

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

### Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Gebhardt

aus Potsdam

Datum der Promotion: 11.12.2015

---

## Inhaltsverzeichnis

1. Abstract.....	2
2. Eidesstattliche Versicherung.....	5
3. Anteilserklärung .....	6
4. Auszug aus der Journal Summary List.....	7
5. Ausgewählte Publikation .....	8
6. Lebenslauf .....	16
7. Publikationsliste .....	18
7.1 Originalarbeiten .....	18
7.2 Wissenschaftliche Vorträge .....	18
7.3 Wissenschaftliche Poster .....	18
8. Danksagung.....	19

## 1. Abstract

**Hintergrund:** Metabolische Störungen wie Diabetes mellitus (DM) inklusive new-onset Diabetes nach Transplantation (NODAT), Dyslipidämie und exzessive Gewichtszunahme gehören zu den häufig beschriebenen Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation (OLT), welche die postoperative Morbidität und Mortalität erhöhen können. Die Identifikation von Prädiktoren solcher Störungen bleibt eine wichtige Thematik hinsichtlich des Langzeitüberlebens von Transplantationspatienten. Ziele dieser Arbeit waren die von exogenen Faktoren möglichst unabhängige Darstellung von Lipid- und Glucose-Metabolismus, Körpergewicht und body mass index (BMI) im postoperativen Verlauf, Ermittlung von Prävalenzen metabolischer Störungen, Vergleich von prä- und postoperativem Zustand der Patienten und letztendlich die Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren für das postoperative Auftreten dieser Störungen.

**Methoden:** Grundlage der Analysen war ein Datensatz von 99 Patienten einer prospektiven Studie, die sich zwischen August 2005 und April 2007 einer OLT unterzogen hatten und deren Daten präoperativ, am 1., 3., 5., 10., 14. und 28. postoperativen Tag (POD) sowie 6 und 12 Monate post-OLT erhoben worden waren. Die Daten wurden unter Zuhilfenahme der Studienunterlagen und anhand einer digitalen Datenbank validiert. 81 Patienten wurden letztendlich in die Analyse eingeschlossen. Zur Definition und Klassifikation von Dyslipidämien, DM, und BMI wurden standardisierte Kriterien verwendet. Eine strikte Nüchtern-Definition wurde angewandt und metabolische Daten nicht nüchterner Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Unabhängige Risikofaktoren wurden mithilfe multivariater Analysen in Form von binären logistischen Regressionsanalysen identifiziert.

**Ergebnisse:** Körpergewicht und BMI der Studienpopulation waren 1 Jahr post-OLT signifikant niedriger als vor OLT ( $P < 0,05$ ). Die Prävalenz von Adipositas lag präoperativ bei 22,2% und postoperativ bei 20,9%. Postoperatives Ungleichgewicht im Lipid-Metabolismus trat bei einem Großteil der Patienten auf. Die höchsten Prävalenzen von Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie wurden 6 Monate post-OLT bzw. am 10. POD beobachtet. Alter (odds ratio [OR]: 1,17) sowie postoperative renale Dysfunktion (OR: 16,33) waren Risikofaktoren für Hypercholesterinämie ein Jahr nach OLT. Patienten mit höherem präoperativen BMI hatten ein größeres Risiko für postoperative Hypertriglyceridämie (OR: 1,17). Präoperative Adipositas war der alleinige unabhängige Risikofaktor für NODAT (OR: 16,5), dessen Prävalenz 9,3% betrug. Eine initial schlech-

te Transplantatfunktion (OR: 6.89) sowie eine gestörte Glucosehomöostase prä-OLT (OR: 10,8) wurden als unabhängige Risikofaktoren eines postoperativen DM identifiziert.

**Schlussfolgerung:** Zum ersten Mal gelang es, einen signifikanten Zusammenhang zwischen initial schlechter Transplantatfunktion und DM nach Lebertransplantation zu zeigen. Ein Einfluss der immunsuppressiven Behandlung auf die Entwicklung metabolischer Störungen wurde nicht gefunden. Durch die ausschließliche Analyse von Daten nüchterner Patienten konnten die wahren Prävalenzen der metabolischen Störungen ermittelt werden. Somit wurde ein wertvoller Beitrag zur Identifikation potentieller Risikofaktoren geleistet.

**Background:** Metabolic disorders such as diabetes mellitus (DM) including new-onset diabetes after transplantation (NODAT), dyslipidemia and excessive weight gain are common complications after orthotopic liver transplantation (OLT) which can increase postoperative morbidity and mortality. Identification of predictors of such disorders remains an important issue regarding long-term survival of patients. The aim was to investigate lipid and glucose metabolism, body weight and body mass index (BMI) as independent from exogenous factors as possible, to determine the prevalence of metabolic disorders, compare pre- and postoperative status of patients and eventually identify independent risk factors for the postoperative occurrence of those disorders.

**Methods:** Analysis was based on prospective data from 99 patients undergoing OLT between August 2005 and April 2007 who had been investigated preoperatively, on postoperative days (POD) 1, 3, 5, 10, 14, 28 as well as 6 months and 1 year after OLT. Data were validated using study documents and a digital database. 81 patients were finally included in the analysis. Standardized definitions and classifications were used for dyslipidemia, DM, and BMI. A strict definition of fasting was applied and metabolic data of nonfasted patients were excluded from analysis. Independent risk factors were identified by means of binary logistic regression analyses.

**Results:** Body weight and BMI of the study population 1 year post-OLT were significantly lower than pre-OLT ( $P < 0.05$ ). Prevalence of obesity was 22.2% before and 20.9% after OLT. Postoperative imbalance of lipid metabolism occurred in the majority of the patients. Highest prevalence of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia was observed 6 months post-OLT and on POD 10, respectively. Patient age (odds ratio [OR], 1.17) as well as postoperative renal dysfunction (OR, 16.33) were risk factors for hypercholesterolemia at 1 year. Patients with higher preoperative BMI had a higher risk of postoperative hypertriglyceridemia (OR, 1.17). Preoperative obesity was the sole independent risk factor for NODAT (OR, 16.5) of which prevalence was 9.3%. Initial poor graft function (OR, 6.89) and preoperative impaired glucose homeostasis (OR, 10.8) were identified as independent risk factors for postoperative DM.

**Conclusion:** For the first time, a significant relationship between initial poor graft function and post-OLT DM could be shown. No influence of immunosuppressive regimen on the development of metabolic disorders was found. By analyzing only data from fasted patients, true prevalence of metabolic disorders could be determined. Thus, a valuable contribution to the identification of potential risk factors was provided.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabine Gebhardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

### 3. Anteilserklärung

Publikation:

Sabine Gebhardt, Maximilian Jara, Maciej Malinowski, Daniel Seehofer, Gero Puhl, Johann Pratschke, Martin Stockmann, Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients, Transplantation **99**(6): 1243-1249.

Beitrag im Einzelnen:

Die Promovendin war für dieses Projekt hauptverantwortlich. Sie führte anhand einer digitalen Datenbank und unter Zuhilfenahme der originalen Studienunterlagen eigenständig eine auswertungsorientierte Datenkontrolle und -validierung durch und betrieb eine umfassende Literaturrecherche. Sie war allein für die Konzeption und Durchführung der statistischen Auswertung (deskriptive Statistiken, univariate und multivariate Analysen) zuständig. Das Manuskript zur Publikation inklusive Tabellen und Abbildung erstellte sie ebenfalls vollständig selbst und überarbeitete es nach dem internen Review der Co-Autoren. Auch die Kommentare der Peer-Reviewer wurden von der Promovendin eigenständig beantwortet und das Manuskript gemäß der Anmerkungen zur finalen Publikation bearbeitet.

Unterschrift der Promovendin

---

## 4. Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports<sup>®</sup>

WELCOME ? HELP

2013 JCR Science Edition

Journal Title Changes

**Journal Summary List**

Journals from: subject categories **TRANSPLANTATION** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 26)

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>(j)</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>(j)</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">AM J TRANSPLANT</a>	1600-6135	17061	6.190	5.988	1.266	391	5.1	0.05031	1.887
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">J HEART LUNG TRANSPL</a>	1053-2498	8078	5.611	4.209	1.504	141	5.7	0.02241	1.414
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">STEM CELLS DEV</a>	1547-3287	5517	4.202	4.570	0.997	300	3.4	0.01873	1.208
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">LIVER TRANSPLANT</a>	1527-6465	8791	3.793	3.686	0.887	150	6.7	0.01748	1.049
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">CELL TRANSPLANT</a>	0963-6897	4150	3.570	3.420	0.652	178	4.0	0.01079	0.837
<input checked="" type="checkbox"/>	6	<a href="#">TRANSPLANTATION</a>	0041-1337	24641	3.535	3.582	0.877	357	9.0	0.04074	1.107
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">NEPHROL DIAL TRANSPL</a>	0931-0509	22999	3.488	3.486	0.866	389	6.4	0.05366	1.067
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">BONE MARROW TRANSPL</a>	0268-3369	10149	3.466	3.202	0.915	213	8.1	0.01835	0.983
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">BIOL BLOOD MARROW TR</a>	1083-8791	6442	3.348	3.669	0.864	264	4.7	0.02218	1.249
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">TRANSPL INT</a>	0934-0874	3646	3.120	2.797	0.564	140	5.2	0.01015	0.862
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">TRANSPLANT REV-ORLAN</a>	0955-470X	410	2.660		0.476	21	4.5	0.00170	
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">CURR OPIN ORGAN TRAN</a>	1087-2418	1307	2.379	2.459	0.686	86	3.4	0.00617	0.768
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">TRANSPL INFECT DIS</a>	1398-2273	1733	2.250	2.321	0.331	127	4.3	0.00647	0.795
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">ARTIF ORGANS</a>	0160-564X	3296	1.870	1.707	0.264	159	7.6	0.00511	0.390
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">TRANSPL IMMUNOL</a>	0966-3274	1292	1.832	1.671	0.250	60	6.5	0.00281	0.481
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">XENOTRANSPLANTATION</a>	0908-665X	817	1.779	1.700	1.132	38	5.9	0.00128	0.354
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">PEDIATR TRANSPLANT</a>	1397-3142	2321	1.630	1.544	0.531	145	5.2	0.00577	0.428
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">CLIN TRANSPLANT</a>	0902-0063	3449	1.486	1.612	0.226	230	6.7	0.00810	0.520
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">INT J ARTIF ORGANS</a>	0391-3988	1764	1.448	1.454	0.109	101	7.2	0.00304	0.365
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">ANN TRANSPL</a>	1425-9524	603	1.430	1.260	0.055	73	4.6	0.00129	0.272

Die ausgewählte Arbeit wurde in *Transplantation* publiziert (aktueller Impact Factor: 3,535; Eigenfaktor: 0,04). *Transplantation* befindet sich im Fachgebiet „TRANSPLANTATION“ nach Impact Factor sortiert auf Platz 6 von 26 Fachzeitschriften (s.o) und gilt somit gemäß der Kriterien der Promotionsordnung vom 3. Dezember 2012 als „Top-Journal“.

## 5. Ausgewählte Publikation

Gebhardt, S., M. Jara, M. Malinowski, D. Seehofer, G. Puhl, J. Pratschke and M. Stockmann (2015). "Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients." Transplantation **99**(6): 1243-1249.

<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000499>

## 6. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



---

## 7. Publikationsliste

### 7.1 Originalarbeiten

- Gebhardt, S., M. Jara, M. Malinowski, D. Seehofer, G. Puhl, J. Pratschke and M. Stockmann (2015). "Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients." Transplantation **99**(6): 1243-1249. Impact Factor 2013: 3,535
- Zweigner, J., A. P. Magiorakos, L. M. Haag, S. Gebhardt, E. Meyer and P. Gastmeier. "European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis." Stockholm: ECDC; 2013. ISBN 978-92-9193-484-3.
- Blank, D.\*, S. Gebhardt\*, K. Maass\*, G. Lochnit, V. Dotz, J. Blank, R. Geyer and C. Kunz (2011). "High-throughput mass finger printing and Lewis blood group assignment of human milk oligosaccharides." Anal Bioanal Chem **401**(8): 2495-2510.  
\*geteilte Erstautorenschaft; Impact Factor 2010: 3,841

### 7.2 Wissenschaftliche Vorträge

- „LiMAx bei Patienten mit Leberzirrhose: Vergleich der enzymatischen Leberfunktion mit anderen Surrogatparametern der Krankheitsschwere“  
LiMAx-Workshop in Berlin, 2014.
- „Leberlebendspende – erste Ergebnisse aus Berlin“  
LiMAx-Workshop in Berlin, 2013.
- „Erhöhung der operativen Sicherheit bei Leberlebendspende – Ein Fallbericht“  
Biotest Wilsede-Workshop in Wilsede, 2013.

### 7.3 Wissenschaftliche Poster

- „Risikofaktoren für metabolische Störungen nach Lebertransplantation: Analyse von Daten nüchternen Patienten“  
Jahrestagung der German Association for the Study of the Liver (GASL) in München, 2015.

## 8. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Martin Stockmann für das in mich gesetzte Vertrauen und die Möglichkeit, im klinischen Rahmen an diesem interessanten Thema arbeiten zu können.

Ich danke allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der „Workgroup for the liver“, die mich auf meinem Weg begleitet haben, für ihre vielfältige Unterstützung. Bei Solvy Wolke bedanke ich mich für ihr offenes Ohr in allen Lebenslagen. Mein besonderer Dank gilt Dr. Maximilian Jara für seine Hilfsbereitschaft, die stets konstruktive Kritik und die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Vielen Dank meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für die Kraft und den Halt, den ihr mir gebt und dafür, dass ihr mich immer zum richtigen Moment daran erinnert, was im Leben wirklich wichtig ist.