

# POSTTRANSPLANT DİYABETES MELLİTUS

## POSTTRANSPLANT DIABETES MELLİTUS

Dr. Ercan Ok\*, Dr. Mahmut Töbü\*\*, Dr. Göktuğ Önder\*\*, Dr. Seyhun Kürsat\*  
Dr. Yaman Tokat\*\*\*, Dr. Fehmi Akççek\*, Dr. Cüneyt Hoşçoşkun\*\*\*, Dr. Ali Başçı\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı\*, İç Hastalıkları Anabilim\*\*, Genel Cerrahi Anabilim Dalı \*\*\*  
Bornova, İZMİR

### ÖZET

*Bu çalışmada, merkezimizde izlenen renal allograft alıcılarında posttransplant diyabetes mellitus (PTDM)'un prevalansı, olası risk faktörleri ve klinik seyri araştırılmıştır.*

*Haziran 1994 'te, toplam 225 hasta arasında, 15 (% 6.6) PTDM olgusu ayırdedildi. PTDM'un ortaya çıkış zamanı ortalama 3.2±2.8 ay idi. Beş hasta yalnızca diyabetik diyet alırken, 6 hasta oral antidiyabetik, 4 hasta ise insülin kullanıyordu.*

*PTDM'lu 15 olgu ve rastgele seçilmiş 30 kontrol olgusu yaş, diyabetes mellitus soygeçmiş; PTDM saptandığı andaki kreatinin değeri, vücut kütle indeksi; PTDM ortaya çıkana dek geçen posttransplant süre içindeki ağırlık artışı, prednisolon ve siklosporinin kümülatif dozları açısından karşılaştırıldı.*

*Bu parametrelerden yalnızca yaş ve kümülatif siklosporin dozu PTDM için risk faktörü olarak belirlendi ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ); diğerleri açısından iki grup arasında fark yoktu.*

*PTDM teşhisinden ortalama  $22 \pm 18$  ay sonra, iki grubun kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı; buna karşın PTDM grubunda üriner traktüs enfeksiyonu epizodunun daha sık oluşu dikkat çekiciydi.*

**Anahtar Kelimeler:** Renal transplantasyon, Posttransplant diyabetes mellitus, Üriner traktüs enfeksiyonu.

### GİRİŞ

Posttransplant diyabetes mellitus (PTDM) ilk kez Starzl tarafından, önceden diyabetik olmayan renal transplant alıcılarında, steroid diyabeti olarak tanımlanmıştır (1). İnsidansı için % 3-46 arasında değerler bildirilmektedir (2, 3). Bu kadar farklı insidans bildiri-

### SUMMARY

*In this study, we investigated the prevalence, the probable risk factors and the clinical course of post transplant diabetes mellitus (PTDM).*

*In the June of 1994, we found 15 (6 %) PTDM patients among 225 renal allograft recipients. The mean appearance time of PTDM was  $3.2 \pm 2.8$  months. Five of them were treated by diet only, 6 received oral antidiabetic drugs and 4 needed insulin.*

*The fifteen PTDM patients were compared with 30 control cases randomly selected. Of the parameters investigated, only age and cumulative cyclosporin dose were identified as risk factors ( $p<0.001$  and  $p<0.05$  respectively). There was no statistically significant difference between the two groups with regard to the following parameters age, diabetic family history; serum creatinine value and body mass index at time of the diagnosis of PTDM, the increase in body weight from the time of transplantation to the appearance time of PTDM, cumulative doses of steroid.*

*$22 \pm 18$  months after PTDM diagnosis, there was no statistically significant difference between the two groups' creatinine values ( $1.69 \pm 0.62 - 1.51 \pm 0.38$  mg/dL;  $149.3 \pm 54.8 - 133.4 \pm 33.5$  mmol/L). PTDM did not appear to have any harmful effect on graft function in short term, but increased the predisposition to the urinary tract infection.*

**Key words:** Renal transplantation, Posttransplant diabetes mellitus, Urinary tract infection.

minin PTDM tanımı ve uygulanan immünoşüpresyon-daki farklılıklardan kaynaklanması olasıdır.

Steroid dozunun azaltılması ile kimi olgularda anti-diyabetik ilaç gereksinimi ortadan kalkarken, kimilerinde insülin gereksinimi kaybolmamaktadır (4). Steroid dışında antilenfosit globulin (ALG) ve antitimosit

globulin (ATG) uygulamasının da PTDM riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (5, 6). Siklosporinin (Cs) kullanıma girmesiyle insidansın arttığı, prednisolon (Pred) ve azatiopirinden (Aza) oluşan konvansiyonel tedavi alanlara göre Cs alanlarda insidansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Patogenezi tam olarak bilinmeyen PTDM için immünoşüpresyon yanısıra yaş, obezite, pozitif soygeçmiş, insan lökosit antijen sistemi (HLA) kökenli bir duyarlılık da tartışılmaktadır (7, 9).

Bu çalışmanın amacı, merkezimizde izlenmekte olan 225 allogreft alıcısında PTDM prevalansını belirlemek, olası risk faktörlerini açığa çıkartmak ve klinik seyri retrospektif olarak değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1994 Mayıs ayı başında Ege Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde izlenmekte olan 225 olgu çalışmaya alındı. Ardışık en az iki kontrolde açlık kan şekeri 120 mg/dl (6.6 mmol/L)'nin üzerinde bulunan olgular PTDM olarak tanımlandı. Her PTDM'lu olguya karşılık rastgele iki nondiyabetik olgu seçilerek oluşturulan kontrol grubu ile PTDM'lu olgular 1) yaş, diyabet soy geçmişi, 2) diyabet saptandığı andaki vücut kütle indeksi ve serum kreatinin düzeyi 3) diyabet saptanana dek geçen posttransplant dönemdeki ağırlık artışı, kümülatif Pred ve Cs dozları, 4) diyabet ortaya çıktıktan sonra geçen eşit süre içindeki kreatinin değişikliği ve üriner traktüs enfeksiyonu (ÜTE) açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için students t-testi ve Fisher exact testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

PTDM prevalansı % 6.6 (15/225) olarak saptandı. Bunun dışında yüksek doz steroid kullanılan birinci haftada ve rejeksiyon nedeniyle pulse steroid uygulanırken geçici olarak kan şekeri yükselip, sonrasında tedavisiz normal seyreden 15 olgu değerlendirme dışı tutuldu. PTDM olgularının tümünün pretransplant açlık kan şekeri 110 ng/dl'nin altında idi. Olguların 11'i erkek, 4'ü kadındı. Dördü kadaverik, 11'i canlı vericili idi. Olguların tümü kortikosteroid, Aza ve Cs içeren üçlü immünoşüpresif tedavi almakta idi (Steroid: ilk gün 1000 mg, 1. gün 250 mg İV metilprednisolon, sonrasında 100 mg/g oral prednisolon başlanıp hergün 10'ar mg azaltılarak ilk ay sonunda 30 mg/g'e 7. ayda 10 mg/g'e inilmektedir, Aza: 1 mg/kg/g verilmekte; Cs: 8 mg/kg/g başlanıp kademeli olarak 5 mg/kg/g'e inilmekte, greft fonksiyonları ve Cs düzeyleri dikkate alınarak doz ayarlanmaktadır.). İndüksiyon tedavisi çerçevesinde hiçbir olguya poliklonal ya da monoklonal antikor uygulanmamıştı. Akut rejeksiyonda 3 gün, 1000 mg/g metil prednisolon kullanılmıştır.

PTDM ortaya çıkış zamanı ortalama 3.2±2.8 ay olup, olguların % 73'ünde ilk 3 ay, % 86'sında ilk 6 ay içindedir. Olguların 5'i yalnız diyabetik diyet alırken, 6'sı oral antidiyabetik, 4'ü insülin kullanmaktadır.

Rastgele oluşturulan kontrol grubundaki 30 olgunun 19'u erkek, 11'i kadın; 24'ü canlı, 6'sı kadaverik vericili olup, 2 olgu Pred-Aza, 2 olgu Pred-Cs, diğerleri üçlü tedavi almaktadır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTDM'lu olguların yaşı daha ileri idi (45.4 ± 8.4, 32.7±9.9) (p<0.001). İki grup arasında diyabet soygeçmiş ve kadaverik vericili olma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. PTDM ile kontrol grubunun yaş, diyabetik soy geçmişi ve kadaverik verici yönünden karşılaştırılması**

	PTDM (n:15)	Kontrol (n:30)	p
Yaş(yıl)	45.4±8.4	32.7±9.9	<0.0001
Diyabet soygeçmiş(%)	26 (5/15)	20 (6/30)	ns
Kadaverik verici (%)	26 (4/15)	20 (6/30)	ns

PTDM ve kontrol gruplarının, diyabet ortaya çıktığı andaki serum kreatinin değerleri {1.55 ± 0.63 mg/dL (137 ± 56 mmol/L) ve 1.33 ± 0.41 mg/dL (117±36 mmol/L)} ve vücut kütle indeksleri (25.0 ± 5.2 kg/m<sup>2</sup> ve 22.6 ± 4.3 kg/m<sup>2</sup>) anlamlı bir farklılık göstermiyordu (Tablo 2).

**Tablo 2. PTDM ile kontrol grubunun diabet ortaya çıktığı andaki serum kreatinin ve vücut kitle indeksi yönünden karşılaştırılması**

	PTDM (n:15)	Kontrol (n:30)	p
Kreatinin(mg/dl)	1.55±0.63	1.33±0.41	ns
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25.0±5.2	22.6±4.3	ns

Diyabet ortaya çıkana dek geçen posttransplant sürede vücut ağırlığındaki artış, PTDM grubunda daha fazla olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (% 11.9 ± 9.6, % 9.9 ± 8.1). İki grupta kümülatif steroid dozu benzer iken, kümülatif Cs dozu PTDM grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 3).

**Tablo 3. PTDM ile kontrol grubunun diyabet ortaya çıkana dek geçen posttransplant süredeki vücut ağırlık artışı, kümülatif Pred ve Cs dozları yönünden karşılaştırılması**

	PTDM (n:15)	Kontrol (n:30)	P
Vücut ağırlığı artışı (%)	11.9±9.6	9.9±8.1	ns
Kümülatif Pred dozu (mg/kg/gün)	1.11±0.64	1.14	ns
Kümülatif Cs dozu (mg/kg/gün)	4.47±1.4	3.52±0.9	<0.05

Diyabet ortaya çıktıktan sonra geçen ortalama  $22 \pm 18$  ay sonunda iki grup arasında serum kreatinin değerleri yönünden istatistiksel fark saptanmadı. Buna karşın, PTDM grubunda ÜTE epizotları, kontrol grubuna göre daha sıklıkla ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. PTDM ile kontrol grubunun diyabet ortaya çıktıktan sonra geçen  $22.5 \pm 18$  ay sonunda serum kreatinin ve üriner trakt enfeksiyonu yönünden karşılaştırılması.**

	PTDM (n:15)	Kontrol (n:30)	P
Kreatinin(mg/dl)	1.69±0.62	1.51±0.38	ns
ÜTE sayısı	9	2	<0.0001

## TARTIŞMA

Transplant olgularımızda PTDM prevalansı görece (% 6.6) gibi görünmektedir. Literatürde, geçici hiperglisemilerin de dahil edildiği çalışmalarda prevalans yüksek bulunurken, bu olguların dışlandığı araştırmalarda sonuçlar bizimkine benzerdir (% 3.6) (9).

PTDM gelişiminde çeşitli risk faktörlerinden sözedilmektedir. Hasta yaşı, vücut ağırlığı, kadaverik vericiden transplantasyon bunlar arasında yer almaktadır (10, 11). Boudreaux ve arkadaşları 45 yaşın üzerinde, vücut ağırlığı 70 kg'dan fazla olan kadaverik transplant alıcılarında PTDM riskinin % 50'ye eriştiğini bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda, vücut ağırlığıyla bir ilişki kurulamazken, ileri yaşın riski arttırdığı görülmektedir; posttransplant dönemdeki vücut ağırlığı artışı PTDM ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Literatürde posttransplant kilo alımının PTDM'ye eğilimi arttırdığını söyleyen araştırmalar varsa da (12), çoğunluk buna katılmamaktadır (4,13).

Bazı çalışmalarda, PTDM'lu olguların % 18-50'sinde, pretransplant dönemde bozulmuş glukoz toleransı olduğu bildirilmiştir (9, 14). Biz, tüm olgulara düzenli olarak pretransplant oral glukoz tolerans testi yapmıyoruz, yalnızca açlık kan şekerlerinin normal olduğunu

söyleyebiliriz. Bizim verilerimize göre, pozitif diyabet soygeçmiş, PTDM için risk faktörü olarak görünmektedir. Literatürde de bu konuda bir birlik yoktur (3, 9).

PTDM etiopatogenezinde erken posttransplant dönemde kullanılan Pred dozu suçlanmıştır; düşük doz (20 mg/gün veya dah az) ile % 3 sıklıkta insülin gerektiren PTDM saptanırken, yüksek doz ile bu oran % 14-181'e çıkmaktadır (2, 3, 14). İlk ay içinde genellikle 30 mg/g dozunda prednisolon almış olan bizim olgularımızda da prevalans % 6.6'dır. Biz kümülatif steroid dozuyla PTDM arasında bir ilişki bulamadık. Bu konuda literatürdeki sonuçlar da çelişkilidir; Gunnarsson'un 1979'daki makalesinde güçlü bir ilişkinin varlığından söz edilmesine karşın (3), daha sonraki araştırmalarda bu genellikle doğrulanmamıştır (5, 13, 15).

Cs, sıçanlarda pankreas adacık hücre volümünü ve insülin içeriğini azaltarak glukoz intoleransı ve hiperglisemi yapmaktadır (16). Pankreas transplant alıcılarında Pred-Aza'den, Pred-Cs'e geçilince reversibl insülin rezistansı oluşmaktadır (17). Cs'in hipofiz-adrenal aksını uyararak, plazma kortizol düzeylerini yükselttiğinden de sözedilmektedir (5). Roth ve arkadaşları renal allograft alıcılarında PTDM prevalansını Pred-Cs alanlarda % 18, Pred-Aza kullananlarda % 9 olarak saptamışlardır (7). Bizim olgularımızın tümü üçlü immünosüpressif sağaltım altında idi; verilerimize göre, kümülatif Cs dozu PTDM gelişimi için bir risk faktörü olarak görünmektedir.

PTDM'lu olgularda enfeksiyon sıklığı kontrollere göre daha yüksek olup, başlıca üriner trakt enfeksiyonu ve sitomegalovirüs enfeksiyonu bildirilmiştir (5). David ve arkadaşları, PTDM'un greft ve hasta sağlığını üzerine kötüleştirici bir etkisini bulmaz iken (17), Roth ve arkadaşları 2 yıllık değil, ancak 5 yıllık greft ve hasta sağlığının bu olgularda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda, PTDM'un üriner traktüs enfeksiyonuna bir predispozisyon ortaya çıkardığı, ortalama 2 yıllık izlem süresinde, kreatinin değeri bazında, greft fonksiyonu üzerine ise olumsuz bir etki yaratmadığı görülmektedir.

Biz, PTDM prevalansını % 6.6 olarak bulduk ve çoğunlukla (% 73) ilk 3 ayda ortaya çıktığını saptadık. Bizim çalışmamızda ileri yaş ve kümülatif Cs dozu risk faktörü olarak görünmektedir. Vücut ağırlık artışı, vücut kütle indeksi, diyabet soygeçmiş, kümülatif steroid dozu ile ilişki gösterilememiştir. Ortalama 2 yıllık sürede PTDM'lu olgularda greft fonksiyonu açısından bir sorun yaşanmazken, bu olgularda üriner trakt

enfeksiyon riski daha yüksek bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, et al. Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 1964; 56: 293-318.
2. Me Geown MG, Douglas JF, Brown WA et al. Advantages of low dose steroid from the day after transplantation. *Transplantation* 1980; 29: 287-289.
3. Gunnarson R, Arner P, Lundgren G et al: Diabetes Mellitus-a more common than believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 1280-1281.
4. Friedman EA, Shyh T, Beyer MM et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985; 5: 196-202.
5. Boudreaux JP, Me Hugh L, Canafax MD, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987; 44: 376-381.
6. Butt KMH, Parsa J, Emmett L et al. Antithymocyte globulin-related diabetes in living related transplantation. *Transp Proc* 1983; 15: 1083-1085.
7. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V et al. Posttransplant hyperglycemia: Increased incidence in cyclosporine treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989; 47: 278-281.
8. Yagisawa T, Takahashi K, Teraska S et al. Deterioration in glucose metabolism in cyclosporine-treated kidney transplant recipients and rats. *Transp Proc* 1986; 18: 1548-1551.
9. Von Kiparski A, Frei D, Uhlschmid G et al. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A matched pair control study. *Nephrol Dial Transp* 1990; 5: 220-225.
10. Gunnarson R, Lundgrin G, Magnusson G et al. Steroid diabetes: A sign of overtreatment with steroids in renal graft recipients ? *Scand J Urol Nephrol* 1980; 54: 135-138.
11. Ruiz JO, Simmons RL, Callender CO, et al. Steroid diabetes in renal transplant recipients: Pathogenetic factors and prognosis. *Surgery* 1973; 73: 759-765.
12. Basri N, Aman H, Adiku W, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1780-1781.
13. Rao M, Jacob CK, Shastry JCM. Post-renal transplant diabetes mellitus-a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1039-1042.
14. Yoshimura N, Nakai I, Ohmori Y et al. Effect of cyclosporine on the endocrine and exocrine pancreas in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 11-17.
15. David DS, Cheigh JS, Braun DW et al. HLA-A 28 and steroid induced diabetes in renal transplant patients. *JA-MA* 1980; 243: 532-533.
16. Hahn HJ, Jaube F- Lucke S et al. Toxic effect of cyclosporine on the endocrine pancreas of Wistar rats. *Transplantation* 1986; 41(1): 44-47.
17. Gunnarson R, Klintmalm G, Lundgren G et al. Deterioration in glucose metabolism in pancreatic transplant recipients after conversion from azathioprine to cyclosporine. *Transplant Proc* 1984; 16(3): 709-712.