



TC.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASI UZUN DÖNEMDE İNSÜLİN DİRENCİ
ÜZERİNE ETKİLİ
FAKTÖRLER

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr.Gülşah Şaşak

Ankara 2009



TC.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**BÖBREK NAKLİ SONRASI UZUN DÖNEMDE İNSÜLİN DİRENCİ
ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr.Gülşah Şaşak

Tez Danışmanı: Doç Dr Siren Sezer

ANKARA 2009

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beni yönlendiren, bilgi ve deneyimlerini aktaran Başkent Üniversitesi Rektörü Prof Dr Mehmet Haberal'a ve nefroloji eğitimim süresince bana her konuda katkı ve desteğini esirgemeyen, deneyimlerini aktaran hocalarım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof Dr F.Nurhan Özdemir Acar'a, aynı zamanda tez çalışmamı yönlendiren Doç Dr. Siren Sezer'e, Doç Dr. Turan Çolak'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr Gülşah Şaşak

ÖZET

İnsülin direnci (İD) 'nin nakil sonrası diyabetin erken ve güçlü bir belirleyicisi olması yanı sıra diyabet ve hiperglisemi yokluğunda bile kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir. Demografik özellikleri benzer normal populasyonla karşılaştırıldığında İD, böbrek nakli yapılan hastalar arasında daha sık bulunmuştur. Bizde çalışmamızda açlık kan glukozu normal olan böbrek nakli hastalarında İD sıklığını ve kullanılan immünsüpresif ilacın serum seviyesi, dozu, obezite, yaş, kullanılan antihipertansif ilaçlar gibi faktörlerle ilişkili olup olmadığını saptamaya çalıştık.

Çalışmamıza 1992–2006 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan 106 hasta alındı. İD varlığını tespit etmek için HOMA-IR kullanıldı. HOMA-IR \geq 2,5 anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalarda İD sıklığı; %53,8 (n:57) olarak saptandı. Bel-kalça oranı ve kreatinin klirensi İD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,037). HOMA-IR; yaş (r=0,272,p=0,005), bel –kalça oranı (r=0,330,p=0,001), VKİ (r=0,228,p=0,019) ile korele bulundu. HOMA-IR ye etki eden bağımsız faktörleri belirlemek için yapılan multilineer regresyon analizinde bel-kalça oranı ile ilişkili idi (beta=0,238, p=0,022). Homa-IR düzeyi siklosporin A, sirolimus, takrolimus kullanan hastalarda sırasıyla 2,9 \pm 1,3, 2,4 \pm 1,5 ve 3,1 \pm 1,8 olarak saptandı (p>0.005) . Siklosporin A kullanan hastalarda yaş (r=0,328, p=0,048), bel-kalça oranı (r=0,421, p=0,010) ve VKİ (r=0,402, p=0,014) HOMA-IR ile korelasyon gösterdi. Sirolimus kullananlarda HOMA-IR ile VKİ (r=0,479, p=0,006) ile korele idi. Takrolimus kullananlarda ise bel-kalça oranı (r=0,443, p=0,006) ile korele idi. Multilineer regresyon analizinde HOMA-IR düzeyi, CsA ve takrolimus kullanan grupta bel-kalça oranı, sirolimus kullanan grupta VKİ ile korele idi (sırasıyla beta=-0,421, p=0,012, beta=0,379, p=0.023, beta= 0,529, p=0.007).

Çalışmamızda sonuç olarak nakil sonrası uzun dönemde İD üzerine en etkili faktörün bel-kalça oranı olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımız açlık kan glukozu normal olsa bile hastalarda İD'nin araştırılması ve uygun diyet, fiziksel aktivite önerilmesi ile uzun süreli sonuçların daha da iyileşebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, insülin direnci, immünsüpresif tedavi, obezite

ABSTRACT

Factors Associated with Insulin Resistance after Long Term Renal Transplantation

Insulin resistance (IR) is an early and very strong predictor of post-transplant diabetes mellitus as well as an important cardiovascular risk factors even in the absence of hyperglycemia. Patients after renal transplantation are insulin resistant compared to a control group with similar demographic characteristics. The aim of the study was to determine the frequency of IR in renal allograft patients without glucose disorders, to correlate IR indexes with the doses of immunosuppressive medications and other risk factors such as age, obesity and antihypertensive therapy used.

One hundred and six patients who received a kidney transplant at Baskent University Hospital between 1992 and 2006 were enrolled the study. IR was diagnosed when HOMA-IR is of IR in our patients was 53.8% (n: 57), Waist-hip ratio and creatinine clearance was higher in IR patients (respectively $p=0,001$, $p=0,037$). HOMA-IR was correlated age, waist-hip ratio, body mass index (BMI) (respectively $r=0,272, p=0,005$, $r=0,330, p=0,001$, $r=0,228, p=0,019$). The waist-hip ratio was positively associated with HOMA-IR after multivariate analysis ($\beta=0,238$, $p=0,022$). HOMA-IR level was $2,9\pm 1,3$, $2,4\pm 1,5$ and $3,1\pm 1,8$ in patients used cyclosporine A (CsA), sirolimus, tacrolimus ($p>0.005$). In patients used CsA, HOMA-IR was correlated with age, waist-hip ratio, and BMI (respectively $r=0,328$, $p=0,048$, $r=0,421$, $p=0,010$, $r=0,402$, $p=0,014$). it was correlated with BMI in patients used sirolimus ($r=0,479$, $p=0,006$), and waist-hip ratio ($r=0,443$, $p=0,006$) in patients used tacrolimus. BMI was associated with HOMA-IR in all groups in multivariate analysis (respectively $\beta=-0,421$, $p=0,012$, $\beta=0,379$, $p=0,023$, $\beta=0,529$, $p=0,007$).

Our results indicate that abdominal waist-hip ratio is a major determinant of IR after renal transplantation. Even in the absence of hyperglycemia, renal transplant patients may have IR. If obesity is prevented, the long term patients and graft survival may be better than now.

Key words: renal transplantation, insulin resistance, immunosuppressive therapy, obesity

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar.....	vii
Şekil ve Tablolar Dizini.....	viii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1 Böbrek Naklinin Tarihçesi.....	2
2.2 Böbrek Nakli Sonuçları.....	3
2.3 İnsülin Direnci.....	3
2.3.1 İnsülin yapım, sekresyon ve etki mekanizması.....	3
2.3.2 İnsülin direncinin sebepleri.....	6
2.3.3 İnsülin ölçüm yöntemleri.....	6
2.3.4 Böbrek nakli sonrası insülin direncine yol açan faktörler.....	8
3.Gereçler ve Yöntem.....	13
4.Bulgular.....	16
5.Tartışma.....	24
6.Sonuç ve Öneriler.....	28
7.Kaynaklar.....	29

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiotensin reseptör blokleri

APG: Açlık plazma glukozu

AİRİ: Açlık immünoreaktif insülin

CRP: C reaktif protein

CsA: Siklosporin A

CVH: Kardiyovasküler hastalık

Fosfotidil inositol-3: IP-3

GLUT: Glukoz transport molekülü

Hepatit C virüsü: HCV

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

IRS: İnsülin reseptör substratı

ID: İnsülin direnci

NFAT: Aktive olmuş T hücre nükleer faktörü

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Sitomegalovirüs: CMV

TOR: Rapamisin hedef proteini

TNF: Tümör nekrozis faktör

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: İD olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 2: İD olan ve olmayan hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 3: HOMA-IR'nin hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları ile korelasyon analizinin sonuçları.....	20
Tablo 4: ACEI ve ARB kullanan ve kullanmayan hastaların HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 5: Beta bloker kullanan ve kullanmayan hastaların HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 6: HCV pozitif ve negatif hastaların HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması.....	21
Şekil 1: HOMA-IR ile yaş arasındaki ilişki.....	22
Şekil 2: HOMA-IR ile bel-kalça oranı arasındaki ilişki.....	22
Şekil 3:HOMA-IR ile VKİ arasındaki ilişki.....	23
Tablo 7: HOMA- IR'ye etki eden faktörler için multivariate regresyon analizinin sonuçları.	23

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde kullanılan immünsüpresif ilaçlar böbrek nakli sonrası hasta ve greft sağkalımını artırmışlardır. Fakat bu hastaların kardiovasküler morbidite ve mortalite oranları yüksek kalmıştır. Bu durumun ana nedenlerinden biri artmış insülin direnci (İD) ve nakil sonrası diyabetes mellitus (PTDM) gelişimi gibi glukoz metabolizma bozukluklarıdır. İD, kanda normal seviyede bulunan insüline hedef hücrelerin yetersiz yanıt verdiği patolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır ve insülin üretiminden reseptörlerine bağlanmasına ve daha sonra postreseptör olaylara kadar herhangi bir aşamada görülebilir.

İD, PTDM gelişiminde bir basamaktır. Fakat İD'nin hiperglisemi yokluğunda bile kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir. İD, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde düşüşe, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid düzeylerinde artışa neden olarak vücut yağ kompozisyonunu değiştirir, hiperkoagülabilitate riskini artırır, sodyum tutulumunu artırarak hipertansiyona yol açar. Demografik özellikleri açısından benzer olan kişilerle karşılaştırıldığında, böbrek nakli olan hastalarda İD'nin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Özellikle kortikosteroid, siklosporin A (CsA), takrolimus gibi immünsüpresif ilaçlar, obesite, viral infeksiyonlar gibi faktörlerin böbrek nakli hastalarında İD gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Göreceli olarak yeni bir ajan olan sirolimusun İD ve PTDM gelişimi üzerine etkisi hala tartışmalıdır. Ratlarda yapılan çalışmalarda sirolimus ile tedavinin insulin sekresyonunu artırdığı ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise sirolimus tedavisinin PTDM riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu ilaçların uzun dönem kullanımda PTDM veya insülin direnci gelişiminde etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Bizde çalışmamızda açlık kan glukozu normal olan böbrek nakli hastalarında İD sıklığını ve İD'nin obesite, yaş, antihipertansif ilaçlar, kullanılan immünsüpresif ilacın serum seviyesi, dozu gibi faktörlerle ilişkili olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Böbrek Nakli Tarihçesi:

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle diyaliz yöntemlerinden birisiyle desteklenmekte olan hastaların yaşam süreleri ve hayat kaliteleri üzerine önemli katkılar sağlamıştır. İlk kez 1933 yılında Kiev’de Voronoy tarafından gerçekleştirilen kadavradan böbrek naklini takiben 1954 yılında Boston’da Joseph Murray başkanlığındaki ekip tarafından tek yumurta ikizleri arasında ilk başarılı böbrek nakli gerçekleştirilmiştir [1,2]. Dr.Schwartz ve Damesheck’in 6-merkaptopürinin immün cevabı baskıladığını göstermeleri, yine benzer şekilde Billingham’ın çalışmalarında prednizolonun greft sağ kalımı üzerine olumlu etkisini saptamaları bu iki ilacın immünsüpresif tedavide yer almasını sağlamıştır [3,4]. Daha sonraki yıllarda ise 6-merkaptopürinin yerini daha az toksik ve daha etkili bir ilaç olan azatiopirin almıştır. Böylece 1962’den itibaren azatiopirin ve prednizolon standart ikili immünsüpresif tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dr.Kissmeyer-Nielsen ve arkadaşlarının 1966’da kullanıma soktuğu direkt cross-match yöntemi hiperakut rejeksiyon oranını düşürmüştür [5]. Bu çalışmalar kadavradan nakillerin gündeme gelmesini sağlamıştır. Dr.Ting ve Dr.Morris, Klas-II antijenler ve HLA-DR gurubunun önemini göstermişlerdir [6]. Anti-timosit globulinin kullanıma girmesini, siklosporin-A (CsA) ’nın 1978’den itibaren Dr. Roy Calne ve arkadaşları tarafından uygulamaya konulması takip etmiştir [7]. CsA, 1983 yılından itibaren azatiopirin ve steroidlerle kombine edilerek rutin kullanıma girmiştir. Greft reddinde önemli azalma sağlayan bu ilaç sayesinde greft yaşam oranları %80’nin üzerine çıkmıştır ve böbrek nakli popüler bir tedavi yöntemi olmuştur.

İlerleyen yıllarda FK-506 (Tacrolimus), rapamisin (sirolimus) ve mikofenolik asitin (mikofenolat mofetil) kullanıma girmesi greft yaşam oranlarını %90’ların üzerine çıkmasını sağlamıştır.

Ülkemizde ise akrabalar arasında ilk başarılı böbrek nakli 1975 yılında, ilk kadavradan böbrek nakli de 1978 yılında Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır. Ülkemizde halen 20’i aşkın merkezde başarı ile böbrek nakli yapılmaktadır.

2.2 Böbrek Nakli Sonuçları:

Böbrek nakli SDBY'nin kabul edilen en etkili tedavi yöntemidir. Yeni ve güçlü immünyüpresif ilaçların kullanıma girmesiyle başarı oranının artması bu tedavi seçeneğini daha yaygın kullanılabilir hale getirmiştir. Bunların ötesinde böbrek nakli, hastaların çoğuna daha iyi bir hayat kalitesi ve daha uzun bir yaşam beklentisi sağlamaktadır. Birleşik Devletler Renal Data Sistemi 2004 raporuna göre Birleşik Devletler'de yaklaşık olarak 123.000 böbrek nakli yapılmış hasta ve yaklaşık 431.000 SDBY'li hasta vardır [8]. Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneğinin 2007 yılı verilerine göre halen 44.574 diyaliz hastası ve yaklaşık olarak 4500–5000 civarında böbrek nakli yapılmış hasta vardır [9].

İlk yıllarda, nakil sonrası erken dönem de akut rejeksiyon oranları ve hastaların morbidite ve mortalitelerinin yüksek olmasına rağmen son 30 yılda cerrahi yöntemlerde sağlanan gelişme ve yeni immünyüpresif ilaçların kullanıma girmesi ile 1 yıllık greft sağ kalımı %90 üzerine çıkmıştır [10]. Fakat uzun dönemdeki sonuçlar benzer şekilde iyileşme gösterememiştir. Nakilden sonraki 10 yıl içinde tüm greftlerin yarısı kaybedilmektedir [10]. Geç dönem greft kayıplarının en önemli nedenleri kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm ve kronik greft disfonksiyonudur [11]. Bu patolojilerin temelinde İD ve diyabeti içeren glukoz metabolizması bozukluklarının olduğu düşünülmektedir [12]. İD varlığı diyabet gelişiminin güçlü ve erken bir belirleyicisidir. İD hiperglisemi ve diyabetin yokluğunda bile kardiyovasküler hastalık gelişimi (CVH) ve ölüm için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İD, böbrek nakli olan hastalarda da diyabet gelişiminden uzun süre önce var olduğu bilinen ve sık görülen bir durumdur [13-15].

2.3 İnsülin Direnci

2.3.1 İnsülinin Yapım, Sekresyon ve Etki Mekanizması:

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsü ile bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kütesinin yaklaşık %1'ini oluştururlar.

İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir, ör: glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini desteklemektedir. Bunların dışında membran enzimlerini aktive ve inaktive

edebilirler, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler.

İnsülin sentezinin basamakları sırasıyla şöyledir:

- 1) Nükleusta insülin kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu olur.
- 2) mRNA sitoplazmaya gelir ve kaba endoplazmik retikuluma bağlı polizom ile translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzar, sonuçta preproinsülin oluşur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulundan golgi kompleksine taşınır, orada proteazların etkisiyle c-peptit segmentini kaybederek insüline dönüşür. Dönüşüm golgi aparatından kopma sonucu oluşan insülin depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptiti de salgılanır.

Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin %10'u kadardır. C-peptit insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptit düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru gösterir. İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlardır. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir; karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır. İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir,

glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subünitinin hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subünitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subünitinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive olur. İnsülinin kendi reseptörünün alfa subünitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subünitlerine iletilir ve beta subünitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozin kinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan moleküller kesin olarak belirlenememiştir. İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonin birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu olduğu bilinmektedir [16]. Bu nedenle reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS-2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. IRS-1 geni silinmiş farelerde glukoz homeostazının bozulduğu, glukoz intoleransının geliştiği bulunmuştur [17]. Belirgin diyabet oluşmaması, kaybolan IRS-1 yerine, kısmen IRS-2'nin kullanılmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glukoz taşınımı artmaktadır. İnsülin glukoz taşıyıcılarının (glukoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörler de yıkılabilir, fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner.

Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır, böylece, yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon). İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glukozun hücre içine girişinin artmasıdır, bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir (varolan proteinlerin fosforilasyon durumlarındaki değişiklikleri gösterir). İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun için ise saatler veya günler gereklidir. İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salandıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi "glutation insülin transhidrojenaz"dır. İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer

ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direnci, kas ve yağ dokusuna glukoz alımını bozar ve karaciğerin glukoz üretimini artırır. Bu defektler artmış insülin sekresyonu ile kısmen kompanse edilir. İnsülin direnci tüm insülin sensitif dokularda eşit oranda olmayabilir hatta bazı dokularda insülin etkisinde nispi bir artma olabilir. Örneğin; böbrekte insülinin renal tubuler tuz ve su absorpsiyonunu kolaylaştırdığı bilinir ve bu nedenle hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir [18]. Karaciğerde hiperinsülinemi trigliserit sentezinde artmaya ve sonuçta hipertrigliseridemiye yol açar. Damar düz kasında insülin veya insülin-like growth faktör-1 reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu artırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir [19].

2.3.2 İnsülin Direncinin Sebepleri:

1) Beta hücrelerinden anormal yapı ve fonksiyonda hormon üretimi:

- a) Anormal insülin molekülü
- b) Proinsülin-insülin dönüşüm bozukluğu (ör: ailesel hiperproinsülinemi)

2) İnsülin antagonistleri:

a) Konturregulator hormon seviyelerinde artış: Growth hormon, kortizol, glukagon, katekolaminler vb.

b) Sitokinler: Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa)'nın obezite ve diyabetes mellitusta görülen insülin direncinde rol aldığı düşünülmektedir.

c) Serbest yağ asitleri: Periferik insülin kullanımını bozar ve obezite, tip2 diyabetes mellitus'ta hepatik insülin duyarsızlığını arttırırlar

d) Anti-insülin antikorları: Devamlı insülin tedavisi alan hastalarda görülür.

e) Anti-insülin reseptör antikorları: Dolaşımdaki antikorlar insülin reseptörlerine bağlanarak etkilerini bloke ederler ya da nadiren etkisini taklit ederek hipoglisemiye neden olurlar.

3)Hedef hücre defektleri:

a) İnsülin reseptör defektleri

b) Post-reseptör defektleri: Kinaz aktivitesi gibi insülinin transmembranöz sinyal fonksiyonundaki anormallikleri kapsar. Bu defekt insülin düzeyi arttırılarak düzeltilemez.

İnsülin reseptör fonksiyonlarında bozuklukların İD oluşturduğu durumlar; obezite, tip2 diyabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, akromegali, glukokortikoid fazlalığı, üremi, karaciğer sirozu ve viral enfeksiyonlardır. İD'nin çok geniş bir klinik

spektrumu vardır. Glukoz dengesi tamamen normal olabilir veya hiperglisemi görülebilir. Hatta bazı hastalarda hipoglisemi olabilir.

2.3.3 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri:

Direkt yöntemler (İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)

A- Sadece insülin direncini ölçen yöntemler:

- 1) Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi
- 2) İnsülin tolerans testi

B-İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen yöntemler:

- 1) Homeostasis model assessment (HOMA)
- 2) Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)
- 3) Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)
- 4) Minimal model (Sık aralıklı intrvenöz glukoz tolerans testi)

İndirekt yöntemler (İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)

1) Açlık insülin düzeyi:

2) Oral glukoz tolerans testinde 1. saat insülin düzeyi:

3) İnsülin, glukoz ve c-peptid oranlarına göre insülin direnci

Öglisemik klemp yöntemi; periferik insülin direncini belirlemede “altın standart” olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. On saatlik açlık sonrası teste başlanır. Kan örneklerinin alınacağı ven, arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18–20 numara musluklu anjiokat takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında 127.6 mU/m^2 ’den başlayıp 1 dakikalık azalan periyodlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk hızında başlatılır. Onuncu dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır, ancak 5-10 dakikalık periyodlarla hastadan kan glukoz ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120–180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı $4,7\text{--}8,8 \text{ mg/kg/dk}$ olarak bulunmuştur. Periferik insülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel donanım ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testdir [20].

Nondiyabetik böbrek nakilli hastalarda hiperinsülinemik öglisemik testle, HOMA-IR karşılaştırılmış ve İD'ni değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Bireyden alınan glukoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme olanağı sağlayabilen bir testtir. On saat mutlak açlık sonrası alınan kan örneğinin Matthews ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak aşağıdaki biçimde açlık plazma glukozu (APG) ve açlık immünoreaktif insülin ölçümleri (AİRİ)'den hesaplanmaktadır [21].

$$\text{HOMA-IR} = \text{AİRİ}(\text{mU/l}) \times \text{APG}(\text{mg/dl}) / 405.$$

2.3.4. Böbrek Nakli Sonrası İD Gelişimine Yol Açan Faktörler:

Yaş: Posttransplant diabet gelişimine neden olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir [22-24]. Yaşla birlikte beta hücre miktarı azalır ve insülin salınımında yılda %1 azalma olur [25]. Böbrek nakli yapılmış 2078 hasta ile yapılan bir çalışmada, 45 yaşın üstündeki hastalarda PTDM gelişme riski 2.2 kat daha yüksek bulunmuştur [23].

Obesite: Nakil sonrası ilk yıllarda steroid kullanımı, genel sağlıkta düzelme gibi nedenlerle hastalarda kilo artışı tipiktir [26]. Hastalar ilk bir yıl içinde ortalama 10 kgr alırlar [27]. Van den Ham ve arkadaşları bu artışın vücut yağ kitlesindeki artışa bağlı olduğunu göstermişlerdir [28]. Obesite böbrek nakli sonrası erken dönemde İD'nin en önemli belirleyicisi olarak tanımlanmıştır [29]. Periferik ve abdominal yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonu artar. Özellikle abdominal obesite lipolitik stimuluslara daha duyarlıdır. Serbest yağ asitleri ve metabolitleri insüline bağımlı dokularda insülin sinyal iletim yollarını ve glukoz oksidasyonunu bozarak insülin direncine neden olur. Böbrek nakli alıcılarında yapılan bir çalışmada, açlık insülin düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel-kalça çevresi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [30]. Ekstrand ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, böbrek nakilli hastaların, VKİ ve yaşları benzer olan sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında insülin direncinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir [31]. Bu böbrek nakli alıcılarına özgü faktörler olduğunu düşündürmektedir.

İmmünsüpresif tedaviler:

Antirejeksiyon ilaçların diyabetojenik etkisinin hem insülin sekresyonunun azalmasına hemde insülin direncine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri:

Siklosporin A (CsA): İmmünsüpresif tedavide son 20 yılın en önemli ilacıdır. Mantar kaynaklı, küçük siklik bir polipeptiddir. İmmünsüpresif etkisini IL-2'yi de içeren T hücre proliferasyonu için gerekli genlerin ekspresyonunu bloke ederek gösterir. IL-2 geninin transkripsiyonu, aktive olmuş T hücre nükleer faktörü (NFAT) adı verilen transkripsiyonel kofaktörün defosforilasyonu ve nükleusa geçişi ile aktive edilir. NFAT'ın defosforilasyonu ve nükleusa geçişi ise kalsiyum kalmodulin bağımlı serin-treonin fosfataz olan kalsinörin tarafından gerçekleştirilir. CsA kendine özgü sitoplazmik protein olan siklofilin ile bileşik oluşturur ve kalsinörini inhibe eder, T hücre proliferasyonunu engeller. Başlıca toksik etkileri arasında; nefrotoksisite, nörotoksisite, hemolitik-üremik sendrom, gingival hiperplazi, hirsitismus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gelişimi yer almaktadır [32]. İnsülin gen ekspresyonu kalsinörin/NFAT yolu aracılığıyla artan intraselüler kalsiyum tarafından artırılır [33]. CsA'nın pankreas adacık hücrelerinde mRNA sentezini azaltarak insülin sentezini azalttığı ve insülin salınımını bozduğu düşünülmektedir [34]. CsA, insülin direnci yoluyla da periferik glukoz toleransını etkiler ve bunun glukoz intoleransının insülin sekresyonunun azalmasından önce başladığı gösterilmiştir [35].

Takrolimus; *Streptomyces Tsukabensis*'ten elde edilen makrolid bir antibiyotiktir. Kendi sitoplazmik proteini FKBP12'ye bağlanarak kalsinörini inhibe eder. CsA ile etki mekanizması benzer olmasına rağmen immünsüpresif etkisi daha güçlüdür. Steroide dirençli rejeksiyonlarda, kronik rejeksiyon varlığında ve CsA toksisitesine bağlı kronik allogreft disfonksiyonu vakalarında kullanımının olumlu sonuçlar verdiği bilinmektedir. Yan etkileri CsA'ya benzer olmakla birlikte gingival hiperplazi, hirsitismus, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riski daha azdır. Takrolimusun beta hücreleri üzerine etkisi CsA'ya benzemektedir [36,37]. Randomize çalışmalar ve meta analizler, takrolimusun nakil sonrasında gelişen diyabet riskini ve insülin direncini artırdığını göstermişlerdir [38]. Takrolimusun hedef kan seviyesinin ve kullanılan glukokortikoid dozlarının düşürülmesi diyabet gelişim insidansını azaltmıştır [39]. Takrolimusun diyabetojenik etkisinin nakil sonrası ilk bir yıl içinde en yüksek olduğu düşünülmektedir. Porrini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada takrolimus alan hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarının nakil sonrası ilk 3 ayda ortaya çıktığını gösterilmiştir [40].

Proliferasyon inhibitörleri:

Sirolimus (Rapamisin): Göreceli olarak yeni bir grup immünsüpresif ajandır. Hücre içinde imünofilin FKBP-12'ye bağlanır. Bu sirolimus-FKBP 12 kompleksi "rapamisin hedef proteini olarak adlandırılan bir proteine bağlanır. Böyle adlandırılmasının nedeni rapamisin etki mekanizmasını araştıran çalışmalar sırasında bulunmuş olmasıdır. TOR regülatuar bir kinazdır ve inhibisyonu sitokin-reseptör ilişkisini (IL2, IL2R) bloke ederek lenfositlerin lenfokinlere cevabını, T hücre proliferasyonunu engeller. Kositimülasyon sinyallerini engelleyerek T hücre aktivasyonunu G0-G1 fazında bloke eder. Çok belirgin bir nefrotoksisite riski olmadığı için özellikle böbrek alıcılarında kullanımı artmaktadır. Başlıca yan etkileri arasında hiperlipidemi, trombositopeni, yara iyileşmesinde gecikme, greft fonksiyonunda gecikme, ağız ülserleri ve interstisyel akciğer hastalıkları gelir. PTDM gelişimine neden olmadığı düşünülmektedir.

Sirolimus, greft rejeksiyonunu önlemede efektif olmasına rağmen, diyabetojenik etkisi olduğu görülmeye başlanmıştır. mTOR, insülin etkisinin ortaya çıkmasında anahtar rol oynar. Glukoz metabolizmasında P70 S6K yoluyla etki gösteren sirolimusa duyarlı yol, glikojen sentaz kinaz 3, glikojen sentezi ve fosforilazların insülin tarafından inaktivasyonunda etkilidir [41]. mTOR ve P70S6K sinyal üretim yolu aynı zamanda beta hücresi boyutunu ve proliferasyonunu ve insülin salınımını kontrol ettiği gösterilmiştir [42]. Sirolimusun, insülin tarafından artırılan GLUT-1 protein sentezini bozduğu gösterilmiştir, bu şekilde de insülin bağımsız olarak glukoz transportunu etkileyebilir [43]. Andoh ve arkadaşları CsA nefrotoksisitesi gelişen ratlarda, subterapötik dozlarda sirolimusun glukoz intoleransını indükleyebildiğini ve CsA'ya eklenmesinin insülin eksikliğinin derecesini ve glukoz intoleransını kötüleştirebildiği bulmuşlardır [44]. Böbrek greft alıcılarında, sirolimus ve CsA'yı karşılaştıran kontrollü çalışmalarda, sirolimusun diyabet riskini azaltmadığı sirolimus ve CsA kombinasyonunun tek başına CsA kullanımına göre daha diyabetojenik olduğu gösterilmiştir [11,45]. Büyük klinik çalışmalarda kalsinörin inhibitörleri ile kombine olarak veya tek başına sirolimus ile tedavi edilen hastalarda PTDM riskinde artış gösterilememiştir [46,47].

Glukokortikoidler: İmmünsüpresyonda kullanılan en eski ilaçtır. Tedavinin temelini oluşturur. IL-1 ve IL-6 salınımını engellerler. Lenfositleri redistribüsyon yoluyla lenfoid dokuya sokarak lenfopeniye neden olurlar. Proinflamatuvar moleküllerin (PAF, prostaglandinler, lökotrienler) sentezini ve TNF- α salınımını baskırlar. Yara

iyileşmesinde gecikme, infeksiyonlara yatkınlık, glukoz intoleransı, hipertansiyon, osteoporoz, myopati, aseptik kemik nekrozu, psikoz ve depresyon gibi pek çok yan etkisi vardır.

Glukokortikoidler, hepatik glukoz üretimini artırarak ve periferik dokularda insülin duyarlılığını azaltarak hiperglisemiye neden olurlar. Kortikosteroidlerin insülin direnci üzerine etkisinin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir. Böbrek greft alıcılarında öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği kullanarak, Midvedt ve arkadaşları, suprafizyolojik doz aralığında glukokortikoid dozunun azaltılmasının İD'ni %24 azalttığını, fakat 5mg/gün dozunun kesilmesinin herhangi bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır [15].

Viruslar:

CMV: CMV genomu ve adacık hücre antikorları arasında ilişki Tip 1 diyabeti olan hastalarda gösterilmiştir. Hjelmæsæth ve arkadaşları, böbrek greft alıcılarında CMV infeksiyonunun İD ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir Mekanizma tam bilinmemekle beraber CMV infeksiyonunun hem beta hücre fonksiyonu hemde insülin etkisinde bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir [48].

Bir başka neden de bu hastalarda akut rejeksiyon ataklarının sıklığı ve yüksek doz steroid tedavisi olabilir.

Hepatit C Virus (HCV) İnfeksiyonu:

HCV ile infekte hastalarda tip 2 diyabetes mellitus insidansının genel populasyon ile karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir[49]. Hepatit B, primer biliyer siroz gibi kronik karaciğer hastalığının diğer formları ile karşılaştırıldığında HCV ile infekte hastalarda diyabet riskinin 2-10 kat arttığı bulunmuştur [50,51].

HCV pozitif böbrek nakli olan hastalarda da PTDM riskinin arttığı gösterilmiştir [52]. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemel patofizyolojik mekanizmalar, karaciğer sirozunun sekonder etkileri, demir yükü, beta hücrelerine karşı otoantikorlar, HCV'nin beta hücrelerine sitopatik etkisi ve periferik İD olduğu düşünülmektedir. Delgado-Borrego ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HCV ye bağlı diyabet gelişiminde ana mekanizmanın İD olduğu gösterilmiştir [53].

İnsülinin hedef hücrelerdeki etkisini, IRS moleküllerinin insülin reseptör kinazları tarafından fosforile edilmesi ile kendini gösterir. IRS molekülleri fosfatidilinositol (PI)-3 kinaz gibi çeşitli adaptör enzim ve proteinler ile sinyalizasyon komplekslerini oluştururlar. PI-3 kinaz'ın ve hedefi olan Akt 'nin aktivasyonu insülinin metabolik etkisinin çoğunu oluşturur. Bundan dolayı IRS ile ilişkili PI-3 kinaz da defekt ve PI3-

kinaz aktivasyonunun yokluğu İD'ne neden olabilir. HCV infeksiyonuna bağı insülin sinyalizasyonundaki bozukluk IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin hipersekresyonuna bağı olabilir [54]. IL-6 ve TNF- α , kronik HCV infeksiyonlu hastalarda arttığı gösterilen İD'ne sebep olduğu bilinen sitokinlerdir. İnsülin sinyal yolunun IRS-1/PI-3 yolunda görülen bozukluk HCV ile infekte hastalara özgüdür. Benzer derecede hepatik fibrosisi olan diğerkronik karaciğerk hastalıklarında görülmemiştir [54].

Antihipertansif İlaçlar:

Beta bloker ilaçların, diyabet riskini insülin sekresyonunu bozarak ve İD'ne neden olarak artırdıkları bilinmektedir [55].

Diüretikler glukoz metabolizması üzerine negatif etkilidir, potasyum eksikliği altta yatan sebeplerden biri olabilir. Furosemid tedavisi alan hastaların intravenöz glukoz tolerans testi ile insülin cevabı almayanlara göre daha düşük bulunmuştur [56]. Thiazid diüretiklerinde hem beta hücre fonksiyonunu hem de insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir [57]. Angiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) ve angiotensin reseptör blokerleri reseptör antagonistleri (ARB) ise insülin salınım ve etkisi üzerine yararlı etkileri vardır. Bu etkileri artmış pankreas adacık kan akımına ve potasyum seviyelerindeki artışa bağlanmaktadır [56,58].

3. GEREÇLER ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Etik Kurulundan 30/12/2008 tarih ve 2008/AP-1008 sayı numarası ile onay alındı. Çalışmamıza 1992–2006 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan temmuz-ağustos 2008 tarihleri arasında polikliniğe başvuran çalışmaya alınma kriterlerine uyan tüm hastaların alınması planlandı. Yüzaltı hasta çalışmaya alındı. Hastaların %67 (n:71) erkek, yaş ortalaması; $34,7 \pm 9,7$ (20–55) yıl, nakil sonrası ortalama süresi $56,9 \pm 40,4$ (7–188) ay idi. Hastaların %79,2' sine (n:84) canlı vericiden, %20,8'ine (n:22) kadavradan böbrek nakli yapılmıştı. SDBY etyolojileri %21,7 glomerulonefrit, %12,3 nefrolitiazis, %7,5 vezikoüreteral reflü, %5,7 hipertansiyon, %4,7 alport sendromu, %1,9 amiloidoz idi. %46 hastada ise etyoloji bilinmemekteydi.

Hastalar mikofenolate mofetil (MMF) ve steroid ile birlikte CsA (n:37), takrolimus(n:37) ve sirolimus (n:32) tedavisi alıyordu.

Nakil öncesi ve sonrasında diyabeti olanlar (açlık serum glukozu 100 mg/dl üstünde olanlar veya antidiyabetik tedavi alanlar), çalışmaya alınmadan önceki 4 hafta içinde akut rejeksiyon atağı olan ve/veya serum kreatinininde %20'den fazla artış olan hastalar, gebe veya emziren kadınlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, asitle birlikte kronik karaciğer hastalığı olanlar ve inflamasyon ve infeksiyon bulgusu olanlar, malignitesi olanlar çalışmaya alınmadı.

Her hastanın yaşı, böbrek yetmezliği nedeni, verici tipi (canlı/kadavra), diyaliz süresi, diyaliz tipi, nakil sonrası geçen süre, HLA mismatch sayısı, akut rejeksiyon sayısı, toplam steroid dozu ve CVH varlığı hasta dosyalarından kaydedildi. Aşağıdaki durumların varlığında CVH olduğu kabul edildi;

- Koroner kalp hastalığı; belgelenmiş myokard infarktüsü, koroner arter bypass cerrahisi ve perkütan luminal koroner anjioplasti, anjina ile birlikte myokard perfüzyon sintigrafisinde anormallik,
- Serebrovasküler hastalık: Hemorajik olan veya olmayan serebrovasküler hastalık, karotis endarterektomi varlığı,
- Abdominal aortik ve alt ekstremitte arteriyel hastalığı; abdominal aort cerrahisi, alt ekstremitte amputasyonu, Doppler ultrasonda intermitant klodikasyon ile birlikte anormal bulguların varlığı.

Nakil sonrası dönemde CsA, 8–10 mg/kg/gün p.o. ikiye bölünmüş dozla başlandı. İlk 2 ayda kan seviyesi 200–300 ng/ml daha sonra ise kan seviyesi 100–150 ng/mL olacak şekilde dozu ayarlandı. Takrolimus 0,15 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozda

başlandı, kan seviyesi 10-15 ng/ml olacak şekilde idame dozu ayarlandı. Sirolimus iki gün 6 mg/gün dozunda verildi. Daha sonra kan seviyesi 10-12 ng/ml olacak şekilde dozu ayarlandı. MMF 2gr/gün p.o. ikiye bölünmüş doz şeklinde verildi. Prednizolon, 1–2 mg/kg/gün p.o. dozu ile başlandı. Onuncu güne kadar 20 mg/güne düşüldü. İkinci ay sonunda, idame dozu 10mg/gün olarak düzenlendi.

Laboratuvar metodu olarak; rutin biyokimyasal ölçümler klinik biyokimya laboratuvarında Roche-Hitachi Pp-modular otomatik analizör ile yapıldı. CRP düzeyi, turbidimetrik latex aglütinasyon metodu ile ölçüldü (Biosystems, SA, Spain). Hemotokrit düzeyi, coulter STKS hücre analizörü ile ölçüldü. Serum total kolesterolü direkt kantitatif kalorimetrik ölçüm ile tayin edildi (Human Gesellschaft für Biochemie und Diagnostica mbH, Almanya). Serum insülin düzeyi mikropartikül enzim immünassay ile AxSYM immünassay yöntemi kullanılarak ölçüldü (MEIA) (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). CsA, ISE 900 makinası kullanılarak homojen enzim immunoassay sistemi ile ölçüldü. takrolimus kan seviyesi MEIA yöntemi (Abbott) ile çalışıldı. Sirolimus HPLC/ultraviolet(UV) metodu kullanılarak ölçüldü.

Hastaların boyları ayakta, bir duvar önünde santimetre (cm) olarak ölçüldü. VKİ; vücut ağırlığının kg olarak değerinin, boyun metre olarak değerinin karesine bölünmesi ile hesaplandı ($VKİ=kg/m^2$). Bel çevresi superior iliak krest ve kostaların alt sınırının orta noktasından, kalça çevresi ise simfizis pubis hizasından kalçalardan geçen hat çevresinden ölçüldü.

İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi kullanıldı. Bu indeksin böbek nakilli hastalar için kullanımı daha önce yapılan çalışmalarda uygun bulunmuştu.

$HOMA-IR = \text{Açlık serum insülin (mU/ml)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$

HOMA-IR'nin insülin resistansını gösterme eşik değeri $\geq 2,5$ olarak alındı [59].

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD veya yüzde olarak verildi. İD olan ve olmayan gruplar arası farklılıklar independent samples t-test'i analiz edildi. Kategorik olmayan değişkenler one-way ANOVA ile kategorik değişkenler ki-kare analizi ile test edildi. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte-Carlo exact test kullanıldı. HOMA-IR'nin yaş, nakil sonrası geçen süre, HLA uyumsuzluğu, VKİ, bel-kalça oranı, toplam steroid dozu, ilaç kullanım süresi, CsA, sirolimus ve takrolimusun kan düzeyleri, kreatinin klirensi, CRP, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile ilişkili olup

olmadığını saptamak amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Bunlar arasında HOMA-IR düzeyini belirleyen bağımsız değişkeni belirlemek amacıyla multilineer regresyon analizi yapıldı. *P* değeri < 0.05 olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların İD sıklığı; %53,8 (n:57) olarak saptandı. Nakil sonrası geçen süre, İD olmayan grupta daha uzundu ($p= 0,033$). Bel-kalça oranı, kreatinin klirensi ve CRP düzeyi İD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek iken (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,037$, $p=0,031$), kolesterol ve diastolik kan basınçları İD olmayan hastalara göre daha düşüktü (sırasıyla $p= 0,029$, $p= 0,035$). Fakat İD olan hastalarda statin ve antihipertansif ilaç kullanımı daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,017$, $p= 0,002$). CVH oranı İD olan hastalarda daha yüksek saptandı ($p=0,000$).

İD olan ve olmayan hastaların demografik ve labaratuvar özellikleri Tablo1 ve 2 de gösterilmektedir.

İD ile ilişkili faktörleri belirlemek için korelasyon analizi yapıldı (Tablo 3).

HOMA-IR, yaş ($r=0,272,p=0,005$), bel–kalça oranı ($r=0,330,p=0,001$), VKİ ($r=0,228,p=0,019$) ile korele bulundu (Şekil 1, 2, 3). Toplam steroid dozu ($r= -0.056$, $p= 0.573$), ile HOMA-IR arasında korelasyon yoktu. ACEI ve ARB kullanan ve kullanmayan hastalar arasında İD açısından fark bulunamadı ($p=0,616$) (Tablo 4). Yine Beta bloker kullanan ve kullanmayan hastalar arasında İD açısından fark bulunamadı ($p=0,254$) (Tablo 5). Hepatit C' si olan hastaların hepsinin HCV RNA'ları negatifti. HCV' si olan ve olmayan hastalar arasındada fark yoktu ($p=0,310$) (Tablo 6).

HOMA-IR ye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için yapılan multiliner regresyon analizinde, yaş, kreatinin klirensi, VKİ, bel-kalça oranı, toplam steroid dozu, trigliserid ve HDL seviyesi, beta bloker ve ACEI-ARB kullanımı, HCV seropozitivitesi ile model oluşturuldu. HOMA-IR bu faktörlerden en güçlü olarak bel-kalça oranı ile ilişkili idi ($\beta=0,238$, $p=0,022$).

Farklı immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilen hastalarda HOMA-IR düzeyleri ve buna etki eden faktörler araştırıldı. Homa-IR düzeyi CsA, sirolimus, takrolimus kullanan hastalarda sırasıyla $2,9\pm 1,3$, $2,4\pm 1,5$ ve $3,1\pm 1,8$ olarak saptandı ($p>0.005$) (Tablo 7).

CsA kullanan hastalarda yaş ($r=0,328$, $p=0,048$), bel-kalça oranı ($r=0,421$, $p=0,010$) ve VKİ ($r=0,402$, $p=0,014$) HOMA-IR ile korelasyon gösterdi. HOMA-IR ye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için yaş, kreatinin klirensi, VKİ, bel-kalça oranı, toplam steroid dozu, trigliserid ve HDL seviyesi, beta bloker ve ACEI-ARB kullanımı, HCV seropozitivitesi, kullanılan CsA miktarı ve kan düzeyi ile multiliner regresyon analizi yapıldı. Bu analizde CsA kullanan hastalarda HOMA-IR ye etki eden en önemli faktör bel-kalça oranı idi ($\beta=-0,421$, $p=0,012$).

Sirolimus kullananlarda HOMA-IR ile VKİ ($r=0,479$, $p=0,006$) ile korele idi. HOMA-IR ye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için yaş, kreatinin klirensi, VKİ, bel-kalça oranı, toplam steroid dozu, trigliserid ve HDL seviyesi, beta bloker ve ACEI-ARB kullanımı, HCV seropozitivitesi, kullanılan sirolimus miktarı ve kan düzeyi ile multilineer regresyon analizi yapıldı. Multilineer regresyon analizinde de VKİ sirolimus kullanan hastalarda HOMA-IR düzeyini predikte eden en önemli faktördü ($\beta=0,529$, $p=0,007$).

Takrolimus kullananlarda ise bel-kalça oranı ($r=0,443$, $p=0,006$) ile korele idi. HOMA-IR ye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için yaş, kreatinin klirensi, VKİ, bel-kalça oranı, toplam steroid dozu, trigliserid ve HDL seviyesi, beta bloker ve ACEI-ARB kullanımı, HCV seropozitivitesi, kullanılan takrolimus miktarı ve kan düzeyi ile multilineer regresyon analizi yapıldı. Multilineer regresyon analizinde de bel-kalça oranı takrolimus kullanan hastalarda HOMA-IR düzeyini etki eden en önemli faktördü ($\beta=0,379$, $p=0,023$).

Tablo 1:İD olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	İD var(n:57)	İD yok (n:49)	p değeri
<i>Yaş (yıl)</i>	36,0±9,2	33,2±9,1	0,124
<i>Erkek(%<i>n</i>)</i>	%73,7 (n:42)	%59,2(n:29)	0,084
<i>Hemodiyaliz (%<i>n</i>)</i>	%81,6(n:40)	%73,7(n:42)	0,230
<i>Diyaliz süresi (ay)</i>	25,4±32,2	20,5±23,7	0,374
<i>Nakil sonrası geçen süre (ay)</i>	49,1±38,0	65,9±41,8	0,033
<i>HLA uyumuzluğu</i>	2,9±1,3	2,7±1,5	0,514
<i>Yaşayan donör (%<i>n</i>)</i>	%80,7 (n:46)	%77,6 (n:38)	0,436
<i>Toplam steroid dozu (gr)</i>	1,5±2,5	1,5±3,0	0,120
<i>CsA süresi (ay)</i>	36,6 ± 32,9	36,4 ± 30,1	0,985
<i>Takrolimus süresi (ay)</i>	37,0±22,8	47,5±21,0	0,154
<i>Sirolimus süresi (ay)</i>	22,4±20,8	24,7±20,8	0,760
<i>HCV seropozivitesi (%<i>n</i>)</i>	%14(n:8)	%12,2(n:6)	0,818
<i>Beta bloker kullanımı (%<i>n</i>)</i>	%19,3 (n:11)	%18,4 (n:9)	0,552
<i>CsA kullanımı*(%<i>n</i>)</i>	%42,1 (n:24)	%26,5 (n:13)	0,070
<i>Takrolimus kullanımı(%<i>n</i>)</i>	%35,1 (n:20)	%34,7 (n:17)	0,656
<i>Sirolimus kullanım(%<i>n</i>)</i>	%22,8 (n:13)	%38,8 (n:19)	0,058
<i>Statin kullanımı (%<i>n</i>)</i>	%49,1 (n:28)	%26,5 (13)	0,017
<i>ACEI ve ARB kullanımı** (%<i>n</i>)</i>	%21,1(n:12)	%18,4(n:9)	0,729
<i>Antihipertansif ilaç kullanım (%<i>n</i>)</i>	%75,4 (n:43)	%46,9 (n:23)	0,002
<i>CVH varlığı*** (%<i>n</i>)</i>	%47,4 (n:27)	%6,1(n:3)	0,000
<i>Sigara içimi(%<i>n</i>)</i>	%10,5 (n:6)	%10,2(n:5)	0,957
<i>VKİ(kg/m²)”</i>	25,6±5,2	24,3±5,4	0,212
<i>Bel-kalça oranı(cm/cm)</i>	0,9±0,1	0,8±0,1	0,001
<i>Sistolik kan basıncı(mmHg)</i>	127,4±13,5	132,4±19,1	0,126
<i>Diastolik kan basıncı(mmHg)</i>	77,7±9,2	82,1±11,8	0,035

* CsA: Siklosporin A, ** ACEI: Angiotensin converting enzim inhibitörü, ARB : Angiotensin II reseptör antagonisti , ***CVH: Kardiyovasküler hastalık, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 1: İD olan ve olmayan hastaların labaratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	İD(+)	İD(-)	p değeri
<i>Glukoz (mg/dl)</i>	90,5±6,2	87,3±9,2	0,038
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	1,4±0,5	1,6±0,5	0,230
<i>Kreatinin klirensi (ml/dk)</i>	71,4±17,1	64,3±16,9	0,037
<i>Proteinüri (mg/gün)</i>	219,0±529,8	458,5±1205	0,180
<i>Total kolesterol (mg/dl)</i>	195,7±47,5	212,1±53,5	0,098
<i>HDL kolesterol (mg/dl)*</i>	57,3±14,4	61,0±15,3	0,200
<i>LDL kolesterol (mg/dl)**</i>	104,4±30,9	119,8±40,4	0,029
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	158,1±73,8	156,7±76,9	0,920
<i>Hemoglobin (gr/dl)</i>	13,8±1,7	12,8±2,3	0,016
<i>Ürik asit (mg/dl)</i>	6,4±1,5	5,9±1,5	0,089
<i>CRP(mg/dl)***</i>	5,6±7,9	2,9±3,8	0,031
<i>İnsülin(pg/ml)</i>	17,5±5,9	7,5±3,1	0,000

*HDL: Yüksek dansiteli kolesterol, **LDL: Düşük dansiteli kolesterol, ***CRP: C reaktif protein

Tablo 3: HOMA-IR'nin hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları ile korelasyon analizinin sonuçları

	r	p değeri
<i>Yaş (yıl)</i>	0.272	0.005
<i>Nakil sonrası geçen süre (ay)</i>	-0.139	0.154
<i>HLA uyumuzluğu</i>	0.006	0.958
<i>VKİ(kg/m²)</i>	0.228	0.019
<i>Bel-kalça oranı</i>	0.330	0.001
<i>Toplam steroid dozu (mgr)</i>	-0.056	0.573
<i>İlaç kullanım süresi (ay)</i>	-0.064	0.513
<i>CsA düzeyi</i>	-0.002	0.988
<i>Sirolimus düzeyi</i>	-0.220	0.234
<i>Takrolimus düzeyi</i>	-0.124	0.463
<i>Kreatinin klirensi(ml/dk)</i>	0.125	0.202
<i>HDL kolesterol(mgr/dl)</i>	-0.085	0.390
<i>Trigliserid(mgr/dl)</i>	0.062	0.527
<i>CRP(mgr/dl)</i>	0.080	0.417

*HLA: İnsan Lökosit Antijeni, **VKİ:Vücut kitle indeksi, ***CsA: Siklosporin A, [†]HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CRP: C reaktif protein

Tablo 4: ACEI ve ARB kullanan ve kullanmayan hastaların HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

	ACEI-ARB*(+) (n:21)	ACEI-ARB*(-) (n:85)	P değeri
HOMA-IR	2,7±1,0	2,9±1,7	0,616

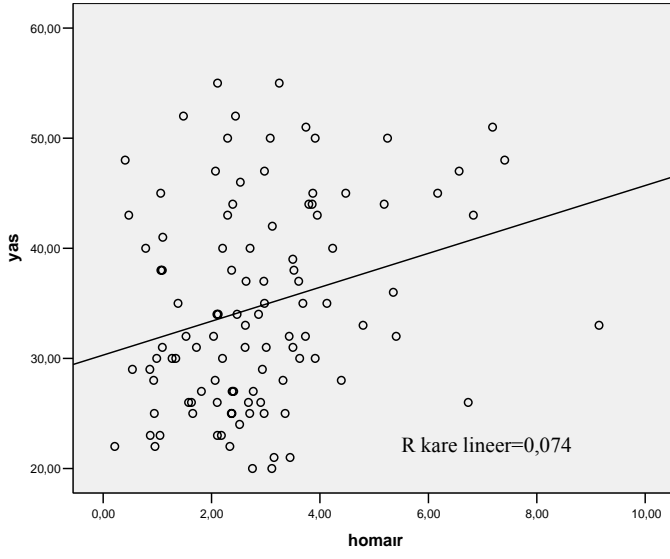
*ACEI: Angiotensin converting enzim inhibitörü, ARB : Angiotensin II reseptör antagonisti

Tablo 5: Beta bloker kullanan ve kullanmayan hastaların HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

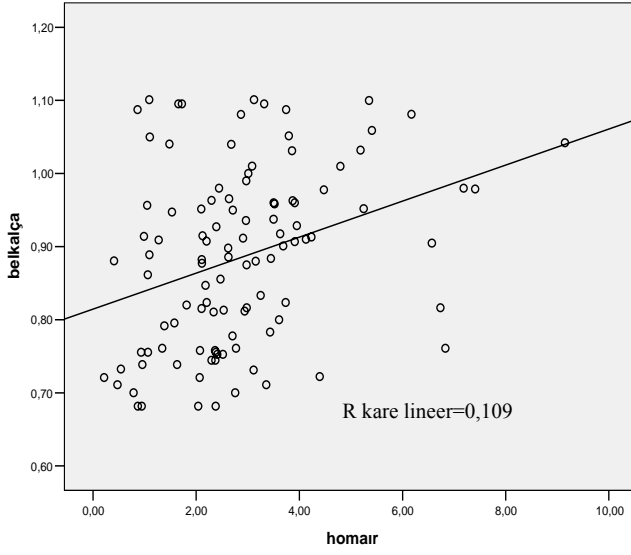
	Beta bloker (+)(n:20)	Beta bloker (-) (n:86)	P değeri
HOMA-IR	3,2 ± 1,8	2,7±1,5	0,254

Tablo 6: HCV pozitif ve negatif hastaların HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

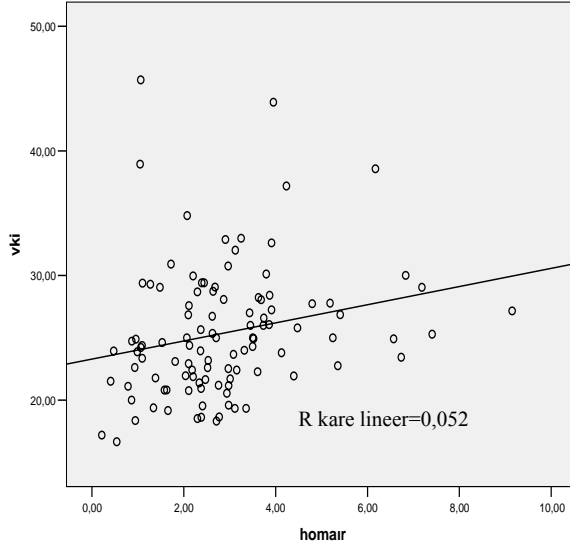
	HCV(+)	HCV(-)	P değeri
HOMA-IR	2,4±1,0	2,9±1,6	0,310



Şekil 1:HOMA-IR ile yaş arasındaki ilişki



Şekil 2:HOMA-IR ile bel-kalça oranı arasındaki ilişki



Şekil 3:HOMA-IR ile VKİ arasındaki ilişki

Tablo 7: HOMA-IR'ye etki eden faktörler için multivariate regresyon analizinin sonuçları

	<i>Beta</i>	<i>P</i> <i>değer</i> <i>i</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	0,036	0,050
<i>Kreatinin klirensi(ml/dk)</i>	0,099	0,304
<i>VKİ(kg/m²)*</i>	0,012	0,925
<i>Bel-kalça oranı</i>	0,238	0,022
<i>Toplam steroid dozu (mgr)</i>	0,041	0,697
<i>Trigliserid(mgr/dl)</i>	0,227	0,821
<i>HDL kolesterol(mgr/dl)**</i>	0,031	0,777
<i>Beta bloker kullanımı (%n)</i>	0,125	0,190
<i>ACEI ve ARB kullanımı (%n)***</i>	- 0,312	0,756
<i>HCV seropozivitesi (%n)</i>	- 0,602	0,548

*VKİ:Vücut kitle indeksi, **HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, *** ACEI: Angiotensin converting enzim inhibitörü, ARB : Angiotensin II reseptör antagonisti

5.TARTIŞMA

Böbrek nakli, SDBY'nin kabul edilen en etkili tedavi yöntemidir. Yeni ve güçlü immünsüpresif ilaçların kullanıma girmesiyle başarı oranının artması bu tedavi seçeneğini daha yaygın kullanılabilir hale getirmiştir. Başarılı bir böbrek nakli sonrası beklenen yaşam süresinde yaklaşık olarak 10–20 yıl arasında artış olmasına rağmen bu hasta grubu nakil sonrası dönemde, hasta ve greft sağ kalım sürelerini olumsuz olarak etkileyen pek çok yeni risk faktörüyle karşılaşmak zorunda kalmaktadır. Bu faktörlerden birinin İD olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [60]. İnsülin direnci veya azalmış insülin duyarlılığı tek başına bir tanı değildir. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet ve nonalkolik karaciğer yağlanması ile ilişkilidir. Belirgin diyabet gelişiminden uzun süre önce İD'nin, böbrek nakli yapılan hastalarda var olduğu ve kardiyovasküler hastalık gelişimi, ölüm için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [12].

Genel popülasyonda sıklıkla kullanılan eşik değer $HOMA-IR \geq 2,5$ dur [59]. Petlovka ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabeti olmayan böbrek nakli hastalarında İD sıklığını % 86 olarak bildirmişlerdir [61]. Bizim çalışmamızda ise açlık glukozu normal olan hastaların %53,8'inde İD bulundu. Aradaki farkın nedeni HOMA-IR seviyeleri için anlamlılık seviyesinin farklı kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. Petlovka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $HOMA-IR > 1,3$ ise İD varlığından bahsedilmiştir. Genel popülasyonda İD sıklığı ise %25 olarak bildirilmiştir [62]. Böbrek nakli hastalarının yaş ve cins olarak benzer kişilerle karşılaştırıldığında ise İD'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nakil sonrası immünsüpresif ilaç kullanımı, CMV enfeksiyonu, obezite ve fiziksel aktivite azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür [62]. Çalışmamızda İD olan grupta olmayan gruba göre nakil sonrası geçen süre daha kısa saptanmıştır (sırasıyla $49,1 \pm 38,0$ ve $65,9 \pm 41,8$, $p=0,033$).

Nakil sonrası özellikle ilk bir yıl içinde immünsüpresif ilaçların glukoz metabolizması üzerine etkileri ve kilo artışı daha belirgindir [63]. Daha sonraki zamanda da bu faktörlerin etkisi azalarak devam ediyor olabilir.

Nakilden sonraki uzun dönem içinde böbrek nakil alıcılarında İD ile ilişkili alıcı ve nakil ile ilgili faktörleri araştırdığımızda; İD'ne neden olan en önemli faktörler, genel popülasyondakine benzer şekilde yaş, VKİ ve bel-kalça oranı olarak bulundu.

Yaş, İD gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir [22,23]. Hjelmæsæth ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 20 yaşındaki böbrek nakli alıcıları ile karşılaştırıldığında 80 yaşındakilerde insülin salınımının %50 azaldığı gösterilmiştir

[64]. Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile yaş ilişkili bulunmasına rağmen multivariate regresyon analizinde etkisi kaybetmiştir. Bu hasta yaşı ortalamasının genç olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda 45 yaşın üstündeki hastalarda diyabet riskinin arttığı görülmüştür [39].

Multivariate analizde en önemli faktör olarak bel-kalça oranının saptanması obesitenin dağılımının önemli olduğunu düşündürmektedir. Oterdoom ve arkadaşları nakil sonrası geçen süreleri ortamla 7,5 yıl olan ve CsA almakta olan hastalarda hiperinsülinemik-öglisemik teknik kullanarak İD'ne neden olan faktörleri araştırmışlardır. Böbrek naklinden sonraki uzun dönemde VKİ'nin İD'nin en önemli belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır [65].

İD olan grupta trigliserid ve kan basınçları İD olmayan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Fakat bu grubun daha yüksek oranda antihipertansif ve antilipemik tedavi kullanmasına bağlıdır. Kan basıncının ve kolesterol düzeylerinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen CVH oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu tek başına İD varlığının klinik önemini vurgulayan daha önceki çalışmalar ile uyumludur [12].

İD olan hastalarda kreatinin klirensi anlamlı olarak artış göstermiştir. Genel popülasyonda hiperinsülinemik durumlarda glomerüler filtrasyon hızı artar. Fonksiyon gösteren nefron sayısındaki relatif azalma kompensatuvar hiperfiltrasyona neden olur. İD ve obesite de glomerüler hemodinamiklerdeki değişiklikler ile kompensatuvar hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Uzun sürede ise mikroalbuminüri ve makroalbuminüri gelişir. Makroalbuminüride interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi gibi renal hasar gelişimine neden olur ve böbrek fonksiyonları progresif olarak azalır. Bu durumun böbrek nakli hastalarında da geçerli olduğunu Oterdoom ve arkadaşları göstermişlerdir [30].

İD'ne neden olan faktörler arasında immünsüpresif tedaviler major rol oynamaktadır. Bu hasta grubunda özellikle steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin, İD gelişimi üzerine etkisi bilinmektedir [48,66]. Fakat bizim çalışmamızda HOMA-IR düzeyi ile steroid kullanımı arasında ilişki saptanamamıştır. Daha önceki çalışmalarda glukokortikoide bağlı diyabet insidansı %40–60 arasında bildirilmiştir [48]. Akut rejeksiyon nedeniyle yapılan steroid pulse tedavisinin diyabet gelişimi için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir [24]. Fakat Midtvedt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük dozda prednizolon kullanılmasının İD'ne neden olmadığı gösterilmiştir [15]. Bizim çalışma grubumuza alınan hastaların hepsi 10 mg/gün prednizolon almaktaydılar.

Ayrıca çalışmamıza 6 ay içinde akut rejeksiyon atağı geçiren hastalar dâhil edilmemişti.

Takrolimusun diyabetojenik etkisinin en yüksek olduğu düşünülmektedir [67,68]. Bu etki özellikle yüksek dozda ve steroid ile birlikte kullanıldığında belirgindir [39]. Marielle ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada renal fonksiyonları sabit olan ve steroid almayan hastalarda CsA 'dan takrolimusa geçilmesi İD'nde artışa neden olmazken, steroid alan hastalarda insülin direncinde artış gözlenmiştir [59]. Takrolimusun diyabetojenik etkisinin yüksek dozlarda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Duijnhoven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da takrolimus alan hastalarda insülin direncinin arttığı gösterilmiş fakat bu etki serum seviyesi 15 ng/ml üzerinde olduğunda gözlenmiştir[63].

Porrini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada takrolimus alan hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarının nakil sonrası ilk 3 ayda ortaya çıktığını göstermişlerdir. Sirolimus göreceli olarak yeni bir grup ilaçtır. Belirgin nefrotoksitesisi olmaması nedeniyle böbrek nakli sonrası kullanımı giderek artmaktadır [69]. Nakil sonrası diyabet gelişimindeki rolü tartışılmaktadır [70-72]. Sirolimusun in vitro insan beta hücreleri üzerine zararlı etkisi bulunamamış hatta apoptozisi azalttığı ve insülin sekresyonunu artırdığı iddia edilmiştir [73]. Klinik çalışmalarda da sirolimusun diyabet riskini artırmadığı iddia edilmiştir. Veroux ve arkadaşları diyabet gelişimi açısından hastaları retrospektif olarak inceledikleri çalışmada kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus kullananlar arasında fark bulamamışlardır [74]. Son yapılan çalışmalarda ise sirolimusun diyabetojenik olduğu iddia edilmektedir. Araki ve arkadaşlarının normoglisemik böbrek nakli hastalarını diyabet gelişimi açısından karşılaştırdıkları çalışmasında da kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus arasında fark bulunamamıştır [24].

Bizim çalışmamızda takrolimus, sirolimus ve CsA ile tedavi edilen hasta gruplarında HOMA-IR düzeyine etkili faktörler araştırıldığında kullanılan ilacın miktarı ve kan düzeyi ile ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda takrolimusun kan düzeyi 10-15 ng/ml arasında hedeflenmiştir. Her grupta obesite ile ilişkili faktörler HOMA-IR düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Nakil sonrası uzun dönemde steroid dozunun ve takrolimus kan seviyesinin düşük tutulması durumunda kullanılan ilaç tipinden çok obesitenin varlığının İD'ne neden olduğunu düşündürmektedir.

ACEI, ARB ve beta bloker kullanan ve kullanmayan hastaların HOMA-IR düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Bu ilaçları kullanan hasta oranının düşüklüğü ve

abdominal obesitenin daha belirgin etkisine bağlı olabileceği düşünölmüştür. Yine HCV olan ve olmayan hastalar arasında da fark bulunamamıştır. Bunun nedeni nakil öncesi tüm hastaların HCV için tedavi almış olmalarına ve HCV RNA'larının negatif olmasına bağlanmıştır.

Böbrek nakli hastalarında açlık plazma glukozunun tek başına glukoz metabolizmasındaki bozuklukları değerlendirmede belirleyici özelliği yoktur. Bizim çalışmamızda da açlık glukozu normal olan hastalarda İD oranlarının yüksek olduğu ve artmış CVH ile ilişkili olduğu görölmüştür. İD oranlarının genel topluma göre yüksek çıkmış olmasına rağmen kullanılan immünsüpesif tedaviler arasında İD'ne etki eden faktörler arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda İD üzerine etkili olan genel popülasyona benzer şekilde en etkili faktörün abdominal obesite olduğu sonucuna varılmıştır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

-İD, açlık glukozu normal olan böbrek nakli yapılan hastalarda sık görülen bir durumdur.

-Artmış CVH sıklığı ile birlikte dir.

-İD, nakilden 1 yıl sonraki dönemde kullanılan immünsüpresif ilacın tipinden çok abdominal obesite ile ilişkilidir.

- Açlık glukozu normal olsa bile bu hastalarda İD'nin araştırılması uygun diyet ve fiziksel aktivitenin önerilmesi ile uzun süreli sonuçların daha da iyileşebileceği düşünülmektedir.



7.KAYNAKLAR

- 1-Hamilton DN, Reid WA: Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 159:289–294, 1984.
- 2-Guild WR, Harrison JH, Merrill JP, Murray J: Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 67: 167–173, 1955.
- 3-Schwartz R, Dameshek W: The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. *J Clin Invest* 1960;39: 952–958.
- 4-Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB: Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1: 1157–1163, 1951.
- 5-Kissmeyer-Nielsen F, Svejgaard A, Hauge M: The hI-a system defined with lymphocytotoxic and platelet antibodies in relation to kidney transplantation. *Transplant Proc* 1: 357–361, 1969.
- 6-Ting A, Morris PJ: Matching for b-cell antigens of the hIa-dr series in cadaver renal transplantation. *Lancet* 1: 575–577, 1978.
- 7-Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K: Cyclosporin a in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2: 1323–1327, 1978.
- 8-Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L: United states renal data system 2008 annual data report abstract. *Am J Kidney Dis* 53:vi-vii, S8–374, 2009.
- 9-Tnd: Türkiye’de nefroloji - diyaliz ve transplantasyon. İstanbul, 2007.
- 10-Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the united states, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605–612, 2000.
- 11-Kreis HA, Ponticelli C: Causes of late renal allograft loss: Chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation* 71: S5–9, 2001.
- 12-Reaven GM: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 75: 473–486, 1995.

- 13-Midtvedt K, Hartmann A, Hjelmesaeth J, Lund K, Bjerkely BL: Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 427–431, 1998.
- 14-Shehab-Eldin W, Shoker A: Predictors of new onset of diabetes after transplantation in stable renal recipients. *Nephron Clin Pract* 110: c1–9, 2008.
- 15-Midtvedt K, Hjelmesaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T: Insulin resistance after renal transplantation: The effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 3233–3239, 2004.
- 16-Bevan P: Insulin signalling. *J Cell Sci* 114: 1429–1430, 2001.
- 17-Ramachandran C, Kennedy BP: Protein tyrosine phosphatase 1b: A novel target for type 2 diabetes and obesity. *Curr Top Med Chem* 3: 749–757, 2003.
- 18-Weder AB: Sodium metabolism, hypertension, and diabetes. *Am J Med Sci* 307 Suppl 1: S53–59, 1994.
- 19-Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL: Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiol Rev* 13: 35–39, 2005.
- 20-DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214–223, 1979.
- 21-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412–419, 1985.
- 22-Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P: Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 61: 1475–1478, 1996.
- 23-Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM: Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 59: 732–737, 2001.
- 24-Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, Goldfarb D, Modlin C, Novick AC, Faiman C: Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mtor inhibitor drugs. *Transplantation* 81: 335–341, 2006.
- 25-Chiu KC, Lee NP, Cohan P, Chuang LM: Beta cell function declines with age in glucose tolerant caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53: 569–575, 2000.

- 26-Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM, Adams MB: Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56: 822–827, 1993.
- 27-Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ: Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 38: 349–353, 2001.
- 28-Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Leunissen KM, van Hooff JP: Posttransplantation weight gain is predominantly due to an increase in body fat mass. *Transplantation* 70: 241–242, 2000.
- 29-Hjelmsaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A: Insulin resistance after renal transplantation: Impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care* 24: 2121–2126, 2001.
- 30-Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ: Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 83: 29–35, 2007.
- 31-Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C, Ahonen PJ, Groop LC: Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation* 53: 563–569, 1992.
- 32-Hui H, Khoury N, Zhao X, Balkir L, D'Amico E, Bullotta A, Nguyen ED, Gambotto A, Perfetti R: Adenovirus-mediated xiap gene transfer reverses the negative effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion and cell viability of isolated human islets. *Diabetes* 54: 424–433, 2005.
- 33-Lawrence MC, Bhatt HS, Watterson JM, Easom RA: Regulation of insulin gene transcription by a Ca^{2+} -responsive pathway involving calcineurin and nuclear factor of activated t cells. *Mol Endocrinol* 15: 1758–1767, 2001.
- 34-Oetjen E, Baun D, Beimesche S, Krause D, Cierny I, Blume R, Dickel C, Wehner S, Knepel W: Inhibition of human insulin gene transcription by the immunosuppressive drugs cyclosporin a and tacrolimus in primary, mature islets of transgenic mice. *Mol Pharmacol* 63: 1289–1295, 2003.
- 35-Menegazzo LA, Ursich MJ, Fukui RT, Rocha DM, Silva ME, Ianhez LE, Sabbaga E, Wajchenberg BL: Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin a. *Horm Metab Res* 30: 663–667, 1998.
- 36-Uchizono Y, Iwase M, Nakamura U, Sasaki N, Goto D, Iida M: Tacrolimus impairment of insulin secretion in isolated rat islets occurs at multiple distal sites in stimulus-secretion coupling. *Endocrinology* 145: 2264–2272, 2004.

- 37-Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC: Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 68: 396–402, 1999.
- 38-Markell M: New-onset diabetes mellitus in transplant patients: Pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 43: 953–965, 2004.
- 39-Van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM: Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl 6:vi8-vi12, 2004.
- 40-Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, Silva I, Dominguez R, Gonzalez-Cotorruelo 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* 85: 1133–1138, 2008.
- 41-Syed NA, Khandelwal RL: Reciprocal regulation of glycogen phosphorylase and glycogen synthase by insulin involving phosphatidylinositol-3 kinase and protein phosphatase-1 in hepg2 cells. *Mol Cell Biochem* 211: 123–136, 2000.
- 42-Paty BW, Harmon JS, Marsh CL, Robertson RP: Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from hit-t15 cells and wistar rat islets. *Transplantation* 73: 353–357, 2002.
- 43-Taha C, Liu Z, Jin J, Al-Hasani H, Sonenberg N, Klip A: Opposite translational control of glut1 and glut4 glucose transporter mRNAs in response to insulin. Role of mammalian target of rapamycin, protein kinase b, and phosphatidylinositol 3-kinase in glut1 mRNA translation. *J Biol Chem* 274: 33085–33091, 1999.
- 44-Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, Bennett WM: Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 62: 311–316, 1996.
- 45-Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 72: 777–786, 2001.
- 46-Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: A randomised multicentre study. The rapamune us study group. *Lancet* 356: 194–202, 2000.
- 47-MacDonald AS: A worldwide, phase iii, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in

- recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71: 271–280, 2001.
- 48-Hjeltnes J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P: Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 64: 979–983, 1997.
- 49-Alexander GJ: An association between hepatitis c virus infection and type 2 diabetes mellitus: What is the connection? *Ann Intern Med* 133: 650–652, 2000.
- 50-Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A: Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis c virus infection. *Mayo Clin Proc* 75:355–359, 2000.
- 51-Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis c virus infection. *Hepatology* 29: 328–333, 1999.
- 52-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* 13: 1374–1380, 2002.
- 53-Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, Somsouk M, Terella A, Jordan SH, Bhan A, Baid S, Cosimi AB, Pascual M, Chung RT: Hepatitis c virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 77: 703–710, 2004.
- 54-Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N: Impaired irs–1/pi3-kinase signaling in patients with hcv: A mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 38: 1384–1392, 2003.
- 55-Corry DB, Tuck ML: Glucose and insulin metabolism in hypertension. *Am J Nephrol* 16: 223–236, 1996.
- 56-Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 321: 868–873, 1989.
- 57-Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. *N Engl J Med* 342: 905–912, 2000.

- 58-Carlsson PO, Berne C, Jansson L: Angiotensin ii and the endocrine pancreas: Effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 41: 127–133, 1998.
- 59-Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Ohya M, Ohgushi M, Seino Y: Factors responsible for the evolution of insulin resistance in japanese type 2 diabetic patients: Association with atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 77 Suppl 1: S213–219, 2007.
- 60-Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, Stefoni S: Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc* 39: 1843–1846, 2007.
- 61-Petkovska L, Ivanovski N, Dimitrovski C, Serafimoski V: Clinical importance of insulin resistance after renal transplantation in patients on triple immunosuppressive therapy with cyclosporine, corticosteroids and mycophenolat mofetil. *Prilozi* 29: 129–139, 2008.
- 62-Hjelmesaeth J, Hagen M, Hartmann A, Midtvedt K, Egeland T, Jenssen T: The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant* 16: 389–396, 2002.
- 63-Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, Van Hooff JP: Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 12: 583–588, 2001.
- 64-Hjelmesaeth J, Jenssen T, Hagen M, Egeland T, Hartmann A: Determinants of insulin secretion after renal transplantation. *Metabolism* 52: 573–578, 2003.
- 65-Oterdoom LH, de Vries AP, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ: Validation of insulin resistance indexes in a stable renal transplant population. *Diabetes Care* 28: 2424–2429, 2005.
- 66-Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the united states. *Am J Transplant* 3: 178–185, 2003.
- 67-Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS: A comparison of tacrolimus (fk506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. Fk506 kidney transplant study group. *Transplantation* 63: 977–983, 1997.
- 68-Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmert

N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Pohanka E, et al.: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (fk506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the european tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation* 64: 436–443, 1997.

69-Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: A prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74: 1070–1076, 2002.

70-Margreiter R: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. *Lancet* 359: 741-746, 2002.

71-Romagnoli J, Citterio F, Violi P, Nanni G, Castagneto M: Posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation with different immunosuppressive agents. *Transplant Proc* 36: 690–691, 2004.

72-First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R: Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: Incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 73: 379–386, 2002.

73-Marcelli-Tourvieille S, Hubert T, Moerman E, Gmyr V, Kerr-Conte J, Nunes B, Dherbomez M, Vandewalle B, Pattou F, Vantyghem MC: In vivo and in vitro effect of sirolimus on insulin secretion. *Transplantation* 83: 532–538, 2007.

74-Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, Sorbello M, Virgilio C, Tallarita T, Zerbo D, Giaquinta A, Fiamingo P, Macarone M, Li Volti G, Caglia P, Veroux P: New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: The role of immunosuppression. *Transplant Proc* 40: 1885–1887, 2008.