

TRANSPLANT HASTALARINDA DİYABET YÖNETİMİ

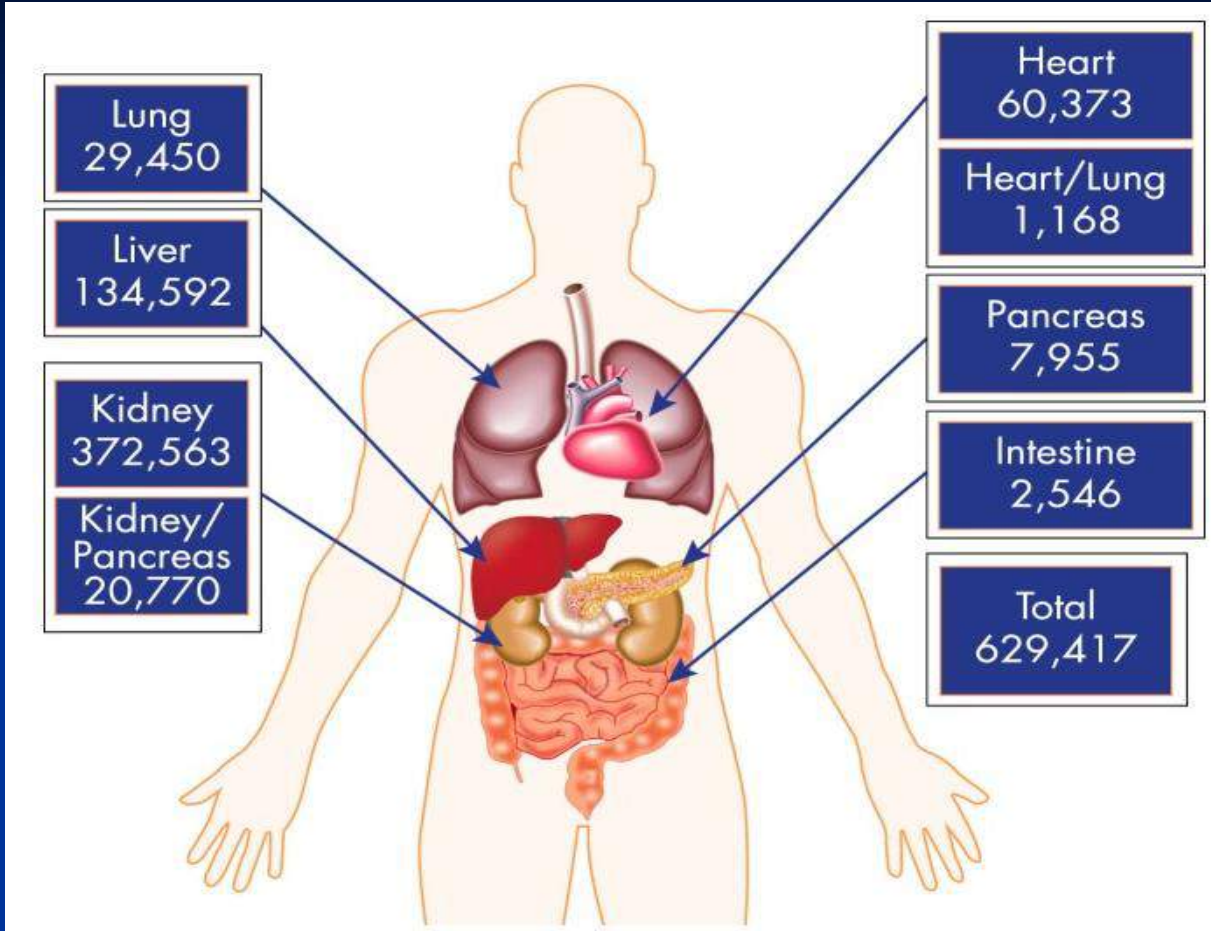


Prof. Dr. Ramazan Sarı

Sunum planı

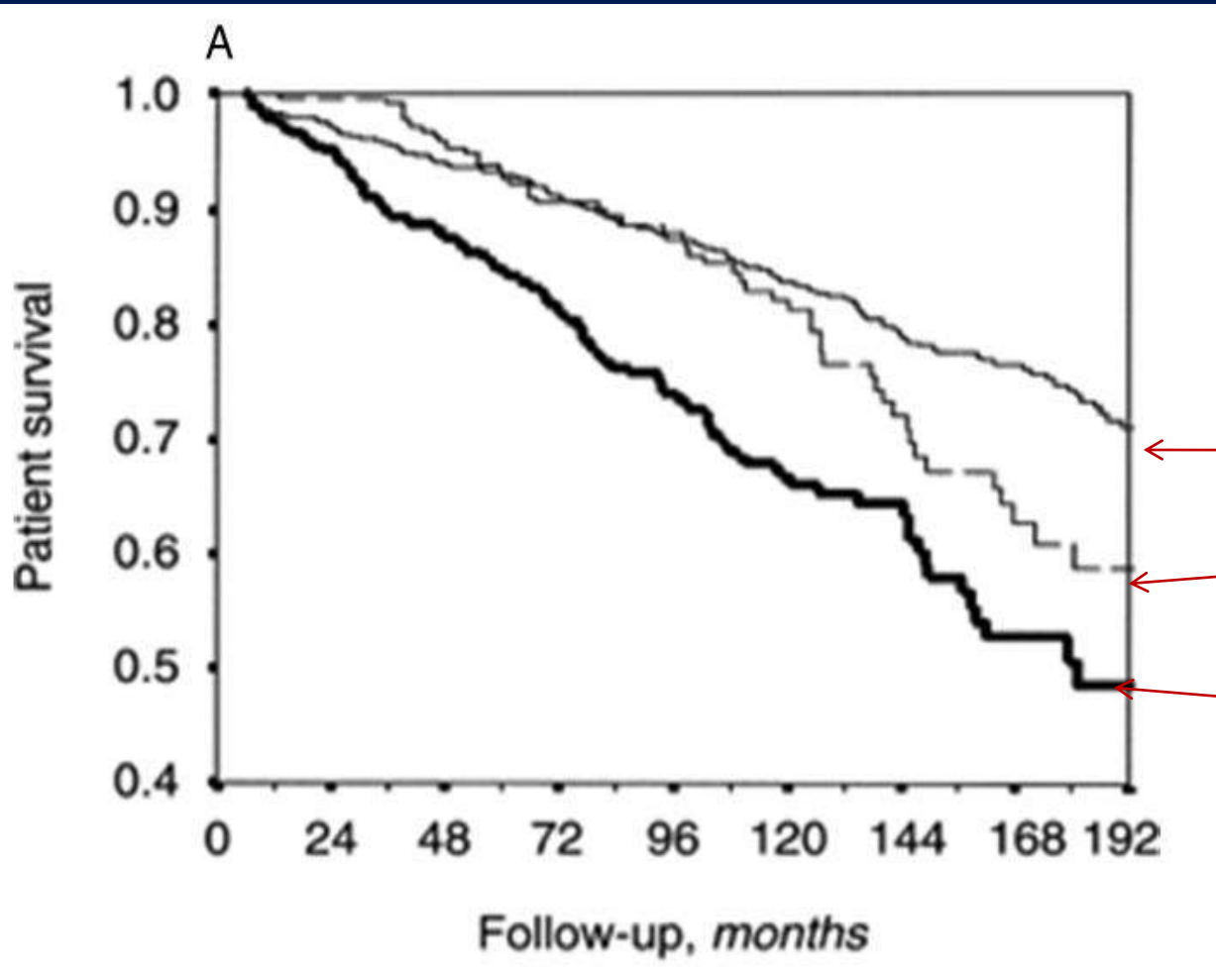
- Önemi
- Tanı kriterleri
- Sıklık
- Patogenez
- Risk faktörleri
- Tedavi, takip

1988-2015 yılları ABD'de solid organ nakli



**Türkiye'de 2015 yılında 7 bin 704 organ nakli
3 bin 203'ü böbrek nakli**

Tx yapılan hastalarda Diyabet neden önemli?



DM (-)

Posttx DM (+)

Pretx DM (+)

PTDM-neden önemli?

1. PTDM'de mikro-makrovasküler komplikasyon

Ortalama PTDM 4 yıl → %50'sinde nefropati

2. PTDM'lilerde ortalama yaşam beklentisi az

8.1 vs 11 yıl

3. PTDM artmış graft kaybı riski için prediktör

Graft yetmezlik riski 3.72 kat fazla

4. PTDM artmış enfeksiyon riski ile ilişkili

(%17 vs %57), ÜSE, Pnömoni, CMV

5. PTDM artmış KV olay riski ile ilişkili

KVH'lara bağlı ölümler 1.5-3 kat fazla

6. Ketoasidoz, hipoglisemi, hiperosmolarite, göz ve nörolojik komplikasyonlar yüksek

PTDM

tanımlama-tanı

- Önceden diyabetik olmayan hastalarda organ naklinden sonra gelişen DM
- Tanı kriterleri aynı
 - AKŞ ≥ 126 mg/dl
 - RKŞ ≥ 200 mg/dl, semptomatik hastalarda
 - OGTT ≥ 200 mg/dl (sensitivitesi yüksek, Altın standart, ADA-2017'de tercih edilmeli!!!)
 - A1c ≥ 6.5 (İlk 3 ay için önerilmez) !!!

Öğleden sonra RKŞ???

PTDM-nasıl taranmalı?

- İlk 4 hafta için haftada bir AKŞ
- 3., 6., 12. ayda AKŞ, A1c
- Sonrasında yıllık AKŞ, A1c

sıklık

- Bekleme listelerindeki hastalarda DM ortaya çıkma hızı → yıllık %6

- PTDM

- tanı

- 1.y

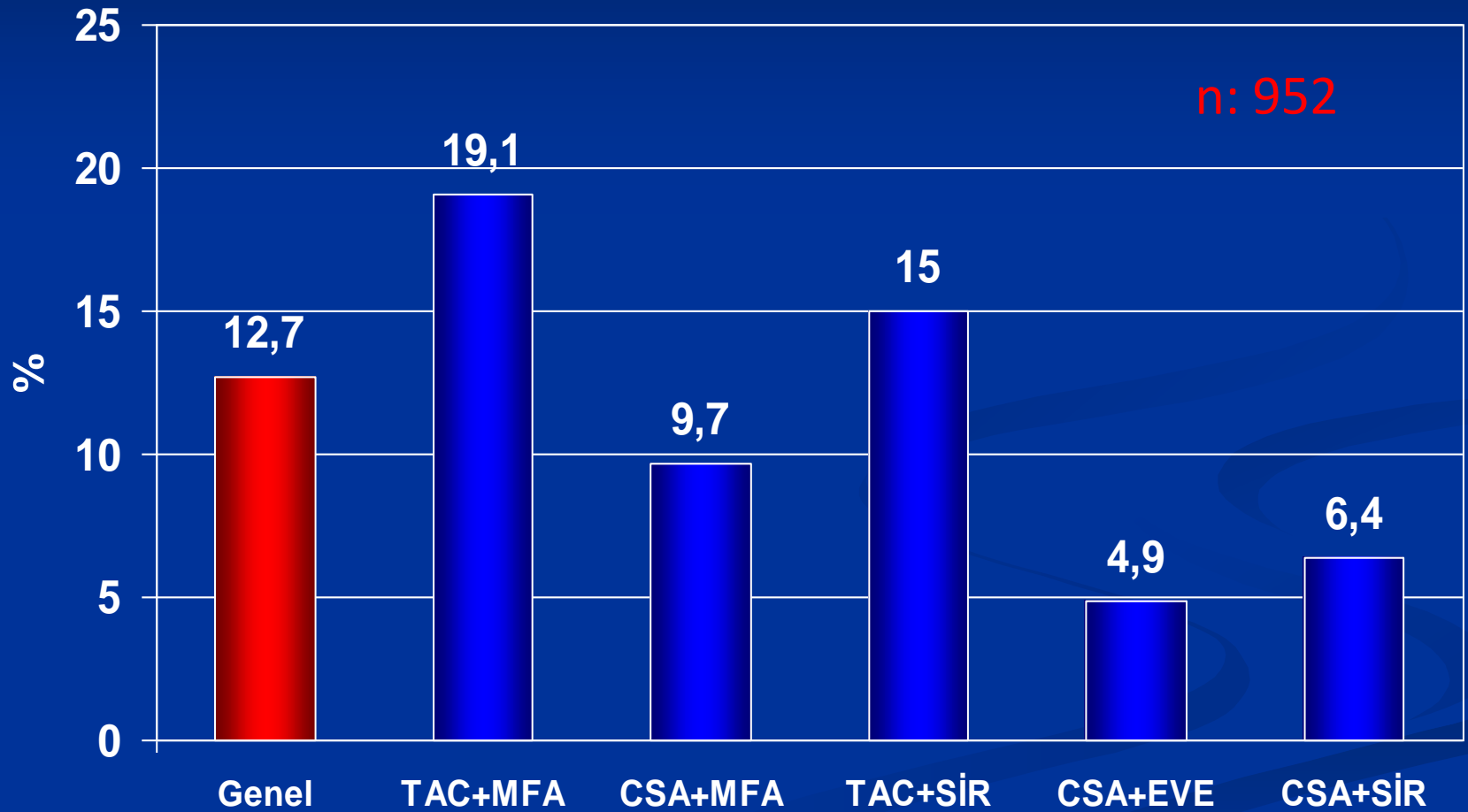
- İlk 1 y

- immünsupresif ilaç cinsi ile sıklık değişmekte

Incidence of PTDM as Described After 2003 International Consensus Guidelines (3)

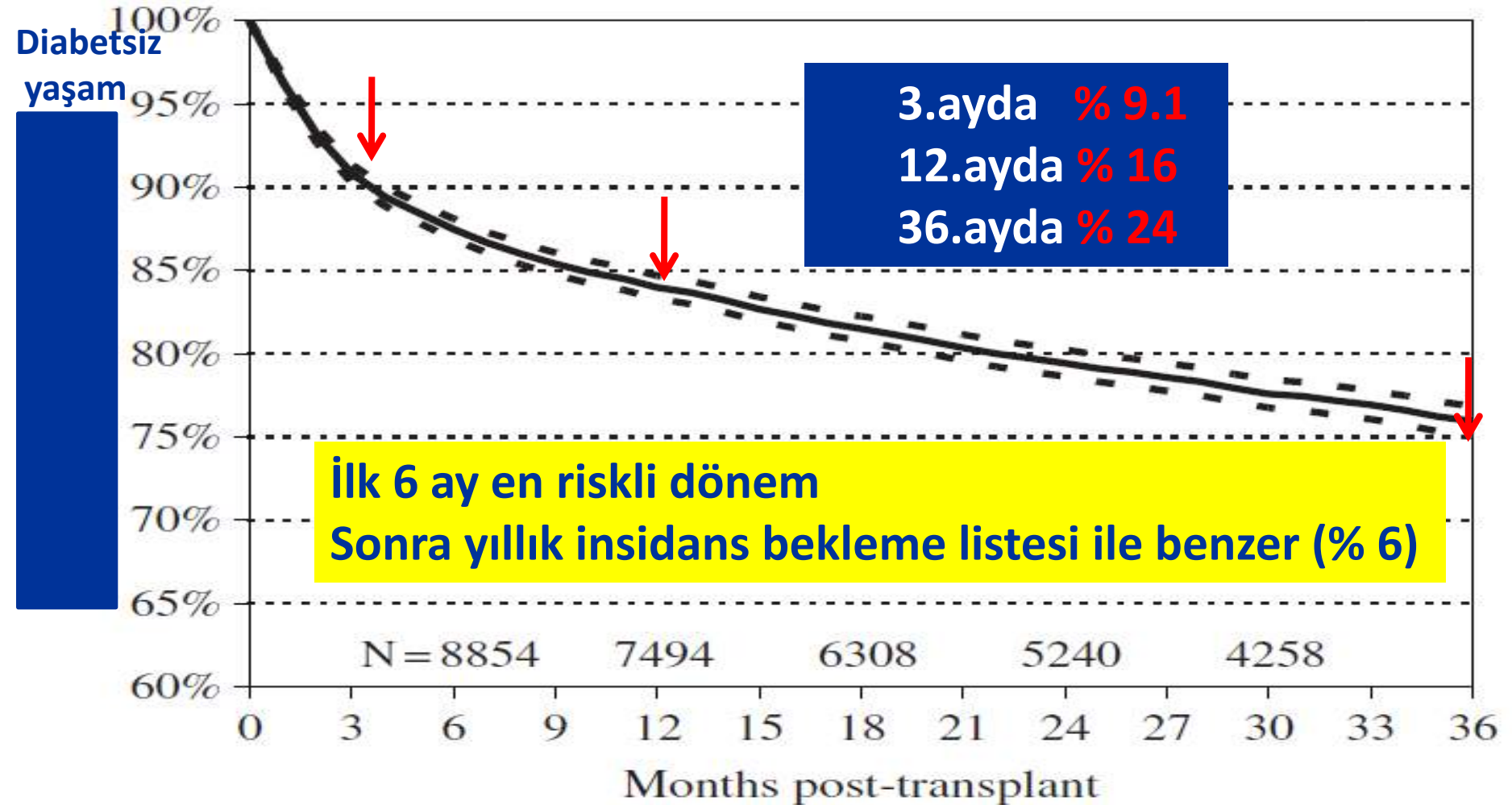
Type of Transplant	Incidence, %	Refs.
Kidney	10-74	9 , 13 , 15 , 43 , 126 , 211
Heart	11-38	212
Liver	7-30	213
Lung	32	165

PTDM; Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi Verisi

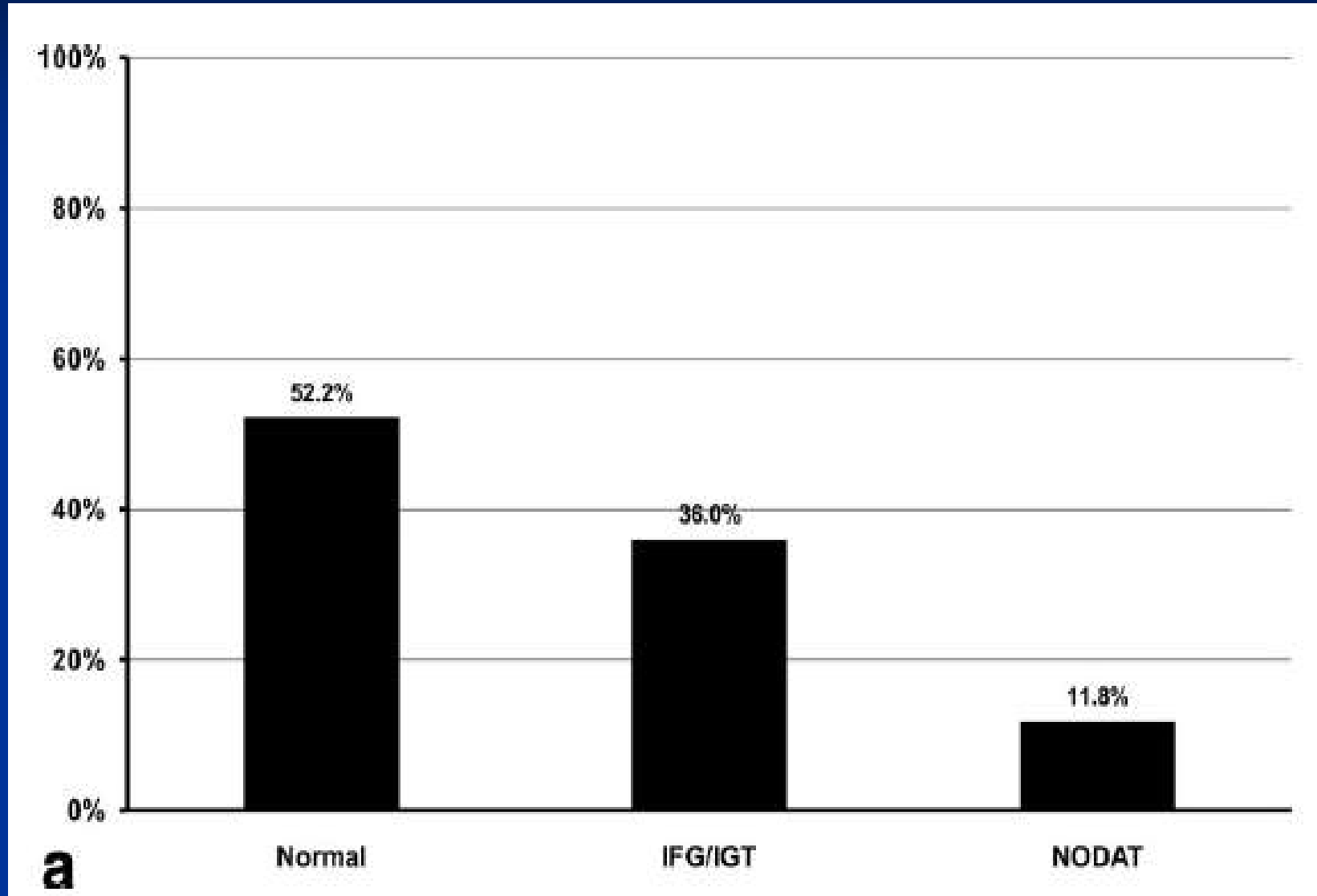


AKŞ \geq 126 ve RKŞ \geq 200 mg/dl

■ N=11,659 (1996-2000)

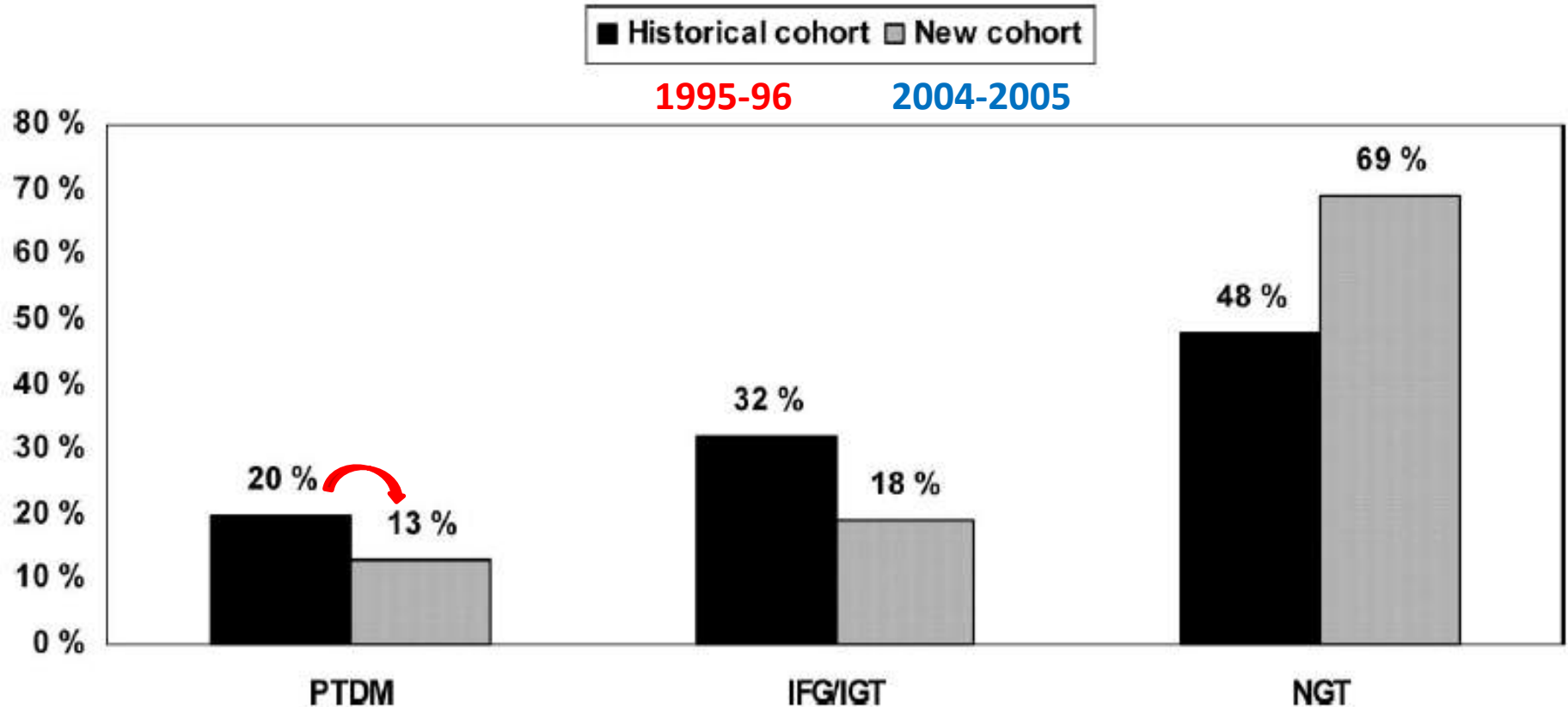


203 böbrek nakli hastası *10.hafta* tek sorun PTDM değil



Reduced Incidence of New-Onset Posttransplantation Diabetes Mellitus During the Last Decade

*Tone Gretland Valderhaug,^{1,2,8} Jøran Hjelmæsæth,^{1,3} Halvor Rollag,⁴ Torbjørn Leivestad,⁵ Jo Røislien,⁶
Trond Jensen,^{1,7} and Anders Hartmann¹*



1979'lar → % 46 PTDM

İmmünesupresif tedavide değişiklikler
Daha az rejeksiyon
Daha düşük steroid dozları ?

PTDM- PATOGENEZ

İnsülin direnci artışı

ve

insülin sekresyonu azalması

Ahmet T, 56 yaşı

- 15 yıldır PKBH
- 4 yıldır HD
- HT var
- VKİ:29 kg/m²
- AKŞ: 95 mg/dl
- Ablasında DM (+)
- Kadavradan nakil listesinde

Hastanın PTDM riski nedir?

PTDM için risk faktörleri nelerdir ?

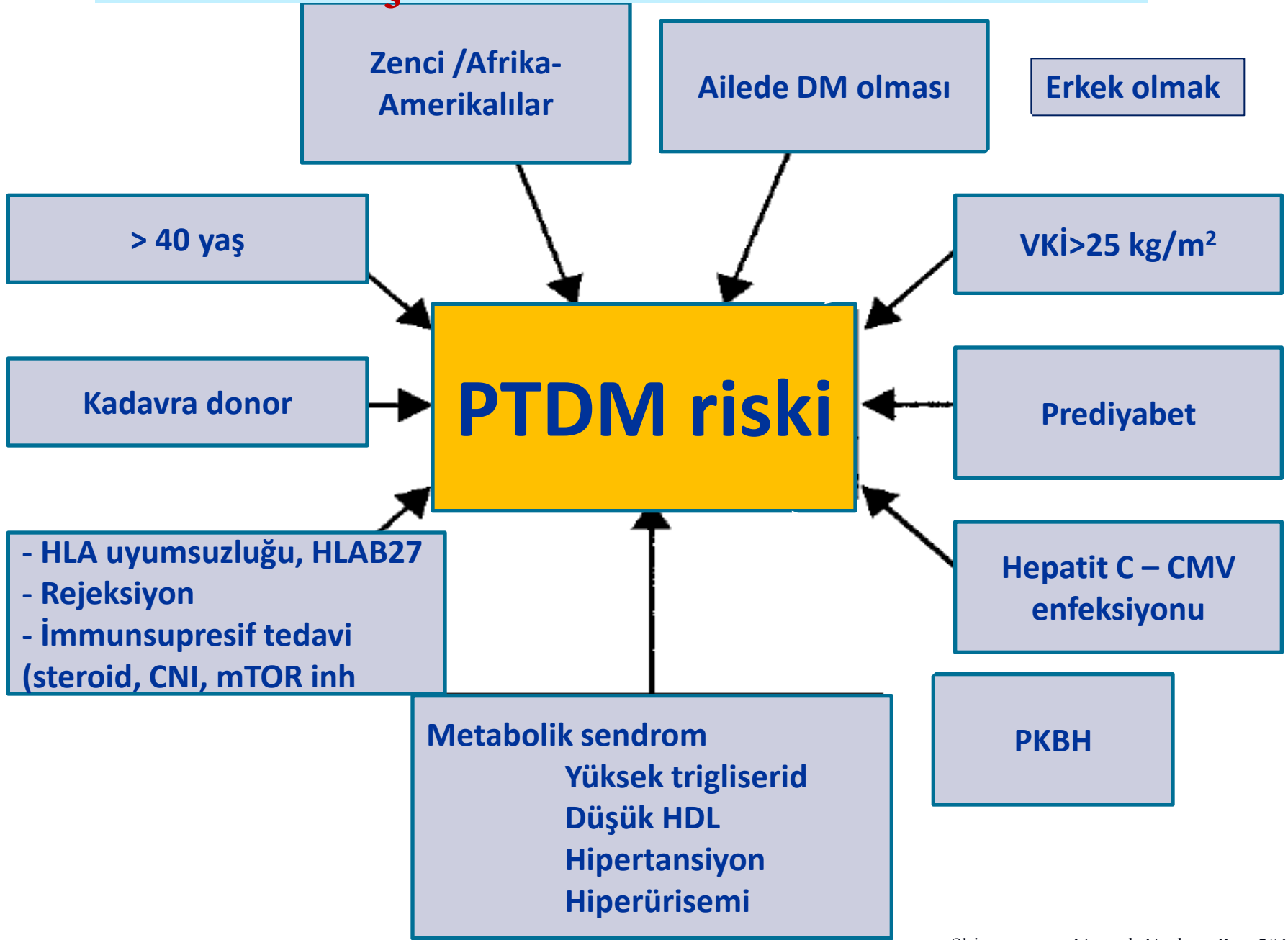


Table 1. Risk factors associated with NODAT.

Risk factor	Length of study	Type of study	Number of patients	RR/OR
Age over 45 years	1982-1999	Observational study	2,078	RR=2.90
Race - African American	1996-2003	Observational study	11,659	RR=1.68
Race - Hispanic	1996-2003	Observational study	11,659	RR=1.35
Obesity (>30kg/m ²)	1996-2003	Observational study	11,659	RR=1.73
Proteinuria (>1g/day)	1985-2006	Observational study	828	RR=2.04
Perioperative hyperglycemia	1999-2008	Observational study	377	RR=4.01
Polycystic kidney disease (AD)	1985-2000	Cohort study	270	RR=2.87
Hepatitis C infection	1980-2004	Systematic review	2,502	OR=3.97
CMV infection	1990-2014	Meta-analysis	1,389	OR=1.94
Steroids	2004-2009	Meta-analysis	25,837	OR=1.42
Tacrolimus versus cyclosporine	2004-2009	Meta-analysis	25,837	OR=1.25
Sirolimus	1995-2006	Observational study	20,124	RR=1.36

Ailede DM öyküsü (%14 vs %26)

CNI

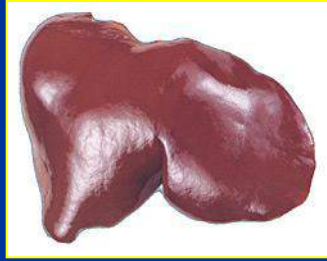
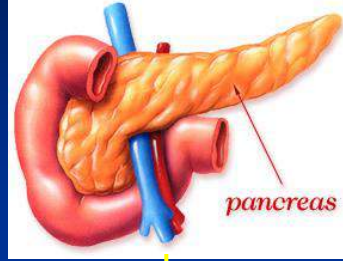
Tac

CyA

mTOR inhibitör
sirolimus

İnsülin sekresyon azalması

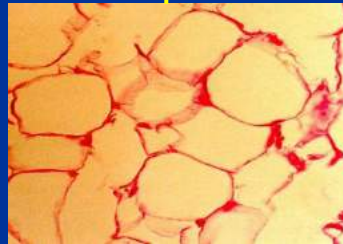
Anti-CD25 monoklonal ab
basiliximab



Hiperglisemi



Glukoneogenez artışı



IR artışı

Kilo alımı

Mikofenolat
mofetil
Azathoprine

Diyabetojenik
değil

Glukokortikoidler

PTDM- kortikosteroidler

- Dozla ilişkili (yüksek doz alanlarda %46)
 - Doz azaltılması ve kesilmesi ile daha az risk
- **Primer bozukluk** → insülin resistansı ile ilişkili
 1. İnsülin reseptör sayısı ve afinitesinin azalması
 2. Glukoz uptake azalması
 3. Glukoneogenez artışı
 4. Glikojenez azalması
- **Sekonder bozukluk** → İnsülin yapımının yetersizliği

PTDM-siklosporin

- Dozla ilişkili?
- Kısa süreli kullanımda reversible ?
- **Primer bozukluk:**
 - Adacık hc üzerine toksik,
 - Beta hücre volümü azalması
 - insülin sekresyon kapasitesinin azalması
- **Sekonder bozukluk** → İnsülin direnci

PTDM-tacrolimus

- Dozla-kullanım süresiyle ilişkili
- Kısa kullanımda reversible, uzun kullanım sonrasında irreversible
- İnsidans %10-40
- **Primer bozukluk:**
 - İnsülin sekresyon kapasitesinin azalması,
 - Beta hücre volümü azalması
 - Beta hücre stoplazmasında ödem, vakuolizasyon
- **Sekonder bozukluk**→İnsülin rezistansı

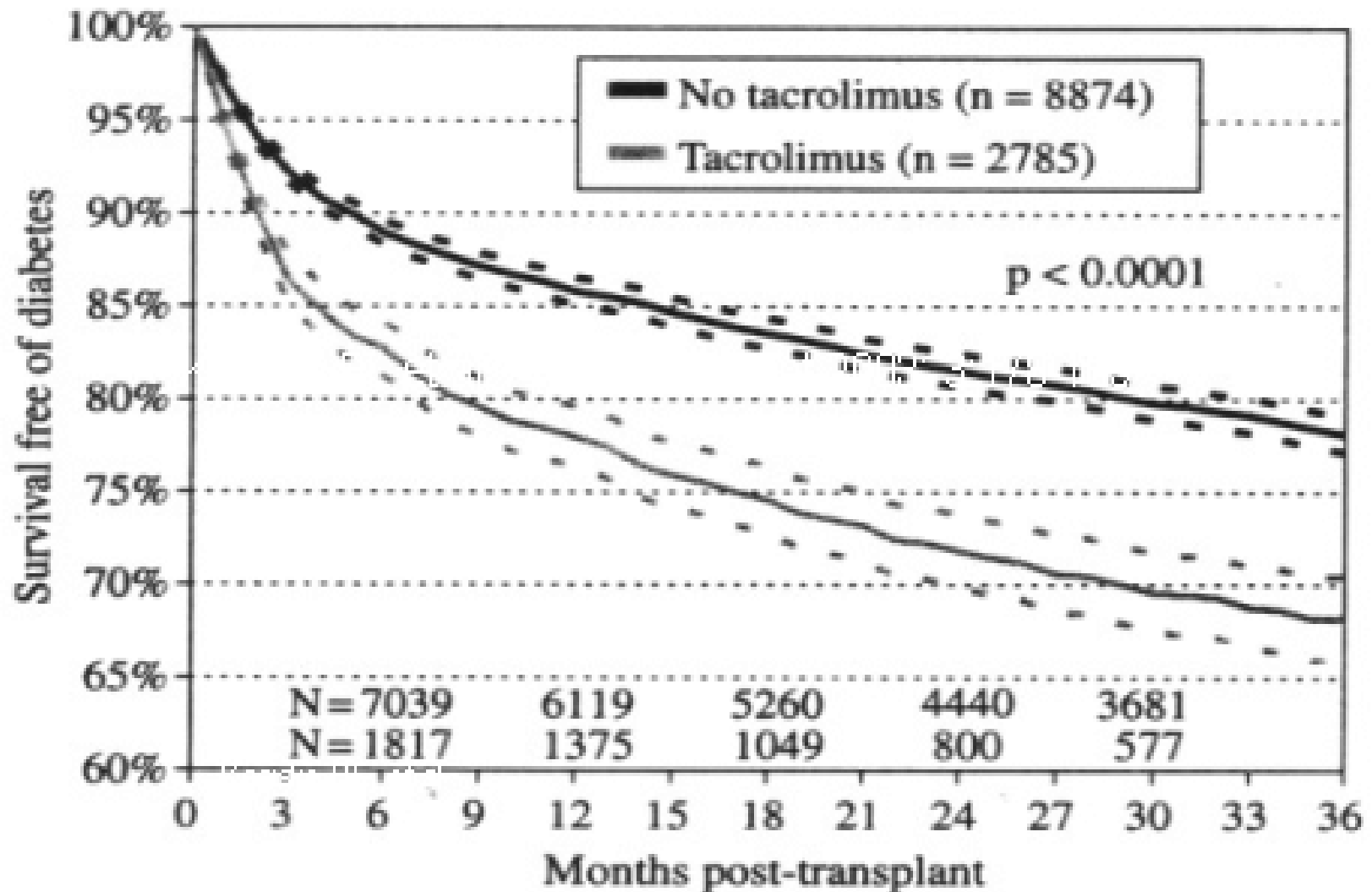
PTDM

Siklosporin vs tacrolimus

<u>Source</u>	<u>CsA (%)</u>	<u>FK (%)</u>	<u>Duration</u>
Pirsch et al	4.0	19.9	1 year
Mayer et al	2.2	8.3	1 year
Neylan et al	8.3	36.6	1 year
African-American			
Hispanic	5.6	29.4	
Caucasian	1.1	12.2	
Margrester et al	3.7	8.0	6 months
Sperschneider et al	2.0	4.5	6 months
Ahsan et al	6.5	8.7	2 years

Tx sonrası Diyabetsiz hasta oranları

Tacrolimus (+) vs (-)



PTDM-sirolimus(rapamycine)

- Hayvanlarda insülin sekresyonunun bozulması, beta hücre proliferasyonunun azalması
- Hipertrigliseridemi
- İnsülin direnci
- Tacrolimusa sirolimus eklenince PTDM riski artar

Anti-CD25 monoklonal antikorları

Basiliximab:

IL-2 reseptöre(CD25) karşı Ak

T helper supresyonu

İndüksiyon tedavisi için verilince

10 haftada PTDM, IFG, IGT artışı

mekanizma ? (insülin salgılanmasını azaltmakta?)



Belatacept



T hücre stimülasyon blokeri

PTDM ile ilgili bilgi çok az

Alemtuzumab

Monoklonal AK
CD52'ye bağlanarak etki

DM açısından daha masum



MMF (mycophenolate mofetil)

Azathioprine

“
**PTDM’a neden
olmaz !**

**Diğer ilaçların dozunun azaltılmasına olanak
sağlar → PTDM gelişme riskini azaltabilir**

Tacrolimus ve Siklosporin bazlı tedavi rejimlerinin renal tx hastalarında periferik insülin direncine etkileri

M.Tuncer, H.Altunbaş, A.Yavuz ve ark.

19 renal Tx hastası

CyA → Tac

Önce ve 2 ay sonra öglisemik klemp

M değerleri benzer

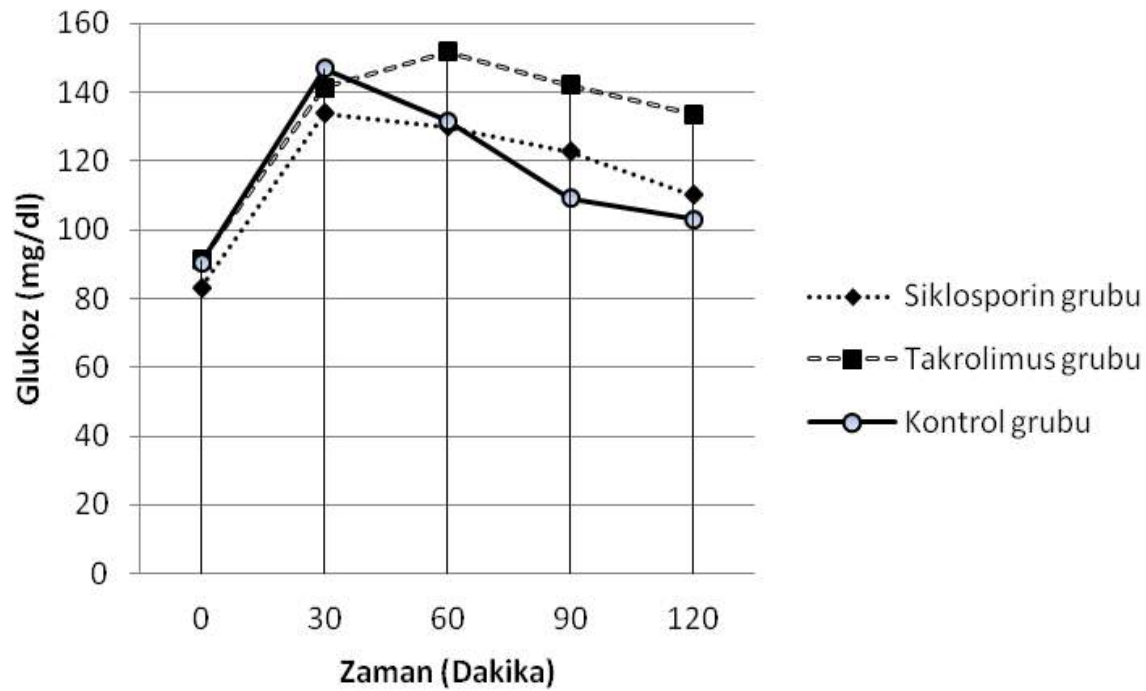
6.5 ± 0.7 vs 6.9 ± 0.7 mg/kg/dak, $p > 0.05$



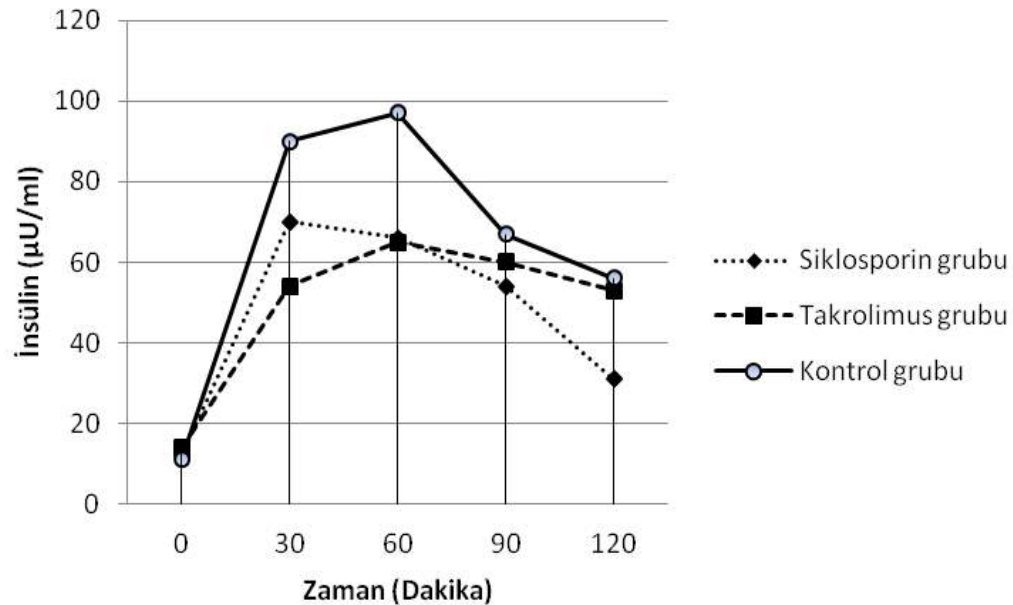
PTDM patogenezinde inkretin sistemin rolü olabilir mi?

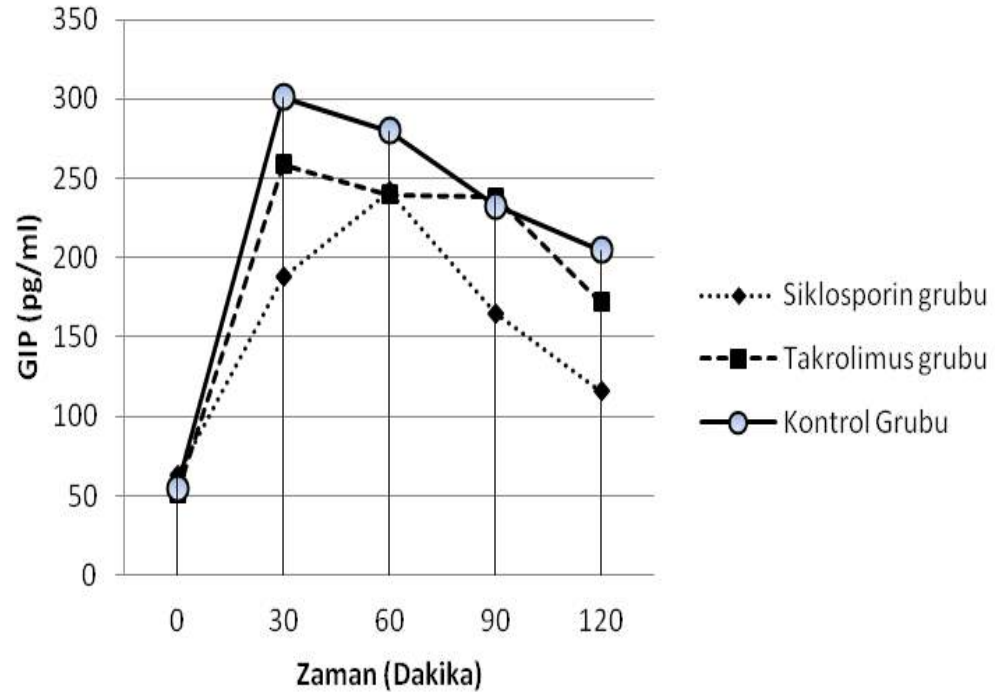
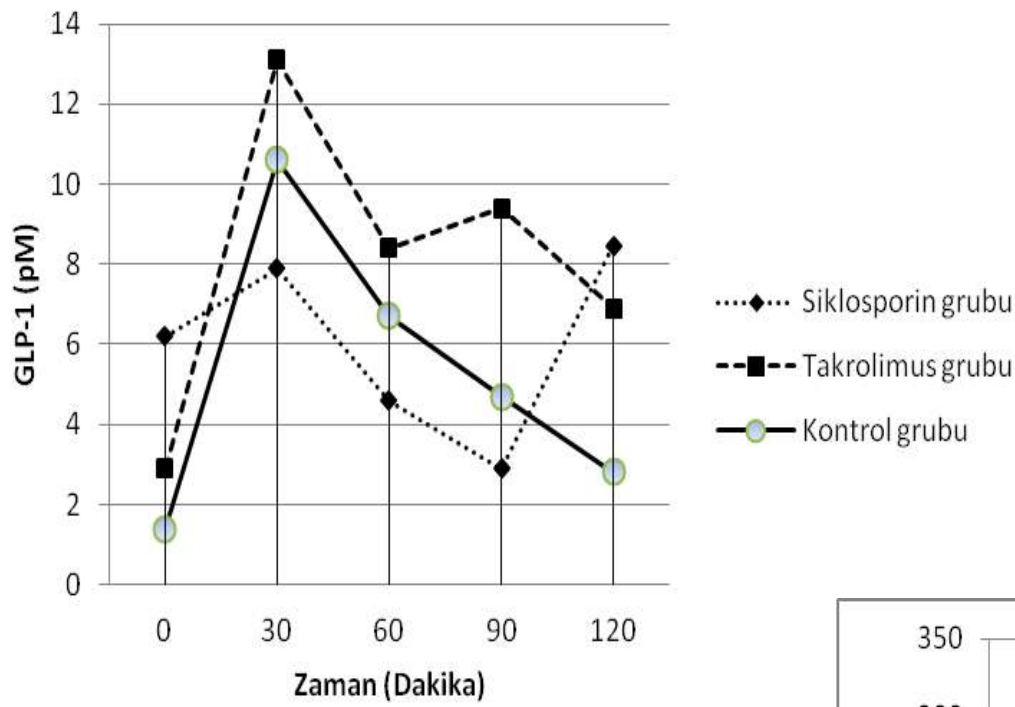
15 tane siklosporin + steroid alan renal tx'li hasta
15 tane tacrolimus + steroid alan renal tx'li hasta
15 sağlıklı gönüllü

(Sari R, baskıda)



Siklosporin ve Tacrolimus alanlarda eğri altında kalan alanlar benzer





Siklosporin ve tacrolimus alanlarda eğri altında kalan alanlar benzer

PTDM-TEDAVİ HEDEFLERİ

- Hastanede iken 110-140 mg/dl (max:180 mg/dl)
- Uzun dönem hedefleri genel diyabetiklerdeki gibi
 - Preprandial: 80-130 mg/dl
 - Yatma öncesi: 100-140 mg/dl
 - Postprandial: <180 mg/dl
- HbA1c <7% (ADA)
HbA1c:7-7.5 (KDIGO)
- İlk 1 yılda HbA1c tek başına iyi bir gösterge değil!

PTDM-non farmakolojik tedavi

- Diyabet eğitimi- KŞ ölçümü öğretilmeli
- Kilo kaybı
- Egzersiz
- Beslenme tedavisi

PTDM gelişenlerde immünsupresyon rejimlerinin modifikasyonu

Tac, CyA veya steroid → doz azaltma/kesme

Tac → CyA, MMF veya Aza

CyA → MMF veya Aza

mTOR inh (Sirolimus)'a geçiş önerilmemekte (IR riski)

Alemtuzumab ?

Steroid verilmemesi veya kesilmesi

30 RCT (5949 hasta)

Akut rejeksiyon daha fazla

Graft kaybı daha fazla

Steroidin tamamen kesilmesi yerine doz azaltılması
uygun

PTDM-Farmakolojik Tedavi

A1c > %6.5 ise

Uptodate >%7

antihiperglisemik ilaca başlanmalı

Ayşe A, 48 y

- 2 yıl önce kardeşinden renal Tx
- Nakil öncesinde DM yok
- Ailede DM yok
- VKİ:27 kg/m²
- Steroid 5 mg/gün, Tacrolimus
- AKŞ: 132 mg/dl
- Kreatinin: 0.9 mg/dl

- Öğleden sonra TKŞ: 245, A1c:7.6

Nonfarmakolojik tedavi- eğitim, TBT, egzersiz (hafif hiperglisemide)

2-3 ay
OAD monoterapi (hafif-orta şiddette hiperglisemide, <200 mg/dl)

2-3 ay
OAD kombinasyonu (hafif-orta şiddette hiperglisemide, <200 mg/dl)

2-3 ay
OAD + insülin (şiddetli hiperglisemide, >200 mg/dl)

Metabolik dekompanasyon
Semptomatik hiperglisemi
Ketozis
AKŞ > 200 mg/dl ise

insülin tedavisi

PTDM-Farmakolojik Tedavi

- İnsülin Sekretogokları (SU, glinid)
- İnsülin direncini azaltanlar (metformin, TZD)
- Alfa glukozidaz inh. (Acarboz, miglitol)
- DPP inhibitörleri
- GLP-1 reseptör agonistleri
- İnsülin
- Kombinasyon tedavileri
- İnsülin dışı tedaviler hafif-orta hiperglisemilerde (<200 mg/dl), insülin ise orta-şiddetli hiperglisemide kullanılabilir

Farklı oral ajanların rölatif etkinlikleri ile ilgili veriler az

PTDM-Farmakolojik Tedavi

İmmunsupressanlarla etkileşim

Böbrek-KC fonksiyonları

Osteoporoz

Yaş

Obezite vb göz önüne alınmalı

PTDM-Farmakolojik Tedavi

■ Metformin:

- Bazı otörler ilk seçenek olarak önermekte
- Stabil böbrek Tx'lilerde etkili ancak diğer Tx hastalarının çoğunda veri yok
- Kreatinin >1.4-1.5 mg/dl. GFR<30 ise ke.
- Akut hospitalizasyon, GFR düşüklüğü, KCFT yüksekliği, kontrast madde kullanımı sırasında, KKY'de kullanılmamalı

PTDM-Farmakolojik Tedavi

■ TZD:

- Küçük çalışmalarda böbrek tx'lilerde etkili ve güvenli
- Etkilerinin başlaması geç
- Kilo alımı, ödem, Kalp yetmez, KMY azalması, kırık riski
- Pioglitazon ile siklosporin aynı yolla metabolize edilir!
- Zorunlu kalmadıkça uzak durulmalı

PTDM-Farmakolojik Tedavi

■ SU ve Glinidler:

- Etkileri hızlı başlar
- İlk seçeneklerden biri (UpToDate önerisi, SU ile başlanması)
- GFR düşüklüğünde hipoglisemi riski !!!

■ Glinidler hafif renal yetmezlikte güvenli

- CyA → repaglinid düzeyi artışı → hipoglisemi riski

PTDM-Farmakolojik Tedavi

Akarboz:

Yeterli çalışma yok

İlaç etkileşimi çok az

MMF kullananlarda GIS ye fazla

GFR < 25 ise verilmemeli

1. ve 2. seçenek olarak önerilmemekte

PTDM-Farmakolojik Tedavi

GLP-1 reseptör agonistleri (Exenatide, liraglutide, lixisenatide):

Yeterli veri yok

Liraglutid tacrolimus konsanstrasyonunu etkilemez

Barsak motilitesini azaltarak immünsupressiflerin emilimini etkileyebilir

GFR<40 ise kullanılmamalı

PTDM-Farmakolojik Tedavi

DPP-4 inh. (sita, vilda, saxa, lina, allogliptin)

Böbrek Tx'li hastalarda küçük çalışmalar

**Renal TX'li PTDM'li hastalarda Sitagliptin ile ilgili iki çalışmada → 1 ve 2. faz insülin sekresyonunu artmış
Özellikle siklosporin kullananlarda QT uzaması**

Saxagliptinde bu yan etki yok

Vildagliptin HbA1c ve TKŞ daha iyi

Linagliptin dışındakilerde GFR'ye göre doz ayarlanmalı

SGLT-2 inh. (Dapa, Cana, Empagliflozin)

Veri yok

GÜS enfeksiyon riski, volum açığı, hipotansiyon,
DKA riski

şimdilik kullanmamalı

Ayşe A, 48 y

- 2 yıl önce kardeşinden renal Tx
- Nakil öncesinde DM yok
- Ailede DM yok
- VKİ:27 kg/m²
- Steroid 5 mg/gün, Tacrolimus
- AKŞ: 132 mg/dl
- Kreatinin: 0.9 mg/dl

- Öğleden sonra TKŞ: 245, A1c:7.6

- **Metformin**
- **SU-repaglinide**
- **NPH**

Metformin 2x1 gr başlandı

Mustafa S, 38 y

- 2013'de renal Tx
- Nakil öncesinde DM yok
- Ailede DM yok
- VKİ:27 kg/m²
- Steroid 5 mg/gün, Tacrolimus+everolimus
- AKŞ: 540 mg/dl
- Kreatinin: 2 mg/dl
- C-peptid: 1.98 ng/ml (1.1-4.4)

- A1c:14.3

İnsülin ne zaman ?



Glukoz >200 mg/dl
Semptomatik hiperglisemi
Metabolik dekompanseasyon
Ketozis

OAD kullanımı mümkün olmayanlarda
OAD ile KŞ regülasyonu sağlanamayanlarda

PTDM-İNSÜLİN TEDAVİSİ

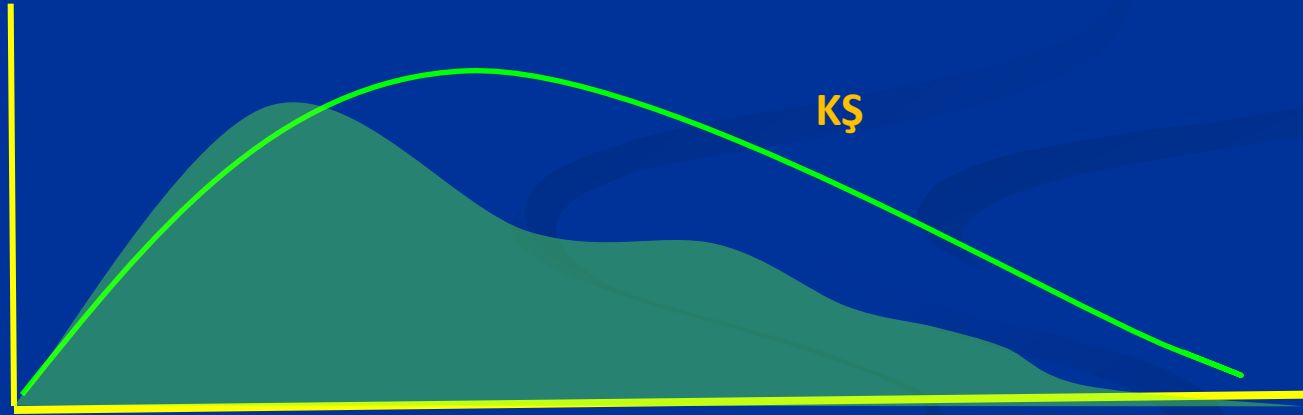
- Tek doz NPH
- Karışım klasik-karışım analog insülinler sabah yada sabah-akşam
- Sabah Bazal + öğün öncesi kısa etkili insülin
- Akşam büyük dozlardan kaçınılmalı

İnsülin



Düşük doz steroid → öğleden sonra/erken akşam KŞ artışı

NPH uygun



OAD + insülin

Metformin + insülin

Glinid + insülin

SÜ + insülin

İnsülin → genellikle sabah NPH (Detemir?)



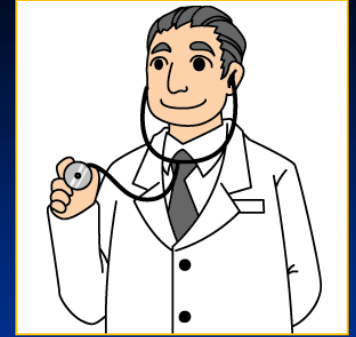
Mustafa S, 38 y

- 2013'de renal Tx
- Nakil öncesinde DM yok
- Ailede DM yok
- VKİ:27 kg/m²
- Steroid 5 mg/gün, Tacrolimus+everolimus
- AKŞ: 540 mg/dl
- Kreatinin: 2 mg/dl
- C-peptid: 1.98 ng/ml (1.1-4.4)

- A1c:14.3

- Hastaneye yatış
- İnsülin infüzyonu
- Detemir 34 ü, aspart (12/18/12 Ü)

PTDM'lu hastanın takibi



Her 3 ayda HbA1c

Yıllık açlık lipid profili

KB takibi (her vizitte)

Düzenli oftalmolojik muayene

Düzenli ayak bakımı/nöropati

Albuminüri taraması

Senaryo 1:

Bilinen Diyabetik yada TX sonrası erken dönemde PTDM gelişenlerde; Çoğunlukla YBÜ takibi

Yüksek doz immünsüpressif, ağrı, stres nedeniyle KŞ yüksekliği

İnsülin infüzyonu

Sıkı KŞ monitorizasyonu (1-2 saatte bir)

Hedef KŞ: 140-180 mg/dl (daha düşük KŞ düzeylerinde hipoglisemi ve rejeksiyon riski yüksek)

Yoğun bakım dışındaki servislerde yemek öncesi KŞ <140 mg/dl, RKŞ <180 mg/dl

Senaryo 2:

**Önceden Diyabetik olan ya da PTDM
Tx sonrası 1. hafta;**

**Gıda alımı artar, steroid dozu azaltılır, renal fonksiyonlar
hızla düzelir**

**Oral alım başlayınca insülin infüzyonundan çoklu sc
insülin tedavisine geçiş (günlük infüzyon dozuna göre
doz ayarlaması)**

**Sıkı KŞ monitorizasyonu (4-8 noktalı), günlük insülin
dozu ayarlanması**

Senaryo 3;

Akut rejeksiyon için yüksek doz steroid kullanımı;

**İnsülin ihtiyacı artar,
Renal fonksiyonlarda dalgalanma;**

**İnsülin infüzyonu, çoklu insülin enjeksiyonu yada
NPH;**

Sıkı KŞ monitorizasyonu

Sonuç olarak

Yaşam beklentisi artmakta

DM sıklığı artmakta

Tx yaygınlaşmakta

PTDM daha da artacak

Sonuç olarak

Yaşam beklentisi artmakta

DM sıklığı artmakta

Tx yaygınlaşmakta

PTDM daha da artacak

Daha fazla işbirliği



**“Büyük İşler, Mühim Teşebbüsler; ancak,
Müşterek Mesa-i ile Kabil-i Temindir”-1925**