

Böbrek Nakli Sonrası Gelişen Diyabet

New-Onset Diabetes After Renal Transplantation

ÖZ

Böbrek nakli sonrası gelişen diyabet (new-onset diabetes mellitus after transplantation, NODAT) böbrek alıcılarında yaygın olarak görülmektedir. NODAT, mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık kazandarak, hem greft sağkalımı azaltmakta hem de mortaliteyi artırmaktadır. Var olan ya da nakil sonrasında ortaya çıkan birçok risk faktörü ile kullanılan immünosüpresifler NODAT oluşumuyla ilişkilidir. Farklı sınıflandırma sistemleri ve tanımlamalardan dolayı böbrek nakli sonrası gelişen NODAT'ın gerçek insidansını belirlemek zordur. NODAT ve NODAT ile ilişkili faktörlerin iyi bilinmesi, yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde ve önleme/tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde klinisyenler için büyük önem taşımaktadır. NODAT riski, önleyici tedbirler alınarak ve immünosüpresif kullanımının iyi planlaması ile azaltılabilmektedir. Tanı sonrası NODAT'a yönelik özel antihiperglisemik tedavinin uygulanması, glisemik kontrol için gerekli olup nakil sonrası mortalite ve morbiditenin anlamlı ölçüde azalmasına katkı sağlamaktadır. Bu derlemede, NODAT gelişiminde rol oynayan risk faktörleri, tanı ve tedavi yaklaşımları güncel bilgiler ışığında özetlenecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Böbrek nakli sonrası yeni başlayan diyabet (NODAT), Diabetes mellitus, İnsülin direnci

ABSTRACT

New-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) is common in kidney recipients, threatening health and longevity by predisposing to microvascular and cardiovascular disease and by reducing graft survival. Several risk factors, already present before or arising after transplantation, in particular the employed immunosuppressive regimens, have been related to the development of NODAT. The real incidence of NODAT after kidney transplantation is difficult to establish, because different classification systems and definitions have been employed over the years. Awareness of NODAT and of the NODAT-related factors is of paramount importance for the clinicians in order to individuate higher risk patients and arrange screening strategies. The risk of NODAT can be reduced by planning preventive measures and by tailoring immunosuppressive regimens according to the patient characteristics. Once NODAT has been diagnosed, the administration of specific antihyperglycemic therapy is mandatory to reach a tight glycemic control, which contributes to significantly reduce posttransplant mortality and morbidity. In this review, we summarize current knowledge on risk factors, diagnosis, treatment of NODAT.

KEY WORDS: Kidney transplantation, New-onset diabetes after transplantation (NODAT), Diabetes mellitus, Insulin resistance

GİRİŞ

Böbrek nakli sonrası gelişen diyabet (new-onset diabetes mellitus after transplantation, NODAT), alıcılarda yaygın olarak görülmekte olup greft fonksiyonunu bozmakta, enfeksiyon riskini arttırmakta ve mortaliteyle sonuçlanan mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık kazandırmaktadır (1, 2).

Gerekli önlemlerin alınabilmesi için NODAT için risk faktörlerinin (yaş, genetik geçmiş, enfeksiyonlar gibi) iyi bilinmesi gerekmektedir (3). Risk faktörlerinin varlığı yanında, kalsinörin inhibitörleri (Örn: siklosporin ve takrolimus) ve kortikosteroidler gibi immünosüpresif ilaçların kullanımı da NODAT gelişmesine neden olur (4).

Birkan BOZKURT

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Organ Transplantasyon Merkezi,
Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 15.01.2014

Kabul Tarihi : 16.07.2014

Yazışma Adresi:
Birkan BOZKURT
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Organ Transplantasyon Merkezi,
Ankara, Türkiye
Tel : +90 312 291 25 25
E-posta : birkan.bozkurt@gmail.com

NODAT ile ilişkili komplikasyonlar; hastanın preoperatif dönemde NODAT riski açısından değerlendirilmesi, nakil sonrası yakından monitörize edilmesi, hastaya uygun tedavinin verilmesi ve immünoşüpresif tedavinin iyi düzenlenmesi ile azaltılabilir. Bu derlemede, mevcut çalışmalar ışığında NODAT gelişimi için risk faktörleri, önleyici tedbirler ile tanı ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir. Bu sayede ülkemizde böbrek nakli cerrahisi ve nakil sonrası ile ilgilenen hekimlere NODAT ile ilgili güncel bilgilerin verilmesi ve bu konuda farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Prevalans ve İnsidans

Diyabetin prevalansı ve insidansı, genel popülasyona göre transplant hastalarda daha yüksektir, ancak diyabetin literatürde kullanılan değişken tanımlarından dolayı NODAT'ın prevalans ve insidansını belirlemek zordur. Bu nedenle NODAT'ın bildirilen prevalansı, %2 ile %53 arasında geniş değişkenlik göstermektedir (5, 6). Kasiske ve ark. United States Renal Data System (USRDS) üzerinden, 1996 ve 2000 yılları arasında ilk böbrek allograftı olan hastalarda NODAT'ın kümülatif insidansını değerlendirmiştir. Kümülatif insidans 3, 12 ve 36 aylarda sırasıyla, %9.1, %16 ve %24 bulunmuştur (7). Cosio ve ark. ise bozulmuş glikoz toleransı ve NODAT prevalansını nakilden bir yıl sonra sırasıyla %33 ve %13 olarak bildirmiştir (8). NODAT genellikle nakil sonrası ilk üç ayda ortaya çıkmaktadır (9).

Yukarıda vurgulandığı üzere, NODAT'lı hastaların verilerinde görülen değişkenlik nakil sonrasında hiperglisemi ve diyabet faktörünün standart olarak tanımlanmamasından kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalar NODAT için sadece insülin tedavisini, bazıları ise açlık kan glikozu ve tolerans testini tanı kriteri olarak bildirmişlerdir (4, 7, 10). Bu soruna karşı, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) katkısıyla 2003 yılında NODAT için uluslararası konsensus rehberi oluşturulmuştur. WHO ve ADA verilerine göre diyabet; diyabetik belirtiler (poliüri, polidipsi, kilo kaybı), açlık kan glikozu ≥ 7 mmol/L (≥ 1.26 g/dL) ya da tokluk kan glikozu ≥ 11.1 mmol/L (≥ 2 g/dL) veya insülin/oral diyabetik ilaç kullanımı ile tanımlanmıştır. Bozulmuş glikoz toleransı, açlık kan glikozunun 6.1–7 mmol/L arasında olmasıyla açıklanmaktadır. Anormal glikoz düzeyleri tanıyı doğrulamak için iki kez değerlendirilmelidir. Tablo I'de böbrek alıcıları için hiperglisemik kriterler verilmiştir.

Fransa'da WHO kriterleri kullanılarak 527 hasta ile yapılan bir çalışmada, NODAT prevalansı %7 olarak bildirilmiş, %7.9 hastada ise bozulmuş açlık kan glikozu bulunmuştur (11). Porri ve ark. nakilden sonra bir yıl içerisinde takrolimus bazlı immünoşüpresif ilaç kullanan 154 diyabetik olmayan renal transplant hastasında, oral glikoz tolerans testi kullanarak yaptıkları bir çalışmada ise bozulmuş açlık kan glikozu insidansının %33, NODAT insidansının ise %20 olduğunu bildirmiştir (12).

Tablo I. Böbrek alıcılarında hiperglisemi eşikleri (a).

Kan glikoz ölçümü	Terminoloji
FPG (mg/dL)	
<100	Normal
100–125	IFG
>126	NODAT
OGTT 2-saat sonrası plazma glikoz (mg/dL)	
<140	Normal
140–199	IFG
>200	NODAT

(a) Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre uyarlanmıştır.

FPG: Fasting plazma glucose (açlık plazma glikozu), **IFG:** Impaired fasting glucose (bozulmuş açlık kan glikozu), **OGTT:** Oral glucose tolerance test (oral glikoz tolerans testi), **NODAT:** New-onset diabetes mellitus after transplantation.

NODAT için değişken prevalansın bildirilmesinin diğer bir nedeni, nakil öncesi ve sonrası hiperglisemi açısından net bir değerlendirme yapılmamasıdır. Diyabet yıllarca asemptomatik seyredebilen bir hastalıktır. Böbrek nakli sonrasında immünoşüpresif tedavi alan hastalarda varolan hipergliseminin artması ya da hiperglisemi gelişmesi ile tanı konabilmektedir. Bu diyabetin nakil sonrasında mı geliştiği yoksa daha önceden var olan bir hastalık mı olduğu bilinmemektedir. Bu ayrımın yapılabilmesi için böbrek nakli öncesi hastaların diyabet varlığı açısından kapsamlı olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bergerm ve ark. oral glikoz tolerans testi kullanarak nakil öncesinde %8.1 gönüllüde tanı konmamış diyabet olduğunu bulmuştur (13). Açlık kan glikozu 5.1–6.9 mmol/L (92–124 mg/dL) arasında ise nakil öncesi oral glikoz tolerans testi yapılmış, böylece bu yöntemle hastaların %90'ına diyabet tanısı konmuştur (13). Ayrıca, Shah ve ark. böbrek naklinden iki hafta sonra, bozulmuş açlık glikozu olan hastaların %61'inde preprandial kapiler kan glikozunun diyabetik sınırın üzerinde olduğunu bildirmiştir (≥ 200 mg/dL) (14).

Patogenez ve Risk Faktörleri

Obezite, ileri yaş, plazma trigliserit konsantrasyonu, bozulmuş glikoz metabolizması, ailede diyabet hikayesi, cinsiyet (erkek verici), hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, organ reddi epizotları, immünoşüpresif (özellikle takrolimus) ve steroid kullanımı NODAT gelişimi açısından risk faktörleri arasındadır. NODAT'la ilişkili bulunan risk faktörleri Tablo II'de belirtilmiştir.

Kasiske ve ark. NODAT gelişim riskinin 45 yaş üzeri alıcılarda genç alıcılara göre iki kat arttığını bildirmiştir (7). Shah ve ark. normal kiloda hastalar ile karşılaştırıldığında, NODAT gelişme riskinin kilolu hastalarda (vücut kitle indeksi,

25–30 kg/m²) 1,5 kat, obezlerde ise (vücut kitle indeksi, >30 kg/m²) iki kat arttığını göstermişlerdir (15).

Son elli yıldır uygulanan steroid tedavisinin glikoz intoleransı, insülin direnci ve hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir (16). Akut doku reddi riski için immünoşüpresyon amacıyla kullanılan yüksek doz steroid tedavisi NODAT gelişme riskini arttırmaktadır (7). Steroid tedavisinde NODAT gelişme oranı %46'lara kadar çıkmaktadır (17). Nakil sonrası kullanılan steroidlerin NODAT gelişmesindeki etkisi doza bağlı olup, düşük oranlarda kullanıldığında diyabet gelişme riski azalmaktadır (16).

Bir meta-analiz sonucuna göre, HCV pozitif böbrek nakli hastalarında NODAT riskinin 3,97 kat (%95 güven aralığı, 1,83–8,61) daha fazla olduğu gösterilmiştir (18). HCV-pozitif hastalarda, NODAT siklosporin A alanlara kıyasla, takrolimus ile tedavi edilen hastalarda daha sık oluşabilmektedir (%57,8 vs. %7,7, p<0.0001) (19). Ancak HCV ile NODAT ilişkili mekanizma tam olarak netlik kazanmamıştır. HCV'nin glikoz metabolizmasını hepatosit hücrelerini nekroza uğratmasıyla bozduğu düşünülmektedir (18, 19).

Basiliksımab ile indüksiyon tedavisi de son zamanlarda NODAT için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (20). Basiliksımab, interlökin-2 (CD25) reseptörüne yönelik bir monoklonal antikor olup regülatör CD25+ CD4+ FOXP3+ T hücrelerini içeren CD4+ CD25+ hücrelerini inhibe etmektedir. Dolayısıyla bu altgruplar, özellikle tip 1 diyabet olmak üzere diyabet gelişiminde önemli bir rol oynar (20).

Ayrıca nakil sonra ortaya çıkan albuminürinin (21, 22) ve düşük adiponektin düzeyinin (23) de NODAT'la ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İnterlökin-6'nın promotör bölgesi polimorfizminin [174. pozisyonunda (G→C)], sadece tip 2 diyabet ve insülin direnci ile değil, NODAT'la da ilgili olduğu görülmüştür (24). 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) NODAT ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

NODAT insidansının farklı kalsinörin inhibitörleri ile ilişkisine değerlendiren bir meta-analizde, Heisel ve ark. takrolimus alan hastalarda siklosporin alanlara göre daha yüksek NODAT insidansı olduğunu göstermiştir (%9,8 vs. %2,7; relatif risk, 3,7; %95 güven aralığı, 2,6–15,4, p<0,0001) (26). Nakil öncesinde diyabetik olmayan hastalar arasında yapılan başka bir çalışmada ise nakilden altı ay sonra NODAT insidansı siklosporin A kullananlarda %26, takrolimus kullananlarda ise %33,6 bulunmuştur (p=0,0046) (27). Altıncı ayda, siklosporin A alan hastaların %8,9'u ve takrolimus alan hastaların %16,8'i antidiyabetik tedavi almıştır (p=0,005) (28). Nakilden bir ve iki yıl sonra immünoşüpresif kullanım kaynaklı diyabetin

ekonomik etkisi takrolimus kullananlarda hasta başına sırasıyla \$2025 ve \$3308, siklosporin A kullananlarda ise \$1137 ve \$1611 olarak bildirilmiştir (29). Tablo III'de immünoşüpresif ilaçlar ve etkileri özetlenmiştir.

Siklosporin A ve takrolimus kullanımı insülin sekresyonunu ve insülin direncini azaltarak diyabete neden olmaktadır. İnsülin direnci steroid ile birlikte uygulandığında artmaktadır (30). Asberg ve ark. yaptıkları bir çalışmada nakilden bir yıl sonra, daha önce kalsinörin inhibitörü kullanmamış hastalarla kalsinörin ile tedavi edilen hastaları karşılaştırmışlar ve kullanmayan hastalarda insülin duyarlılığının anlamlı şekilde düzeldiğini bildirmişlerdir (31).

Takrolimusa devam ettirilen hastalarla karşılaştırıldığında, NODAT'lı hastalarda takrolimustan siklosporine geçiş yapmak açlık kan glikozunun ve glikozile hemoglobini anlamlı biçimde düzeltmektedir (32). İlaç değişimi yapılmasının birinci yılında, herhangi bir antidiyabetik tedavi almaksızın açlık kan glikozunun 1,26 g/L'den daha düşük bulunması olarak tanımlanan NODAT'ın remisyonu ilaç değişimi yapılan

Tablo II. NODAT gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri.

Önlenemeyen faktörler	Önlenebilir faktörler
Yaş İrk Cinsiyet Ailedeki diyabet hikayesi Genetik yatkınlık HLA uyumsuzluğu Vericinin nitelikleri Eğitim	Metabolik sendrom Obezite CMV enfeksiyonu HCV enfeksiyonu İmmünoşüpresanlar Organ reddi

HLA: Human leukocyte antigen, **CMV:** Sitomegalovirüs, **HCV:** Hepatit C virüsü.

Tablo III. İmmünoşüpresif ilaçlar ve NODAT.

İlaçlar	Etki mekanizması
Kortikosteroidler	Kilo alımını artırır. Hepatik glukoneogenezi artırır. Periferik insülin hassasiyetini azaltır.
Siklosporin	İnsülin sekresyonunu azaltır (takrolimustan daha az).
Takrolimus	İnsülin sekresyonunu azaltır. Pankreatik adacık hücrelerine toksik etki yapar.
Sirolimus	Pankreatik β hücre yanıtını bozar. Periferik insülin direncini artırır.

hastaların %42'sinde, takrolimusa devam edilen hastaların %0'ında görülmüştür ($p=0,001$) (32). Aynı zamanda steroid tedavisinin kesilmesi de ilaç değişiminin avantajını artırır.

Diğer taraftan nakilden sonra, normal açlık kan şekeri seviyesi ve normal oral glikoz tolerans testi, NODAT'a karşı bağımsız koruyucu faktörler olarak belirtilmiştir (27).

Risk Faktörlerini Azaltıcı Önlemler

Nakil öncesinde NODAT riski olan hastaları belirlemek, nakil sonrasında glisemik seviyenin izlemine sağlamak ve immünosüpresif kullanımını düzenlemek için diyaliz yapılan hastalarda ya da son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda açlık kan glikozu mutlaka bakılmalıdır. Vücut kütle indeksi artmış hastalarda nakil öncesi kilo kontrolü, NODAT riski ile kardiyovasküler ve postoperatif komplikasyonların azalması açısından faydalı olmaktadır. HCV enfeksiyonu, NODAT için risk oluşturmakla birlikte nakil sonrasında HCV enfeksiyonunun tedavisi interferon kaynaklı akut rejeksiyon riskinin yüksek olması sebebiyle kontrendikedir. NODAT riski olan hastalarda yaygın CMV enfeksiyonu profilaksisi ile primer CMV enfeksiyonu veya reaktivasyonu azaltılabilmektedir. NODAT oluşumunda takrolimusun siklosporin A'ya kıyasla daha etkili olduğu gözönüne alınarak, kalsinörin inhibitörü olarak siklosporin A tercih edilmelidir.

Yüksek kümülatif steroid dozu ve günlük steroid dozları, insülin direncini artırarak, NODAT'a neden olur (33). Steroid azaltmaya dayalı immünosüpresif tedavilerde NODAT daha az görülmektedir. Nakilden altıncı ayında, steroidsiz immünosüpresif tedavi kullananlarda %0,4, steroid içeren immünosüpresif tedavi kullananlarda %5,4 oranında NODAT görülmüştür (34). Nakilden sonraki ilk haftada steroidin kesilmesi, naklin birinci yılında halen steroid kullananlar veya nakilden sonraki üçüncü ve altıncı aylar arasında steroidi kesilen hastalarla karşılaştırıldığında NODAT'ın anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (35). Tersine, de novo böbrek nakli hastalarında nakil sonrası yedinci güne kadar erken dönemde steroid kesilmesiyle düşük doz steroide devam etmeyi karşılaştıran bir çalışmada nakilden sonraki beşinci yılda NODAT gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (36). Buna rağmen, insülin tedavisine ihtiyaç duyulan NODAT geliştiren hastaların sayısı düşük doz steroid alan grupla karşılaştırıldığında erken dönemde steroidi kesilen grupta anlamlı olarak daha azdır (36). Son olarak, yakın zamanda yapılan bir meta-analizde nakilden sonraki 3–6. ayda steroid kesilmesinin NODAT sıklığını azaltmadığı görülmüştür (35). Bu yüzden, sadece steroid içermeyen tedaviler veya erken dönemde steroid kesilmesi diyabet sıklığını azaltmaktadır.

Klinik Etki

Genel olarak, yapılan çalışmalarda NODAT gelişmiş hastalarda gelişmemiş hastalara göre kardiyovasküler komplikasyonlar ve enfeksiyon riskindeki artış sebebiyle ölüm oranında artış olduğu görülmüştür (7). Cosio ve ark.

kardiyovasküler komplikasyonların beş yıllık kümülatif insidansının, nakilden bir yıl sonra açlık kan glikozu seviyesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (8). Ducloux ve ark. nakil olmuş hastalarda NODAT'ın ateröz plak oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (relatif risk, 1,34; %95 güven aralığı, 1,04–2,18) (37).

NODAT'ın aynı zamanda nakil sonrasında greft kaybı açısından da bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (38). Beş yıl içerisinde NODAT'lı hastalarda serum kreatinin seviyesiyle tanımlanan greft fonksiyonunun NODAT gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (38). Aynı çalışmada NODAT'lı hastalarda biyopsi ile kanıtlanmış diyabetik nefropati gelişimi bildirilmiştir.

Ayrıca diyabetin komplikasyonlarından olan ketoasidoz, diyabetik koma ya da periferik nöropati NODAT gelişen renal allogreftli hastalarda da tanımlanmıştır (29).

Uzun Dönem Komplikasyonları

Diyabet hastaları için uzun dönemde en önemli risk kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesidir. Hiperglisemi; mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar başta olmak üzere, retinopati, nöropati, nefropati, aterosklerotik koroner kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, kalp krizi ve felce sebep olabilmektedir (39). Bu durum NODAT için de geçerlidir. Birçok araştırmada NODAT gelişmiş hastalarda mortalite riski yüksek bulunmuştur. Toplam 11 000 böbrek nakil alıcısını içeren bir çalışmada NODAT gelişmiş alıcılarda gelişmeyenlere kıyasla mortalitenin 1,87 ($p<0,0001$) oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Cosio ve ark. ise diyabetik olmayanlarda sağkalımın nakil öncesi ya da sonrasında diyabet gelişenlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,0001$) (40). Oniki yıllık bir prospektif çalışmada ise NODAT'lı alıcılarla NODAT'lı olmayan alıcılar arasında mortalite oranında fark görülmemiş, ancak NODAT'lı olmayan hastalarda yüksek oranda sepsisten ölüm bildirilmiştir (38). Başka çalışmalarda ise NODAT'lı alıcılarda sıklıkla enfeksiyon epizotları ve CMV enfeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (41, 42). Toplam 1317 renal transplant alıcısıyla yapılan beş yıllık bir çalışmada ise nakil sonrası ilk yıllarda pretransplant diyabetli ve NODAT'lı hastalarda %53 oranında iskemik kalp krizi görülmüştür. Daha sonrasında 50 yıllık dönemde ise bu oran %100'e çıkarak ölümlerle sonuçlanmıştır (43, 44).

Yapılan bazı çalışmalarda ise nakil öncesi ya da sonrası diyabetin greft fonksiyonunu bozduğu (7, 38), bazılarında ise bu durumun sadece NODAT'lı alıcılarda görüldüğü bildirilmiştir (40, 45). Kasiske ve ark. tarafından USRDS verileri ile yapılan çalışmada NODAT'lı hastalarda greft bozukluklarının anlamlı derecede arttığı (odds oranı, 1,63; %95 güven aralığı, 1,46–1,84, $p<0,0001$) ve greft bozuklukları sebebiyle ölümlerin çoğaldığı (odds oranı, 1,46; %95 güven aralığı, 1,25–1,70, $p<0,0001$) bildirilmiştir (7). NODAT'ın greft fonksiyonuna olan etkisini araştıran Owda ve ark. NODAT'lı üç hastanın hepsinde nefrotik

sendrom ve bozulmuş greft fonksiyonu bildirmiştir (46). Bir hastada diyabetik nodüler skleroz, diğer iki hastada da diffüz diyabetik glomerüler skleroz görülüp her üçünde de greft bozukluğu bildirilmiştir.

Tedavi Önerileri ve Önleyici Tedbirler

NODAT tanısı konduktan sonra, spesifik antihiperglisemik tedavi ile sıkı glisemik kontrol sağlanması, nakil sonrası mortalite ve morbiditenin azaltılması için şarttır (47, 48). Glisemik kontrolün önemi UK Prospective Diabetes Study'de (49) gösterilmiştir. Bu çalışma, genel popülasyonda yapılmış bir tip 2 diyabet çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre ortalama glikozile hemoglobinde (HbA1c) her %1'lik azalmanın diyabet ilişkili herhangi bir son nokta riskinde %21 (%95 güven aralığı, %17–24'e $p<0,0001$), mikrovasküler komplikasyonlarda %37 (%33–41; $p<0,0001$) ve miyokard enfarktında %14 (%8–21; $p<0,0001$) azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur. Diabetes Control and Complications Trial'da (50), tip 1 diyabette, yoğun şekilde kan glikozunun düşürülmesinin %76 oranında mikrovasküler komplikasyonların başlamasını ertelediği ve ilerleyişi yavaşlattığını gösterilmiştir. Ayrıca çalışma sonrasında yapılan takiplerde yoğun şekilde kan glikozunun düşürülmesinin diyabetik nefropatinin ilerleyişini ertelemeye uzun dönemde faydasının olduğu gösterilmiştir.

Tanı sonrası NODAT tedavisinde, sülfonilüre, metformin, DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 agonistleri ve insülin kullanılabilir (51). Ancak böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda ilaç tedavisi seçimi özelleştirilmelidir. Tedavi seçimi avantaj ve dezavantajlar gözönünde bulundurularak kişiye özel yapılmalıdır (Örn., metformin ile laktik asidozis riski ya da renal bozukluk olan hastalarda sülfonilürelerin kullanımıyla oluşabilecek hipoglisemi riski gözönünde bulundurulmalıdır) (47). Meglitinitler böbrek yetmezliği olan transplant alıcıları için insülin dışındaki en güvenli seçenek olabilmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda oral tedaviler düşük doz kullanılmalıdır.

Monoterapinin başarısız olduğu durumlarda ise oral tedavi kombinasyonu bir sonraki seçenek olabilir. Kombinasyon seçenekleri glikoz seviyesinde azalma ya da komplikasyonları önleme adına birbirinden farklı değildir. Önemli olan tedavinin kişiye özel olmasıdır. 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.

İlaç tedavisi dışında hastanın sağlık durumuyla ilgili bilinçlendirilmesiyle (beslenme, fiziksel egzersizler, sigara içmeme) ve kendi kendine kan glikozu seviyesi ölçmesiyle de, oluşabilecek komplikasyonlara karşı önlemler alınabilir.

Tedavi yaklaşımları yanında, önleyici tedbirler de NODAT için önem taşımaktadır. Takrolimus NODAT gelişiminde bir risk faktörü olduğundan, kalsinörin inhibitörü seçiminde

dikkat edilmelidir. Hastalar nakil sonrasında açlık kan glikozu ve glikohemoglobin ölçümü ile monitörize edilerek anormal glikoz regülasyonu kontrol altına alınmalıdır. Oluşabilecek istenmeyen bir durumda ise kullanılan immünoşüpresif ilaç tekrar değerlendirilmelidir (47).

Güncel çalışmalar, böbrek nakli sonrası bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda vildagliptin ve pioglitazon tedavisinin (52), nakilden hemen sonra bazal insülin uygulamasının (53) NODAT gelişimini engelliyici etkisi olduğunu ileri sürmüştür. Veroux ve ark. tarafından yayınlanan son çalışmada, nakil sonrası düşük doz kalsinörin inhibitörleri ile tedavi altında olan ya da sirolimusa geçen NODAT'lı hastalar karşılaştırılmış ve kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçişin NODAT tanılı hastalarda akut graft rejeksiyonu riskini artırmaksızın metabolik parametrelerde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (54).

SONUÇ

NODAT, böbrek nakli sonrası hastanın seyrinin kötüye gitmesine neden olan ve greft bozukluğuna yol açan ciddi bir komplikasyondur. Son yıllarda bu konuda çok sayıda klinik çalışma ve derleme yayınlanmasına rağmen, NODAT'ın patofizyolojik temelini ve bozulmuş insülin sekresyonunun nedenlerini ve mekanizmasını araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Nakilden önce mevcut ya da sonradan ortaya çıkan çeşitli risk faktörleri gözönünde bulundurularak patojenik mekanizmaları incelenmelidir. NODAT gelişmiş alıcılarda glisemik kontrol, nakil sonrası uzun dönemde çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda düzelmiş glikoz regülasyonunun mikrovasküler ve olası kardiyovasküler hastalıkları azalttığı görülmüştür. Ayrıca alıcıların yaşam tarzlarında değişim yapılması da önemli rol oynamaktadır. Vücut kitle indeksi yüksek alıcıları egzersize ve diyetle teşvik etmek olası komplikasyonları engellemek açısından faydalı olmaktadır. Bunun dışında kullanılan immünoşüpresif tedaviler için uygun doz seçimi böbrek fonksiyon bozukluğu riskinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Hekim (nefrolog, endokrinolog) ve diğer yardımcı sağlık personelin (diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen, psikolog, vb) biraraya gelmesiyle oluşan ekip anlayışı ile hasta odaklı yaklaşım NODAT'ın teşhisi ve çok yönlü tedavisinin başarılı bir şekilde gerçekleşmesine olanak verecektir.

KAYNAKLAR

1. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS: Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41:480-487
2. Manske CL: Hyperglycemia and intensive glycemic control in diabetic patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:157-171
3. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, Norman DJ, Becker T: Cardiovascular events following renal transplantation: Role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006;70:757-764

4. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO: New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011;91:334-341
5. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC: New onset diabetes after transplantation (NODAT): An overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:175-186
6. 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;30:52-58
7. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-185
8. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD: New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-2421
9. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC: Posttransplantation diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-592
10. Steinmüller T, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P: Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:401-405
11. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, Lefrançois N, Cointault O, Touchard G, Villemain F, Di Giambattista F, Benhamou PY: Diabetes mellitus after kidney transplantation: A French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1986-1993
12. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, Silva I, Dominguez R, Gonzalez-Cotoruelo J, Bayes B, Lauzurica R, Ibernón M, Moreso F, Delgado P, Torres A: Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: A prospective and multicenter study. *Transplantation* 2008;85:1133-1138
13. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmestaeth J, Leivestad T, Bergrem H, Jenssen T: Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: A case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:616-622
14. Shah A, Kendall G, Demme RA, Taylor J, Bozorgzadeh A, Orloff M, Jain A, Abt P, Zand MS: Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:775-781
15. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, Bunnapradist S: Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82:1673-1676
16. Weir MR, Fink JC: Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1-13
17. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, Magnusson G, Ostman J, Groth CG: 2003 International Consensus Guidelines. Diabetes mellitus-a more common than believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc* 1979;11:1280-1281
18. 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;5:2433-2440
19. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC: Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1374-1380
20. Aasebo W, Midtvedt K, Gretland Valderhaug T, Leivestad T, Hartmann A, Varberg Reisaeter A, Jenssen T, Holdaas H: Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1289-1293
21. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y: Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: Diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2033-2042
22. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C, Barbet C, Chatelet V, Laouad I, Marliere JF, Nivet H, Buchler M, Lebranchu Y, Halimi JM: Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1719-1728
23. Bayes B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmarti A, Espinal A, Serra A, Navarro M, Bonal J, Romero R: Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:416-422
24. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Mercier P, Ferrand C, Penfornis A, Tiberghien P, Chalopin JM, Saas P, Ducloux D: IL-6 promoter polymorphism -174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2333-2340
25. Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP, Glowacki F, Lebranchu Y, Drouet M, Noel C, El Housni H, Cochaux P, Wissing KM, Abramowicz D, Abramowicz M: TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2459-2467
26. 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;4:583-595
27. Claes KJ, Heye S, Nuyens D, Bammens B, Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Evenepoel P: Impact of vascular calcification on corrected QT interval at the time of renal transplantation. *Am J Nephrol* 2012;35:24-30
28. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N: Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-1514
29. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC: Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590-598

30. Van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM: Tacrolimus and posttrans-plant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:1465-1469
31. Asberg A, Midtvedt K, Voytovich MH, Line PD, Narverud J, Reisaeter AV, Morkrid L, Jenssen T, Hartmann A: Calcineurin inhibitor effects on glucose metabolism and endothelial function following renal transplantation. *Clin Transplant* 2009;23:511-518
32. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abramowicz D, Wissing KM: Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: A single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int* 2008;21:146-151
33. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, Gonzalez- Cotorruelo J, Gomez-Alamillo C, Arias M: New-onset diabetes after kidney transplantation: Risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):S291-295
34. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuno- Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sanchez-Plumed J, Oppenheimer F, Kessler M: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79: 807-814
35. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J: A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;90:343-349
36. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248:564-577
37. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM: Posttransplant diabetes mellitus and athero-sclerotic events in renal transplant recipients: A prospective study. *Transplantation* 2005;79:438-443
38. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA: Diabetes mellitus after renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65:380-384
39. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR: Additive effects of glycemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS75): Prospective observational study. *Diabetologia* 2006;49:1761-1769
40. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM: Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002;62:1440-1446
41. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH: Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era-an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991;51:343-347
42. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P: Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996;61:1475-1478
43. Ortiz F, Ekstrand A, Honkanen E, Gronhagen-Riska C: Post-transplantation diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in kidney transplantation: Prevalence, risk factor and prognosis. *Am J Transplant* 2003;3:239-244
44. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G: Ischemic heart disease-Major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451-457
45. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM: Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:89-94
46. Owda AK, Abdallah AH, Haleem A, Hawas FA, Mousa D, Fedail H, Al-Sulaiman MH, Al-Khader AA: De novo diabetes mellitus in kidney allografts: Nodular sclerosis and diffuse glomerulosclerosis leading to graft failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2004-2007
47. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC: New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003;75(10 Suppl):3-24
48. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P: New-onset diabetes after kidney transplantation: Prevalence, risk factors, and management. *Transplantation* 2012;93:1189-1195
49. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
50. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-2167
51. Therasse A, Wallia A, Molitch ME: Management of post-transplant diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:121-129
52. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, Stermer G, Pleiner J, Frantal S, Säemann MD: Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation* 2013;95:456-462
53. Chakkera HA, Weil EJ, Pham PT, Pomeroy J, Knowler WC: Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes Care* 2013;36:1406-1412
54. Veroux M, Tallarita T, Corona D, Sinagra N, Giaquinta A, Zerbo D, Guerrieri C, D'Assoro A, Cimino S, Veroux P: Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:496974