhebung des Berufsstandes findet zum Teil statt. Dennoch wäre es interessant gewesen etwas darüber zu erfahren und es statistisch mit auszuwerten, um die Korrelation des HbA1c-Wertes mit dem sozioökonomischen Status der Patienten zu betrachten.

### 2. Sonstige Medikation

Viele Patienten, die an einem Nierenversagen leiden, weisen zusätzlich weitere Komorbiditäten auf. Dazu gehören u.a. Schlaganfälle und Herzinfarkte in der Krankengeschichte, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz (Vischer *et al.* 2011) und selbstverständlich auch Bluthochdruck, was einer der Hauptgründe für eine chronische Nierenkrankheit ist. Diese werden mit diversen Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffklassen behandelt. Antihypertensiva, vor allem Betablocker und Diuretika, können den Glukosestoffwechsel negativ beeinflussen (Elliott und Meyer 2007; Roland *et al.* 2008a). Auch Statine (Holman *et al.* 2009) und dem kaliumsparenden Diuretikum Spironolacton (Yamaji *et al.* 2010) wird nachgesagt, dass sie zu einem HbA1c-Anstieg führen können. Diese Faktoren wurden in unserer Studie nicht untersucht und es ist somit nicht abgrenzbar, ob ein Einfluss dieser - bei einigen Patienten sicher eingenommenen Medikamente – nicht das Ergebnis verzerrt haben könnte.

### 3. Inflammation und Infekte

Infektionen wirken sich negativ auf den HbA1c-Wert aus (Chen *et al.* 2012). Dabei sind nicht unbedingt klinisch manifeste Inflammationen gemeint, sondern eine subklinische Erhöhung bestimmter Infektionsparameter (Kolb und Mandrup-Poulsen 2005; Nienaber-Rousseau *et al.* 2014). Ein höheres CRP ist zum Beispiel ein Risikofaktor für eine HbA1c-Erhöhung (Nienaber-Rousseau *et al.* 2014); das gilt für Nierentransplantationspatienten (Hecking *et al.* 2013a) und Patienten, die weder eine terminale Niereninsuffizienz haben noch eine Niere transplantiert bekommen haben (Kolb und Mandrup-Poulsen 2005). Da bei der hier durchgeführten Studie weder der CRP-Wert, noch andere Infektionsparameter erfasst wurden, konnte dieses Charakteristikum bei unserer nichtdiabetischen nierentransplantierten Population nicht überprüft werden.

CMV, BK Polyomaviren und HCV sind Viren bei deren Seropositivität die Patienten häufiger einen NODAT entwickelten oder ein schlechteres Transplantatoutcome hatten (Martinez-Castelao *et al.* 2005; Bayer *et al.* 2010; Pham *et al.* 2011; Palepu und Prasad 2015, Kotton *et al.* 2013, Hirsch *et al.* 2013). Auch Patienten ohne Nierentransplantation hatten eine schlechtere Blutzuckereinstellung, wenn sie CMV positiv waren (Chen *et al.* 2012). Allerdings befanden sich in unserem Patientenkollektiv keine Patienten mit positiver aktiver HCV- bzw. CMV-Infektion, sodass zu diesem Aspekt keine Bewertung im Hinblick auf die Fragestellung erfolgen konnte.

### 4. Metabolisches Syndrom

Nierentransplantierte mit einem metabolischen Syndrom entwickeln 2,6mal häufiger einen NODAT als Patienten ohne diese Risikofaktorenzusammenfassung aus abdomineller Adipositas, essentieller Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz (Bonet *et al.* 2013). Bayer *et al.* zeigten, dass 62,7% derjenigen Patienten, die einen Diabetes nach ihrer Nierentransplantation entwickelten, ein metabolisches Syndrom hatten (Bayer *et al.* 2010). Bei der hier durchgeführten Studie wurden wegen eines HbA1c  $\geq 6,5\%$  oder eines diagnostizierten Diabetes bzw. NODAT mindestens 177 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Wenn man die Studie von Bayer *et al.* hier anwendet, hätten wahrscheinlich knapp 63% dieser Patienten ein metabolisches Syndrom gehabt. Wie viele Patienten von den Nichtdiabetikern allerdings welche und wie viele Komponenten des metabolischen Syndroms hatten, wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Eine essentielle

Hypertonie oder Dyslipidämie wurde nicht als Parameter erhoben. Die abdominelle Adipositas kann man durch eine Messung des BMI nicht erfassen und die Insulinresistenz ist nicht gleichzusetzen mit einem pathologischen HbA1c. Daher haben wir keine Information zum Status des metabolischen Syndroms der Patienten. Dies wäre allerdings interessant gewesen, um die Korrelation des metabolischen Syndroms mit der festgestellten HbA1c-Erhöhung bei Nichtdiabetikern zu ergründen.

#### 5. Genetische Aspekte und ethnische Zugehörigkeit

Eine positive Familienanamnese des Diabetes mellitus Typ 2 kann beim Anstieg des HbA1c und der Entwicklung eines NODAT eine Rolle spielen (Chakkerla *et al.* 2009; Oka *et al.* 2014). In der hier vorliegenden Studie wurde nicht notiert, ob ein Familienmitglied der transplantierten Patienten einen Diabetes in seiner Krankengeschichte aufweist. Es konnte demnach nicht ermittelt werden, ob hierbei eine Korrelation mit dem Anstieg des bei uns gemessenen HbA1c bei nichtdiabetischen Nierentransplantierten besteht. Auch erfolgten keine weiterführenden genetischen Untersuchungen oder wurden Angaben zur Ethnizität gemacht. Die ethnische Zugehörigkeit kann aber eine Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes (Palepu und Prasad 2015) spielen. Afroamerikanische (Hoban *et al.* 2006) und hispanische (Walczak *et al.* 2005) Herkunft werden als Risikofaktoren für die Entwicklung eines NODAT gesehen (Rodrigo *et al.* 2006; Grimsby *et al.* 2012; Guo *et al.* 2014). Auch wurde herausgefunden, dass sowohl bei Diabetikern als auch bei Glukosestoffwechselgesunden die nicht-hispanischen Schwarzen häufig höhere HbA1c-Spiegel vorzuweisen hatten als die nicht-hispanischen Weißen (Grimsby *et al.* 2012; Guo *et al.* 2014). Bei der hier vorliegenden Studie wurde die normale Klientel der Universitätsklinik Düsseldorf über mehrere Jahre hinweg untersucht ohne dabei zu vermerken, welcher Ethnizität sie zugehören. Vom Namen allein kann man selbstverständlich keine Zugehörigkeit feststellen. Daher bleibt dieser Einfluss ungewiss, obwohl wir bei der gängigen Patientenklientel (vorwiegend nicht-hispanische Weiße) der Universitätsklinik Düsseldorf davon ausgehen können, dass dieser Faktor eine geringe Rolle bei HbA1c-Veränderungen spielte.

#### 6. Lebensstil: Sportliche Betätigung und Essgewohnheiten

Man konnte aus den Daten der untersuchten Kohorte nicht erschließen, inwiefern die Patienten aus der hier vorliegenden knapp 200 Personen starken Gruppe sportlich aktiv

waren. Das könnte aber einen Einfluss auf den HbA1c gehabt haben. Bei Patienten ohne Nierentransplantation wurde genauer untersucht, welchen Effekt Sport auf den Glukosestoffwechsel hat: Menschen, die sich kaum oder nicht bewegten, egal ob Jugendliche oder Ältere, hatten einen höheren HbA1c als jene, die regelmäßig aktiv waren (Wijsman *et al.* 2013; Beraki *et al.* 2014; Hermann *et al.* 2014).

Ebenso verhält es sich mit bestimmte Essensgepflogenheiten. Sie können sich positiv bzw. negativ auf den HbA1c auswirken (Batis *et al.* 2014; Carter *et al.* 2014). Mehr Energiezufuhr und ein hoher Anteil an gesättigten Fettsäuren korrelieren mit einem erhöhten HbA1c (Boeing *et al.* 2000). Eine erhöhte Kohlenhydrat- und Ballaststoffaufnahme gilt nicht als Risikofaktor für eine HbA1c-Erhöhung (Boeing *et al.* 2000; Vitale *et al.* 2015). Wie sich die 191 Patienten unserer Studie in den fünf Jahren zwischen Transplantation und der letzten Nachsorgeuntersuchung ernährt haben, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Diäten begonnen wurden und daher der HbA1c beeinflusst wurde; er könnte entweder gestiegen oder aber durch eine bestimmte Ernährungsform eher gesunken sein.

## **4.2 Klinischer Ausblick: Welche klinischen Auswirkungen könnte dieser Hba1c-Anstieg haben?**

Ein erhöhter HbA1c-Wert korreliert mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität (Selvin *et al.* 2004; Mehrotra *et al.* 2011, Caverro-Redondo *et al.* 2017, Wang *et al.* 2015, Pai *et al.* 2013, Schöttker *et al.*). Leider wurden in der hier diskutierten Arbeit keine Untersuchungen zur kardiovaskulären Morbidität durchgeführt und Patienten, die im Laufe der Nachsorgezeit verstorben waren, sind aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen worden.

Im Zusammenhang mit Diabetes spielen für die Morbidität und Mortalität vor allem Gefäßveränderungen eine wichtige Rolle (Selvin *et al.* 2004; Mehrotra *et al.* 2011). Der Schweregrad der makro- und mikrovaskulären Komplikationen ist dabei variabel und deren

Fortschreiten hängt mit der Glukosekontrolle zusammen (Mehrotra *et al.* 2011). Ein höherer HbA1c birgt ein größeres relatives Risiko für relevante mikro- sowie makrovaskuläre Komplikationen, wie z.B. Nierenversagen, tödliche Myokardinfarkte, eine periphere Verschlusskrankheit oder Schlaganfälle (Selvin *et al.* 2004; Scicali *et al.* 2016). Dabei ist es nicht relevant, welcher ethnischen Gruppe die Patienten angehören, wie alt sie sind oder ob sie einen Diabetes Typ 1 oder 2 haben (Selvin *et al.* 2004).

Auch bei Nichtdiabetikern wurde in Studien eine Relation vom HbA1c zu kardiovaskulärer Mortalität gefunden (Schöttker *et al.* 2016). Während bei Diabetikern ein erhöhtes Risiko ab einem HbA1c von >7% (Cavero-Redondo *et al.* 2017, Wang *et al.* 2015) angegeben wird, ist bei Nichtdiabetikern vor allem ab einem HbA1c >6% ein höheres Risiko der kardiovaskulären Mortalität gegeben (Cavero-Redondo *et al.* 2017). In anderen Studien findet man ein signifikant höheres Risiko von kardiovaskulären Krankheiten ab einem HbA1c von  $\geq 5,5\%$  (Pai *et al.* 2013). Cavero-Redondo *et al.* verglichen mehrere Studien und stellten heraus, dass das Risiko der kardiovaskulären Mortalität bei Nichtdiabetikern bei Menschen mit einem HbA1c zwischen 5% und 6% signifikant höher war als bei denjenigen mit einem HbA1c unter 5%. Auch Schöttker *et al.* veröffentlichten 2016 eine Metaanalyse, in der sie bei Nichtdiabetikern eine lineare Relation von steigendem HbA1c und kardiovaskulären Events detektierten (Schöttker *et al.* 2016).

Hernandez *et al.* fanden heraus, dass ein HbA1c-Anstieg von ca. 1% mit einer 30-40%igen Steigerung der Wahrscheinlichkeit an einer chronischen Nierenkrankheit (eine der mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes) und/oder einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken einhergeht. Dies gilt für Patienten mit und ohne manifesten Diabetes (Hernandez *et al.* 2013). Hernandez *et al.* nehmen an, dass man anhand des HbA1c-Wertes Schlüsse auf das relative Risiko für eine chronische Nierenkrankheit und kardiovaskuläre Erkrankung ziehen könne, ohne dabei zu wissen, ob der Patient ein Diabetiker sei oder nicht (Hernandez *et al.* 2013).

Die nichtdiabetischen Patienten der hier vorliegenden Studie hatten in der letzten Nachsorgeuntersuchung, welche im Schnitt fünf Jahre nach Transplantation durchgeführt worden war, einen HbA1c-Wert von 5,6%. Vor der Transplantation lag der HbA1c-Wert im Schnitt bei 5,3%; er war also um 0,3% gestiegen. Haben diese Patienten nun 5 Jahre nach ihrer Transplantation dadurch ein erhöhtes Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden? Der Schwellenwert eines HbA1c-Anstieges von 1%, für den Hernandez *et al.* einen Anstieg des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung um 30-40%

errechnet haben, wird hier nicht erreicht. Daher kann man nicht von einem gleich schweren Risiko bei der hier untersuchten Patientenpopulation ausgehen.

Dennoch lassen die selbst nur leicht erhöhten HbA1c-Werte von 5,3 % auf 5,6 % eine erhöhte Morbidität und Mortalität vermuten. 512 Patienten wurden aus der vorliegenden Studie aufgrund von unvollständigen Datensätzen ausgeschlossen. Dies lag zu einem großen Teil daran, dass sie verstorben waren. Viele nierentransplantierte Patienten sterben mit funktionierendem Transplantat. Aufgrund der meist langjährigen chronischen Nierenkrankheit sind fast alle Patienten nach Nierentransplantation weiterhin chronisch vaskulär vorerkrankt und haben diverse weitere Komorbiditäten. Daher ist davon auszugehen, dass der etwas geringere HbA1c-Anstieg als bei Hernandez *et al.* eventuell eine große klinische Bedeutung hat.

Auch kleine Veränderungen des HbA1c-Wertes auch bei nichtdiabetischen Patienten können Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten haben. Kardiovaskuläre Ereignisse treten bei Nichtdiabetikern häufiger bei denjenigen auf, die einen höheren HbA1c haben (Dheir *et al.* 2012; Pai *et al.* 2013). In 10-14 Jahren stieg bei Pai *et al.* für jedes Ansteigen des HbA1c von 0,5% das relative Risiko für eine KHK um den Faktor 1,29, in den ersten sieben *Follow-Up*-Jahren sogar um 1,35 (Pai *et al.* 2013). Signifikant höher war das Risiko von kardiovaskulären Krankheiten dabei ab einem HbA1c von  $\geq 5,5\%$  (Pai *et al.* 2013). Bei der hier vorliegenden Studie handelte es sich um eine HbA1c-Erhöhung von nur 0,3% statt 0,5% innerhalb von 5 Jahren von 5,3% auf 5,6%. Wenn die oben genannten Zahlen nun auf unsere Patientenkohorte angewendet werden, so stellt man fest, dass man aufgrund des HbA1c Wertes von über 5,5% beim *Follow-Up* fünf Jahre nach der Transplantation mit einem signifikant höheren Risiko einer KHK rechnen muss.

Diese Annahme wird auch gestützt, wenn man die Ergebnisse von Dheirs Studie auf die vorliegenden Ergebnisse anwendet. Ein 0,1%iger Anstieg des HbA1c war mit einem 1,22-fach erhöhten Anstieg von kardiovaskulären *Events* assoziiert. Patienten mit einem HbA1c von  $< 5,45\%$  hatten ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu leben (Dheir *et al.* 2012). Diese Grenze von 5,45% wurde in der vorliegenden Studie zwar nur minimal überschritten, dennoch kann man von einem erhöhten Risiko bei der nierentransplantierten Population mit den entsprechenden Komorbiditäten ausgehen.

Speziell die Atherosklerose der A. carotis wurde im Zusammenhang mit dem HbA1c in einer Studie untersucht. Eine Atherosklerose der A. carotis findet man häufiger bei

Nichtdiabetikern mit einem HbA1c-Wert  $>5,6\%$  (Zhu *et al.* 2010). Gerade bei Transplantationspatienten mit HbA1c  $>5,6\%$  sollte daher die A. carotis in regelmäßigen Abständen dopplersonographisch untersucht werden.

Es wurde mehrfach bestätigt, dass der NODAT einen negativen Einfluss auf das Transplantat und die Morbidität und Mortalität der transplantierten Patienten hat (Johnston *et al.* 2008; Palepu und Prasad 2015). Das Transplantatüberleben lag bei Patienten mit NODAT bei 28% im Gegensatz zu 70% bei Patienten ohne NODAT (Palepu und Prasad 2015). Außerdem war die Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen bei NODAT-Patienten größer (Johnston *et al.* 2008) und die Mortalitätsrate höher (Palepu und Prasad 2015).

Des Weiteren konnte man gleiche Komplikationen und Risiken wie bei einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 erkennen (Palepu und Prasad 2015).

In der vorliegenden Studie wurden jedoch keine Diabetiker untersucht, sondern es wurde ein signifikanter Anstieg des HbA1c nach einer Nierentransplantation bei Nichtdiabetikern analysiert. Bisher gibt es keine Studien an nichtdiabetischen Nierentransplantierten, die den Zusammenhang von HbA1c-Anstieg und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität untersuchen.

Da nur Patienten mit funktionierendem Transplantat TPX untersucht wurden, ist keine Aussage über den Zusammenhang von Transplantatversagen und HbA1c-Anstieg möglich.

Ravona-Springer *et al.* bringen einen Anstieg von 1% des HbA1c-Wertes bei Nichtdiabetikern mit kognitiven Defiziten in Zusammenhang, welche zu einem schwächerem Ergebnis beim Mini-Mental Test führten (Ravona-Springer *et al.* 2012).

Aufgrund der schon oben ausgeführten Überlegung kann in der vorliegenden Studie auch bei geringerem Anstieg ein solcher Zusammenhang postuliert werden.

Aufgrund der Ergebnisse sollten auch bei Patienten nach Nierentransplantation regelmäßig HbA1c-Kontrollen im nichtdiabetischen Bereich durchgeführt werden. Dies könnte zur rechtzeitigen Erfassung des kardiovaskulären Risikos beitragen.

## 4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Diese Studie zeichnet sich im Vergleich zu bisherigen Studien durch einen langen Beobachtungszeitraum aus. Zwischen Transplantation und letzter HbA1c-Bestimmung lagen im Schnitt 5 Jahre ( $4.9 \pm 3.1$  Jahre).

Durch diese lange Beobachtungszeit können sich Langzeittendenzen plausibel abzeichnen, auch wenn nicht routinemäßig jährlich ein HbA1c bestimmt wurde.

Bei kürzeren Zeiten, wie bei der Studie von Tatar *et al.* – ein Jahr (Tatar *et al.* 2013) – oder Pani *et al.* – drei Jahre (Pani *et al.* 2008) – ließen sich andere Ergebnisse feststellen. Bei der Studie von Tatar *et al.* stieg der HbA1c bei Patienten, die größtenteils eine Lebendspende erhalten hatten, innerhalb eines Jahres nach Transplantation bei Nichtdiabetikern von 4,8% auf 5,2% an (Tatar *et al.* 2013). Das ist eine geringere Zeit, in der es einen höheren Anstieg gab. Zu debattieren wäre hierbei, ob es eventuell am unterschiedlichen Studiendesign (z.B. nur ein Jahr Nachsorgezeitraum bei Tatar *et al.*) und der Patientenpopulation (z.B. Unterschied der Spendeart (Lebend- oder Leichenspende) liegt. Es könnte auch eine pharmakologische Ursache durch höhere Calcineurininhibitordosen sowie höhere Steroiddosen im ersten postoperativen Jahr zugrunde liegen, was in den oberen Abschnitten bereits debattiert wurde.

Bei Pani *et al.* wurden nichtdiabetische Probanden, die keine Nierentransplantation erhalten hatten, untersucht. Dabei stiegen die HbA1c-Werte im Schnitt um 0,03% innerhalb von 3 Jahren an (Pani *et al.* 2008). Das ist ein geringerer Anstieg in einem kürzeren Zeitraum als in der vorliegenden Studie. Pani *et al.* fanden dabei eine positive Korrelation zwischen Alter und HbA1c-Werten heraus; ein Fakt, den wir in unserem Kollektiv nicht beobachten konnten.

Des Weiteren zeichnet sich die vorliegende Studie dadurch aus, dass der HbA1c-Wert direkt am Tag der Transplantation oder maximal sechs Tage vor der Transplantation bestimmt wurde. Der Verlauf des HbA1c wird daher von den letzten Tagen der Dialysepflicht bis zum letzten Tag der Nachsorge dokumentiert. Dadurch ist die Beurteilung des Effekts der Transplantation und der damit vorhandenen Immunsuppression möglich.

In dieser Hinsicht unterscheidet sie sich auch von Studien wie zum Beispiel der von Tatar *et al.*, in der auch HbA1c-Werte bis zu einem Monat vor Transplantation in die Auswertung miteingenommen wurden (Tatar *et al.* 2013).

Es wurde darauf geachtet, dass die Messung des HbA1c-Wertes und des Kreatinin-Wertes nicht mehr als sieben Tage voneinander entfernt lagen, damit die Zusammenhänge schlüssig waren. Dadurch fielen 194 Patienten aus der Studie heraus, die sonst in die Auswertung eingeschlossen worden wären. Somit gab es eine deutlich geringere Patientenzahl, aber das Ergebnis wurde genauer und plausibler. Nur so konnte sichergestellt werden, dass die statistische Korrelation beider Parameter einen klinischen Zusammen stellt.

Als großen Pluspunkt stellt unsere Studie HbA1c-Anstiege bei nichtdiabetischen Nierentransplantierten mit einer Leichennierenspende dar und setzt sie in den Zusammenhang mit der Nierenfunktion, dem Alter und der Immunsuppression. Bisher waren HbA1c-Anstiege nur auf einen Zusammenhang mit dem Alter überprüft worden, aber nie wurde dies bei zuvor Leichennierentransplantierten untersucht – eine spezielle Patientengruppe bei der sich der HbA1c oft stark erhöht und sich unterschiedliche Glukosestoffwechselstörungen entwickeln können (Tatar *et al.* 2013).

Es muss einschränkend bemerkt werden, dass es sich bei der vorgelegten Studie um eine rein retrospektive Erhebung handelt.

Leider wurden nur 191 Patienten mit in die Auswertung genommen. Schon bei der Datenerhebung und schließlich bei deren Auswertung fiel auf, dass in der Gesamtkohorte von 880 Patienten viele Daten nicht vollständig erhoben werden konnten, was zum Ausschluss vieler Patienten aus der Studie führte. Dadurch ist unsere Kohorte mit ihren 191 Patienten relativ klein. Bei vielen Patienten ohne Verdacht auf NODAT wurden im weiteren Verlauf keine HbA1c-Werte mehr bestimmt.

Außerdem hatten viele Patienten zusätzlich schon vor ihrer Nierentransplantation einen Diabetes oder entwickelten einen NODAT, sodass sie nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Daten zum HbA1c-Anstieg bei Diabetikern nach Nierentransplantation existieren in der aktuellen Literatur bereits. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, deren HbA1c-Wert mehr als sieben Tage vor der Transplantation abgenommen worden war. In einer anderen Studie wurde dieser Zeitraum nicht so streng eingehalten, weshalb die Studie zwar eine größere Kohorte hatte, aber vielleicht nicht so akkurat den HbA1c vor und nach der

Transplantation überprüfen konnte (Tatar *et al.* 2013). Patienten die nach Nierentransplantation verstorben waren, wurden ebenfalls nicht ausgewertet.

Aus den genannten Gründen ist die Studie relativ klein. Bei einer größeren Kohorte wären eventuell noch weitere statistisch signifikante Ergebnisse zu erwarten gewesen.

Es handelt sich um eine monozentrische Studie. Daher können regionale Merkmale einen Einfluss gehabt haben. Bei multizentrischen Studien hätten diese Effekte minimiert werden können. Pani *et al.* werteten beispielsweise die Daten zwei verschiedener Studien mit gleicher Fragestellung aus. In dieser Studie zeigte sich ein HbA1c Anstieg von 0,03% in drei Jahren, also ca. nur ein halb so großer Anstieg wie in der vorgelegten Studie (Pani *et al.* 2008).

In Bezug auf den HbA1c-Anstieg konnte eine steroidfreie Gruppe mit einer Gruppe, die Prednisolon erhielt, verglichen werden; wobei dabei allerdings keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die anderen Merkmale festgestellt wurden. Lediglich der HbA1c-Anstieg war signifikant geringer in der steroidfreien Gruppe.

Um das Ergebnis in den Zusammenhang einzuordnen, kommt erschwerend hinzu, dass wir für die Gruppe mit niedrig dosierter Steroidtherapie nur eine steroidfreie Vergleichsgruppe hatten. Für die Gesamtkohorte hätte eine Vergleichsgruppe aus nierengesunden alters- und geschlechtsgleichen Nichtdiabetikern erfasst werden müssen. In einer Fall-Kontrollstudie hätte der Einfluss noch besser erfasst werden können.

Interessant wäre auch ein Vergleich von Lebend- und Leichentransplantatempfänger gewesen.

Eine Schwäche der hier vorliegenden retrospektiven Studie ist, dass man in der Studie nur das Alter, die Nierenfunktion und die Immunsuppression als Einflussfaktoren auf den HbA1c untersucht hat. In vielen Studien an Diabetikern und Nichtdiabetikern, bei Nierentransplantierten und Patienten ohne Nierentransplantation wurden jedoch zahlreiche weitere Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf den HbA1c-Wert ausüben können. Besonders interessant und von klinischer Relevanz wäre dabei der Einfluss anderer Medikamente und der Einfluss von Infekten gewesen, was bereits oben näher erläutert wurde.

Als weitere Schwäche ist, dass lediglich HbA1c-Veränderungen erfasst wurden. Der HbA1c ist der „Langzeitblutzuckerwert“, der neben anderen diagnostischen Mitteln ein anerkannter Laborwert für die Feststellung eines Diabetes und Prädiabetes ist (American Diabetes Association 2004). Weitere Parameter des Glucosestoffwechsels wurden nicht erfasst. Hierzu zählen der oGTT und die Bestimmung des Nüchternblutzuckers.

HbA1c-Werte zwischen 5-8% korrelieren mit dem Nüchternblutzucker und dem Ergebnis des oGTT (Guo *et al.* 2014).

Verschiedene Studien haben sich mit der Sensitivität und Spezifität des Nüchternblutzuckers und des oGTT in Bezug auf die Diagnostik eines Diabetes und Prädiabetes bei Diabetikern und Nichtdiabetikern, bei Nierentransplantierten und Patienten ohne Nierentransplantation im Vergleich zum HbA1c beschäftigt.

Es zeigte sich für die Diagnostik eines Prädiabetes eine geringe Sensitivität (Guo *et al.* 2014) und die Spezifität (Franco *et al.* 2014) des HbA1c-Wertes. Stattdessen sind sich viele Autoren einig, dass der oGTT das beste - allerdings auch das aufwendigste und daher nicht immer und überall durchführbare - Verfahren ist, frühzeitig Glukosestoffwechselstörung zu erkennen (Sharif *et al.* 2006; Shabir *et al.* 2013; Franco *et al.* 2014).

Die *International Consensus Guidelines* raten seit 2005: 3 Monate nach einer Nierentransplantation sollte der HbA1c-Wert zusammen mit der Bestimmung des Nüchternglukosespiegels Bestandteil einer *Screeningroutine* sein (Davidson *et al.* 2003; Pham *et al.* 2012). Diejenigen Patienten, bei denen venös ein Glukosewert von 100-125 mg/dl bestimmt wird, sollen einen oGTT erhalten (Davidson *et al.* 2003; Pham *et al.* 2012). Laut Franco *et al.* ist der HbA1c nicht zur frühzeitigen Erfassung von Glukosestoffwechselstörungen geeignet (Franco *et al.* 2014). Durch alleinige HbA1c-Kontrollen würden möglicherweise also einige Diabetiker oder Prädiabetiker übersehen werden und erst später als Diabetiker klassifiziert werden (Guo *et al.* 2014).

Es könnte sein, dass Patienten in dieser Studie durch andere Messmethoden als Diabetiker klassifiziert worden wären.

Es könnte bei der hier vorliegenden Studie also auch sein, dass jene Patienten, die in unsere Auswertung mithineinfielen, da sie keinen durch das HbA1c-Level klassifizierten Diabetes hatten, durch andere Messmethoden aber unter die Gruppe der Glukosetoleranzgestörten bzw. Diabetiker gefallen wären.

Der oGTT wird in der Literatur als Goldstandard für die Bestimmung eines NODAT bezeichnet (Shabir *et al.* 2013).

Ein oGTT hätte zu einer Aufwertung unserer Studie geführt.

## **4.4 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit konnten wir innerhalb eines durchschnittlichen Zeitraumes von 5 Jahren nach erfolgter Leihnieren transplantation einen signifikanten Anstieg des HbA1c-Wertes um im Mittel 0,3% Punkte in einem im Hinblick auf einen manifesten Diabetes mellitus gesundes Kollektiv feststellen. Im Vergleich zu einer gesunden Kohorte aus der Normalbevölkerung erwies sich dieser Anstieg über die Zeit deutlich ausgeprägter, jedoch ergab sich eventuell aufgrund der relativ geringen Fallzahl keine nachweisbare Assoziation des HbA1c-Anstieges zum Alter der Patienten. Hinweise auf einen Einfluss der postoperativ wiedererlangten Nierenfunktion durch eine theoretische vermehrte Ausscheidung von Insulin konnten wir in unserem Kollektiv ebenfalls nicht nachweisen. Als Ursache des HbA1c-Anstieges kommen, neben zahlreichen weiteren Einflussfaktoren, Nebenwirkungen der immunmodulatorischen Medikation in Betracht. Dabei ist vor allem die Korrelation eines geringeren HbA1c-Anstiegs bei komplett steroidfreien Patienten zu erwähnen, im Gegensatz zu denjenigen, die eine Erhaltungsdosis bekamen. Aufgrund der bekannten kontinuierlichen Assoziation von steigenden HbA1c-Werten mit einer Zunahme der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen könnten auch kleinere geringfügige Verschlechterungen der Glukosehomöostase langfristig einen negativen Einfluss auf das Transplant- und/oder Patientenüberleben ausüben, sodass auf diesem Gebiet noch ein weiterführender Forschungsbedarf besteht.

## **4.5 Ausblick**

Von unserer Studie ausgehend könnte im Rahmen von z.B. prospektiv randomisierten Studien nach eventuellen weiteren Ursachen für den HbA1c-Anstieg im untersuchten Patientenkollektiv geforscht werden. Dabei gilt es die zahlreichen bislang bekannten beeinflussbaren wie unbeeinflussbaren Risikofaktoren zu berücksichtigen. Hierzu gehören

u.a. der postoperative Gewichtsverlauf in Kombination mit Maßzahlen wie dem BMI oder dem Verhältnis von Bauch- und Hüftumfang, Ernährungsgewohnheiten, das Ausmaß der körperlichen Aktivität, die Familienanamnese, Einflüsse der immunsuppressiven Medikation einschließlich niedrig dosierter Steroide oder anderer Pharmaka, der sozioökonomische Status der Patienten sowie genetische Faktoren. Letztendlich ist jedoch auch der Nachweis zu erbringen, inwieweit derart dargestellte Risikofaktoren einen klinisch relevanten Einfluss auf die Morbidität sowie Mortalität in diesem Patientenkollektiv ausüben, sodass wahrscheinlich ein mehrjähriges, wenn nicht sogar über Jahrzehnte gehendes Studiendesign zu Beantwortung dieser Fragestellungen indiziert erscheint. Zusätzlich sollten die Hinweise auf Nebenwirkungen von bereits nur geringen Steroiddosen Anlass geben, auf diesem Felde weitere klinische Untersuchungen zu veranlassen.

# Literaturverzeichnis

Akbar, D.H., 2003, 'Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome', *Endocrine* 20(3), 215–218.

American Diabetes Association, 2004, 'Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus', *Diabetes care* 2004.

Arner, P., Gunnarsson, R., Blomdahl, S. & Groth, C.G., 1983, 'Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy', *Diabetes care* 6(1), 23–25.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2013, *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage*, Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Augusto, J.-F., Subra, J.-F., Dubeau, A., Rakotonjanahary, J., Dussaussoy, C. & Picquet, J., *et al.*, 2014, 'Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation', *Transplantation* 97(11), 1155–1160.

Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ., 2012, 'Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome.' *Hypertension*, 59(4), 893–898

Batis, C., Mendez, M.A., Sotres-Alvarez, D., Gordon-Larsen, P. & Popkin, B., 2014, 'Dietary pattern trajectories during 15 years of follow-up and HbA1c, insulin resistance and diabetes prevalence among Chinese adults', *Journal of epidemiology and community health* 68(8), 773–779.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS, GEMINI Investigators., 2004, 'Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial.' *JAMA*, 292(18), 2227–2236.

- Bayer, N.D., Cochetti, P.T., Anil Kumar, M.S., Teal, V., Huan, Y. & Doria, C., *et al.*, 2010, 'Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation', *Transplantation* 90(8), 861–866.
- Bee, Y.M., Tan, H.C., Tay, T.L., Kee, T.Y., Goh, S.Y. & Kek, P.C., 2011, 'Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation', *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 40(4), 160–167.
- Beecken, W.-D., Geiger, H. & Geiger-Jonas-Lenz-Kramer, 2003, *Nierenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie ; mit 94 Tabellen*, Schattauer, Stuttgart [u.a.].
- Benoy, M. P., Elliott, K. A. C., 1937, 'The metabolism of lactic and pyruvic acids in normal and tumor tissues - Synthesis of carbohydrate', *Biochem J.*,31(8), 1268-1275
- Beraki, Å., Magnuson, A., Särnblad, S., Åman, J. & Samuelsson, U., 2014, 'Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS)', *Diabetes research and clinical practice* 105(1), 119–125.
- Bergman, Hyman, Drury, D.R., 1938, 'The relationship of kidney function to the Glucose Utilization of the extra abdominal tissues', *The American Journal of Physiology*, 124(4), 279-284.
- Boeing, H., Weisgerber, U.M., Jeckel, A., Rose, H.J. & Kroke, A., 2000, 'Association between glycosylated hemoglobin and diet and other lifestyle factors in a nondiabetic population: cross-sectional evaluation of data from the Potsdam cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study', *The American journal of clinical nutrition* 71(5), 1115–1122.
- Bonet, J., Martinez-Castelao, A. & Bayés, B., 2013, 'Metabolic syndrome in hemodialysis patients as a risk factor for new-onset diabetes mellitus after renal transplant: a prospective observational study', *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 6, 339–346.
- Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H.U. & Stahelin, H., 1976, 'Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent', *Agents and actions* 6(4), 468–475.
- Boudreaux, J.P., McHugh, L., Canafax, D.M., Ascher, N., Sutherland, D.E. & Payne, W., *et al.*, 1987, 'The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients', *Transplantation* 44(3), 376–381.

- Briggs, J.D., 2001, 'Causes of death after renal transplantation', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16(8), 1545–1549.
- Brown, J.N., Kemp, D.W. & Brice, K.R., 2009, 'Class effect of erythropoietin therapy on hemoglobin A(1c) in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease not undergoing hemodialysis', *Pharmacotherapy* 29(4), 468–472.
- Bruun, J.M., Verdich, C., Toubro, S., Astrup, A. & Richelsen, B., 2003, 'Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men', *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 148(5), 535–542.
- Carter, P., Achana, F., Troughton, J., Gray, L.J., Khunti, K. & Davies, M.J., 2014, 'A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis', *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 27(3), 280–297.
- Cavagnolli, Gabriela; Pimentel, Ana Laura; Freitas, Priscila Aparecida Correa; Gross, Jorge Luiz; Camargo, Joíza Lins, 2017, 'Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis', *PLoS ONE (PloS one)*, 12(2), e0171315
- Casarin, R.C.V., Duarte, P.M., Santos, V.R., Lima, J.A., Gagnon, G. & Casati, M.Z., *et al.*, 2010, 'Influence of glycemic control on Epstein-Bar and Cytomegalovirus infection in periodontal pocket of type 2 diabetic subjects', *Archives of oral biology* 55(11), 902–906.
- Cavero-Redondo, I., Peleteiro, B., Álvarez-Bueno, C., Rodríguez-Artalejo, F. & Martínez-Vizcaíno, V., 2017, 'Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis', *BMJ open* 7(7), e015949.
- Cefalu, M.D. W. T., 2015, *Diabetes Care: Standards of Medical Care in Diabetes*.
- Chakkera, H.A., Hanson, R.L., Raza, S.M., DiStefano, J.K., Millis, M.P. & Heilman, R.L., *et al.*, 2009, 'Pilot study: association of traditional and genetic risk factors and new-onset diabetes mellitus following kidney transplantation', *Transplantation proceedings* 41(10), 4172–4177.
- Chapman, T. M., Keating, G. M., 2003, 'Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation', 63(43), 2803-2835.

- Chen, S., de Craen, Anton J M, Raz, Y., Derhovanessian, E., Vossen, Ann C T M & Westendorp, R.G.J., *et al.*, 2012, 'Cytomegalovirus seropositivity is associated with glucose regulation in the oldest old. Results from the Leiden 85-plus Study', *Immunity & ageing : I & A* 9(1), 18.
- Cui JY, Zhou RR, Han S, Wang TS, Wang LQ, Xie XH., 2018, 'Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis.' *J Clin Pharm Ther.* 43(4):556-570
- Cosio, F.G., Kudva, Y., van der Velde, M., Larson, T.S., Textor, S.C. & Griffin, M.D., *et al.*, 2005, 'New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation', *Kidney international* 67(6), 2415–2421.
- 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 international* 59(2), 732–737.
- Cotovio, P., Neves, M., Rodrigues, L., Alves, R., Bastos, M. & Baptista, C., *et al.*, 2013, 'New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes', *Transplantation proceedings* 45(3), 1079–1083.
- Courivaud, C., Ladrrière, M., Toupance, O., Caillard, S., Hurault de Ligny, B. & Ryckelynck, J.-P., *et al.*, 2011, 'Impact of pre-transplant dialysis modality on post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation', *Clinical transplantation* 25(5), 794–799.
- Crutchlow, M.F. & Bloom, R.D., 2007, 'Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2(2), 343–355.
- Davidson, J., Wilkinson, A., Dantal, J., Dotta, F., Haller, H. & Hernández, D., *et al.*, 2003, 'New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003', *Transplantation* 75(10 Suppl), SS3-24.
- Davidson, J.A. & Wilkinson, A., 2004, 'New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view', *Diabetes care* 27(3), 805–812.
- Dedinská, I., Laca, E., Miklušica, J., Rosenberger, J., Žilinská, Z. & Galajda, P., *et al.*, 2015, 'Waist circumference as an independent risk factor for NODAT', *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society* 20, 154–159.
- Demirci, M.S., Toz, H., Yilmaz, F., Ertilav, M., Asci, G. & Ozkahya, M., *et al.*, 2010, 'Risk factors and consequences of post-transplant diabetes mellitus', *Clinical transplantation* 24(5), E170-7.
- Després, J.P., Lemieux, I. & Prud'homme, D., 2001, 'Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients', *BMJ (Clinical research ed.)* 322(7288), 716–720.

- Deutsche Stiftung Organtransplantation, 13.02.2020, *Presseinformation: Zahl der Organspender in 2019 nahezu unverändert Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) unterstützt Umsetzung der Strukturreformen in den Kliniken – erste Signale einer positiven Entwicklung spürbar.*
- Dheir, H., Ozkahya, M., Kircelli, F., Sezis Demirci, M., Asci, G. & Toz, H., *et al.*, 2012, ‘Glycosylated hemoglobin levels are associated with cardiovascular events in nondiabetic peritoneal dialysis patients’, *Journal of nephrology* 25(1), 107–112.
- DiCecco, S.R. & Francisco-Ziller, N., 2014, ‘Obesity and organ transplantation: successes, failures, and opportunities’, *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 29(2), 171–191.
- Donihi, A.C., Raval, D., Saul, M., Korytkowski, M.T. & DeVita, M.A., 2006, ‘Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients’, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 12(4), 358–362.
- Druml, W., 2002, ‘The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937)’, *Wiener klinische Wochenschrift* 114(4), 128–137.
- Druml, W. & Druml, C., 2004, ‘Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation’, *Journal of nephrology* 17(3), 461–466.
- Du, X.L., Sui, G.Z., Stockklauser-Färber, K., Weiss, J., Zink, S. & Schwippert, B., *et al.*, 1998, ‘Introduction of apoptosis by high proinsulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells is mediated by reactive oxygen species’, *Diabetologia* 41(3), 249–256.
- Dunn, P.J., Cole, R.A., Soeldner, J.S. & Gleason, R.E., 1979, ‘Reproducibility of hemoglobin A1c and sensitivity to various degrees of glucose intolerance’, *Annals of internal medicine* 91(3), 390–396.
- Dupuis, J., Langenberg, C., Prokopenko, I., Saxena, R., Soranzo, N. & Jackson, A.U., *et al.*, 2010, ‘New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk’, *Nature genetics* 42(2), 105–116.
- Einollahi, B., Motalebi, M., Salesi, M., Ebrahimi, M. & Taghipour, M., 2014, ‘The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings’, *Journal of nephropathology* 3(4), 139–148.
- Elliott, W.J. & Meyer, P.M., 2007, ‘Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis’, *Lancet (London, England)* 369(9557), 201–207.

- European Medicines Agency, 2015, *EPAR summary for the public: CellCept mycophenolate mofetil*, abgerufen auf [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cellcept-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cellcept-epar-summary-public_en.pdf) am 04.02.2020
- Eurotransplant, 2020a, *Active kidney waiting list (at month-end) in Jan 2020, by country, by organ combination*, abgerufen auf [statistics.eurotransplant.org](https://statistics.eurotransplant.org) am 03.02.2020
- Eurotransplant, 2020b, *Waiting list registrations in 2019, by country, by organ*, abgerufen auf [statistics.eurotransplant.org](https://statistics.eurotransplant.org) am 15.01.2020
- Eurotransplant, 2020c, *Deceased donor organs used for transplant in 2019, by donor country*, abgerufen auf [statistics.eurotransplant.org](https://statistics.eurotransplant.org) am 15.01.2020
- Eurotransplant, 2020d, *Active kidney waiting list (at year-end) in All ET, by year, by country*, abgerufen auf [statistics.eurotransplant.org](https://statistics.eurotransplant.org) am 03.02.2020
- Eurotransplant, 2020e, [http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat\\_germany](http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany), abgerufen am 15.07.2020
- Fernández Castillo, R., Fernandez Gallegos, R., Esteban de la Rosa, Rafael Jose & Peña Amaro, M.P., 2014, 'Estudio longitudinal del peso e índice de masa corporal tras el trasplante renal durante 5 años de evolución', *Nutrición hospitalaria* 30(2), 287–292.
- First, M.R., Dhadda, S., Croy, R., Holman, J. & Fitzsimmons, W.E., 2013, 'New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials', *Transplantation* 96(1), 58–64.
- Fonseca, V.A., 2010, 'Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism', *Current medical research and opinion* 26(3), 615–629.
- Franco, L.J., Dal Fabbro, A.L., Martinez, E.Z., Sartorelli, D.S., Silva, A.S. & Soares, L.P., *et al.*, 2014, 'Performance of glycated haemoglobin (HbA1c) as a screening test for diabetes and impaired glucose tolerance (IGT) in a high risk population--the Brazilian Xavante Indians', *Diabetes research and clinical practice* 106(2), 337–342.
- Frei, U., ·Schober-Halstenberg, H.-J. (ed.), 2008, *Nierenersatztherapie in Deutschland: Ein Bericht über die Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007*, QuaSi-Niere gGmbH.
- Fukuzawa, M., Satoh, J., Qiang, X., Miyaguchi, S., Sakata, Y. & Nakazawa, T., *et al.*, 1999, 'Inhibition of tumor necrosis factor-alpha with anti-diabetic agents', *Diabetes research and clinical practice* 43(3), 147–154.

- Garud, M.S. & Kulkarni, Y.A., 2014, 'Hyperglycemia to nephropathy via transforming growth factor beta', *Current diabetes reviews* 10(3), 182–189.
- Ghisdal, L., van Laecke, S., Abramowicz, M.J., Vanholder, R. & Abramowicz, D., 2012, 'New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management', *Diabetes care* 35(1), 181–188.
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S. & Stang, A., 2016, 'The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1)', *Deutsches Arzteblatt international* 113(6), 85–91.
- Gourishankar, S., Jhangri, G.S., Tonelli, M., Wales, L.H. & Cockfield, S.M., 2004, 'Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 4(11), 1876–1882.
- Grimsby, J.L., Porneala, B.C., Vassy, J.L., Yang, Q., Florez, J.C. & Dupuis, J., *et al.*, 2012, 'Race-ethnic differences in the association of genetic loci with HbA1c levels and mortality in U.S. adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)', *BMC medical genetics* 13, 30.
- Groth, C.G., Brent, L.B., Calne, R.Y., Dausset, J.B., Good, R.A. & Murray, J.E., *et al.*, 2000, 'Historic landmarks in clinical transplantation: conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles', *World journal of surgery* 24(7), 834–843.
- Guo, F., Moellering, D.R. & Garvey, W.T., 2014, 'Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age', *Metabolic syndrome and related disorders* 12(5), 258–268.
- Haag, P., Hanhart, N. & Müller, M., 2014, *Gynäkologie und Urologie: Für Studium und Praxis - 2014/15*, 7th edn., Medizinische Vlg.- u. Inform.-Dienste, Breisach am Rhein.
- Hashimoto, Y., Futamura, A. & Ikushima, M., 1995, 'Effect of aging on HbA1c in a working male Japanese population', *Diabetes care* 18(10), 1337–1340.
- Hecking, M., Haidinger, M., Döller, D., Werzowa, J., Tura, A. & Zhang, J., *et al.*, 2012, 'Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23(4), 739–749.
- Hecking, M., Kainz, A., Werzowa, J., Haidinger, M., Döller, D. & Tura, A., *et al.*, 2013a, 'Glucose metabolism after renal transplantation', *Diabetes care* 36(9), 2763–2771.
- Hecking, M., Werzowa, J., Haidinger, M., Hörl, W.H., Pascual, J. & Budde, K., *et al.*, 2013b, 'Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and

- treatment', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28(3), 550–566.
- Hermann, G., Herbst, A., Schütt, M., Kempe, H.-P., Krakow, D. & Müller-Korbsch, M., *et al.*, 2014, 'Association of physical activity with glycaemic control and cardiovascular risk profile in 65 666 people with type 2 diabetes from Germany and Austria', *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 31(8), 905–912.
- Hernandez, D., Espejo-Gil, A., Bernal-Lopez, M.R., Mancera-Romero, J., Baca-Osorio, A.J. & Tinahones, F.J., *et al.*, 2013, 'Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population', *BMC nephrology* 14, 151.
- Hirsch, H. H.; Randhawa, P., 2013, BK polyomavirus in solid organ transplantation', *American journal of transplantation* 13(4), 179-188
- Hjelmesaeth, J., Hartmann, A., Kofstad, J., Stenstrom, J., Leivestad, T. & Egeland, T., *et al.*, 1997, 'Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age', *Transplantation* 64(7), 979–983.
- Hjelmesaeth, J., Muller, F., Jenssen, T., Rollag, H., Sagedal, S. & Hartmann, A., 2005, 'Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20(11), 2311–2315.
- Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmannn A, *et al.* 2004, 'Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk for new-onset diabetes and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.*, 47(9);1550–1556.
- Hoban, R., Gielda, B., Temkit, M., Saha, C., Book, B.K. & Baker, E., *et al.*, 2006, 'Utility of HbA1c in the detection of subclinical post renal transplant diabetes', *Transplantation* 81(3), 379–383.
- Hoffmann, F. & Icks, A., 2012, 'Diabetes 'epidemic' in Germany? A critical look at health insurance data sources', *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 120(7), 410–415.
- Holman, R.R., Paul, S., Farmer, A., Tucker, L., Stratton, I.M. & Neil, H.A.W., 2009, 'Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial', *Diabetologia* 52(1), 50–59.
- Illig, T., Bongardt, F., Schöpfer, A., Müller-Scholze, S., Rathmann, W. & Koenig, W., *et al.*, 2004, 'Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89(10), 5053–5058.

- Israni, A.K., Snyder, J.J., Skeans, M.A. & Kasiske, B.L., 2012, 'Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant', *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25(7), 748–757.
- Johnston, O., Rose, C.L., Webster, A.C. & Gill, J.S., 2008, 'Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 19(7), 1411–1418.
- Joss, N., Staats, C.E., Thomson, A.H. & Jardine, A.G., 2007, 'Predictors of new onset diabetes after renal transplantation', *Clinical transplantation* 21(1), 136–143.
- Jupiter, D.C., Humphers, J.M. & Shibuya, N., 2014, 'Trends in postoperative infection rates and their relationship to glycosylated hemoglobin levels in diabetic patients undergoing foot and ankle surgery', *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons* 53(3), 307–311.
- Kasiske, B.L., Snyder, J.J., Gilbertson, D. & Matas, A.J., 2003, 'Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 3(2), 178–185.
- Keiji Saku, Bo Zhang, Keita Noda, PATROL Trial Investigators, 2011, 'Randomized Head-To-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL): The PATROL Trial', *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 75(6), 1493–1505.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group, 2009, 'KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9 Suppl 3, S1-155.
- Kidney International Supplements, 2013, *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*.
- Kino, T., Hatanaka, H., Hashimoto, M., Nishiyama, M., Goto, T. & Okuhara, M., *et al.*, 1987, 'FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics', *The Journal of antibiotics* 40(9), 1249–1255.
- Kolb, H. & Mandrup-Poulsen, T., 2005, 'An immune origin of type 2 diabetes?', *Diabetologia* 48(6), 1038–1050.

- Kopp, H.P., Kopp, C.W., Festa, A., Krzyzanowska, K., Kriwanek, S. & Minar, E., *et al.*, 2003, 'Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients', *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 23(6), 1042–1047.
- Kotton, C. N.; Kumar, D.; Caliendo, A. M.; Asberg, A.; Chou, S.; Danziger-Isakov, L.; Humar, A. 2013, 'Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation', *Transplantation* 96 (4), 333–360.
- Krishnan, S., Cozier, Y.C., Rosenberg, L. & Palmer, J.R., 2010, 'Socioeconomic status and incidence of type 2 diabetes: results from the Black Women's Health Study', *American journal of epidemiology* 171(5), 564–570.
- Kurth, B.-M., 2012, 'Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS): Bundesgesundheitsbl 2012', *Springer Verlag* 55, 980–990.
- Lampert, T., Kroll, L., Muters, S. & Stolzenberg, H., 2013, 'Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)', *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56(5-6), 631–636.
- Law, M.R., Morris, J.K. & Wald, N.J., 2009, 'Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies', *BMJ (Clinical research ed.)* 338, b1665.
- Lean, M.E., Han, T.S. & Morrison, C.E., 1995, 'Waist circumference as a measure for indicating need for weight management', *BMJ (Clinical research ed.)* 311(6998), 158–161.
- Leas, B.F., Uhl, S., Sawinski, D.L., Trofe-Clark, J., Tuteja, S. & Kaczmarek, J.L., *et al.*, 2016, *Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant*, Rockville (MD).
- Lehr, H., Jao, S., Waltzer, W.C., Anaise, D. & Rapaport, F.T., 1985, 'Cytomegalovirus-induced diabetes mellitus in a renal allograft recipient', *Transplantation proceedings* 17(5), 2152–2154.
- Li, G., Zhang, P., Wang, J., An, Y., Gong, Q. & Gregg, E.W., *et al.*, 2014, 'Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study', *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2(6), 474–480.
- Li, J., Huang, M. & Shen, X., 2014, 'The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis', *Journal of diabetes and its complications* 28(5), 662–666.

- Li, Wei; Wang, Anping; Jiang, Jiajia; Liu, Guangxu; Wang, 2020, ' Risk of chronic kidney disease defined by decreased estimated glomerular filtration rate in individuals with different prediabetic phenotypes: results from a prospective cohort study in China', *BMJ open diabetes research & care*, 8(1), e000955.
- Liu, L., Miura, K., Fujiyoshi, A., Kadota, A., Miyagawa, N. & Nakamura, Y., *et al.*, 2014, 'Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan', *The American journal of cardiology* 113(1), 84–89.
- Lonnemann, Prof. Dr. G., 2011, 'Effektive Sekundärprävention der chronischen Niereninsuffizienz in der nephrologischen Praxis', *DN Mitteilungen/Schwerpunktthema Verband deutscher Nierenzentren e.V.*(4), 9–13.
- Luan, F.L., Langewisch, E. & Ojo, A., 2010, 'Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients', *Clinical transplantation* 24(6), 778–783.
- 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(3), 334–341.
- Ma, L.-J., Mao, S.-L., Taylor, K.L., Kanjanabuch, T., Guan, Y. & Zhang, Y., *et al.*, 2004, 'Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1', *Diabetes* 53(2), 336–346.
- Mahling, M., Schork, A., Nadalin, S., Fritsche, A., Heyne, N. & Guthoff, M., 2019, 'Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus', *Kidney & blood pressure research* 44(5), 984–992.
- Marrero, D., Hernandez, D., Tamajón, L.P., Rivero, M., Lampreabe, I. & Checa, M.D., *et al.*, 2010, 'Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study', *NDT plus* 3(Suppl\_2), ii15-ii20.
- Martinez-Castelao, A., Hernandez, M.D., Pascual, J., Morales, J.M., Marcen, R. & Errasti, P., *et al.*, 2005, 'Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study', *Transplantation proceedings* 37(9), 3813–3816.
- Mazziotti, Gherardo; Gazzaruso, Carmine; Giustina, Andrea, 2011, ' Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects', *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*: 22 (12), 499-506

- Mehrotra, R., Kalantar-Zadeh, K. & Adler, S., 2011, 'Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes: glycosylated hemoglobin or glycated albumin?', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 6(7), 1520–1522.
- Miles, A.M., Sumrani, N., Horowitz, R., Homel, P., Maursky, V. & Markell, M.S., *et al.*, 1998, 'Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes?', *Transplantation* 65(3), 380–384.
- Miranda, V.A.d., Rosa, M.L.G., Lugon, J.R., Cruz Filho, R.A., Oliveira, T.S.d. & Silva, Adriana Neves Ladeira da, *et al.*, 2013, 'Correlação entre MCP-1, HbA1c e a filtração glomerular em pacientes não diabéticos', *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 57(5), 381–387.
- 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(3), 583–592.
- Murray, J.E., Merrill, J.P., Dammin, G.J., Dealy, J.B., Walter, C.W. & Brooke, M.S., *et al.*, 1960, 'Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation', *Surgery* 48, 272–284.
- Murray, J.E., Merrill, J.P. & Harrison, J.H., 1958, 'Kidney transplantation between seven pairs of identical twins', *Annals of surgery* 148(3), 343–359.
- Murray, J.E., Merrill, J.P., Harrison, J.H., Wilson, R.E. & Dammin, G.J., 1963, 'Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy', *The New England journal of medicine* 268, 1315–1323.
- Nagaraja, P., Ravindran, V., Morris-Stiff, G. & Baboolal, K., 2013, 'Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation', *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 26(3), 273–280.
- Nienaber-Rousseau, C., Swanepoel, B., Dolman, R.C., Pieters, M., Conradie, K.R. & Towers, G.W., 2014, 'Interactions between C-reactive protein genotypes with markers of nutritional status in relation to inflammation', *Nutrients* 6(11), 5034–5050.
- Numakura, K., Satoh, S., Tsuchiya, N., Horikawa, Y., Inoue, T. & Kakinuma, H., *et al.*, 2005, 'Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus', *Transplantation* 80(10), 1419–1424.
- Nuttall, F.Q., 1999, 'Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non-diabetic persons', *The Journal of laboratory and clinical medicine* 134(5), 451–453.

- Oka, R., Yagi, K., Hayashi, K., Kawashiri, M.-a., Yamagishi, M. & Yamada, M., *et al.*, 2014, 'The evolution of non-diabetic hyperglycemia: a longitudinal study', *Endocrine journal* 61(1), 91–99.
- Owen, O. E., Felig, P., Morgan, A-P., Wahren, J., Cahill Jr, G.F., 1969, 'Liver and kidney metabolism during prolonged starvation', *J Clin Invest.*, 48(3), 574-83.
- Pai, J.K., Cahill, L.E., Hu, F.B., Rexrode, K.M., Manson, J.E. & Rimm, E.B., 2013, 'Hemoglobin a1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women', *Journal of the American Heart Association* 2(2), e000077.
- Palepu, S. & Prasad, G.V.R., 2015, 'New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions', *World journal of diabetes* 6(3), 445–455.
- Pani, L.N., Korenda, L., Meigs, J.B., Driver, C., Chamany, S. & Fox, C.S., *et al.*, 2008, 'Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004', *Diabetes care* 31(10), 1991–1996.
- Participants in the International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking convened by The Transplantation Society and International Society of Nephrology, Istanbul, Turkey, 2008\*, *The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism*, Author.
- Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L. & Woodward, M., *et al.*, 2008, 'Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes', *The New England journal of medicine* 358(24), 2560–2572.
- Penno, G., Solini, A., Bonora, E., Fondelli, C., Orsi, E. & Zerbini, G., *et al.*, 2013, 'HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study', *Diabetes care* 36(8), 2301–2310.
- Pham, P.-T.T., Edling, K.L., Chakker, H.A., Pham, P.-C.T. & Pham, P.-M.T., 2012, 'Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview', *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 5, 379–387.
- Pham, P.-T.T., Pham, P.-M.T., Pham, S.V., Pham, P.-A.T. & Pham, P.-C.T., 2011, 'New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview', *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 4, 175–186.

- Phillips, D.I., Barker, D.J., Fall, C.H., Seckl, J.R., Whorwood, C.B. & Wood, P.J., *et al.*, 1998, 'Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome?', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 83(3), 757–760.
- Pichlmayr, R., 1981, *Transplantationschirurgie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Pirsch, J.D., Henning, A.K., First, M.R., Fitzsimmons, W., Gaber, A.O. & Reisfield, R., *et al.*, 2015, 'New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 15(7), 1982–1990.
- Ravona-Springer, R., Moshier, E., Schmeidler, J., Godbold, J., Akrivos, J. & Rapp, M., *et al.*, 2012, 'Changes in glycemic control are associated with changes in cognition in non-diabetic elderly', *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 30(2), 299–309.
- Rodrigo, E., Fernández-Fresnedo, G., Valero, R., Ruiz, J.C., Piñera, C. & Palomar, R., *et al.*, 2006, 'New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17(12 Suppl 3), S291-5.
- Roland, M., Gatault, P., Al-Najjar, A., Doute, C., Barbet, C. & Chatelet, V., *et al.*, 2008a, 'Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8(8), 1719–1728.
- Roland, M., Gatault, P., Doute, C., Büchler, M., Al-Najjar, A. & Barbet, C., *et al.*, 2008b, 'Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation', *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 21(6), 523–530.
- Sayegh, M.H. & Remuzzi, G., 2001, *Current and Future Immunosuppressive Therapies Following Transplantation*, Springer Netherlands, Dordrecht.
- Schootman, M., Andresen, E.M., Wolinsky, F.D., Malmstrom, T.K., Miller, J.P. & Yan, Y., *et al.*, 2007, 'The effect of adverse housing and neighborhood conditions on the development of diabetes mellitus among middle-aged African Americans', *American journal of epidemiology* 166(4), 379–387.
- Schöttker, Ben; Rathmann, W.; Herder, C.; Thorand, B.; Wilsgaard, T.; Njølstad, I.; Siganos, G.; Mathiesen, E. B.; Saum, K. U.; Peasey, A.; Feskens, E.; Boffetta, P.; Trichopoulou, A.; Kuulasmaa, K.; Kee, F.; Brenner, H., 2016, 'HbA1c levels in non-

- diabetic older adults - No J-shaped associations with primary cardiovascular events, cardiovascular and all-cause mortality after adjustment for confounders in a meta-analysis of individual participant data from six cohort studies', *BMC Magazine* 14(26)
- Scicali, R., Giral, P., Gallo, A., Di Pino, A., Rabuazzo, A.M. & Purrello, F., *et al.*, 2016, 'HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients', *Atherosclerosis* 255, 102–108.
- Sehgal, S.N., 1998, 'Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression', *Clinical biochemistry* 31(5), 335–340.
- Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F.L. & Powe, N.R., *et al.*, 2004, 'Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus', *Annals of internal medicine* 141(6), 421–431.
- Shabir, S., Jham, S., Harper, L., Ball, S., Borrow, R. & Sharif, A., 2013, 'Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation', *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 26(3), 315–321.
- Sharif, A., Hecking, M., de Vries, A P J, Porrini, E., Hornum, M. & Rasoul-Rockenschaub, S., *et al.*, 2014, 'Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14(9), 1992–2000.
- Sharif, A., Moore, R.H. & Baboolal, K., 2006, 'The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon', *Transplantation* 82(12), 1667–1672.
- Sharma, R.K., Prakash, R., Jeloka, T., Gupta, A., Gulati, S. & Sharma, A.P., *et al.*, 2003, 'Posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients-a single-center experience', *Transplantation proceedings* 35(1), 266–267.
- Song, H.K., Han, D.H., Song, J.-H., Ghee, J.Y., Piao, S.G. & Kim, S.H., *et al.*, 2009, 'Influence of sirolimus on cyclosporine-induced pancreas islet dysfunction in rats', *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9(9), 2024–2033.
- Standl, E., Erbach, M. & Schnell, O., 2012, 'What should be the antihypertensive drug of choice in diabetic patients and should we avoid drugs that increase glucose levels? Pro and Cons', *Diabetes/metabolism research and reviews* 28 Suppl 2, 60–66.

- Starzl, T. E., Marchiori, T.L., Rifkind, D., Holmes, J. H., 1964, 'Factors in successful renal transplantation', *Surgery* 56, 296–318.
- Stokes, A. & Mehta, N.K., 2013, 'Mortality and excess risk in US adults with pre-diabetes and diabetes: a comparison of two nationally representative cohorts, 1988-2006', *Population health metrics* 11(1), 3.
- Tatar, E., Kircelli, F., Demirci, M.S., Turan, M.N., Gungor, O. & Asci, G., *et al.*, 2013, 'Pre-transplant HbA1c level as an early marker for new-onset diabetes after renal transplantation', *International urology and nephrology* 45(1), 251–258.
- Teutonico, A., Schena, P.F. & Di Paolo, S., 2005, 'Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16(10), 3128–3135.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A., 2017, 'Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials.', *J Hypertens*, 35 (11), 2150–2160
- Tillmann, FP., Hermesen D., Hemmrich K., Woznowski M., Rump LC., Quack I., 2015, 'Long-Term Effect of Renal Transplantation and Aging on Hemoglobin A1C Levels: A Case-Control Study in 191 Non-Diabetic Deceased Donor Renal Transplant Recipients', *Ann Transplant.*, 20:729-33
- Tillmann, F.-P., Quack, I., Schenk, A., Grabensee, B., Rump, L.C. & Hetzel, G.R., 2012, 'Prevalence and risk factors of pre-diabetes after renal transplantation: a single-centre cohort study in 200 consecutive patients', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27(8), 3330–3337.
- Tokodai, K., Amada, N., Kikuchi, H., Haga, I., Takayama, T. & Nakamura, A., 2013, 'Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation', *The Tohoku journal of experimental medicine* 229(3), 227–232.
- Tsilibary, E.C., 2003, 'Microvascular basement membranes in diabetes mellitus', *The Journal of pathology* 200(4), 537–546.
- Türk, T.R., Witzke, O. & Zeier, M., 2010, 'KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern', *Der Nephrologe* 5(2), 94–107.
- Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W. & Hotamisligil, G.S., 1997, 'Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function', *Nature* 389(6651), 610–614.

- Valderhaug, T.G., Hjelmesæth, J., Hartmann, A., Røislien, J., Bergrem, H.A. & Leivestad, T., *et al.*, 2011, 'The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality', *Diabetologia* 54(6), 1341–1349.
- Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R., 2009, 'Postransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation.' *Am J Transplant.*, 9(9):2140–2149.
- van Walraven, C., Manuel, D.G. & Knoll, G., 2014, 'Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States', *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 63(3), 491–499.
- Verdecchia, P., Reboldi, G., Angeli, F., Borgioni, C., Gattobigio, R. & Filippucci, L., *et al.*, 2004, 'Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects', *Hypertension* 43(5), 963–969.
- Veroux, M., Tallarita, T., Corona, D., Sinagra, N., Giaquinta, A. & Zerbo, D., *et al.*, 2013, 'Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation', *Clinical & developmental immunology* 2013, 496974.
- Vischer, U.M., Giannelli, S.V., Weiss, L., Perrenoud, L., Frangos, E. & Herrmann, F.R., 2011, 'The prevalence, characteristics and metabolic consequences of renal insufficiency in very old hospitalized diabetic patients', *Diabetes & metabolism* 37(2), 131–138.
- Vitale, M., Masulli, M., Rivellesse, A.A., Babini, A.C., Boemi, M. & Bonora, E., *et al.*, 2015, 'Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study', *European journal of nutrition* 2015.
- Walczak, D., Calvert, D., Oberholzer, J., Testa, G., Sankary, H. & Benedetti, E., 2005, 'Effect of race on the occurrence of posttransplant diabetes in kidney transplant recipients treated with early steroid discontinuation', *Transplantation proceedings* 37(2), 819–821.
- Wang, P., Huang, R., Lu, S., Xia, W., Sun, H. & Sun, J., *et al.*, 2015, 'HbA1c below 7 % as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis', *Cardiovascular diabetology* 14(1), 124.
- Wijsman, C.A., Westendorp, R.G., Verhagen, E.A., Catt, M., Slagboom, P.E. & Craen, A.J. de, *et al.*, 2013, 'Effects of a web-based intervention on physical activity and metabolism in older adults: randomized controlled trial', *Journal of medical Internet research* 15(11), e233.

- Wilkinson, A., Davidson, J., Dotta, F., Home, P.D., Keown, P. & Kiberd, B., *et al.*, 2005, 'Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation', *Clinical transplantation* 19(3), 291–298.
- Williams, Bryan; Mancina, Giuseppe; Spiering, Wilko; Agabiti Rosei, Enrico; Azizi, Michel; Burnier, Michel; Clement, 2018, '2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension', *J Hypertens.*, 36(10), 1953-2041
- Williams, E.D., Magliano, D.J., Zimmet, P.Z., Kavanagh, A.M., Stevenson, C.E. & Oldenburg, B.F., *et al.*, 2012, 'Area-level socioeconomic status and incidence of abnormal glucose metabolism: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study', *Diabetes care* 35(7), 1455–1461.
- World Medical Association, 2013, WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects, abgerufen auf <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> am 23.07.2020
- 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*', *The New England journal of medicine*, 341(23), 1725–1730
- World Health Organisation WHO, 2017, *Global Database on Body Mass Index: BMI classification.*, abgerufen am 21.03.2017 auf [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
- World Health Organisation WHO, 2016, *Global Report on Diabetes*, Geneva: WHO Press World Health Organization, S. 83
- World Health Organisation WHO, 2000, *Obesity: Preventing and managing the global epidemic ; report of a WHO Consultation ; [1999, Geneva]*, World Health Organization, Geneva.
- Wüthrich R. P., 1995, *Nierentransplantation*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 97f., 103f., 127f.
- Yamaji, M., Tsutamoto, T., Kawahara, C., Nishiyama, K., Yamamoto, T. & Fujii, M., *et al.*, 2010, 'Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in patients with chronic heart failure', *American heart journal* 160(5), 915–921.

- Yates, C.J., Furlanos, S., Colman, P.G. & Cohny, S.J., 2013, 'Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin', *Transplantation* 96(8), 726–731.
- Zhang, R., 2018, ' Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 13(1), 182-192.
- Zelle, D.M., Corpeleijn, E., Deinum, J., Stolk, R.P., Gans, R.O.B. & Navis, G., *et al.*, 2013, 'Pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation', *Diabetes care* 36(7), 1926–1932.
- Zhu, W., Sun, T., Shi, H., Li, J., Zhu, J. & Qi, W., *et al.*, 2010, 'Combined effects of glycated hemoglobin A1c and blood pressure on carotid artery atherosclerosis in nondiabetic patients', *Clinical cardiology* 33(9), 542–547.

# Anhang

## **Danksagung:**

Ich danke Prof. Dr. L. C. Rump für die Möglichkeit an der Klinik für Nephrologie zu promovieren sowie für seine hilfreichen Anmerkungen und Überarbeitungsvorschläge und für die viele Zeit, die Sie meiner Arbeit eingeräumt haben. Des Weiteren danke ich ganz besonders meinem Betreuer Dr. F. P. Tillmann, welcher mir in all den Jahren immer wieder für Fragen aller Art und Korrekturvorschläge zu Seite stand und nicht zuletzt mich bei Auswertung und Interpretation unterstützte. Im Folgenden danke ich allen weiteren Kollegen, die von Beginn an dabei waren: Prof. Dr. Ivo Quack, Dr. Anita Hansen und der Klinik für Nephrologie sowie dem Archiv der Universitätskliniken Düsseldorf.

Ich danke für die Verbesserungsvorschläge und Anregungen, für Hilfe mit Excel und Word und Adobe Reader: Meinen Eltern Dr. Elmer Schabel und Fee Hemmrich, Dr. Nadja Müllmann, Katinka und Gabi Brückner, Bastian Holtkamp und Dr. Isabel Wagner.

Ich danke für die schnelle Rückmeldung aus Japan der Public Relations Group of The University of Tokyo und Dr Y Hashimoto.

Ich danke fürs Dasein und offene Ohren, Eis und Tee: Dr. Julia Karthein und Dr. Dorothea Jasper und Caroline Wächtler für die gemeinsame Zeit vorm Computer.

Und natürlich meiner allerliebsten Tochter Leia Florín Hemmrich, ebenfalls fürs Dasein.

## **Anmerkung der Autorin:**

Jegliche männliche Form, wie zum Beispiel Patient, soll gedanklich alle Geschlechter umfassen und wurde der einfacheren Lesbarkeit halber nicht *Genderneutral* geschrieben.