

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische  
Onkologie  
Städtisches Klinikum München - Bogenhausen  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München  
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. W. Schepp)

**Der hepatogene Diabetes mellitus bei Patienten mit Leberzirrhose:  
Umfrage zur geschätzten Prävalenz bei einem Expertenkollektiv  
sowie retrospektive Untersuchung klinischer Manifestationen und  
möglicher Therapieoptionen**

Ingrid S. N. Straßen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. Schepp

2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 14.05.2014 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2015  
angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Leberzirrhose: Epidemiologie, Ätiologie und assoziierte Komplikationen .....	6
1.2 Hepatogener Diabetes (HD) .....	7
1.2.1 Definition des hepatogenen Diabetes .....	7
1.2.2 Prävalenz des hepatogenen Diabetes.....	7
1.2.3 Der hepatogene Diabetes im historischen Kontext .....	8
1.2.4 Pathophysiologie .....	9
1.2.5 Hepatogener Diabetes versus Diabetes mellitus Typ II .....	10
1.2.6 Prognostische Bedeutung des hepatogenen Diabetes.....	12
1.2.7 Therapie.....	12
1.2.7.1 Ernährungstherapie.....	12
1.2.7.2 Pharmakologische Therapie .....	13
<b>2 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>16</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>17</b>
3.1 Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. ....	17
3.2 Patientenpopulation .....	18
3.3 Retrospektive Analyse der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne hepatogenem Diabetes.....	18
3.4 Diagnostik des hepatogenen Diabetes .....	19
3.5 Diagnostik der Hypoglykämie.....	20
3.6 Diagnostik und Stadieneinteilung der Leberzirrhose .....	20
3.7 Diagnostik der Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen .....	21
3.8 Diagnostik der Diabetes-assoziierten mikrovaskulären Komplikationen .....	22
3.9 Diagnostik der kardiovaskulären Komorbiditäten.....	22
3.10 Diagnostik von Incompliance und Alkoholkonsum .....	23
<b>4 Statistik</b> .....	<b>24</b>
4.1 Statistische Auswertung der Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. ....	24
4.2 Statistische Auswertung der retrospektiven Datenerfassung .....	24
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
5.1 Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. ....	26

5.2 Retrospektive Untersuchung bezüglich klinischer Manifestationen und möglicher Therapieoptionen bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes .....	28
5.2.1 Klinische Charakteristika bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus .....	28
5.2.2 Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes .....	30
5.3 Therapie des hepatogenen Diabetes .....	32
5.4 Blutzucker-Einstellung bei Patienten mit Diabetes unter antidiabetischer Therapie und in Abhängigkeit des Childstadiums .....	34
5.5 Häufigkeit Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen .....	37
5.5.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus .....	37
5.5.2 Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes .....	38
5.6 Prävalenz Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen in Abhängigkeit des antidiabetischen Therapieregimes .....	39
5.7 Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen .....	40
5.8 Kardiovaskuläre Komorbiditäten .....	41
5.8.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes ....	41
5.8.2 Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes .....	43
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>45</b>
6.1 Antidiabetische Therapie.....	46
6.2 Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen.....	47
6.2.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes ....	47
6.2.2 Patienten mit suffizienter und insuffizienter Blutzucker-Einstellung	49
6.3 Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen in Abhängigkeit des antidiabetischen Therapieregimes .....	49
6.4 Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen .....	49
6.5 Kardiovaskuläre Komorbiditäten .....	50
6.5.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes ....	50
6.5.2 Patienten mit suffizienter und insuffizienter BZ-Einstellung.....	50
<b>7 Zusammenfassung .....</b>	<b>51</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
CCT	Craniale Computertomographie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DM	Diabetes mellitus
DN	Diabetische Nephropathie
DPP-4-Inhibitoren	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
e. V.	eingetragener Verein
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD	Hepatogener Diabetes
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hepatische Enzephalopathie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGFBP-1	Insulin-like growth factor binding protein
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
kcal	Kilokalorie
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

LDL	Low Density Lipoprotein
mHE	minimale Hepatische Enzephalopathie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OAD	Orale Antidiabetika
oGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
OR	Odds ratio
PNP	Polyneuropathie
SH	Sulfonylharnstoffe
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
WHO	World-Health-Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Leberzirrhose: Epidemiologie, Ätiologie und assoziierte Komplikationen

Die Leberzirrhose ist eine degenerative Erkrankung der Leber, bei der Lebergewebe zerstört und durch zirrhotisches Gewebe ersetzt wird. Dies resultiert in einem Funktionsverlust der Hepatozyten und Veränderungen des Blutflusses.

Die Inzidenz der Leberzirrhose beträgt ca. 200-300/100.000 pro Jahr, Männer sind häufiger als Frauen betroffen (Classen, M. et al. 2004).

Zu den häufigsten Ursachen der Leberzirrhose zählen Alkoholabusus und Virushepatitiden. Seltener Ursachen der Leberzirrhose sind autoimmune Erkrankungen (z. B. Primär biliäre Zirrhose), Gallenwegs-Erkrankungen (z. B. Primär sklerosierende Cholangitis), vaskuläre Lebererkrankungen (z. B. Budd-Chiari-Syndrom) und Stoffwechselerkrankungen (z. B. Hämochromatose) (Classen, M. et al. 2004).

Die wichtigsten Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen mit Angaben zur Prävalenz sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Komplikationen	Prävalenz (laut Literaturangaben)
Hepatogener Diabetes	20-30 % ( Petrides, A. S. et al. 1999)
Minimale hepatische Enzephalopathie	60-80 % ( Bajaj, J. S. et al. 2010)
Aszites	50 % ( Dancygier, Henryk et al. 2003),
Portale Hypertension	> 60 % ( Fauci et al. 2009)
- Ösophagusvarizen	55 % ( Kovalak, M. et al. 2007)
Hepatorenales Syndrom *	10 % (Fauci et al. 2009)
Malnutrition Δ	80-100 % ( Matos, C. et al. 2002)
HCC #	7 % (Fattovich, G. et al. 1997)
Hepatopulmonales Syndrom	4-32 % ( Schenk, P. et al. 2003)

**Tabelle 1: Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen**

**Quelle: Gundling, F. et al. 2009b**

\* bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder akutem Leberversagen

# 5-Jahres-Risiko bei Patienten mit HCV-induzierter Leberzirrhose

Δ Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (> Child A) die auf eine Lebertransplantation warten

## **1.2 Hepatogener Diabetes (HD)**

### ***1.2.1 Definition des hepatogenen Diabetes***

Sowohl Diabetes mellitus als auch Glukoseintoleranz treten häufig bei Patienten mit Leberzirrhose auf. In circa zwei Drittel der Fälle geht die Lebererkrankung der Glukosestoffwechselstörung voraus (Siegel E. G. et al. 1999). Anders als beim Diabetes mellitus Typ I existiert kein spezifischer genetischer oder biochemischer Marker, um einen hepatogenen Diabetes von Diabetesformen anderer Ätiologie abzugrenzen. Wegweisend für die Diagnose ist daher die klinische Anamnese (Gundling, F. et al. 2013b). Im Unterschied zum Diabetes mellitus Typ 2 haben sowohl eine genetische Prädisposition als auch eine positive Familienanamnese keinen Einfluss auf die Entstehung eines hepatogenen Diabetes. Die Glukosestoffwechselstörung entwickelt sich erst auf dem Boden einer Leberzirrhose (Vidal, J. et al. 1994).

In der klinischen Praxis werden Frühsymptome des Diabetes, wie zum Beispiel Polyurie oder erhöhte Infektanfälligkeit oft als Komplikationen im Rahmen der Leberzirrhose fehlinterpretiert. Somit kann sich die Diagnostik bzw. die Therapie des Diabetes verzögern.

Grundsätzlich unterscheidet sich die Therapie des hepatogen Diabetes nicht wesentlich von der Therapie anderer Diabetesformen bei Patienten mit Leberzirrhose. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen einem Diabetes mellitus Typ 2 oder einem hepatogenen Diabetes ist in der Praxis oftmals nicht möglich (Gundling, F. et al. 2013b).

### ***1.2.2 Prävalenz des hepatogenen Diabetes***

Die Prävalenz der Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten mit Leberzirrhose ist sehr hoch. Eine Glukoseintoleranz wird bei circa 80 % aller Patienten mit Leberzirrhose beschrieben (Siegel, E. G. et al. 1999). Ein Diabetes mellitus kann bei ca. 20-30 % aller Patienten mit Leberzirrhose diagnostiziert werden (Megyesi, C. et al. 1967), (Petrides, A. S. et al. 1999). Im Vergleich dazu beträgt die Prävalenz des Diabetes mellitus in der Gesamtbevölkerung von Deutschland lediglich 7,6 Prozent (Fauci et al. 2009).

### ***1.2.3 Der hepatogene Diabetes im historischen Kontext***

Der Terminus des „Leberdiabetes“ wurde 1898 von dem Internisten Bernhard Naunyn geprägt (Naunyn, B. et al. 1898). Diesem fiel auf, dass ein Drittel seiner Patienten mit Leberzirrhose ebenfalls an Diabetes mellitus erkrankt waren. Aufgrund der zentralen Rolle der Leber im Kohlenhydratstoffwechsel hielt er einen Zusammenhang zwischen der Leberfunktionsstörung und der diabetischen Stoffwechsellage für wahrscheinlich (Siegel, E. et al. (1999).

Diese Hypothese wurde 1971 durch den Endokrinologen Werner Creutzfeld bestätigt, der beweisen konnte, dass der Diabetes mellitus pathophysiologisch häufig als Folge der chronischen Lebererkrankung auftritt (Creutzfeldt, W. et al. 1971).

In verschiedenen Studien ließ sich zudem eine Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage nach orthotoper Lebertransplantation beobachten (Merli, M. et al. 1999, Perseghini, G. et al. (2000).



### 1.2.4 Pathophysiologie

Abbildung 1 zeigt die pathophysiologischen Ursachen der Glukosestoffwechselstörungen bei Leberzirrhose.

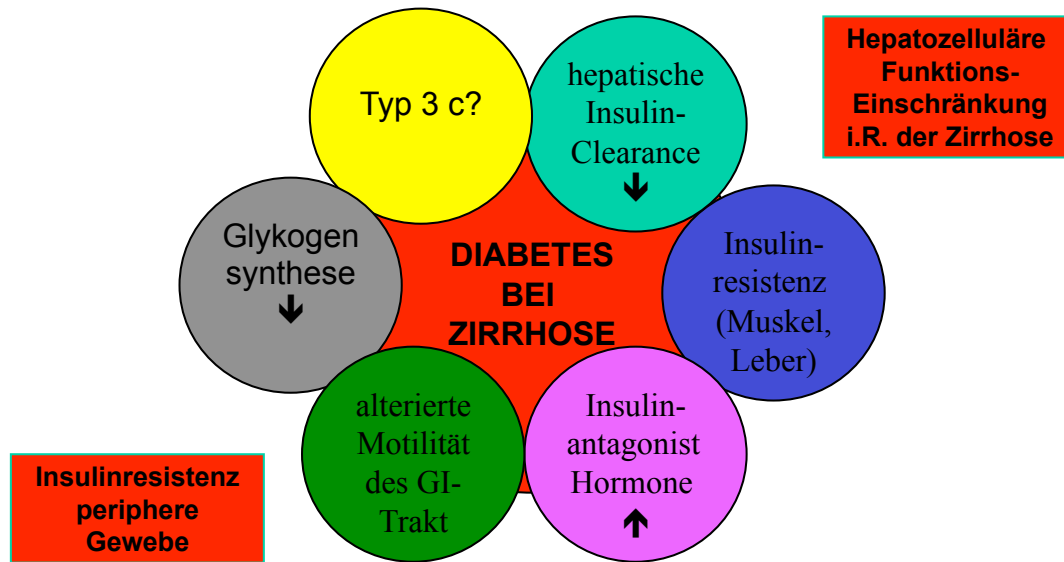


Abbildung 1: Pathophysiologische Ursachen der Glukosestoffwechselstörungen bei Leberzirrhose (modifiziert nach Garcia-Compean, D. et al. 2009)

Die beiden wesentlichen Faktoren, die zur Entstehung der diabetischen Stoffwechsellage beitragen sind die hepatozelluläre Funktionseinschränkung im Rahmen der Leberzirrhose und die Insulinresistenz des peripheren Gewebes. Da in der Leber sowohl die Glukoneogenese als auch die Glykogensynthese stattfinden, stellt sie ein entscheidendes Organ im Glukosestoffwechsel dar (Gundling, F. et al. 2013b).

Durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen wird die Entstehung des hepatogenen Diabetes begünstigt. Zu diesen Mechanismen gehören Störungen der gastrointestinalen Motilität, das verstärkte Vorkommen Insulin-antagonistischer Hormone (z. B. endogene Katecholamine) (Krauns, P. et al. 1985), (Siegel, E. G. et al 1999), eine verminderte Glykogensynthese sowie toxische Auswirkungen auf das endokrine Pankreas im Rahmen einer chronischen Alkoholkrankheit (Wei, M. et al. 2000).

Jeder diese Faktoren begünstigt das Auftreten einer Hyperglykämie, welche reaktiv

zu einer Hyperinsulinämie führt. Im Rahmen der Hyperinsulinämie entsteht eine Downregulation der Insulinrezeptoren und somit letztlich eine Insulinresistenz des peripheren Gewebes. Sobald die  $\beta$ -Zellen im Pankreas die Insulinresistenz nicht mehr durch eine gesteigerte Insulinsekretion kompensieren können, entsteht eine pathologische Glukosetoleranz und bei zunehmendem Verlust der Insulinsekretion ein manifester Diabetes mellitus (Siegel, E. G. et al. 1999).

### **1.2.5 Hepatogener Diabetes versus Diabetes mellitus Typ II**

Die zum hepatogenen Diabetes führenden metabolischen Veränderungen sind mit denen des Diabetes mellitus Typ II vor allem in Bezug auf die Insulinsekretionsstörung und den zeitlichen Ablauf der Entwicklung der Insulinresistenz vergleichbar. Obwohl der hepatogene Diabetes und der Diabetes mellitus hinsichtlich der Pathophysiologie einige Parallelen aufweisen, gibt es doch bedeutsame Unterschiede in der klinischen Charakteristik und den Therapieempfehlungen (s. Tabelle 2).

1. Diagnostische Probleme (z. B. HbA1c)
2. Malnutrition häufig
3. Basismaßnahmen problematisch (z. B. Gewichtsreduktion)
4. Hypoglykämie häufig
5. Postprandiale Blutzuckerspitzen
4. Limitierte Therapiemöglichkeiten
5. Keine Leitlinien

**Tabelle 2: Klinische Charakteristika des hepatogenen Diabetes im Vergleich zum Diabetes mellitus Typ II**

**Quelle: Gundling, F. et al. 2010**

Erschwert wird die Diagnosestellung eines hepatogenen Diabetes durch die bei Diabetikern oftmals unauffälligen Nüchtern-Glukosespiegel im venösen Blut. Am besten geeignet als Screening-Untersuchung ist der oGTT. Dieser sollte bei jedem Patienten mit Leberzirrhose und Nachweis einer erhöhten Plasmaglukose (unabhängig von Mahlzeiten und Tageszeit) durchgeführt werden (Imano, E. et al 1999).

Weniger gut geeignet für die Diabetesdiagnostik beim hepatogenen Diabetes ist die Bestimmung des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert). Grund hierfür ist die bei

Patienten mit Leberzirrhose oftmals bestehende hohe Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen, welche einen falsch niedrigen HbA1c-Wert vortäuschen kann (Panzer, S. et al. 1982).

Die Körperkonstitution von Patienten mit hepatogenem Diabetes und Patienten mit Diabetes mellitus Typ II unterscheidet sich deutlich. Während Typ II Diabetiker oftmals adipös sind, sind Patienten mit hepatogenem Diabetes eher kachektisch. Grund hierfür ist vor allem die katabole Stoffwechsellage, die zu einem Abbau der Muskelmasse führt (Siegel, E. G. et al 1999). Dieser Umstand erschwert die Anwendung vieler therapeutischer Basismaßnahmen (z. B. Gewichtsreduktion oder vermehrte körperliche Aktivität). Eine hypokalorische Diät kann sogar zu einer erhöhten Mortalität führen (Mendenhall, C. L. 1993). Daher sollte bei sehr kachektischen Patienten eine Zusatzernährung erwogen werden, die eine erhöhte Zufuhr von Proteinen und Kalorien beinhaltet (Gundling, F. et a. 2009b).

Das Risiko für die Entstehung einer Hypoglykämie ist bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes deutlich höher als bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Grund hierfür sind die reduzierten Glykogenspeicher in der Leber, die verminderte Glukoneogenese und die katabole Stoffwechsellage der Patienten (Petrides, A. S. 1994). Ein protrahierter Alkoholabusus steigert das Hypoglykämie-Risiko zusätzlich (Fauci et al. 2009).

Grundsätzlich scheint eine prandiale antidiabetische Therapie aufgrund der vor allem postprandial auftretenden Blutzuckerspitzen bei Patienten mit hepatogenem Diabetes sinnvoll zu sein (Gundling, F. et al 2010).

Hinsichtlich der antidiabetischen Therapie bei Patienten mit hepatogenem Diabetes ist außerdem zu berücksichtigen, dass viele orale Antidiabetika aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit Leberzirrhose als kontraindiziert gelten (Murphy, E. J. et al 2000). Zum jetzigen Zeitpunkt existieren anders als beim Diabetes mellitus Typ II keine offiziellen Leitlinien zur Therapie des hepatogenen Diabetes.

### **1.2.6 Prognostische Bedeutung des hepatogenen Diabetes**

In Anbetracht der zahlreichen Komplikationen, die im Rahmen einer Leberzirrhose auftreten können (z. B. hepatische Enzephalopathie oder Ösophagusvarizenblutungen) wird die Bedeutung des hepatogenen Diabetes oftmals unterschätzt. Grund hierfür sind die relativ niedrige Rate diabetischer Spätschäden sowie die niedrige Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes. Die bei Patienten mit Leberzirrhose häufig bestehende Hypotonie-Neigung scheint sich protektiv auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen auszuwirken (Marchesini, G. et al. 1999), (Vidal, J. et al. 1994).

Allerdings hat der hepatogene Diabetes eine prognostische Bedeutung für die Häufigkeit Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen sowie die Überlebenszeit (Imano, E. et al. 1999).

Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes ein deutlich höheres Risiko für die Entstehung bakterieller Infektionen (Wyke, R. et al. 1987) und gastrointestinaler Blutungen haben (Nishida, T. et al. 2006). Des Weiteren treten in dieser Patientenpopulation frühzeitigere und schwerwiegendere Manifestationen einer HE auf (Sigal, S. H. et al. 2006). Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Inzidenz eines HCC bei Patienten mit hepatogenem Diabetes deutlich erhöht (El-Serag, H. B. et al. 2004), (La Vecchia, C. et al. 1997). Das Risiko für postoperative Morbidität und postoperative Dekompensation nach partieller Hepatektomie ist ebenfalls erhöht (Huo, T. I. et al. 2003).

### **1.2.7 Therapie**

#### **1.2.7.1 Ernährungstherapie**

Da bei Patienten mit Leberzirrhose häufig eine katabole Stoffwechsellage besteht, ist der Konsum von mehreren kleinen und über den Tag verteilten Mahlzeiten zu empfehlen (Gundling, F. et al. 2007). Da aufgrund der reduzierten Glykogenspeicher und der eingeschränkten Glukoneogenese ein erhöhtes Risiko nächtlicher Hypoglykämien besteht, hat sich die Einnahme einer kohlenhydratreichen Spätmahlzeit als vorteilhaft erwiesen (Gundling, F. et al. 2009a). Eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit bei Patienten mit Leberzirrhose hat zudem einen positiven Effekt auf den Ener-

giehaushalt sowie eine bereits bestehende Glukoseintoleranz (Yamanaka-Okumura, H. et al. 2006).

Grundsätzlich sollte bei der Ernährung auf eine ausreichende Proteinzufuhr geachtet werden. Eine Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg/KG/Tag darf nicht unterschritten werden. Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGE) sowie der European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) wird eine Eiweißzufuhr von 1,2 – 1,5 g Protein/kg KG/Tag empfohlen. Sollte bereits eine ausgeprägte Proteinmalnutrition vorliegen, muss die Eiweißzufuhr ggf. auf 1,5 g/kg KG/d gesteigert werden, um so eine anabole Stoffwechselsituation zu erzielen (Gundling, F. et al. 2009b, Plauth, M. et al. 2006).

#### 1.2.7.2 Pharmakologische Therapie

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der antidiabetischen Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes befasst haben (Gentile, S. et al. 2001). Eine suffiziente antidiabetische Therapie sollte daher besonders das Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Antidiabetika und die verschiedenen Kontraindikationen berücksichtigen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass sich die Leberfunktion im Rahmen einer Dekompensation akut verschlechtern kann und sich somit auch die Halbwertszeit der Antidiabetika verlängern kann. Daher sollten bevorzugt Präparate mit kurzer Wirkdauer eingesetzt werden (Siegel, E. G. et al. 2001), (Gundling, F. et al. 2013b).

Grundsätzlich sollte bei der Therapie des Diabetes mellitus immer auch das Stadium der Leberzirrhose und die damit verbundene Lebenserwartung in Betracht gezogen werden. Bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit reduzierter Lebenserwartung scheint eine pragmatische antidiabetische Therapie, die vor allem das Ziel hat, Therapie bedingte Hypoglykämien zu vermeiden, sinnvoll zu sein (Gundling, F. et al. 2013b, Siegel, E. G. et al. 1999).

#### **Orale Antidiabetika (OAD)**

OAD sind aufgrund ihrer oftmals rein hepatischen Clearance bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes nur bedingt einsetzbar. Wegen der reduzierten Leberfunktion werden die OAD nur langsam abgebaut. Damit steigt die Gefahr einer hypoglykämischen Entgleisung. Besonders gilt dies für Sulfonylharnstoffe, die eine relativ lange Halbwertszeit haben und über die Leber metabolisiert

werden (Gundling, F. et al. 2009a). Außerdem konnten bei Patienten mit Leberzirrhose nach Einnahme bestimmter Sulfonylharnstoffe, z.B. Glibenclamid, hämodynamische Veränderungen wie z. B. eine Reduktion des Herzindex beobachtet werden (Moreau, R. et al. 2001).

Besser geeignet für die Therapie des hepatogenen Diabetes sind die Glinide, die zwar eine ähnliche Wirkung wie die SH, aber eine kürzere Halbwertszeit haben. Somit ist die Gefahr von Hypoglykämien wesentlich geringer als bei den SH (Siegel, E. G. et al. 1999).

Lange Zeit galten Biguanide bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose aufgrund des erhöhten Laktatazidose-Risikos als kontraindiziert (Karow, Th. Et al. 2008). Allerdings scheint bei kompensierter Zirrhose und guter Compliance die Anwendung von Metformin sicher zu sein (Donadon, V. et al. 2010).

Insulinsensitizer (PPAR- $\gamma$ -Agonisten, Glitazone: Pioglitazon, Rosiglitazon) sind bei Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, da unter Therapie eine hepatozelluläre Dysfunktion auftreten kann (Karow, Th. et al. 2008). Die Vorläufersubstanz Troglitazon wurde nach rezidivierenden hepatotoxischen Ereignissen vom Markt genommen (Murphy, E. J. et al. 2000).

Günstiger sind  $\alpha$ -Glukosidaseinhibitoren, die zu einer verzögerten Glukoseresorption mit geringeren postprandialen Blutzuckerspitzen führen. Glukosidasehemmer verursachen keine hepatotoxischen Nebenwirkungen, und sind daher für Patienten mit Leberzirrhose prinzipiell gut geeignet (Gentile, S. et al. 1997). Zudem hat Acarbose offenbar einen positiven Effekt auf den Verlauf der hepatischen Enzephalopathie (Gentile, S. et al. 2001). Die häufigsten Nebenwirkungen der  $\alpha$ -Glukosidaseinhibitoren sind meteoristische Beschwerden und Bauchschmerzen (Karow, Th. et al. 2008). Da Patienten mit Leberzirrhose oftmals unter gastrointestinalen Beschwerden leiden (z. B. im Rahmen eine portal-hypertensiven Gastropathie), erhöht sich die Nebenwirkungsrate der  $\alpha$ -Glukosidaseinhibitoren. Aufgrund dessen ist auch diese Substanzgruppe keine ideale Medikation bei Patienten mit Leberzirrhose. Zudem haben die  $\alpha$ -Glukosidaseinhibitoren im Vergleich mit Biguaniden und SH eine schwächere antihyperglykämische Potenz (Holman, R. R. et al. 1999).

Inkretin-Mimetika wie DPP4-Hemmer oder GLP1-Analoga scheinen sich bei gleichzeitig vorhandener Leberzirrhose als vielversprechende Substanzgruppe zu etablieren. Der Vorteil beider Präparate ist die überwiegend renale Eliminierung. Somit ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht notwendig. Da Inkretine nur bei hohen Glukosespiegeln wirksam werden, besteht zudem nur eine geringe Hypoglykämiegefahr (Karow, Th. et al. 2008).

### **Insulintherapie**

Da sich die Therapie mit OAD bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen kompliziert gestaltet sollte schon frühzeitig eine prandiale Insulintherapie erwogen werden. Der Vorteil der hierbei eingesetzten kurzwirksamen Insulinen ist die kurze Wirkdauer und die damit verbundene geringere Hypoglykämie-Gefahr. Zudem bessert sich durch dieses Therapieregime die postprandiale Hyperglykämie (Siegel, E. G. et al. 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich vor allem kurzwirksame Insuline, Inkretinmimetika und DPP-4-Inhibitoren für die Therapie des hepatogenen Diabetes eignen, während der Einsatz von SH und Glitazonen aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils - wenn möglich - vermieden werden sollte.

## 2 Ziele der Arbeit

1. Im Vergleich mit anderen Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen wie z. B. der hepatischen Enzephalopathie scheint die Bedeutung der Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten mit Leberzirrhose im klinischen Alltag häufig unterschätzt zu werden. Zur Objektivierung dieser Hypothese führten wir eine Umfrage bei den Mitgliedern der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. durch. Die Mitglieder dieses Vereins machten mittels eines standardisierten Fragebogens Angaben zu erwarteten Prävalenz von Störungen des Glukosemetabolismus bei Patienten mit Leberzirrhose.
2. Studien zur Auswirkung einer diabetischen Stoffwechsellage auf die Häufigkeit typischer Zirrhose-assoziiierter Komplikationen sowie Diabetes-assoziiierter Folgeerkrankungen bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind selten. Insbesondere gibt es keine Untersuchungen die belegen, in wie weit sich die glykämische Kontrolle, gemessen durch den HbA1c-Wert, auf die Prävalenz der oben genannten Erkrankungen auswirkt. Ebenso gibt es wenige klinische Studien, die sich mit der antidiabetischen Medikation bei Patienten mit Zirrhose und assoziiertem Diabetes befassen. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war eine Analyse typischer Zirrhose-assoziiierter Erkrankungen sowie Diabetes-assoziiierter mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei einem großen Kollektiv von Patienten mit Leberzirrhose mit (n=87) und ohne (n=198) Diabetes mellitus.



### 3 Methoden

#### 3.1 Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.

Um die geschätzte Relevanz des gestörten Glukosestoffwechsels bei den zuständigen ärztlichen Kollegen einordnen zu können, wurde bei einem Expertenkollektiv, welches sich größtenteils aus Gastroenterologen und Hepatologen zusammensetzte, die Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen wie IGT und Diabetes mellitus bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, gemäß Angaben der medizinischen Fachliteratur, mittels eines standardisierten Fragebogens abgefragt. Bei dem Expertenkollektiv handelte es sich um die derzeit ca. 600 Mitglieder der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. Diese sind als Fachärzte sowohl in der Klinik (ca. 85 %) als auch in der Praxis tätig (ca. 15 %). Ziel des Verbandes sind regelmäßige Veranstaltungen von Tagungen, durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Gastroenterologie und Viszeralchirurgie dem in der Klinik und Praxis tätigen Arzt vermittelt werden sollen ([www.gfgb.org](http://www.gfgb.org)).

Der Fragebogen umfasste Multiple-Choice-Fragen zur erwarteten Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen wie IGT und Diabetes bei Patienten mit Leberzirrhose. Es war jeweils eine Antwort auszuwählen (Single-Choice).

1.) Wie viele Ihrer Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (CHILD B und C) leiden Ihrer Meinung nach an einer gestörten Glukosetoleranz?

(korrekte Antwort: > 50 %)

A) < 10 %    B) < 50 %    C) > 50 %

2.) Wie viele Ihrer Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (CHILD B und C) leiden Ihrer Meinung nach an einem Diabetes?

(korrekte Antwort: 15-30 %)

A) < 10 %    B) 15-30 %    C) > 50 %

Die richtige Antwort musste aus mehreren Antworten im Sinne eines Multiple Choice Systems gewählt werden. Die Antwortbögen wurden anonym zurück geschickt und mit Hilfe deskriptiver Statistik analysiert.

### **3.2 Patientenpopulation**

Retrospektiv wurden die Daten von Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitig bestehendem Diabetes ausgewertet. Diese Unterlagen wurden mit den Daten von Patienten verglichen, die an Leberzirrhose, aber nicht an Diabetes erkrankt waren. Die beiden Studienpopulationen befanden sich innerhalb des Zeitraums vom Januar 2005 bis Mai 2008 stationär im Städtischen Klinikum Bogenhausen. Das Klinikum Bogenhausen ist ein Krankenhaus der dritten Versorgungsstufe (Maximalversorgung) und akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München.

Während dieses Zeitraumes wurden insgesamt 285 Patienten mit Leberzirrhose im Krankenhaus therapiert. Bei 87 Patienten wurde zusätzlich ein hepatogener Diabetes diagnostiziert (siehe Tabelle 7). Bei Patienten, die innerhalb des oben genannten Zeitraums mehrmals stationär aufgenommen wurden, wurde jeweils nur der erste Krankenhausaufenthalt analysiert.

### **3.3 Retrospektive Analyse der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne hepatogenem Diabetes**

Das Patientenkollektiv bestehend aus Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes wurde auf das Auftreten von Diabetes-assoziierten mikrovaskulären Komplikationen (diabetische Polyneuropathie, Nephropathie und Retinopathie), Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen (Aszites, portale Hypertension, HE, HCC) und relevanten kardiovaskulären Komorbiditäten (KHK, Apoplex, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie) untersucht. Des Weiteren wurde Alkoholkonsum, Compliance, Familienanamnese für Diabetes und die bestehende antidiabetische Medikation analysiert. Als Kontrollgruppe fungierten Patienten mit Leberzirrhose ohne begleitendem Diabetes.

Um eine mögliche Assoziation zwischen der Stoffwechseleinstellung des Diabetes und dem Auftreten von Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen sowie mikro- und

makroangiopathischen Veränderungen festzustellen, untersuchten wir Patienten mit suffizienter und insuffizienter Stoffwechseleinstellung im Hinblick auf das Auftreten dieser Komplikationen.

### 3.4 Diagnostik des hepatogenen Diabetes

Die Patienten wurden als Diabetiker klassifiziert, wenn eine antidiabetische Medikation bestand und/oder der Diabetes in der Diagnoseliste vermerkt war.

An dieser Stelle sei erneut darauf hingewiesen, dass keine biochemischen oder molekularen Marker existieren, die eine eindeutige Unterscheidung zwischen HD und Diabetes mellitus Typ II ermöglichen. Die Diagnose des HD kann definitionsgemäß gestellt werden, wenn die diabetische Stoffwechsellage erst nach der Diagnose der Leberzirrhose auftritt und keine familiäre oder genetische Prädisposition für einen Diabetes mellitus Typ II bestehen. Nach diesen Kriterien lag bei den untersuchten Patienten ein HD vor.

Um beurteilen zu können, ob der Diabetes entgleist oder nicht-entgleist war, wurden analog zur Diagnostik des Diabetes mellitus Typ II folgende Laborparameter eingesetzt (siehe Tabelle 3):

- HbA1c-Wert
- Maximaler Glukosewert (präprandial oder postprandial), gemessen im Blutplasma

	<b>Suffizient eingestellter Diabetes</b>	<b>Insuffizient eingestellter Diabetes</b>
<b>HbA1c-Wert</b>	< 6,5 %	> 6,5 %
<b>Präprandiale Plasmaglukose (mg/dl)</b>	< 90-130 (5,0-7,2 mmol/l)	> 130 (> 7,2 mmol/l)
<b>Postprandiale Plasmaglukose (mg/dl)</b>	< 180 (< 10,0 mmol/l)	> 180 (> 10,0 mmol/l)

**Tabelle 3: Kriterien zur Beurteilung der Blutzuckereinstellung beim diabetischen Patienten**

**Quelle: American Diabetes Association 2011, Scherbaum, W. et al. 2005)**

Zusätzlich wurde die antidiabetische Therapie der Patienten untersucht. Bei der Insulintherapie wurde zwischen einer intensivierten und einer konventionellen

Therapie unterschieden. Bei der konventionellen Insulintherapie handelt es sich um eine Therapie mit einem Kombinationsinsulin, bestehend aus einem Normal- und einem Intermediärinsulin, welche zwei bis drei Mal pro Tag in einer festgelegten Dosierung verabreicht wird. Bei der intensivierten Therapie wird nach dem Basis-/Boluskonzept Insulin injiziert (Karow, Th. et al. 2008).

### 3.5 Diagnostik der Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie wurde durch einen Plasmaglukose-Spiegel von  $< 70$  mg/dl ( $< 3,9$  mmol/l) und eine auffällige klinische Untersuchung (z. B. Schwindel, Sehstörungen) diagnostiziert (Fauci et al. 2009).

### 3.6 Diagnostik und Stadieneinteilung der Leberzirrhose

Die Diagnose einer Leberzirrhose wurde anhand von klinischen, radiologischen, sonographischen, laborchemischen und histologischen Kriterien gestellt. Es wurde das gesamte ätiologische Spektrum der Leberzirrhose in die Studie aufgenommen. Mit Hilfe des Child-Pugh-Scores wurden die Patienten abhängig vom Schweregrad ihrer Symptome in verschiedene Stadien eingeteilt (siehe Tabelle 4).

Faktor	Einheiten	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumbilirubin	mg/dl	$< 2,0$	2,0-3,0	$> 3,0$
Serumalbumin	g/dl	$> 3,5$	3,0-3,5	$< 3,0$
Prothrombinzeit	Um x Sekunden verlängert	0-4	4-6	$> 6$
	INR	$< 1,7$	1,7-2,3	$> 2,3$
Aszites		Nein	Einfach therapierbar	Schwierig therapierbar
HE		Keine	Minimal	Fortgeschritten

**Tabelle 4: Child-Pugh-Score zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose Child-A: 5-6 Punkte, Child-B: 7-9 Punkte, Child-C: 10-15 Punkte**

Quelle: Fauci et al. 2009

### 3.7 Diagnostik der Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen

Die beiden Studienpopulationen wurden anhand der Patientendaten auf das Auftreten von bestimmten Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen (Aszites, portale Hypertension, HE und HCC) untersucht. Aszites wurde durch klinische Untersuchung (Undulationsphänomen, Bauchumfangszunahme) und sonographische Untersuchung diagnostiziert (Fauci et al. 2009). Die Diagnose der portalen Hypertension wurde durch radiologische und sonographische Bildgebung gestellt (Fauci et al. 2009).

Basierend auf der klinischen Untersuchung (z. B. Flattertremor) (Fauci et al. 2009), erhöhten Ammoniakspiegeln (Fauci et al. 2009) sowie auffälligen neuropsychometrischen Tests (z. B. Zahlenverbindungstest) (Weissenborn, K. et al. 2001) wurde die hepatische Enzephalopathie (HE) diagnostiziert. Zur Stadieneinteilung der HE wurden die West-Haven-Kriterien angewandt (siehe Tabelle 5).

Grad	Kriterien
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- beeinträchtigte Fähigkeit zur Addition</li> <li>- Euphorie oder Angst</li> <li>- verkürzte Aufmerksamkeitsspanne</li> <li>- leichter Bewusstseinsverlust</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lethargie oder Apathie</li> <li>- minimale zeitliche oder örtliche Desorientiertheit</li> <li>- leichte Persönlichkeitsänderungen</li> <li>- unangemessenes Verhalten</li> <li>- beeinträchtigte Fähigkeit zur Subtraktion</li> </ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somnolenz bis Semistupor, aber Reaktion auf verbale Stimuli</li> <li>- Verwirrtheit</li> <li>- starke Desorientiertheit</li> </ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Koma</li> </ul>

**Tabelle 5: Stadieneinteilung der HE nach den West-Haven-Kriterien**

**Quelle: Ferenci, P. et al. 2002**

Das HCC wurde durch histologische Untersuchungen, Sonographie, CT- und MRT – Befunde diagnostiziert (Fauci et al. 2009).

### 3.8 Diagnostik der Diabetes-assoziierten mikrovaskulären Komplikationen

Die typischen Erkrankungen die durch mikroangiopathische Gefäßveränderungen entstehen, sind die diabetische Polyneuropathie, die diabetische Nephropathie und die diabetische Retinopathie. Diese Erkrankungen wurden mittels standardisierter Tests diagnostiziert. Die Neuropathie wurde durch neurologische, neurophysiologische und autonome Funktionstests (s. Tabelle 6), die Retinopathie durch ophtalmologische Untersuchungen (Augenhintergrunduntersuchung) (Fauci et al. 2009) und die Nephropathie durch Screeningtests auf Mikro- (Albuminausscheidung 20-299 mg/24 h) oder Makroalbuminurie (Albuminausscheidung > 300 mg/24 h) diagnostiziert (Dikow, R. et al. 2003, Haag, P. et al. 2005).

Neurologische Basisuntersuchung	Neurophysiologische Untersuchung	Autonome Funktionstests
Reflexstatus, Oberflächensensibilität, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Lagesinn, Vibrationssinn (Stimmgabel) Muskelatrophien, Muskelkraft, Fußinspektion	Nervenleitgeschwindigkeit, Nervenaktionspotentiale (Elektromyographie), Temperaturschwellenmessung (somato-sensible evozierte Potentiale)	Kardiale autonome Dysregulation (Herzfrequenzvariationsanalyse), Magenentleerung, Blasenentleerung, Orthostasetest

**Tabelle 6: Diagnostisches Vorgehen bei diabetischer Neuropathie**

Quelle: Classen, M. et al. 2004

### 3.9 Diagnostik der kardiovaskulären Komorbiditäten

Da kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK) oder der Apoplex zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen, wurde das Auftreten dieser Erkrankungen ebenfalls untersucht.

Diagnostiziert wurde die KHK durch klinische Untersuchung, Echokardiographie, Elektrokardiogramm (EKG) und Koronarangiographie (Classen, M. et al. 2004).

Die Diagnose des Apoplex wurde mit Hilfe der klinischen Untersuchung, der kranialen Computertomographie (CCT), der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Farbduplex-Sonographie gestellt (Classen, M. et al. 2004).

Die Arterielle Hypertonie wurde durch Blutdruckmessungen bestimmt (Gelegenheitsmessungen, 24-h-Blutdruckmessungen) (Herold, G. et al. 2008).

Zudem wurden laborchemische Untersuchungen der Blutfettwerte durchgeführt, da erhöhte Werte einen Risikofaktor für eine Arteriosklerose darstellen. Der Grenzwert für eine Hypercholesterinämie lag bei einem Gesamtcholesterinwert von 200 mg/dl (Herold, G. et al. 2008).

### **3.10 Diagnostik von Incompliance und Alkoholkonsum**

Incompliance manifestierte sich beispielsweise in der Weigerung eines Patienten, bestimmte Tabletten einzunehmen, an Untersuchungen teilzunehmen oder den Ratschlägen des behandelnden Arztes Folge zu leisten. Zudem wurde festgestellt ob die Patienten trotz Leberzirrhose weiterhin Alkohol konsumierten.

Da diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde, waren nicht immer alle Informationen zu einem Patienten vollständig vorhanden und bestimmte Fragestellungen wurden nicht bei jedem Patienten berücksichtigt. Wenn eine Erkrankung nicht erwähnt wurde und keine Hinweise für die Erkrankung vorlagen, wurde sie als nicht vorhanden klassifiziert.

## **4 Statistik**

### **4.1 Statistische Auswertung der Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.**

Die Häufigkeit der verschiedenen Antworten auf die Multiple-Choice-Fragen wurde bestimmt und an Hand von Graphiken dargestellt.

### **4.2 Statistische Auswertung der retrospektiven Datenerfassung**

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem statistischen Programmpaket PASW 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL. USA) durchgeführt. Zur Beschreibung von qualitativen, kategorialen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten errechnet. Zur Deskription von metrischen Variablen wurden Mittelwerte sowie die Spannweite der Daten, dargestellt als Minimum und Maximum, bestimmt. Zur graphischen Veranschaulichung der qualitativen Daten wurden je nach Intention der Abbildung die absoluten oder relativen beobachteten Häufigkeiten anhand von Säulendiagrammen dargestellt. Diese Diagramme wurden auch verwendet, um einen Häufigkeitsvergleich hinsichtlich des Auftretens bestimmter Zielmerkmale in verschiedenen Gruppen zu visualisieren.

Um Häufigkeiten des Auftretens verschiedener Begleiterkrankungen und Zirrhose- bzw. Diabetes-bedingter Komplikationen bei Zirrhosepatienten mit und ohne begleitendem Diabetes zu vergleichen, wurden logistische Regressionsmodelle mit den adjustierenden Variablen Alter, Geschlecht und Child-Stadium an die Daten angepasst. Dies war nötig, da sich die zu vergleichenden Gruppen (diabetische versus nicht-diabetische Patienten mit Leberzirrhose) in den entsprechenden Variablen teils stark unterschieden und somit ein Unterschied in der Auftrittshäufigkeit auch durch andere Faktoren als den Diabetes bedingt worden sein könnte. Durch die Aufnahme dieser Größen als adjustierende Variablen in das Regressionsmodell wurde ein bezüglich des Alters, des Geschlechts und des Schweregrades bereinigter Effekt des Diabetes geschätzt. Adjustierte Odds Ratios mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen wurden als Effektgrößen bestimmt.



Zum Vergleich binärer Zielgrößen zwischen diversen Untergruppen (z. B. Diabetiker mit suffizienter vs. Diabetiker mit insuffizienter glykämischen Kontrolle, Vergleich der Behandlungen) wurden exakte Tests nach Fisher durchgeführt.

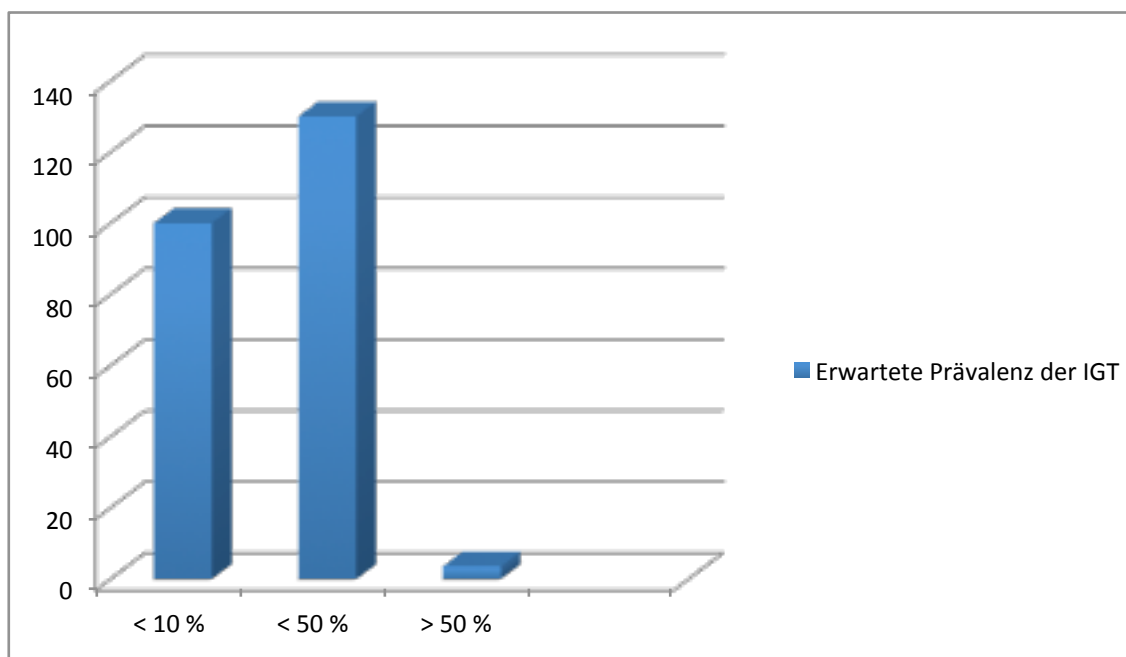
Alle statistischen Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt. Da es sich hierbei um eine explorative, retrospektive Studie handelt, wurde auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus hinsichtlich multipler Tests verzichtet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.

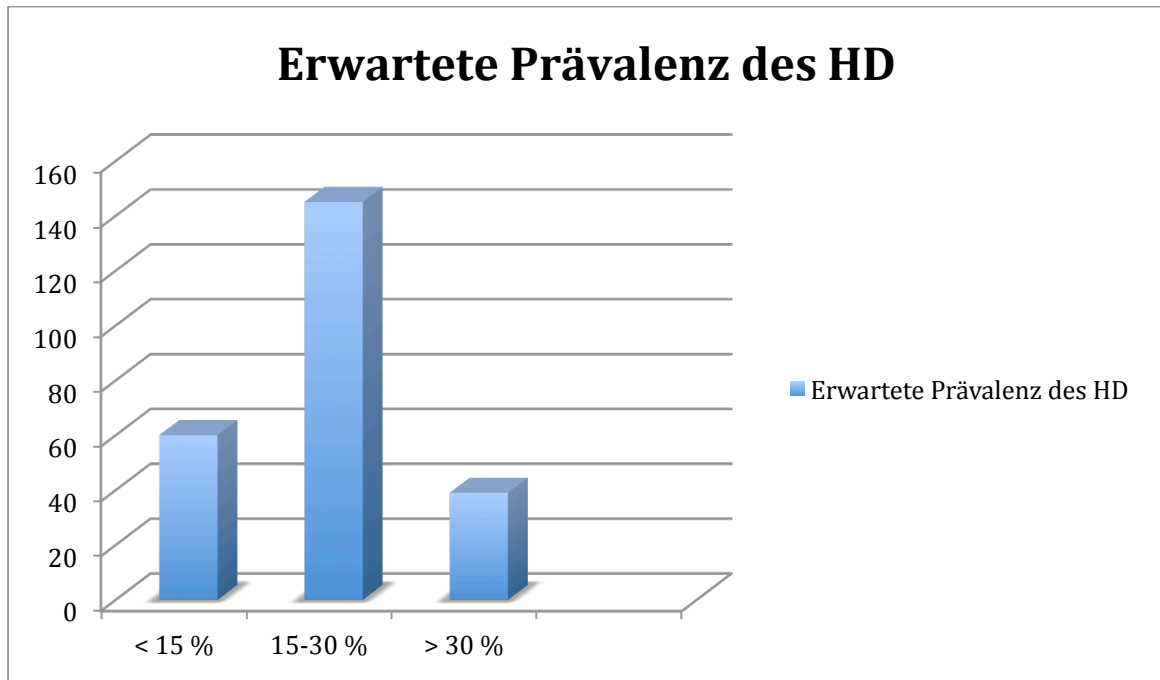
Insgesamt wurden 576 Fragebögen an die Mitglieder der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. verschickt. 253 (44,0 %) Fragebögen wurden beantwortet und zurückgeschickt. 53,6 % (128/253) der Befragten waren im Krankenhaus beschäftigt, 29,4 % (70/253) waren niedergelassen tätig und 17 % (41/253) befanden sich bereits im Ruhestand.

Gefragt wurde nach der erwarteten Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B und Child C). Nur 9,1 % (23/253) der Befragten waren in der Lage, die korrekte Prävalenz, gemäß aktueller Studienlage, anzugeben, während 90,9 % (230/253) die Prävalenz unterschätzten (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2: Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. : erwartete Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz (IGT) bei Patienten mit Leberzirrhose**

Die korrekte Prävalenz des hepato-genen Diabetes bei Patienten mit Leberzirrhose konnten 59,4 % (145/244) der Befragten richtig einschätzen. 24,5 % (60/244) unterschätzten, und 15,9 % (39/244) überschätzten die Prävalenz (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.: erwartete Prävalenz des hepatogenen Diabetes (HD) bei Patienten mit Leberzirrhose**

## 5.2 Retrospektive Untersuchung bezüglich klinischer Manifestationen und möglicher Therapieoptionen bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes

### 5.2.1 Klinische Charakteristika bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus

Tabelle 7 fasst die klinischen Charakteristika aller Patienten mit Leberzirrhose zusammen:

	Alle Patienten (n = 285)	Patienten ohne Diabetes (n = 198)	Patienten mit Diabetes (n = 87)	Suffiziente BZ- Einstellung (n = 25)	Insuffiziente BZ- Einstellung (n = 62)
<b>Geschlecht</b>	285 (100)	198 (100)	87 (100)	25 (100)	62 (100)
<b>Männer</b>	179 (62,8)	115 (58,1)	64 (73,6)	21 (84)	43 (69)
<b>Frauen</b>	106 (37,2)	83 (41,9)	23 (26,4)	4 (16)	19 (30,6)
<b>Durchschnittsalter (Spanne)</b>	63,4 (23-93)	61 (23-93)	69 (43-93)	69 (47-93)	69 (43-87)
<b>Ätiologie</b>					
<b>Alkoholabusus</b>	173 (60,7)	128 (64,6)	45 (51,7)	16 (64)	29 (46,8)
<b>Kryptogen</b>	40 (14)	14 (7,1)	26 (29,9)	7 (28)	19 (30,6)
<b>Hepatitis B</b>	7 (2,5)	3 (1,5)	4 (4,6)	1 (4)	3 (4,8)
<b>Hepatitis C</b>	27 (9,5)	20 (10,1)	7 (8)	0 (0)	7 (11,3)
<b>Andere Ursachen<sub>1</sub></b>	21 (7,4)	18 (9,1)	3 (3,4)	1 (4)	2 (3,2)
<b>Kombinierte Ursachen*</b>	17 (6)	15 (7,6)	2 (2,3)	0 (0)	2 (3,2)
<b>CP A</b>	113 (39,6)	73 (38,8)	40 (46)	9 (36)	31 (50)
<b>CP B</b>	100 (35,1)	62 (33)	38 (43,7)	13 (52)	25 (40,3)
<b>CP C</b>	62 (21,8)	53 (28,2)	9 (10,3)	3 (12)	6 (9,7)
<b>Unbekanntes Stadium</b>	10 (3,5)	10 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Fortgesetzter Alkohola- busus</b>	147 (51,6)	122 (61,6)	25 (28,7)	8 (32)	17 (27,4)
<b>Noncompliance</b>	112 (39,3)	76 (38,4)	36 (41,4)	8 (32)	28 (45,2)
<b>Compliance</b>	80 (28,1)	47 (23,7)	33 (37,9)	9 (36)	24 (38,7)
<b>Unbekannte Compliance</b>	93 (32,6)	75 (37,9)	18 (20,7)	8 (32)	10 (16,1)
<b>Aszites</b>	164 (57,5)	122 (61,6)	42 (48,3)	13 (52)	29 (46,8)
<b>Portale Hypertension</b>	181 (63,5)	129 (65,2)	52 (59,8)	15 (60)	37 (59,7)
<b>Hepatische Enzephalo- pathie</b>	73 (25,6)	41 (20,7)	32 (36,8)	7 (28)	25 (40,3)
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	44 (15,4)	28 (14,1)	16 (18,4)	4 (16)	12 (19,4)
<b>KHK/Apoplex</b>	52 (18,2)	21 (10,6)	31 (35,6)	9 (36)	22 (35,5)
<b>Arterielle Hypertension</b>	95 (33,3)	53 (26,8)	42 (48,3)	8 (32)	34 (54,8)
<b>Hypercholesterinämie</b>	32 (11,2)	17 (8,6)	15 (17,2)	1 (4)	14 (22,6)

**Tabelle 7: Klinische Charakteristika der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus, n (%)**

\*Primäre biliäre Zirrhose, (n = 10), Hämochromatose (n = 2), Autoimmunhepatitis (n = 7), chronische Rechtsherzschwäche (n = 3). Die Daten in Klammer sind in Prozent angegeben

Insgesamt befanden sich im Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose und begleitendem Diabetes 87 Patienten von denen 73,6 % (64/87) Männer und 26,4 % (23/87) Frauen waren. Das Durchschnittsalter lag in dieser Gruppe bei 69 Jahren (43 bis 93 Jahre).

Im Vergleich dazu befanden sich in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose ohne Diabetes 198 Patienten. 58,1 % (115/198) der Patienten waren männlichen Geschlechts und 41,9 % (83/198) weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag bei 61 Jahren (23-93).

Die Ätiologie der Leberzirrhose bei den Diabetikern setzte sich wie folgt zusammen: bei 51,7 % (45/87) lag ein Alkoholabusus der Leberzirrhose zu Grunde, bei 29,9 % (26/87) war die Ursache der Leberzirrhose kryptogen, bei 8,0 % (7/87) Patienten war die Ursache eine Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, bei 4,6 % (4/87) eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion, bei 3,4 % (3/87) bestanden andere Ursachen (Hämochromatose oder eine primär biliäre Zirrhose) und bei 2,3 % (2/87) der Patienten waren mehrere Ursachen für die Entstehung der Leberzirrhose verantwortlich.

Bei den Nicht-Diabetikern ergab sich folgende Aufteilung: bei 64,8 % (28/198) der Patienten war die Ursache der Leberzirrhose Alkoholabusus, bei 7,1 % (14/198) war die Ursache kryptogen, bei 10,1 % (20/198) bestand eine HCV-Infektion, bei 1,5 % (3/198) eine HBV-Infektion, bei 9,1 % (18/198) waren andere Ursachen (Hämochromatose, primär biliäre Zirrhose) für die Genese der Leberzirrhose verantwortlich und bei 7,6 % (15/198) waren mehrere Faktoren an der Entstehung der Leberzirrhose beteiligt.

Anhand der Child-Pugh-Klassifikation wurde die Leberzirrhose der Diabetiker in verschiedene Stadien eingeteilt. 46,0 % (40/87) befanden sich im Child-Stadium A, 43,7 % (38/87) im Child-Stadium B und 10,3 % (9/87) im Child-Stadium C.

Bei den Nicht-Diabetikern befanden sich 38,8 % (73/198) der Untersuchten im Child-A-, 33,0 % (62/198) im Child-B- und 28,2 % (53/198) im Child-C-Stadium.

Eine gute Compliance bestand bei 37,9 % (33/87) der Diabetiker, 41,4 % (36/87) waren inkompliant. Bei 20,7 % (18/87) Patienten war eine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen nicht möglich.

Bei den Nicht-Diabetikern waren 23,7 % (47/198) der Patienten compliant und 38,4 % (76/198) inkompliant. Bei 37,9 % (75/198) ließ sich keine Aussage bezüglich der Compliance treffen.

Ein Alkoholmissbrauch bestand bei 28,7 % (25/87) der Diabetiker und bei 61,6 % (122/187) der Nicht-Diabetiker.

### **5.2.2 Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes**

Tabelle 7 zeigt die klinischen Charakteristika der beiden Patientengruppen.

Bei der Mehrheit der Patienten, nämlich 71,2 % (62/87), bestand eine insuffiziente, bei 28,7 % (25/87) der Patienten eine suffiziente Blutzucker-Einstellung.

In beiden Patientenkollektiven lag das Durchschnittsalter bei 69 Jahren. In der Gruppe der insuffizient eingestellten Patienten bestand eine Altersspannweite von 47 bis 93 Jahren, in der Gruppe der suffizient eingestellten Patienten lag diese zwischen 43 und 87 Jahren.

In beiden Kollektiven waren mehr Männer als Frauen vertreten: in der Gruppe der Patienten mit insuffizienter glykämischer Kontrolle waren 69,4 % (43/62) Männer und 30,6 % (19/62) Frauen, bei den Patienten mit suffizienter glykämischer Kontrolle waren 84,0 % (21/25) Männer und 16,0 % (4/21) Frauen.

Die Genese der Leberzirrhose setzte sich bei den schlecht eingestellten Diabetikern folgendermaßen zusammen: bei 46,8 % (29/62) der Patienten war ein Alkoholmissbrauch für die Entstehung der Leberzirrhose verantwortlich, bei 30,6 % (19/62) war die Ursache der Leberzirrhose kryptogen, bei 11,3 % (7/62) bestand eine HCV-

Infektion, bei 4,8 % (3/62) eine HBV-Infektion, bei 3,2 % (2/62) der Patienten war die Leberzirrhose durch andere Krankheiten bedingt (Autoimmunhepatitis und Hämochromatose), und bei weiteren 3,2 % (2/62) waren mehrere Ursachen an der Genese der Leberzirrhose beteiligt.

In der Gruppe der suffizient eingestellten Patienten war die Ursache der Leberzirrhose bei 64,0 % (16/25) der Untersuchten Alkoholabusus, bei 28,0 % (7/25) war die Genese kryptogen, bei 4,0 % (1/25) der Patienten war eine HBV-Infektion und bei 4,0 % (1/25) der Patienten war eine Hämochromatose für die Entstehung der Leberzirrhose verantwortlich.

Mit Hilfe der Child-Pugh-Klassifikation wurde die Leberzirrhose in verschiedene Stadien eingeteilt. Bei den insuffizient eingestellten Diabetikern befanden sich 50,0 % (31/62) im Child-Stadium A, 40,3 % (25/62) im Child-Stadium B und 9,7 % (6/62) im Child-Stadium C.

Bei den suffizient eingestellten Diabetikern befanden sich 36,0 % (9/25) im Child-Stadium A, 52,0 % (13/25) im Child-Stadium B und 12,0 % (3/25) im Child-Stadium C.

Ein Alkoholabusus bestand in der Gruppe der insuffizient eingestellten Leberzirrhotiker bei 27,4 % (17/62) der Patienten, bei 72,6 % (45/62) bestand ein unauffälliger Alkoholkonsum.

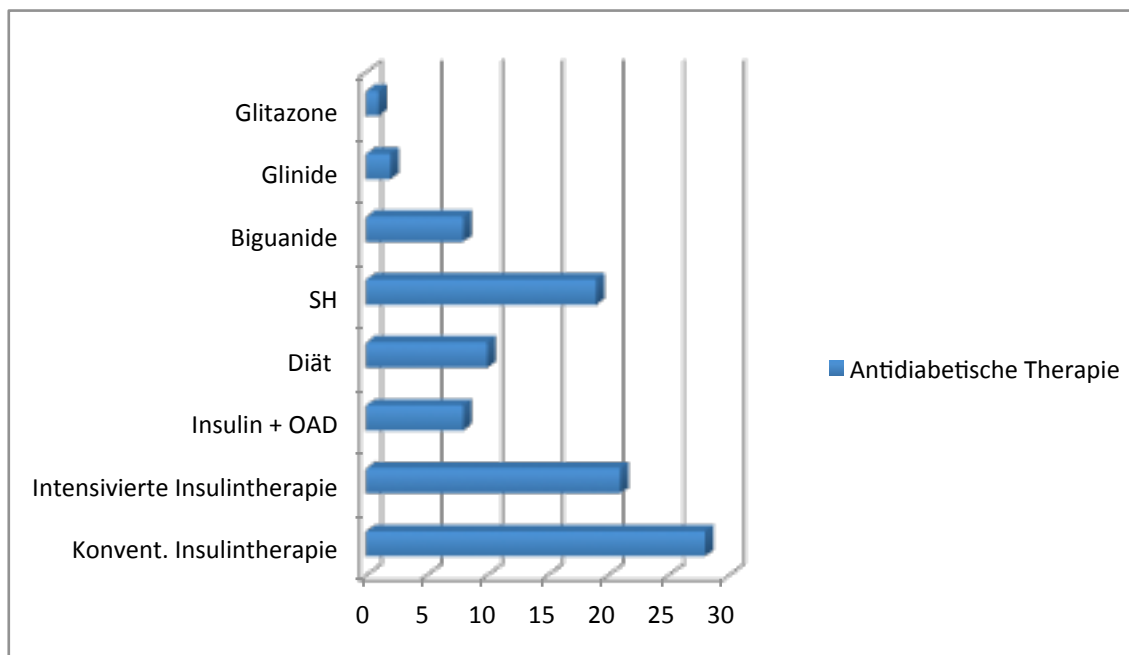
In der Vergleichsgruppe konnte bei 32,0 % (8/25) der Patienten ein Alkoholabusus festgestellt werden, bei 68,0 % (17/25) der Untersuchten bestand kein Alkoholmissbrauch.

38,7 % (24) der Patienten mit insuffizienter glykämischer Kontrolle waren compliant, 45,2 % (28/62) wurden als in compliant beschrieben. Bei 16,1 % (10/62) war eine Zuordnung nicht möglich.

Im Vergleich dazu waren 36,0 % (9/25) der suffizient eingestellten Diabetiker compliant und 32,0 % (8/25) inkompliant. Bei 32,0 % (8/25) konnte die Compliance nicht beurteilt werden.

### 5.3 Therapie des hepatogenen Diabetes

Abbildung 4 zeigt die eingesetzten Therapieverfahren:



**Abbildung 4: Antidiabetische Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes**

(SH = Sulfonylharnstoff, OAD = orale Antidiabetika)

Die Therapie des hepatogenen Diabetes bestand bei 56,3 % (49/87) der Patienten in einer Insulintherapie. Bei der Insulintherapie kamen sowohl konventionelle als auch intensivierete Therapieverfahren zum Einsatz. 57,1 % (28/49) der Patienten wurden mit einer konventionellen Therapie behandelt und 42,9 % (21/49) mit einer intensivierten Therapie. 9,2 % (8/87) der Patienten wurden mit einer Kombination aus Insulin und OAD therapiert. Bei 23,0 % (20/87) der Untersuchten wurden OAD angewendet und bei 11,5 % (10/87) der Patienten bestand die Therapie lediglich in der Einhaltung einer Diät.



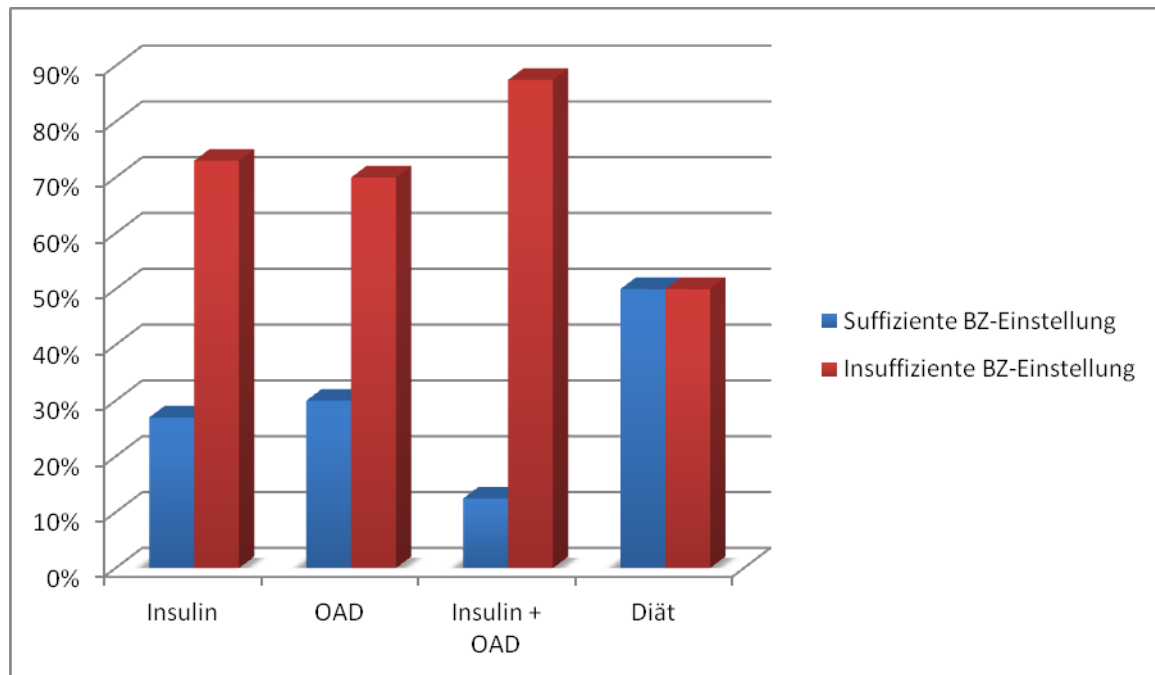
21,8 % (19/87) der Patienten die mit OAD therapiert wurden erhielten Sulfonylharnstoffe (15 als Monotherapie, einer in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, und 3 in Kombination mit Insulin), 9,2 % (8/87) der Patienten wurden mit Biguaniden therapiert (einer als Monotherapie, 5 in Kombination mit Insulin, einer in Kombination mit einem Glinid und einer in Kombination mit einem Glitazon) und 2,3 % (2/87) der Patienten wurden mit Gliniden behandelt (einer als Monotherapie und einer in Kombination mit Metformin).

Insgesamt wurden 39,1 % (34/87) der Patienten mit Medikamenten therapiert die bei Leberzirrhose auf Grund ihrer Nebenwirkungen (u. a. Laktatazidose, Hypoglykämie) formal als kontraindiziert gelten: 9,2 % (8/87) der Patienten mit Biguaniden, 21,8 % (19/87) mit SH, 1,2 % (1/87) mit einem Glitazon und 8 % (6/87) mit einem langwirksamen Insulin.

Eine hypoglykämische Episode wurde bei 12,6 % (11/87) der Patienten dokumentiert. Besonders häufig trat diese bei Patienten auf, die mit lang wirksamem Insulin und/oder SH behandelt worden oder sich in einem fortgeschritten Stadium der Leberzirrhose befanden (> Child A).

#### 5.4 Blutzucker-Einstellung bei Patienten mit Diabetes unter antidiabetischer Therapie und in Abhängigkeit des Childstadiums

Abbildung 5 und Tabelle 8 geben einen Überblick über die BZ-Einstellung der Patienten:



**Abbildung 5: Blutzucker-Einstellung bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes in Abhängigkeit des antidiabetischen Therapieregimes**

	Gesamt n=87	CP-A n=40	CP-B n=38	CP-C n=9	Suff- BZ- Einstellung n=25	Insuff. BZ- Einstellung n=62	Insulin n=49	Insulin + OAD n=8	OAD n=20	Diät n=1
<b>HbA1c</b>	7,1	7,2	6,3	8,4	5,7	7,6	7,1	8,4	7,1	6,5
<b>Präprandiale Plasmaglukose mg/dl</b>	145	158	146	175	131	160	144	168	149	135
<b>Postprandiale Plasmaglukose mg/dl</b>	210	250	195	380	180	300	210	280	205	185
<b>Hypoglykämie, n (%)</b>	11 (12,7)	2 (5)	9 (23,7)	0 (0)	8 (32)	4 (6,5)	6 (12,2)	3 (33,3)	3 (12,5)	0 (0)
<b>DN, n (%)</b>	23 (27)	3 (7,5)	13 (34,2)	6 (66,7)	4 (16)	19 (31)	16 (32,7)	0 (0)	4 (16,7)	3 (37,5)
<b>Diabet. PNP, n (%)</b>	5 (5,7)	2 (5)	3 (7,9)	0 (0)	2 (8)	4 (6,5)	5 (10)	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)
<b>DR, n (%)</b>	6 (7,3)	5 (12,5)	1 (2,6)	2 (22,2)	0 (0)	6 (9,7)	6 (12,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Tabelle 8: Blutzucker-Einstellung, Hypoglykämie und Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes**

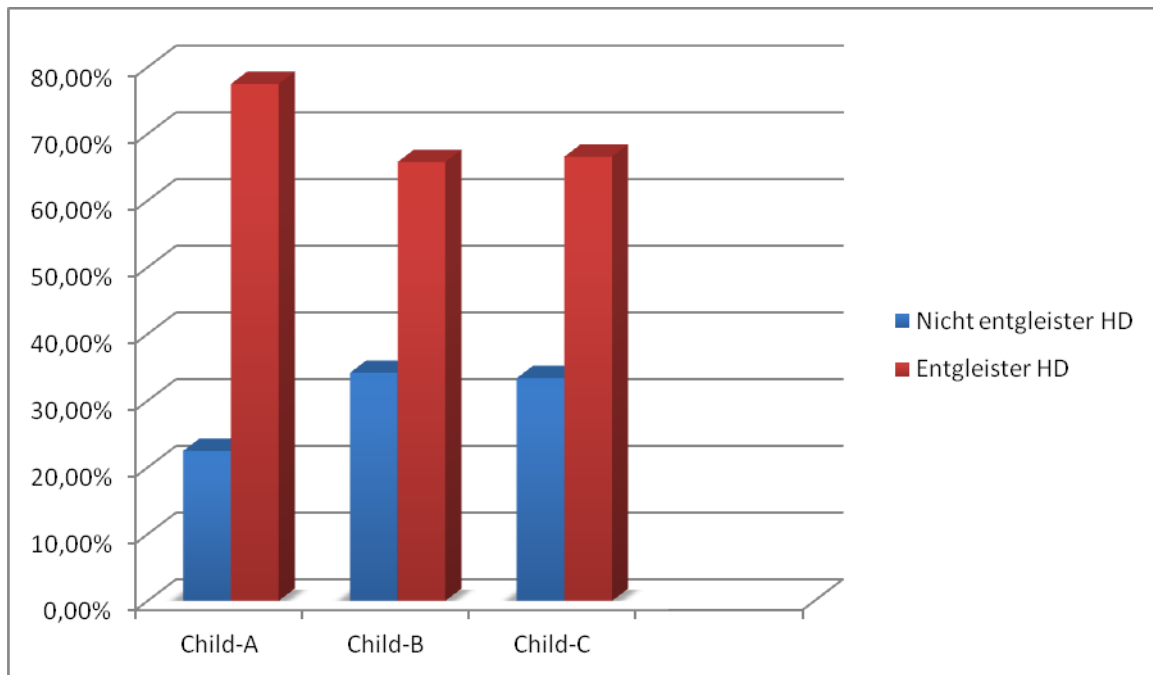
\* CP = Child-Pugh-Stadium. Bei denen in Zeile 2-4 angegebenen Werten handelt es sich um Durchschnittswerte.

Ein gut eingestellter Diabetes bestand bei 28,7 % (25/87) der Patienten. Der HbA1c-Wert war im Durchschnitt mit 7,1 % lediglich gering erhöht (Spannbreite: 4,5-12,7 %).

Bei 73 % (36/49) der Patienten die mit Insulin, bei 70 % (14/20) der Patienten die mit OAD und bei 87,5 % (7/8) der Patienten die mit einer Kombination aus OAD und Insulin therapiert wurden konnte ein insuffizient eingestellter Diabetes festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei 50 % (5/10) der diätetisch behandelten Patienten eine insuffiziente Stoffwechseleinstellung beobachtet werden (s. Abbildung 5).

Patienten im Child-Stadium A zeigten durchschnittlich eine schlechtere Blutzuckereinstellung als Patienten im Child-Stadium B und C: bei 77,5 % (31/40) der Patienten im Child-Stadium-A und bei 66 % (25/38) der Patienten im Child-Stadium B und

67 % (6/9) der Patienten im Child-Stadium-C wurde ein insuffizient eingestellter hepatogener Diabetes diagnostiziert (siehe Abbildung 6).

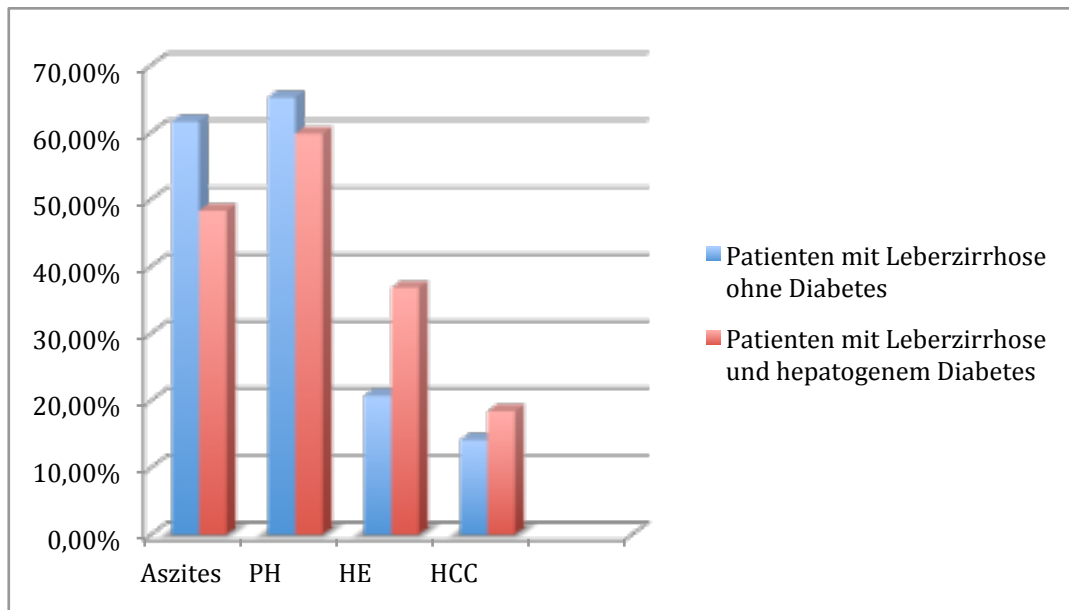


**Abbildung 6: Blutzucker-Einstellung bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes in Abhängigkeit des Child-Pugh-Stadiums**

## 5.5 Häufigkeit Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen

### 5.5.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus

Tabelle 7 und Abbildung 7 zeigen die Prävalenz der Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen.



**Abbildung 7: Prävalenz Leberzirrhose-assoziiierter Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus**

Bei den Diabetikern entwickelten 48,3 % (42/87) der Patienten einen Aszites, während es bei den Nicht-Diabetikern 61,6 % (122/198) waren. Der Schweregrad der Leberzirrhose hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten des Aszites ( $p = 0,001$ ;  $OR_{ad} = 7,017$  /  $KI: [3,798, 12,966]$ ). Einen signifikanten Gruppeneffekt des Diabetes ( $p = 0,06$ ,  $OR_{adj} = 0,549$  /  $KI=[0,293, 1,027]$ ), des Geschlechts ( $p = 0,781$ ;  $OR_{adj} = 0,92$  /  $KI=[0,512; 1,653]$ ),) oder des Alters ( $p = 0,82$ ;  $OR_{adj} = 1,003$  /  $KI=[0,980; 1,026]$ ) ließ sich nicht nachweisen.

Insgesamt erkrankten 59,8 % (52/87) der Diabetiker und 65,2 % (129/198) der Nicht-Diabetiker an der portalen Hypertension. Hier war ebenfalls ein signifikanter Einfluss des Schweregrades der Leberzirrhose nachzuweisen ( $p = 0,001$ ;  $OR_{adj} = 2,597$  /

KI: [1.469, 4.591]). Alter ( $p = 0,398$ ;  $OR_{adj} = 0,991$  /  $KI = [0,97; 1,012]$ ), Geschlecht ( $p = 0,988$ ;  $OR_{adj} = 1,004$  /  $KI = [0,581; 1,735]$ ) und Diabetes ( $p = 0,832$ ,  $OR_{adj} = 0,939$  /  $KI = [0,525; 1,68]$ ) hatten keinen Einfluss.

36,8 % (32/87) der Diabetiker erkrankten an der HE, hingegen nur 20,7 % (41/198) der Nicht-Diabetiker. Aus diesen Zahlen ließ sich ein signifikanter Einfluss der diabetischen Stoffwechsellage ( $p=0,001$ ;  $OR_{adj} = 3,21$  /  $KI=[1,63;6,28]$ ) und dem Schweregrad der Leberzirrhose ( $p = 0,048$ ;  $OR_{adj} = 2,036$  /  $KI= [1.005, 4.125]$ ) auf das Auftreten der HE ableiten. Alter ( $p = 0,43$ ;  $OR_{adj} = 1,01$  /  $KI = [0,985; 1,036]$ ) und Geschlecht ( $p = 0,517$ ;  $OR_{adj} = 1,223$  /  $KI = [0,665; 2,252]$ ) hatten keinen Einfluss.

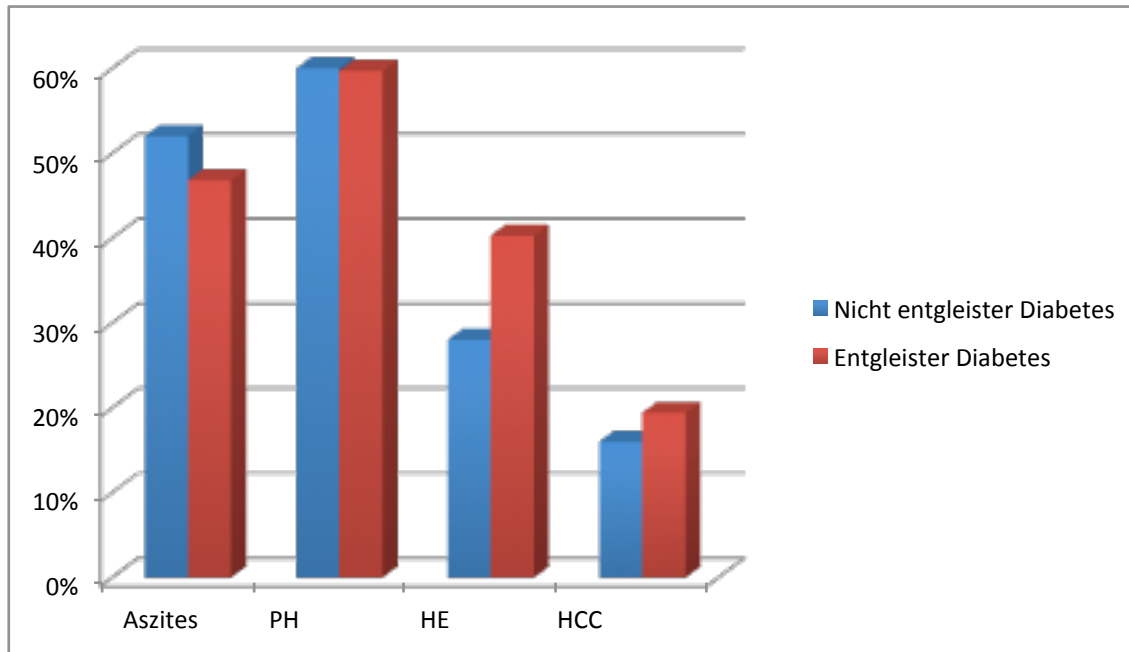
Bei 18,4 % (16/87) der diabetischen Patienten ließ sich ein HCC diagnostizieren, während bei den Nicht-Diabetikern 14,1 % (28/198) der Patienten von dieser Krankheit betroffen waren. Mit Hilfe der Statistik ließ sich ein signifikanter Alterseffekt nachweisen ( $p = 0,002$ ;  $OR_{adj} = 1,05$  /  $KI: [1,018; 1,084]$ ). Das Risiko ein HCC zu entwickeln stieg mit jedem Lebensjahr um den Faktor  $OR_{adj}=1,05$  an. Männer hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines HCC ( $p = 0,035$ ;  $OR_{adj} = 0,431$  /  $KI= [0,196; 0,944]$ ). Ein signifikanter Einfluss des Diabetes ( $p = 0,606$ ;  $OR_{adj} = 0,825$  /  $KI= [0,398; 1,712]$ ) oder des Schweregrades der Leberzirrhose konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,547$ ;  $OR_{adj} = 0,797$  /  $KI = [0,381; 1,666]$ ).

### **5.5.2 Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes**

Im Patientenkollektiv der insuffizient eingestellten Diabetiker erkrankten 46,8 % (29/62) an Aszites, in der Gruppe der suffizient eingestellten Diabetiker 52,0 % (13/25) der Patienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ließ sich nicht nachweisen ( $p = 0,813$ ).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied bestand bei der portalen Hypertension ( $p = 1,0$ ), die bei 59,7 % (37/62) der insuffizient und 60,0 % (15/25) der suffizient eingestellten Diabetiker nachgewiesen werden konnte und dem HCC ( $p = 1,0$ ), welches bei 19,4 % (12/62) der insuffizient und bei 16,0 % (4/25) der Patienten mit suffizient eingestelltem Diabetes auftrat.

Einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ließ sich hinsichtlich des Auftretens der HE beobachten, die bei 40,3 % (25/62) der insuffizient und 28,0 % (7/25) der suffizient eingestellten Diabetiker bestand ( $p = 0,333$ ). Allerdings erwies sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 7, Abbildung 8).



**Abbildung 8: Prävalenz Leberzirrhose-assoziiertes Komplikationen bei Patienten mit suffizienter und insuffizienter diabetischer Stoffwechseleinstellung**

### 5.6 Prävalenz Leberzirrhose-assoziiertes Komplikationen in Abhängigkeit des antidiabetischen Therapieregimes

Um eine mögliche Assoziation zwischen antidiabetischer Therapie/Compliance und dem Auftreten Leberzirrhose-assoziiertes Erkrankungen und kardiovaskulärer Komorbiditäten zu untersuchen wurden die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt: Patienten die mit Insulin ( $n = 40$ ), Patienten die mit OAD ( $n = 8$ ), Patienten die mit einer Kombination aus Insulin und OAD ( $n = 20$ ) und Patienten die diätetisch behandelt wurden ( $n = 10$ ). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieregimes hinsichtlich des Auftretens des Aszites ( $p = 0,376$ ), der HE ( $p = 0,896$ ), des HCC ( $p = 0,941$ ), der PH ( $p = 0,17$ ), der KHK/Apoplex ( $p =$

0,572), der arteriellen Hypertonie ( $p = 0,170$ ) und der Hypercholesterinämie ( $p = 0,38$ ) gefunden werden. Die Compliance hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten der arteriellen Hypertonie ( $p = 0,232$ ), der Hypercholesterinämie ( $p = 0,36$ ), der KHK/Apoplex ( $p = 0,224$ ), des HCC ( $p = 0,384$ ), des Aszites ( $p = 1,0$ ) und der PH ( $p = 0,631$ ). Allerdings war eine gute Compliance mit einer geringeren Prävalenz der HE korreliert ( $p = 0,028$ ).

## **5.7 Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen**

Insgesamt war die Prävalenz der mikrovaskulären Diabetes-assoziierten Komplikationen in beiden Studienkollektiven niedrig (siehe Tabelle 8): bei 46,7 % (29/62) der insuffizient und bei 24,0 % (6/25) der suffizient eingestellten Diabetiker traten diese Komplikationen auf.

9,7 % (6/62) der insuffizient eingestellten Patienten litten unter einer diabetischen Retinopathie (DR), in der Gruppe der suffizient eingestellten Diabetiker trat diese Erkrankung bei keinem der Patienten auf.

Eine diabetische Nephropathie (DN) konnte bei 31 % (19/62) der insuffizient und bei 16,0 % (4/25) der suffizient eingestellten Diabetiker diagnostiziert werden.

Zudem trat bei 6,5 % (4/62) der insuffizient und bei 8,0 % (2/25) der suffizient eingestellten Diabetiker eine diabetische Polyneuropathie (PNP) auf.

Die Prävalenz der mikroangiopathischen Komplikationen war besonders hoch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose: Im Child-Stadium A wurden bei 25,0 % (10/40), im Child-Stadium B bei 44,8 % (17/38) und im Child-Stadium C bei 88,9 % (8/9) der Patienten mikroangiopathische Komplikationen diagnostiziert.

Außerdem erhöht war die Prävalenz der mikroangiopathischen Komplikationen bei Diabetikern die mit Insulin behandelt wurden. 55,1 % (27/49) der mit Insulin therapierten Patienten, 20,0 % (4/20) der mit OAD therapierten, 18,8 % (3/16) der diätetisch therapierten Diabetiker und 0 % (0/5) der mit einer Kombination aus Insulin

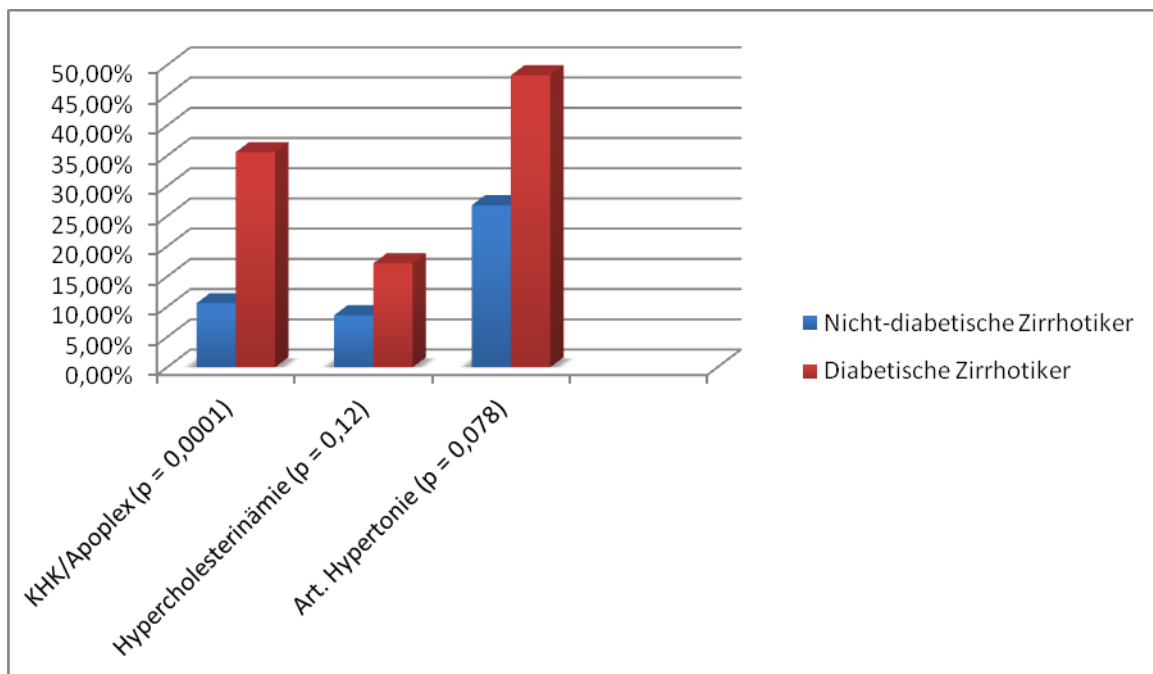


und OAD therapierten Patienten zeigten eine oder mehrere mikroangiopathische Veränderungen.

## 5.8 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

### 5.8.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes

Im Vergleich zur Kontrollgruppe der Patienten ohne Diabetes zeigte sich, dass Patienten mit Diabetes häufiger an kardiovaskulären Komorbiditäten erkrankten (siehe Tabelle 7 und Abbildung 9):



**Abbildung 9: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus**

Insgesamt litten 35,6 % (31/87) der Diabetiker entweder an einer KHK oder einem Apoplex und 48,3 % (42/87) an einer arteriellen Hypertonie. Bei 17,2 % (15/87) der Patienten bestand eine Hypercholesterinämie.

Im Vergleich dazu waren in der Gruppe der Nicht-Diabetiker 10,6 % (21/187) der Patienten an einer KHK oder einem Apoplex erkrankt, 8,6 % (17/187) der Patienten

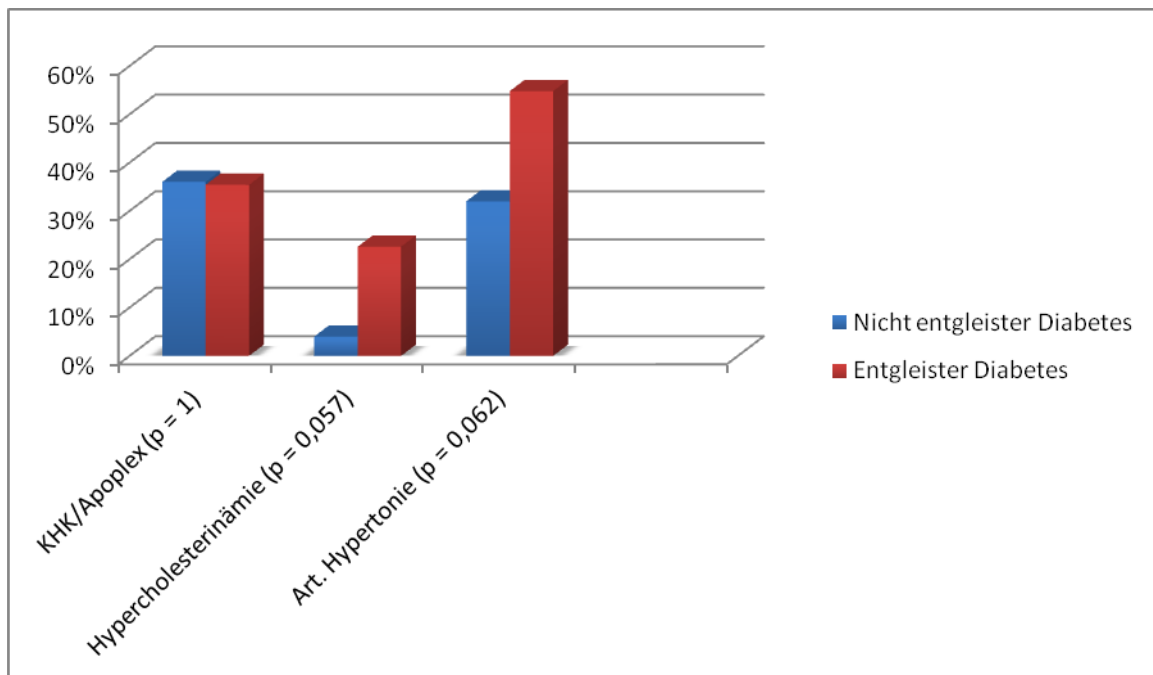
an einer Hypercholesterinämie und 26,8 % (53/187) der Patienten an einer arteriellen Hypertonie.

Bezüglich der KHK/Apoplex ( $p = 0,0001$ ;  $OR_{adj} = 3,4$  /  $KI=[1,71; 6,74]$ ) ergab sich ein signifikanter Gruppeneinfluss und somit ein erhöhtes Risiko für Diabetiker an diesen Komplikationen zu erkranken. Sowohl bei der arteriellen Hypertonie ( $p = 0,078$ ;  $OR_{adj} = 1,68$  /  $KI=[0,944;2,978]$ ) als auch bei der Hypercholesterinämie ( $p = 0,120$ ;  $OR_{adj} = 1,93$  /  $KI=[0,842;4,41]$ ) bestand ein tendenziell erhöhtes Risiko für Diabetiker, allerdings ließ sich hier kein signifikanter Gruppeneffekt nachweisen.

Sowohl bei der KHK und dem Apoplex ( $p = 0,035$ ;  $OR_{adj} = 0,425$  /  $KI=[0,192; 0,94]$ ) als auch bei der Hypercholesterinämie ( $p = 0,048$ ;  $OR_{adj} = 0,361$  /  $KI=[0,131; 0,992]$ ) zeigte sich, dass Männer ein signifikant höheres Risiko hatten, diese Krankheiten zu entwickeln.

### 5.8.2 Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes

Tendenziell ließen sich bei den insuffizient eingestellten Diabetikern mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten nachweisen als bei den suffizient eingestellten Diabetikern, nämlich 74,2 % (46/62) gegenüber 60,0 % (15/25) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 10).



**Abbildung 10: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes in Abhängigkeit der Blutzucker-Einstellung**

Allerdings war die Fallzahl insgesamt zu gering, um den beobachteten Unterschied als signifikant nachzuweisen.

Hinsichtlich des Auftretens der KHK/Apoplex konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden: Bei 35,5 % (22/62) der insuffizient eingestellten Diabetiker trat eine KHK oder ein Apoplex auf, im Kollektiv der suffizient eingestellten Diabetiker bei 36,0 % (9/25) der Patienten ( $p = 1$ ).

Sowohl bei der arteriellen Hypertonie als auch bei der Hypercholesterinämie konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven beobachtet werden: eine arterielle Hypertonie trat bei 54,8 % (34/62) der insuffizient und bei 32,0 % (8/25) der suffizient eingestellten Diabetiker ( $p = 0,062$ ) auf. Bei 22,6 %

(14/62) der insuffizient und bei 4,0 % (1/25) der suffizient eingestellten Diabetiker wurde eine Hypercholesterinämie diagnostiziert ( $p = 0,057$ ). Allerdings konnte dieser Unterschied aufgrund der zu geringen Fallzahl statistisch nicht nachgewiesen werden.

## 6 Diskussion

Glukosestoffwechselstörungen und Diabetes mellitus treten häufig bei Patienten mit Leberzirrhose auf. Beim hepatogenen Diabetes entwickelt sich die diabetische Stoffwechsellage erst auf dem Boden einer bereits lang bekannten Zirrhose. In Abgrenzung zum Diabetes mellitus Typ II spielen eine positive Familienanamnese oder eine genetische Prädisposition eine untergeordnete Rolle. Auch ein erhöhtes Lebensalter oder ein gesteigerter Body Mass Index scheinen wenig Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben (Siegel, E. G. et al. 2001).

Die Genese des HD ist multifaktoriell bedingt und noch nicht vollständig geklärt. Die hepatozelluläre Insuffizienz im Rahmen des zirrhotischen Umbaus (mit reduzierter Glykogensynthese und Glukoneogenese) sowie die zunehmende Insulinresistenz des peripheren Gewebes spielen dabei eine zentrale Rolle (Wei, M. et al. 2000).

Der hepatogene Diabetes gilt als Indikatorerkrankung für eine ungünstige Prognose und den Verlauf bestimmter Zirrhose-assoziiierter Komplikationen (Bianchi, G. et al. 1994), (Wyke, R. J. et al. 1987), (Sigal, S. H. et al. 2006), (El-Serag, H. B. et al. 2004). Somit kommt der Optimierung einer diabetischen Stoffwechsellage eine wichtige Rolle für die Reduktion von Zirrhose-assoziierten Komplikationen, wie zum Beispiel der HE oder dem HCC, zu.

Im Vergleich mit anderen Leberzirrhose-assoziierten Komplikationen wie z. B. der hepatischen Enzephalopathie scheint die Bedeutung der Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten mit Leberzirrhose im klinischen Alltag häufig unterschätzt zu werden. Um dies zu beweisen, wurden Fragebögen an die Mitglieder der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. versandt. Insgesamt konnten nur 57,3 % (145/253) der Befragten die korrekte Prävalenz des hepatogenen Diabetes und nur 9,1 % (23/253) der Befragten die korrekte Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz bei Patienten mit Leberzirrhose benennen. Die Mehrheit der Befragten bewertete die Prävalenz der Glukosestoffwechselstörungen zu niedrig. Somit zeigte sich, dass die nachgewiesene hohe Inzidenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Leberzirrhotikern sogar von schwerpunktmäßig hepatisch und gastroenterologisch tätigen Ärzten unterschätzt wird.

Studien zur Auswirkung einer diabetischen Stoffwechsellage auf die Häufigkeit typischer Zirrhose-assoziiierter Komplikationen sowie Diabetes-assoziiierter Folgeerkrankungen bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind selten. Ebenso gibt es wenige klinische Studien die sich mit der antidiabetischen Medikation und der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit Zirrhose und synchronem Diabetes befassen. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war daher eine Analyse typischer Zirrhose-assoziiierter Erkrankungen sowie Diabetes-assoziiierter mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei einem großen Kollektiv von Patienten mit Leberzirrhose mit (n=87) und ohne (n=198) begleitendem Diabetes mellitus.

Um eine mögliche Assoziation zwischen der diabetischen Stoffwechseleinstellung, der antidiabetischen Therapie und dem Auftreten oben genannter Erkrankungen zu finden, wurden zudem retrospektiv Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes untersucht.

## **6.1 Antidiabetische Therapie**

Die Therapie des HD gestaltet sich aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion und der damit verbundenen verzögerten Medikamenten-Elimination schwierig (Tolman, K. G. et al. 2007). Zudem haben einige OAD, wie zum Beispiel Troglitazon, hepatotoxische Nebenwirkungen (Murphy, E. J. et al. 2000). Das Risiko unter antidiabetischer Therapie eine Hypoglykämie zu entwickeln ist bei Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes aufgrund der reduzierten Glykogenspeicher in der Leber (Ledochowski, M. et al. 2010), der erhöhten Konzentration Insulin-antagonistischer Hormone (z. B. Glukagon) (Krauns, P. et al. 1985) und dem verlangsamten hepatischen Insulin-Abbau deutlich erhöht, insbesondere bei protrahiertem Alkoholabusus (Siegel, E. G. et al. 1999). Eine Alkoholkarenz sollte insofern als Basis jeder medikamentösen Therapieeskalation gelten.

Die beim Diabetes mellitus bestehenden Leitlinien zur Diagnostik und Therapie, zum Beispiel des Diabetes mellitus Typ 2, sind nur bedingt auf den Diabetes bei Zirrhose

zu übertragen, insbesondere weil prospektive Studien zur optimalen Behandlung an diesem Kollektiv fehlen.

Obwohl sich die Mehrheit der untersuchten Patienten (56,9 %) in einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose (> Child A) befand und somit aufgrund der eingeschränkten hepatischen Funktion ein höheres Risiko für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen hatte wurden 39,1 % mit antidiabetischen Medikamenten therapiert, die bei Patienten mit Leberzirrhose als kontraindiziert gelten. Bei diesen Medikamenten handelte es sich um Biguanide (erhöhtes Laktatazidose-Risiko), SH und langwirksame Insulinpräparate (erhöhtes Hypoglykämie-Risiko).

Eine schlechte Medikamenten-Compliance bestand bei 41,4 % der Diabetiker. Des Weiteren wurde bei 28,7 % der Patienten ein protrahierter Alkoholkonsum dokumentiert. Beide Faktoren wirken sich ungünstig auf den Therapieerfolg auf und erhöhen das Risiko von unerwünschten Medikamentennebenwirkungen wie z. B. der Hypoglykämie. Insgesamt trat eine Hypoglykämie bei 12,7 % der Patienten auf, und zwar besonders häufig bei fortgeschrittener Leberzirrhose (> Child A) und unter Therapie mit langwirksamen Insulinpräparaten.

Unabhängig vom eingesetzten antidiabetischen Therapieregime zeigte sich bei der Mehrheit der untersuchten Patienten (71,3 %) eine insuffiziente BZ-Einstellung.

## **6.2 Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen**

### **6.2.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes**

In dieser Studie bestand ein signifikant höheres Risiko in der Gruppe der Diabetiker als bei den Nicht-Diabetikern an einer HE zu erkranken (36,8 % vs. 20,7 %,  $p = 0,001$ ;  $OR_{adj} = 3,21$  /  $KI=[1.71, 6.74]$ ). Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien die außerdem zeigen konnten, dass bei Patienten mit Leberzirrhose und HD schwerwiegendere und frühzeitigere Manifestationen einer HE auftreten (Sigal, S. H. et al. 2006).

Eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten der hepatischen Enzephalopathie bei Diabetikern scheint unter anderem zu sein, dass die diabetische Stoffwechsellage bei einem Teil der Patienten zu einer autonomen Neuropathie des Gastroin-

testinal-Traktes führt. Durch diese Schädigung wird die glatte Muskulatur des Gastrointestinal-Traktes beeinträchtigt und es können sich Motilitätsstörungen im gesamten Magen-Darm-Trakt entwickeln (Fauci et al. 2009). So findet sich bei ungefähr 50 % aller diabetischen Patienten eine verzögerte Magenentleerung und eine verminderte Darmmotilität (Abrahamsson, H. et al. 1995). Sowohl die verzögerte Magenentleerung als auch die verminderte Dünndarmmotilität begünstigen einen bakteriellen Überwuchs (Spengler, U. et al. 1989). Dieser bewirkt eine gesteigerte Ammoniakbildung und begünstigt dadurch das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (Maheshwari, A. et al. 2004).

Der Zusammenhang zwischen HD und HE hat auch diagnostische Relevanz: Patienten mit Zirrhose und synchronem Diabetes sollten einer entsprechender Diagnostik (z.B. mittels Flimmerfrequenzanalyse) zur frühzeitigen Detektion und ggf. therapeutischen Intervention unterzogen werden.

Entsprechend den Daten vorangegangener Studien (El-Serag, H. B. et al. 2004), (Donadon, V. et al. 2008), trat das HCC häufiger in der Gruppe der Diabetiker auf (18,4 % vs. 14,1 %,  $p = 0,606$ ;  $OR_{adj} = 0,825$ ;  $KI = [0,398; 1,71]$ ), allerdings ließ sich hier kein statistisch signifikanter Gruppeneffekt nachweisen.

Sowohl der Aszites (48,3 % vs. 61,6 %,  $p = 0,06$ ;  $OR_{adj} = 0,549$ ;  $KI = [0,293; 1,027]$ ) als auch die PH (59,8 % vs. 65,2 %,  $p = 0,832$ ,  $OR_{adj} = 0,939$ ;  $KI = [0,525; 1,68]$ ) traten häufiger in der Gruppe der Nicht-Diabetiker auf. Allerdings konnte durch multivariate Analysemethoden ein signifikanter Effekt des Schweregrades der Leberzirrhose auf das Auftreten des Aszites ( $p = 0,001$ ;  $OR_{adj} = 7,017$  /  $KI=[3,789, 12,966]$ ) und der PH ( $p = 0,001$ ;  $OR_{adj} = 2,597$  /  $KI=[1,469, 4,591]$ ) festgestellt werden. Da in das Patientenkollektiv der Nicht-Diabetiker mehr Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eingeschlossen waren (28,2 % vs. 10,3 % im Child C-Stadium), könnte dies die höhere Prävalenz des Aszites und der PH bei den Nicht-Diabetikern erklären. Zudem wurde in der Gruppe der Nicht-Diabetiker wesentlich häufiger Alkoholabusus betrieben als in der Vergleichsgruppe (61,6 % vs. 28,7 %).



### **6.2.2 Patienten mit suffizienter und insuffizienter Blutzucker-Einstellung**

Hinsichtlich der Auftretens der HE zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Subgruppen (28,0 % vs. 40,0 %), allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p = 0,333$ ). Eine gute Compliance war mit einem signifikant niedrigeren Risiko eine HE zu entwickeln assoziiert ( $p = 0,028$ ).

Beim Auftreten des Aszites (52,0 % vs. 46,8 %,  $p = 0,813$ ), der PH (60,0 % vs. 59,7 %,  $p = 1,0$ ) und des HCC (16,0 % vs. 19,4 %,  $p = 1,0$ ) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven nachweisen. Die Compliance hatte ebenfalls keinen statistisch nachweisbaren Effekt auf das Auftreten dieser Komplikationen (Aszites:  $p = 1,0$ , PH:  $p = 0,631$ , HCC:  $p = 0,384$ ).

### **6.3 Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen in Abhängigkeit des antidiabetischen Therapieregimes**

Die antidiabetische Medikation (Insulin, OAD, Diät oder Insulin + OAD) hatte keinen Einfluss auf das Auftreten der HE ( $p = 0,896$ ), des Aszites ( $p = 0,376$ ), der PH ( $p = 0,82$ ) oder des HCC ( $p = 0,941$ ). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieregimes und dem Auftreten kardiovaskulärer Komorbiditäten ( $p = 0,572$ ), der arteriellen Hypertonie ( $p = 0,17$ ) und der Hypercholesterinämie ( $p = 0,38$ ).

### **6.4 Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen**

Die Prävalenz der Diabetes-assoziierten mikrovaskulären Komplikationen war insgesamt niedrig und trat vor allem bei Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium der Leberzirrhose auf (> Child A). Bei der Mehrheit der Patienten (60,0 %) traten keine mikrovaskulären Schäden auf. Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien die zeigten, dass mikroangiopathische Veränderungen bei Patienten mit HD relativ selten auftreten (Garcia-Compean D. et al. 2009a).

Erwartungsgemäß traten mikrovaskuläre Komplikationen häufiger bei Patienten mit insuffizienter BZ-Einstellung (46,8 % vs. 24,0 %) und unter Insulintherapie (55,1 %) auf.

## **6.5 Kardiovaskuläre Komorbiditäten**

### **6.5.1 Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes**

Kardiovaskuläre Komorbiditäten (KHK/Apoplex) (35,6 % vs. 10,1 %,  $p = 0,0001$ ;  $OR_{adj} = 3,4$  /  $KI=[1,71, 6,74]$ ) traten signifikant häufiger in der Gruppe der Diabetiker auf. Sowohl die arterielle Hypertonie (48,3 % vs. 17,2 %,  $p = 0,078$ ,  $OR_{adj} = 1,68$  /  $KI=[0,944;2,978]$ ) als auch die Hypercholesterinämie ( $p = 0,120$ ,  $OR_{adj} = 1,93$  /  $KI=[0,842;4,41]$ ) trat tendenziell häufiger bei den Diabetikern auf, allerdings ließ sich hier kein signifikanter Gruppeneffekt nachweisen. Die hohe Prävalenz der kardiovaskulären Komorbiditäten in der Gruppe der Diabetiker könnte auch durch das relativ hohe Durchschnittsalter von 69 Jahren in diesem Kollektiv bedingt sein.

### **6.5.2 Patienten mit suffizienter und insuffizienter BZ-Einstellung**

Einen Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen (KHK/Apoplex) konnte nicht nachgewiesen werden (36,0 % vs. 35,5 %,  $p = 1,0$ ). Allerdings zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der arteriellen Hypertonie (32,0 % vs. 54,8 %,  $p = 0,062$ ) und der Hypercholesterinämie (4,0 % vs. 22,6 %,  $p = 0,057$ ). Aufgrund der zu geringen Fallzahl konnte dieser Unterschied aber nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden.

## 7 Zusammenfassung

Sowohl Diabetes mellitus als auch Glukoseintoleranz treten häufig bei Patienten mit Leberzirrhose auf. Die beiden wesentlichen Faktoren, die zur Entstehung der diabetischen Stoffwechsellage beitragen sind die hepatozelluläre Funktionseinschränkung im Rahmen der Leberzirrhose und die Insulinresistenz des peripheren Gewebes.

In der klinischen Praxis scheint die Häufigkeit und Relevanz des hepatogenen Diabetes verglichen mit anderen „klassischen“ Komplikationen der Leberzirrhose und ungeachtet seiner wichtigen prognostischen Relevanz sowie der daraus resultierenden zusätzlichen Probleme, wie zum Beispiel gesteigerte Infektanfälligkeit oder erhöhtes Risiko für eine hepatische Enzephalopathie, deutlich unterschätzt zu werden. Dies bestätigte unsere Umfrage bei den Mitgliedern der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V..

Empfehlungen mit Leitliniencharakter zur Diagnostik und Therapie des hepatogenen Diabetes fehlen bislang. Die Bedeutung einer antidiabetischen Therapie liegt analog zu anderen Diabetes-Formen in der Reduktion kardiovaskulärer Komorbiditäten und diabetischer Spätschäden, dient insbesondere aber auch der Vermeidung charakteristischer Zusatzkomplikationen wie der HE oder dem HCC. Basismaßnahmen sind fundamental anders als bei Patienten mit Typ-II-Diabetes, da bei fortgeschrittener Zirrhose häufig Malnutrition und Kachexie vorliegen. Viele Antidiabetika sind aufgrund ihrer Kontraindikationen und Nebenwirkungen für die Therapie des hepatogenen Diabetes bei Leberzirrhose ungeeignet.

Bei der medikamentösen Behandlung des hepatogenen Diabetes muss auf die erhöhte Hypoglykämie-Gefährdung geachtet werden. Geeignete orale Antidiabetika sind insbesondere Sulfonylharnstoffanaloga, DPP4-Hemmer sowie GLP1-Analoga. Ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr ausreichend, sollte frühzeitig eine prandiale Therapie mit kurzwirksamen Insulin eingeleitet werden.

Studien zur Auswirkung einer diabetischen Stoffwechsellage auf die Häufigkeit typischer Zirrhose-assoziiierter Komplikationen sowie Diabetes-assoziiierter Folger-

krankungen bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind selten. Insbesondere gibt es keine Untersuchungen die belegen in wie weit sich die Stringenz einer diabetischen Stoffwechseleinstellung auf die Prävalenz anderer Zirrhose-Komplikationen auswirkt. Ebenso gibt es wenige klinische Studien, welche den Einsatz bestimmter medikamentöser antidiabetischer Therapieregime bei Patienten mit Zirrhose und synchronem Diabetes evaluieren. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war daher eine Analyse typischer Zirrhose und Diabetes-assoziiertes sowie kardiovaskulärer Erkrankungen bei einem großen Kollektiv von Patienten mit Leberzirrhose, mit (n=87) und ohne (n=198) Diabetes mellitus. Um eine mögliche Assoziation zwischen diabetischer Stoffwechseleinstellung und dem Auftreten oben genannter Erkrankungen zu untersuchen, wurde zudem der Einfluss einer suffizienten diabetischen Stoffwechseleinstellung analysiert.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus lag, in Übereinstimmung mit den Angaben aus der medizinischen Fachliteratur, in unserer Population bei 30,5 %. Nur 28,7 % aller Diabetiker zeigten in dieser Untersuchung eine suffiziente diabetische Stoffwechseleinstellung (definiert durch einen HBA1c-Wert < 6,5% unter Therapie). In der diabetischen Subgruppe wurde in 39,1 % eine antidiabetische Therapie eingesetzt, welche formal bei Patienten mit Zirrhose kontraindiziert ist. Obwohl angesichts der deutlich gesteigerten Hypoglykämierate unter medikamentöser antidiabetischer Therapie bei diabetischen Zirrhosepatienten eine konsequente Alkoholkarenz gefordert wird, war die Rate an protrahiertem Alkoholabusus mit 28,7 % sehr hoch. 41,4 % der Patienten mit Leberzirrhose und begleitendem Diabetes wurden von ihren behandelnden Ärzten als inkompliant beschrieben. Diese beiden Beobachtungen unterstreichen die Schwierigkeit einer konsequenten und risikoarmen Behandlung eines Diabetes mellitus bei Zirrhose-Patienten in der klinischen Praxis. Je nach Schweregrad der Zirrhose sowie der Compliance des betroffenen Patienten muss in Ermangelung von Leitlinien jede Behandlung eines Diabetes bei Zirrhose als individuelles Therapiekonzept verstanden werden.

Patienten mit Leberzirrhose ohne begleitenden Diabetes mellitus wiesen in dieser Studie eine geringere Prävalenz bestimmter Zirrhose-assoziiertes Komplikationen, wie der hepatischen Enzephalopathie oder dem HCC, auf. Ebenso traten die arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Komorbiditäten sowie die Hypercholesterinämie bei

Patienten ohne Diabetes seltener als bei Patienten mit Diabetes mellitus auf.

Interessanterweise trat die hepatische Enzephalopathie seltener bei Patienten mit suffizienter als bei Patienten mit insuffizienter diabetischer Stoffwechseleinstellung auf. Insofern scheint eine suffiziente Stoffwechseleinstellung insbesondere zur Vermeidung der hepatischen Enzephalopathie und dem HCC sinnvoll zu sein. Bei Patienten mit Zirrhose und synchronem Diabetes sollte daher eine entsprechende Diagnostik (z.B. mittels Flimmerfrequenzanalyse oder sonographischer Untersuchung) zur frühzeitigen Detektion und ggf. therapeutischen Intervention erwogen werden.

Die Hauptlimitation der vorliegenden Untersuchung stellt sicherlich die retrospektive Datenanalyse dar. Insofern wäre eine prospektive Untersuchung, zum Beispiel in Form einer Interventionsstudie mit modernen Antidiabetika mit geringem Hypoglykämierisiko wie GLP-1-Analoga oder DPP4-Hemmern wünschenswert um so den Einfluss eines hepatogenen Diabetes insbesondere auf die Häufigkeit einer hepatischen Enzephalopathie und eines HCC weiter zu untersuchen.

## Literaturverzeichnis

1. Adami, H. O. , Chow, W. H. , Nyren, O., Berne, C., Linet, M. S., Ekblom, A., Wolk, A., McLaughlin, J. K., Fraumeni, J. F. Jr. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 88 (1996) 1472-1477
2. Al-Dosary, A. A., Ramji, A. S., Elliott, T. G., Sirrs, S. M., Thompson, D. M., Erb, S. R., Steinbrecher, U. P., Yoshida, E. M. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver transp.* 8 (2002) 356–361
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27, suppl 1 (2004) 5-10
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34, suppl 1 (2011) 11-61
5. Baggio, L. L., Drucker, D. J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol.* 132 (2007) 2131-2157
6. Bajaj, J. S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 31 (2010) 537-547
7. O. V. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide - vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. *Dtsch Arztebl.* 106 (2009) S. 727-729
8. Bianchi, G. P., Marchesini, G., Fabbri, A., Rondelli, A., Bugianesi, E., Zoli, M., Pisi, E. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. *J Int. Med.* 233 (1993) 385-392

9. Bianchi, G., Marchesini, G., Zoli, M., Bugianesi, E., Fabbri, A., Pisi, E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 20 (1994) 119-125
10. Bodmer, M., Meier, C., Krahenbuhl, S., Jick, S. S., Meier, C. R. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes care* 33 (2010) 1304-1308
11. Bosch, J., Gomis, R., Kravetz, D., Casamitjana, R., Teres, J., Rivera, F., Rodes, J. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am J Physiol.* 247 (1984) 206-212
12. Bowker, S. L., Majumdar, S. R., Veugelers, P., Johnson, J. A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29 (2006) 254-258
13. Bratusch-Marrain, P. R., Smith, D., DeFronzo, R. A. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 55 (1982) 973-982
14. Caronia, S., Taylor, K., Pagliaro, L., Carr, C., Palazzo, U., Petrik, J., O'Rahilly, S., Shore, S., Tom, B. D., Alexander, G. J. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 30 (1999) 1059–1063
15. Chitturi, S., Farrell, G. C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 21 (2001) 27-41
16. Chupin, M., Charbonnel, B., Le Bodic, L., Grolleau, J. Y., Chupin, F., Guillon, J. Glucose tolerance in viral hepatitis. A study of twenty patients during the acute phase and after recovery. *Diabetes* 27 (1978) 661-669

17. Classen, M., Diehl, V., Schmiegel, W. Erkrankungen der Leber in „Innere Medizin“. Berdel, W. E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.), Urban & Fischer, München u. a., 2004, 5. Auflage, 1259-1350
18. Classen, M., Diehl, V., Schmiegel, W. Koronare Herzerkrankung. In „Innere Medizin“. Berdel, W. E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.), Urban & Fischer, München u. a., 2004, 5. Auflage, 227-242
19. Classen, M., Diehl, V., Schmiegel, W. Schlaganfall. In „Innere Medizin“. Berdel, W. E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.), Urban & Fischer, München u. a., 2004, 5. Auflage, 1796-1801
20. Conn, H. O., Daughaday, W. H. Cirrhosis and diabetes. V. Serum human growth hormone levels in Laennec's cirrhosis. *J Lab Clin Med.* 76 (1970) 678-688
21. Copley, K., McCowen, K., Hiles, R., Nielsen, L. L., Young, A., Parkes, D. G. Investigation of exenatide elimination and its in vivo and in vitro degradation. *Curr Drug Metab.* 7 (2006) 367-372
22. Creutzfeldt, W., Sickinger, K., Frerichs, H. Diabetes und Lebererkrankungen. In „Handbuch des Diabetes mellitus“. Pfeiffer, E. F. (Hrsg), Lehmann, München, 1971, 2. Auflage, 807–859
23. Dancygier, H., Nagell, W. Komplikationen der Leberzirrhose. In „Klinische Hepatologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen.“ Springer Verlag, Berlin, 2003, 567-582
24. Donadon, V., Balbi, M., Casarin, P., Vario, A., Alberti, A. Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: potential role of insulin. *World J Gastroenterol.* 14 (2008) 5695-5700



25. Donadon, V., Balbi, M., Mas, M. D., Casarin, P., Zanette, G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 30 (2010) 750-758
26. El-Serag, H. B., Tran, T., Everhart, J. E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126 (2004) 460-468
27. Evans, J. M., Donnelly, L. A., Emslie-Smith, A. M., Alessi, D. R., Morris, A. D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330 (2005) 1304-1305
28. Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., Tremolada, F., Diodati, G., Almasio, P., Nevens, F., Solinas, A., Mura, D., Brouwer, J. T., Thomas, H., Njapoum, C., Casarin, C., Bonetti, P., Fruschi, P., Basho, J., Tocco, A., Bhalla, A., Gallassini, R., Noventa, F., Schalm, S. W., Realdi, G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 112 (1997) 463-472
29. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Powers, A. C. Diabetes Mellitus. In „Harrisons Innere Medizin. Band 2.“ Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009, 17. Auflage, 2808-2844
30. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Cryer, P. E. Hypoglykämie. In „Harrisons Innere Medizin. Band 2.“ Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009, 17. Auflage, S. 2845-2851
31. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Bacon, B. R. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In „Harrisons Innere Medizin. Band 2.“ Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009, 17. Auflage, 2434-2445

32. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo Carr, B. I. Tumoren von Leber und Gallenwegen. In „Harrisons Innere Medizin. Band 1.“ Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009, 17. Auflage, 721-731
33. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Ghany, M., Hoofnagle, J. H. Zugang zum leberkranken Patienten. In „Harrisons Innere Medizin. Band 2.“ Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009, 17. Auflage, 2368-2374
34. Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., Blei, A. T. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification. *Hepatology* 35 (2002) 716-721
35. Garcia-Compean, D., Jaquez-Quintana, J. O., Gonzalez-Gonzalez, J. A., Maldonado-Garza, H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 15 (2009a) 280-288
36. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana, J. O., Maldonado-Garca, H. Hepatogenous Diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol.* 8 (2009b) 13-20
37. Gentile, S., Loguercio, C., Marmo, R., Carbone, L., Del Vecchio Blanco, C. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 22 (1993) 37-44
38. Gentile, S., Turco, S., Guarino, G., Oliviero, B., Annunziata, S., Cozzolino, D., Sasso, F. C., Turco, A., Salvatore, T., Torella, R. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab.* 3 (2001) 33-40

39. Gentile, S., Guarino, G., Romano, M., Alagia, I. A., Fierro, M., Annunziata, S., Magliano, P. L., Gravina, A. G., Torella, R. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (2005) 184–191
40. Giovannucci, E., Michaud, D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 132 (2007) 2208-2225
41. Gundling, F., Teich, N., Strebel, H. M., Schepp, W., Pehl, C. Nutrition in liver cirrhosis. *Med Klin (Munich)* 102 (2007) 435-444
42. Gundling, F., Schumm-Draeger, P. M., Schepp, W. Hepatogenous diabetes - diagnostics and treatment. *Z Gastroenterol* 47 (2009a) 436-445
43. Gundling, F., Seidl, H., Löffler, N., Strassen, I., Schepp, W. Metabolic disturbances in liver cirrhosis (part 1)-hepatic osteopathy and malnutrition. *Dtsch Med Wochenschr.* 134 (2009b) 2461-2464
44. Gundling, F., Seidl, H., Pehl, C., Schmidt, T., Schepp, W. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 21 (2009c) 756-761
45. Gundling, F., Seidl, H., Löffler, N., Strassen, I., Schepp, W. Metabolic disturbances in liver cirrhosis (part 2)-hepatogenous diabetes: diagnostic aspects and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 135 (2010) 22-24
46. Gundling, F., Schepp, W. Risk reduction of hepatocellular carcinoma by metformin-time for a change of paradigm? *Z Gastroenterol.* 50 (2012) 232-233

47. Gundling, F., Seidl, H., Strassen, I., Haller, B., Siegmund, T., Umgelter, A., Pehl, C., Schepp, W., Schumm-Draeger, P. M. Clinical Manifestations and Treatment Options in Patients with Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *Digestion* 87 (2013a) 75-84
48. Gundling, F., Schepp, W., Schumm-Draeger, PM. Der hepatogene Diabetes bei Leberzirrhose. *J Klin Endokrinol Stoffw* 6 (2013b) 26-31
49. Haag, P., Hanhart, N., Müller, M. Urologische Untersuchung. In „Gynäkologie und Urologie“. Müller, M. (Hrsg.), Breisach, 2005, 2. Auflage, 249-262
50. Hasslacher, C., Danne, T., Sawicki, P. T., Walter, H. Frühdiagnose der diabetischen Nephropathie. *Dtsch Arztebl.* 95 (1998) S. 51-53
51. Herold, G. und Mitarbeiter. Arterielle Hypertonie. In „Innere Medizin“. Herold, G. (Hrsg.), Eigenverlag, Köln, 2008, 276-290
52. Herold, G. und Mitarbeiter. Lipidstoffwechselstörungen. In „Innere Medizin“. Herold, G. (Hrsg.), Eigenverlag, Köln, 2008, 645-652
53. Herold, G. und Mitarbeiter. Adipositas. In „Innere Medizin“. Herold, G. (Hrsg.), Eigenverlag, Köln, 2008, 653-655
54. Holman, R. R., Cull, C. A., Turner, R. C. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 22 (1999) 960-964
55. Holstein, A., Hinze, S., Thiessen, E., Plaschke, A., Egberts, E. H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 17 (2002) 677-681
56. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259 (1993) 87-91

57. Huo, T. I., Lui, W.Y., Huang, Y. H., Chau, G. Y., Wu, J. C., Lee, P. C., Chang, F. Y., Lee, S. D. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection. *Am J Gastroenterol.* 98 (2003) 2293-2298
58. Ikeda, Y., Shimada, M., Hasegawa, H., Gion, T., Kajiyama, K., Shirabe, K., Yanaga, K., Takenaka, K., Sugimachi, K. Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection. *Hepatology* 27 (1998) 1567-1571
59. Imano, E., Nishida, T., Shibata, M., Kanda, T. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Internal medicine* 38 (1999) 918
60. Kalaitzakis, E., Olsson, R., Henfridsson, P., Hugosson, I., Bengtsson, M., Jalan, R., Bjornsson, E. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 27 (2007) 1194-1201
61. Karow, Th., Lang-Roth, R. Orale Antidiabetika. In „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“. Karow, Th., Lang-Roth, R. (Hrsg.), Eigenverlag, Köln, 2008, 16. Auflage, 615-623
62. Karow, Th., Lang-Roth, R. Therapie des Diabetes mellitus. In „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“. Karow, Th., Lang-Roth, R. (Hrsg.), Eigenverlag, Köln, 2008, 16. Auflage, 624-639
63. Kihara, Y., Ogami, Y., Tabaru, A., Unoki, H., Otsuki, M. Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose. *J Gastroenterol* 32 (1997) 777-782

64. Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., Haussinger, D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 35 (2002) 357-366
65. Koike, K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: Dual-pass carcinogenesis through activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res.* 37 (2007) 115-120
66. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen, G, Lieberman, D., Zaman, A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a nationwide from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc.* 65 (2007) 82-88
67. Krauns, P. / Ruge, W. Plasma catecholamine levels in liver disease. *Z Gastroenterol.* 23 (1985) 64-73
68. Laubner, K. / Seufert, J. Pharmaceutical therapy of diabetes mellitus type 2. *Internist.* 48 (2007) 297-308
69. La Vecchia, C., Negri, E., Decarli, A., Franceschi, S. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer.* 73 (1997) 204-207
70. Li, D., Yeung, S. C., Hassan, M. M., Konopleva, M., Abbruzzese, J. L. Anti-diabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 137 (2009) 482-488
71. Maheshwari, A., Thomas, A., Thuluvath, P. J. Patients with autonomic neuropathy are more likely to develop hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 49 (2004) 1584-1586
72. Marchesini, G. , Ronchi, M., Forlani, G., Bugianesi, E., Bianchi, G., Fabbri, A., Zoli, M., Melchionda, N. Cardiovascular disease in cirrhosis-a point-prevalence study in relation to glucose tolerance. *Am J Gastroenterol.* 94 (1999) 655-662

73. Megyesi, C., Samols, E., Marks, V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *The Lancet* 18 (1967) 1051-1056
74. Mendenhall, C. L., Moritz, T. E., Roselle, G. A., Morgan, T. R., Nemchausky, B. A., Tamburro, C. H., Schiff, E. R., McClain, C. J., Marsano, L. S., Allen, J. I. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 17 (1993) 564-576
75. Merli M., Leonetti, F., Riggio, O., Valeriano, V., Ribaud, M. C., Strati, F., Tisone, G., Casciani, C. U., Capocaccia, L. Glucose intolerance and insulin resistance are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. 30 (1999) 649-654
76. Moreau, R., Chagneau, C., Heller, J., Chevenne, D., Langlet, P., Deltenre, P., Hillaire, S., Lefilliatre, P., Pateron, D., Sogni, P., Valla, D., Lebrec, D. Hemodynamic, metabolic and hormonal responses to oral glibenclamide in patients with cirrhosis receiving glucose. *Scand J Gastroenterol*. 36 (2001) 303-308
77. Muggeo, M., Tiengo, A., Fedele, D., Crepaldi, G. Altered control of growth hormone secretion in patients with cirrhosis of the liver. *Arch Int. Med*. 139 (1979) 1157-1160
78. Murphy, E. J, Davern, T. J, Shakil, A. O., Shick, L., Masharani, U., Chow, H., Freise, C., Lee, W. M., Bass, N. M. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure. Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci*. 45 (2000) 549-553
79. Naunyn, B. Glykosurie und Diabetes durch experimentelle Insulte und Krankheiten der Leber. In „Der Diabetes mellitus“. A. Holder (Hrsg.), Wien, 1898, 38-49

80. Nishida, T., Tsuji, S., Tsujii, M., Arimitsu, S., Haruna, Y., Imano, E., Suzuki, M., Kanda, T., Kawano, S., Hiramatsu, N., Hayashi, N., Hori, M. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 101 (2006) 70-75
81. Niederau, C., Fischer, R., Sonnenberg, A., Stremmel, W., Trampisch, H. J., Strohmeyer, G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 313 (1985) 1256-1262
82. Niederau C. Diabetes mellitus in hemochromatosis. *Z Gastroenterol. Suppl 1* (1999) 22–32
83. Orskov, C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. *Diabetologia.* 35 (1992) 701-711
84. Panzer, S., Kronik, G., Lechner, K., Bettelheim, P., Neumann, E., Dudeczak, R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood.* 59 (1982) 1348-1350
85. Perseghin, G., Mazzaferro, V., Sereni, L. P., Regalia, E., Benedini, S., Bazzigaluppi, E., Pulvirenti, A., Leao, A. A., Calori, G., Romito, R., Baratti, D., Luzi, L. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology.* 31 (2000) 694-703
86. Pessayre, D., Berson, A., Fromenty, B., Mansouri, A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 21 (2001) 57-69
87. Petrides, A. S., DeFronzo, R. A. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev.* 5 (1989) 691-709



88. Petrides, A. S. New aspects of the regulation of glucose metabolism in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol.* 31 (1993) 53-55
89. Petrides, A. S., De Fronzo, R. A. Failure of glucagon to stimulate hepatic glycogenolysis in well-nourished patients with mild cirrhosis. *Metabolism.* 43 (1994) 85-89
90. Petrides A. S. Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. *Z Gastroenterol. Suppl 1* (1999) 15-21
91. Plauth, M., Cabre, E., Riggio, O., Assis-Camilo, M., Pirlich, M., Kondrup, J.; DGEM. Ferenci, P., Holm, E., Vom Dahl, S., Müller, M. J., Nolte, W.; ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 25 (2006) 285–294
92. Pugliese, D., Lee, S. S., Koshy, A., Cerini, R., Ozier, Y., Lebrec, D. Systemic and splanchnic hemodynamic effects of intravenous hypertonic glucose in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 8 (1988) 634-636
93. Riggio, O., Merli, M., Cantafora, A., Di Biase, A., Lalloni, L., Leonetti, F., Miazzo, P., Rinaldi, V., Rossi-Fanelli, F., Tamburrano, G. Total and individual free fatty acid concentrations in liver cirrhosis. *Metabolism.* 33 (1984) 646-651
94. Schenk, P., Schöniger-Hekele, M., Fuhrmann, V., Madl, C., Silberhumer, G., Müller, C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 125 (2003) 1042–1052
95. Scherbaum, W. (2005). Multifaktorielle Behandlung als Goldstandard beim Typ 2 Diabetes. (<http://www.diabetes-deutschland.de/archiv/4561.htm>)  
Stand: 22.05.2013

96. Schnedl, W. J., Wallner, S. J., Piswanger, C., Krause, R., Lipp, R. W. Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr.* 155 (2005) 411-415
97. Shankar, T. P., Solomon, S. S., Duckworth, W. C., Jerkins, T., Iyer, R. S., Bobal, M. A. Growth hormone and carbohydrate intolerance in cirrhosis. *Horm Metab. Res.* 20 (1988) 579-583
98. Shimada, M., Hashimoto, E., Taniai, M., Hasegawa, K., Okuda, H., Hayashi, N., Takasaki, K. Ludwig, J. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 37 (2002) 154-160
99. Siegel, E. G., Gallwitz, W., Schmidt, W. E., Fölsch, U. R. Hepatogenic diabetes-the current concepts of its pathophysiology and therapy. *Dtsch. med. Wschr.* 124 (1999) 1530-1535
100. Siegel, E. G., Jakobs, R., Riemann, J. F. Pancreatic insufficiency-induced and hepatogenic diabetes. Special aspects in pathophysiology and treatment. *Internist.* 42, Suppl 1 (2001) 8-19
101. Sigal, S. H., Stanca, C. M., Kontorinis, N., Bodian, C., Ryan, E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 101 (2006) 1490-1496
102. Smith-Laing, G., Orskov, H., Gore, M. B., Sherlock, S. Hyperglucagonaemia in cirrhosis. Relationship to hepatocellular damage. *Diabetologia.* 19 (1980) 103-108
103. Spangenberg, H. C., Thimme, R., Blum, H. E. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 26 (2006) 385-490
104. Spengler, U., Stellaard, F., Ruckdeschel, G., Scheurlen, C., Kruis, W. Small intestinal transit, bacterial growth, and bowel habits in diabetes mellitus. *Pancreas.* 4 (1989) 65-70

105. Tolman, K. G., Fonseca, V., Dalpiaz, A., Tan, M. H. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients with Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care*. 30 (2007) 734-743
106. Trenti, T., Cristani, A., Cioni, G., Pentore, R., Mussini, C., Ventura, E. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Ric Clin Lab*. 20 (1990) 261-267
107. Tsuchiya, M., Sakaida, I., Okamoto, M. et al. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 31 (2005) 95–103
108. Vanecek, R. Arthriosclerosis and cirrhosis of the liver. *Bull World Health Organ*. 53 (1976) 567-570
109. Van Thiel, D. H., Faggioli, S., Wright, H. I., Chien, M. C., Gavalier, J. S. Gastrointestinal transit in cirrhotic patients: effect of hepatic encephalopathy and its treatment. *Hepatology*. 19 (1994) 67-71
110. Vidal, J., Ferrer, J. P., Esmatjes, E., Salmeron, J. M., Gonzalez-Clemente, J. M., Gomis, R., Rodes, J. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 25 (1994) 19-25
111. Wei, M, Gibbons, L. W., Mitchell, T. L., Kampert, J. B., Blair, S. N. Alcohol intake and the incidence of type II diabetes in men. *Diabetes Care*. 23 (2000) 18-22
112. Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Rückert, N., Hecker, H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 34 (2001) 768-773
113. [www.gfgb.org](http://www.gfgb.org) Stand: 22.05.2013

114. Wyke, R. J. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 28 (1987) 623-641
115. Yamanaka-Okumura, H., Nakamura, T., Takeuchi, H., Miyake, H., Katayama, T., Arai, H., Taketani, Y., Fujii, M., Shimada, M., Takeda, I. Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. *Eur J Clin Nutr.* 60 (2006) 1067-1072
116. Zen, Y., Katayanagi, K., Tsuneyama, K., Harada, K., Araki, I., Nakamura, Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int.* 51 (2001) 127-131

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Ursachen der Glukosestoffwechselstörungen bei Leberzirrhose.....	9
Abbildung 2: Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. : erwartete Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz (IGT) bei Patienten mit Leberzirrhose.....	26
Abbildung 3: Umfrage bei der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.: erwartete Prävalenz des hepatogenen Diabetes (HD) bei Patienten mit Leberzirrhose.....	27
Abbildung 4: Antidiabetische Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes.....	32
Abbildung 5: Blutzucker-Einstellung bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes in Abhängigkeit des antidiabetischen Therapieregimes .....	34
Abbildung 6: Blutzucker-Einstellung bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes in Abhängigkeit des Child-Pugh-Stadiums.....	36
Abbildung 7: Prävalenz Leberzirrhose-assoziiertes Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus.....	37
Abbildung 8: Prävalenz Leberzirrhose-assoziiertes Komplikationen bei Patienten mit suffizienter und insuffizienter diabetischer Stoffwechseleinstellung .....	39
Abbildung 9: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus.....	41
Abbildung 10: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatogenem Diabetes in Abhängigkeit der Blutzucker-Einstellung .....	43

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Leberzirrhose-assoziierte Komplikationen .....	6
Tabelle 2: Klinische Charakteristika des hepatogenen Diabetes im Vergleich zum Diabetes mellitus Typ II.....	10
Tabelle 3: Kriterien zur Beurteilung der Blutzuckereinstellung beim diabetischen Patienten .....	19
Tabelle 4: Child-Pugh-Score zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose.....	20
Tabelle 5: Stadieneinteilung der HE nach den West-Haven-Kriterien.....	21
Tabelle 6: Diagnostisches Vorgehen bei diabetischer Neuropathie .....	22
Tabelle 7: Klinische Charakteristika der Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus .....	28
Tabelle 8: Blutzucker-Einstellung, Hypoglykämie und Diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes.....	35

## **Danksagung**

Mein Dank gebührt an erster Stelle Herrn Prof. W. Schepp, der die Durchführung dieser Doktorarbeit an seiner Klinik ermöglichte.

Ein ganz besonderer Dank richtet sich an meinen Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Gundling, der mich stets hilfreich und geduldig unterstützte und immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Herrn Prof. Dr. Thomas Kirchner, ehemaliger Präsident der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V., danke ich für die Unterstützung unserer Umfrage.

Meinen Eltern danke ich für die fortwährende Unterstützung, ihre Motivation und ihr Interesse an meiner Arbeit.