



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKARA BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SOLİD ORGAN  
TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA POST TRANSPLANTASYON  
DİABETES MELLİTUS SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**MEHMET GÖKTÜRK KABAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA, 2018**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKARA BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SOLİD ORGAN  
TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA POST TRANSPLANTASYON  
DİABETES MELLİTUS SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**MEHMET GÖKTÜRK KABAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: YARD. DOÇ. DR. ÖZLEM TURHAN İYİDİR**

**ANKARA, 2018**

## ÖZET

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) solid organ transplantasyonunun sık görülen bir sonucudur. Post Transplant Diabetes Mellitus hastaları ve allogreft sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Post Transplant Diabetes Mellitus farklı teşhis kriterleri kullanılan farklı nakil gruplarında daha büyük mortalite ve artmış enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Post Transplant Diabetes Mellitus transplantasyondan sonra herhangi bir zamanda, transplantasyon yapılmayan popülasyon ile benzer semptomlara sahip hastalarda rastgele plazma glikozun  $\geq 200$  mg / dL (11.1 mmol / L) olması; açlık plazma glikozun  $\geq 126$  mg / dL (7.0 mmol / L) olması veya oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. Saat glikozun  $\geq 200$  mg / dL (11.1 mmol / L) olması ile tanı konur.

Tüm transplant alıcılarının, nakilden sonraki ilk dört hafta boyunca, daha sonra nakil sonrası üçüncü ve altıncı aylarda ve daha sonra yılda bir kez açlık kan şekeri ölçülmelidir. HbA1c), özellikle de açlık plazma glikoz düzeylerini elde etmek güç olduğunda, nakilden 3 ay sonra kontrol edilebilir.

Glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus PTDM riskini artırır. Siklosporin ile karşılaştırıldığında, takrolimus daha diyabetojeniktir. Azatioprin ve mikofenolat mofetil (MMF) ise diyabetojenik etkisi yoktur.

Post-transplant Diabetes Mellitus tedavi yönetimi için, non farmakolojik tedavi başlayarak, ardından oral monoterapi, oral kombinasyon tedavisi ve nihayetinde metabolik dekompanseasyon meydana gelmesi durumunda insülin, aşamalı bir yaklaşım önerilir.

Metabolik dekompanseasyon, oral terapi ile yan etkiler varsa veya sürekli olarak  $\geq 7$  olan HbA1c seviyeleri varsa insülin tedavisini başlatılır. Çoklu ajanlar ve / veya çoklu doz yoğun insülin terapisi veya insülin pompası terapisi kullanabilir.

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde 1986-2016 yılları arasında karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan erişkin hastalarda PTDM sıklığı ve risk faktörleri incelenmiştir. Çalışmamızda karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda PTDM insidansı %2; renal transplantasyon yapılan hastalarda PTDM insidansı %4,5; toplam insidans %4,1 olarak hesaplandı. Literatürde karaciğer transplantasyonu sonrası PTDM insidansı %2,5-25, böbrek transplantasyonu sonrası %4-25 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda bildirilen sıklıklardaki geniş aralığın nedeni kısmen standart tanımlamadan

yoksunluktan, takip süresinden, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin varlığından ve organ nakli tipinden kaynaklanıyor olabilir. Sezer ve arkadaşlarının Başkent Üniversitesinde renal transplantasyon sonrası gelişen diyabetin sol ventriküle etkisinin incelendiği çalışmada PTDM sıklığı %32,2 olarak bildirilmiştir (88) Bu çalışmada 2003 yılında kullanılan tanı kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızla arasındaki sıklık farkının nedenlerinden biri tanıdaki farklılık olabilir

Transplantasyon öncesi glikoz, HbA1c düzeyi ve trigliserid düzeyi PTDM gelişimi için önemli risk faktörleridir. Çalışmamızda hastalarımızın ortalama açlık plazma glukoz değeri  $87,1 \pm 8,2$  mg/dl olarak bulunmuştur. İncelediğimiz hastaların sadece üç tanesinde nakil öncesi açlık plazma glikozu 100 mg/dl ve üzerindedir. Bu sonuca göre nakil öncesinde hastaların karbonhidrat metabolizma bozukluğunu araştırmak için sadece açlık plazma glukozunun yeterli olmadığını düşünülmüştür. Nitekim yapılan bir çalışmada açlık plazma glikozu ile PTDM gelişen hastaların sadece %20'sinin öngörülebildiği gösterilmiştir (96). Hastalarımızın 26'sının HbA1c değeri mevcuttu. Bu hastalarda eritrosit yaşam süresi, eritropoetin kullanımı, demir tedavisi, diyaliz sırasında kan kaybı gibi durumların HbA1c düzeyine etkileri gözönünde bulundurulduğunda faydası tartışmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda transplantasyon öncesi OGTT yapmak daha doğru bir yaklaşım olabilir. Trigliserid değerinin yüksekliği insülin direnci ile ilişkilidir. Özellikle transplantasyon öncesi tirgliserid değeri 200 mg/dl ve üzerindeyse ve beraberinde bozulmuş açlık glukozu varsa risk artmaktadır. Çalışmamızda trigliserid değeri 200 mg/dl üzeri ve altında olan hastalar karşılaştırıldığında bu hastaların açlık plazma glukoz değeri benzer ( $87 \pm 9$  vs  $88 \pm 7$  mg/dl;  $p=0,336$ ) ancak trigliserid değeri yüksek olan hastaların beden kitle indekslerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $26,6 \pm 3,9$  vs  $30,8 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup> ;  $p=0.023$ ). Hastaların transplantasyon öncesi açlık plazma glikozları normal olsa dahi beden kitle indeksleri ve trigliserid değerleri yüksek ise PTDM önlemek için gerekli diyet ve egzersiz müdahaleleri yapılmalıdır.

Solid organ transplantasyonu sıklığı arttıkça ve hastaların yaşam süresi uzadıkça transplantasyon sonrası diyabet görülme sıklığı artacaktır. Bu nedenle transplantasyon öncesi risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Posttransplant diyabetin erken tanınması ve tedavisi ile transplantın uzun dönem sonuçları iyileşecektir. Birden fazla risk faktörü olan hastaların PTDM açısından yakın takibi ve tetkiki önemlidir

## SUMMARY

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a frequent consequence of solid organ transplantation. Post-Transplantation Diabetes Melitus(PTDM) adversely affects patients and allograft survival. Post-transplant diabetes has been associated with greater mortality and increased infections in different transplant groups using different diagnostic criteria.

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) may be diagnosed at any time after transplantation based upon diagnostic criteria similar to those used in the nontransplant population by symptoms plus a random plasma glucose of  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L), fasting plasma glucose of  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), or a two-hour plasma glucose of  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) during an oral glucose tolerance test (OGTT).

All transplant recipients should have a fasting blood glucose measured weekly during the first four weeks posttransplant, then at three and six months posttransplant, and then yearly. A glycated hemoglobin (HbA1c) can be checked after three months posttransplant, particularly if it is difficult to obtain fasting plasma-glucose levels.

Glucocorticoids, calcineurin inhibitors, and sirolimus increase the risk of PTDM. Compared with cyclosporine, tacrolimus is more diabetogenic. Azathioprine and mycophenolate mofetil (MMF) are not diabetogenic

A stepwise approach is recommended for the management of PTDM, starting with nonpharmacologic therapy, followed by oral monotherapy, oral combination therapy, and finally insulin, providing metabolic decompensation has not occurred.

We initiate insulin therapy if there has been metabolic decompensation, adverse side effects with oral therapy, or HbA1c levels that are consistently  $\geq 7$  percent. We may use multiple agents and/or multiple-dose intensive insulin therapy or insulin-pump therapy.

We studied the PTDM frequency and risk factors in adult patients who underwent hepatic and renal transplantation at Ankara University Hospital between 1986 and 1986. In our study, the incidence of PTDM in patients undergoing liver transplantation was 2%; the incidence of PTDM in patients undergoing renal transplantation was 4.5%; the total incidence was calculated as 4.1%. In the literature, the incidence of PTDM after liver transplantation has been reported as 2.5-25% and 4-25% after renal transplantation. The reason for the widespread frequency reported in the studies may be partly due to the

absence of standard definition, follow-up, changeable and non-alterable risk factors, and organ transplant type. In a study of Sezer and colleagues' study of the left ventricular effect of diabetes mellitus following renal transplantation at Baskent University, the PTDM frequency was reported as 32.2% (88). The diagnostic criteria used in this study were used in this study. One of the reasons for the frequency difference between our studies may be difference in diagnosis

Pre-transplant glucose, HbA1c and triglyceride levels are important risk factors for PTDM development. In our study, mean fasting plasma glucose was  $87.1 \pm 8.2$  mg / dl in our patients. Only three of the patients we studied had fasting plasma glucose above 100 mg / dL before transplantation. According to this result, it was thought that only starvation plasma glucose was not sufficient to investigate patients' carbohydrate metabolism disorder before transplantation. Indeed, a study has shown that only 20% of patients with PTDM with fasting plasma glucose can be predicted (96). 26 of our patients had HbA1c levels. The use of erythrocyte life span, erythropoietin use, iron therapy, blood loss during dialysis, etc. should be discussed in these patients when their effects on HbA1c level are considered. For this reason, it may be more appropriate to perform OGTT before transplantation in these patients. The high level of triglycerides is associated with insulin resistance. In particular, the risk of thyroglobulin levels above 200 mg / dl before transplantation and associated impaired fasting glucose is increasing. When we compared the patients with triglyceride level of 200 mg / dl and below, the fasting plasma glucose values of these patients were similar ( $87 \pm 9$  vs  $88 \pm 7$  mg / dl;  $p = 0.336$ ), but the body mass indexes of the patients with high triglyceride values were significantly higher ( $26,6 \pm 3,9$  vs  $30,8 \pm 6,2$  kg / m<sup>2</sup>,  $p = 0.023$ ). Even if fasting plasma glucose is normal before transplantation, if the body mass indexes and triglycerides are high, dietary and exercise interventions necessary to prevent PTDM should be performed.

As solid organ transplantation increases in frequency and the life span of patients increases, the incidence of diabetes after transplantation will increase. Therefore, it is important to evaluate the risk factors before transplantation. Early recognition and treatment of posttransplant diabetes will improve the long-term outcome of transplant. Patients with more than one risk factor are closely monitored and examined for PTDM

## İÇİNDEKİLER

İç kapak.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Kısaltmalar ve Simgeler .....	viii
Tablolar ve Şekiller .....	ix
Teşekkür .....	x
1. Giriş .....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Tanı ve insidans .....	3
2.2. Risk faktörleri .....	5
2.3. PTDM'nin Transplantasyon Sonrası Etkileri .....	8
2.4. Tedavi .....	8
2.5. İlaç etkileşimleri .....	13
3. Hastalar ve Yöntem .....	16
4. Bulgular .....	17
5. Tartışma .....	20
6. Sonuç .....	24
Kaynaklar.....	25

## KISALTMALAR VE SİMGELER

- (ADA) : Amerikan Diyabet Derneği
- (OGTT) : Oral Glikoz Tolerans Testinde
- (NODAT) : Nakil Sonrası Yeni Başlayan Diyabet (*New On set Diabetes Mellitus After Transplantation*)
- (NODM) : New On set Diabetes Mellitus,
- (PTDM) : Post Transplantasyon Diabetes Mellitus
- (WHO) : Dñnya Sağlık Örgütü



## TABLolar VE ŞEKİLLER

<i>Tablo-2.1.</i> PTDM tanı kıstasları .....	4
<i>Tablo-2.2.</i> Modifiye edilebilir, potansiyel olarak modifiye edilebilir ve modifiye edilemez risk faktörleri .....	7
<i>Tablo 2.5.1.</i> Antihiperglisemik ajan sınıflarının potansiyel avantajları ve dezavantajları ..	15
<i>Tablo 2.5.2.</i> PTDM'nin taranması, tanısı ve yönetimi ile ilgili güncellenmiş uluslararası konsensüs kılavuzları .....	15
<i>Tablo-4.1.</i> Hastaların demografik ve transplantasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal özellikleri .....	19



## TEŞEKKÜR

Aralarına katıldığım ilk günden itibaren beni sevgiyle kucaklayan, yorulmadan dinleyen, bana ve fikirlerime saygı duyan, bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan asla vazgeçmeyen Başkent üniversitesi Tıp fakültesi İç hastalıkları Anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL** başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim dalı değerli öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın oluşturulma, yürütülme ve değerlendirilme sürecine katkılarından dolayı tez danışmanı hocam **Yard. Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR**'e teşekkür ederim. Çalışmanın veri toplama ve yorumlama sürecindeki yardımlarından dolayı **Prof. Dr. Mehmet HABERAL** ile **Prof Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ**'ye ve verileri toplamama tardımcı olan Genel Cerrahi Anabilim dalı Öğretim üyelerinden **Prof. Dr. Gökhan MORAY** ve **Yrd. Doç. Dr. Mahir KİRNAP** hocalarıma teşekkür ederim.

Bölümde geçirdiğim süre boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım İç Hastalıkları Anabilim dalı Araştırma Görevlisi değerli arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen, en iyi ve en kötü günümde yanımda olan sevgili annem **Gülzade KABAN**'a, babam **Talip KABAN**'a ve ablam **Ülkü Gökçen İÇÖZ**'e teşekkür ederim.

**Dr.M. Göktürk KABAN**

**Ankara, Ocak 2018**

## 1. GİRİŞ

Solid organ transplantasyonu'nun sıklığı günümüzde giderek artmaktadır. Kullanılan immünsupresif ajanlar ve cerrahi tekniklerde ilerlemeler sayesinde alıcı ve greft yaşam süresi uzamıştır. Bu durum diabetes mellitus, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik bozuklukların sıklığında artışı da beraberinde getirmektedir. Bu hastalarda metabolik bozuklukların doğru yönetimi morbidite ve mortalitenin azaltılmasında ve kardiyovasküler nedenli ölümleri engellemek için önemlidir.

Transplantasyondan sonra yeni gelişen diyabet olarak da bilinen post transplantasyon diabetes mellitus (PTDM) solid organ transplantasyonundan sonra gelişen önemli bir komplikasyondur. Post-Transplant Diabetes Mellitus kardiyovasküler mortalitede ve infeksiyon sıklığında artışa neden olarak hasta ve greft sağ kalımını kısaltmaktadır. Post-Transplant Diabetes Mellitus sıklığı -böbrek nakillerinden sonra %4-25, karaciğer nakillerinden sonra %2.5-25 olarak bildirilmiştir. Diyabetik olmayan alıcılara karşılaştırıldığında PTDM gelişen alıcıların kardiyovasküler mortalitesi 3 kat daha fazladır (51). Bu nedenle PTDM için risk faktörlerini bilmek ve önlenebilir olan riskler için gerekli önlemleri almak önemlidir. Risk sınıflandırması, riski en aza indirmek için müdahale ve erken teşhis, PTDM insidansını hafifletebilir ve solid organ transplantasyonunu takiben sonuçları iyileştirebilir. 2014 yılında güncellenen tanı kriterlerine göre DM 'un klasik belirtileri varken herhangi bir zamanda bakılan glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması, Açlık plazma glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması ve HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olması veya 75 gr ile yapılan oral glikoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saatte bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması ile PTDM tanısı konulur. Bununla birlikte, HbA1c erken posttransplant döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Normal bir HbA1c, erken posttransplant anemi ve / veya dinamik böbrek allogreft fonksiyonunun varlığında PTDM tanısını dışlamaz.

PTDM gelişimi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş, etnik köken, aile öyküsü, beden kitle indeksi, kullanılan immünsupresif ajanlar, akut rejeksiyon, hepatit c infeksiyonu, CMV infeksiyonu ve hipomagnezemi bu risk faktörleridir.

Tedavide öncelikle transplantasyon öncesi tarama ve modifiye edilebilir risk faktörlerine müdahale planlanmalıdır. Hemen veya perioperatif dönemde insülin tedavisi,  $\beta$  hücrelerinin tükenmesini ve aşırı PTDM'ye ilerlemeyi önleyebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yerleşik geç PTDM'nin yönetimi genel popülasyon için kurulan

konvansiyonel yaklaşıımı ve yönergeleri takip etmelidir. Yaşam tarzı modifikasyonu ile glisemik kontrol sağlanamadığında, tıbbi müdahale sıklıkla gereklidir. Oral antihiperglisemik ajan seçimi, bireysel ajanların potansiyel avantaj ve dezavantajlarına dayanmalıdır. Genel popülasyona benzer şekilde, oral antihiperglisemik ajan kombinasyon tedavisine rağmen optimal olmayan glisemik kontrol, insülin tedavisinin başlatılmasını gerektirir.

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Transplantasyon kliniği 1986 yılından beri hizmet vermektedir. Çalışmamızdaki amacımız retrospektif veriler ışığında PTDM için tanısal kriterlere, solid organ transplantasyonundan sonraki insidansına, risk faktörlerine ve buna bağlı gelişen komplikasyonlara genel bir bakış sunmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Post-transplantasyon diabetes mellitus (PTDM) ilk kez 1964 yılında böbrek nakil T alıcılarında tanımlanmıştır (1). Daha sonra 1970'lerde böbrek transplantasyonunun bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir. Post-Transplant Diabetes Mellitus yıllar içinde, steroid diyabeti, post-transplantasyon diabetes mellitus (PTDM), yeni başlangıç diyabet (*New on set diabetes mellitus, NODM*), Transplant ile ilişkili hiperglisemi (TAH) ve nakil sonrası yeni başlayan diyabet (*New on set diabetes mellitus after transplantation*) (NODAT) gibi değişik isimler verilmiştir. (2, 3, 4, 5, 6). 2014 yılında, Uluslararası Uzman Heyeti, geçici posttransplant hiperglisemisini hariç tutarak NODAT'ı PTDM olarak güncelledi. (7). Çünkü NODAT pretransplant diyabetli hastaları dışlar. Özellikle kronik böbrek hastalığının insülin metabolizması ve klirensi üzerindeki etkisinden ve nakil öncesi taramanın olmaması nedeniyle genellikle mevcut diabetes mellitus teşhis edilmez. Bu yüzden NODAT isminden vazgeçilerek PTDM ismi kullanılmaya tekrar başlandı. Biz de çalışmamızda PTDM ismini kullanacağız.

### 2.1. Tani ve İnsidans

2003 yılından önce PTDM tanısında; herhangi bir zamanda bakılan kan glikoz değerinin 200 mg/dl üzerinde olması ve/veya açlık glikoz seviyesinin 140 mg/dl üzerinde olması ve/veya oral anti diyabetik ilaç kullanılması kistas olarak kullanılıyordu.

2003 yılında transplantasyon ve diabetes mellitus konusunda uzmanlardan oluşan uluslararası panel; Transplant sonrası diyabetin ve bozulmuş glikoz toleransının tanısı için, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen kriterlerin kullanılmasını önerdi (9). Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 2011 yılında glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyesi ve retinopatinin gelişim riski (10) arasında gözlenen ilişkiden yola çıkarak, genel popülasyonda diabetes mellitus için tanısal ölçüt olarak  $>6,5\%$  olan hemoglobin A1C'yi (HbA1c) tanı kriterlerine dâhil etti. 2014'te tekrar toplanan uluslararası kurul PTDM tanısı için; post prandiyal glikoz izlemi ve HbA1c düzeyini de dâhil ederek tarama testlerini genişletmeyi önerdi. Bu panelin sonucuna göre PTDM tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayrıca bu panel prediyabet için de Amerikan Diyabet Derneği'nin önerdiği tanı kriterlerinin kullanılmasını önermiştir (Tablo 1). Tanı zamanı olarak genellikle transplantasyondan sonra 3. Ayın kullanılması önerilmektedir. Çünkü ilk üç ayda kullanılan nispeten yüksek doz glukokortikoidlere bağlı olarak geçici hiperglisemiler sık görülmektedir (52).

Oral glikoz tolerans testi pre-diyabeti ve PTDM yi teşhis etmede en duyarlı yöntemdir ancak pahalı olması ve zaman kaybına neden olmasına yol açması sebebiyle ve ayrıca sonucunun tedaviyi değiştirmemesi klinik pratikte kullanımı sınırlandırmıştır.

Bununla birlikte, potansiyel karıştırıcı faktörler nedeniyle Hba1c testi transplantasyondan sonraki ilk 3 ayda önerilmez (7). Erken post Transplant anemi ve / veya dinamik böbrek allogreft fonksiyonunun varlığında normal bir Hba1c, PTDM tanısını dışlamaz. Post transplantasyon diabetes mellitusun taranmasına ve teşhisine algoritmik yaklaşımın, büyük oranda yayınlanmış böbrek transplantasyon literatürüne dayandığına dikkat edilmelidir. Karaciğer, kalp ve akciğer nakillerinde yapılan benzer çalışmalar eksiktir.

**Tablo-2.1.** PTDM tanı kıstasları

	<i>Aşikar Dm</i>	<i>İzole IFG(**)</i>	<i>İzole İGT</i>	<i>IFG+IGT</i>	<i>DM riski yüksek</i>
<b>APG</b> (8≥ st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	□ 100-125 mg/dl	-
<b>OGTT 2.stPG</b> (75 g glikoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dl+Diabet komplikasyonları	-	-	-	-
<b>A1C(***)</b>	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde nakil sonrası hiperglisemi, özellikle posttransplant sonrası dönemde insülin tedavisi gerektiren hastalar için açlık ve postprandiyal evde glikoz izlemesi rutin olarak önerilmektedir. Nakil sonrası 3. Aydan sonra da klinik olarak stabil hastalar, açlık plazma glikozu ve HbA1c testi kullanılarak PTDM için taranmaktadır (32).

Post transplantasyon diabetes mellitus'un böbrek Transplant alıcılarının % 4-% 25'inde; karaciğer nakil alıcılarının % 2.5-25'inde; kalp Transplant alıcılarının % 4-40'ında ve akciğer Transplant alıcılarının % 30-35'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir (9, 11, 12, 13). Çalışmalarda bildirilen sıklıklardaki geniş aralığın nedeni kısmen standart tanımlamadan yoksunluktan, takip süresinden, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin varlığından ve organ nakli tipinden kaynaklanıyor olabilir. Organ Alımı ve Transplantasyon Ağları veri tabanında, böbrek nakli olan alıcılar arasındaki bir yıllık PTDM hızlarının, 2004 yılından bu yana her seviyedeki vücut kütle indeksinde sürekli olarak düştüğünü göstermiştir. PTDM insidansındaki azalmanın, immünsüpresyon protokollerinde düzeltilmeden kaynaklandığı düşünülmektedir.

## 2.2. Risk Faktörleri

Transplantasyon sonrası gelişen diabetes mellitus için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Modifiye edilebilir, potansiyel olarak modifiye edilebilir ve modifiye edilemez risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir:

2.2.1. **Yaş:** Nakil sırasında 40 yaş ve üzerinde olma PTDM için risk faktörüdür (73).

2.2.2. **Genetik:** Yapılan çalışmalarda tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilişkili bazı tek nükleotid polimorfizmler transplant sonrası diyabet ile de ilişkili bulunmuştur. Hepatosit nükleer faktör-4, ve insülin reseptör substrat-1'deki bazı tek nükleotid polimorfizmler, TCF7L2, KCNJ11-Kir6.2 gibi tip 2 diyabet için aday genlerdeki bazı tek nükleotid polimorfizmlerin PTDM gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (74).

2.2.3. **Obezite:** Özellikle renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmalarda transplantasyon öncesi beden kitle indeksinin  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olmasının diyabet gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (75).

2.2.4. **Yaşam stili:** Sedanter yaşam stiline pre ve post transplant DM'ü arttırdığı düşünülmektedir.

2.2.5. **İnfeksiyon:** Hepatit C virüsü (HCV) pre ve post transplant diyabet ile koreledir. Yapılan bir çalışmada HCV ile enfekte alıcıların PTDM gelişme riskinin 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (76). Bu risk faktörünün PTDM gelişimine nasıl rol oynadığı ile ilgili bazı mekanizmalar önerilmiştir. Bunlar; HCV'nin sebep olduğu adacık hücre fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı insülin direnci ve glikoz metabolizmasındaki anormalliklerdir (77). Hepatit C enfeksiyonu, PTDM için potansiyel

olarak modifiye edilebilen bir risk faktörüdür çünkü nakil öncesi tedavi, PTDM insidansını azaltabilir. Hepatit C virüsü ile enfekte transplant alıcılarında takrolimus esaslı immünsüpresyon kullanımı PTDM riskini daha da arttırabilir (78).

**2.2.6. Sitomegalovirüs infeksiyonu (CMV),** PTDM için bildirilmiş diğer bir risk faktörüdür. Bu infeksiyon özellikle transplant sonrası dönemde immünsupresif kullanımıyla ilişkili olarak gelişir. Sitomegalovirüs infeksiyonu özellikle karaciğer ve böbrek transplantasyonu sonrası gelişen diyabet ile ilişkili bulunmuştur (79). İnfeksiyon sırasında gelişen lökosit ve/veya sitokin ilişkili beta hücre hasarı olası diyabet geliştirme mekanizmasıdır (80).

### **2.2.7. İmmünsupresif ajanlar**

**2.2.7.1. Glukokortikoidler** önceden varolan insülin direncini kötüleştirerek, hepatik glukoneogenezi arttırarak ve uzun dönemde iştahı ve kilo alımını arttırarak hiperglisemiye neden olurlar. Bu etkileri doz bağımlıdır. Yüksek doz glukokortikoidler transplant sonrası indüksiyon protokollerinde kullanılırlar. Düşük doz steroidler ise idame immünsupresif tedavi protokollerinde kullanılır. Düşük doz kullanımının diyabet riskini minimal arttırdığı düşünülmektedir (81).

**2.2.7.2. Kalsinörin inhibitörleri:** Hem siklosporin hem de Takrolimus PTDM riskini arttırır. Yapılan klinik çalışmalarda kalsinörin inhibitörlerinin insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (82). Hücre çalışmalarında ise takrolimusun beta hücrelerinde apoptoza neden olduğu saptanmıştır (83). Ayrıca kalsinörin inhibitörleri hayvan modellerinde insülin gen ekspresyonunu da azaltmaktadır. Kalsinörin inhibitörlerinin hipomagneziye neden olarak da hiperglisemi geliştirdikleri düşünülmektedir. Hipomagnezeminin insülin sinyalizasyonu üzerine etkisi vardır. Fakat kalsinörin inhibitörü kullanan alıcılarda magnezyum replasmanın faydası tartışmalıdır (84). Her ne kadar kalsinörin inhibitörlerinin insülin sekresyonunu azaltıcı etkisi hayvan çalışmalarında gösterilse de zayıf öglisemik hastalarda bu ajanların insülinin çalışmasına belirgin etkisi gösterilmemiştir.

**2.2.7.3. Sirolimus:** Solid organ transplantasyonunda kullanılan mTOR inhibitörüdür. Böbrek transplantasyonundan sonra PTDM sıklığını arttırdığı bilinmektedir (85). Sirolimus insülin sinyalizasyon yolağındaki mTOR'a bağlanır ve sinyalizasyonu inhibe eder (86). Takrolimus veya siklosporin kullanan hastaların tedavilerinde sirolimusa geçilmesi var olan insülin direncini kötüleştirir.



**2.2.7.4. Azathioprine ve mikofanelat mafetil'in bağımsız diyabetojenik etkileri yoktur.**

**Tablo-2.2.** Modifiye edilebilir, potansiyel olarak modifiye edilebilir ve modifiye edilemez risk faktörleri

<b>MODİFİYE EDİLEMİYEN</b>	<b>POTANSİYEL MODİFİYE EDİLEN</b>	<b>MODİFİYE EDİLEN</b>
Afro-Amerikalı, İspanyol	Hepatit C virüsü	Obezite/bki indexi $\geq$ 30
Yaş>45	Sitomegalovirüs	LDL kolesterolü
Erkek Cinsiyet	Pre-trans bozulmuş açlık glikozu	Kortikosteroidler
HLA pozitifliği	Proteinüri	Takrolimus
HLA A30,B27,B42	Hipomagnezemi	Siklosporin
Akut rejeksiyon hikâyesi		Sirolimus
Ailede Diyabet öyküsü		
Erkek verici		
Pollikistik böbrek hastalığı		
Genetik Poliformizm (e.g. TCF7L2 rs7903146)		
Kadavradan verici		

### **2.3. Ptdm'nin Transplantasyon Sonrası Etkileri**

Diyabet ve glukoz intoleransının transplant sonrası uzun dönem etkileri vardır. Bu nedenle PTDM'un transplantasyon sonlanımlarını etkilediği düşünülmektedir. Transplantasyon sonrası diyabetin morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. Bunun nedeni PTDM'un tanısı için kullanılan kriterlerin farklı olmasıdır. Ayrıca PTDM'un farklı organ transplantasyonlarına etkisi farklıdır. İlk defa Cosio ve arkadaşları PTDM'un renal transplant alıcılarında mortaliteyi 2 kat arttırdığı göstermiştir Kasiske ve arkadaşları (87), 11.000'den fazla böbrek Transplant alıcılarından oluşan Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi'nin analizinde; , PTDM'nin mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi, greft başarısızlığı ve ölümlerle sansürlenmiş greft yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Buna karşılık, UNOS / OPTN veri tabanının (n> 37.000) retrospektif bir analizi, PTDM'nin 548 günün medyan izlem sırasında Transplant sağ kalımına veya kardiyovasküler mortaliteye olumsuz etkisini göstermemektedir (23). Uzun süreli takip ile yapılan çalışma, PTDM ve PTDM'si olmayan hastalar arasında benzer 5- ve 10 yıllık greft sağkalımı oranlarını göstermiştir (22). PTDM ile azalmış hasta ve / veya greft sağkalımı arasındaki bağlantı sürekli olarak gösterilmemesine rağmen, PTDM'li hastalar diyabetle ilişkili komplikasyonların çoğunu genel popülasyonla benzer şekilde geliştirebilir. Post-Transplant Diabetes Mellituslu 4105 hastada yapılan bir çalışmada, ketoasidoz (% 8), hiperozmolarite (% 3), renal komplikasyonlar (% 31), oftalmik komplikasyonlar (% 8) ve nörolojik komplikasyonlar (% 16), periferik dolaşım bozuklukları (% 4) ve hipoglisemi / şok (% 7) olmak üzere % 58 oranında bir veya daha fazla diyabetik komplikasyon gelişmiştir. Dahası, PTDM hastalarında diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında artmış enfeksiyon ve sepsis oranı vardır (55).

### **2.4. Tedavi**

#### **2.4.1. Transplantasyon Öncesi Ptdm Değerlendirmesi**

Pretransplant Değerlendirmesi; hiperglisemi öyküsü, pre diyabet ve aile öyküsü ile hepatit C virüsü de dâhil olmak üzere PTDM için risk faktörlerini içermelidir. 2004 Uluslararası Uyum Kuralları, bir ön nakil bazal değerlendirilmesinde, glukoz metabolizma bozukluğunun dokümantasyonu da dâhil olmak üzere eksiksiz bir tıbbi ve aile geçmişi içermesi gerektiğini önermektedir (26). Kılavuzlar hastanın açlık plazma glikozu normalse 75 gr glukoz ile OGTT yapılmasını önermektedir. Bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş

glikoz toleransı olan hastaların PTDM geliştirme ihtimali 2.5 kat artmıştır (70). Metabolik sendrom ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri de incelenmelidir. Hastalara gerekirse yaşam stili değişiklikleri önerilmelidir. Bu değişiklikler %7 vücut ağırlığı kaybı, >150 dakika/hafta egzersiz, düşük yağ-düşük karbonhidrat içerikli tıbbi beslenme tedavisi önerilerini içerir (27). Hepatit C ile enfekte kişilerin nakil öncesi tedavisi düşünülmelidir. İnterferon içermeyen doğrudan etkili antiviral esaslı rejimin ortaya çıkmasıyla birlikte, nakil sonrasındaki dönemde hepatit C'nin tedavisi, seçilen prospektif böbrek nakli adaylarında makul bir alternatiftir (28). İmmünsüpresif tedavi rejiminin seçimi, PTDM riski olana karşı akut rejeksiyon riskini taşıyan her bir hastaya ayrı ayrı spesifik olarak ayarlanmalıdır.

#### **2.4.2. Farmakolojik Olmayan Yöntemlerle Erken Dönemde Ptdm Önleme ve Tedavi Stratejileri**

Genel popülasyondaki çalışmalar, düşük kalorili ve yağdan fakir diyetin, günlük orta şiddette fiziksel aktivitenin ve kilo kaybını destekleyen yaşam tarzı değişikliğinin, tip 2 diyabet insidansını azalttığını göstermiştir (33). Solid organ transplantasyonu sonrası gelişen DM 'da benzer çalışmalar eksiktir. Bozulmuş glikoz toleransı olan 25 böbrek Transplant alıcılarından oluşan küçük bir tek merkezli çalışmada 13 hastada; yaşam şekli modifikasyonu ile 9 ay sonra normal glikoz toleransına dönme görülürken sadece bir hasta PTDM'ye ilerlemiştir (34). Küçük tek merkezli çalışmalar, posttransplant kilo alımının PTDM ile ilişkili olduğunu göstermiştir (35). Bir diyetisyenin rehberliğinde diyet değişiklikleri de dâhil olmak üzere nakil öncesi yaşam tarzı modifikasyonu, yağ kütlesini düşürülmesi artan kas kütlesi hedefleyen düzenli orta şiddette kardiyovasküler aktivite, PTDM insidansını azaltabileceğini göstermiştir (29).

#### **2.4.3. Farmakolojik Yöntemlerle Erken Dönemde Ptdm Önleme ve Tedavi Stratejileri**

##### **2.4.3.1. Transplantasyondan hemen sonra**

Transplantasyondan hemen sonra, pankreatik  $\beta$  hücreleri; nakil ameliyatının kendisi ile yüksek doz Kortikosteroidler ve siklosporin veya takrolimus immünsüpresyon tedavisi dâhil olmak üzere birden fazla hiperglisemik strese maruz kalırlar. Hecking ve arkadaşları Randomize kontrollü bir çalışmada, Transplant sonrası 3. Haftadan önce gelişen hipergliseminin tedavisinde bazal insülin tedavisinin, transplantasyondan sonraki ilk yılda PTDM gelişme olasılığını % 73 oranında düşürdüğünü göstermiştir (35). Erken bazal

insülin tedavisinin insülin aracılı pankreatik beta hücrelerinin korunması yoluyla PTDM'yi azalttığı düşünülmektedir (36, 37). Transplantasyon sonrası erken dönemde İmmüsupresif tedavide, renal fonksiyonlarda ve beslenme düzenindeki sık değişiklikler nedeniyle hipergliseminin en uygun tedavisi IV insülidir. Nutrisyonel olarak stabil olan hastalarda multiple subkutan enjeksiyonlara geçilebilir. Bununla birlikte, PTDM gelişiminin önlenmesinde erken insülin tedavisinin rutin önerilmesi, büyük Randomize kontrollü klinik araştırmaların sonuçlarını beklemektedir (71). Dahası, başlangıç insülin tedavisi için glikoz eşiği tanımlanmaya devam etmektedir.

#### **2.4.3.2. Taburculuk sonrası tedavi**

Tip 2 diabetes mellitus ile karşılaştırıldığında PTDM patogeneğinde ve sunumunda farklılıklar olmasına rağmen bu hastaların yönetimi için genellikle insülin tedavisi kullanılır. Ancak bazı hastalar oral anti diyabetik ilaçlar için uygun olabilir. Bu tedaviler kilo kaybı, fiziksel aktivite ve uygun tıbbi beslenme tedavisi önerileriyle beraber uygulanmalıdır. Tedavide ADA ve Avrupa diyabet derneklerinin önerileri hedeflenmelidir, Buna göre üç ayda bir ölçülen Hba1c değeri %7 ve altında olmalıdır.

#### **2.4.3.3. İmmüsupresif tedavi değişikliği**

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarla siklosporine karşı PTDM insidansını karşılaştıran klinik araştırmalar değişken sonuçlar vermesine rağmen, takrolimusun siklosporinden daha fazla diyabetojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (38). Takrolimus dönüşüm terapisine ya da steroid önleme ya da geri çekilmeye yönelik siklosporin de dahil olmak üzere immüsupresyonun modifikasyonu, glisemik kontrolü artırdığı gösterilmiştir (8, 38, 39, 40) Yates ve arkadaşları , Günde bir veya iki kez günlük prednizolon dozu almak için Randomize edilen 22 diyabetik olmayan böbrek Transplant alıcılarından oluşan küçük, tek merkezli bir çalışmada split kortikosteroid dozlamasının, nakil sonrası erken dönemdeki glisemik değişkenliği ve tepe hiperglisemisini azalttığını göstermiştir (43). Takrolimus ve mTOR inhibitörü kombinasyon tedavisinin kullanılması PTDM riskini artırabilir ve muhtemelen kaçınılmalıdır. İyi tanımlanmış kılavuzların eksikliğinden dolayı, PTDM insidansını hafifletmek için immüsupresyonun modifikasyonu hastanın her birine göre ayarlanmalıdır. İmmün baskılanmada azalma, akut reddi riskine karşı tartışılmalıdır.

#### 2.4.3.4. Oral antidiyabetikler

Glisemik kontrol terapötik hedeflere ulaşmazsa, oral anti diyabetik ajanlar ve nihayetinde insülin ile tıbbi tedavi başlatılabilir. Bu hastalarda oral anti diyabetik kullanımı greftin fonksiyonuna bağlıdır.

**2.4.3.4.1. Metformin**, özellikle erken posttransplant döneminde dinamik böbrek allogrefti varlığında, laktik asidoz endişesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Aslında metforminin, kiloya etkisinin nötr veya kilo kaybı etkisinin olması, kardiyak koruma ve önemli ilaç-ilaç etkileşimlerinin olmaması gibi potansiyel faydalı etkileri nedeniyle solid organ nakli alıcıları için çekici bir tedavi seçeneği haline getirir. Glomerüler filtrasyon hızı 45 ml/dakika üzerinde olduğu sürece 3-6 ayda bir böbrek fonksiyon testlerinin izlenmesi koşuluyla hastaya Metformin başlanabilir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde, operasyonlardan veya kontrast madde uygulanacak görüntüleme işlemlerinden önce Metformin kesilmelidir. Post transplantasyon diabetes mellitus (PTDM) de tercih edilen antihiperglisemik madde olarak kabul edilmeden önce, metforminin risk ve yarar oranının değerlendirilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

**2.4.3.4.2** Deneysel çalışmalar, **sülfonilürelerin**  $\beta$ -hücresi apoptozu ve  $\beta$ -hücresi tükenmesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (45), ve teorik kaygılar doğurmaktadır. Glimepirig, gliklazid veya glipizid böbrek fonksiyonları normal hastada kullanılabilir. **Meglitinidlerden** repaglinid ve glomerüler filtrasyon hızı  $<30$  ml/dakika ise 0,5 mg başlanmalı ve siklosporin ile etkileşebileceği akılda tutulmalıdır. (72)

**2.4.3.4.3.** Yeni nesil anti-hiperglisemik **dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin** diyabetik hayvan modellerinde pankreatik beta-hücre fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (46, 47). Sınırlı klinik çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin PTDM tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (48, 49). Haidinger ve arkadaşları, Oral glikoz tolerans testi ile yeni teşhis edilen PTDM'ye sahip 71 stabil böbrek Transplant alıcılarından oluşan tek merkezli bir çalışmada başlangıçta vildagliptin ile tedavi edilen hastaların 3, 6, 12 ve 18. aylarda HbA1C düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğünü, buna karşın sülfonilüre ile muamele gören benzerleri arasında glisemik kontrollerde hiçbir iyileşme gözlenmediğini göstermiştir (48) PTDM tedavisinde vildagliptin ile plasebo karşılaştıran randomize kontrollü bir araştırmada aynı grup

araştırmacı, vildagliptin tedavisinin, plaseboya kıyasla 3 ay içinde A1C düzeylerini belirgin olarak iyileştirdiğini göstermiştir (50).

#### **2.4.3.4.4. Tiazolidinedionlar**

Thiazolidinedione (TZD), glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını arttırmada önemli rol oynayan peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gama için bir ligandır, bu nedenle TZD'lere insülin sensitizörleri denir (105,106). Pioglitazon ve rosiglitazon nispeten daha dayanıklıdır, daha düşük hipoglisemik risk ve pioglitazonun kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkisi olduğu düşünölmektedir (90, 101). Buna ek olarak, önceki çalışmalar PTDM'li hastalarda TZD'lerin güvenliğini desteklemektedir (95, 107). Bu yararlı etkilere rağmen, TZD, sodyum yeniden alımını artırır, böylece sıvı tutma, ödem ve konjestif kalp yetmezliğini artırır. Rosiglitazone, bir meta-analizin kardiyovasküler riski bildirmesinden bu yana piyasadan çekilmiştir (108). Buna ek olarak, son araştırmalar rosiglitazonun mesane kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösterdi (106). Bu nedenle rosiglitazon yerine pioglitazon PTDM hastaları için insülin direnci ve kardiyovasküler risk azalması ışığında bir seçenek olabilir; Bununla birlikte, doktorlar kronik böbrek hastalığı hastalarında sık görölen kalp yetmezliği konusunda ihtiyatlı davranmalıdır.

#### **2.4.3.4.5. Glukagon-benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri**

Inkretin hormonları pankreas beta hücrelerinden glikoz ile modöle edilen insülin sekresyonunu düzenler (109). Buna ek olarak, Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) Agonistleri, PTDM'de rol oynadığı düşünölen hiperglukagonemi bastırır (110,111). Hiperglisemik klempe sırasında, PTDM'li hastalarda bir GLP-1 agonist infüzyonu insülin sekresyonunu artırır ve glukagon seviyelerini normalleştirir (110). Hipoglisemi riski nispeten düşöktür; Bununla birlikte, gastrointestinal yan etkilerin zamanla hafiflemesi muhtemel olmasına rağmen, mide bulantısının ve kusma şikayetleri izlenmelidir (112). GLP-1 agonistleri arasında böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda exenatide'nin yarı ömrü uzar ve 1,73 m<sup>2</sup> için GFR <30 ml dk. Olan hastalarda kontrendike olurken, liraglutid böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak kullanılabilir.

#### **2.4.3.4.6. Sodyum Glikoz ko-Transporter-2 İnhibitörleri**

Sodyum glikoz taşıyıcı-2 (SGLT-2) böbrek proksimal kısmında bulunur ve sodyum- glikoz emilimini düzenler (120). SGLT-2'nin inhibisyonu, idrardaki filtrelenmiş glikoza neden olabilir ve ozmotik diürezisi indökeleyebilir. SGLT-2 inhibisyon mekanizması, insülin sinyalizasyonundan bağımsızdır ve vücut ağırlılığının azaltılması ile sonuğlanan

glikoz atılımı yoluyla kalori kaybını teşvik eder. Buna ek olarak, SGLT2 inhibitörleri, diyabetik nefropati (121) ve kardiyovasküler hastalıkta potansiyel bir fayda sağlamaktadır (122). Dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin ve ipragliflozin SGLT-2 inhibitörleri olarak mevcuttur; Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörlerinden hiçbiri, PTDM veya transplantasyon hastalarında yeterli etkinlik veya güvenilirlik kanıtına sahip değildir. Dahası, SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda euglikemik diyabetik ketoasidoz riski çok sıcak bir konudur (123) ve PTDM hastalarını güvenle tedavi etmek için SGLT-2 inhibitörü kullanıcılarında artmış genital / idrar yolu infeksiyonları ile ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (124).

#### **2.4.4. İnsülin**

İnsülin, kortikosteroidle indüklenen diyabetlerde etkilidir ve böbrek fonksiyonlarında bozulmuş hastalar için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Bu nedenle, insülin PTDM tedavisinde uygun bir seçenek olabilir. Genel olarak, açlık kan şekeri düzeyi yatan hastalarda 180 mg / dl'nin üzerinde ise, insülin tedavisi düşünülmelidir (125). Bununla birlikte, cerrahi sonrası organ transplantasyon alıcılarına uygulanan yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve hipergliseminin kötü sonucu göz önüne alındığında, insülin başlatma eşiği düşürülmelidir. Yakın geçmişte, randomize kontrollü bir çalışmada, transplantasyonun ilk yılında PTDM gelişme riskinin %73 oranında azaltılması ve beta hücre fonksiyonunun korunması da dâhil olmak üzere, erken bazal insülin terapisinin (akşam kan şekeri  $\geq$  140 mg / dl olduğunda bazal insülin tedavisi başlatılması) faydaları gösterilmiştir. (126). Daha geniş ve uzun süreli bir takip çalışması (ITP-NODAT, clinicaltrials.org:NCT01683331) sürmekte ve PTDM'de insülin kullanımının etkinliğini göstermesi beklenmektedir. PTDM tedavisinde standart rejimler (bazal insülin, bazal bolus veya karışık) kabul edilebilir. U-300 glargine ve U-200 degludec, bazal insülin olarak daha iyi dayanıklılık ve daha yüksek potens ile birlikte piyasaya kondu ve PTDM hastaları için reçete edilebilir hale getirilmiştir.

#### **2.5. İlaç Etkileşimleri**

İlaçların kombinasyonu organ transplantasyon alıcıları için ortak noktadır ve immün baskılayıcılarla ilaç etkileşimi PTDM hastaları için önemli bir konudur. Kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri, statin metabolizmasında da rol oynayan CYP3A4 ile metabolize edilir (127). Maalesef, hipoglisemik ajanlar ile immünosupresanlar arasındaki ilaç etkileşimlerini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Onbeş PTDM hastasında, glibenklamid

ile tedavi edilen bir grupta siklosporin düzeyleri yükselmiş ve etkileşimleri desteklenmiştir (128). Başka bir çalışmada siklosporin ile tedavi edilen hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin (vildagliptin, sitagliptin ve linagliptin) etkinliğini araştırılmıştır (129). Linagliptin, HbA1c azaltılmasında (vildagliptin  $-% 0.38 \pm % 1.03$ , sitagliptin  $-% 0.53 \pm % 0.95$  ve linagliptin  $- 1.40 \pm 1.34$ ;  $p = 0.016$ ) en etkili etkiye sahiptir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre siklosporin seviyesi, sitagliptin ile tedavi edilen grupta anlamlı şekilde artarken, linagliptin grubunda minimal düzeyde artmıştır. Ne vildagliptin, ne sitagliptin, ne linagliptin CYP450 yoluyla metabolize olmadığından, bu etki P-glikoprotein ile açıklanabilir. Bununla birlikte, bu çalışmalar yalnızca pilot çalışmalardı ve DPP-4 inhibitörleri (veya diğer hipoglisemik ilaçlar) ve İmmünsüpresif ajanlar arasındaki ilaç etkileşimlerini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır.

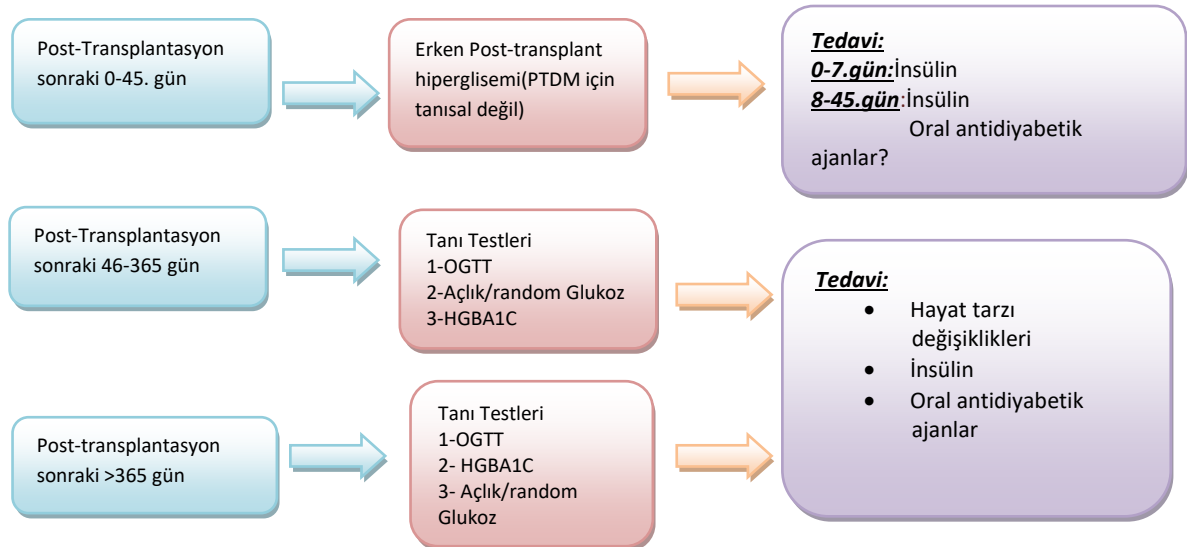
Transplantasyon bağlamında diğeri üzerinde bir oral anti diyabetik ajan tavsiye eden kanıta dayalı çalışmalar halen eksiktir. Dolayısıyla, bireysel ajanlar seçimi, farklı ajanlar sınıflarının potansiyel avantaj ve dezavantajlarına dayanmalıdır. Oral antihiperglisemik ajan kombinasyon tedavisine rağmen glisemik kontrolü başaramamak bazal-prandiyal insülin tedavisinin başlatılmasını gerektirir. Çeşitli antihiperglisemik ajan sınıflarının potansiyel avantajları ve dezavantajları Tablo 2.5.1'de özetlenmektedir. Erken posttransplant hiperglisemisinin ve PTDM'nin taranması, tanısı ve yönetimi ile ilgili güncellenmiş uluslararası konsensüs kılavuzları tablo 2.5.2'de gösterilmektedir.



**Tablo 2.5.1** Antihiperglisemik ajan sınıflarının potansiyel avantajları ve dezavantajları

AJANLAR	AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI
<b>İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICILAR</b> 1-Biguanidler (örnek:Megromin,Buformin) 2Thiazolidinedione Deriveleri (örnek:Pioglitazone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal intoleransı, renal alıcılarda laktik asidoz</li> <li>Kilo üzerine nötral etki yadakilo kaybı,hipoglisemi yapmaz</li> <li>Kardioprotektif(metformin)</li> <li>Sıvı retansiyonu, ödem(özellikle insülin ile kullanımda),kilo alımı, kırık riski</li> </ul>
<b>İNSÜLİN SALGILATICILAR:</b> 1-Sülfonilüreler: (örnek:glipizide, glyburide) 2-Glinidler: (replaglinide,nateglinide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kilo alımı,ödem,hipoglisemi(özellikle yaşlı ve renal translı hastalar</li> <li>Kilo alımı,hipoglisemi(sulfonürelerden daha az riskli)</li> </ul>
<b>GLP-1 ANALOGLARI</b> (exanatide,liraglutide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kilo kaybı, hipoglisemi riski düşük</li> <li>Gastrointestinal sistem intoleransı</li> <li>Pankreatit riski</li> </ul>
<b>DİPEPTİDİL-PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ</b> (vildagliptin,sitagliptin, linagliptin, saxagliptin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kilo üzerine nötral etkili,düşük hipoglisemi riski</li> <li>B hücre fonksiyonlarına pozitif katkı</li> <li>Vildagliptin/sitagliptin renal trans hastalarında güvenli ve etkili(sınırlı çalışma)</li> <li>Renal translı hastalarda linagliptin için doz ayarlaması gerekmektedir</li> </ul>

**Tablo 2.5.2.** PTDM'nin taranması, tanısı ve yönetimi ile ilgili güncellenmiş uluslararası konsensüs kılavuzları



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Genel Cerrahi anabilim Dalı/Transplantasyon Bilim Dalında 1986-2016 yılları arasında yapılan böbrek ve karaciğer transplantasyon alıcıları retrospektif olarak incelendi. Transplantasyon sonrası 3. aydan sonra bakılan açlık plazma glikoz değeri 126 mg/dl ve üstü , Hba1c değeri %6.5 ve üstü veya OGTT yapılmış ise 2. saat plazma glikoz değeri 200 mg/dl ve üstü olan hastalar Posttransplant Diabetes Mellitus olarak kabul edildi. Bu hastalar PTDM için risk faktörleri açısından değerlendirildi. Buna göre hastaların yaş ve cinsiyetleri, ailede diyabet öyküleri, Hepatit infeksiyonu olup olmadıkları, transplantasyon öncesi beden kitle indeksleri kayıt edildi. Hastaların transplantasyon öncesi açlık plazma glukozları ve varsa Hba1c düzeyleri değerlendirildi. Verici ile aralarındaki cinsiyet uyumu, HLA uyumsuzluğu olup olmadığıve akrabalık ilişkileri incelendi. Transplantasyon sonrası hastaların almakta oldukları immünsupresif tedaviler, açlık plazma glukozu ve Hba1c düzeyleri ve Hastaların PTDM için almakta oldukları tedaviler kayıt edildi. Postransplant Diabetes Mellitus'un etkilerini değerlendirebilmek amacıyla akut rejeksiyon, transplantasyon sonrası infeksiyon ve kardiyovasküler olaylar incelendi. Ayrıca PTDM'un uzun dönem komplikasyonları için retinopati, nefropati ve nöropati açısından da değerlendirildiler ve bu bilgiler de kayıt edildi.

Verilerin analizi için SPSS 20 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama (standart sapma) veya ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Veriler normal dağılım için test edildi. Normal dağılan veriler karşılaştırılırken Student's t test, normal dağılmayan veriler karşılaştırılırken Mann Whithney U testi kullanıldı. Kategorik veriler için Ki Kare testi kullanıldı. P değeri <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Genel Cerrahi anabilim Dalı/Transplantasyon Bilim Dalında 1986 - 2016 yılları arasında yapılan böbrek ve karaciğer transplantasyon alıcıları retrospektif olarak incelendi. Karaciğer transplantasyonu yapılan 500 hasta ve renal transplantasyon yapılmış 1000 hastanın verileri değerlendirildi. Karaciğer transplantasyonu yapılan 18 yaş üstü 198 erişkin, renal transplantasyon yapılan 18 yaş üstü 872 erişkin posttransplantasyon diabetes mellitus açısından incelendi.

Buna göre toplam 44 (4 karaciğer, 40 renal) hastada transplantasyon sonrası diabetes mellitus geliştiği görüldü. Bu hastaların demografik ve transplantasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda PTDM insidansı %2; renal transplantasyon yapılan hastalarda PTDM insidansı %4,5; toplam insidans %4,1 olarak hesaplandı. Bu 44 hastanın 23'ü erkek (%52,3);21 i kadın (%47,7) dan oluşmaktadır. Hastaların transplantasyon sırasındaki ortalama yaşları  $43,4 \pm 9,7$  yıl olarak hesaplandı. Hastaların 27'sinin ailesinde (%61,4) diyabet öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 21'i (%47,7) nakil öncesi sigara kullanıyordu. Hastaların ortanca beden kitle indeksleri  $27,3$  ( $20,0-43,2$ )  $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı Hastaların 37 sinde (%81,4) HBV ve HCV negatif iken, 4 ünde (%9,1) HBV, 3 ün de (%6,8) HCV pozitif idi.. Transplantasyon öncesi ortalama açlık plazma glukoz değeri  $87,1 \pm 8,2$  mg/dl olarak hesaplandı. Transplantasyon öncesi HbA1c düzeyi değerlendirilen 26 hastanın ortanca HbA1c değeri %5,7 (4,1-6,1) olarak hesaplandı. Transplantasyon öncesi ortalama LDL kolesterol düzeyi  $107,5 \pm 29,0$  mg/dl iken, ortanca trigliserid değeri 177 (48-772) mg/dl olarak bulundu. Vericilerin 16 sı kadın (%36,4), 28 i erkek (%63,6) idi. Transplantasyon öncesi alıcı verici arasında cinsiyet uyumsuzluğu hastaların 15 (%34)'ünde mevcuttu. HLA uyumsuzluğu ise 44 hastanın 5 (%11,4)'inde mevcuttu.

Transplantasyon sonrası ortanca tanı süresi 8 (3-60) ay olarak bulundu. Bu hastalara PTDM tanısının açlık plazma glukozu ve/veya HbA1c düzeyi ile konulduğu görüldü. Hastaların PTDM tanısı anındaki ortanca açlık plazma glukoz değeri 196,5 (133-733) mg/dl, ortanca HbA1c değeri %8,6 (6,6-17) olarak hesaplandı. Bu hastaların transplantasyon sonrası ortalama LDL kolesterol değeri  $135,7 \pm 40,5$  mg/dl ve ortanca trigliserid değeri 186 (83-619) mg/dl olarak hesaplandı. Hastaların tanı anında kullandıkları immunsupresif ajanlar incelendiğinde 44 hastanın 35'i (%79,5)'si takrolimus,

mikofanelik asit ve metilprednisolon; 7'si (%15,9) siklosporin, mikofanelik asit ve metilprednisolon ve 2'si (%4,5) sirolimus, mikofanelik asit ve metilprednisolon aldıkları görüldü. Hastalar aldıkları tedavilere göre gruplanıp transplant öncesi risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Takrolimus, siklosporin ve sirolimus alan hastalar arasında; yaş ( $p=0,209$ ); ailede dm öyküsü ( $p=0,402$ ); sigara ( $p=0,857$ ), transplantasyon öncesi beden kitle indeksi ( $p=0,763$ ); transplantasyon öncesi açlık plazma glukozu ( $p=0,991$ ); transplantasyon öncesi HbA1c ( $p=0,087$ ) açısından fark saptanmadı. Hastaların hepsinin en az bir risk faktörü taşıdığı görüldü.

Posttransplant diyabetin tedavisi için Hastaların 35 ine (%79,5) insülin, 6 sına (%13,6) metformin ve , 3 üne (%6,8) insülin ve metformin başlandığı saptandı. İzlem süresinde hastaların 17 sinde (%38,6) akut rejeksiyon gelişmiş; 36 sında (%81,8) herhangi bir infeksiyon gelişmiştir. Hastaların 3 ünde (%6,8) retinopati , 2 sinde (%4,5) nefropati, 3 ünde (%6,8) kardiyak problemler gelişmiştir. 36 sında (%81,8) herhangi bir problem gelişmemiştir.

Hastalar, PTDM tanısını 12. Ay ve öncesinde alanlar ( $n=28$ , %63,6) ve 12. Aydan sonra tanı alanlar ( $n=16$ , %36,4) olarak incelendiğinde iki grup arasında yaş ( $50,8\pm 8,7$  vs  $48,8\pm 9,6$ ;  $p=0,727$ ); cinsiyet ( $p=0,761$ ), ailede diyabet öyküsü ( $p=0,749$ ) ve kullandıkları immünyosupresif tedaviler ( $p=0,527$ ) açısından fark saptanmadı. Hastaların transplantasyon öncesi beden kitle indeksleri ( $p=0,227$ ) ve açlık plazma glukoz değerleri de benzer ( $p=0,409$ ) bulundu.

**Tablo-4.1.** Hastaların demografik ve transplantasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal özellikleri

Yaş (yıl)	43,4±9,7 yıl	
Cinsiyet (E/K)	23 (%52,3) / 21(%47,7)	
Ailede Diyabet Öyküsü (n, %)	27 (%61,4)	
Sigara Öyküsü (n,%)	21(%47,7)	
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 (20,0-43,2)	
HBV (n,%)	4 (%9,1)	
HCV (n, %)	3 (%6,8)	
Verici Cinsiyeti (E/K)	28 erkek (%63,6) / 16 kadın (%36,4),	
Cinsiyet uyumsuzluğu (n, %)	15 (%34)	
HLA uyumsuzluğu (n,%)	5 (%11,4)	
	Transplantasyon Öncesi	Transplantasyon Sonrası
Glukoz (mg/dl)	87,1± 8,2	196,5 (133-733)
Hba1c (%)	%5,7 (4,1-6,1)	%8,6 (6,6-17)
LDL kolesterol (mg/dl)	107,5 ± 29,0	135,7 ± 40,5
Trigliserid (mg/dl)	177 (48-772)	186 (83-619)

## 5. TARTIŞMA

Transplantasyon sonrası gelişen diyabet solid organ transplantasyonun önemli bir komplikasyonudur. Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde 1986-2016 yılları arasında karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan erişkin hastalarda PTDM sıklığı ve risk faktörleri incelenmiştir. Çalışmamızda karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda PTDM insidansı %2; renal transplantasyon yapılan hastalarda PTDM insidansı %4,5; toplam insidans %4,1 olarak hesaplandı. Literatürde karaciğer transplantasyonu sonrası PTDM insidansı %2,5-25, böbrek transplantasyonu sonrası %4-25 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda bildirilen sıklıklardaki geniş aralığın nedeni kısmen standart tanımlamadan yoksunluktan, takip süresinden, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin varlığından ve organ nakli tipinden kaynaklanıyor olabilir. Sezer ve arkadaşlarının Başkent Üniversitesinde renal transplantasyon sonrası gelişen diyabetin sol ventriküle etkisinin incelendiği çalışmada PTDM sıklığı %32,2 olarak bildirilmiştir (88) Bu çalışmada 2003 yılında kullanılan tanı kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızla arasındaki sıklık farkının nedenlerinden biri tanıdaki farklılık olabilir. Renal transplantasyon hastalarının %90'ında geçici hiperglisemi beklenir, PTDM tanısını koymak için idame immünsüpresif tedaviye geçilmiş olmalıdır. Çalışmamızda hastalar geriye dönük değerlendirildiğinden Sezer ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların bir kısmının hiperglisemileri idame immünsüpresif tedavi alırken düzelmiş olabilir. Ayrıca özellikle renal transplantasyonda PTDM hızının düştüğü bildirilmiştir, bunun nedeni immünsüpresif tedavilerdeki değişiklik olabilir.

Posttransplantast DM için farklı risk faktörleri tanımlanmıştır. Çalışmamızda hastalar bu risk faktörleri açısından incelendi. Hastalarımızın ortalama yaşları  $43,4 \pm 9,7$  yıl olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda 40-45 yaş üstünde olmak PTDM için risk olarak belirlenmiştir (89).

Çalışmamızdaki hastaların %61.7'sinde ailede diyabet öyküsü mevcuttu. Ailede diyabet öyküsü PTDM için modifiye edilemeyen risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailede diyabet öyküsü ile PTDM arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (90).

İncelediğimiz hastaların %47.7'sinin transplantasyon öncesi sigara kullandığı görülmüştür. Her ne kadar sigara PTDM için risk faktörü sayılmasa da Siraj ve

arkadaşlarının çalışmasında sigara bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (91). Posttransplant DM insidansını azaltmak için alınacak önlemlere sigaranın bırakılması da eklenebilir.

Çalışmamızdaki hastaların ortanca beden kitle indeksleri  $27,3 \text{ kg/m}^2$  olarak bulundu. Fazla kilolu ve obez kişilerin PTDM gelişimi için risk taşıdıkları bilinmektedir. Beden kitle indeksleri  $25-30 \text{ kg/m}^2$  olan hastalarda PTDM için rölatif risk 1.4 iken  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olan hastalarda rölatif risk 1.7-1.8 olarak bildirilmiştir. Transplantasyon sonrası diyabet gelişimini önlemek için transplant öncesi hastaların yaşam stillerinde gerekli değişiklikler yapılarak kilo vermeleri hedeflenmelidir (92).

Transplantasyon öncesi HCV enfeksiyonu varlığı pretransplantasyon DM'ü hafifçe arttırırken, PTDM gelişimi HCV pozitif hastalarda 3 kat artmaktadır. Çalışmamızda HCV pozitifliği PTDM olan hastaların %6,8 'inde mevcuttu. Yapılan çalışmalarda HCV pozitifliği %3-56 arasında bildirilmiştir (93). Gürsoy ve arkadaşlarının 2000 yılında kliniğimizde yaptıkları çalışmada da HCV pozitif ve transplantasyon öncesinde interferon tedavisi almayan hastalarda PTDM gelişme riskinin HCV negatif ve HCV pozitif olup interferon tedavisi alan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (94) Transplantasyon öncesi HCV tedavisinin PTDM gelişimini azalttığını gösteren prospektif çalışma olmamakla beraber, retrospektif veriler tedavi ile insidansın azaldığını göstermiştir (95).

Transplantasyon öncesi glikoz, HbA1c düzeyi ve trigliserid düzeyi PTDM gelişimi için önemli risk faktörleridir. Çalışmamızda hastalarımızın ortalama açlık plazma glukoz değeri  $87,1 \pm 8,2 \text{ mg/dl}$  olarak bulunmuştur. İncelediğimiz hastaların sadece üç tanesinde nakil öncesi açlık plazma glikozu  $100 \text{ mg/dl}$  ve üzerindedir. Bu sonuca göre nakil öncesinde hastaların karbonhidrat metabolizma bozukluğunu araştırmak için sadece açlık plazma glukozunun yeterli olmadığını düşünülmüştür. Nitekim yapılan bir çalışmada açlık plazma glikozu ile PTDM gelişen hastaların sadece %20'sinin öngörülebildiği gösterilmiştir (96). Hastalarımızın 26'sının HbA1c değeri mevcuttu. Bu hastalarda eritrosit yaşam süresi, eritropoetin kullanımı, demir tedavisi, diyaliz sırasında kan kaybı gibi durumların HbA1c düzeyine etkileri gözönünde bulundurulduğunda faydası tartışmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda transplantasyon öncesi OGTT yapmak daha doğru bir yaklaşım olabilir. Trigliserid değerinin yüksekliği insülin direnci ile ilişkilidir. Özellikle transplantasyon öncesi tirgliserid değeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeyse ve beraberinde bozulmuş açlık glukozu varsa risk artmaktadır. Çalışmamızda trigliserid değeri  $200 \text{ mg/dl}$

üzeri ve altında olan hastalar karşılaştırıldığında bu hastaların açlık plazma glukoz değeri benzer ( $87\pm9$  vs  $88\pm7$  mg/dl;  $p=0,336$ ) ancak trigliserid değeri yüksek olan hastaların beden kitle indekslerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $26,6 \pm 3,9$  vs  $30,8 \pm 6,2$   $\text{kg/m}^2$ ;  $p=0.023$ ). Hastaların transplantasyon öncesi açlık plazma glikozları normal olsa dahi beden kitle indeksleri ve trigliserid değerleri yüksek ise PTDM önlemek için gerekli diyet ve egzersiz müdahaleleri yapılmalıdır.

İmmünsüpresif tedavilerin insülin direnci ve insülin sekresyon kapasitesine etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunun (%79.5) takrolimus içeren immünsüpresif tedavi rejimi aldığını saptadık. Yüksek doz glukortikoid tedavinin hiperglisemi etkisi kronik düşük doz idame tedaviden daha fazladır. Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve siklosporin)'in de beta hücre apoptozuna, beta hücreden insülin sekresyonunda bozulmaya neden oldukları gösterilmiştir. Uzun süreli izlem çalışmalarında sirolimusun da PTDM gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ajanların hepsi diyabete bazı risk faktörlerinin varlığında yol açıyor olabilir. Bizim çalışmamızda transplant öncesi risk faktörleri açısından takrolimus, siklosporin ve sirolimus kullanan hastalar farklılık göstermemekle birlikte hastaların hepsinin diyabet için en az bir risk faktörünün olduğu görüldü. Sonuç olarak hastaların modifiye edilebilir risk faktörleri nakil öncesi düzeltilmeli, birden fazla risk faktörü olan hastaların immünsüpresif tedavi rejimleri buna göre belirlenmeli ve hastalar yakın izlenmelidir.

Hastalarımızın PTDM tanısı almaları için geçen ortalama süre 8 ay olarak saptandı. Tanıyı nakil sonrası 1. Yılda önce ve sonra alanlar arasında risk faktörleri açısından fark saptanmadı. Bu sonuç hastaların PTDM gelişme sürelerinin risk faktörlerinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların %38,7'sinde akut rejeksiyon geliştiği gözlenmiştir. Posttransplant diyabetin akut rejeksiyona daha sık yol açıp açmadığı konusu tartışmalıdır. Akut rejeksiyon sırasında kullanılan yüksek doz steroid tedavi de PTDM gelişimine neden oluyor olabilir. Posttransplant diyabet hastalarında fonksiyonel bir greftle ölüm daha sıktır, nitekim çalışmamızda üç hastada fonksiyonel greft varlığında koroner olay gelişmiş ancak koroner olay mortalite nedeni olmamıştır. Diyabet herhangi bir infeksiyon sıklığını arttırır. Çalışmamızda da hastaların %81,8'inde infeksiyon gelişmiştir. İzlemde kaybedilen 4 hasta da sepsis nedeniyle hayatını kaybetmiştir.



Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ve sıklığı iyi bilinmekle beraber PTDM'un mikrovasküler komplikasyonlara ne sıklıkta neden olduğu net değildir. Çalışmamızda hastaların 3 ünde (%6,8) retinopati , 2 sinde (%4,5) mikroalbumin üriye bağlı nefropati geliştiği görülmüştür. Bu nedenle hastaların yıllık göz muayeneleri yaptırmalı, mikroalbuminüri açısından takip edilmeleri gerekmektedir. Hastalarımızın nöropati sıklığını değerlendirememekle beraber çoğu transplant hastalarında nakil öncesinde nöropati olduğu gösterilmiştir (128) Bu nedenle hastalar el/ayak infeksiyonları açısından yakın izlenmeli, ayak bakımı önerileri konusunda eğitilmelidirler.



## 6. SONUÇ

Sonuç olarak; solid organ transplantasyonu sıklığı arttıkça ve hastaların yaşam süresi uzadıkça transplantasyon sonrası diyabet görülme sıklığı artacaktır. Bu nedenle transplantasyon öncesi risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Posttransplant diyabetin erken tanınması ve tedavisi ile transplantın uzun dönem sonuçları iyileşecektir. Birden fazla risk faktörü olan hastaların PTDM açısından yakın takibi ve tetkiki önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Starlz TE. Experience In Renal Transplantation. Philadelphia: Saunders 1964:111.
2. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, Et Al. Steroid Diabetes After Renal Transplantation. A Preliminary Report. Scan Urol Nephrol Suppl 1977; 42:191-194.
3. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Et Al. Posttransplant Diabetes Mellitus In Kidney Transplant Recipients Receiving Calcineurin Or Mtor Inhibitor Drugs. Transplantation 2006; 81(3): 335-341.
4. Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-Associated Hyperglycemia: A New Look At An Old Problem. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(2):343-355.
5. Bloom RD, Crutchlow MF. New-Onset Diabetes Mellitus In The Kidney Recipients: Diagnosis And Management Strategies. Clinical J Am Soc Nephrol 2008; 3: S38-48.
6. Pham PT, Pham PVC, Lipshutz G. New Onset Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36(4): 873-890.
7. Sharif A, Hecking M, De Vries AP, Et Al. Proceedings From An International Consensus Meeting On Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations And Future Directions. Am J Transplant. 2014; 14(9):1992-2000.
8. 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.
9. Davidson J, Wilkinson AH, Dantal J, Et Al. New-Onset Diabetes After Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation*. 2003;7:SS3–SS24.
10. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34:S11.
11. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, 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;72:1066–1072.

12. Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Et Al. Higher Incidence Of Diabetes In Liver Transplant Recipients With Hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 1998;26:30–33.
13. Ye X, Kuoh-T, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Riskfactorsfor The Development Of New-Onset Diabetes Mellitus After Transplant In Adult Lung Transplant Recipients. *Clin Transplant*. 2010;DOI 10. 1111:1–7.
14. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Et Al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 2:1.
15. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Et Al. Posttransplant Diabetes Mellitus: Increasing Incidence In Renal Allograft Recipients Transplanted In Recent Years. *Kid Int* 2001; 59(2): 732-737.
16. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Et Al. Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation In The United States. *Am J Transplant* 2003;3(2): 178-185.
17. Martinez-Castelao A, Hernandez MD, Pascual J, Et Al. Detection And Treatment Of Post Kidney Transplant Hyperglycemia: A Spanish Multicenter Cross-Sectional Study. *Transplant Proc* 2005;37: 3813-3816.
18. Quaglia M1, Terrazzino S, Musetti C, Et Al. The Role Of TCF7L2 Rs7903146 In Diabetes After Kidney Transplant: Results From A Single-Center Cohort And Meta-Analysis Of The Literature. 2015 Nov 21. [Epub Ahead Of Print].
19. Boudreaux JP, Mchugh L, Canafax DM, Et Al. The Impact Of Cyclosporine And Combination Immunosuppression On The Incidence Of Post Transplant Diabetes In Renal Allograft Recipients. *Transplantation*. 1987;44(3):376–381.
20. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation And Their Prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603–611.
21. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Maras AJ. Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation In The United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2): 178–185.
22. Joss N, Staats CE, Thomson AH, Et Al. Predictors Of New Onset Diabetes After Renal Transplantation 2007;21(1): 136-143.
23. Kuo H-T, Sampaio MS, Vincenti F, Et Al. Associations Of Pretransplant Diabetes Mellitus, New-Onset Diabetes Mellitus After Transplant, And Acute Rejection

- With Transplant Outcomes: An Analysis Of The Organ Procurement And Transplant Network/United Network For Organ Sharing (OPTN/UNOS) Database. 2010;56(6): 1026-1028.
24. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Et Al. Diabetic Complications Associated With New-Onset Diabetes Mellitus In Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1027.
  25. Kuo HT, Lum E, Martin P, Et Al. Effect Of Diabetes And Acute Rejection On Liver Transplant Outcomes, An Analysis Of The OPTN/UNOS Database. *Liver Transpl* 2016; Epub Ahead Of Print.
  26. Wilkinson AH, Davidson J, Dotta F, Et Al. Guidelines For The Treatment And Management Of New-Onset Diabetes After Transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:291–298.
  27. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Et Al. Impaired Fasting Glucose And Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2007; 30:753.
  28. Sawinski D, Bloom RD. Novel Hepatitis C Treatment And The Impact On Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2015; 99(12): 2458-2466.
  29. Chakkera HA, Weil EJ, Pham PT, Et Al. Can New-Onset Diabetes After Kidney Transplant Be Prevented? *Diabetes Care* 2013; 36: 1406-1412.
  30. Suarez O, Pardo M, Gonzalez S, Et Al. Diabetes Mellitus And Renal Transplantation In Adults: Is There Enough Evidence For Diagnosis, Treatment, And Prevention Of New-Onset Diabetes After Renal Transplantation? *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3015-20.
  31. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Et Al. Screening For New-Onset Diabetes After Transplantation: Limitations Of Fasting Glucose And Advantages Of Afternoon Glucose And Glycated Hemoglobin. *Transplantation* 2013; 96:726-731.
  32. Pham PT, Edling KL, Chakkera HA, Et Al. Screening Strategies And Predictive Diagnostic Tools For The Development Of New-Onset Diabetes Mellitus After Transplantation: An Overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:379-87.

33. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Et Al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction In The Incidence Of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention Or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
34. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence Of Lifestyle Modification In Renal Transplant Recipients With Postprandial Hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85: 353-358.
35. Kim Y, Kim JR, Choi H, Et Al. Patients With Persistent New-Onset Diabetes After Transplantation Have Greater Weight Gain After Kidney Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2013 Oct;28(10):1431-4.
36. Hecking M, Haidinger M, Doller D, Et Al. Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes After Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 739-749.
37. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Et Al. Novel Views On New-Onset Diabetes After Transplantation: Development, Prevention And Treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Mar;28(3):550-66.
38. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Et Al. New Onset Diabetes In Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Am J Transplant* 2004; 4(4): 583-595.
39. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Et Al. Results Of An International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders And Outcome With Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am J Transplant.* 2007 Jun;7(6):1506-14.
40. Rathi M, Rajkumar V, Rao N, Et Al. Conversion From Tacrolimus To Cyclosporine In Patients With New-Onset Diabetes After Renal Transplant: An Open-Label Randomized Prospective Pilot Study. *Transplant Proc.* 2015 May;47(4):1158-61.
41. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Et Al. Very Early Steroid Withdrawal Or Avoidance For Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 825-832.
42. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Et Al. A Systematic Review On Steroid Withdrawal Between 3 And 6 Months After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 343-349.

43. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohney SJ. Divided Dosing Reduces Prednisolone-Induced Hyperglycaemia And Glycaemic Variability: A Randomized Trial After Kidney Transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar;29(3):698-705.
44. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Et Al. Medical Management Of Hyperglycemia In Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm For The Initiation And Adjustment Of Therapy: A Consensus Statement Of The American Diabetes Association And The European Association For The Study Of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193.
45. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Et Al. Sulfonylurea Induced Beta-Cell Apoptosis In Cultured Human Islets. *The J Of Clin End And Metab* 2005; 90: 501-506.
46. Mu J, Petrov A, Eiermann GJ, Woods J, Et Al. Inhibition Of DPP-4 With Sitagliptin Improves Glycemic Control And Restores Islet Cell Mass And Function In A Rodent Model Of Type 2 Diabetes. *Eur J Pharmacol* 2009; 623(1-3): 148-154.
47. Cho JM, Jang HW, Cheon H, Et Al. A Novel Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor DA-1229 Ameliorates Streptozocin-Induced Diabetes By Increasing B-Cell Replication And Neogenesis. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(1): 72-79.
48. Halden TAS, Asberg A, Vik K, Et Al. Short-Term Efficacy And Safety Of Sitagliptin Treatment In Long-Term Stable Renal Recipients With New-Onset Diabetes After Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 14: 115-123.
49. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Et Al. Efficacy And Safety Of Vildagliptin In New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 115-123
50. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Et Al. Vildagliptin And Pioglitazone In Patients With Impaired Glucose Tolerance After Kidney Transplantation: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Transplantation* 2013; 95(3): 456-462.
51. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Et Al: The Impact Of Early-Diagnosed New-Onset Post-Transplantation Diabetes Mellitus On Survival And Major Cardiac Events. *Kidney Int* 2006; 69: Pp. 588-595

52. Hornum M, Jorgensen KA, Hansen JM, Et Al. New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation In Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):709–16.
53. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, Et Al. Diabetes Mellitus--A More-Common-Than-Believed Complication Of Renal Transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11:1280.
54. 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.
55. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation In The United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178.
56. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Et Al. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Increasing Incidence In Renal Allograft Recipients Transplanted In Recent Years. *Kidney Int* 2001; 59:732.
57. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Et Al. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: An Application Of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005; 80:945.
58. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Et Al. Results Of An International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders And Outcome With Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7:1506.
59. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Et Al. Prediabetes In Patients Receiving Tacrolimus In The First Year After Kidney Transplantation: A Prospective And Multicenter Study. *Transplantation* 2008; 85:1133.
60. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Et Al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2015; 15 Suppl 2:1.
61. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, 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.
62. Boudreaux JP, Mchugh L, Canafax DM, Et Al. The Impact Of Cyclosporine And Combination Immunosuppression On The Incidence Of Posttransplant Diabetes In Renal Allograft Recipients. *Transplantation* 1987; 44:376.



63. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Et Al. Patient Survival After Renal Transplantation: IV. Impact Of Post-Transplant Diabetes. *Kidney Int* 2002; 62:1440.
64. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Et Al. Posttransplant Hyperglycemia. Increased Incidence In Cyclosporine-Treated Renal Allograft Recipients. *Transplantation* 1989; 47:278.
65. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Et Al. Risk Factors Associated With The Onset And Progression Of Posttransplantation Diabetes In Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care* 2007; 30:609.
66. 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.
67. Walczak DA, Calvert D, Jarzembowski TM, Et Al. Increased Risk Of Post-Transplant Diabetes Mellitus Despite Early Steroid Discontinuation In Hispanic Kidney Transplant Recipients. *Clin Transplant* 2005; 19:527.
68. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Et Al. Glucose Intolerance After Renal Transplantation Depends Upon Prednisolone Dose And Recipient Age. *Transplantation* 1997; 64:979.
69. Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, Et Al. Early Steroid Withdrawal In Renal Transplantation With Tacrolimus Dual Therapy: A Pilot Study. *Transplantation* 2002; 74:1703.
70. Parhofer KG. Interaction Between Glucose And Lipid Metabolism: More Than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J* 2015;39(5):353–62
71. (ITP-NODAT, Clinicaltrials.Org: NTC01683331
72. Risk Assessment And Management Of Post-Transplant Diabetes Mellitus Rss Download Pdf, Eugene Han, Myoung Soo Kim, Yu Seun Kim And Eun Seok Kang
73. Yates, CJ, Furlanos, S, Hjelmesaeth, J, Colman, PG, And Cohney, SJ. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation-Changes And Challenges. *Am J Transplant.* 2012; **12**: 820–828

74. Kurzawski M, Dziewanowski K, Łapczuk J, Wajda A, Droz 'Dzik M. Analysis Of Common Type 2 Diabetes Mellitus genetic Risk Factors In New-Onset Diabetes After Transplantation In Kidney Transplant Patients Medicated With Tacrolimus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1587–1594.
75. Risk Factors Associated With The Onset And Progression Of Posttransplantation Diabetes In Renal Allograft Recipients. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI, Lee HC *Diabetes Care.* 2007 Mar;30(3):609-15.
76. Post-Transplant Diabetes Mellitus And HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis Of Clinical Studies. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G *Am J Transplant.* 2005;5(10):2433.
77. New-Onset Diabetes Mellitus In Transplant Patients: Pathogenesis, Complications, And Management. Markell M *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):953.
78. Sociation Of Hepatitis C With Posttransplant Diabetes In Renal Transplant Patients On Tacrolimus. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1374.
79. Hjelmessaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Et Al. Asymptomatic Cytomegalovirus Infection Is Associated With Increased Risk Of New-Onset Diabetes Mellitus And Impaired Insulin Release After Renal Transplantation. *Diabetologia.* 2004;47: 1550 –1556. Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H. New Onset Diabetes Mellitus After Liver Transplantation And Hepatitis C Virus Infection: Meta-Analysis Of Clinical Studies. *Transpl Int.* 2009;22:408 – 415.
80. Hjelmessaeth 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 -Cell Damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2311–2315.
81. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Et Al. New-Onset Disbetes After Transplantation: Results From A Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial. *Am J Transplant.* 2015;15:1982–1990.
82. Mieles L, Gordon RD, Mintz D, Toussaint RM, Imventarza O, Starzl TE. Glycemia And Insulin Need Following FK 506 Rescue Therapy In Liver Transplant

- Recipients. *Transplant Proc.* 1991;23:949–953. 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
83. Johnson JD, Ao Z, Ao P, Et Al. Different Effects Of FK506, Rapamycin, And Mycophenolate Mofetil On Glucose-Stimulated Insulin Release And Apoptosis In Human Islets. *Cell Transplant.* 2009;18:833– 845.
  84. Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y, Van Biesen W, Peeters P, Vanholder R. The Effect Of Magnesium Supplements On Early Post-Transplantation Glucose Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *Transpl Int.* 2014;27:895–902.
  85. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Et Al. The ORION Study: Comparison Of Two Sirolimus-Based Regimens Versus Tacrolimus And Mycophenolate Mofetil In Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:1633–1644.
  86. Arvisais E, Hou X, Wyatt TA, Et Al. Prostaglandin F<sub>2</sub> Represses IGF-I-Stimulated IRS1/Phosphatidylinositol-3- Kinase/AKT Signaling In The Corpus Luteum: Role Of ERK And P70 Ribosomal S6 Kinase. *Mol Endocrinol.* 2010;24: 632– 643.
  87. 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.
  88. New-Onset Diabetes And Glucose Regulation Are Significant Determinants Of Left Ventricular Hypertrophy In Renal Transplant Recipients. Sezer S<sup>1</sup>, Erkmen Uyar M<sup>1</sup>, Tural E<sup>1</sup>, Bal Z<sup>1</sup>, Guliyev O<sup>1</sup>, Colak T<sup>1</sup>, Hasdemir E<sup>2</sup>, Haberal M<sup>3</sup>.
  89. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, Et Al. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: Risk Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12 Suppl 3):S291-295.
  90. New-Onset Diabetes After Transplant In A Sudanese Renal Transplant Population: Prevalence And Risk Factors. Ahmed IAM<sup>1</sup>, Osman RKH, Khalifa NO, Ismail MO, Musa TA.

91. Risk Factors And Outcomes Associated With Posttransplant Diabetes Mellitus In Kidney Transplant Recipients. Siraj ES<sup>1</sup>, Abacan C, Chinnappa P, Wojtowicz J, Braun W.
92. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation Risk Assessment And Management Lidia Ghisdal, Md<sup>1</sup>↓, Steven Van Laecke, Md<sup>2</sup>, Marc J. Abramowicz, Md, Phd<sup>3</sup>, Raymond Vanholder, Md, Phd<sup>2</sup> And Daniel Abramowicz, Md, Phd<sup>1</sup>
93. Post-Transplant Diabetes Mellitus And HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis Of Clinical Studies. Fabrizi F<sup>1</sup>, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G.
94. Gürsoy M, Güvener N, Köksal R, Et Al. Impact Of Hcv Infection On Development Of Posttransplantation Diabetes Mellitus In Renal Allograft Recipients. Transplant Proc 2000;**32**:561–562pmid:10812113 Crossrefpubmedweb Of Sciencegoogle Scholar
95. Gürsoy M, Güvener N, Köksal R, Et Al. Impact Of HCV Infection On Development Of Posttransplantation Diabetes Mellitus In Renal Allograft Recipients. Transplant Proc 2000;**32**:561–562pmid:10812113 Crossrefpubmedweb Of Sciencegoogle Scholar Kamar N, Toupance O, Buchler M, Et Al. Evidence That Clearance Of Hepatitis C Virus RNA After Alpha-Interferon Therapy In Dialysis Patients Is Sustained After Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol 2003;**14**:2092–2098pmid:12874463 Abstract/FREE Full Textgoogle Scholar
96. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Et Al . Undiagnosed Diabetes In Kidney Transplant Candidates: A Case-Finding Strategy. Clin J Am Soc Nephrol 2010;**5**:616–622pmid:20133490 Abstract/FREE Full Textgoogle Scholar
97. Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Et Al. New Onset Hyperglycemia And Diabetes Are Associated With Increased Cardiovascular Risk After Kidney Transplantation. Kidney Int 2005;**67**(6):2415–21.
98. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, And Impact On Outcomes. Endocr Rev 2016;**37**(1):37–61.

99. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence Of Lifestyle Modification In Renal Transplant Recipients With Postpran- Dial Hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85(3):353–8.
100. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug Interactions With Lipid-Lowering Drugs: Mechanisms And Clinical Relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):565–81.
101. American Diabetes Association. (7) Approaches To Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S52–9.
102. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, Et Al. Metformin-Associated Lactic Acidosis: Predisposing Factors And Outcome. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(1):78–83.
103. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use Of Metformin In The Setting Of Mild-To-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431–7.
104. Harrower AD. Pharmacokinetics Of Oral Antihyperglycaemic Agents In Patients With Renal Insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(2):111–9.
105. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling The Mechanism Of Action Of Thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000;106(11):1305–7.
106. Han E, Jang SY, Kim G, Lee YH, Choe EY, Nam CM, Et Al. Rosiglitazone Use And The Risk Of Bladder Cancer In Patients With Type 2 Diabetes. *Medicine* 2016;95:E2786.
107. Voytovich MH, Simonsen C, Jenssen T, Hjelmessaeth J, Asberg A, Hartmann A. Short-Term Treatment With Rosiglitazone Improves Glucose Tolerance, Insulin Sensitivity And Endothelial Function In Renal Transplant Recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):413–8.
108. Nissen SE, Wolski K. Effect Of Rosiglitazone On The Risk Of Myocardial Infarction And Death From Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457–71.
109. Drucker DJ. The Biology Of Incretin Hormones. *Cell Metab* 2006;3(3):153–65.

110. Halden TA, Egeland EJ, Asberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ, Et Al. GLP-1 Restores Altered Insulin And Glucagon Secretion In Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(4):617–24.
111. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, Insulin Secretion And Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 2004;47(3):357–66.
112. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical Application Of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28: 262–74.
113. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, Et Al. Alogliptin, A Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression Of Carotid Atherosclerosis In Patients With Type 2 Diabetes: The Study Of Preventive Effects Of Alogliptin On Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care* 2016; 39(1):139–48.
114. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Et Al. Effect Of Sitagliptin On Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232–42.
115. Strom Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-Term Efficacy And Safety Of Sitagliptin Treatment In Long-Term Stable Renal Recipients With New-Onset Diabetes After Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4): 926–33.
116. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin Therapy In Kidney Transplant Recipients With New-Onset Diabetes After Transplantation. *Transplantation* 2011;92(10):E56–7.
117. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, Et Al. Efficacy And Safety Of Vildagliptin In New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Transplant* 2014;14(1):115–23.
118. Yun Y, Kang ES. Management Of Diabetes In Organ Transplant Patients. *J Korean Diabetes* 2014;15:134–41.
119. Jung GS, Jeon JH, Choe MS, Kim SW, Lee IK, Kim MK, Et Al.

- Renoprotective Effect Of Gemigliptin, A Dipeptidyl Peptidase- 4 Inhibitor, In Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetic Mice. *Diabetes Metab J* 2016;40(3):211–21.
120. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular Physiology Of Sodium- Glucose Cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74(4):993–1026.
  121. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, Et Al. SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Reduces Renal Growth And Albuminuria In Proportion To Hypergly- Cemia And Prevents Glomerular Hyperfiltration In Diabetic Akita Mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(2): F194–204.
  122. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Et Al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, And Mortality In Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22): 2117–28.
  123. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predis- Pose To Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8): 2849–52.
  124. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, Et Al. Durability Of Glycaemic Efficacy Over 2 Years With Dapagliflozin Versus Glipizide As Add-On Therapies In Patients Whose Type 2 Diabetes Mellitus Is Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1111–20.
  125. American Diabetes Association. 13. Diabetes Care In The Hospital. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S99–104.
  126. Hecking M, Haidinger M, Doller 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(4):739–49.
  127. Asberg A. Interactions Between Cyclosporin And Lipid- Lowering Drugs: Implications For Organ Transplant Recipients. *Drugs* 2003;63(4):367–78.
  128. Prevalence And Treatment Of Neuropathic Pain İn Kidney And Liver Transplant Recipients. Öcal R, Tanoğlu C, Kibaroğlu S, Derle E, Can U, Kirnap M, Moray G, Haberal M. *Exp Clin Transplant*. 2017 Mar 28. Doi: 10.6002/Ect.2016.0151