

Nakil sonrası diabetes mellitus

Posttransplant diabetes mellitus

Ayşe Sinangil,¹ Vedat Çelik,¹ Soykan Barlas,² Ebru Asmaz,² Barış Akin,² Tevfik Ecdar¹

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Böbrek Transplantasyonu Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Nakil sonrası diabetes mellitus (DM), solid organ nakilleri sonrasında sık rastlanan ve ciddi bir komplikasyondur. Böbrek nakil alıcılarında %4-40 oranında nakil sonrası DM olduğu bildirilmiştir. Yıllar içerisinde kullanılan farklı sınıflandırma sistemleri ve tanımlamalardan dolayı böbrek nakli sonrası gelişen nakil sonrası DM'nin gerçek insidansını belirlemek zordur. Nakil sonrası DM gelişen böbrek nakil alıcılarında fatal ve nonfatal kardiyovasküler olaylar ve enfeksiyon, azalmış hasta sağkalımı, greft rejeksiyonu, akselere greft fonksiyon kayıpları gibi diğer yan etkiler diyabet gelişmeyenlere göre daha sık gözlenmektedir. Erken tanı ve tanı sonrası nakil sonrası DM'ye yönelik özel antihiperlipidemik tedavinin uygulanması, glikemik kontrol için gerekli olup nakil sonrası mortalite ve morbiditenin anlamlı ölçüde azalmasına katkı sağlamaktadır. Bu derlemede nakil sonrası DM'nin güncel tanısı, solid organ nakli sonrası prevalansı, potansiyel patogenetik mekanizmalar, risk faktörleri ve güncel tedavi yöntemleri literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus; böbrek nakli; nakil sonrası diabetes mellitus.

ABSTRACT

Posttransplant diabetes mellitus (DM) is a serious and common complication following solid organ transplantation. Posttransplant DM has been reported to occur in 4% to 40% of renal transplant recipients. The real incidence of posttransplant DM after kidney transplantation is difficult to establish because different classification systems and definitions have been employed over the years. Kidney transplant recipients who develop posttransplant DM have variably been reported to be at increased risk of fatal and nonfatal cardiovascular events and other adverse outcome including infection, reduced patient survival, graft rejection and accelerated graft loss compared with those who do not develop diabetes. Early diagnosis and the administration of specific antihyperglycemic therapy is mandatory to reach a tight glycemic control, which contributes to significantly reduced posttransplant mortality and morbidity. The following article presents an overview of the literature on the current diagnostic criteria for posttransplant DM, its prevalence after solid organ transplantation, potential pathogenic mechanisms, suggested risk factors and current treatment methods.

Keywords: Diabetes mellitus; kidney transplantation; posttransplant diabetes mellitus.

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavi seçeneklerinden biri olan böbrek naklinin hastaların mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri vardır.^[1] İmmünsüpresif rejimlerde ve nakil tekniklerinde olumlu gelişmelerin kaydedilmesi kısa dönem greft sağkalımında belirgin artışa yol açarken, uzun dönem greft sağkalımında dramatik bir artış saptanmamıştır. Uzun dönemde alıcı ve greft sağkalımını etkileyen önemli faktörlerden biri, nakil sonrası diabetes mellitus (DM)'tur. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar^[2]

ve mortalite^[3-6] için majör bir risk faktörü olmakla beraber azalmış greft sağkalımı,^[7,8] enfeksiyonlar^[9-11] ve sağlık bakım maliyetinin artışı ile yakından ilişkilidir.^[12] Tüm bu komplikasyonlar risk faktörlerinin belirlenmesi, hastaların yakın takibi, erken tanı konulup, uygun tedavilerin verilmesi ile azaltılabilir. Bu derlemede nakil sonrası DM'nin güncel tanısı, solid organ nakli sonrası prevalansı, potansiyel patogenetik mekanizmalar, risk faktörleri ve güncel tedavi yöntemleri literatür eşliğinde sunulmuştur.

PREVALANS/EPİDEMİYOLOJİ

Nakil hastalarında, diyabet genel nüfusa göre daha yüksektir ancak diyabetin literatürde kullanılan farklı tanımlarından dolayı nakil sonrası DM'nin prevalansını belirlemek güçtür ve %2 ile %53 arasında geniş değişkenlik göstermektedir.^[13,14] Bu değişkenlik standart bir tanı kriteri olmamasına, nakledilen organın cinsine, hastaların takip sürelerine, risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin hepatit C'ye bağlı karaciğer nakilli hastalarda nakil sonrası DM prevalansı %40-60 iken,^[15-17] bu oran böbrek nakil alıcılarında %4-40, kalp nakil alıcılarında %4-40, akciğer nakil alıcılarında ise %30-35 olarak bildirilmiştir.^[15,18,19] Tanı kriteri olarak bozulmuş açlık glukozu (BAG) ya da bozulmuş oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılmasına bağlı olarak prevalans farklılıklar gösterebilir. Sharif ve ark.^[20] öncesinde diyabeti olmayan 122 böbrek nakil alıcısında nakil sonrası altı aydan daha uzun süre en az iki BAG (100-125 mg/dL) saptanan alıcılara OGTT yapmışlar ve tüm tanımları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre tanımladıkları bu çalışmada, alıcıların %10'unda aşikar diyabet, %9'unda sadece bozulmuş glukoz toleransı (BGT), %18'inde sadece BAG ve %14'ünde ise bozulmuş açlık ve glukoz toleransı olduğunu saptamışlar. Ayrıca diyabetin yıllarca asemptomatik seyreden bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa, böbrek nakli sonrasında yoğun immünsüpresif tedavilerin sonucunda var olan hipergliseminin artması ya da gelişmesi ile nakil sonrası dönemde ancak tanı konulabilmektedir. Bu durum diyabetin nakil sonrasında mı geliştiği ya da öncesinde de var olan bir hastalık olduğunun bilinmemesine yol açmaktadır. Bergrem ve ark.^[21] nakil öncesinde OGTT kullanarak tanı konulmamış hastaların %8.1'inde diyabet tanısı koymuşlardır.

TANI KRİTERLERİ

Nakil sonrası DM prevalansındaki geniş değişkenliğinin en önemli nedeni nakil sonrası gelişen diyabetin tanı kriterlerindeki farklılıktır. Bu yüzden ilk olarak uluslararası konsensus rehberi 2003 yılında oluşturulmuştur. Buna göre nakil sonrası yeni gelişen diabetes mellitus (NODAT) tanısının Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) DM tanı kriterlerine göre konulması öngörülmüştür.^[22,23] 2003 yılında yayınlanan ADA kriterleri 1999 yılında yayınlanan DSÖ kriterleri ile uyumludur. Hemogloblin A1c (HbA1c)'nin standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeniyle uzun yıllardır tanı amaçlı kul-

lanılması önerilmemektedir. Ancak ADA, Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslararası Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu bir komitenin 2008 yılından beri yaptıkları bir dizi çalışma sonrasında, uluslararası standardizasyon kurlarlarını sağlamak koşuluyla diyabet tanısı için kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemişler ve A1c değerinin >%6.5, açlık plazma glukozu değerinin >126 mg/dL olduğu durumların diyabet olarak kabul edilmesini ve A1c değerinin standart oral glukoz toleransına alternatif bir tanı yöntemi olarak benimsenmesini önermişlerdir.^[24] 2013 yılında Viyana'da daha önceki klinik veriler ve araştırmalar ışığında 24 nakil nefroloğu, cerrah ve diyabetologları içeren bilim adamlarının toplandığı konsensusta ilk olarak terminolojide değişiklik yapılmıştır ve daha önce NODAT yerine artık nakil sonrası DM teriminin kullanılmasını önermişlerdir.^[25] Nakil sonrası DM tanısının da ADA kriterlerine göre konulması öngörülmüştür. Buna göre tanı kriterleri; (i) DM klasik semptomları olan bir kişide günün herhangi bir zamanında kan şekerinin ≥ 200 mg/dL bulunması. (ii) Açlık kan şekerinin iki kez ≥ 126 mg/dL olması. (iii) 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'de ikinci saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dL bulunması. (iv) HbA1c'nin >%6.5 olması. Ancak erken nakil sonrası dönemde normal bir HbA1c, nakil sonrası anemi veya dinamik renal allograft fonksiyonlarından dolayı DM tanısını dışlayamayacağından, konsensusun önerisi nakil sonrası DM tanısının ilk bir yılda tek başına HbA1c ile konulmaması ve diğer doğrulama testleri ile doğrulanması şeklindedir.^[25] Böbrek alıcıları için hiperglisemik kriterler Tablo 1'de verilmiştir.

FİZYO PATOLOJİ

Nakil sonrası DM gelişiminde fizyopatolojik mekanizmalar, tip 2 DM'deki mekanizmalara benzerdir. Pek çok çalışmada nakil sonrası erken dönemde *de novo* hiperglisemi insidansının; yüksek dozlarda kortikosteroid uygulanması, kalsinörin inhibitörü kullanımı, cerrahi sonrası fiziksel inaktiviteye bağlı kilo alımı (insülin sensitivitesi), cerrahi girişime bağlı çeşitli stres faktörlerine pankreatik beta hücrelerinin maruziyeti gibi pek çok faktörlere bağlı olarak yüksek saptandığı gösterilmiştir.^[26] Nakil sonrası DM gelişiminde altta yatan mekanizmalar temel olarak insülin direnci ve insülin salınımındaki defektlerdir. Cerrahi stres, katabolik hormonların salınımı ve insülin salınımının inhibisyonu gibi olumsuz etkilerle yol açarak pankreatik beta hücre fonksiyonlarında

Tablo 1. Böbrek alıcılarında hiperglisemi eşikleri

Kan glukoz ölçümü	Terminoloji
Açlık kan glukozu (mg/dL)	
<100	Normal
100-125	Bozulmuş açlık glukozu
>126	Nakil sonrası diabetes mellitus
OGTT (75 gr glukoz ile) 2. saat sonrası plazma glukozu (mg/dL)	
<140	Normal
140-199	Bozulmuş glukoz toleransı
>200	Nakil sonrası diabetes mellitus

OGTT: Oral glukoz tolerans testi.

bozulmaya neden olur. Bu durum hiperglisemi, hipoinsülinemi ve hatta ameliyat sırasında ketoasidoza yol açabilir.

Erken nakil sonrası hiperglisemi, glukozla uyandırılan insülin sekresyonunda azalma ve beta hücre hipertrofisine katkıda bulunur. Kronik hiperglisemide beta hücre degranülasyonu olur. Nakil sonrası DM gelişiminde progresif pankreas beta hücre yetersizliği, beta hücre kitlesinde azalma ve beta hücre apoptosis artışı sorumludur.^[27]

Kalsinörin inhibitörleri (CNI), pankreas beta hücrelerinde aktive T-hücre sinyalizasyonuna yol açan nükleer faktör üzerinden insülin sekresyonunda defekt sonucu diyabetojenik etkiye sahiptirler.^[28] Yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, beta hücrelerinde akut inhibitör etkisiyle insülin sekresyonunda bozulmaya neden olur. Ayrıca steroidler apoptosis ile adacık hücre kitlesinde azalmaya yol açar. Nam ve ark.^[29] nakil sonrası DM gelişiminde insülin direncinden ziyade, beta hücre disfonksiyonunun daha önemli bir rol oynadığını bildirmiştir.

Nakil sonrası DM gelişiminde insan lökosit antijen (HLA)'lerinin etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır ve HLA-A3 ve DR3 ile nakil sonrası DM gelişiminde artış tespit edilse de bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.^[30,31]

İnterlökin-6'nın promotör bölgesi polimorfizminin sadece tip 2 diyabet ve insülin direnci ile değil, nakil sonrası DM ile de ilgili olduğu görülmüştür.^[32] Transkripsiyon faktörü-7-benzeri 2'nin Rs7903146 polimorfizminin, 1229 böbrek nakli hastasında (CT genotipi için odds oranı 1.55, p=0.02; TT genotipi için odds oranı 1.79, p=0.04) nakil sonrası DM ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[33]

RİSK FAKTÖRLERİ

Literatürde nakil sonrası DM ile ilişkili risk faktörlerini tanımlayan pek çok çalışma ve derleme mevcuttur.^[34-37] Nakil ile ilişkili olmayan ve genel

nüfusta tip 2 DM için risk faktörleri olan, ailede diyabet öyküsü, ileri yaş, etnik köken, obezite, metabolik sendrom, hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirus (CMV) nakil sonrası DM gelişiminde de etkilidir.^[13,35,36]

Kasıske ve ark.^[37] nakil sonrası DM gelişim riskinin 45 yaş üzeri alıcılarda genç alıcılara göre iki kat arttığını bildirmişlerdir.

Obezite veya kilolu olma nakil sonrası DM gelişimi için bağımsız risk faktörüdür ve vücut kütle indeksi (VKİ) >30 kg/m² ve 25-30 kg/m² arası olanlar sırasıyla 1.8 ve 1.4 rölatif riske sahiptirler.^[38]

Hepatit C virüsü enfeksiyonu olanlarda nakil sonrası DM gelişimi için rölatif risk 1.3-1.4 bulunmuştur.^[39] Finni ve ark.^[40] HCV pozitif hastaların immünsüpresif tedavinin bir parçası olarak özellikle tacrolimus ile tedavi edildiklerinde nakil sonrası DM gelişiminin sık olduğunu bildirmişlerdir. Ancak HCV ile nakil sonrası DM ilişkili mekanizma tam olarak netlik kazanmamıştır. Hepatit C virüsünün glukoz metabolizmasını hepatosit hücrelerini nekroza uğratmasıyla bozduğu düşünülmektedir.

Nakil sonrası DM gelişimi ile ilişkili bir diğer virüs CMV'dir. Bu ilişki ilk olarak 1985 yılında bir böbrek nakil alıcısında bildirilmiş^[41] ve sonra çeşitli çalışmalarda da ortaya konmuştur. Hjelmeseath ve ark.^[42] asemptomatik CMV enfeksiyonunda nakil sonrası DM gelişim riskinde dört kat artış tespit etmişlerdir (düzeltilmiş risk RR=4.00; p=0.025). Çalışmada aktif CMV virüs enfeksiyonlu hastalarda CMV negatif grup ile karşılaştırıldığında medyan insülin salınımında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bunun sonucunda da CMV ile ilişkili nakil sonrası DM gelişiminde pankreatik beta hücre insülin salınımındaki bozulma mekanizmadan sorumlu tutulmuştur. Sitomegalovirus enfeksiyonunda salınan proinflamatuvar sitokinlerin pankreas beta hücre fonksiyonlarında harabiyete yol açabileceği düşünülmüştür.

Nakil sonrası DM gelişiminde nakle özgü risk faktörleri de vardır. Bunların başında immünsüpresif tedavide kullanılan ilaçlar [kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri] gelir. Ayrıca alıcı adayının özellikleri (HLA ve polikistik böbrek hastalığı) gibi faktörler nakil sonrası DM gelişiminde önemlidir.^[38]

Glukokortikoidlerin diabetojenik etkileri temel olarak insülin direncini artırmalarına bağlıdır. Steroidler glükoneogenezi artırır, insülin sekresyonunu baskılar ve yüksek dozlarda adacık hücre apoptozuna yol açar. Ayrıca glukozla stimüle olan insülin sekresyonunu bozarak ve glukagon sentezini azaltarak non-esterefiye yağ asitlerini artırır. Akut rejeksiyon ataklarının tedavisi sırasında kullanılan "pulse" steroid tedavisi nakil sonrası DM gelişimi için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür.^[37] Luan ve ark.^[43] 25.837 diyabetik olmayan böbrek nakil alıcılarında yapmış oldukları çalışmada steroid temelli tedavilerde nakil sonrası ilk üç yılda nakil sonrası DM gelişme kümülatif insidansı %17.7 iken steroid tedavisi içermeyen grupta bu oranı %12.3 bulmuşlardır ($p < 0.001$).

Böbrek nakli sonrasında sık kullanılan bir diğer immünsüpresif ajan kalsinörin inhibitörleridir. Bu ilaçlar pankreas beta hücrelerinde aktive T hücre sinyalizasyonunu sağlayan nükleer faktörü etkileyerek insülin sekresyonunu bozarlar.^[44-48] Çeşitli meta-analizler ve hasta kayıt raporlarında nakil sonrası DM insidansı kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus kullanımında, siklosporine göre anlamlı yüksek bulunmuştur.^[49-51] Nakil sonrası DM insidansının farklı kalsinörin inhibitörleri ile ilişkisini değerlendiren bir başka meta-analizde, Heisel ve ark.^[52] takrolimus alan hastalarda siklosporin alanlara göre daha yüksek nakil sonrası DM insidansı olduğunu göstermiştir (%9.8 vs. %2.7; relatif risk, $p < 0.0001$). DIRECT çalışmasında hastalar takrolimus ya da siklosporin bazlı rejimler almalarına göre randomize edilmiş ve siklosporin alan grupta nakil sonrası DM insidansı anlamlı düşük bulunmuştur (%26.0'a karşı %33.6 $p = 0.046$).^[53] Ancak takrolimus ve siklosporini karşılaştıran çalışmalarda nakil sonrası DM gelişimi nakil sonrası ilk üç ayda anlamlı olarak farklı olup, üç yıllık takip süresinde diğer glukoz metabolizması parametrelerinde anlamlı fark bulunmamış ve dahası takrolimusun greft sağkalımı üzerine olumlu etkisi siklosporine göre daha fazla bulunmuştur.^[54]

mTOR inhibitörü olan sirolimus da pankreas beta hücre yanıtı bozarak ve periferik insülin direncini artırarak, özellikle kalsinörin inhibitörleri ile

birlikte kullanıldıklarında diabetojenik etki gösterir. Johnston ve ark.nın^[55] yaptıkları 20000'den fazla böbrek nakil alıcısını içeren Amerika Birleşik Devletleri böbrek veri toplama sistemi kayıtlarının analizinde, nakil sonrası DM gelişiminin sirolimus ile takrolimus kombinasyonu kullanan hastalarda, en yüksek olduğu saptanmıştır.

Hiperglisemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom parametreleri^[56] ve erken nakil sonrası dönemdeki hipomagnezemi^[57] nakil sonrası DM gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

KORUYUCU TEDBİRLER VE TEDAVİ ÖNERİLERİ

Nakil öncesi dönemde hastaların iyi değerlendirilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi, nakil sonrası dönemde nakil sonrası DM tanısının erken konulması uzun dönem komplikasyonları önler. Nakil öncesinde nakil sonrası DM riski olan hastaların belirlenmesi ve nakil sonrasında glisemik seviyenin sağlanması çok önemlidir. Vücut kütle indeksi artmış hastalarda nakil öncesi kilo kontrolü, nakil sonrası DM riski ile kardiyovasküler ve ameliyat sonrası komplikasyonların azalması açısından faydalı olmaktadır. Hepatit C virüs enfeksiyonu, nakil sonrası DM için risk faktörüdür ancak nakil sonrasında HCV enfeksiyonunun tedavisi interferon kaynaklı akut rejeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle kontrendikedir. Nakil sonrası DM riski olan hastalarda yaygın CMV enfeksiyonu profilaksisi ile primer CMV enfeksiyonu veya reaktivasyonu azaltılabilmektedir. Nakil sonrası DM oluşumunda takrolimusun siklosporin A'ya kıyasla daha etkili olduğu göz önüne alınarak, yüksek riskli hasta grubunda kalsinörin inhibitörü olarak siklosporin A tercih edilebilir. Yüksek kümülatif steroid dozu ve günlük steroid dozlarının, insülin direncini artırarak, nakil sonrası DM'ye neden olabileceği göz önünde bulundurularak, sadece steroid içermeyen tedaviler veya erken dönemde steroidin kesilmesi diyabet sıklığını azaltmaktadır.^[58]

Nakil sonrası DM'nin erken tanısının konulması uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Nakil sonrası erken dönemde (10 hafta) nakil sonrası DM tanısını koymak için Norveç'ten yapılan bir çalışmada hastaların açlık kan şekeri, OGTT ve HbA1c düzeylerine bakılmış ve tanı için OGTT sonrası ikinci saat plazma glukoz düzeyinin, açlık kan glukoz düzeyinden daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir. Çalışmada nakil sonrası DM tanısı konulan hastaların %80'inde ikinci saat

Tablo 2. Nakil sonrası diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kullanılan ilaçlar	Etki mekanizması	Olası yan etkiler/ Açıklama
İnsülin sensitizörleri (metformin)	Hepatik glukoz üretimi İskelet kası tarafından glukoz alımı	Diyare, dispepsi, laktik asidoz
İnsülin sekretagoları Sulfonilüreler Meglitinidler	Pankreas insülin sekresyonu	Sulfonilüre: Kilo alma, ödem, hipoglisemi Meglitinidler: Kilo alma, hipoglisemi (Sulfonilürelerden daha az)
Tiozolidindionlar (Pioglitazone, rosiglitazone) (dikkatli kullanılmalı)	Peroxisome proliferatif-active eden reseptörlere (PPARs) bağlanarak insüline duyarlı genleri stimüle ederler	Kilo alma, periferik ödem (özellikle insülin ile kombine kullanımda), anemi, pulmoner ödem, KKY, kırıklar Sınıf III ve IV KKY veya karaciğer yetmezliğinde kontrendike
Glucagon-like peptide-1 agonistleri (Exenatide, liraglutide)	Pankreas insülin sekresyonu	Mide boşalmasını geciktirirler
Dipeptidil peptidase 4 inhibitörleri (Sitagliptin, saxagliptin)	Endojen inkretinleri	İmmünesüpresif ilaçlar ile etkileşim açısından dikkatli olunmalı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği.

plazma glukoz düzeyine göre tanı konulurken sadece %50'sine açlık kan glukoz düzeyine göre tanı konulmuştur.^[59] HbA1c düzeyinin, özellikle nakil sonrası erken dönemde anemi nedeniyle, tanı koydurucu değerlerini belirlemek güçtür. Bütün bu nedenlerden dolayı bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda üçüncü ve altıncı aylarda OGTT yapılması tanı konulması açısından önemlidir.

Tanı konulan hastalarda insülin direncini tedavi etmek için hastaların sağlık durumları ile ilgili yeterli bilgilendirme yapılmalı ve yoğun yaşam tarzı değişikliği (beslenme, fiziksel egzersiz, sigara içme) yapılmalıdır. Bunun dışında spesifik antihipertansiyon tedavisi ile sıkı glisemik kontrol sağlanması, nakil sonrası mortalite ve morbiditenin azaltılması için şarttır.^[60] Tanı sonrası tedavide, sulfonilüre, metformin, meglitinidler, tiazolidindionlar, DPP-4 inhibitörleri, glucogone-like peptide-1 (GLP-1) agonistleri ve insülin kullanılabilir (Tablo 2).^[61] Tedavi seçimi avantaj ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak kişiye özel yapılmalıdır. Meglitinidler böbrek yetmezliği olan nakil alıcıları için insülin dışındaki en güvenli seçenek olabilmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda oral tedaviler düşük dozda kullanılmalıdır. Monoterapinin başarısız olduğu durumlarda ise oral tedavi kombinasyonu bir sonraki seçenek olabilir. Kombinasyon tedavisinin de başarısız olduğu durumlarda ise oral tedaviyle birlikte verilecek parenteral insülin tedavisi ya da insülin monoterapisi seçilmelidir. İnsülin tedavisi diyabet uzmanı ya da endokrinolog tarafından verilmelidir. Hecking ve ark.^[62] yaptıkları TIP (Trial of basal insulin in post-transplant hyperglycemia) çalışmasında nakil sonrası hiperglisemik hastalar, standart tedavi ya da erken dönemde bazal insülin tedavisi görenler olarak iki

gruba ayrılmış, bir yılın sonunda insülin ile tedavi edilen kolda daha iyi metabolik sonuçlar, nakil sonrası DM gelişiminde %73 azalma, anlamlı HbA1c düşüklüğü ve hatta beta hücre fonksiyonlarında düzelme tespit edilmiştir. Hasta sayısının az olması çalışmanın sınırlılığı olarak bildirilmiştir. Halen devam etmekte olan nakil sonrası DM gelişimini insülin ile önleme (Insulin therapy for the prevention of NODAT/ITP-NODAT) çalışması sonuçları TIP çalışması sonuçlarını onaylayabilir niteliktedir (ITP-NODAT, clinicaltrials.org: NCT016833331).

Sonuç

Nakil sonrası DM, solid organ nakli sonrasında hastanın seyrinin kötüye gitmesine neden olan ve greft bozukluğuna yol açan ciddi bir komplikasyondur. Nakilden önce mevcut olan ya da sonradan ortaya çıkan çeşitli risk faktörleri iyi değerlendirilmelidir. Hastalığın cerrahi stres ve yoğun immünesüpresif ilaçların kullanımına bağlı olarak, nakil sonrası erken dönemde (ilk üç ayda) ortaya çıkması daha sıktır. Tanı OGTT sonrası ikinci saat kan glukoz düzeyi ve açlık kan glukoz düzeylerine bakılarak yapılmalıdır. Nakil sonrası erken dönemde yapılan kan transfüzyonları, anemi ve renal yetmezliğe bağlı olarak HbA1c'nin güvenilir tanı koydurucu değerlerini tespit etmek güç olduğundan dolayı tanı için erken dönemde HbA1c'ye bakılması önerilmemektedir. Tanı konulan hastalarda yaşam tarzlarında değişim yapılması oldukça önemlidir. Vücut kütle indeksi yüksek alıcıları egzersize ve diyetle teşvik etmek olası komplikasyonları engellemek açısından faydalı olmaktadır. Bunun dışında kullanılan immünesüpresif tedaviler için uygun doz seçimi böbrek fonksiyon bozukluğu riskinin önlenmesi açısından önem

taşımaktadır. Güncel çalışmalar ameliyat sonrası hiperglisemide erken insülin tedavisine başlanmasını önermektedir. Hekim (nefrolog, endokrinolog) ve diğer yardımcı sağlık personelinin (diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen, psikolog, vb.) bir araya gelerek, hasta odaklı bireysel yaklaşımlar ile nakil sonrası DM'nin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi hasta ve greft sağkalımı için önemlidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J, Fangmann J. Changes in quality of life after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1618-21.
- Rabhat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:917-22.
- Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589-97.
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311-7.
- Brunkhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation* 2003;76:115-9.
- Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726-33.
- Franke GH, Reimer J, Philipp T, Heemann U. Aspects of quality of life through end-stage renal disease. *Qual Life Res* 2003;12:103-15.
- Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrábano F. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:93-100.
- Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J, Fangmann J. Changes in quality of life after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1618-21.
- Balaska A, Moustafellos P, Gourgiotis S, Pistolas D, Hadjiyannakis E, Vougas V, et al. Changes in health-related quality of life in Greek adult patients 1 year after successful renal transplantation. *Exp Clin Transplant* 2006;4:521-4.
- Gallon LG, Leventhal JR, Kaufman DB. Pretransplant evaluation of renal transplant candidates. *Semin Nephrol* 2002;22:515-25.
- Neylan JF, Sayegh MH, Coffman TM, Danovitch GM, Krensky AM, Strom TB, et al. The allocation of cadaver kidneys for transplantation in the United States: consensus and controversy. ASN Transplant Advisory Group. American Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2237-43.
- Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:175-86.
- Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol* 2014;30:52-8.
- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-72.
- Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:30-3.
- Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87-90.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75:3-24.
- Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2011;25:885-91.
- Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 2006;82:1667-72.
- Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmeseath J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:616-22.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75:3-24.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:5-20.

24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Supp. 1):S62-9.
25. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014;14:1992-2000.
26. Chakkera HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1669-75.
27. Fridlyand LE, Philipson LH. Does the glucose-dependent insulin secretion mechanism itself cause oxidative stress in pancreatic beta-cells? *Diabetes* 2004;53:1942-8.
28. Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, Winslow MM, Neilson JR, Crabtree GR, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006;443:345-9.
29. Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, et al. beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001;71:1417-23.
30. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590-8.
31. Torres-Romero LF, Santiago-Delpín EA, de Echegaray S, Solis DR, Rodriguez-Trinidad AT, Gonzalez-Caraballo ZA, et al. HLA is not predictive of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2006;38:914-5.
32. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Mercier P, Ferrand C, Penfornis A, et al. IL-6 promoter polymorphism -174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2333-40.
33. Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP, et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2459-67.
34. Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Vijay V, Viswanathan M. Rising prevalence of NIDDM in an urban population in India. *Diabetologia* 1997;40:232-7.
35. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-42.
36. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohn SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant* 2012;12:820-8.
37. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
38. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82:1673-6.
39. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-40.
40. Finni PE, Souza ER, Rioja S, Ventura S, Starling P, Almeida JR, et al. Is hepatitis C a risk factor to posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in patients using tacrolimus? *Transplant Proc* 2004;36:884-5.
41. Lehr H, Jao S, Waltzer WC, Anaise D, Rapaport FT. Cytomegalovirus-induced diabetes mellitus in a renal allograft recipient. *Transplant Proc* 1985;17:2152-4.
42. Hjelmesaeth J, Müller F, Jenssen T, Rollag H, Sagedal S, Hartmann A. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2311-5.
43. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011;91:334-41.
44. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* 1996;98:2786-93.
45. Herold KC, Nagamatsu S, Buse JB, Kulsakdinun P, Steiner DF. Inhibition of glucose-stimulated insulin release from beta TC3 cells and rodent islets by an analog of FK506. *Transplantation* 1993;55:186-92.
46. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-12.
47. Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, Van Hooff JP. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:583-8.
48. Menegazzo LA, Ursich MJ, Fukui RT, Rocha DM, Silva ME, Ianhez LE, et al. Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin A. *Horm Metab Res* 1998;30:663-7.
49. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82:1673-6.
50. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
51. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
52. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
53. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders

- and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-14.
54. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:213-20.
 55. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-8.
 56. Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc* 2007;66:82-95.
 57. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2140-9.
 58. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:291-5.
 59. Valderhaug TG, Hjelmessaeth J, Rollag H, Leivestad T, Røislien J, Jenssen T, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation* 2007;84:1125-30.
 60. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75:3-24.
 61. Therasse A, Wallia A, Molitch ME. Management of post-transplant diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:121-9.
 62. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:739-49.