

## **Böbrek Nakli Sonrası Yeni Diyabetes Mellitus Gelişmesine Etki Eden Faktörler; Obezite ve İnflamasyonun Rolü**

Şebnem KARAKAN<sup>a</sup>, Siren SEZER, Özdemir ACAR, Fatma NURHAN

*Başkent Üniversitesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

### **ÖZET**

**Amaç:** Organ naklinden sonra alıcıda yeni gelişen diyabetes mellitus (DM) %50'e ulaşan oranda görülen metabolik bir komplikasyondur. Biz bu çalışmada kliniğimizde böbrek nakli sonrası yeni gelişen DM sıklığına katkısı olan faktörleri analiz edildi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 1995 ve 2008 yılları arasında böbrek nakli olan ve nakilden 2 yıl sonra greft fonksiyonu devam eden 236 (Ortalama yaş 41±12 yıl; %75 erkek) hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. Böbrek nakli sırasında DM tanısı olanlar (n=23), nakil sonrası ilk 2 yıl içinde greft kaybı olanlar (n =16), akut rejeksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve aktif enfeksiyonu olanlar (n = 19), ve bilgileri eksik olan hastalar (n=3) çalışma dışı bırakıldı. Böbrek naklinden 2 yıl sonraki takipte 34 hastada (%19.4) yeni gelişen DM tespit edildi (grup 1). DM tanısı almamış kalan 141 hastayı grup 2 olarak kabul ettik. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç ve DM tanısı aldığı zamana ait klinik, demografik özellikleri ve tüm laboratuvar özelliklerini kaydettik.

**Bulgular:** Grup 1 hastaların yaş, Beden Kitle İndeksi (BKİ), ürik asit, LDL kolesterol, C-reaktif protein, değerleri istatistiksel olarak grup 2 hastalarına göre yüksek bulundu. Her iki grupta 2 yılın sonunda kilo alım oranları eşit tespit edildi. (%6.8±5.2 ve %5.2±2.9, p=0.08). Immünyüpresif tedavilerine göre yapılan incelemede siklosporin ve takrolimus alan hastalarda yeni ortaya çıkan DM oranları eşit bulundu.

**Sonuç:** Böbrek nakli olan hastalarda iki yılın sonunda kilo alım oranları etkili olmazken nakil esnasındaki BKİ oranları yeni ortaya çıkan DM gelişiminde etkilidir. Risk faktörlerinin yakın takibi ve ortadan kaldırılması bu komplikasyonun görülme sıklığını azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek nakli, Diyabetes mellitus, Obezite.

### **ABSTRACT**

#### **Obesity and Inflammation as Predictors of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation**

**Objective:** The clinical impact of new-onset diabetes mellitus (DM) after renal transplantation (RT) is frequently underestimated by clinicians. DM after transplantation is a leading risk factor for cardiovascular events. We aimed to identify post-RT risk factors for NODM.

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed 236 non-diabetic patients (mean age 41±12 years; %75 male) between 1995 and 2008. We excluded those diagnosed as DM mellitus at RT time (n=23), graft loss during the two years (n =16), acute rejection, congestive heart failure, active infections (n =19), and those for whom data was not fully available (n=3). At 2 years of follow-up after RT, 34 (19.4%) patients developed DM (group 1). One hundred fourthy one non-diabetic patients were defined as group 2. We have recorded parameters at the time of DM diagnosis such as demographic features, medications, smoking history, blood pressure, daily proteinuria.

**Results:** Age, body mass index, uric acid, sodium, LDL-cholesterol, CRP values were significantly higher in group 1. The percentage of weight gain (6.8%±5.2 vs. 5.2%±2.9, p=0.08) were similar in two groups. The prevalence of DM was similar between patients under CyA and TAC based immunosuppression.

**Conclusions:** Baseline BMI, but not the weight gain at 2 years after RT, is an independent risk factor for DM. Importantly, overweight recipients within the high-risk group had raised inflammatory markers. Tailoring clinical strategies may minimize the impact of this complication.

**Key Words:** Renal transplantation, Diabetes mellitus, Obesity.

**B**öbrek nakli öncesi var olan veya nakilden sonra yeni ortaya çıkan diyabetes mellitus (DM); enfeksiyon sıklığını artırmakta, greft fonksiyonunu bozmakta, nakil hastalarının en önemli mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalık sıklığını artırmaktadır. (1, 2). Nakil sonrası gelişen DM'in düzeltilemeyen risk faktörleri yanı sıra (yaş, aile hikayesi) hepatit C ve obezite gibi önlenebilir risk faktörleri de önem kazanmaktadır (3, 4). Organ nakli sonrası, Yeni Gelişen DM (YGDM) için obezite, steroid kullanımı, ailede diyabet öyüsü gibi faktörler öne sürülmektedir. Nakil nedeni ile kullanılan immünyüpresif ilaçlar, özellikle kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroidler

nakil sonrası DM'in ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörlerdendir (5, 6). Nakilden sonra kilo alımı diyet alışkanlıklarının değiştirilmesine, fiziksel aktivitenin azalmasına, steroid kullanımına bağlı olarak değişkenlik gösterir (7, 8). Ayrıca nakilden sonra kilo alımının YGDM için etkileri yeteri kadar incelenmemiştir.

Hastaların nakil sonrası dönemde YGDM açısından yakın izlemi, olası risk faktörlerin ortaya konması, glukoz toleransının erken dönemde saptanması DM gelişimi ve komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Biz çalışmamızda böbrek nakli olan hastaların 2 yıllık tak-

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Şebnem KARAKAN, Başkent Üniversitesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: 0 312 4720980

Geliş Tarihi/Received: 06.05.2012

e-mail: sebnemkarakan@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 30.09.2012

iplerinde yeni DM gelişmesinde kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesini amaçlanmıştır. Ayrıca hastalarımızda Beden kitle İndeksi (BKİ) ve 2 yıllık takip süresince kilo alım oranlarının yeni DM gelişimi için etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde, 1995 ve 2008 yılları arasında nakil olmuş 236 erişkin hastayı retrospektif olarak inceledik. Böbrek nakli sırasında DM tanısı olanlar (n=23), nakil sonrası ilk 2 yıl içinde greft kaybı olanlar (n=16), akut rejeksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve aktif enfeksiyonu olan hastalar (n=19), ve bilgileri eksik olan hastalar (n=3) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 175 hastanın (ortalama yaş 41±12 yıl; %75 erkek) laboratuvar ve klinik bilgileri kaydedildi (Tablo 1). Böbrek nakli sonrası immün baskılayıcı tedaviler siklosporin (CyA) (n=102), takrolimus (TAC) (n=59), rapamisin (n=14) kaydedildi. Diğer tedaviler tüm hastalar için benzer özelliklerde idi. İki yıl sonunda kilo alım oranları (başlangıç kilo-iki yıl sonraki kilo/başlangıç kilo×100) belirlendi. İncelemeye alınan 175 hastanın böbrek naklinden 2 yıl sonra 34 (%19.4) hasta YGDM tanısı aldı (Grup 1). DM tanısı almayan 141 hasta Grup 2 olarak kabul edildi. Hastaların YGDM tanıları ADA-2011 kriterlerine uygun olarak kondu (9).

**Tablo 1.** Çalışma hastalarının nakil öncesi klinik ve laboratuvar değerleri

Parametreler	Değerler
Erkek: Kadın (n)	131/44
Yaş, yıl	41±12 (29-53)
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.9 (20-28)
HD süresi, (ay)	71.2±22.1
BUN (mg/dl)	54±12 (42-66)
Kreatinin (mg/dl)	6.2 ±1.6 (4.6-7.8)
Glikoz (g/dl)	84 ± 11 (73-95)
Ürik asit (mg/dl)	6.7 ± 1.9 (5.8-7.6)
LDL kolesterol (mg/dl)	94±41 (72-135)
Albumin (mg/dl)	3.8±1.3 (2.5-5.1)
CRP (mg/l)	5.3± 1.1 (4.2-6.4)
Hemoglobin (g/dl)	11.0 ± 1.4 (9.6-12.4)
Lökosit (10 <sup>3</sup> /ml)	7.2±1.8 (5.4-9.0)
Trombosit sayımı (per ml)	247.1±69.8 (117.3-316.9)

\*CRP: C-reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, n: Hasta sayısı. Değerler mean ± SD (medyan) veya % olarak verilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 13.0 (SPSS Inc., USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± SD, ortalama-range ve yüzde (%) olarak verildi. Verilerin analizi için Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Böbrek naklinden 2 yıl sonra YGDM, 175 böbrek alıcısının 34'ünde (%19.4) tespit edildi. YGDM gelişmesini etkileyen risk faktörlerin univariate logistic regression analizi sonucunda; yaş, BKİ, C-reaktif protein (CRP), serum ürik asit değerleri ile YGDM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (Tablo 2). Tablo 3, nakil sonrası DM gelişen ve gelişmeyen hastaların istatistiksel olarak anlamlı bulunan demografik ve klinik farklılığını vermektedir. Diabet gelişen hastalar (Grup 1) gelişmeyen hastalara (Grup 2) göre daha ileri yaşta idi. Grup 1 hastaların BKİ, ürik asit, LDL kolesterol, C-reaktif protein, değerleri istatistiksel olarak grup 2 hastalarına göre yüksek bulundu. YGDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla HCV pozitifliği tespit edildi (17.7%'e, 9.6% sırası ile, p=0.01).

**Tablo 2.** Regresyon analizi sonuçlarına göre YGDM yi etkileyen faktörleri

Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Yaş (yıl)	1.04	1.02-1.05	0.01
BKİ (≥23/<23)	1.32	1.01-1.07	0.04
CRP (≥5 mg/dl /<5 mg/dl)	1.22	1.06-1.14	0.03
Ürik asit (≥5.5 mg/dl/<5 mg/dl)	1.31	1.19-2.21	0.04

\*BKİ: Beden kitle indeksi, CRP:C-reaktif protein, CI: Güven aralığı

Böbrek nakli anında, %71 hasta normal BKİ, %26 yüksek kilolu ve %3 obez olarak tespit edilmişti. Transplantasyon anında ortalama BKİ değeri 24.4 ± 3.9 kg/m<sup>2</sup> iken böbrek naklinden 2 yıl sonra, 25.2 ± 3.8 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. YGDM hastaları kontrol gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek BKİ değerlerine sahip bulundu (Tablo 2 ve 3). Çalışmamızda 2 yılın sonunda kilo alım yüzdeleri her iki grupta da aynı oranda idi (6.8%±5.2'e 5.2%±2.9, p=0.14).

**Tablo 3.** Grup 1 ve grup 2 arasındaki istatistiksel özellikler

Parametreler	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=141)	p
Yaş (yıl)	39.5±11.0	32.1±4.1	0.00
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.1±1.9	23.3±1.6	0.00
Ürik Asit (mg/dl)	7.9±0.4	7.2±1.1	0.00
Total kolesterol (mg/dl)	205.2±90.0	193.5±51.2	NS
LDL kolesterol (mg/dl)	132.6±10.3	109.7±22.5	0.00
Trigliserit (mg/dl)	193.4±80.4	157.2±91.3	NS
CRP (mg/l)	4.6±0.7	3.9±0.1	0.02

\*NS: anlamsız fark

İmmüsupresif tedavilerine göre yapılan incelemede YGDM oranları CyA, TAC ve rapamisin alan gruplarda sırasıyla, n=19 (%19), n=13 (%22) ve n=2 (%14) olarak bulundu. Aralarındaki fark anlamlı değildi (p=0.67).

## TARTIŞMA

Nakil sonrası DM gelişme riski olan bireylerin öngörülmesi, hastalara uygun tıbbi tedavinin seçilmesi, hastaların düzenli ve yakın izleme alınması önemlidir. YGDM gelişimi için ortaya konmuş risk faktörlerinin

göz önünde bulundurulması nakil öncesi klinik değerlendirmede ilk önemli adımdır. Riskli hastaların tedavi ve takiplerinin kişiye yönelik planlanması YGDM riskini azaltacaktır. Bu da böbrek nakilli hastalarda hem greft ömrünü hem de sağkalım süresini olumlu yönde etkileyecektir.

Biz bu çalışmada; transplantasyon anındaki BKİ düzeyleri YGDM sıklığını etkilerken böbrek nakli 2 yılın sonunda kazanılan kilo oranlarının YGDM yi etkilemediğini bulduk. Çalışmamıza göre YGDM için diğer risk faktörleri: ileri yaş, ürik asit, LDL, CRP ve HCV pozitifliği olarak tespit edildi.

Böbrek nakli hastalarında uzun dönem takiplerinde DM gelişimi önemli bir komplikasyondur. Bu hasta grubunda YGDM sıklığı çok iyi bilinmiyor, ancak farklı kaynaklara göre bu oran nakil sonrası ilk yılda % 2-50 bildirilmiştir. Bu oranın bu kadar belirsiz olması DM tanısı koymak için kullanılan tanı kriterlerinin farklılığından dolayı olabilir. Biz bu çalışmamızda bu oranı böbrek nakli sonrası ikinci yılın sonunda % 19.4 olarak bulduk.

Bazı çalışmalarda böbrek nakli sonrası DM gelişiminde ailede DM öyküsünün önceden belirleyici bir faktör olduğu belirtilmiş hatta bir çalışmada ailede DM varlığının YGDM riskini 7 kat arttırdığı gösterilmiştir (10, 11). Diğer bir bulgu ise 1. derece akrabalarında DM olan kalp nakilli hastalarda DM olmayanlara göre daha fazla YGDM gelişimidir. (sırası ile %46 ya %15, p<0.05) (12). Çalışma grubumuzda 175 olgunun 73 tanesinde (%42) de ailesinde DM öyküsü vardı bunların 67'si (%93.3) Tip II DM idi. Ailede DM öyküsü iyi bilinen bir risk faktörü olduğundan özellikle yakın akrabalarında DM olan hastaların önceden belirlenmesi nakil sonrası DM gelişimi açısından bu hastaların daha dikkatli izlenmesi ve tedavilerini buna göre planlanması gerekmektedir.

Obezite böbrek nakli olan hastalarda YGDM için önemli bir risk faktörüdür, hem greft ömrünün hem de sağkalım süresini olumsuz yönde etkilediğini gösteren pek çok çalışma vardır (13, 10). Buna karşın BKİ ile nakil sonrası YGDM arasında zayıf bir ilişki olduğunu

saptayan çalışmalar da vardır (14, 11). Biz çalışmamızda yüksek BKİ nin YGDM için önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Böbrek nakli esnasında obez olan hastaların (WHO kriterlerine göre BKİ> 25 kg/m<sup>2</sup>) nakil sonrası takip döneminde YGDM riski normal kilolu hastalara göre daha yüksektir (13).

Önemli bir bulguda obez böbrek alıcıları, normal kilolu hastalara göre inflamatuvar yanıtı ve inflamatuvar belirteçleri daha yüksek olan hastalardır. Adipoz doku adipoz sitokin adı verilen çeşitli sitokinler salgılayan endokrin bir dokudur ve bu sitokinlerin pek çok metabolik etkileri vardır (15). Adipoz doku aynı zamanda periferik insülin direnci ve vasküler inflamatuvar belirteçlerinin artışından sorumludur. Biz bu çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda YGDM, obezite ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. CRP tek başına inflamatuvar süreç hakkında yeterli bilgi vermese de, en azından CRP yüksekliği olan hastalarda inflamasyonun katkıda bulunduğu yorumu yapılabilir. Ancak CRP yüksekliği olmadan da subklinik, düşük dereceli inflamasyon varlığı ekarte edilemez.

Böbrek nakli yapılan Hastalarda HCV enfeksiyonu varlığı YGDM için potansiyel değiştirilebilir risk faktörüdür. Böbrek nakli öncesi dönemde HCV enfeksiyonunun başarılı tedavisi YGDM gelişme sıklığını anlamlı düzeyde azaltacaktır (10). HCV enfeksiyonu varlığı karaciğerde insülin aktivasyonu azalmasına bağlı olarak YGDM gelişiminde artışa neden olmaktadır (16).

Bazı araştırmalarda, DM gelişiminin böbrek nakilli hastalarda uzun dönemde greft fonksiyonunu bozduğu, nakil sonrası yaşam süresini etkilediğini ve greft kaybı için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (17). Sonuç olarak; böbrek nakli olan hastalarda nakil esnasındaki BKİ, nakilden 3 yıl sonra alınan kilo miktarına göre 3 yıllık takip sonunda YGDM oluşumu için daha önemli bir risk faktörüdür. Böbrek nakli öncesi risk faktörlerin iyi belirlenmesi ve bu risklerin titizlikle organ naklinden itibaren ortadan kaldırılması greft sağkalımını olumlu yönde etkileyecektir.

## KAYNAKLAR

1. 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: 732-7.
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75: 3-24.
3. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 291-5.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 1-8.
5. Oterdoom L, de Vries A, Gansevoort R, et al. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 81: 29-35
6. Oetjen E, Baun D, Beimesche S, et al. Inhibition of human insulin gene transcription by the immunosuppressive drugs cyclosporin A and tacrolimus in primary, mature islets of transgenic mice. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 1289-95
7. Johnson C, Gallager-Lapak S, Zhu Y-R et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 822-7.
8. Mazzali FC, Lalli CA, Alves-Filho G, et al. Posttransplant diabetes mellitus: incidence and risk factors. *Transplant Proc* 2008; 40: 764-6.

9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20.
10. Arner P, Gunnarsson R, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: A study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroids therapy. *Diabetes Care* 1983; 6: 23-5.
11. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in cyclosporine era: An analysis of risk factor. *Transplantation* 1991; 51: 343-7.
12. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med* 2000; 17: 15-9.
13. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-85.
14. Montori VM, Velosa JA, Basu A, et al. Posttransplantation diabetes: A systemic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-92.
15. Baltar J, Ortega T, Ortega F et al. Posttransplantation diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *Transplant Proc* 2005; 37: 3817-8.
16. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Post-transplant DM mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: Meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2433-40.
17. Markell M. Clinical impact of posttransplant DM mellitus. *Transplant Proc* 2001; 33: 19-22.