

# Siklosporinin Diabetojenik Etkisi

DIABETOGENIC EFFECT OF CYCLOSPORINE A

Doç.Dr. Faruk GÖNENÇ, Dr. İzak DALVA, Dr. Zeki GÜNEŞ,  
Dr. Erdem AKBAY, Dr.Klara DALVA, Doç.Dr. SeLahaüin ÇETİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodializ Transplantasyon Ünitesi ve İmmünoloji Laboratuvarı, ANKARA

## ÖZET

Azothioprine (Aza) ve prednisolone (pred) uygulanan 38 nondiabetik transplant de, Siklosporin A (CyA) Azathioprine (Aza) prednisolonla üçlü immunosupresif tedavi gören 22 nondiabetik renal transplant, posttransplant diabetes mellitus (PTDM) insidansı yönünden karşılaştırılmıştır. PTDM birinci grup hastalarda beş yıllık takipte oluşmazken, ikinci grup 3 hastada ilk bir ay içinde gelişmiştir (%13).

PTDM gelişen hastalar başlangıçta glukoz regülasyonu için insuline ihtiyaç göstermişler daha sonra iki hastada oral antidiabetikler regülasyonu için yeterli olmuştur. Yaşlı, şişman renal transplantlarda PTDM insidansı yüksek olup ( $p < 0.05$ ) bu hastalardaki CyA kan düzeyleri immunosupresif protokolda belirlenen miktarlarda idi. CyA dozu düşürülmesi ile kan şekeri kolayca kontrol altına alınmıştır. PTDM gelişmesi, CyA'nın pankreatik insülin salınımını azaltmasına ve insidene karşı oluşturduğu periferik rezistansa bağlıdır.

Sonuç olarak CyA uygulanan renal transplant hastalarda CyA'nın pankreas üzerine toksik etkisi oluşmaktadır. Özellikle yaşlılık, şişmanlık gibi risk faktörüne sahip renal transplantların takibinde, ilk aylarda CyA'nın pankreatotoksik etkisini ortaya koymak bakımından, glukoz tolerans testinde yapılmasını bu hastalara daha düşük doz CyA içeren immunosupresif tedavi protokolü uygulanmasının yararlı olacağı kâmsındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Siklosporin A, Renal transplantasyon, Diabetes mellitus

T Klin Araştırma 1991;9:439-442

Geliş Tarihi: 13.5.1991

Kabul Tarihi: 13.7.1991

Yazışma Adresi: Dr. İzak Dalva  
TYİİ Üroloji Kliniği,  
ANKARA

Türk J Resc Med Sci 1991, 9

## SUMMARY

The incidence of posttransplant diabetes mellitus (PTDM) was compared in two groups of renal transplant recipients; nondiabetic patients who received azothioprine (AZA) plus prednisolone (h-38) and cyclosporin (CyA) plus azothioprine (AZA) plus prednisolone (P) (n=22). PTDM developed in none of the former group and in three of tripple immunosuppression group (% 13).

PTDM usually occurred within one month of transplantation and 2 of 3 patients who intially required insulin are still dependant upon oral hypoglycemic agents. The incidence of PTDM is greater in recipients older and heavier ( $p < 0.05$ ). CyA levels tended to be higher in diabetic patients. When CyA dosage reduced diabetes mellitus controlled easily. CyA administration produces abnormal homeostasis by reducing pancreatic insulin release in addition inducing peripheral insulin resistance.

We suggest that the measurement of glucose tolerance as a sensitive parameter of CyA toxicity should be included in the monitoring of grafted patients under CyA treatment. Older and obese patients must be included in low dose CyA regimens as possible.

**Key Words:** Cyclosporine A, Renal transplantation, Diabetes mellitus

Türk J Resc Med Sci 1991;9:439-443

CyA'nın immunosupresif özellikleri Borel tarafından tanımlanmış olup (1), 1980'den sonra klinik transplantasyonda geniş uygulama alanı bulmuştur (2). Klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan CyA-

'nın doz ve kullanım süresine bağlı olarak hepatotoksik, nefrotoksik ve diğer bazı yan etkilerinin ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu nedenle CyA kullanılan hastalarda kandaki düzey takibi oldukça önemlidir. Kohan ve arkadaşları CyA'nın karaciğer ve pankreasta akümüle olduğunu göstermiştir (3).

Üçlü immunosupresif tedavi (CyA + A Z A + Pred) uygulamasında kortikosteroid miktarı konvansiyonel tedaviye göre az olmasına rağmen bazı vakalarda diabetes mellitus (DM) oluşmakta ancak CyA dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile düzeltilebilmektedir (4). CyA'nın pankreatik beta hücrelerde insülin sentezini azalttığı, sekretuar stimülasyona daha düşük yanıt verilmesine neden olduğu bildirilmektedir (5). Biz bu çalışmada konvansiyonel immunosupresyon (A Z A + Prdc) ile üçlü immunosupresyon (CyA + A Z A + pred) uyguladığımız hastaları diabetes mellitus insidansı yönünden karşılaştırdık ve bulgularımızı literatür ışığında değerlendirmeye çalıştık.

## MATERYAL VE METOD

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodializ ve Transplantasyon ünitelerinde yapılan canlı donör renal tansplantasyonlardan 38 ine konvansiyonel immunosupresyon (A Z A + Pred.) 22'sine de üçlü immunosupresyon (CyA + Aza + Pred) uyguladık. Hastalarda preoperatif devrede yapılan tetkiklerde kan glukoz düzeyi normal olması ve diabetes mellitusu düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmaması nedeniyle glukoz tolerans testi rutin bulguya rastlanmaması nedeniyle glukoz tolerans testi rutin olarak yapılmamıştır.

Birinci gruptaki hastalara Azothiopirin 5mg/kg prednisolon ise 2mg/kg/gün olarak uygulanmıştır. Üçlü immnosupresif uygulanan hastalara ise CyA transplantasyondan 2 gün önce 8mg/kg/gün dozda başlanmış ve bu dozda postop bir hafta devam edilmiştir. Daha sonra' ise kan düzeyi 300ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapılmıştır. Azathioprine 2mg/kg, prednisolon ise 1mg/kg/gün dozda başlanmıştır. PTDM gelişen hastalarda, CyA dozu ve kan düzeyi ile kan şekeri seviyesi karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırma t testi ile yapılmış  $p < 0.005$  anlamlı kabul edilmiştir.

## SONUÇLAR

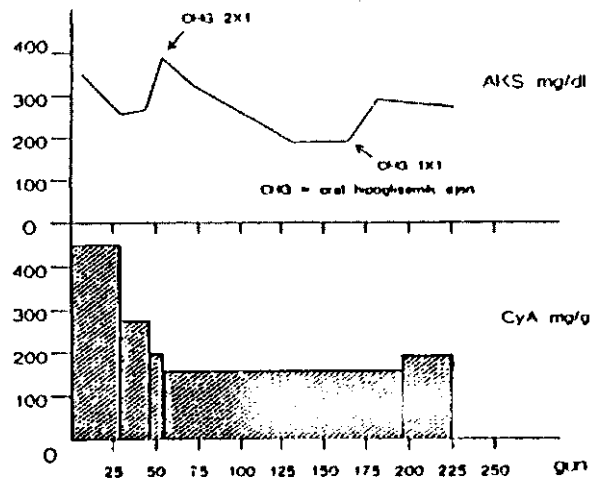
Konvansiyonel immunosupresyon uygulanan 38 hastanın 30'u erkek 8'i kadın olup yaş ortalaması

32 + 9.64 idi. Ağırlık ise 56.6 + 9.65 kg bulunmuştur. (Tablo1) Üçlü immunosupresyon uygulanan 22 hastanın 15'i erkek 7'si kadın idi. Yaş ortalaması 29.9.51 ağırlık ise 54.68 + 10.70kg bulunmuştur. (Tablo 1) Her iki grup arasında cins dağılımı ile yaş ve ağırlık bakımından fark saptanmamıştır, ( $p < 0.05$ )

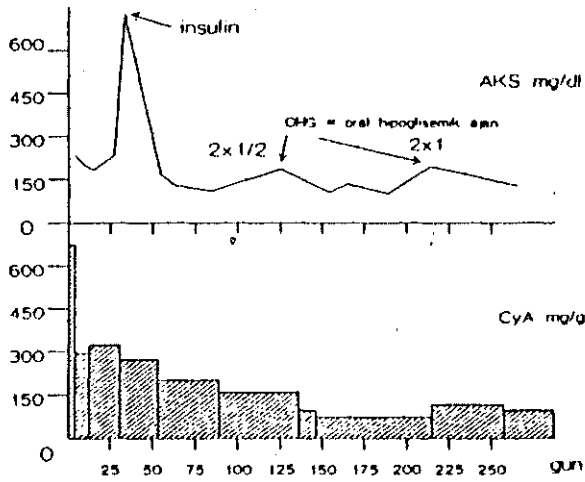
Üçlü immunosupresyon uygulanam hastalardan 3 ünde transplantasyondan sırası ile 31,18 ve 29 gün, ortalama 26 gün sonra hiperglisemi ve glikozun ortaya çıkmıştır. Bu hastaların yaşları 53,44,47; ağırlıkları 70,67 ve 76 olup grup ortalamasından yüksekliği ( $p < 0.05$ ). İki hastaya insülin birine de oral hipoglisemik ajan başlanmıştır. Medikal tedavi hipoglisemiyi kontrol altına almak için yeterli olmamış (Şekil1,2) ancak CyA dozu azaltılınca kan şekeri normal düzeyde tutulabilmiştir. CyA günlük dozları ile AKŞ düzeyleri zaman AKŞ kolayca kontrol altına alındı. (Şekil1,2) Bir hastamız kontrole gelmediği için takip edilememiştir. Diğer iki hastamız ise bir yıla yakın süredir kontrolümüz altındadır. Halen hipoglisemik ajan almakta olup kan şekeri düzeyi normal sınırlardadır. Graft foksionları da normal düzeydedir.

Tablo 1. Hastaların karakteristikleri

	Aza + Pred	CyA + Aza + Pred
Sayı	38	22
Diabetes mellitus	—	3(%13)
Yaş Ortalaması	32 + 9.64	29+9.51
Ağırlık (kg)	56.6 + 9.64	54.6+10.7
Diabetiklerin yaş ortalaması	—	49 + 3.46
Diabetiklerin ağırlığı	—	71 +2.65



Şekil 1. Hastanın CyA dozu ile AKŞ arasındaki ilişki



Şekil 2. 2 Hastanın CyA dozu ile AKŞ arasındaki ilişki.

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus, genellikle immunosupresif tedavinin komplikasyonu olarak bilinir ve steroidin oluşturduğu diabetes mellitus (SODM) olarak kabul edilir. SODM, genellikle renal transplantasyondan 3 ay sonra ortaya çıkar ve %6 oranında meydana gelir (6,7). Steroidler, periferik dokuda insulin reseptör ve altinitiesinde azalma meydana getirir. Uygulanan steroidlerle, insulin periferik dokuda glukoz tutuluşuna ve metabolizmasında bozulmaya neden olur bunun sonucu olarak da SODM nin meydana geldiği sanılmaktadır. Çalışmamızda konvansiyonel immunosupresif uygulanan hastalarda diabetes mellitus meydana gelmemiş, daha düşük doz prednisolon kullanılan üçlü immunosupresif alan hastalarda %13 oranında diabetes mellitus saptanmıştır. Siklosporinin hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerinin yanısıra pankreatotoksik etkisinde mevcudiyeti varsayılmaktadır. İlk defa Gonnarson ve ark., CyA kullanan hastalarda hiperglisemi oluşabileceğini göstermiş, CyA ya bağlı hiperglisemi CyA nın dozunun azaltılması ya da kesilmesi ile ortadan kaybolmuştur (9). CyA sistemik uygulandığında; karaciğerden glukoz üretim ve salınımını bozduğu, periferik target organlarda insulin etkisini önlediği ayrıca hipofiz-adrenal aksını stimüle ederek daha fazla kortikosteroid salınmasına neden olduğu (10) bildirilmiştir. Fakat PTDM fizyopatolojisinde en önemli faktör CyA nın pankreatotoksik etkisidir. Chaudras ve Mukkerjee yaptıkları çalışmada CyA nın proinsulin sentezinde rol oynayan lisosomal asit faspataz ve katapsin B yi inhibe ettiğini, uzun süre CyA verilmesi ile proinsu-

lin sentez ve sekresyonun inhibe olduğunu bildirmişlerdir (11). Fakat Martin in (12) CyA nın inhibitör etkisinin kısa sürede oluştuğunu göstermesi CyA nın insulin sentezinden başka insulin sekresyonu ile de etkileştiğini göstermektedir. Martin ve Bedoya fare pankreasında yaptıkları çalışmada (12) CyA nın pankreasın beta hücrelerinde glukozun oluşturduğu insulin salınımına inhibitör etkisinin olduğunu, bu etkinin de belirli glukoz eşik konsantrasyonunda oluşabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca CyA nın argininin oluşturduğu insulin salınımını etkilememesi (12,13) forbol ester ve ionomisin oluşturduğu insulin sekresyonunu inhibe etmesi (12) nedeni ile CyA stimulus-sekresyon sürecinin distal aşamalarında etkili olması muhtemeldir. Kliniğimizde üçlü immunosupresif tedavi uyguladığımız 22 hastadan 3'ünde (%13) terapötik CyA dozunda posttransplant hiperglisemi saptadık. Bu oran Boudreaux ve ark. 68 hastalık serilerinde %19 olarak bulunmuştur. (14). Kendi olgularımızda hiperglisemi ortalama 26 günde oluşmuştu. Hastaların yaş ortalaması 49 kolları 71 idi. Kilo ve yaş olarak grup ortalamasından yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Hiperglisemi medikal tedaviye ilaveten CyA dozunun azaltılması ile kontrol altına alınmış olup bu bulgular Boudreauxnun çalışması ile uygunluk içindedir (14).

Sonuç olarak, CyA izeren immunosupresif tedavi uygulanan yaşlı ve şişman hastalar posttransplant hiperglisemi yönünden risk altındadırlar. Bu nedenle yaşı 45'in kilosu 60'ın üstünde olan renal transplant hastalarına pretransplant devrede glukoz tolerans testi yapılmalı (15), posttransplant devrede de en az 3 ay, ayda bir tekrar edilmelidir. Bu hastalara mümkünse düşük doz CyA içeren immunosupresif tedavi protokolünün yararlı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Borel JF: Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976, 31: 631-41.
2. The Canadian multicentre transplant study group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *NFJM* Vol 1983, 309(14): 809-15.
3. Kahan BD, Ried M, Newburger J: pharmacokinetics of cyclosporine in human renal transplantation *Transplant Proc* 1983,15: 446.
4. Yagisaşa T, takahaski K, Teraoka S, Towa H, Agishi T: Deterioration in glucose metabolism in cyclosporine treated kidney transplant recipients and rats. *Transplant Proc* 1986,18(6): 1548-51.

5. Wahlstron HE, Lavella J, Akimoto R: Inhibition of insulin release by cyclosporine and production of peripheral insulin resistance in the dog. *Transplantation* 1990,49: 600-4.
6. Ekstand A, Akonen J, Grenhagen Riska C, Groop L: Mechanisms of insulin resistance after kidney transplantation. *Transplantation* 1989,48:563-8.
7. Ruiz JO, Simmous, RL Callender, CO Kjellsrand CM: Steroid diabetes in renal transplant recipients: Pathogenetic factors and prognosis. *Surgery* 1973. 73: 759-65.
8. Hill CM, Douglas JF, Rajhumar KV, Evoy J, McGeown MG: Glycosuria and hyperglycaemia after kidney transplantation, *lancet* 1974, 2:490-2.
9. Gunnarsson R, Klintamalm G, Lundgren G, Wilczek H, Ostman J, Groth CG: Deterioration in glucose catabolism in pancreatic transplant recipients given cyclosporine A. *Lancet* 1983,2:571.
10. Garvin PJ, Long S, Niehoff ML: Effects of cyclosporine on islet cell function. *Surg Forum* 1985,36: 328.
11. Chaudrasakar B, Mukherjee SK: Effect of prolonged administration of cyclosporine A on (pro) insulin biosynthesis and insulin release by rat islets of Langerhans. *Biochem Pharmacol* 1988,37:3609.
12. Martin F, Bedoya FJ: Short-term effects of cyclosporine on secretagogue-induced insulin release by isolated islets. *Transplantation* 1990, 50: 551-3.
13. Hahn US, Luckes LF, Clötting I, Kohnert KD, Warzock R: Toxic effects of cyclosporine on the endocrine pancreas of wistar rats. *Transplantation* 1986, 41: 44-7.
14. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DER, Paynew WS: The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of post-transplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987,44: 376-81.
15. Yale JF, Roy RD, Grose M, Seemayer TA, Murphy GF, Marliss EB: Effects of cyclosporine on glucose tolerance in the rat. *Diabetes* 1985. 34: 1309.