



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL NAKİL SONRASI GELİŞEN DİABETES
MELLİTUS RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. NİSA EFE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN – 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL NAKİL SONRASI GELİŞEN DİABETES
MELLİTUS RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nisa EFE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, her fırsatta ilgisini ve yardımını esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramis ÇOLAK başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her an yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nisa EFE

BEYAN

“Renal nakil sonrası gelişen diabetes mellitus risk faktörlerinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nisa EFE

SAMSUN, 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite açısından önemli bir risk faktörü olup greft kaybı, enfeksiyonlar ve artmış maliyetler ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda hastanemiz renal nakil polikliniğine başvuran nakilden önce diyabet tanısı olmayan hastaların risk faktörlerinin diyabet gelişimine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı nakil polikliniğine başvuran renal nakil olmuş, nakil öncesi diyabet tanısı olmayan 202 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak yapılan çalışmada nakilden sonra diyabet gelişen 93 hasta ve nakilden sonra diyabet gelişmeyen 109 hastanın risk faktörleri karşılaştırılarak diyabet gelişimine etkileri incelendi.

Bulgular: PTDM gelişen hastaların yaş ortalaması 54,31($\pm$ 10,08) ve nakil yaşı ortalaması 46,14 ($\pm$ 11,12) iken PTDM gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 43,6 ($\pm$ 12,7), nakil yaşı ise 38,32 ($\pm$ 13,36) bulunmuştur. PTDM gelişen hastaların hem yaş hem de nakil yaşı ortalamaları gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir ($p<0,001$). PTDM gelişmeyen gruptaki 39 hastanın (%35,8) vericisi akraba dışı bireyler iken PTDM gelişen grupta 77 hastanın (%82,8) vericisi akraba dışı bireyler olup PTDM gelişen hastalarda akraba dışı verici oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). PTDM gelişmeyen hastaların %12,8'inde, PTDM gelişen hastaların %28'inde obezite varlığı görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,012$). PTDM gelişmeyen grupta 49 hastada (%45), PTDM gelişen grupta 77 hastada (%82,8) nakil öncesi bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olduğu saptanmıştır. PTDM gelişen hastalarda preoperatif BGT'nin istatistiksel anlamlı daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,001$)

Sonuç: Bu çalışmada tespit edilen PTDM risk faktörleri (yaş, nakil yaşı, vericinin akrabalık durumu, primer böbrek hastalığı nedeni, hipomagnezemi varlığı, preoperatif BGT varlığı, HbA1c düzeyi) literatürle benzerlik göstermektedir. Bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak hastaların tanı, takip ve tedavisi planlanarak mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, Posttransplant Diabetes Mellitus, risk faktörleri

ABSTRACT

Introduction and Aim: Posttransplantation diabetes mellitus (PTDM) is an important risk factor for cardiovascular complications and mortality and is closely associated with graft loss, infections and increased costs. Our study aimed to investigate the impact of various risk factors on the development of diabetes in patients who visited the renal transplant polyclinic of our hospital and had no history of diabetes prior to transplantation.

Materials and Methods: Our study included 202 patients who received a renal transplant and applied to Samsun Ondokuz Mayıs University, Department of Nephrology, transplant polyclinic. None of these patients had been diagnosed with diabetes before their transplantation. 93 patients who developed diabetes after transplantation and 109 patients who didn't developed diabetes after transplantation had their risk factors compared and their effects examined in a retrospective study.

Results: The mean age of patients who developed PTDM was 54.31($\pm$ 10.08) and the mean age of transplant was 46.14 ($\pm$ 11.12), while the mean age of patients who did not develop PTDM was 43.6 ($\pm$ 12.7) and the mean age of transplant was 38.32 ($\pm$ 13.36). Both the mean age and the mean age of transplantation of the patients who developed PTDM were statistically significantly higher than the patients who did not ($p<0,001$). While the donors of 39 patients (35.8%) in the group without PTDM were unrelated individuals, the donors of 77 patients (82.8%) in the group with PTDM were unrelated individuals, and the rate of unrelated donors was found to be statistically significantly higher in patients who developed PTDM ($p<0,001$). Obesity was present in 12.8% patients without PTDM and 28% of patients with PTDM, and the difference in the prevalence of obesity was statistically significant ($p<0.012$). Impaired glucose tolerance (IGT) was found before transplantation in 49 patients (45%) in the group without PTDM and in 77 patients (82.8%) in the group with PTDM. Preoperative IGT was found to be statistically significantly higher in patients who developed PTDM ($p<0,001$).

Conclusion: The PTDM risk factors identified in this study (age, transplant age, donor consanguinity, primary kidney disease cause, presence of hypomagnesemia, presence of preoperative IGT, HbA1c level) are similar to the literature. Considering these risk

factors, the diagnosis, follow-up and treatment of patients can be planned to reduce mortality and morbidity.

Keywords: Renal transplantation, Posttransplantation Diabetes Mellitus, risk factors



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım.....	3
2.1.1 Terminoloji.....	3
2.2 Tanı Kriterleri.....	4
2.3 Diyabet Semptomları.....	4
2.4 Diabetes Mellitus Sınıflandırması.....	4
2.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	5
2.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus.....	6
2.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	6
2.5 Epidemiyoloji.....	7
2.6 Diyabet Risk Faktörleri.....	8
2.6.1 Aile öyküsü.....	8
2.6.2 Etnik köken.....	8
2.6.3 Obezite.....	8
2.6.4 Doğum ve çocukluk kilosu.....	8
2.6.5 Yaşam tarzı.....	8

2.6.6 Egzersiz.....	8
2.6.7 Sigara.....	8
2.6.8 Uyku süresi.....	9
2.6.9 Beslenme alışkanlığı.....	9
2.6.10 D vitamini eksikliği	9
2.7 Diyabet Komplikasyonları.....	9
2.7.1 Akut Komplikasyonlar.....	9
2.7.2 Kronik Komplikasyonlar.....	11
2.8 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.....	13
2.8.1 Tip 1 DM’de güncel tedavi.....	13
2.8.2 Tip 2 DM’de güncel tedavi.....	13
2.9 Post Transplant Diabetes Mellitus.....	16
2.9.1 PTDM Tanı ve Yönetimi.....	18
2.9.2 PTDM Tedavisi.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	68
8.1 Etik Kurul Onayı.....	68
8.2 Orijinallik Raporu.....	69

SİMGE VE KISALTMALAR

PTDM:	Posttransplantasyon Diabetes Mellitus
NODAT:	New Onset Diabetes After Transplantation
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
HONKK:	Hiperosmolar Nonketotik Koma
ACEI :	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKŞ :	Açlık kan şekeri
TKŞ :	Tokluk kan şekeri
CMV :	Sitomegalovirüs
CSA :	Siklosporin
DPP4:	Dipeptidil peptidaz 4
FDA :	Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi
HCV :	Hepatit C virüsü
HDL :	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA :	İnsan lökosit antijeni
KBY :	Kronik böbrek yetmezliği
LDL :	Düşük dansiteli lipoprotein
MG :	Magnezyum
MMF :	Mikofenolat mofetil
MTOR:	Memeli rapamisin reseptör
OGTT :	Oral glukoz tolerans testi

PCOS:	Polikistik Over Sendromu
TAC :	Takrolimus
TZD :	Tiazolidinedion
USRDS :	Amerikan Böbrek Bilgi Sistemi
VKİ :	Vücut kitle indeksi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2. Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflama.....	5
Tablo 3. Diyabetik Ketoasidoz.....	10
Tablo 4. ADA Diyabet Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 5. Olguların dağılımı ve yaş ortalamaları.....	26
Tablo 6. Olguların nakil yaşı dağılımları.....	26
Tablo 7. Olguların cinsiyet dağılımı.....	27
Tablo 8. Verici cinsiyeti dağılımı.....	27
Tablo 9. Vericinin akrabalık durumu.....	28
Tablo 10. Nakil türünün dağılımı.....	28
Tablo 11. İmmünyesif tedavilerin PTDM gelişimi üzerine dağılımı.....	30
Tablo 12. Obezite varlığının PTDM gelişimi üzerine dağılımı.....	30
Tablo 13. Primer böbrek hastalığının etyolojik dağılımı.....	30
Tablo 14. Primer böbrek hastalığının PTDM gelişimine etkisinin dağılımı.....	31
Tablo 15. PTDM gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özelliklerinin dağılımı...	33
Tablo 16. Hipomagnezemi ve preoperatif BGT varlığının PTDM gelişimine etkisi.....	34
Tablo 17. Proteinüri varlığının PTDM gelişimine etkisi.....	35
Tablo 18. D vitamini düzeyinin PTDM gelişimine etkisi	35
Tablo 19. HbA1c düzeylerinin PTDM gelişimine etkisi.....	36
Tablo 20. HbA1c düzeylerine göre PTDM gelişen ve gelişmeyen hastaların dağılımı.....	36
Tablo 21. Total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin dağılımı	37
Tablo 22. PTDM olma olasılığının tahminine ilişkin lojistik regresyon analizi.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinde tedavi seçeneklerinden biri olup hastaların mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri vardır (1). İmmünesupresif tedavi rejimlerinde ve renal nakil tekniklerinde pozitif gelişmelerin olması erken dönemde greft sağkalımında artış sağlarken, geç dönemde belirgin bir artış sağlamamaktadır. Geç dönemde alıcı ve greft sağkalımını etkileyen önemli faktörlerden biri de nakil sonrası yeni ortaya çıkan diabetes mellitus'tur (2). Nakil sonrası yeni gelişen diabetes mellitus (NODAT) kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite açısından önemli bir risk faktörü olup greft kaybı, enfeksiyonlar ve artmış maliyetler ile yakından ilişkilidir (3). Bu grupta diyabet gelişiminin engellenmesi, diyabetin erken tanınması ve tedavisi gelişebilecek makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların engellenmesini sağlar (4).

Böbrek nakli sonrası gelişen diyabet ilk olarak 1960'lı yıllarda bildirilmiş olup daha çok kortikosteroidlere sekonder olduğu düşünülmüş ve böbrek naklinin komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir (5). NODAT terimi ise ilk olarak 2003 yılında çıkarılan 'Transplantasyon sonrası yeni başlayan diyabet tanı ve yönetimi' kılavuzunda açıklanmıştır. Kılavuza göre NODAT tanısı için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) diyabet tanı kriterleri kullanılmıştır (6). Günümüzde NODAT terimi yerini post transplant diabetes mellitus (PTDM) 'a bırakmıştır. PTDM ise nakil öncesi diyabetin saptanmamış olmasını göz ardı ederek nakil sonrası diyabetin varlığını içerir ve nakil sonrası geçici hiperglisemi olan hastaları kapsamaz (7).

Nakilden bağımsız olarak diyabet gelişimi PTDM ile ortak risk faktörleri içermektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, obezite, aile öyküsü ve bozulmuş glukoz toleransıdır. Tedavide kullanılan immünesupresif ajanlar, verici cinsiyeti, HLA uyumsuzluğu ve primer böbrek hastalığı ise böbrek nakilli hastalara özgü risk faktörleridir (8).

Hepatit C enfeksiyonu, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, hipomagnezemi, proteinüri, rejeksiyon öyküsü, D vitamini düzeyi PTDM için önemli diğer risk faktörlerindendir (9). Böbrek nakil alıcılarında PTDM insidansı %10 ile %20 arasında değişmektedir (10).

PTDM tedavisi diyabet tedavisi ile benzerlik göstermektedir. Tedavide öncelikle yaşam tarzı değişikliği, diyet uyumu, kilo kaybı gibi faktörleri sağlamak esas alınır.

İmmünsupresif tedavi değışimi, varsa proteinüriyi azaltmak üzere RAS blokeri kullanılması tedavide uygulanacak diğer yöntemlerdendir. Medikal tedavide ise hastanın kan şekeri takibi, HbA1c düzeyine göre oral antidiyabetik veya insülin tedavisi tercih edilmektedir (11).

Bu çalışmada hastanemize başvuran renal nakilli hastalarda PTDM insidansı ve buna sebep olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflendi. Elde edilen veriler eşliğinde literatüre katkı sunulması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Diyabet, insülin eksikliği veya periferik dokularda insüline karşı gelişmiş olan insülin direnci ile ortaya çıkan birçok organ ve sistemi etkileyen, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolizma bozukluğudur (12).

Kontrolsüz diyabet, ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar durum gibi akut ve hayatı tehdit edici olumsuz durumlara neden olabileceği gibi uzun dönemde mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (13).

Böbrek nakli yapılan hastaların çoğunda takip eden süreçte diyabet gelişmektedir. Bu durum daha önceden "transplantasyondan sonra yeni başlayan diyabet" (NODAT) olarak adlandırılıyordu, ancak şimdi "transplantasyon sonrası diabetes mellitus" (PTDM) olarak adlandırılmaktadır (14).

2.1.1 Terminoloji

Transplantasyon sonrası diabetes mellitus (PTDM) transplantasyon öncesi diyabetin saptanmamış olmasına bakılmaksızın transplantasyon sonrası diyabetin varlığını içerir.

Transplantasyondan sonra yeni başlayan diabetes mellitus (NODAT) tanımı ilk olarak 2003 yılında uluslararası bir konsensus tarafından kullanılmıştır. NODAT tanımı ve tedavisi WHO ve ADA kriterlerine göre düzenlenmiştir. Bu tanım nakilden önce teşhis edilmemiş diyabet hastalarını içermez. Nakil merkezleri çoğunlukla nakil öncesi rutin değerlendirmede diyabet açısından tarama yapmaz. Bu yüzden nakil öncesi diyabet varlığı doğru şekilde tanımlanamaz (15).

Posttransplant geçici hiperglisemi, nakil sonrası erken dönemde ortaya çıkan ameliyata bağlı stres veya yüksek doz steroid kullanımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Birçok vakada bu durum geçici olup kısa sürede normale döner. Geçici hiperglisemi, nakil sonrası akut enfeksiyon veya hastanın rejeksiyon nedeniyle aldığı tedavi durumunda da ortaya çıkabilir. Bu hastalar PTDM olarak değerlendirilmemelidir (16).

2.2 Tanı Kriterleri

İlk olarak 1997’de Amerikan Diyabet Birliği (ADA) diyabet tanı ve sınıflama kriterleri yayınlanmış olup 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri kabul etmiştir. 2003 yılında ise ADA tarafından bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısında değişiklik yapılmıştır. 2006 yılında WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)’nun yayınladığı raporda ise 1999 kriterlerinin benimsendiği bildirilmiştir. HbA1c ise ölçümlerinin standardize edilmesinden sonra 2010 yılında tanı kriterleri arasına alınmıştır. Eşik değer olarak %6,5 ve üzeri kabul edilmiştir (17).

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri

	Aşkar DM*	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
APG >8 saat açlıkta	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT 2.st PG (75gr glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL
Rastgele PG	≥200mg/dL + DM semptomları	-	-	-
HbA1c	≥ %6,5	-	-	-

*Aşkar DM tanısı için 4 kriterden herhangi birisinin olması yeterlidir.

APG: Açlık plazma glukozu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, PG: Plazma glukozu

2.3 Diyabet Semptomları

Diyabet çoğunlukla asemptomatik bir seyir göstermektedir. Bu süreçten yıllar sonra aşkar diyabet gelişebilmektedir. Diyabetik hastalarda en sık rastlanan semptomlar çok su içme, çok idrara çıkma, noktüri, ağız kuruluğu, halsizlik, iştahsızlık, erken yorulma iken daha az rastlananlar ise açıklanamayan kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, bulanık görme olarak sayılabilir (18).

2.4 Diabetes Mellitus Sınıflandırması

1985 yılında WHO tarafından diyabetin kliniksel bir sınıflaması yapılmış olup diyabeti insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak 2 gruba

ayırmıştır (13). Bu 2 grup diyabet heterojen olup uygulanabilirliği sınırlı kalmıştır. ADA tarafından 2008 yılında önerilen en son sınıflama ise etyolojik olup tip 1 ve tip 2 DM terminolojisi ortaya çıkmıştır (19). Diyabetin etyolojik olarak sınıflandırılmasında dört klinik tip mevcuttur. Bunlar tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sıralanabilir (19) (Tablo 2).

Tablo 2. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

1) Tip 1 DM
A. İmmün aracılı
B. İdiyopatik
2) Tip 2 DM
3) Gestasyonel DM
4) Diğer Özellikli Diyabet Tipleri
A. Monogenik diyabet formları
B. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
C. İnsülinin etkisindeki genetik bozukluklar
D. Endokrinopatiler
E. İlaçlar, kimyasal maddeler
F. İmmün aracılı diyabet formları
G. Enfeksiyonlar
H. Diyabetle ilişkili olan genetik sendromlar

2.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, beta hücre hasarına bağlı olarak gelişen insülin yetersizliğinin neden olduğu hiperglisemi ile karakterize olup tüm diyabet hastalarının %5-10'unda görülmektedir (20). Tip 1 DM genetik zeminde gelişmekte olup güçlü bir HLA ilişkisi izlenmektedir. Predispozan faktör olarak HLA DR/DQ allelleri bilinmektedir. Beta hücre yıkımı hücre sel otoimmüniteye (Tip1A) veya etyolojisi bilinmeyen mekanizmalara (Tip1B) bağlı görülebilir (21).

Tip 1 DM'de plazma C-peptid konsantrasyonu düşük veya ölçülemeyecek miktardadır. İnsülin sekresyonu ise yok denecek kadar az veya yoktur. Bu nedenle diyabetik ketoasidoz gelişim riski daha fazladır (22).

Tip 1 DM çoğunlukla erken yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte ileri yaşlarda da gözlenebilmektedir. Bu bireylerde otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto, Graves), gluten enteropatisi , otoimmün adrenalitis, otoimmün hepatit, vitiligo, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi eşlik eden hastalıklar izlenebilir (22).

Tip 1 DM tedavisinde günlük insülin uygulamaları zorunlu olup insülin yokluğunda hastaların yaşamlarını idame ettirmeleri mümkün değildir. Buna rağmen yeterli insülin tedavisi, kan şekeri takibi, sağlıklı yaşam tarzı ve diyet uyumu ile komplikasyonları en aza indirmeleri mümkündür (23).

2.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Dünyada diyabet vakalarının yaklaşık olarak %90'ını tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Artan morbidite ve mortalite nedeni olan tip 2 DM vaka sayısı giderek artış gösterdiğinden global bir sorun haline gelmiştir (23).

İnsülin direnci ve insülin sekresyon mekanizmasındaki bozukluğun neden olduğu bir tablo olup çoğunlukla 30'lu yaşlardan sonra ortaya çıkmaktadır ve genetik yatkınlık önemli bir faktördür (24).

Tip 1 DM ile ortak semptomlar görülebilse de hastalığın başlangıcı daha az çarpıcı olup bazen asemptomatik olabilir (23). Geç tanı alması durumunda görme bozukluğu, kardiyovasküler hastalıklar, alt ekstremitelerde ülserler, iskemik infarktüsler görülebilir (25).

2.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik boyunca en sık görülen hastalık olan gestasyonel diyabet, öncesinde diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen klinik tablodur. Son dönemlerde artmış prevalans annenin fazla kilolu olmasıyla paralellik göstermekte olup anne ve fetus açısından önemli risklere neden olmaktadır (26).

İlk prenatal vizitte açlık plazma glukozu (APG) veya HbA1c ölçümü ile diyabet taraması yapılmalıdır. GDM taraması yüksek riskli olmayan gebelerde 24-28. haftalarda OGTT ile yapılır. Daha önce GDM öyküsü, polikistik over sendromu (PCOS), 35 yaş üzerinde olan, sigara öyküsü, prediyabet öyküsü olan yüksek riskli hastalar ise en erken zamanda OGTT ile değerlendirilmelidir. Gebelerin erken tanı

almasıyla makrozomi ve doğum travması, yenidoğanda ise hipoglisemi, polisitemi ve solunum sıkıntısı riski azaltılmaya çalışılır (27).

Tek ve iki aşamalı yapılan OGTT, GDM taramasında kullanılan 2 farklı yöntem olup 1. trimesterde sonuçlar normal aralıkta ise 24-28. haftada 75 gr OGTT yapılarak 2. saat plazma glukozu (PG) bakılması önerilmektedir (28).

İki aşamalı yapılan testte herhangi bir saatte hastaya içirilen 50 gr glukozdan 1 saat sonra PG ölçülür. PG 140-179 mg/dL arasında ise doğrulamak amacıyla ikinci aşamada 100 gr glukoz ile test yapılır (29).

Diğer yöntem ise hastaya içirilen 75 gr glukoz ile tek aşamalı yapılan OGTT testidir (30). GDM tanısı alan hastalarda devam eden süreçte diyabet gelişme olasılığı yüksektir. Bu nedenle hastalar yakın takip altında tutulmalıdır (31).

Amerikan Diyabet Derneğinin önerdiği 75 gr glukoz ile yapılan tek aşamalı OGTT sonrasında açlık plazma glukozu 92 mg/dL üzerinde olması, 1.saat plazma glukozunun 180 mg/dL üzerinde olması veya 2. Saat plazma glukozunun 153 mg/dL üzerinde olması ile tanı konulur. Kriterlerden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir (32).

2.5 Diyabet Epidemiyolojisi

Diyabet, dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi olup güncel IDF verilerine göre dünyada 537 milyon diyabet hastası olduğu düşünülmektedir. Bu sayının 2045 yılında 784 milyona varacağı tahmin edilmektedir (33). Diyabetin sebep olduğu sağlık harcamalarının da ilerleyen yıllarda artacağı düşünülmektedir (23)

Tip 2 DM prevalansının farklı ırk ve etnik gruplarda değişmesi diyabetin genetik, çevresel, kültürel sebeplerden etkilendiğini göstermektedir (34). Diyabet dünyanın bazı bölgelerinde daha az oranda görülmektedir. Karayip bölgesi ve Kuzey Amerika diyabet prevalansı yüksek yerlerden sayılırken Grönland ve Alaska'da oldukça az görülmektedir (35).

Türkiye'de yapılan güncel çalışmalarda ise 20-80 yaşları arasında 7 milyona yakın diyabetik hasta olup toplam nüfusun %15'ini oluşturmaktadırlar. Yaşlı nüfusun fazla olması, kronik hastalıkların birlikteliği ve yaşam stili diyabetin epidemisini artırmaktadır.

2.6 Diyabet Risk Faktörleri

Tip 2 DM çevresel, genetik ve metabolik faktörlerden etkilenmektedir. Diyabetin ortaya çıkmasında obezite, sedanter yaşam, sağlıklı beslenme gibi değiştirilebilir faktörler varken yaş, cinsiyet, etnik köken, soygeçmiş gibi değiştirilemez faktörler de rol oynamaktadır. Gittikçe artış gösteren diyabet fazla kilo, obezite ve sedanter yaşamla birliktelik göstermektedir (36).

2.6.1 Aile öyküsü: Kişinin birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olması, olmayanlara göre 2 ile 3 kat artmış riskle ilişkilidir. Anne ve babanın her ikisinde de diyabetin bulunması riski 5-6 katına çıkarmaktadır (37).

2.6.2 Etnik köken: Yüksek riskli gruplar Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalılardır.

2.6.3 Obezite: Vücut ağırlığının artışıyla bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riski doğru orantılıdır. Diyabet gelişiminde en önemli faktör olup artışın yaklaşık %50'sinden sorumludur (38).

2.6.4 Doğum ve çocukluk kilosu: Normalden yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) olan çocuklarda diyabet gelişimi doğum kilosundan bağımsız olarak bir risk faktörüdür. Diyabet gelişiminde ergenlik döneminden önce çocuğun kilolu olması risk faktörü oluşturmamaktadır (39).

2.6.5 Yaşam tarzı: Hastanın uyku süresi, diyet uyumu, sigara ve alkol kullanımı, egzersiz yapması gibi davranışsal faktörler de diyabet gelişiminde rol oynamaktadır (40).

2.6.6 Egzersiz: Sedanter yaşam tarzı kilo alımını destekler ve diyabet gelişim riskini artırır. İsveçli erkeklerde yapılan bir çalışmada normal VKİ'ye sahip bireylerde dahi düşük fiziksel aktivite ve zayıf kas gücünün ilerleyen süreçte diyabet gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (41).

2.6.7 Sigara: Günlük içilen sigara sayısı ve paket yılı artmış diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 3 kohort çalışmasının sonuçlarında sigarayı bırakan kişilerde sigara içmeye devam edenlere oranla diyabet daha yüksek oranda görülmüştür (42).

2.6.8 Uyku süresi: Uykunun süresi ve kalitesi nedeni bilinmese de tip 2 DM gelişiminde artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kısa uyku süresi (<5 saat/gün) ve uzun uyku süresi (>8 saat/gün) ile uykuya dalmadaki ve sürdürmedeki zorlukların da diyabet gelişiminde rol oynadığı görülmüştür (43).

2.6.9 Beslenme alışkanlığı: Hastanın diyet alışkanlığı diyabet gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Kırmızı işlenmiş et, özellikle alkolsüz şekerli içeceklerin tüketimi diyabet riskini artırırken kuruyemiş, meyve, sebze, tahıldan zengin beslenme diyabet riskini belirgin azaltmaktadır (44).

2.6.10 D vitamini eksikliği: D vitamini ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamış olup düşük D vitamini düzeyleri obeziteyle ilişkilendirilmiş ve bu ilişkinin diyabet gelişimindeki rolü daha baskın bulunmuştur (45) .

2.7 Diyabet Komplikasyonları

Tip 2 DM komplikasyonlarının gelişimindeki majör etken diyabet süresi olup erken tanı, takip sıklığını artırmak ve uygun tedavi komplikasyonları en aza indirmektedir (46). Tip 2 DM'li hastanın kan şekeri ve HbA1c değeri hedef aralıkta olmadığında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar daha sık görülür. Bu nedenle hedef HbA1c<7 olduğunda komplikasyon görülme olasılığı azaltılmış olur (47).

Akut dönem komplikasyonlarından hipergliseminin erken metabolik etkisi sorumluyken kronik dönemdeki komplikasyonlardan hipergliseminin neden olduğu mikro ve makrovasküler hasarlar sorumludur (48).

Akut ve kronik olarak ikiye ayrılan diyabet komplikasyonları morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır.

2.7.1 Akut Komplikasyonlar

En sık ve ciddi görülen akut komplikasyonlar arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar nonketotik koma (HONKK) yer almaktadır.

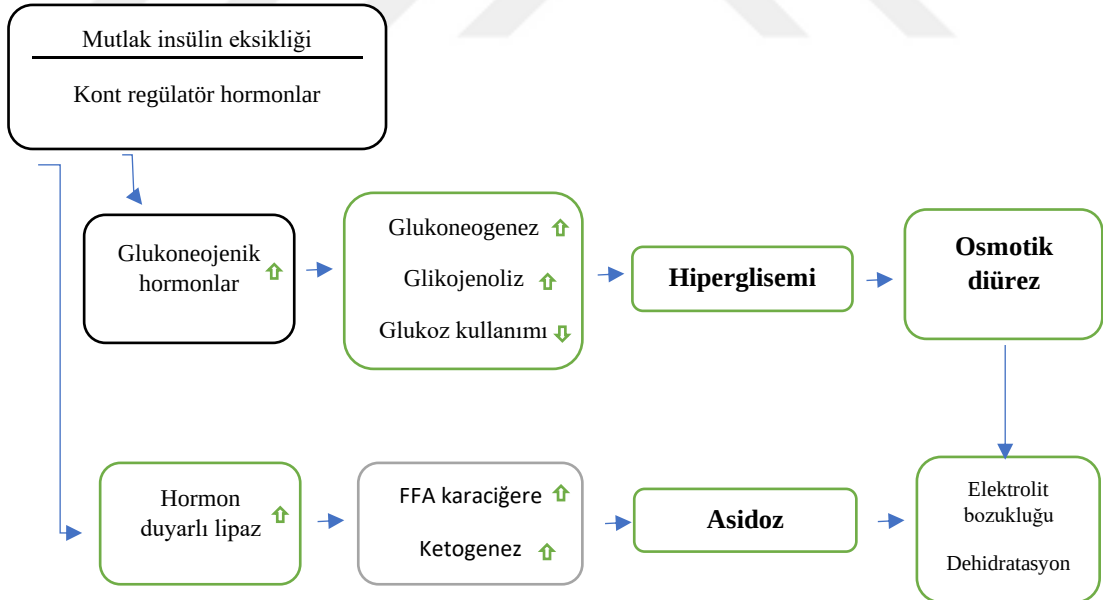
2.7.1.1 Hipoglisemi: Acil serviste en sık gözlenen diyabetik acil durum hipoglisemi olup ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Terleme, taşikardi, bulantı, kusma, solukluk, konvülsiyon ve komaya kadar giden otonom semptomların ortaya çıkması plazma glukozu 55-65 mg/dL civarındayken beklenmektedir. Kan şekeri 55 mg/dL altındayken serebral disfonksiyon, 35 mg/dL'nin altında konfüzyon, 28 mg/dL'nin

altındaysa koma durumu olur (49). Bu durum glukozun beyinde primer enerji kaynağı olmasından kaynaklanmaktadır. Tanı alındığında ivedilikle kan şekerinin normoglisemik hale getirilmesi ve altta yatan nedenin ortadan kaldırması gerekmektedir (50).

2.7.1.2 Diyabetik ketoasidoz: Mortalitesi %5 olan diyabetik ketoasidoz yaşamı tehdit eden acil bir tablodur (51). İnsülin karşıtı hormonlarda (katekolaminler, kortizol ve GH) artış olması insülin yetmezliğini ortaya çıkarıp ketoasidoza neden olur (52). İnsülin yetmezliği adipoz dokuda hormon duyarlı lipazı uyarak trigliseritlerin serbest yağ asitlerine dönüşümüne neden olur. Böylelikle yağ asitlerinin keton cisimciklerine oksitlenmesi sonucu bikarbonat azalır ve metabolik asidoz tabloya eklenir (53).

Keton cisimciklerinden olan asetoasetat ve 3-betahidroksibütiratın artan metabolizması ve total volümün azalmasıyla glomerüllerden filtrasyon azalır ve idrarla atılımları da azalmış olur. Glomeruler filtrasyonda azalma hiperglisemiye derinleştirir (Tablo 3) (53).

Tablo 3. Diyabetik Ketoasidoz



2.7.1.3 Hiperosmolar nonketotik koma: Daha çok tip 2 DM'de görülen bu komplikasyon dehidratasyon, hipovolemi, konfüzyondan komaya kadar giden semptomlarla birlikte görülür. Plazma glukozu DKA'ya göre çok yüksekken (500-2000 mg/dL) ketoz ve asidoz gözlenmez (54).

Plazma glukozunun çok yüksek olması ve serum osmolaritesinin 320 mOsm/kg olması tanı koydurucudur. Dehidratasyon ciddi derecede olduğundan üre ve kreatinin daha yüksektir. Az da olsa var olan insülin lipolizi engeller bu nedenle ketonüri gözlenmez (52). Özellikle ileri yaşlarda mortalitesi ketoasidoza göre 10-15 kat fazladır (55).

2.7.2 Kronik Komplikasyonlar

Hasarlanan damarın büyüklüğüne göre mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlar kronik hipergliseminin çeşitli organlarda yaptığı hasara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (56).

2.7.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar: Kontrolsüz diyabet süresinin uzamasıyla kapiller bazal membranda kalınlaşma, kapiller permeabilitede artış, kan akımında ve viskozitesinde artış ve trombositlerin işlevinde bozulmayla birlikte mikroalbuminüri, mikro trombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişir.

Körlüğün en sık sebeplerinden olarak bilinen diyabetik retinopati maküler ödem ve proliferatif retinopati sonucunda oluşur (57). Yıllık retinopati taraması tip 1 DM’li hastalarda ilk 5 yıl içinde veya 15 yaşından sonra, tip 2 DM’de ise tanıdan itibaren yılda bir olacak şekilde yapılmalıdır (58).

Nefropati, kronik renal yetmezliğin en önemli sebeplerinden olup diyabetik hastaların %40’ında görülmektedir. Tanı için spot idrarda albümin/kreatinin oranı baz alınmalı ve GFR hesaplanmalıdır (59). 3 veya 6 aylık aralıklarla yapılan muayenelerde albümin/kreatinin değerinin alınan 3 örneğinin en az ikisinde 30 mg/gr veya üzerinde olması tanı koydurucudur. Retinopatide tanımlanan tarama kriterleri ile aynı şekilde taramaları yapılmaktadır (60). Gelişmesini önlemek veya var olan durumun ilerlemesini yavaşlatmak için kan şekeri regülasyonu ve uygun kan basıncı kontrolü sağlamak önemlidir. GLP-1 agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri gibi kardiyak ve renal yetmezlikte etkili olan antidiyabetik ajanlar tedavide kullanılabilir. Hastada albuminüri saptanması durumunda ACEİ veya ARB başlamak hipertansiyon olmasa bile endikedir (61).

Nöropati, diyabetik hastalarda diğer nedenler dışlandıktan sonra tanı alır. Enfeksiyon ve iskeminin de eşlik ettiği en önemli ayak amputasyon sebeplerinden olan diyabetik

nöropati daha çok alt ekstremitelerde distalini simetrik olarak tutmaktadır (62). Tipik olarak el ve ayaklarda distalden proksimale eldiven çorap tarzında tutulum olmaktadır (63). Diyabetik nöropatisi olan hastaların tedavisinde sıkı glisemik kontrol ve yaşam tarzı değişikliğinin yanında medikal yöntemler de kullanılmaktadır. Semptomların giderilmesine yönelik olarak kullanılan antidepresan (duloksetin, venlafaksin) ve antikonvulzan olan (pregabalin, gabapentin) ilaçların birbirine belirgin derecede üstünlükleri gözlenmemiştir (64).

2.7.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar:

Kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde ciddi bir risk faktörü olan diyabet, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (65). Kontrol altına alınmamış diyabetin inflamasyon ve oksidatif strese neden olmasıyla endotel yapısında bozulma, arteriyel sertleşme ve tromboza yatkınlık ortaya çıkar. Bu da aterosklerozun erken gelişmesine neden olur (66). Bu hastalarda aterosklerozu önleyici olarak kan basıncının 140/90 mmHg'nin altında olması, dislipideminin düzeltilmesi ve hipergliseminin kontrol altında tutulması gerekmektedir (67).

Periferik arter hastalığı (PAH), diyabetik hastalarda sık görülen bir komplikasyon olup özellikle alt ekstremitelerde arterlerini tutarak ilerleyici daralmaya bağlı istirahat ağrısı, intermitan kladikasyon, ülser ve kangrenle kendini gösterir (68). PAH'lı olan diyabetli hastalar akut miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve ölüm açısından 5 kat daha yüksek riske sahiptir (69). En önemli risk faktörleri arasında yaş, kronik hastalıklar (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kronik renal yetmezlik) ve sigara içiciliği yer alır (70). Tedavinin amacı komplikasyonları önleyerek morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır (71). Yaşam tarzı değişikliği (egzersiz, sigaranın bırakılması, beslenmenin düzenlenmesi) ve medikal tedaviler sonucunda başarılı olunamadığında endovasküler revaskülarizasyon ve cerrahi yöntemler tercih edilir (72).

Serebrovasküler hastalıkların etyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da diyabetin aterosklerozu artırdığı düşünülmektedir (73). İnme riskinin azaltılmasında diğer komplikasyonlardan farklı olarak optimal kan şekeri regülasyonunun etkisi yoktur. Daha çok hipertansiyonun kontrol altına alınması ve dislipideminin düzeltilmesi tedavide büyük rol oynamaktadır (74).

2.8 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

2.8.1 Tip 1 DM’de güncel tedavi

Tip 1 DM’li hastalarda endojen olarak insülin yapılamadığından hastaların tedavilerinde ekzojen insülin kullanılmadığında hiperglisemi semptom ve klinik bulguları ortaya çıkarak yaşamları tehlikeye girebilmektedir (75).

Yetişkinlerde hedef değerler genel olarak $HbA1c \leq \%7$, açlık plazma glukozu 80-130 mg/dL, 2.saat PG <160 mg/dL iken yeni tanı almış henüz komplikasyon görülmemiş gençler veya gebelik durumunda hedef değerler daha sıkı, ileri yaş, komorbid durumları olan, hipoglisemi riski yüksek hastaların ise hedef değerleri daha esnek tutulabilir (76).

Bazal ve bolus insülin rejimleriyle hastanın fizyolojik durumu taklit edilir. Bazı hastalarda daha konforlu olan sürekli cilt altı insülin infüzyonu (insülin pompası) kullanılabilir (77). Yapılan çalışmalarda insülin pompasının bazal-bolus insülin enjeksiyonuna oranla daha iyi bir glisemik kontrol sağladığı $HbA1c$ değerinde artma olmadan nokturnal hipoglisemi sıklığını azalttığı görülmüştür (78).

Tip 1 DM’de total insülin dozu yaklaşık olarak 0,5 IU/kg/gündür. Bu hastaların evde sıkı kan şekeri takibi yapmaları ve karbonhidrat sayımı öğrenmeleri çok önemlidir. Bazal insülin olarak kullanılan insülin glarjin ve degludec nokturnal hipoglisemi riskini azaltarak piksiz bir etki sağlar (79).

2.8.2 Tip 2 DM’de güncel tedavi

Tip 2 DM tedavisinde tedavi seçimi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, yaşam tarzı, eşlik eden kronik hastalıkları, komplikasyonların varlığı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide hedef aralıklar tip 1 DM’de olduğu gibidir. Genel olarak herhangi bir komplikasyon veya ek hastalığı olmayan erişkin hastada hedef $HbA1c \leq \%7$ iken, ileri yaş, yaşam beklentisi düşük, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda bu değer %8,5’lara kadar artırılabilir. $HbA1c$ dışında açlık kan şekeri hedefi 80-130 mg/dL, tokluk kan şekeri hedefi ise <160 mg/dL olarak belirlenmelidir. Tedavi seçiminde hastanın $HbA1c$ değerine göre monoterapi, ikili, üçlü veya insülin içeren tedaviler kullanılabilir. Tedavinin mutlak başarısı için

hastanın yaşam tarzı değişikliklerine (kilo verme, sağlıklı diyet ,egzersiz) uyması ilk basamaktır (80).

Takip altında olan tip 2 DM'li hastada HbA1c hedef değerde ise tedavi değişimine gerek olmaz. Hedef değerde değilse monoterapi alıyorsa ikili tedavi, ikili tedavi alıyorsa üçlü tedavi göz önünde bulundurulur veya insülin eklenebilir. İnsülin kullanan hastalarda doz revizyonu yapılabilir (84)

HbA1c %10'un üzerinde olan hastalarda eğer almıyorsa tedavisine insülin eklenmeli, alıyorsa doz revizyonu yapılarak tedavi yoğunlaştırılmalıdır (85).

2.8.2.1 Oral Antidiyabetikler

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler biguanid grubu, insülin salgılatıcı ilaçlar (sülfonilüre, glinid), glitazon, alfa glukozidaz, inkretin bazlı ilaçlar (GLP-1 agonistleri, DPP-4 inhibitörleri) ve SGLT-2 inhibitörleri olarak sınıflandırılmıştır (86).

Biguanidler: Klinikte kullanılan tek biguanid grubu oral antidiyabetik olan metformin monoterapi ve kombine terapilerde kullanılmaktadır. Antidiyabetik etkisini insülin sekresyonunu artırmadan endojen glikoz üremini azaltarak yapmaktadır. Yan etkilerinden olan gastrointestinal intoleransı nedeniyle 1-2 kg kadar kilo kaybı sağlamaktadır. Günde 1 ya da 2 kez oral yoldan günlük 2000 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. GFR 30 ml/dk altında olan hastalarda kontrendike olan metformin gebelik, emzirme dönemi, karaciğer yetmezliği, akut MI, KOAH durumlarında da önerilmez. (87).

İnsülin salgılatıcı ilaçlar: Bu grupta bulunan sülfonilüre ve glinidler insülin sekresyonu artırıcı etkilerini pankreasın beta hücreleri üzerindeki K-ATP kanalları aracılığıyla yapar (87). Hipoglisemi açısından dikkat edilmesi gereken bu grubun HbA1c üzerinde %1,5 kadar düşürücü etkisi vardır. Ciddi hipoglisemi yan etkisinin yanında kilo artışı, hiponatremi, cilt reaksiyonlarına da sebep olabilir. Glinidler, sülfonilürelere göre daha hızlı ve kısa etkilidir. İki grup da yemeklerden yarım saat önce alınmalıdır. Sülfonilürelerin açlık kan şekerini düşürücü etkileri varken meglitinidler tokluk kan şekeri üzerine etkilidir (88).

Glitazonlar: Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırarak etki eden glitazonlar arasında ülkemizdeki tek ajan pioglitazondur. Günde 1 kez oral yoldan yemeklerden bağımsız olarak kullanılması önerilmektedir. HDL'de artış, trigliserid düzeyinde düşme, hipoglisemi yapmaması gibi olumlu etkilerinin yanında ödem, kilo artışı, kalp yetmezliği, LDL'de artış gibi yan etkileri de vardır (89).

Alfa glukozidaz inhibitörleri: Kompleks karbonhidratların sindirim yolunda rol alıp emilimlerini yavaşlatarak postprandiyal kan şekerini düşürücü etkileri vardır. Ülkemizde bulunan formu akarboz olup gastrointestinal yan etkileri sık görülmektedir. Günde 3 kez kullanılması nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir (90).

İnkretin bazlı ilaçlar: Bu grupta bulunan GLP-1 agonistleri inkretin gibi davranarak DPP-4 inhibitörleri ise inkretin parçalanmasını engelleyerek etki gösterirler. Bu durum glukoz varlığında gerçekleştiğinden hipoglisemiye neden olmazlar (91).

GLP-1 reseptör agonistlerinden eksanatid ve liraglutid ülkemizde kullanımda olup subkutan yolla uygulanmaktadır. Hipoglisemi riski düşük ve kilo kaybını sağladıklarından tercih edilmektedirler. Bu grubun dezavantajları arasında yüksek maliyet ve pankreatit gelişme riski bulunmaktadır (92).

DPP-4 inhibitörleri oral yoldan günde 1 kez (vildagliptin hariç) olarak önerilmektedir. Diğer klasik oral antidiyabetiklerle kıyaslandığında daha yüksek maliyete neden olurlar. Hipoglisemi yapmamaları ve kilo artışına neden olmamaları nedeniyle avantajlıdır. Pankreatit bulguları olması halinde ilacın kesilmesi önerilir (87).

Sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri: Son zamanlarda popülaritesi artan SGLT-2 inhibitörleri glukoz reabsorbsiyonunu azaltıp glikozüriye neden olurlar. HbA1c üzerine %0,5-1 düşürücü etkileri vardır (93). Avantajları arasında hipoglisemi yapmamaları, renal ve kardiyoprotektif etkileri yer alırken, öglisemik ketoasidoz ve üriner sistem enfeksiyon gelişme riskini artırdıkları görülmüştür. Bu ilaç grubunun diyabeti olmayan kalp yetmezliği hastalarında da endikasyonu vardır (94).

2.8.2.2 İnsülin Tedavisi: Tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet tedavisinde kullanılan insülin, oral tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hipergliseminin kontrol altına alınamadığı durumlarda kullanılabilir. Kısa etkili, uzun etkili, ultra uzun etkili olarak sınıflandırılmaktadır (95).

Kısa etkili insülinlerinden olan kristalize insülinin etkisi genellikle 30 dakika içinde başlamaktadır ve 8 saate kadar sürmektedir (96). İnsülin aspart, insülin lispro ve glulisin hızlı etkili grupta olup yemekten hemen önce uygulanması gerekmektedir (97).

Orta etkili grupta yer alan Nötral Protamin Hagedorn (NPH) günümüzde sık kullanılmamakta olup günde 2 kez önerilmektedir (98).

Uzun etkili grupta yer alan insülin glarjin ve detemir ise bazal insülin desteğini sağlamada en etkin ajanlardır. 24 saat boyunca etki etmeleri ve hipoglisemiye çok düşük oranda neden olmalarından dolayı güvenlidirler (99).

Hazır karışım insülinler orta etkili insülinlerin hızlı veya kısa etkili olanlarla belirli miktarlarda karıştırılarak üretilir. Hasta tarafından günde 2 kez kullanılması nedeniyle kullanımı daha kolaydır (96).

En sık hipoglisemi komplikasyonu görülmekte olup bunun dışında kilo artışı, ödem, lipohipertrofi veya atrofi, enjeksiyon yerinde ağrı ve kanama da görülmektedir (100).

Kişinin kilosuna göre günlük total insülin dozu hesaplanır. Toplam doz hasta tip 1 DM'li ise 0.4-1 IU/kg/gün, tip 2 DM'li ise 0.3-1.2 IU/kg/gündür (101). Dörtlü insülin rejiminde total dozun yarısı bazal insülin diğer yarısı ise bolus insülin olarak verilir (102).

2.9 Post Transplant Diabetes Mellitus

İlk olarak 1964 yılında tanımlanan transplant sonrası ortaya çıkan diyabet, Starzl ve ark. yaptığı çalışmada steroidle ilişkilendirilmiş ve rejeksiyonun önemli bir nedeni olarak gösterilmiştir. 2003 uzlaşma raporunda ilk tanımlandığında NODAT olarak adlandırılmış olup son yıllarda yerini 2014 konsensusta belirtildiği gibi PTDM'ye bırakmıştır (14). Çoğu nakil merkezinde nakilden önce rutinde uygulanan bir diyabet

tarama programı olmadığından daha öncesinde var olan diyabetli hastalar göz ardı edilebilmektedir (103). Bu nedenle PTDM terimi nakilden önce diyabetin saptanmamış olmasına bakılmaksızın nakilden sonra diyabetin varlığını tanımlamaktadır (104). Her ikisi de transplantasyon sonrasında yeni gelişen diyabet olarak tanımlanıp aktif enfeksiyon ve greft rejeksiyonu dışlandıktan sonra idame dönemde ortaya çıkmasıyla ilişkilidir (105). Bununla birlikte PTDM terimi nakilden sonra geçici hiperglisemisi olan hastaları kapsamaz. 2014 yılında yayınlanan kılavuza göre PTDM teşhisinde nakilden 1 yıl sonra gelişen diyabetli hastaların kullanılması önerilir (106).

Tip 2 DM'de olduğu gibi periferik dokuların insülin direnci ve insülin sekresyonundaki aksamaya bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (107). Nakilden sonra ortaya çıkan diyabetin, mikrovasküler ve makrovasküler birçok komplikasyona neden olarak hem greft reddinde hem de kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine çok ciddi etkisi vardır (108).

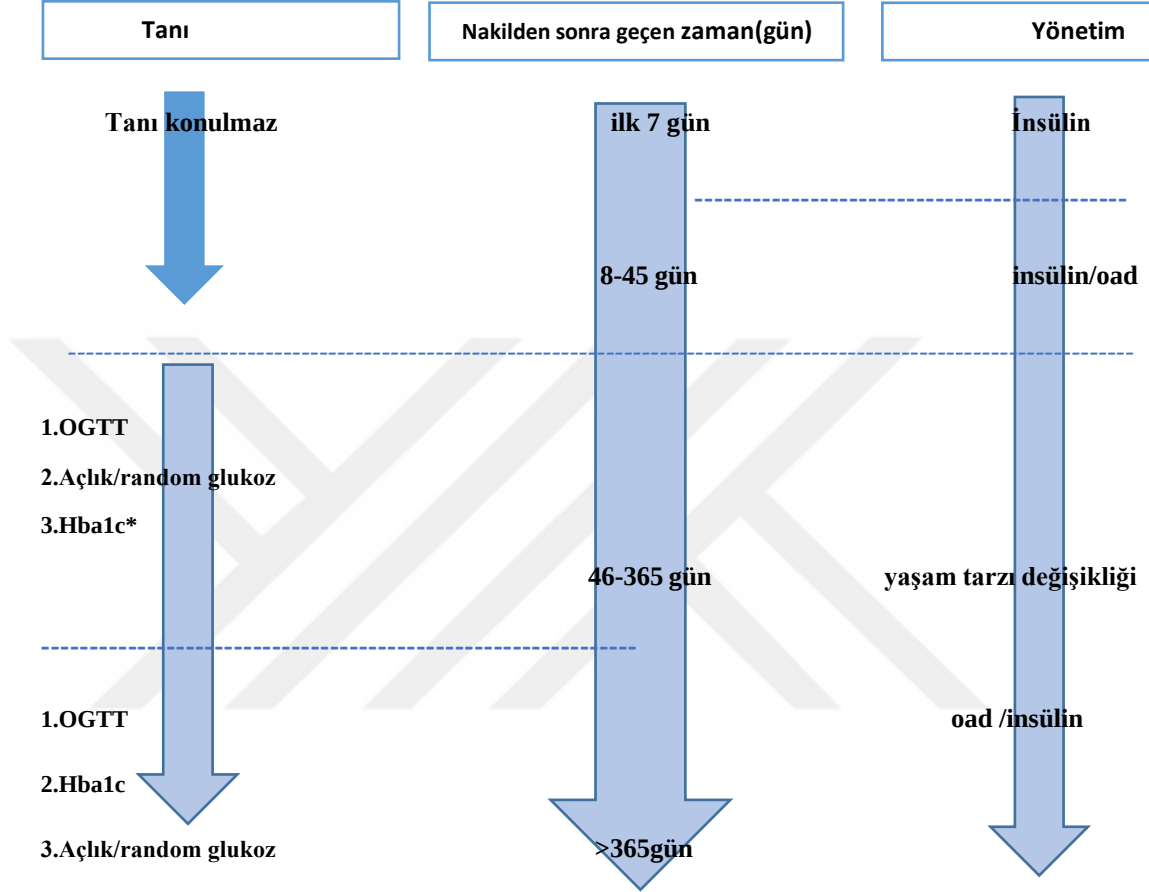
PTDM, böbrek nakil alıcılarında %10-20 arasında gelişirken diğer solid organ nakillerinde bu oran %20-40 arasında değişmektedir. Özellikle böbrek ve kalp nakil alıcılarında mortalitenin ana belirleyicisi olduğu görülmüştür (9). Aynı zamanda nakilden sonra diyabet gelişimi maliyet açısından gelişmeyenlere göre çok yüksek değerlerdedir (109). PTDM tanısı için yapılan çalışmalar göz önüne alındığında en son olarak 2016 Avrupa Endokrin Cemiyetinin yayınladığı derlemede ADA diyabet tanı kriterleri kullanılması önerilmiştir (Tablo 4) (110).

Tablo 4: ADA Diyabet Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu	≥126 mg/dL
Rastlantısal plazma glukozu+ diyabet semptomları	≥200 mg/dL
OGTT 2. Saat plazma glukozu	≥200 mg/dL
HbA1c	≥%6,5

2.9.1 PTDM Tanı ve Yönetimi

Şekil 1. PTDM tanı ve yönetimi



*HbA1c, ilk 365 gün tek başına anlamlı değildir.

Nakilden sonraki dönemde anemi (intraoperatif kayıp, eritropoetin tedavisinin birden kesilmesi, demir eksikliği, greft fonksiyon bozukluğu, immunsupresif tedaviler) nedeniyle yeni hemoglobin sentezi yapılacağından HbA1c yanlış sonuçlar verebilmektedir (110). Bu nedenle ilk 3 ay tanı için HbA1c kullanılmaması önerilir (111).

Prediabet olarak isimlendirilen hiperglisemi hali bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilmektedir. ADA'nın belirlediği kriterlere göre 100 mg/dL ile 125 mg/dL arası bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanmıştır (112). Nakilden sonraki ilk 6 aylık dönemde güncel verilerle bu

kriterler baz alınarak yapılan çalışmalarda renal nakil olmuş hastalarda yaklaşık olarak %30-35 arasında değişen oranlarda kalıcı hiperglisemi geliştiği görülmüştür (113)

Nakilden hemen sonra sıklıkla gelişen hipergliseminin pankreas beta hücrelerinin cerrahi stres, yüksek doz steroid öyküsü, kalsinörün inhibitörü kullanımı, sedanter durum ve kilo artışına bağlı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (114).

Patofizyolojisi tip 2 DM ile benzer olan PTDM, nakil ile ilişkili olan veya olmayan birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar diyabetle ilişkili riskler ve spesifik nakil ile ilişkili riskler olarak ayrılmaktadır (5).

Spesifik risk faktörleri immunsupresif ilaç kullanımı (glukokortikoid, takrolimus, siklosporin gibi kalsinörün inhibitörleri), HLA uyumsuzluğu, akut rejeksiyon durumu, donör tipi (canlı, kadavra), HCV, CMV, BK virüs enfeksiyonları iken diğerleri ileri yaş, cinsiyet, ırk, ailede tip 2 DM öyküsü, obezite, metabolik sendrom varlığı ve hipomagnezemidir (115).

İleri yaş PTDM gelişimi için önemli bir risk faktörü olup özellikle 45 yaş üzerinde gelişme riski altındaki hastalarla kıyaslandığında yaklaşık olarak %3 daha fazladır (116). Aile öyküsü DM gelişiminde olduğu gibi PTDM gelişiminde de 7-8 kat yüksek riske neden olmaktadır (117).

Obezitenin hem DM hem de PTDM gelişiminde etkisi olduğu bilindiği gibi transplantasyon sonrası obezite de sık görülmektedir. Bu durum steroid kullanımı veya transplantasyon sonrası hastanın oral alımının düzelmesiyle ilişkilendirilmiştir (118).

Akut veya kronik rejeksiyon durumlarında rejeksiyon varlığıyla birlikte yüksek doz steroide bağlı olarak da PTDM geliştiğini düşünülmektedir (119). PTDM gelişiminde verici türü de risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Kadavradan yapılan nakillerde canlı nakillere göre artan düzeylerde inflamatuvar yük oluşu DM gelişimine zemin hazırlamaktadır (5). Hem alıcı hem vericinin erkek olması PTDM gelişimi için risk faktörü olarak görülmektedir (120).

Hepatit C virüsünün pankreas beta hücrelerine direkt etkisi ile PTDM gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (121). Yapılan çalışmalarda nakil öncesinde iyi tedavi edilmiş HCV enfeksiyonunun PTDM insidansını azalttığı

raporlanmıştır (122). Ayrıca HCV enfeksiyonu böbrek alıcılarının %10-40'ında izlenip greft sağkalımında başarısızlık nedeniyle mortaliteyi artırmaktadır (123).

CMV enfeksiyonu sırasında salınan sitokinlerin pankreas beta hücrelerinde yarattığı harabiyetin PTDM gelişimine etkisi olduğunu gösterilmiştir (124). CMV enfeksiyonu ile PTDM arasındaki ilişki ilk olarak 1985 yılında renal nakilli bir hastada saptanmış olup riskin 4 kat arttığı görülmüştür (125). Bulaşıcı komplikasyonların arasında önemli bir yeri olan CMV, seropozitif donörden greft alan seronegatif bireyde latent virüsün aktive olması üzerine ortaya çıkabilir. Böbrek hücreleri üzerine doğrudan veya dolaylı olarak etkileri ile mortaliteyi önemli derecede artırırken profilaktik verilen oral gansiklovir ve valgansiklovirin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (126).

Magnezyum glukoz metabolizmasında kullanılan önemli bir kofaktör olup düzeylerinin düşük olması normal popülasyonda da insülin direnci ve diyabet ile ilişkilidir (127). Magnezyum insülin sinyal yollarında rol alan önemli bir mineral olup yapılan çalışmalarda PTDM gelişen hastalarda magnezyum düzeyinin PTDM gelişmeyen gruba göre belirgin derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir (128). Kalsinörin inhibitörleri magnezyum taşıyıcı proteinleri azaltıp magnezyum atılımını artırarak hipomagnezemiye yol açmaktadır (129). Nakil sonrası birinci ayda serum magnezyumunda her 0,24 mg/dL'lik düşüşün PTDM riskini artırdığı görülmüştür (130). Diğer solid organ nakillerinde de hipomagnezeminin insülin direncinde tek başına varlığı risk faktörü olarak gösterilmiştir (11).

Kullanılan immunsupresiflerin yapılan çalışmalarda böbrek nakil alıcılarında diyabetojenik etkisi olduğu gösterilmiş olup en büyük risk takrolimus ve steroidlere aittir (121).

Kortikosteroidlerin hiperglisemi riski en yüksek ilaç grubu olduğu yıllardır bilinmektedir. Nakilden sonra akut dönemde pulse steroid, idame tedavide de oral steroid verilmektedir. Glukokortikoidlerin diyabetojenik etkileri doz bağımlıdır. Etkisini insülin direnci ve hepatik glukoneogenezi artırarak, insülin sekresyonunu Glut-2 ve glukokinaz bağımlı azaltarak göstermektedir (116).

Steroid tedavisinin yol açtığı hiperglisemiye düzeltmek amacıyla steroid tedavisini azaltmak veya kesmek, hastada akut rejeksiyona neden olarak yüksek doz steroid kullanımına yol açabilir. Bu da PTDM gelişiminde en etkili faktörlerdendir (115).

Yapılan çalışmalarda prednizol dozunda her 0.01mg/kg/gün artışın diyabet gelişiminde %5 etkili olduğu görülmüştür (131). Steroid içermeyen tedavi rejimlerinde steroid içeren rejimlere kıyasla PTDM gelişme riskinin belirgin oranda azaldığı görülmüştür (132).

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), immunsupresif tedavi rejimlerinde sıklıkla kullanılmakta olup siklosporin ve takrolimusun PTDM gelişiminde etkisi olduğu bilinmektedir (9). Siklosporin böbrek nakil alıcılarında kullanılan ilk KNİ olup günümüzde takrolimus daha sık kullanılmaktadır (133). Siklosporin ile karşılaştırıldığında takrolimusun diyabetojenik etkisi daha fazladır (134). KNİ ilaçlar pankreasın adacık hücreleri üzerinde aktive T hücre sinyalizasyonunda etkili nükleer faktörü (NFAT) etkileyerek toksik etki gösterir ve insülin sekresyonunu azaltır (135). Doz bağımlı olan bu etki kısmen geri dönüşümlüdür (136).

Siklosporine göre greft sağ kalımında daha olumlu etkisi olan takrolimustan siklosporine geçildiğinde PTDM gelişen kişilerde açlık kan şekeri ve HbA1c'nin belirgin derecede düzeldiği dikkat çekmiştir (137). Yapılan bir başka çalışmada ise 15 ng/ml'den yüksek takrolimus düzeylerinin PTDM gelişiminde %30 oranında risk artışı yaptığı gösterilmiştir (138).

Sirolimus bir mTOR inhibitörü olup siklosporinden daha yüksek, takrolimustan ise daha düşük diyabetojenik etkiye sahiptir (139). Bozulmuş glukoz toleransı direkt adacık hücre toksisitesi, insülin sinyal yolağının inhibisyonu, glikojenolizin durdurulması ve insülin direncine bağlıdır (122). Yapılan çalışmalarda takrolimus ve sirolimusu birlikte kullanan hasta grubunun diğer tedavi rejimlerine göre en yüksek oranda PTDM geliştirdiği gözlenmiştir (139).

Everolimus immunsupresif tedavide kullanılan bir diğer mTOR inhibitörü olup az sayıda çalışmada glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir. Sirolimus gibi etki gösterdiği düşünülmektedir (140).

Anti metabolit grubundan olan mikofenolat mofetil ve azatioprin de tedavide kullanılan diğer ajanlar olup hiperglisemi yapıcı majör etkileri olmadığından PTDM gelişiminde etkileri zayıftır (5). Bununla birlikte takrolimus ile kullanıldığında diyabetojenik etkinin azalmasına katkı sağlarlar. Aynı zamanda takrolimus ile birlikte kullanılan anti metabolit grubu ajanlar diyabetojenik etkili diğer ilaçların daha düşük dozda kullanılmasını sağlamaktadırlar (115).

2.9.2 PTDM Tedavisi

Multifaktöriyel şekilde yönetim gerektiren PTDM diyet, kilo kontrolü, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ve immunsupresif tedavi rejiminin bireyselleştirilmesi ve farmakolojik tedaviyi kapsamaktadır (141).

Transplantasyon öncesi hastaların PTDM açısından risk faktörlerinin incelenmesi birincil adım olup tedavinin bu faktörleri göz önüne alarak kişiselleştirilmesi riskin azaltılmasını sağlamaktadır (142).

Bütün renal nakil alıcılarının düzenli aralıklarla açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri tetkik edilmelidir. Nakil sonrası ilk ay haftada bir, birinci yıl üç ayda bir devamında ise yıllık olarak kontrol edilmelidir (143). HbA1c'nin ilk bir yıl kullanılması önerilmemektedir (5).

PTDM riski fazla olan bireylerde seçilecek tedavi rejimi, doz azaltılması veya tedavi ajanında değişim yapılması rejeksiyon riskini artırmayacak şekilde planlanmalıdır (9).

PTDM tedavisi tip 2 DM tedavisiyle aynı tedavi rejimlerini içermektedir. Bozulmuş glukoz toleransı ve PTDM olan hastalarda birincil tedavi yöntemi hastanın sağlıklı kilo kaybının sağlanmasıdır. Tedavi şekli yaşam tarzı değişikliği ve diyabet eğitimi içermektedir. Eğer yaşam tarzı değişikliği ile kan şekeri regülasyonunda başarılı olunamaz ise farmakolojik tedaviye geçilir. ADA kılavuzuna göre açlık kan şekeri 90-130 mg/dL, 2. saat tokluk kan şekeri 200 mg/dL'nin altında ve HbA1c %7'nin altında olarak hedeflenmelidir (5) Hedef değerler diğer diyabetik hastalarda olduğu gibi hastanın hipoglisemi riskine, yaşam beklentisine ve komorbid durumlarına göre revize edilmelidir (144).

ADA kılavuzunda HbA1c hedef değeri renal nakilli hastalarda $<7\%$ iken KDIGO'ya göre bu değeri hipoglisemi riskini de göz önünde bulundurarak $7-7,5\%$ olarak belirlenmiştir (5).

Artmış PTDM riski ve daha olumsuz hasta ve greft sağkalımında etkisi olan metabolik sendrom kriterleri ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır. Bu nedenle pretransplantasyon tansiyon ölçümü, bel çevresi ölçümü, açlık kan şekeri düzeyi veya OGTT ve lipid paneli değerlendirilmesi gerekmektedir (122).

Greft böbrek sağ kalımında etkisi olan PTDM nakil hastalarında sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu riski olabildiğince azaltmak için hastanın risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda müdahale edilmesi gerekmektedir. İmmünesupresif tedavide değişiklik yapacak hekimin hastanın geçmiş öyküsünü iyi bilmesi gerekir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 06.2018 ve 08.2022 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalı nakil polikliniğine başvuran hastanemiz veya çeşitli merkezlerde renal nakil olmuş nakil öncesi DM tanısı olmayan 202 hasta çalışmaya alındı. Bu grupta 93 hasta renal nakil sonrası diyabet gelişen grubu oluştururken 109 hasta nakil sonrası diyabet gelişmeyen kontrol grubunu oluşturdu. Hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Taranan renal nakilli hastalardan, nakil öncesi diyabet tanısı olan, laboratuvar sonuçları otomasyon sistemi ve takipleri eksik ve düzensiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için etik kurul başvurusu yapıldı ve OMÜ KAEK 2023/179 karar nolu yazısı ile 12.06.2023 tarihinde onay alındı.

Hastaların demografik özellikleri, PTDM açısından literatürde verilen risk faktörleri nakil sonrası diyabet gelişen ve gelişmeyen grupta kıyaslanarak kaydedildi. Bu iki grupta literatürdeki risk faktörlerinden hasta yaşı, nakil yaşı, cinsiyet, donör cinsiyeti, canlı veya kadavra nakli olup olmadığı, donörün alıcının birinci derece akrabası olup olmadığı, immunsupresif tedavi rejimleri, hipomagnezemi varlığı, D vitamini düzeyi, HCV, CMV, BK virüs enfeksiyonu olup olmadığı, obezite varlığı, hipertansiyon varlığı, preoperatif bozulmuş glukoz toleransı varlığı, primer böbrek hastalığı nedenleri, hastanın hemodiyaliz veya periton diyalizi alma durumu tarandı.

PTDM tanısı için ADA kriterleri göz önünde bulundurularak nakilden sonraki dönemde bakılan açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5$ mg/dL ve yapılmış ise OGTT 2. Saat kan şekeri ≥ 200 mg/dL olan hastalar PTDM olarak kabul edildi. Hastaların nakilden ne kadar süre sonra PTDM tanısı aldığı, ne kadar süredir diyabet açısından takipli olduğu veri tabanına kaydedildi.

İstatiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Hastaların sayısal değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. HDL ve

trigliserid değerleri hariç normal dağılımın kurallarına uyduğu görülmüştür. Normal dağılımda alınan referans değer $\pm 1,5$ arasındadır (Tabachnick ve Fidel, 2013). PTDM olan ve olmayan hastaların tanıtıcı özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. PTDM olan ve olmayan hastaların yaş, nakil yaşı, D vitamini düzeyi, HbA1c, LDL, HDL, trigliserid ve total kolesterol parametrelerin karşılaştırılmasında Independent Sample T Testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. PTDM olma durumu ile çeşitli parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson veya Spearman Korelasyon testleri kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir (Büyüköztürk, 2020). Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 202 renal nakilli hasta dahil edilmiştir. Renal nakil yapılan hastaların 109'unda (%53,96) PTDM gelişmemiş olup 93 hastada (%46,04) PTDM gelişmiştir.

1. PTDM Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Tanıtıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki 202 hasta incelendiğinde PTDM gelişen hastaların yaş ortalaması 54,31($\pm$ 10,08) olarak izlenirken en düşük yaş 26, en yüksek yaş 80, medyan değer 56 olarak saptandı. PTDM gelişmeyen hasta grubu için yaş ortalaması 43,6 ($\pm$ 12,7) olarak izlenirken en düşük yaş 18, en yüksek yaş 76 ve medyan değer 43 olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların dağılımı ve yaş ortalamaları

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Maks	p
PTDM gelişen	93	46,04	54,31	10,08	56	26	80	<0,001
PTDM gelişmeyen	109	53,96	43,6	12,7	43	18	76	

PTDM gelişmeyen hastaların nakil yaşı ortalaması 38,32, PTDM gelişen hastaların nakil yaşı ortalaması 46,14 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, PTDM gelişen hastaların hem yaş hem de nakil yaşı ortalamaları gelişmeyen hastalara göre yüksektir. PTDM gelişme durumuna göre hastaların yaşı ve nakil yaşı arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 6). PTDM gelişmeyen hasta grubunda bir hasta 4 yaşında renal nakil olmuş olup erişkin dönemde takipleri devam etmektedir.

Tablo 6. Olguların nakil yaşı dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Maks	p
PTDM gelişen	93	46,04	46,14	11,12	48	18	70	<0,05
PTDM gelişmeyen	109	53,96	38,32	13,36	37	4	70	

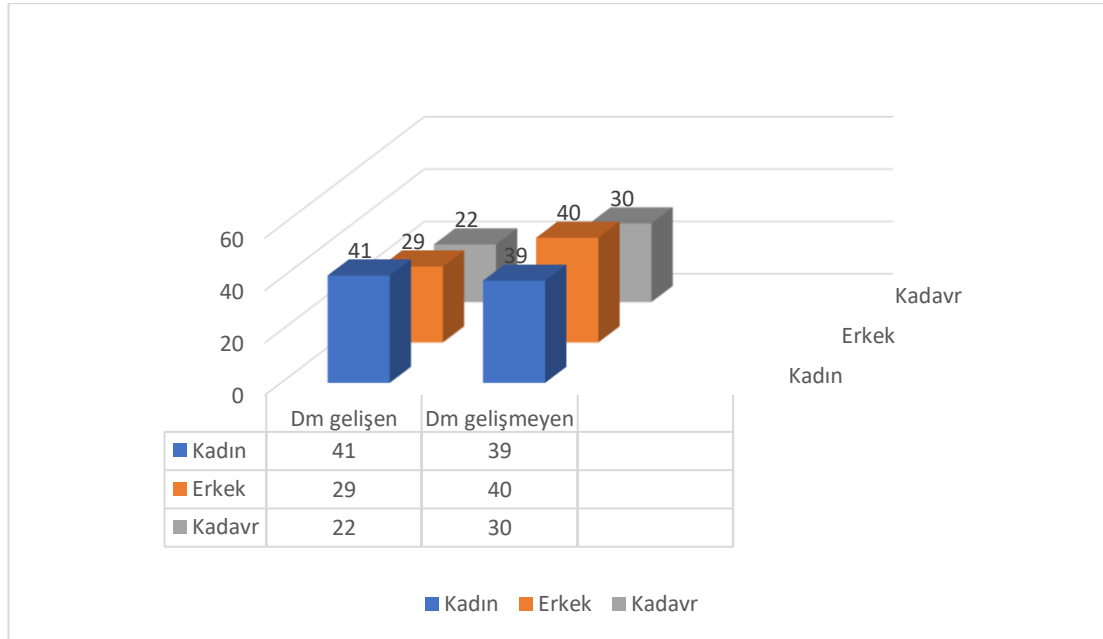
PTDM gelişmeyen grupta 54 kadın hasta (%49,5), 55 erkek hasta (%50,5) olup gelişen grupta 36 kadın hasta (%38,7), 57 erkek hasta (%61,3) olduğu saptandı (p=0,161) (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların cinsiyet dağılımları

	PTDM gelişen (n=93)		PTDM gelişmeyen (n=109)		p
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Kadın	36	38,7	54	49,5	0,161
Erkek	57	61,3	55	50,5	

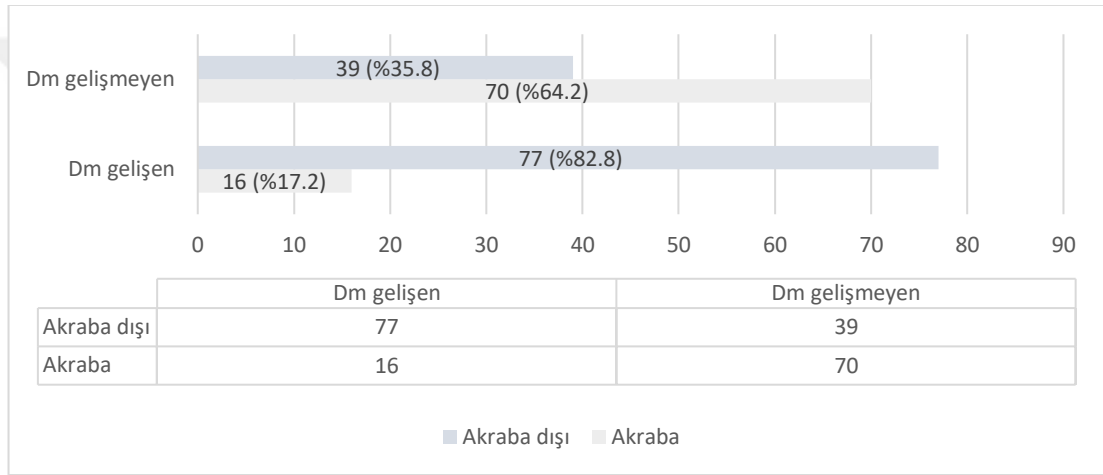
Verici cinsiyeti, PTDM gelişmeyen grupta 39 kadın (%35,8), 40 erkek (%36,7), kadavra sayısı 30 (%27,5) olup, gelişen grupta 41 kadın (%44,6), 29 erkek (%31,5), 22 kadavra (%23,9) saptandı. Bu sonuçlar göz önüne alındığında PTDM gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet ve verici cinsiyeti dağılımları farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Verici cinsiyeti dağılımı



PTDM gelişmeyen gruptaki 39 hastanın (%35,8) vericisi akraba dışı bireyler olup 70 hastanın (%64,2) vericisinin birinci derece akraba olduğu tespit edilmiştir. PTDM gelişen gruptaki 77 hastanın (%82,8) renal nakli akrabalarından olmamış iken 16 hastanın (%17,2) renal nakli birinci derece akrabalarından olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre, PTDM gelişmeyen hastalarda, gelişen hastalara göre vericisi akraba olan hastaların oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer bir ifade ile, PTDM gelişen hastalarda akraba dışı verici oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Vericinin akrabalık durumu



Çalışmamızda PTDM gelişen 93 hastanın 70'i (%75,3) canlı donörden nakil olmuş olup 23 hastanın (%24,7) kadavradan nakil olduğu görülmüştür. PTDM gelişmeyen grupta bulunan 109 hastanın 79 'u (%72,5) canlı vericisi olan hastalar iken 30'u (%27,5) vericisi kadavra olan hastalardan oluşuyordu. Bu sonuçlar göz önüne alındığında canlı veya kadavradan yapılan nakil dağılımları arasında PTDM gelişimi açısından farklılık saptanmadı ($p=0,772$) (Tablo 10).

Tablo 10. Nakil türünün dağılımı

	PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Canlı	79	72,5	70	75,3	0,772
Kadavra	30	27,5	23	24,7	

PTDM gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında immunsupresif kullanım durumu değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,342$). PTDM gelişmeyen 109 hastanın 100'ünün (%92,6) tedavi rejiminde takrolimus olup 5 hastanın (%4,6) siklosporin, 1 hastanın (%0,9) sirolimus, 2 hastanın (%1,9) everolimus veya anti metabolit ajanlardan (mikofenalat mofetil, azatioprin) birini kullandığı saptanmıştır. PTDM gelişen gruptaki 93 hastanın 79'u (%84,9) takrolimus kullanırken 8'i siklosporin (%8,6), 5'i (%5,4) everolimus veya diğer antimetabolit ajanlardan, 1'i ise (%1,1) sirolimus kullanmaktaydı. Literatürde everolimus için yeterli çalışma olmadığından ve antimetabolit ajanların diyabetojenik etkilerinin olmadığı bilindiğinden 'diğer' başlığı altında sınıflandırılmıştır ($p=0,342$) (Tablo 11).

Tablo 11. İmmunsupresif tedavilerin PTDM gelişimi üzerine dağılımı

	PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	
Takrolimus	100	92,6	79	84,9	0,342
Siklosporin	5	4,6	8	8,6	
Sirolimus	1	0,9	1	1,1	
Diğer	2	1,9	5	5,4	

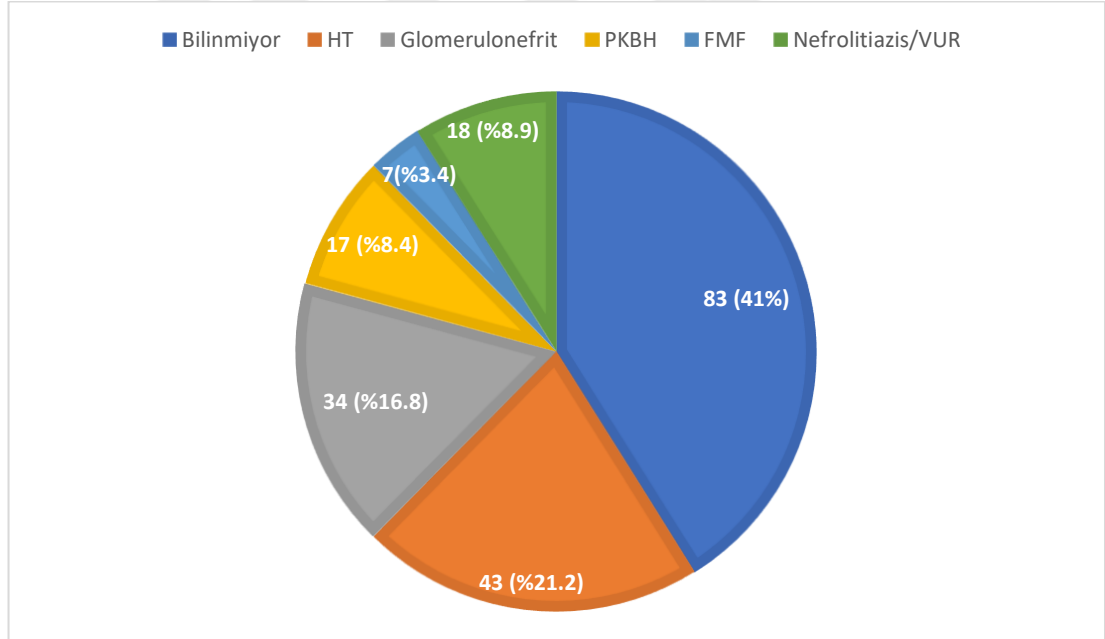
PTDM gelişmeyen 14 hastanın (%12,8) VKİ 30 kg/m² ve üzerinde iken 95 hastanın (%87,2) 30 kg/m²'nin altında olduğu görülmüştür. PTDM gelişen 26 hastanın (%28) VKİ 30 kg/m² ve üzerinde olup 67 hastanın (%72) 30 kg/m²'nin altında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre PTDM gelişmeyen hastalarda, obezite yokluğu, gelişen hastalarda ise obezite varlığının anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür ($p=0,012$) (Tablo 12).

Tablo 12. Obezite varlığının PTDM gelişimi üzerine dağılımı

	PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	
Obez olmayan	95	87,2	67	72	0,012
Obez	14	12,8	26	28	

Çalışmamızdaki tüm hastaların primer böbrek hastalığı etyolojisi incelendiğinde 43 hastada hipertansif nefropati, 34 hastada glomerülonefrit, 17 hastada PKBH, 7 hastada FMF, 18 hastada postrenal hadiseye bağlı böbrek hastalığı saptanmış olup 83 hastanın primer böbrek hastalığı nedeni bilinmemekteydi (Tablo 13).

Tablo 13. Primer böbrek hastalığının etyolojik dağılımı



PTDM gelişmeyen hastaların primer böbrek hastalık nedeni incelendiğinde 20 hastanın (%34,5) hipertansif nefropati, 23 hastanın (%39,7) glomerülonefrit, 4 hastanın (%6,9) PKBH, 4 hastanın (%6,9) FMF, 7 hastanın (%12,1) da nefrolitiazis veya VUR tanılı olduğu, 51 hastanın ise primer böbrek hastalığı nedeninin bilinmediği görülmüştür. PTDM gelişen hastaların primer böbrek hastalık nedeni incelendiğindeyse, 23 hastanın (%37,7) hipertansif nefropati, 11 hastanın (%18)

glomerülonefrit, 13 hastanın (%21,3) PKBH, 3 hastanın (%4,9) FMF, 11 hastanın (%18) da nefrolitiazis veya VUR tanılı olduğu, 32 hastanın ise primer böbrek hastalığı nedeninin bilinmediği görülmüştür. Bu sonuçlara göre, PTDM gelişmeyen hastalarda glomerülonefrit oranları, gelişen hastalara göre yüksek iken, PTDM gelişen hastalarda PKBH oranları, gelişmeyen hastalara göre yüksektir (p=0,038) (Tablo 14).

Tablo 14. Primer böbrek hastalığının PTDM gelişimine etkisinin dağılımı

	PTDM gelişmeyen(n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hipertansiyon	20	34,5	23	37,7	0,038
Glomerulonefrit	23	39,7	11	18	
PKBH	4	6,9	13	21,3	
FMF	4	6,9	3	4,9	
Nefrolitiazis/VUR	7	12,2	11	18	

2. Nakil Sonrası PTDM Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

PTDM gelişmeyen 109 hastanın 98'inde (%89,9) HCV, CMV veya BK virüs enfeksiyonu gözlenmemişken, 1 hastada (%0,9) HCV, 2 hastada (%1,8) CMV, 8 hastada (%7,3) BK virüs enfeksiyonu saptanmıştır. PTDM gelişen 93 hastanın 79'unda (%84,9) bu enfektif organizmalar saptanmamış olup 2 hastada (%2,2) HCV, 3 hastada (%3,2) CMV, 7 hastada (%7,5) BK virüs enfeksiyonu izlenirken 2 hastada (%2,2) HCV ve BK virüs enfeksiyonu birlikteliği görülmüştür (p=0,494).

PTDM gelişen ve gelişmeyen hastaların diyaliz öyküleri karşılaştırıldığında; PTDM gelişmeyen grupta 32 hasta (%29,4) preemptive renal nakil olmuş iken 77 hastanın (%70,6) renal nakil öncesinde hemodiyaliz veya periton diyalizi aldığı saptanmıştır.

PTDM gelişen grupta 19 hasta (%20,4) preemptive nakil olmuş olup 74 hastanın (%79,6) hemodiyaliz veya periton diyalizi aldığı saptanmıştır (p=0,196).

PTDM gelişmeyen 109 hastanın 89'unda (%81,7) pulse steroid öyküsü gözlenmemişken 20 hastanın (%18,3) pulse steroid öyküsü olduğu saptanmıştır. PTDM gelişen hasta grubundaki 71 hastanın (%79,8) pulse steroid öyküsü olmayıp 18 hastanın (%20,2) pulse steroid aldığı görülmüştür (p=0,879).

PTDM gelişmeyen gruptaki 93 hastada (%85,3) rejeksiyon gelişmemiş olup 16 hastada (%14,7) rejeksiyon geliştiği saptanmıştır. PTDM gelişen gruba bakıldığında ise 68 hastanın (%76,4) rejeksiyon öyküsü olmayıp 21 hastanın (%23,6) rejeksiyon öyküsü olduğu görülmüştür (p=0,156).

PTDM gelişmeyen grupta beta bloker kullanımı incelendiğinde 54 hastanın (%79,4) beta bloker kullanmadığı, 14 hastanın (%20,6) beta bloker kullandığı saptanmıştır. PTDM gelişen grupta ise 47 hastanın (%69,1) beta bloker kullanmadığı görülmüş olup 21 hastanın (%30,9) beta bloker kullandığı saptanmıştır (p=0,239).

PTDM gelişmeyen hastalar arasında hipertansiyon varlığına bakıldığında 40 hastanın (%37) hipertansiyon tanısı olmadığı, 68 hastanın (%63) hipertansiyon tanısı olduğu saptanmıştır. PTDM gelişen hasta grubunda 24 hastanın (%26,1) hipertansiyon tanısı olmayıp 68 hastanın (%73,9) hipertansiyon tanısı olduğu görülmüştür (p=0,133).

Çalışmamızda tüm bu klinik özellikler göz önüne alındığında PTDM gelişen ve gelişmeyen hastalarının enfeksiyon varlığı, diyaliz, pulse steroid ve rejeksiyon öyküsü, beta blokör kullanımı ve hipertansiyon varlığı dağılımları farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. PTDM gelişmeyen ve gelişen hastaların klinik özelliklerinin dağılımı

		PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
		Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	
Enfeksiyon	Yok	98	89,9	79	84,9	0,494
	HCV	1	0,9	2	2,2	
	CMV	2	1,8	3	3,2	
	BK	8	7,3	7	7,5	
	HCV+BK	0	0,0	2	2,2	
Diyaliz durumu	Preemptive	32	29,4	19	20,4	0,196
	HD/HD+PD	77	70,6	74	79,6	
Pulse Steroid	Yok	89	81,7	71	79,8	0,879
	Var	20	18,3	18	20,2	
Rejeksiyon	Yok	93	85,3	68	76,4	0,156
	Var	16	14,7	21	23,6	
B-bloker kullanımı	Yok	54	79,4	47	69,1	0,239
	Var	14	20,6	21	30,9	
HT varlığı	Yok	40	37,0	24	26,1	0,133
	Var	68	63,0	68	73,9	

3. PTDM Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda PTDM gelişmeyen 109 hastanın 23'ünde (%21,1), gelişen 93 hastanın 57'sinde (%61,3) hipomagnezemi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre, PTDM gelişen hastalarda hipomagnezemi varlığı istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla izlenmiştir ($p<0,001$).

PTDM gelişmeyen gruptaki 60 hastada (%55) preoperatif BGT olmadığı, 49 hastada (%45) olduğu görülmüştür. PTDM gelişen gruptaki 93 hasta incelendiğinde ise 16 hastada (%17,2) preoperatif BGT olmadığı, 77 hastada (%82,8) ise olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde PTDM gelişen hastalarda preoperatif BGT istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla izlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hipomagnezemi ve Preoperatif BGT varlığının PTDM gelişimine etkisi

		PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hipomagnezemi	Yok	86	78,9	36	38,7	<0,001
	Var	23	21,1	57	61,3	
Preop BGT	Yok	60	55	16	17,2	<0,001
	Var	49	45	77	82,8	

Çalışmamızda PTDM gelişen ve gelişmeyen hastalarda proteinüri varlığı dağılımında farklılık gözlenmemiştir ($p=0,214$). Proteinüri için cut-off değer yüksek proteinüri olarak değerlendirilen 1 gr/gün üzeri kabul edilmiştir. PTDM gelişmeyen gruptaki 55 hastada (%50,5) proteinüri gözlenmemiş olup 54 hastada (%49,5) gözlenmiştir. PTDM gelişen gruptaki 37 hastada (%40,7) proteinüri gözlenmemiş olup 54 hastada (%59,3) proteinüri olduğu görülmüştür ($p=0,214$) (Tablo 17).

Tablo 17. Proteinüri varlığının PTDM gelişimine etkisi

		PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
		Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	
Proteinüri	Yok	55	50,5	37	40,7	0,214
	Var	54	49,5	54	59,3	

PTDM gelişmeyen gruptaki 68 hastanın (%73,9) D vitamini düzeyi <20 ng/dL, 21 hastanın (%22,8) 20-29 ng/dL arasında, 3 hastanın (%3,3) >30 ng/dL olup, PTDM gelişen gruptaki 50 hastanın (%73,5) D vitamini düzeyi <20 ng/dL, 15 hastanın (%22,1) 20-29 ng/dL arasında, 3 hastanın (%4,4) >30 ng/dL olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre PTDM gelişen ve gelişmeyen hastalarda D vitamini düzeyinin dağılımında farklılık gözlenmemiştir (p=0,928) (Tablo 18).

Tablo 18. D vitamini düzeyinin PTDM gelişimine etkisi

		PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
		Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	
D vit. düzeyi	<20 ng/dL	68	73,9	50	73,5	0,928
	20-29 ng/dL	21	22,8	15	22,1	
	>30 ng/dL	3	3,3	3	4,4	

Çalışmamızda hastalar HbA1c <%5,6 ve HbA1c ≥%5,7 olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. PTDM gelişmeyen hasta grubunda HbA1c değerlerinin ortalaması (5,11±0,51), medyan değeri 5,1, en düşük değer 4 olup en yüksek değer 6,4 olarak izlenmiştir. PTDM gelişen hasta grubunda HbA1c değerlerinin ortalaması (5,87±0,4) en düşük değer 4,6, en yüksek değer 6,4, medyan değer 5,9 olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde PTDM gelişmeyen ve gelişen gruptaki hastaların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmiştir (p<0,001) (Tablo 19).

Tablo 19. Preoperatif HbA1c düzeylerinin PTDM gelişimine etkisi

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Maks	p
PTDM gelişmeyen (n=109)	5,11	0,51	5,1	4	6,4	<0,001
PTDM gelişen (n=93)	5,87	0,4	5,9	4,6	6,4	

PTDM gelişmeyen hasta grubunda HbA1c $<5,6$ olan 79 (%83,2) hasta olup HbA1c $\geq 5,7$ olan 16 hasta (%16,8) olduğu görülmüştür. PTDM gelişen hasta grubunda HbA1c $<5,6$ olan 26 hasta (%31,7) olup HbA1c $\geq 5,7$ olan 56 hasta (%68,3) olduğu görülmüştür. Bu bulgular eşliğinde PTDM gelişen grupta HbA1c düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20. Preoperatif HbA1c düzeylerine göre PTDM gelişen ve gelişmeyen gruplara dağılımı

	PTDM gelişmeyen (n=109)		PTDM gelişen (n=93)		p
	Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	
HbA1c $<5,6$	79	83,2	26	31,7	<0,001
HbA1c $\geq 5,7$	16	16,8	56	68,3	

PTDM gelişme durumuna göre hastaların LDL ve HDL düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir ($p>0,05$). Ancak PTDM gelişme durumuna göre hastaların trigliserid ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$).

PTDM gelişmeyen hastaların trigliserid düzeyi ortalaması $151,42 \pm 109,72$ mg/dL, en düşük trigliserid düzeyi 25 mg/dL, en yüksek trigliserid düzeyi 858 mg/dL, medyan değer 123,5 mg/dL olarak gözlenmiştir. PTDM gelişen hastalarda trigliserid düzeyi ortalaması $207,03 \pm 104,22$ mg/dL, en düşük trigliserid düzeyi 50 mg/dL, en yüksek trigliserid düzeyi 546 mg/dL olup medyan değer 189 mg/dL olarak saptanmıştır ($p<0,001$). PTDM gelişmeyen hastaların total kolesterol ortalaması $174,85 \pm 52,03$ mg/dL, en düşük total kolesterol değeri 68 mg/dL, en yüksek total kolesterol değeri 355 mg/dL, medyan değer 168 mg/dL olarak görülmüştür. PTDM gelişen hastalarda

total kolesterol ortalaması $189,93 \pm 48,92$ mg/dL, en düşük total kolesterol değeri 94 mg/dL, en yüksek total kolesterol değeri 358 mg/dL, medyan değer 191 mg/dL olarak görülmüştür ($p=0,040$). Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, PTDM gelişen hastaların trigliserid ve total kolesterol ortalamaları, gelişmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$, $p=0,040$) (Tablo 21).

Tablo 21. Total Kolesterol ve Trigliserid düzeylerinin dağılımı

Total Kolesterol	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Maks	p
PTDM gelişmeyen (n=109)	174,85	52,03	168	68	355	0,040
PTDM gelişen (n=93)	189,93	48,92	191	94	358	
Trigliserid	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Maks	p
PTDM gelişmeyen (n=109)	151,42	109,72	123,5	25	858	<0,001
PTDM gelişen (n=93)	207,03	104,22	189	50	546	

4. PTDM Olma Olasılığının Tahmin Edilmesine İlişkin Regresyon Analizi Sonuçları

Hastaların yaş, nakil yaşı, vericinin akrabalık durumu, hipomagnezemi, preoperatif BGT, HbA1c ve Trigliserid parametreleri bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. PTDM olma olasılığının tahmin edilmesine ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. PTDM hastası olma olasılığının tahminine ilişkin lojistik regresyon analizi

Tahmin edici değişken	B	S.E.	p	Exp(B)/ Odds oranı	Güven Aralıkları 95 C.I.for EXP(B)	
					Alt	Üst
Yaş	0,02	0,026	0,352	1,03	0,97	1,08
Vericinin akrabalık durumu (+)	-1,89	0,578	0,001	0,15	0,05	0,47
Hipomagnezemi (+)	1,33	0,580	0,022	3,79	1,22	11,83
Preoperatif BGT (+)	1,97	0,579	0,001	7,15	2,30	22,22
HbA1c	3,21	0,649	0,000	24,74	6,93	88,35
Trigliserid	0,00	0,002	0,259	1,00	0,99	1,01
Sabit	-20,43	3,490	0,000	0,00		

Bağımlı değişken: Diyabet hastası olma, Exp(B): Odds Ratio (OR), İhtimal oranı, +: Var olması

Yaş ve trigliserid değişkenlerinin, PTDM gelişme olasılığının tahmin edilmesinde anlamlı bir değişken olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Vericinin akraba olması, hipomagnezemi, preoperatif BGT ve HbA1c değişkenlerinin, PTDM gelişme olasılığının tahmin edilmesinde anlamlı bir değişken olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Vericinin akrabalık durumları incelendiğinde; vericisi akraba olan hastalarda PTDM gelişme riskinin azaldığı görülmüştür. Vericisi akraba olan hastaların PTDM olma olasılığı 1,89 kat daha düşük saptanmıştır. Hipomagnezemi odds oranlarına bakıldığında; hipomagnezemisi olan hastalarda PTDM gelişme olasılığı, hipomagnezemisi olmayan hastalara göre 3,79 kat daha fazladır. Preoperatif BGT odds oranlarına bakıldığında; Preop BGT olan hastalarda PTDM gelişme sıklığı, preop BGT olmayan hastalara göre 7,15 kat daha fazladır. HbA1c odds oranlarına bakıldığında, HbA1c oranlarındaki bir birimlik artışın hastaların PTDM olma olasılığını 24,74 kat artırdığı gösterilmiştir

5. TARTIŞMA

Böbrek naklinin önemli metabolik komplikasyonlarından olan PTDM ve BGT gelişen komplikasyonlarla birlikte naklin başarısız olmasına yol açmaktadır. Bu sebeple PTDM'nin sıklığını ve risk faktörlerini saptamak, PTDM'nin erken tanısı ve komplikasyonlarının engellenmesi açısından çok önemlidir.

PTDM insidansı, tanı kriterlerinin net olmaması, rutin diyabet tarama programlarının her nakil merkezinde aktif olarak çalışmaması ve hasta takibiyle ilgili doğan sorunlardan dolayı farklılık göstermektedir. WHO ve ADA kriterleri göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, nakil öncesi diyabet tanısı olmayan böbrek nakli alıcılarının %5 ile %30'unun nakilden sonraki ilk 1 yıl içinde PTDM tanısı aldığı bildirilmiştir (145).

Çalışmamızda PTDM gelişen gruptaki 36 hasta (%38,7) ilk 1 yıl içerisinde PTDM tanısı almış, ortalama diyabet gelişme zamanı 3,72 yıl saptanmış olup en kısa süre 1 ay, en uzun süre 18 yıl, medyan değer ise 2,10 yıl olarak görülmüştür. PTDM gelişiminin nakilden sonraki ilk 3 ayda sıklıkla geliştiği bilinmektedir (11). Bizim çalışmamızda ise PTDM gelişen gruptaki 23 hasta (%24) ilk 3 ayda tanı almış olup literatürle uyumlu görülmemiştir. Bunun nedeni olarak geçici hiperglisemilerin PTDM olarak değerlendirilmediği, hasta takiplerinin ilk dönemlerde aksadığı düşünülebilir.

Operasyon öncesi hastaların PTDM için risk faktörlerin tespit edilmesi ilk ve en önemli adım olup takip ve tedavinin kişiselleştirilmesi ve bunun sonucunda diyabet gelişme riskinin azalması sağlanmaktadır.

Literatürdeki verilere bakıldığında PTDM için en önemli risk faktörlerinden biri yaştır (146). İleri yaşın hasta ve greft böbrek sağkalımının azalması ve enfeksiyon nedenli morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (117). Tek merkezli yapılan retrospektif çalışmalar PTDM'nin yaşlı hastalarda genç hastalarla kıyaslandığında çok daha sık olduğunu göstermiştir (147). Kasiske ve ark. 2003 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise 45-49 yaşlarındaki renal nakilli hastalarda relatif riskin %90 arttığı, 60 yaş üzerindeki hastalarda ise riskin %160 arttığı görülmüştür (121). Çalışmamıza bakıldığında PTDM gelişmeyen hastaların yaş

ortalaması 43,64 iken gelişen hastalarda yaş ortalaması 54,31 bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Risk faktörlerinden bir diğeri olan nakil yaşı değerlendirildiğinde, nakil yaşı 45'ten yüksek olan böbrek alıcılarında PTDM gelişme riskinin 2 kattan fazla arttığı bildirilmiştir. ABD Böbrek Veri Sisteminden (USRDS) elde edilen veriler, 45 ile 59 yaşları arasındaki ilk böbrek nakil alıcılarının PTDM gelişiminde 1,9 kat bir risk artışına sahip olduğunu bildirdi. 60 yaş ve üzeri hastalarda ise 2,6 kat risk artışı vardı (121). Çalışmamızda PTDM gelişmeyen hastaların nakil yaşı ortalaması 38,32 en düşük nakil yaşı 4, en yüksek nakil yaşı 70, gelişen hastalarda nakil yaşı ortalaması 46,14, en düşük nakil yaşı 18, en yüksek nakil yaşı 70 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Alıcının erkek cinsiyette olması bazı çalışmalarda PTDM risk faktörü olarak değerlendirilmişken (120) bazı çalışmalarda cinsiyet faktörünün PTDM gelişiminde risk faktörü olmadığını gösterilmiştir (145). Corsio ve ark. yaptığı bir çalışmada alıcı cinsiyeti bağımsız bir risk faktörü olarak nitelendirilmemiş olup bizim çalışmamızda da cinsiyet anlamlı bir risk faktörü olarak görülmemiştir ($p=0,161$).

Verici cinsiyetinin PTDM gelişimindeki rolünün incelendiği Kasiske ve ark. yaptığı çalışmada vericinin erkek olması risk faktörü oluşturuyorken (121) Diekmann ve ark. yaptığı 386 renal nakil alıcısının olduğu retrospektif yapılan analizde donör cinsiyeti ile PTDM riski arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (148). Bizim çalışmamızda da verici cinsiyetinin erkek olması ile PTDM gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,448$). Aynı şekilde donör özellikleri ile (kadavra, canlı) PTDM gelişimi arasında ilişki net değildir. Sumrani ve ark. yaptığı 337 hastayı içeren bir çalışmada kadavradan nakilin PTDM gelişiminde rolü olduğu görülmüş olup (117) 11659 hastayı içeren başka bir çalışmada donör türü ile PTDM arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da donör türü ile PTDM gelişimi arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ($p=0,772$).

Çalışmalarda verici türü ile PTDM gelişiminde anlamlı bir ilişki olmadığı gibi vericinin akraba veya akraba dışı bireylerden olmasının da PTDM gelişiminde etkisi olmadığı görülmüştür (120). Çalışmamız incelendiğinde PTDM gelişen hastaların

%82,8'i akraba dışı vericiden nakil olmuş olup %17, 2'si birinci derece akrabalarından nakil olmuştur. Buna göre vericinin akraba olup olmamasının PTDM gelişiminde etkisi olduğu görülmüş olup literatürde bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır ($p<0,001$). Bu ilişkinin doğrulanması açısından daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hamer ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan 429 renal nakil hastasını içeren retrospektif çalışmada otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının PTDM gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (149). Ducloux ve ark. Fransa'da yaptığı tek merkezli bir vaka kontrol çalışmasında ise ODPKB tanılı hastaların %35'inde diyabet gelişirken kontrol grubunun %15 inde geliştiği görülmüş olup ilk kez bu çalışmada dikkat çekilmiştir (150). Çalışmamızda diyabet gelişen hastaların %21,3'ü PKBH iken diyabet gelişmeyen hastaların %6,9'unun PKBH olduğu saptanıp veriler literatürle uyumlu görülmüştür.

Metabolik sendrom kriterlerinden olan obezitenin ($VKİ \geq 30\text{kg/m}^2$) tip 2 DM risk faktörlerinden olduğu gibi PTDM gelişiminde de etkisi olduğu gösterilmiştir (146). 15.000 hastanın dahil edildiği Shah ve ark. yaptığı bir çalışmada PTDM gelişiminin obez bireylerde 2 kat, fazla kilolu bireylerde ise 1,5 kat arttığı gösterilmiştir. Tokodai ve ark. yaptığı 158 hastayı içeren bir başka çalışmada ise VKİ'ndeki artışın PTDM gelişimiyle ilişkisi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda PTDM gelişen hastaların %28'i obez iken gelişmeyen hastaların %12,8'i obez olarak değerlendirilmiş olup bulgular literatürle uyumlu görülmüştür (151). Hjelmesaeth ve ark. yaptığı bir çalışmada ise obezite ile PTDM gelişiminde anlamlı ilişki saptanamamıştır (152).

Transplantasyon sonrası kullanılan immunsupresif tedavi rejimlerinin insülin sekresyonu ve insülin direnci üzerinde olumsuz etkisi olup PTDM gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (153). Literatüre bakıldığında steroidler ve kalsinörin inhibitörlerinin diyabetojenik etkileri olduğu bilinmektedir (154). OPTN/SRTR (Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients) veritabanındaki hastalarla yapılan bir çalışmada steroidli tedavi rejimlerinin diyabetojenik etkisinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (132). Çalışmamızdaki PTDM gelişen ve gelişmeyen hastaların hepsinde steroidli tedavi rejimleri kullanıldığından steroidin PTDM gelişimine etkisi incelenememiştir.

Sulanç ve ark. yaptığı bir çalışmada takrolimus ve siklosporinin diyabet gelişiminin en güçlü risk faktörlerinden olduğu gösterilmiştir. Marcen ve ark. yaptığı çalışma da bunu destekler niteliktedir (155). Takrolimus ile siklosporinin karşılaştırıldığı Olaf ve ark. yaptığı bir çalışmada takrolimusun diyabetojenik etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür (134) Prokai ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, takrolimus ile tedavi edilen hastaların %35'inde, siklosporin kullanan hastaların ise %9'unda PTDM ve BGT geliştiği görülmüştür (156). Çalışmamızda PTDM gelişmeyen gruptaki 100 hastanın (%92,6), gelişen gruptaki ise 79 hastanın (%84,9) takrolimus kullanıyor olması nedeniyle immunsupresif ajanların diyabet gelişiminde etkilerinde anlamlı sonuçlar bulunamamıştır ($p=0,342$).

Literatürde Hepatit C ve CMV enfeksiyonunun PTDM gelişiminde etkisi olduğu bilinmektedir (157). Her ikisi de insülin direnci ve pankreas beta hücre hasarına neden olarak diyabet gelişimine etki eder. Yapılan çalışmalarda asemptomatik CMV enfeksiyonunun NODAT riskini 4 kat arttırdığı saptanmıştır. Hjelmessaeth ve ark. yaptığı 130 PTDM tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %26'sında CMV pozitifliği olduğu görülmüştür (124). Londero ve ark. yaptığı bir başka çalışmada PTDM tanısı alan hastaların %10'unda HCV pozitifliği saptanmıştır (158). Çalışmamızda PTDM gelişen grupta 3 hastada CMV, 2 hastada HCV, 7 hastada BK, 2 hastada da CMV ve BK enfeksiyonu birlikteliği görüldüğünden anlamlı ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak Lima ve ark. yaptığı çalışmada da yeterli sayıda CMV, HCV serolojisi pozitif hasta bulunmadığından PTDM ile ilişkilendirilememiştir ($p=0,494$).

Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 32 preemptive nakil olan hasta (%29,4) var olup 77 hastanın (%70,6) hemodiyaliz veya periton diyalizi sonrasında nakil olduğu tespit edildi. PTDM gelişen gruba bakıldığında 19 hasta (%20,4) preemptive nakil olup 74 hastanın (%79,6) hemodiyaliz veya periton diyalizi sonrasında renal nakil olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,196$). Madziarska ve ark. yaptığı 377 nakilli hastanın dahil edildiği çalışmada nakil öncesi PD tedavisi, PTDM için bir risk faktörü olarak görülmüştür (159). Ancak ilerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilmiş olup Dipalma ve ark. yaptığı

2016 tarihli bir çalışmada nakil öncesi PD ve HD alan hastalarda PTDM açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (160).

Nakil sonrası özellikle ilk 3 aylık dönemde akut rejeksiyon riski yüksek derecede olup bu dönemde tedavide pulse steroid kullanılmaktadır. Kullanılan pulse steroid tedavisi PTDM gelişiminde en önemli risk faktörlerindendir (161). Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 20 hasta (%18,3) pulse steroid almış olup, gelişen grupta 18 hastanın (%20,2) pulse steroid tedavisi aldığı görülmüştür. Literatürden uyumsuz olarak Greenspan ve ark. yaptığı çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da pulse steroid öyküsü ile PTDM arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p=0,879$) (162). Bunun nedeni olarak pulse steroid alan hastaların takibinde steroid dozunu kademeli azalmaktansa doğrudan idame dozuna geçmek ve dış merkezde nakil yapılan hastaların bilgilerine tam olarak erişilememesi sayılabilir.

Tedavi edilen rejeksiyon durumlarının sıklığının artması, PTDM insidansının artış göstermesi ile ilişkilendirilmiştir (134). Akut rejeksiyonun bağımsız bir risk faktörü mü yoksa tedavisinde kullanılan yüksek doz metil prednizolona bağlı olarak mı PTDM riskini artırdığı belirsiz olup çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 16 hasta (%14,7), gelişen grupta ise 21 hasta (%23,6) akut rejeksiyon öyküsüne sahiptir ($p=0,156$). Gomez ve ark. yaptığı çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da rejeksiyon öyküsü ile PTDM gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülememiştir (145).

Beta bloker kullanımının diyabet riskini insülin sekresyonunu bozarak ve insülin direncine yol açarak artırdığı bilinmektedir (163). Ramazanzadeh ve ark. yaptığı 379 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada beta bloker kullanan hasta grubunda 5,5 kat daha fazla PTDM gelişmiş olup Messerli ve ark. çalışması da bunu destekler niteliktedir (164, 165). Beta bloker kullanımının diyabetojenik yan etkisi tipine göre değişmekte olup 3. nesil beta bloker kullanımı diyabet insidansını azaltmaktadır (166). Wilson ve ark. yaptığı COMET çalışmasında karvedilol kullanımının diğer beta blokerlere oranla diyabet gelişimini %22 azalttığı gösterilmiştir (167). Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 14 hasta (%20,6), gelişen grupta 21 hasta (%30,9) beta bloker kullanıyor olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,239$). Literatürle uyumsuz olan bu durumun nedeni olarak hipertansiyon tedavisinde beta

bloker kullanımının ilk seçenek olmaması ve az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi sayılabilir.

Literatüre bakıldığında metabolik sendrom kriterlerinin çokluğu PTDM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (168). Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 68 hasta (%63) hipertansiyon tanılı olup, gelişen grupta 68 hastanın (%73,9) hipertansiyon tanılı olduğu tespit edilmiştir. Metabolik sendrom kriterlerinden olan hipertansiyon varlığı PTDM gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,133$). Diekmann ve ark. yaptığı retrospektif 386 hastanın dahil edildiği çalışmada da hipertansiyon ile PTDM gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır (148).

Literatürde hipomagnezeminin insülin direnci ve diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (127). Özellikle kalsinörin inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin renal tübüllerde magnezyum taşıyan protein miktarını azaltarak atılımına neden olduğu düşünülmektedir (169). Bunun yanında steroid, beta bloker, diüretik ve proton pompa inhibitörü kullanımı da hipomagnezemi tetiklemektedir. Literatürde hipomagnezemi ile diyabet gelişimi açısından çelişkili çalışmalar mevcuttur. Van Laecke ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada oral magnezyum replasmanının açlık glukozunu düşürdüğü fakat PTDM riskini azaltmadığı gösterilmiştir (170). Buna karşın Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada magnezyum düzeylerindeki her 0,24 mg/dL'lik düşüş artmış PTDM riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda magnezyum için cut-off değer 1,7 mg/dL olarak belirlenmiştir. PTDM gelişmeyen grupta 23 hastanın (%21,2) hipomagnezemisi var iken, gelişen grupta 57 hastanın (%61,3) hipomagnezemisi olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabet tanılı hastalara magnezyum takviyesi vermek insülin direncinde iyileşme sağlarken renal nakil alıcılarında aynı sonuçlar elde edilememiştir (171).

Cosio ve ark. yaptığı 490 renal nakil alıcısının dahil edildiği çalışmada nakil öncesi yüksek glukoz seviyelerinin PTDM riskini artırdığı gösterilmiştir. Referans grubu olarak, nakil öncesi açlık glukozu 90 ile 100 mg/dL arasındaki hastalar göz önüne alındığında, açlık glukozu 90 mg/dL'nin altında olan hastalarda düşük PTDM riski görülürken, açlık glukoz seviyeleri arttıkça PTDM riskinin arttığı gösterilmiştir (172). Rodrigo ve ark. çalışmasında diyabetik olmayan 208 renal nakilli hastada 5.gün açlık

plazma glukozunun 126 mg/dL üzerinde olması PTDM riskinde 4 kat artışla ilişkilendirilmiştir (173). Kuypers ve ark. yaptığı çalışmada ise OGTT'nin 5. Gün normal olmasının PTDM riskini azalttığı gösterilmiştir (174). Jayanivash ve ark. yaptığı çalışmada ise preoperatif yüksek glukoz seviyelerinin PTDM gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (175). Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 49 hasta (%45), gelişen grupta 77 hasta (%82,8) BGT değerlerine sahip olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,001$).

Roland ve ark. çalışmasında düşük düzey proteinürinin PTDM gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (176). Proteinüri cut-off değeri 1gr/gün olarak belirleyerek yaptığımız çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta 54 hasta (%49,5), gelişen grupta 54 hasta (%59,3) olup proteinüri varlığının diyabet gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,214$). Hastaların büyük bir kısmı proteinüri veya hipertansiyon nedeniyle ACEİ veya ARB kullanıyor olduğundan istatistiksel anlam saptanamamış olabilir.

D vitamini eksikliğinin insülin direnci ve BGT'na neden olarak tip 2 DM gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (177). Yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyinde her 4 ng/mL'lik artış diyabet gelişiminde %4 daha düşük riskle ilişkilendirilmiştir (178). Le Fur ve ark. yaptığı 444 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada preoperatif D vitamini düzeyi <10 ng/mL olan hasta grubunda bir yıllık PTDM insidansı %13 olarak bulunmuştur (179). George ve ark. yaptığı bir meta analizde D vitamini takviyesinin açlık kan şekerini düşürdüğü, insülin direncini azalttığı fakat HbA1c değerini değiştirmedikçe dikkat çekilmiştir (180). Literatürün aksine Seida ve ark. yaptığı başka bir meta analizde ise D vitamini takviyesinin glukoz metabolizması üzerine etkisi doğrulanamadı (181). Çalışmamızda D vitamini için cut-off değerlerimiz <20 ng/mL, 20-29 ng/mL, >30 ng/mL olarak belirlendi. PTDM gelişmeyen grupta D vitamini düzeyi <20 ng/mL olan 68 hasta (%73,9), gelişen grupta 50 hasta (%73,5) izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,928$).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eritropoetin kullanımına bağlı olarak HbA1c konsantrasyonu düşük bulunabilir. Bu nedenle böbrek nakil alıcılarında HbA1c güvenilir değildir (182). Kumar ve ark. yaptığı 100 hastanın dahil edildiği çalışmada

24 hastada PTDM gelişirken preoperatif HbA1c düzeyi %5,7'nin üzerinde 14 hasta olup bunların 12'sinde diyabet gelişirken 2 hastada diyabet gelişmemiştir ($p<0,001$) (183). Yoon ve ark. yaptığı 300 hastayı içeren başka bir çalışmada ise PTDM gelişen hastaların HbA1c düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (184). Çalışmamızda preoperatif HbA1c düzeyi için cut-off değeri %5,6'nın altı ve %5,7'nin üzeri olarak belirledik. PTDM gelişmeyen grupta 16 hastanın (%16,8) HbA1c değeri $>5,7$, gelişen grupta 56 hastanın (%68,3) HbA1c değeri $>5,7$ olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Literatürde lipid paneli ile PTDM gelişimi arasında net bir ilişki izlenmemiştir. Yoon ve ark. yaptığı çalışmada preoperatif lipid paneli ile PTDM gelişimi arasında anlamlı ilişki görülmemiş olup Sinangil ve ark. yaptığı kohort çalışmasında PTDM gelişen grupta lipid paneli (Total kolesterol, LDL, TG) anlamlı olarak yüksek görülmüştür (185). Cosio ve ark. yaptığı 1811 renal nakil alıcısını içeren retrospektif analizde, nakil öncesi yüksek trigliserid düzeylerinin PTDM gelişiminde güçlü bir etkisi olduğu gösterilmiştir (186). Porrini ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise özellikle takrolimus kullanan hastalarda nakil öncesi yüksek trigliserid düzeylerinin PTDM gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır (187). Çalışmamızda PTDM gelişme durumuna göre hastaların LDL, HDL düzeylerinde anlamlı fark görülmemiş olup trigliserid ve total kolesterol düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,040$). Bu farklılığın nedeni, PTDM tanısı alan hastaların diyetlerine dikkat etmeleri ve statin tedavisi almaları olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda PTDM'nin nakil sonrası gelişen önemli bir metabolik komplikasyon olduğu gösterilmiş olup risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınmasıyla greft ve hasta sağkalımında daha başarılı sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 202 renal nakil yapılan hasta incelendiğinde, PTDM gelişmeyen grubun yaş ortalaması 43,64 ($\pm 12,77$), en düşük yaş 18, en yüksek yaş 76, gelişen grubun yaş ortalaması 54,31 ($\pm 10,08$), en düşük yaş 26, en yüksek yaş 80 olarak izlendi ($p < 0,001$).
2. Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grupta nakil yaşı ortalaması $38,32 \pm 13,36$, gelişen grupta $46,14 \pm 11,12$ olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$).
3. Vericinin akrabalık durumuna bakıldığında PTDM gelişmeyen grubun %64,2'sinin vericisi akraba iken, gelişen grubun %17,2'sinin vericisi akraba olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p < 0,001$).
4. PTDM gelişmeyen grubun %12,8'i obez, gelişen grubun %28'i obez olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p = 0,012$).
5. Çalışmamızda PTDM gelişmeyen hastaların %6,9'u PKBH iken, gelişen hastaların %21,3'ü PKBH olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p = 0,038$).
6. Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde PTDM gelişme süresi 3,72 yıl, medyan değer 2,10 yıl olup, en erken 1 ay, en geç 18 yılda diyabet geliştiği görülmüştür.
7. Çalışmamızda PTDM gelişmeyen grubun %23'ünde hipomagnezemi saptanırken, gelişen grubun %61,3'ünde hipomagnezemi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).
8. PTDM gelişmeyen grupta preoperatif BGT hastaların %45'inde, gelişen grupta %82,8'inde mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p < 0,001$).
9. PTDM gelişmeyen grupta HbA1c düzeyi %5,7'nin üzerinde olan %16,8 hasta, gelişen grupta %68,3 hasta olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p < 0,001$).
10. Çalışmamızda her iki grubun lipid profilleri incelendiğinde LDL ve HDL düzeyleri PTDM gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. PTDM gelişmeyen grubun ortalama trigliserid düzeyleri $151,42 \pm 109,72$ mg/dL, ortalama total kolesterol düzeyleri $174,85 \pm 52,03$ mg/dL, gelişen grubun ortalama trigliserid düzeyleri

207,03±104,22 mg/dL, ortalama total kolesterol düzeyleri 189,93±48,92 mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0,001$, $p<0,040$).

Sonuç olarak çalışmamızda PTDM'nin nakil sonrası gelişen önemli bir metabolik komplikasyon olduğu gösterilmiş olup risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınmasıyla greft ve hasta sağkalımında daha başarılı sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J, Fangmann J, editors. Changes in quality of life after renal transplantation. Transplantation proceedings; 2005: Elsevier.
2. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(5):917-22.
3. Meier-Kriesche H-U, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney international*. 2000;58(3):1311-7.
4. Neylan JF, Sayegh MH, Coffman TM, Danovitch GM, Krensky AM, Strom TB, et al. The allocation of cadaver kidneys for transplantation in the United States: consensus and controversy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(10):2237-43.
5. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocrine reviews*. 2016;37(1):37-61.
6. Davidson JA, Wilkinson A, Transplantation IEPoN-ODa. New-onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes care*. 2004;27(3):805-12.
7. Gupta S, Pollack T, Fulkerson C, Schmidt K, Oakes DJ, Molitch ME, et al. Hyperglycemia in the posttransplant period: NODAT vs posttransplant diabetes mellitus. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(11):1314-9.
8. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *American journal of kidney diseases*. 2004;44(3):529-42.
9. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(3):172-88.
10. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011;54:1341-9.

11. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes care*. 2012;35(1):181-8.
12. Yalçın M, Yetkin İ. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022. 2022.
13. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
14. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, HERNandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines1. *Transplantation*. 2003;75(10):SS3-SS24.
15. Care D. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S61-70.
16. Galindo RJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Perioperative management of hyperglycemia and diabetes in cardiac surgery patients. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018;47(1):203-22.
17. Rossi G, Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Recenti progressi in medicina*. 2010;101(7-8):274-6.
18. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. *Textbook of Type*. 2003;2:1-12.
19. Organization WH. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
20. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37:S14-S80.
21. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement_1):S62-S9.
22. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement_1):S81-S90.
23. Atlas D. International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015;33:2.
24. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Experimental gerontology*. 2016;73:72-7.

25. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes. *Advances in therapy*. 2019;36:44-58.
26. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(11):743-54.
27. Diabetes IAO, Panel PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.
28. Davey RX. Gestational diabetes mellitus: a review from 2004. *Current Diabetes Reviews*. 2005;1(2):203-13.
29. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, Ross G, Callaway L, Porter C, et al. ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia. Modified June. 2014:1-8.
30. Simmons D, Rowan J, Reid R, Campbell N. Screening, diagnosis and services for women with gestational diabetes mellitus (GDM) in New Zealand: a technical report from the National GDM Technical Working Party. *NZ Med J*. 2008;121(1270):74-86.
31. Martin FIR, Vogue A, Dargaville R, Ericksen C, Oats J, Tippet C. The diagnosis of gestational diabetes. *Med J Aust*. 1991;155(10):112.
32. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2013;29(1):1-31.
33. Federation ID. IDF diabetes atlas 8th edition. International diabetes federation. 2017:905-11.
34. Uusitupa M, Niskanen L, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1993;36:1175-84.
35. Organization WH. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals: World Health Organization; 2016.
36. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity*. 2008;32(9):1431-7.

37. UK ICReM-eca. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56:60-9.
38. Meigs JB, Cupples LA, Wilson P. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.
39. Zimmermann E, Bjerregaard LG, Gamborg M, Vaag AA, Sørensen TI, Baker JL. Childhood body mass index and development of type 2 diabetes throughout adult life—A large-scale Danish cohort study. *Obesity*. 2017;25(5):965-71.
40. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;155(5):292-9.
41. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sieh W, Sundquist K. Physical fitness among Swedish military conscripts and long-term risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2016;164(9):577-84.
42. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, et al. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *New England Journal of Medicine*. 2018.
43. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2010;33(2):414-20.
44. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in US men. *Annals of internal medicine*. 2002;136(3):201-9.
45. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2019;381(6):520-30.
46. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw Hill; 2001.
47. Ismail H, Hanafiah M, SAADIAH S, MS S, YUNUS M. Control of glycosylated haemoglobin (HbA1c) among type 2 diabetes mellitus patients attending

an urban health clinic in Malaysia. *Medical Health and Science Journal*. 2011;9(5):58-65.

48. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A 1 chieve study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013;5:1-10.

49. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2015;33(2):97.

50. Lewis R. Diabetic emergencies: Part 1. Hypoglycaemia. *Accident and emergency nursing*. 1999;7(4):190-6.

51. Diana Sherifali R, Robyn L. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. *Can J Diabetes*. 2018;42:S6-S9.

52. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emergency Medicine Clinics*. 2014;32(2):437-52.

53. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(4):222-32.

54. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *Jama*. 2002;287(19):2511-8.

55. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335-43.

56. Turner R, Millns H, Neil H, Stratton I, Manley S, Matthews D, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj*. 1998;316(7134):823-8.

57. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(suppl_1):s84-s7.

58. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*. 2020;18(2):117-24.

59. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(12):2032-45.
60. Group* ALiDNT. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(5):370-9.
61. Keri KC, Samji NS, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2018;8(4):200-7.
62. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *European journal of pain*. 2005;9(5):543-54.
63. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical therapeutics*. 2018;40(6):828-49.
64. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
65. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
66. Committee ADAPP, Committee: ADAPP. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S144-S74.
67. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):1-19.
68. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The lancet*. 2013;382(9901):1329-40.

69. Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(12):3333-41.
70. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45(1):S5-S67.
71. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):921-9.
72. Heijmans R, Singh SS, Lieveise AG, Sijbrands EJ, van Hoek M. The effect of guideline revisions on vascular complications of type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019;10:2042018819875408.
73. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012;98(2):133-8.
74. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu: Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* 7th ed, Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd Şti. 2015:28-30.
75. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Cmaj*. 2009;180(4):385-97.
76. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL-D, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183:109118.
77. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *Bmj*. 2011;343.
78. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):224-32.

79. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. The physiological basis of insulin therapy in people with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;175:108839.
80. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli AS, Caraceni P, Marchesini G, et al. Nutrition in patients with type 2 diabetes: Present knowledge and remaining challenges. *Nutrients*. 2021;13(8):2748.
81. Evans M. The UK prospective diabetes study. *The Lancet*. 1998;352(9144):1932-3.
82. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A multicenter, controlled clinical trial. *Annals of internal medicine*. 1994;121(12):928-35.
83. Rosenfalck A, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen K, et al. Improved postprandial glycaemic controls with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta diabetologica*. 2000;37:41-6.
84. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2019;394(10208):1519-29.
85. Boehm B, Home P, Behrend C, Kamp N, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2002;19(5):393-9.
86. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S140-S57.
87. Feingold KR. Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for the treatment of type 2 diabetes. *Endotext* [Internet]. 2022.
88. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. Pharmaceutical drugs and natural therapeutic products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmaceuticals*. 2021;14(8):806.

89. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(2):133-43.
90. Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: the use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. *Endocrine practice*. 2021;27(6):505-37.
91. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
92. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22.
93. Qiu M, Zhao L-M, Zhan Z-L. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With SGLT2is: A Meta-Analysis Involving Nine Large Randomized Trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:743807.
94. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New england journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
95. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ, editors. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clinic Proceedings*; 2015: Elsevier.
96. Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-625.
97. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycemic control. *Clinical and Investigative medicine Medecine Clinique et Experimentale*. 1996;19(2):71-82.
98. Saleem F, Sharma A. NPH insulin. 2019.

99. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright Jr EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine reviews*. 2020;41(5):733-55.
100. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;157(5):336-47.
101. Control D, Group CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
102. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;8(45):iii, 1-57.
103. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, et al. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(1):100-8.
104. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes care*. 2013;36(9):2763-71.
105. Sharif A, Hecking M, De Vries A, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(9):1992-2000.
106. Matas AJ, Smith J, Skeans M, Thompson B, Gustafson S, Stewart D, et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: kidney. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(S2):1-34.
107. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: As Deleterious as Non-Transplant-Associated Diabetes?: 1. *Transplantation*. 1998;65(3):380-4.
108. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(9):1735-43.

109. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(5):590-8.
110. Winkelmayr WC, Chandraker A. Pottransplantation anemia: management and rationale. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Supplement 2):S49-S55.
111. Committee IE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1327-34.
112. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisæter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 2009;88(3):429-34.
113. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol J, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(6):1506-14.
114. Chakkera HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(9):1669-75.
115. Pham P-TT, Pham P-MT, Pham SV, Pham P-AT, Pham P-CT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2011:175-86.
116. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zadrazil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomedical Papers*. 2016;160(2):195-200.
117. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era--an analysis of risk factors. *Transplantation*. 1991;51(2):343-7.
118. Rodrigo E, Santos L, Piñera C, Ruiz San Millán JC, Quintela ME, Toyos C, et al. Prediction at first year of incident new-onset diabetes after kidney transplantation by risk prediction models. *Diabetes Care*. 2012;35(3):471-3.

119. Siraj E, Abacan C, Chinnappa P, Wojtowicz J, Braun W, editors. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. Transplantation proceedings; 2010: Elsevier.
120. 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 international*. 2001;59(2):732-7.
121. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(2):178-85.
122. Bloom RD, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplantation Reviews*. 2008;22(1):39-51.
123. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(5):1374-80.
124. Hjelmestaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004;47:1550-6.
125. Lehr H, Jao S, Waltzer W, Anaise D, Rapaport F, editors. Cytomegalovirus-induced diabetes mellitus in a renal allograft recipient. *Transplantation proceedings*; 1985.
126. Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Strologo LD, et al. Cytomegalovirus infection in pediatric renal transplantation and the impact of chemoprophylaxis with (val-) ganciclovir. *Transplantation*. 2016;100(4):862-70.
127. Pham P-CT, Pham P-MT, Pham SV, Miller JM, Pham P-TT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(2):366-73.
128. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(9):2140-9.

129. Mazzola BL, Vannini SD, Truttmann AC, von Vigier RO, Wermuth B, Ferrari P, et al. Long-term calcineurin inhibition and magnesium balance after renal transplantation. *Transplant international*. 2003;16(2):76-81.
130. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(6):1793-800.
131. Hjelmesæth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient AGE1. *Transplantation*. 1997;64(7):979-83.
132. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91(3):334-41.
133. Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, Van Suylen R-J, Van Hooff JP. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. 2002;74(12):1703-9.
134. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(4):583-95.
135. Chakkera HA, Mandarino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation*. 2013;95(5).
136. Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, Amendt P, Hoher B. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(6):867-71.
137. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abramowicz D, et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transplant international*. 2008;21(2):146-51.
138. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72(10):1655-61.

139. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(7):1411-8.
140. Bussiere C, Lakey J, Shapiro A, Korbitt G. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells. *Diabetologia*. 2006;49:2341-9.
141. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*. 2018;41(Supplement_1):S13-S27.
142. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(12):5189-98.
143. Eckardt K-U, Kasiske BL, Zeier MG. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:S1-S155.
144. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*. 2013;36(Suppl 1):S11.
145. Gomes V, Ferreira F, Guerra J, Bugalho MJ. New-onset diabetes after kidney transplantation: Incidence and associated factors. *World journal of diabetes*. 2018;9(7):132.
146. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(12 suppl 3):S291-S5.
147. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. POSTTRANSPLANT HYPERGLYCEMIA: Increased Incidence in Cyclosporine-Treated Renal Allograft Recipients “. *Transplantation*. 1989;47(2):278-81.
148. Diekmann F, Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(11):1876-82.
149. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2007;83(1):36-40.

150. Ducloux D, Motte G, Vautrin P, Bresson-Vautrin C, Rebibou J-M, Chalopin J-M. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1999;14(5):1244-6.
151. Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2013;229(3):227-32.
152. Hjelmsaeth J, Asberg A, Muller F, Hartmann A, Jenssen T. New-onset posttransplantation diabetes mellitus: insulin resistance or insulinopenia? Impact of immunosuppressive drugs, cytomegalovirus and hepatitis C virus infection. *Current diabetes reviews*. 2005;1(1):1-10.
153. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(3):495-505.
154. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation*. 2005;80(7):945-52.
155. Marcén R, Morales J, Del Castillo D, Campistol J, Serón D, Valdés F, et al., editors. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. *Transplantation proceedings*; 2006: Elsevier.
156. Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz G, Sallay P, Korner A, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatric transplantation*. 2008;12(6):643-9.
157. Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, Lentine KL, Takemoto SK, Bunnapradist S, et al. Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transplantation*. 2009;88(3):367.
158. Londero TM, Giaretta LS, Farenzena LP, Manfro RC, Canani LH, Lavinsky D, et al. Microvascular complications of posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients: a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(2):557-67.

159. Madziarska K, Weyde W, Krajewska M, Patrzalek D, Janczak D, Kuszczal M, et al. The increased risk of post-transplant diabetes mellitus in peritoneal dialysis-treated kidney allograft recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(4):1396-401.
160. Dipalma T, Fernández-Ruiz M, Praga M, Polanco N, González E, Gutiérrez-Solis E, et al. Pre-transplant dialysis modality does not influence short-or long-term outcome in kidney transplant recipients: analysis of paired kidneys from the same deceased donor. *Clinical transplantation*. 2016;30(9):1097-107.
161. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P. DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: Characteristics, Outcome, and Risk Factors: 1. *Transplantation*. 1996;61(10):1475-8.
162. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, Glidden DV, Mathias RS. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatric Nephrology*. 2002;17:1-5.
163. Cony D, Tuck M. Glucose and insulin metabolism in hypertension. *American journal of nephrology*. 1996;16(3):223-36.
164. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of β -blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation*. 2008;117(20):2706-15.
165. Ramezanzadeh E, Tirbakhsh A, Monfared A, Khosravi M, Lebadi M, Motamed B, et al. Post-transplantation diabetes mellitus after kidney transplantation and its related factors in Iranian patients: a retrospective single-center study. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2020;10(2):e14-e.
166. Sarafidis P, Bakris G. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Journal of the Association of Physicians*. 2006;99(7):431-6.
167. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362(9377):7-13.

168. Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;66(1):82-95.
169. Mazzola BL, Vannini SD, Truttmann AC, von Vigier RO, Wermuth B, Ferrari P, et al. Long-term calcineurin inhibition and magnesium balance after renal transplantation. *Transplant international*. 2003;16:76-81.
170. Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y, Van Biesen W, Peeters P, Vanholder R. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transplant international*. 2014;27(9):895-902.
171. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and acid-base disorders in the renal transplant recipient. *Frontiers in medicine*. 2018;5:261.
172. Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney international*. 2005;67(6):2415-21.
173. Rodrigo E, Santos L, Piñera C, Quintanar J, Ruiz J, Fernández-Fresnedo G, et al., editors. Early prediction of new-onset diabetes mellitus by fifth-day fasting plasma glucose, pulse pressure, and proteinuria. *Transplantation proceedings*; 2011: Elsevier.
174. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(6):2033-42.
175. Jayam J, Balakrishnan MA, Srinivasaprasad N, Sujit S, Fernando ME. Prevalence and risk factors for posttransplant diabetes mellitus: Data from government tertiary care center. *Indian Journal of Transplantation*. 2018;12(2):119-24.
176. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C, Barbet C, Chatelet V, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(8):1719-28.
177. Choe EY, Wang HJ, Kwon O, Cho Y, Huh KH, Kim MS, et al. HMG CoA reductase inhibitor treatment induces dysglycemia in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2014;97(4):419-25.

178. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013;36(5):1422-8.
179. Le Fur A, Fournier MC, Gillaizeau F, Masson D, Giral M, Cariou B, et al. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for PTDM after kidney transplantation. *Transplant International*. 2016;29(2):207-15.
180. George P, Pearson E, Witham M. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine*. 2012;29(8):e142-e50.
181. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3551-60.
182. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmæsæth J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(4):616-22.
183. Kumar S, Sanyal D, Das P, Bhattacharjee K, Rungta R. An observational prospective study to evaluate the preoperative risk factors of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation in a tertiary care centre in Eastern India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018;22(5):610.
184. Yoon KJ, Park JH, Kim DJ, Park SG, Lee JH, Kim JS, et al. 신장이식 후 당뇨병의 발생 시기에 따른 비교분석. *J Korean Soc Transplant*. 2009;23:149-53.
185. Sinangil A, Celik V, Barlas S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T, et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: single center experience. *nefrologia*. 2017;37(2):181-8.
186. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney international*. 2002;62(4):1440-6.
187. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin

inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation.
Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(4):1436-41.



8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/289

08.06.2023

Sayın Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Renal Nakil Sonrası Gelişen Diabetes Mellitus Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAİK 2023/179 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 07.06.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK /
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

8.2 Orijinallik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU			
%8	%7	%1	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr	%1	
	İnternet Kaynağı		
2	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080	%1	
	İnternet Kaynağı		
3	Submitted to Istanbul Gelisim University	<%1	
	Öğrenci Ödevi		
4	file.temd.org.tr	<%1	
	İnternet Kaynağı		
5	www.researchgate.net	<%1	
	İnternet Kaynağı		
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi	<%1	
	Öğrenci Ödevi		
7	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi	<%1	
	Öğrenci Ödevi		
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)	<%1	
	Öğrenci Ödevi		
9	acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080	<%1	
	İnternet Kaynağı		