BÖLÜM 66

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI VE KARACİĞER NAKLİ SONRASI KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU

Mustafa AYDEMİR[1]
HafizeKIZILKAYA[2]

GİRİŞ

Küresel obezite ve NAFLD salgınının bir sonucu olarak karaciğer hastalığı ve DM hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle, hepatologlar antidiyabetik ilaçların kullanımı hakkında temel bilgiye sahip olmalıdır. Karaciğer sirozu olan hastaların yaklaşık %30' unda diyabetes mellitus (DM) vardır (1). Bununla birlikte, %80 normal açlık kan glukozu olanlarda oral glükoz tolerans testi (OGTT) aracılığıyla bozulmuş glükoz toleransı (IGT) ya da DM olduğu tesbit edilmiştir (2).

DM ve karaciğer sirozu arasında çift yönlü bir ilişki vardır: kalıtsal tip 2 DM, kronik karaciğer hastalığı (CLD) için bir risk faktörüdür (3,4,5). Öte yandan, DM sirozun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Bu tip diyabet, hepatojen diyabet (HD) olarak bilinir (6).

DİYABET VE SİROZ

Retrospektif çalışmalar, karaciğer sirozu olan hastalarda DM'nin artmış hepatik komplikasyon ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7,8,9). DM'li dekompanse hastalarda hepatik ensefalopati (10), portal hipertansiyon ve özofagus varislerinden kanama ile ilişkilidir (11). HBV ile karaciğer enfeksiyonu olan bir grupta, yeni (de novo) DM geliştirenlerde siroz ve hepatik komplikasyon gelişme riski daha yüksektir (12). Kronik Hepatit C'li hastalarda, diyabet tek başına hepatik komplikasyonların örneğin; asit, spontan bakteriyel peritonit, böbrek fonksiyon bozukluğunun ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonların bağımsız sorumlusudur (13).

DM'nin sirozlu hastaların sağkalımı üzerinde de olumsuz bir etkisi vardır. Bununla birlikte, DM ve siroz ile ilgili azda olsa prospektif çalışmalar yayınlanmıştır (14-18), (Tablo 1). Sirozlu hastalarla yapılan bir çalışmada, diyabetiklerde kümülatif sağkalım anlamlı derecede 2 yıl daha düşüktür. Serum kreatinin ve Child-Pugh skoru bağımsız ölüm öngördürücüleridir (14). Başka bir çalışmada OGTT ile açlık glisemisi normal hastaların, 5 yıllık sağkalım oranı IGT'li veya DM'li hastalarda daha düşük bulunmuştur (15). Başka bir çalışmada, anormal OGTT değerleri veya açık DM olanların kümülatif 5 yıllık sağkalım oranının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (16). Grubumuz yakın zamanda 5

[1] Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mustafactf@gmail.com
[2] Dr. Öğr.Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, hfzkizilkaya@gmail.com

yılda anormal OGTT'nin mortalitede belirgin bir artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. OGTT ve Child-Pugh skoru ölümün bağımsız öngördürücüleridir, bu da koşullar arasında sinerjistik bir etki olabileceğini düşündürmektedir (17).

DM, kronik iltihaplı yağ dokusunda (adipositis) üretilen leptin, adiponektin, interlökin-6 ve TNF-a'nın etkisiyle mitokondriyal oksidatif stresin artmasıyla inflamasyonu ve fibrozu teşvik ederek karaciğer hasarına neden olabilir (19,20). Bu kimyasal aracıların üretimi, insülin direnci (RI) ile uyarılır. TGF-1 ve leptin, yıldız (stellate) hücrelerini aktive ederek fibrozise yol açan kolajen üretmeye teşvik eder (21-23).

DM'li sirotik hastalar sıklıkla karaciğerle ilişkili nedenlerden ölür. Her ne kadar düşük kardiyovasküler komplikasyon sıklığı bildirilmiş olsa da (9,14-17), son iki yayın, kronik hepatit C'li hastaların kontrol deneklerine kıyasla karotis intimal tabaka kalınlığında, karotis plak sayısında ve aterosklerozda artış tesbit edildi (24-27). Başka bir çalışmada, obstrüktif olmayan koroner arter hastalığı prevalansı sirotik ve sirotik olmayan bireylerde benzerdi, geleneksel risk faktörleri özellikle DM ile ilişkili idi (28). DM'nin etkisi ayrıca immünokompetansa kadar uzanır ve spontan bakteriyel peritonit gibi ciddi enfeksiyon riskini artırabilir (29). Bu tür enfeksiyonları olan sirozlu hastalarda karaciğer yetmezliği ve hepatorenal sendrom görülür ve hastane mortalitesi yüksektir (30).

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA DM TEDAVİSİ

Hipergliseminin etkili kontrolü, DM ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda komplikasyonları ve mortalite oranını azaltabilir. Bununla birlikte, bu hastalarda antidiyabetik ilaçların farmakodinamik çalışmaları düzensiz olarak yapılmıştır (31,32). Ek olarak, sadece birkaç çalışma (33-37) hipergliseminin kontrol oranını değerlendirmiştir (33,34), spesifik ilaçların etkinliği (35), tedavinin etkisi morbidite ve mortalite (36,37), ve antidiyabetik ilaçların güvenliği (33-37). Bu çalışmalardan birinde, HCV / HBV enfeksiyonu olan hastaların sadece küçük bir bölümünde (sırasıyla %34.2 ve %23.5) etkili glisemik kontrol sağlanmıştır (34). Başka bir çalışmada, tedavi büyük ölçüde ilaçların toksisitesi nedeniyle hastaların sadece %28' inde etkili olmuştur; bununla birlikte, glisemik kontrol gösterenlerin, hepatik ensefalopati insidansı anlamlı derecede düşüktü (33). Bu iki çalışma, sirotik hastalarda tatmin edici glisemik kontro-

Tablo 1. Diyabetes mellitusun karaciğer sirozu olan hastaların hayatta kalması üzerindeki etkisini değerlendiren prospektif çalışmalar.

Yazar	Sayı	Dizayn	Takip-yıl	Sonuçlar
Bianchi, 1994(9)	382	Retro and prospective	5	DM, serum albümin, asit, HE, serum bilirubin ve trombositler ölümün prediktörleridir.
Holstein, 2002(15)	54	Prospective	5	Açık DM veya anormal OGTT gösteren hastalarda birikmiş sağkalım daha düşüktü.
Nishida, 2006(16)	56	Prospective	5	Kapsama kriteri olarak normal açlık kan şekeri. Anormal OGTT, sağkalımın azalması ile ilişkili bulunmuştur.
Jáquez-Quintana, 2011(14)	110	Prospective	3	Dekompense Siroz Açık DM'li hastalar birikmiş sağkalımda bir azalma gösterdi.
Hagel, 2011(18)	78	Prospective	30 days	Dekompense Siroz. 30 günlük mortalitenin artmasıyla ilişkili anormal OGTT.
García-Compeán, 2014(17)	100	Prospective	5	Kompense Siroz. Anormal OGTT olanlarda hayatta kalma azalması vardı.

HE: Hepatik Ensefalopathy. OGTT: oral glucose tolerance test.

lün, muhtemelen hepatotoksisite, hipoglisemi ve laktik asidoz nedeniyle mevcut terapötik şemalar kullanılarak vakaların sadece üçte birinde elde edilebildiğini göstermektedir, çünkü antidiyabetik ilaçların çoğu karaciğerde metabolize olmaktadır (38). Sirozlu ve diyabetli hastalarda siroz komplikasyonları riski, diyabet komplikasyonları riskinden daha yüksek görünmektedir. Diyabetin erken tanı ve tedavisinin sirozlu ve diyabetli hastaların klinik seyrine etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, faydalı olabileceğini tahmin etmek cazip geliyor. Aşağıda ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, metforminin HCC riskini ve ayrıca hepatik ensefalopati riskini azalttığını gösteren son veriler, sirozlu hastalarda diyabetin taranması ve tedavisi lehinedir.

YAŞAM TARZI VE EGZERSİZDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Tip 2 diyabet için birinci basamak tedavi, hipokalorik diyet ve fiziksel egzersizi içeren yaşam tarzı değişikliklerinden oluşur. Fiziksel egzersizin amacı periferik insülin duyarlılığını artırmaktır. Ne yazık ki, sirozlu hastalarda, bu tür tedaviler uygun olmayabilir veya mümkün olmayabilir. Diyet ve egzersiz rejimlerindeki değişikliklerin önerileri ampiriktir, çünkü bu önlemler karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Fiziksel egzersiz insülin direncini artırmasına rağmen, aktif karaciğer hastalığı olan hastalar için uygun olmayabilirken, kısıtlayıcı diyetler bu hastalarda sıklıkla bulunan protein- kalori malnütrisyonunu kötüleştirebilir (4). Yaşam tarzında hangi değişikliklerin bu hastalara fayda sağlayabileceğini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

FARMAKOTERAPİ

Karaciğer hastalığı olan hastalarda diyabetin kontrolüne yönelik farmakolojik seçenekler, çoğunlukla, karaciğer hastalığı olmayan hastalara benzer. Sadece şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç metabolizması değişmiştir. Hepatotoksisite riski ile ilgili olarak, karaciğer hastalığı olan hastalar hepatotoksisiteye yatkın olmasa da, altta yatan karaciğer hastalığı, ilaca bağlı karaciğer hasarının şiddetini artırabilir. Çoğu hasta, özellikle karaciğer hastalığının ileri evrelerinde hiperglisemiyi kontrol etmek için oral hipoglisemik ajanlara ve / veya insüline ihtiyaç duyacaktır. Buna rağmen, bu ilaçların çoğu karaciğerde metabolize edilir, tedavi sırasında kan şekeri seviyelerinin izlenmesi sıkı olmalıdır.

ALFA-GLUKOSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ: AKARBOZ

Bu ilaçlar, bağırsaktaki disakkaritlerin bozulmasına katkıda bulunan a-glukosidazları inhibe eder. Karbonhidratların emiliminde ve postprandiyal hiperglisemi riskinde azalmaya neden olur. Akarboz ayrıca IGT'li hastalarda DM'nin klinik ekspresyonunu %25 oranında azaltır; karaciğer toksisitesi düşüktür. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda akarboz ile farmakodinamik çalışmalar olmamasına rağmen, DM ve CLD, (39) alkolik siroz (40) ve hafif hepatik ensefalopatili hastalarda hiperglisemi ve güvenliği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (41). Kompanse sirozu olan diyabetik hastalarda açlık ve postprandiyal hipergliseminin yanı sıra HbA1c ve C-peptidin önemli ölçüde azalması ile ilişkili bulunmuştur (35).

BİGUANİDLER: METFORMİN

İnsülin direncini azalttığı için sirozlu hastalarda metformin ile birinci basamak tedavi teorik olarak uygundur. Metformin, laktik asidoz riskindeki teorik artış nedeniyle uzun süredir ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendike kabul edilmektedir Metformin, insülin duyarlılığını arttırmak için kullanılır ve lipit metabolizması üzerinde yararlı etkileri vardır. Karaciğerde metabolize olmaz ve böbrek tarafından neredeyse değişmeden atılır. Karaciğer sirozu olan hastalarda laktik asidoz indükleme korkusu ile önerilmez (42). Ancak, bu komplikasyon özellikle eşlik eden alkol alımı ile, sadece anektodal durumlarda bildirilmiştir (43).

Bu ilacın DM ile veya DM'siz basit steatoz ve NASH tedavisi için kullanılması çelişkili sonuçlar vermiştir. Çoğu çalışmada, transaminazların normalleşmesi ve daha az bir ölçüde histolojik ve IR iyileşmesi ile ilişkilidir (44-46).

Metformin düşük HCC riski ile ilişkilendirilmiştir (47). İki yeni çalışma bu ilacın karaciğer komplikasyonları insidansını azalttığını ve karaciğer sirozu hastalarında hayatta kalma oranını arttırdığı göstermiştir. Bir çalışmada, ortalama 5.7 yıllık bir tedaviden sonra DM ve HCV sirozu olan hastalarda hepatosellüler karsinom ve karaciğer komplikasyonlarının insidansında önemli bir azalma gözlenmiştir (36). Başka bir çalışmada, metformin almaya devam eden karaciğer sirozu olan diyabetik hastaların uzun süreli sağkalımı, onu durduranlardan daha uzun tesbit edilmiştir. Child Pugh'un evre B ve C evrelerinde mortalitede azalma da anlamlıydı. 26.8 aylık takip süresi boyunca hiçbir hastada laktik asidoz gelişmedi (37). Her ne kadar bu çalışmalar glisemik etkileri rapor etmese de, daha iyi glisemik kontrolün morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunması muhtemeldir. Bu çalışmalarda bildirilen düşük laktik asidoz insidansı cesaret vericidir, ancak ilerlemiş karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı düşünülürken hala dikkatli olunmalıdır.

İNSÜLİN DUYARLILAŞTIRICILAR: TİAZOLİDİNDİONLAR

Bu ilaçlar hedef organlarda insülin duyarlılığını geliştirirken, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş gama reseptörü (PPARγ) seçici agonist etkilere sahiptir. Tiazolidindionlar, insülin salgılanmasını doğrudan artırmayan veya tek başına kullanıldığında hipoglisemiye neden olmayan, insülin duyarlılaştırıcı peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör (PPAR) gama agonistleridir. Bu nedenle tiazolidindionlar özellikle diyabet ve kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda faydalı olabilir. Bununla birlikte, sırasıyla potansiyel hepatotoksik etkileri ve konjestif kalp yetmezliği riski nedeniyle troglitazon ve rosiglitazon piyasadan çekilmiştir. Pioglitazone şu anda hala mevcuttur. NASH hastalarında tiyazolidindiyonların yararlılığı tartışılmaktadır. Dört randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, tiazolidindionların steatozu ve karaciğer iltihabını önemli ölçüde iyileştirdiğini, ancak fibrozu iyileştirmediğini bulmuştur (48).

Pioglitazon CYP2C8l ve CYP3A4 sistemi tarafından metabolize edilir (49). CLD'li hastalarda bu ilacın etkilerini değerlendiren herhangi bir farmakodinamik çalışma yoktur ve vücut ağırlığının artmasına neden olabilir. Pegile interferon ve ribavirin ile kombine edilen pioglitazon, kronik HCV karaciğer hastalığı olan hastalarda sürekli viral yanıtı arttırmak için kullanılmıştır (50,51).

Rosiglitazonun farmakodinamik özellikleri, karaciğer sirozu olan hastalarda yetersiz çalışılmıştır. Eliminasyon yavaştır, bu nedenle ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda önlem alınması önerilir (52).

DM ile veya DM olmadan NAFLD'nin (muhtemelen siroz olmadan) tedavisi için pioglitazon ve rosiglitazon uygulanması çelişkili sonuçlar vermiştir. Her ikisi de serum transaminaz seviyelerini ve IR'yi iyileştirir, ancak inflamasyon ve hepatik fibrozun iyileştirilmesi tutarsızdır (53-55). Her ikisinde de düşük hepatotoksisite olmasına rağmen, serum transaminazları normal ve kompanse sirozun üst sınırının 2.5 katından fazla olan hastalarda dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Enzimler, ilaç başlandıktan birkaç gün sonra artar veya aynı seviyede kalırsa, ilaç kesilmelidir. Child-Pugh evre C sirozu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

İNSÜLİN SEKRETAGOGLARI:

Sülfonilüreler

İnsülin sekretagogları, sülfonilüreleri ve glinidleri içerir. Pankreas beta hücreleri tarafından insülin salınımını tetiklerler. Bu nedenle, sirozlu hastalarda insülin duyarlılığını değiştirmedikleri için ilk seçenek olmayabilir. Ayrıca sirozlu hastalarda, özellikle alkole bağlı sirozu olanlarda, pankreas beta adacık hücresi hasarı olabilir. En

önemlisi, bu tedavilerle artan bir hipoglisemi riski vardır. Bu nedenle, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda sekretagoglar önerilmemektedir. İnsülin sekresyonunu uyarırlar ve ileri yaş ve kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda metformin ve diğer ilaçlardan daha yüksek şiddetli hipoglisemi riski ile ilişkilidirler (56). IR›yi değiştirmezler ve pankreatik adacıkların beta hücrelerinin hasar görmesi nedeniyle alkollü bireylerde etkileri sınırlı olabilir (57).

Tolbutamid, karaciğer hastalığı olan hastalarda, yarılanma ömrü %50' nin üzerinde arttığı için önerilmez (58). Glibenklamid (gliburid) ve gliklazid karaciğerde metabolize edilir ve safra ve böbrek yoluyla elimine edilir. Farmakodinamik özellikleri CLD hastalarında değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, glibenklamid (59,60) ve gliklazid ile hepatotoksisite bildirilmiştir (61,62). Bu nedenle ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez (63).

Meglitinidler

Repaglinid ve nateglinid en çok kullanılan ilaçlardır. Pankreasın beta hücrelerini uyarır, spesifik ATP'ye bağlı kanallar aracılığıyla potasyum çıkışını düzenler ve hücre içi kalsiyum artışını uyarırlar (64). Her iki ajan da karaciğerde metabolize olur. Bununla birlikte, repaglinid safra (65) yoluyla hızla elimine edilir ve CLD hastalarında eliminasyon oranı önemli ölçüde azalır; bu nedenle hipoglisemiye neden olabilir ve ilerlemiş karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (66). Aksine, nateglinidin farmakodinamikleri CLD hastalarında değişmez ve bu şekilde güvenli olması beklenmektedir (67).

İNKRETİN BAZLI TEDAVİLER

İnkretin bazlı terapiler, enjekte edilebilir glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistlerini ve dipeptidilpeptidaz-4›ün (DPP-4) (gliptin) oral inhibitörlerini içerir.

Eksenatid ve liraglutid gibi GLP-1 reseptör agonistleri, inkretin ve glukagon benzeri peptidaz 1'in (GLP-1) etkisini taklit eder. İnsülin sekresyonunu uyarır ve Langerhans pankreas adacıklarının beta ve alfa hücreleri tarafından glukagon salınımını inhibe eder, böylece postprandiyal plazma glikoz seviyelerini azaltır (68). Ayrıca mide boşalmasını ve vücut ağırlığını azaltırlar (Şekil 1).

Sitagliptin, vildagliptin ve linagliptin (DPP-4 inhibitörleri), inkretin ve GLP-1 salgılanmasının artışına neden olur, hipoglisemiyi uyarmadan ve vücut ağırlığını artırmadan plazma glikoz kontrolünün iyileşmesine yol açar (69).

Her iki ilaç türü de karaciğerde zar zor metabolize olur ve böbrek tarafından değişmeden atılır (70). Bu nedenle sirotik hastalarda güvenli gibi gözükmektedirler (71). Eski antidiyabetik ilaçlardan farklı olarak, bunların farmakodinamik özellikleri, karaciğer yetmezliği değişen derecelerde olan hastalarda değerlendirilmiştir ve güvenlik değerlendirmeleri geniş sayıda bireyler içeren çalışmalarda değerlendirilmiştir. DPP-4 inhibitörleri; değişen derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda sadece minimal farmakokinetik değişiklikler göstermiştir (70).

GLP-1 reseptörlerinin agonistleri arasında CLD hastalarında sadece liraglutid çalışılmıştır (72). Bu ilaçla tek başına veya başka ajanlarla kombine edilerek karaciğer enzimlerinde herhangi bir artış gözlenmemiştir; iki yıl boyunca iyi tolere edilmiştir.

Sitagliptin ve vildagliptinin aksine, linagliptin safra (enterohepatik) içine atılır. Bununla birlikte, farmakokinetik çalışmalarda, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, normal kontrollere kıyasla, birden fazla linagliptin dozundan sonra ilaca maruz kalma artışı görülmemiştir; bu nedenle doz ayarlamasına gerek yoktur (70).

Sitagliptin veya pioglitazon ile kombine liraglutidin etkinliği NAFLD ve DM'li hastalarda değerlendirilmiştir. Liraglutide DM parametrelerini iyileştirdiği ve inflamasyonu, karaciğer fibrozunu ve vücut ağırlığını azalttığı tesbit edilmiştir (73).

Son zamanlarda, uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri geliştirilmiştir. Günümüzde, piyasada

haftada bir kez uygulanan birkaç GLP-1 reseptör agonisti bulunmaktadır: eksenatid uzun etkili salınım (LAR), albiglutid, dulaglutid ve semaglutid (74,75). Kafa kafaya yapılan klinik araştırmaların verileri, uzun etkili GLP-1 reseptör agonistlerinin, kısa etkili muadillerine (eksenatid ve liraglutid) kıyasla daha üstün glisemik kontrol ürettiğini düşündürmektedir. Ayrıca, karaciğer hastalığı olmayan hastalarda hepatotoksisite olmaksızın genellikle iyi tolere edilirler (76). Ne yazık ki, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, özellikle ciddi disfonksiyonu olan hastalarda kronik uygulama konusunda deneyim yoktur.

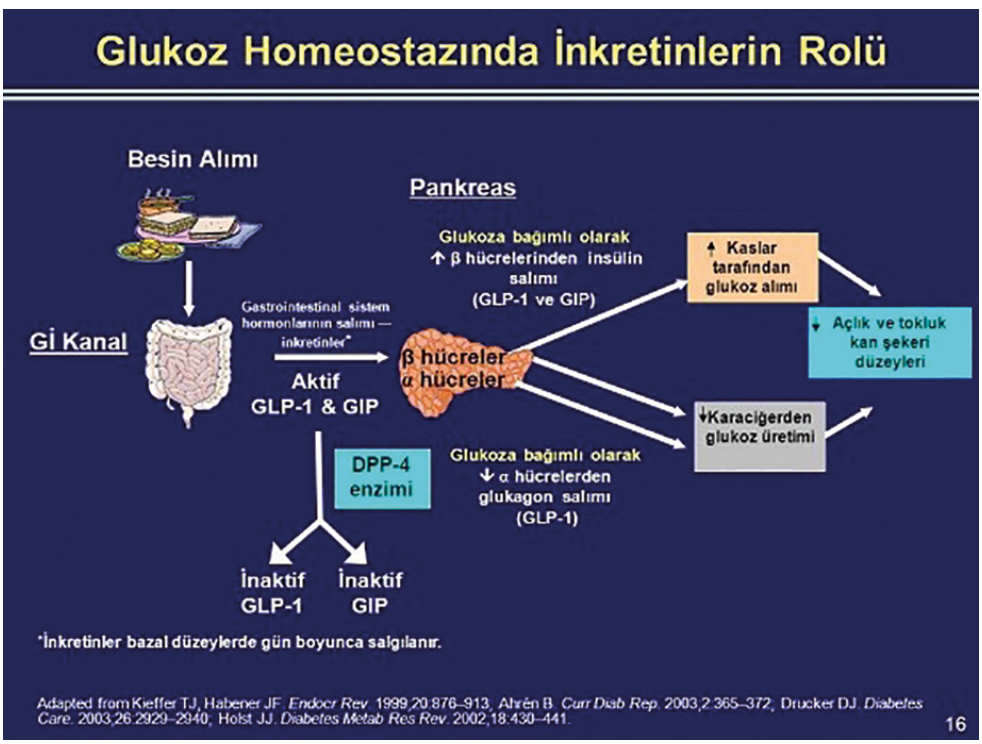
Yukarıda tartışılanlara dayanarak, karaciğer hastalığı ve DM'si olan hastalar, düşük karaciğer toksisiteleri ve geniş toleransları nedeniyle inkretin bazlı tedavilerden faydalanabilir. Bununla birlikte, bugüne kadar hiçbir uzun vadeli etkinlik ve güvenlik çalışması yayınlanmamıştır. Hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda iyi tolere edilirler, ancak ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdırlar (77,78).

SGLT2 İnhibitörleri

Seçici renal sodyum glukoz yardımcı taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri, böbrekte glikoz geri alımını inhibe ederek, insülinden bağımsız bir şekilde glisemik kontrolü geliştirir (79). Bu gruptan en çok kullanılan ilaçlar: dapagliflozin, canaglifozin ve empaglifozin.

SGLT2 inhibitörleri, glukozüri ve ozmotik diürez oluşturarak plazma glikoz seviyelerini azaltır. Hipovolemi riski olan hastalara (yaşlılık, kardiyovasküler hastalıklar, diüretiklerle tedavi, dolaşım fonksiyon bozukluğu olan karaciğer sirozu) dikkatle uygulanmalıdır. Hiperkreatininemi ve glomerüler filtrasyon hızının azalması ile kendini gösteren böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. İstenmeyen yan etkiler etki mekanizmalarına dayanmaktadır: böbrek yetmezliği, arteriyel hipotansiyon, idrar yolu kandidiyazı, vücut ağırlığının azaltılması ve hiperkalemi (80).

Dapagliflozin, bugüne kadar mevcut en klinik verilere sahip SGLT2 inhibitörüdür. Bu ilaç öncelikle glukuronidasyon ile elimine edilir. Far-



Şekil 1. Glukoz Homeastazında İnkretinlerin Rolü

makokinetik çalışmalarda, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ilaca sağlıklı deneklerden daha yüksek sistemik maruziyet görülmüştür. Maruz kalma, büyük ölçüde hesaplanan kreatinin klerensine bağlıydı. Bu farklılıklar klinik olarak anlamlı olmasa da, sirotik hastalara dapagliflozin uygulama kararı ayrı ayrı değerlendirilmelidir, çünkü uzun süreli güvenlik profili ve etkinliği bu popülasyonda spesifik olarak çalışılmamıştır (81). Karaciğer fonksiyon bozukluğu böbrek yetmezliği ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Canagliflozin ve empagliflozin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç sistemik maruziyetinin arttığını göstermiştir. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hepatotoksisitenin düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child C grubu) olan hastalarda bu ilaçların kronik uygulamasında deneyim yoktur, bu nedenle bu hastalarda önerilmeyebilirler (82,83).

İNSÜLİN

Karaciğer sirozu olan diyabetik hastaların yaklaşık %60' ı insülin uygulamasını gerektirir (33,34). Bununla birlikte, çok sayıda karaciğer sirozu olan hastada insülinin uzun süreli etkinliği ve güvenliği araştırılmamıştır. İnsülin gereksinimi kompanse sirozu olan hastalarda yüksek olabilirken, dekompanse hastalarda hepatik klerens ve glukoneogenezdeki azalma nedeniyle düşük olabilir (84). Bu nedenle, sirozlu hastalarda insülin uygulaması nedeniyle hipoglisemi riski yakın takibi ile başlanması gerektiğini tavsiye edilir (85). İnsülin tedavisinin dozajı konusunda dikkatli olunmalıdır. Nitekim sirozlu hastalarda insülin gereksinimi sirozun şiddetine bağlı olarak değişebilir. Kompanse sirozlu hastalarda insülin direnci baskın olduğu için insülin ihtiyacı önemli olabilir. Dekompanse sirozlu hastalarda, insülinin hepatik metabolizması azalır ve bu da insülin ihtiyacını azaltır. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak için kan şekeri düzeylerinin yakından izlenmesine izin vererek insülin tedavisinin başlatılması için hastaneye yatış güvenli olabilir.

İnsülin lispro, aspart ve glulisine gibi kısa etkili insülin analoglarının farmakokinetiği, hepatik disfonksiyonun bir sonucu olarak önemli ölçüde değişmez; dolayısıyla, bu ajanlar postprandiyal hipergliseminin kontrolünde faydalıdır (86). İnsülin degludec, ultra uzun süreli bir etkiye ve kararlı bir farmakokinetik profile sahiptir. Sirotik hastalarda ilaç emilimi veya klerensi açısından fark göstermez. Sirozlu hastalarda bu tür insülin kullanılırken hipoglisemi gibi ciddi bir yan etki gözlenmemiştir (87).

KARACİĞER NAKLİ

Karaciğer nakli, hepatojen diyabette glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını hızla normalleştirir. Bu etki, kronik hiperinsülineminin düzeltilmesine yanıt olarak hepatik klerens ve glikozun periferal atılmasındaki bir iyileşmeden kaynaklanmaktadır (88,89). Bununla birlikte, karaciğer nakli DM'yi sadece vakaların %67' sinde tedavi eder. Vakaların %33' ünde sirotik hastalarda diyabet, alkole bağlı bir yaralanma nedeniyle pankreasın beta hücrelerinin işleyişindeki azalmanın devam etmesi nedeniyle iyileşmez (90). Diğer taraftan, karaciğer nakli alıcılarında yapılan bir kohort çalışmasında alıcılar ya da donörlerde tip 2 DM'li varlığının, nakil sonrası istenmeyen sonuçlara ve risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir (91).

SONUÇ

Sirozlu hastaların yaklaşık %30' unda diabetes mellitus görülür. Diyabet, ya altta yatan bir tip 2 diabetes mellitus ya da bozulmuş karaciğer fonksiyonuyla doğrudan ilişkili değişikliklerin sonucu olabilir. Diabetes mellitus, sirozlu hastalarda, siroz komplikasyonları riskinin artması nedeniyle kötü prognozla ilişkilidir. Bu nedenle, sirozlu tüm hastalara diabetes mellitus taraması önerilmelidir. Diyabetin kontrol edilmesinin yararlı bir etkiye sahip olabileceğine dair spekülas-

yon yapmak cazip olsa da, diyabet kontrolünün siroz komplikasyonlarının gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Tablo 2' de sirozlu hastalarda diabetes mellitus tedavisi için terapötik seçenekler özetlenmiştir. Küresel obezite ve NAFLD salgınının bir sonucu olarak kronik karaciğer hastalığı ve DM hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle, hepatologlar antidiyabetik ilaçların kullanımı hakkında temel bilgiye sahip olmalıdır. Aynı zamanda, endokrinologlar karaciğer hastalığını tip-2 diyabet ve metabolik sendromun potansiyel bir komplikasyonu ve ayrıca hepatojen diyabetin klinik sonuçları olarak tanımalıdır. Birlikte çalışan her iki uzman da bu hastaların terapötik sonuçlarını optimize etmeyi mümkün kılacaktır.

KARACİĞER NAKLİ SONRASI KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU VE TEDAVİSİ

Karaciğer nakli sonrasında medikal tedavi olarak verilen glukokortikoidler, siklosporin, takrolimus gibi ilaçlar ve kilo alımı karaciğer nakli sonrası diyabet gelişimine yatkınlık sağlar. Ayrıca Hepatit C virüsü görülme riski de nakil edilen hastalarda artmıştır (92). İlk yıl diyabetin zararlı etkilerinin olmaması klinik olarak önemlidir, çünkü birçok hastada diyet, kilo kaybı ve immünosüpresan ilaçların azaltılması diyabetin iyileşmesine veya düzelmesine neden olur (93). Diyabet taraması için, her altı ayda bir açlık plazma glukoz düzeyleri veya HbA1c bakılması ile takip edilir. Ayrıca diabetes mellitus hastalarında yıllık göz muayeneleri yapılmalıdır. Transplan-

Tablo 2. Sirozlu hastalarda diabetes mellitus tedavisi için terapötik seçenekler

Terapi	Hareket mekanizması	Tip 2 DM'de kullanışlıdır	Sirozlu ve DM'li faydalıdır	Yan etkiler / riskler
Yaşam tarzı müdahaleleri Az yağlı diyet Fiziksel egzersiz	Karaciğer ve yağ yağını azaltır İnsülin duyarlılığını artırır	Çok kullanışlı	Potansiyel olarak yararlı	Sirozlu hastalarda yetersiz beslenme sık İleri siroz (ödem, asit) olan hastalarda fiziksel egzersiz uygun olmayabilir.
Metformin	İnsülin duyarlılığını artırır	Çok kullanışlı	Çok kullanışlı	Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir Teorik laktik asidoz riski
Tiazolidindionlar	İnsülin duyarlılığını artırır	Kullanışlı	Mevcut veri yok	Bildirilen hepatotoksisite NASH hastalarında yararlılık gösterilmemiştir
Sekretogog Sülfonüreler Glinidler	İnsülinin endojen üretimini artırır	Kullanışlı	Yararlı değil	Hipoglisemi riski nedeniyle ileri sirozlu hastalarda kontrendikedir
İncretinler GLP - 1 reseptör analogları DPP -4 inhibitörleri	İnsülin duyarlılığını artırır	Çok kullanışlı Obez hastalar (kilo kaybı)	Mevcut veri yok	
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	Bağırsaktaki karbonhidrat emilimini azaltır	Kullanışlı	HE'li hastalarda faydalı olabilir	İyi huylu sindirim yan etkileri
İnsülin	Yerine koyma tedavisi	Genellikle gerekli	Genellikle gerekli	Hipoglisemi riski

tasyon öncesi diyabetik olan hastalar sıklıkla transplantasyon sonrası insüline ihtiyaç duyarlar. Buna ek olarak, alıcıların %5-30' unda diyabet gelişir (92-94). Karaciğer nakli alıcıları ile yapılan bir grup çalışmada, takrolimus ile tedavi edilen hastalarda sikrolsporin ile karşılaştırıldığında insülin gerektiren diyabet gelişme riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya konulmuştur (95).

Diyabet gelişimi nakilden sonraki ilk yıl sağkalımı olumsuz etkilemez, ancak 5 ila 10 yıl sonra sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (96-97). Bununla birlikte, yeni başlangıçlı kalıcı diyabetli karaciğer nakli alıcıları ile yapılan bir çalışmada, diyabet öncesi, geçici transplantasyon sonrası diyabeti veya diyabeti olmayan bir grup hastaya kıyasla enfeksiyona bağlı 10 yıllık mortalite artışı bildirilmiştir (98). Benzer şekilde, geniş çaplı yapılan bir çalışmada, nakil sonrası diyabetes mellitus gelişimi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (97). Karaciğer nakli öncesi diyabetik olmayan hastalardan oluşan bir çalışmada, diyabet prevalansı, ortalama günlük prednizon dozunda 13 ila 2 mg arasında bir azalma ile birlikte, bir yılda yüzde 27' den üç yılda yüzde 7' ye düştüğü gösterilmiştir (93). Ayrıca, düşük dozlarda glukokortikoidlerde diyabetik kalan bazı hastaların da prednizonun kesilmesinden sonra öglisemik hale geldiği gösterilmişti (99). Transplantasyon sonrası diyabet tedavisi, kalori alımını sınırlama, kilo kaybı ile uygun bir diyet ve diyabet tedavisi için farmakolojik ajanların başlatılması dahil standart tıbbi ve beslenme tedavisini içerir (100). Ameliyat sonrası ve erken dönemde genellikle insülin gerekir. Ek olarak, glukokortikoidlerin düşürülmesi veya durdurulması dahil olmak üzere immünosupresyonun modüle edilmesi de faydalı olabilir. Steroidler azaldıkça, oral hipoglisemik ilaçlarla veya oral yaşam tarzı değişikliği ile tedavi mümkün olabilir. Son olarak, karaciğer nakli sonrasında kontrol edilmesi zor diyabetli hastalarda takrolimustan siklosporine geçiş de bir seçenektir.

ERKEN GLİSEMİK KONTROLÜN ÖNEMİ

Karaciğer transplantı yapılan hastaların olduğu retrospektif bir inceleme, sıkı intraoperatif glisemik kontrolün (<150 mg/dL; gerçek ortalama glukoz 135 mg/dL) daha az sıkı kontrole mortalite (≥ 150 mg/dL; gerçek ortalama glukoz 184 mg/dL) kıyasla oldukça düşük 1 yıllık mortalite ile sonuçlandığını gösterilmiştir. Aynı raporda, daha az sıkı gruptaki hastalar kümülatif enfeksiyon oranı %48 iken, daha sıkı kontrol grubundakilere oranı %30 saptanmıştır (101). Kötü glisemik kontrol daha uzun süreli yoğun bakım ve uzamış ventilasyon süresi ile ilişkili bulunmuştur (102). Ayrıca karaciğer ve karaciğer-böbrek nakli olup, ortalama glikoz düzeyleri <200 mg/dL olan hastalarda daha düşük organ ret oranları bulunmuştur (103).

TRANSPLANT SONRASI ACİL PERİOD

Akut ağrı, cerrahi stres ve steroid ile immünsuprasyon gibi çeşitli faktörlerden dolayı erken nakil sonrası dönemde tüm vücut insülin gereksinimleri artmaktadır (104). Sonuç olarak, intravenöz veya yoğun (günde üç veya daha fazla enjeksiyon) insülin tedavisi hemen nakil sonrası dönemde standart tedavidir (105). Hastalar düzenli bir yeme düzenine döndükten sonra subkutan bazal/bolus rejimine geçilebilirler. Total parenteral nütrisyon almayan hastalar için, başlangıç toplam günlük dozu 0.2 ile 0.4 U/Kg arasındadır ve bunların %50' si bazal insülin, %50' si prandial insülin olarak uygulanmalıdır. Prandial (hızlı veya ultra hızlı etkili insülin) her öğünde kullanılır, genellikle sabit bir karbonhidrat / insülin oranında kullanılır. İyi bir başlangıç olarak her 15 gr karbonhidrat için 1-2 U insülin yapılır. Kan şekeri ölçümleri tedavi hedeflerinin dışında olduğunda ek doz hızlı etkili insülin uygulanmalıdır (106). Pratik bir başlangıç yaklaşımı, kan şekerinin her 4-6 saatte bir ölçülmesi ve kan şekerinin 140-150 mg/dL'nin üzerinde olduğu her 40-50 mg/dL için 1-2 U hızlı etkili insülin uygulanmasıdır.

TEDAVİ HEDEFLERİ

Transplant hastası hala hastanedeyken, kapiller glukoz hedefleri diğer hastanede yatan hastalarla aynıdır: yoğun bakımda 140-180 mg/dL ve yemek öncesi tedavi için yoğun bakım ünitesi dışında <140 ve 2 öğün yemek sonrası veya rastgele ölçümler için <180 mg/dL (97). PLTDM ayakta tedavi için kapiller glukoz hedefleri öğün öncesi ölçümler için 70-110 mg/dL, yemek sonrası ölçümler için 70-140 mg/dL'dir. Ambulatuar HbA1c hedefleri diyabet süresine, komorbiditelerin varlığına ve antidiyabetik tedaviye bağlı yan etkilerin riskine göre belirlenir. Bu nedenle, <%7 HbA1c çoğu PLTDM (post liver transplant diyabetes mellitus) hastaları için uygun bir hedeftir. Kısa bir hastalık süresi, daha genç yaş ve karaciğer sorunları dışında az sayıda komorbiditesi olan hastalarda HbA1c nin <6.5 olması arzu edilir. İleri yaş, multipli komorbidite, hipoglisemi riski ve/veya sınırlı yaşam beklentisi olan hastalarda HbA1c nin <8.0 olması daha az iyatrojenik bir hedeftir. PLTDM'li hastalarda glisemik kontrolün etkisini değerlendiren uzun süreli çalışmalarda azlık bulunmasına rağmen, HCV enfeksiyonu olan karaciğer nakli alıcılarında yapılan bir çalışmada, glisemik kontrolü sıkı olan hastalarda (<138 mg/dL) glisemik ortalaması 138 mg/dL'nin üzerinde olan hastalara göre Evre 2 fibrozis gelişimi oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (106-107). Glisemi dışındaki diğer tedavi hedefleri arasında kardiyovasküler hastalık (KVH) da risk faktörleri arasında yer almaktadır, çünkü KVH genel olarak karaciğer transplantasyonu alıcıları ve özellikle PLTDM hastaları arasında önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (108). Sigaranın şiddetle bıraktırılması ve gerektiğinde sigarayı bırakma desteği sağlanmalıdır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi PLTDM hastalarında daha önce klinik KVH'ı olmayan 100 mg/dL ve klinik KVH'ı olanlarda <70 mg/dL'de tutulmalıdır. Kolesterol düşürücü tedavi almasına rağmen progresif KVH'ı olan hastalarda, bazı kılavuzlar tarafından <55 mg/dL LDL kolesterol düzeyi önerilmiştir (109). Plazma trigliseridlerinin amacı <150 mg/dL'dir. Ancak, mTOR inhibitörleri sirolimus veya everolimus alan hastalarda plazma trigliseridlerinin yönetimi özellikle zor olabilir, çünkü bu ajanlar belirgin hipertrigliseridemi ile açıkça ilişkilidir (110). Çoğu PLTDM hastaları LDL kolesterol yönetimi için bir statin alacak olduğundan, fenofibratların statinler ile kombine tedavi için tercih edilen fibrat olduğu akılda tutulmalıdır. Kan basıncı hedefleri en son Amerikan Kalp Derneği yönergelerine göre ayarlanabilir (<130/80 mmHg) (111). PLTDM olan hastalar, diyabetli diğer tüm hastalar gibi, göz ve ayak bakımı periyodik değerlendirmeler geçmesi gerekir, bu hastalarda olağan komplikasyonların riski artmıştır, özellikle katarakt (kortikosteroid kullanımı nedeniyle) ve yumuşak doku enfeksiyonlarına (uzun süreli immünsupresyon nedeniyle) karşı eğilim artmıştır.

FARMAKOLOJİK OLMAYAN MÜDAHALELER

Transplantasyon sonrası DM ile ilgili 2014 uluslararası konsensüs kılavuzları, geç transplantasyon sonrası DM'nin tedavisi için, oral antidiyabetik tedavi ve ardından insülin tedavisinin ardından yaşam tarzı modifikasyonundan oluşan adım adım adım bir yaklaşım önermiştir (112). Hangi oral anti-diyabetik ilacın ilk tercih olması gerektiğine karar vermede farklı faktörler etkilidir ve her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Kalori dengesinin korunması ve vücut ağırlığının kontrolü diyabet yönetiminin temel bileşenleridir. Böbrek nakli yapılan hastalarda, transplantasyonu takip eden aylarda kilo alımı, nakil öncesi BKİ'den bağımsız olarak yeni başlayan diyabet riski ile orantılıdır (113). Yapılandırılmış diyet ve egzersizin genel etkisinin PLTDM popülasyonunda spesifik olarak değerlendirilebildiği randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

FARMAKOLOJİK MÜDAHALELER

Metformin

Metformin, karaciğer glikoz üretimini azaltarak ve kilo alımı veya hipoglisemi olmadan periferik insülin duyarlılığını artırarak hiperglisemiyi kontrol eder (114). Metformin T2DM için ilk basamak tedavi olmasına rağmen PLTDM'de kullanımı, kanıtların göreceli azlığı nedeniyle hala yaygın olarak önerilmemektedir (115). Metformin önerme konusundaki isteksizliğin bir kısmı, böbrek ve karaciğer hastalığı ile ilişkili laktik asidoz riskinde algılanan artışa dayanmaktadır. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada Metformin tedavisi alan T2DM hastaları ile yapılan bir çalışmasında karaciğer hastalığı gelişmiş ve metformin almaya devam etmiş, ancak bunların hiçbirinde laktik asidoz gelişmemiştir (116). Siroz tanısı konulduktan sonra metforminin devamının hepatik hastalık gerekçesiyle kesilmeye göre daha iyi sağkalım belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (117). Karaciğer transplant hastalarında klinik çalışma yapılmamasına rağmen, bir çalışmada, böbrek nakli alıcılarında metformin kullanımı ile laktik asidoz vakası ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma saptanmamıştır (118).

Sülfanilüreler

Transplant diyabetli hastalarda sülfonilüreleri (SÜ) değerlendiren çok az çalışma vardır, ancak kullanımları ampirik olarak uzun yıllardır devam etmektedir. SÜ'ler, eşzamanlı plazma glikozuna bakılmaksızın, pankreatik beta hücrelerinde ATP'ye bağımlı K + kanalını kapatarak insülin salınımını doğrudan uyarır. Bu mekanizma hipoglisemi, kilo alımı (119), beta hücre ölümü (120) ve progresif etkinlik kaybına (121) neden olabilir. PLTDM'de SÜ'ların kullanımına ilişkin bir diğer önemli zorluk, bu tip hastalarda yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlarla paylaşılan hepatik metabolizma yolaklarına bağlı ilaç-ilaç etkileşimleri potansiyelidir (122). SÜ'leri PLTDM'de akılcı bir tedavi seçeneği olarak önermek için yeterli kanıt yoktur.

Meglitinidler

Repaglinid ve nateglinid, glikoza bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu indükler. Hızlı başlangıçları ve kısa etki süreleri, SÜ'lere kıyasla hipoglisemi riskini azaltır (123). Meglitinidler, yoğun olarak hepatik metabolizmaya uğrar ki bu PLTDM hastalarında dikkatli olunması gerektiğinin bir göstergesi olabilir (129). Yapılan bazı çalışmalar repaglinid kullanan hastalarda transaminaz düzeylerinin artırmadığını göstermiştir (124).

Tiazolidinedionlar

Rosiglitazon ve pioglitazon, çoğunlukla yağ dokusunda eksprese edilen bir transkripsiyon faktörü olan Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler gama (PPAR-y) agonistidir. Tiazolidindionlar (TZD'ler) insülin duyarlılığını arttırır ve plazma trigliseritlerini düşürür (125). Nakil öncesi veya sonrası diyabetli katı organ alıcılarında yapılan iki küçük çalışma TZD'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir (126,127). Ancak rosiglitazonun olumsuz kardiyovasküler profili, dünyadaki birçok pazardan çekilmesine neden olmuştur (128). Ayrıca pioglitazonun DM'lu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü ve inmeyi azalttığı bildirilmiştir (129).

DPP-4 İnhibitörleri

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, endojen inkretinlerin (glukagon benzeri peptit-1 [GLP-1] ve glikoza bağımlı insülinotropik peptit [GIP] 'nin yarı ömrünü uzatır, bu da antihiperglisemik bir etki ile sonuçlanır (130). İnkretinler immünsupresif ilaçların diyabetik eylemleri karşı olarak PTLDM yönetimi için DPP-4 inhibitörleri ilgi son yıllarda artmıştır (131). Özellikle HCV'li karaciğer transplantlı hastalarda artmış DPP-4 seviyeleri rapor edilmiştir, ancak diğer etiyolojilerle bildirilmemiştir (132). Transplant sonrası diyabette DPP-4 inhibitörlerinin kullanımını destekleyen kanıtlar esas olarak böbrek alıcıla-

rından gelir. Linagliptin (133), vildagliptin (134) ve sitagliptin (135) HbA1c düzeylerini GFR, immünosüpresan düzeyleri veya karaciğer fonksiyon testlerinde önemli değişiklikler olmadan %0.3-0.6 düşürmüştür. DPP-4 inhibitörleri diğer ajanlarla kombinasyon halinde de kullanılmıştır.

GLP-1 Analogları

İnkretin ailesinin bir gastrointestinal hormonu olan glukagon benzeri peptit-1, sadece antidiyabetik değil aynı zamanda antihipertansif, antienflamatuar, anti-apoptotik ve immünomodülatör etkilere de sahiptir (136). GLP-1 analogları GLP-1 reseptörünü bağlar, ancak DPP-4 bozulmasına karşı dirençlidir. Bu ajanlar hepatik metabolizmadan yoksundur ve bu nedenle sınırlı ilaç-ilaç etkileşimleri vardır, ancak yavaş gastrik boşalma yaparlar, potansiyel olarak immünosüpresan emilimini bozarlar (21). PLTDM hastalarında hiçbir GLP-1 klinik çalışması bildirilmemiştir.

SGLT2 İnhibitörleri

Sodyum-glikoz kotransporter tip 2 (SGLT2), nefronun proksimal tübülündeki glikozun yeniden emilimine aracılık eder. SGLT2 inhibitörleri ("gliflozinler") glikozüriyi indükler ve böylece glisemi, vücut ağırlığı ve kan basıncını azaltır; ayrıca kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır ve T2DM'li hastalarda böbrek hastalığının uzun vadede ilerlemesini yavaşlatır (137,138). PLTDM'de kullanımları sınırlıdır, çünkü bu bağlamdaki güvenliklerinin kanıtları azdır. Yapılan bir çalışmada; Takrolimus kaynaklı diyabetli sıçanlarda empagliflozin ile tedavi verilmesinin hiperglisemiyi azalttığı ve plazma insülin seviyelerini ve adacık boyutunu arttırdığı; ayrıca izole pankreatik dokuda glukoza bağlı insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (139).

AYAKTAN İNSÜLİN TEDAVİSİ

Kalsinörin inhibitörleri (CNI)'ın insülin üretimi ve beta hücrelerinin salgılanması üzerindeki yukarıda belirtilen etkileri nedeniyle, PLTDM'li birçok hasta glisemik kontrole ulaşmak için bir çeşit ayaktan insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadı (107,140). Diğer antidiyabetik tedavilere kıyasla PLTDM'nin uzun süreli yönetimi için insülin kullanımını değerlendiren randomize çalışmalar yoktur, ancak iyi glisemik kontrol ve hipoglisemi ile taburcu olan hastalarda insülin tedavisine devam etmek gerekir. Bununla birlikte, hastanede yatış sırasında insülin gereksinimlerini artıran birçok faktör hızla azalacağından, insülin dozu ve/veya taburculuk sonrası erken zamanlamada hızlı ayarlamalar yapmak çok önemlidir. Bazal insülin dozundaki ayarlamalar için, 3-0-3 olarak adlandırılan şema, daha önce çeşitli klinik çalışmalarda kullanılan güvenli bir yaklaşımdır (141,142). Açlık kapiller kan şekeri (CBG) 80 ila 110 mg / dL arasındaysa, bazal insülin mevcut dozda tutulur. Açlık CBG 110 mg / dL'nin üzerindeyse, bazal insülin dozu 3 birim artar, açlık CBG 80 mg / dL'nin altındaysa, bazal insülin 3 birim azaltılır. Düzenli yeme alışkanlığı olan bir hastada, prandial insülin dozlarındaki ayarlamalar 2 saatlik postprandiyal CBG ölçümleriyle yönlendirilebilir: değerler 140 mg / dL'nin üzerindeyse, önceki öğünün prandial insülin dozu 1-2 birim arttırılabilir, değerler 70 mg / dL'nin altındaysa doz 1-2 birim azaltılmalıdır (143).

İMMÜNSÜPRESİF REJİMİN PTLDM YÖNETİMİNE ETKİSİ

Daha güvenli ve daha etkili immünosüpresif ajanların ortaya çıkmasına rağmen, steroidler, etkinliklerine ve düşük maliyetlerine dayanarak, reddedilmelerin indüksiyonu ve tedavisi için en yaygın olarak kullanılan tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, steroidlerin iyi bilinen bir diyabetojenik etkisi vardır (144). Metabolik etkilerini azaltmak için steroidlerin inceltilmesi veya çekilmesi tartışmalı bir konudur. HBV enfeksiyonu olan karaciğer transplant alıcılarının olduğu bir klinik çalışmada, dört steroid minimizasyon protokolünden birine (6 ay, 3 ay veya 14 gün sonra steroid kesilmesi veya steroid tedavisinden tamamen kaçınma) randomize edilerek

yapılmış ve üç yıllık izlemden sonra; iki uzun protokolde, hiperglisemi ve diyabet, dört grup arasında hasta sağkalımı, greft sağkalımı veya kronik reddedilme farkı olmaksızın anlamlı olarak daha sık saptandığı gösterilmiştir (145). Yine bir başka karaciğer transplantı yapılan hastaların olduğu bir çalışmada, steroidlerin "neredeyse kaçınılması" nın (nakilden sonraki 24 saat içinde geri çekilmenin) nakilden 1 hafta sonra çok daha düşük insülin gereksinimi ile ilişkili olduğunu buldu (146). Steroid kaçınma veya çekilmesi, artmış akut ret ve steroid dirençli ret eşlik ettiğini bildirilken, PLTDM riski sadece hafif azalma gösterilmiştir (147). Ancak bu durum, steroidle-

Tablo 3. Karaciğer sonrası diabetes mellitus ile ilgili temel kavramlar (144)

PLTDM nedir?	**PLTDM nasıl yönetilmelidir?**
- PLTDM, bir LT'den sonra ilk kez tespit edilen herhangi bir diyabettir, immünosüpresan dozları konik ve stabil olduğunda	- Ameliyat sonrası erken dönemde optimal glisemik kontrol en iyi şekilde dikkatle denetlenen, hastane içi yoğun insülin rejimleriyle sağlanır. Erken kontrol, nakil ve hastanın uzun süreli prognozu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir.
PLTDM neden önemlidir	- PLTDM'li hastalar, diyabetli herhangi bir hasta gibi, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirilmelidir
- LT'lerin sayısı hızla artıyor ve PLTDM'nin sıklığı da artıyor.	- Uzun süreli PLTDM poliklinik yönetimi için, bir antidiyabetik ajanın diğerine göre seçimini destekleyen çok az kanıt vardır.
- PLTDM hem greft hem de hastanın hayatta kalmasını bozar ve kısa ve uzun vadede birden fazla istenmeyen sonuç riskini artırır	-Metformin istenen bir etki mekanizmasına sahiptir.
PLTDM'ye ne sebep olur?	PLTDM bağlamı. LT hastalarında laktik asidoz riski artmış gibi görünmüyor
- Birçok hasta immünosüpresif tedavinin bir yan etkisi olarak PLTDM geliştirir. Biraz diğerleri PLTDM geliştirir çünkü tip 2 diyabet için olağan risk faktörlerini taşırlar.	- İlaç-ilaç etkileşimleri için potansiyel risk ve hipoglisemi riski sülfonilüreleri PLTDM için en uygun seçenek yapmaz
- CNI (kalsinörin inhibitörleri)'lerin PLTDM'ye neden olduğu ana mekanizma, insülin üreten beta hücrelerine zarar vermektir. Glukokortikoidler PLTDM'yi çoğunlukla hedef dokularda insülin direncini indükleyerek çökeltir	- Küçük çalışmalar PLTDM'de tiazolidindionların kullanımı ile faydalar bildirmiştir, ancak bu ilaçların mevcudiyeti dünyanın birçok yerinde sınırlıdır
	- DPP-4 inhibitörlerinin etkinliği sınırlıdır, ancak PLTDM'de iyi bir güvenlik kaydı vardır
	- Yeni antidiyabetik aileleri (GLP-1 analogları ve SGLT2 inhibitörleri) PLTDM için şimdiye kadar sadece küçük vaka serilerinde değerlendirilmiştir.
	-Ambülatör insülin tedavisi uygulanabilir ve etkilidir ancak doz ayarlamaları dikkatli bir şekilde yapılmalı ve önceden belirlenmiş net glisemik hedefler izlenmelidir.
	- İmmünsüpresif rejimleri ayarlarken, retin önlenmesi potansiyel olarak öncelikli olmalıdır çeşitli stratejilerle yönetilebilen olumsuz glisemik etkiler

DDP-4 (Dipeptidyl peptidase-4, GLP-1 glucagon-like peptide 1), PLTDM (Post-liver transplant diabetes mellitus), SGLT2 (sodium-glucose cotransporter type

rin liberal olarak kullanılması gerektiği anlamına gelmez: bir çalışma, böbrek nakli alıcılarında ilk yıl boyunca metilprednizolon dozunun günde 10-15 mg'dan günde 5 mg'a düşürülmesinin insülin sensitivitesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (148). Ne yazık ki, karaciğer trasplant reddi ataklarının önlenmesi ile glisemik bozukluğun önlenmesi arasında bir denge sağlamak için gereken optimal steroid dozu hala bilinmemektedir. CNI'lara ilişkin olarak, takrolimusun incelmesinin glikoz toleransı üzerinde olumlu bir etkisi olabilir (149), ancak farklı CNI doz rejimlerinin PLTDM'de glisemik kontrol üzerindeki etkisini değerlendirmeyi doğrudan amaçlayan hiçbir çalışma yoktur. Birkaç çalışma takrolimustan siklosporin tedavisine geçişten sonra metabolik sonuçları değerlendirerek kayda değer faydalar bildirmiştir (150,151). PLTDM'nin kalıcılığının, immünosüpresan değişikliği için yeterli bir gösterge olup olmadığı hala iyi bilinmemektedir.

SONUÇ

Karaciğer nakli sonrası diyabetes mellitus, potansiyel olarak felaketle sonuçlanan sık görülen bir durumdur. PLTDM taranmalı, zamanında teşhis edilmeli ve yoğun bir şekilde yönetilmelidir. LT alıcılarının bakımından sorumlu klinisyenler PLTDM ile ilgili temel kavramları göz önünde bulundurmalıdır (Tablo 3).

KAYNAKLAR

1. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Gonzalez-Gonzalez J.A., Maldonado-Garza H.Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management World J Gastroenterol, 15 (2009), pp. 280-288
2. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Lavalle-Gonzalez F.J., Reyes-Cabello E., Gonzalez-Gonzalez J.A., Munoz-Espinosa L.E., Vázquez-Elizondo G., et al.The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis: A prospective study Ann Hepatol, 11 (2012), pp. 240-248
3. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E.Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma Gastroenterology, 126 (2004), pp. 460-468
4. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H.Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease Diabetes Care, 30 (2007), pp. 734-743
5. El-Serag H.B., Everhart J.E.Diabetes increases the risk of acute hepatic failure Gastroenterology, 122 (2002), pp. 1822-1828
6. García-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Maldonado-Garza H.Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem Ann Hepatol, 8 (2009), pp. 13-20
7. Harrison S.A.Liver disease in patients with diabetes mellitus J Clin Gastroenterol, 40 (2006), pp. 68-76
8. de Marco R., Locatelli F., Zoppini G., Verlato G., Bonora E., Muggeo M.Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study Diabetes Care, 22 (1999), pp. 756-761
9. Bianchi G., Marchesini G., Zoli M., Bugianesi E., Fabbri A., Pisi E.Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis Hepatology, 20 (1994), pp. 119-125
10. Butt Z., Jadoon N.A., Salaria O.N., Mushtaq K., Riaz I.B., Shahzad A., Hashmi A.M., et al.Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups J Diabetes, 5 (2013), pp. 449-455
11. Jeon H.K., Kim M.Y., Baik S.K., Park H.J., Choi H., Park S.Y., Kim B.R., et al.Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage Dig Dis Sci, 58 (2013), pp. 3335-3341
12. Huang Y.W., Wang T.C., Lin S.C., Chang H.Y., Chen D.S., Hu J.T., Yang S.S., et al.Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study Clin Infect Dis, 57 (2013), pp. 1695-1702
13. Elkrief L., Chouinard P., Bendersky N., Hajage D., Larroque B., Babany G., Kutala B., et al.Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C Hepatology, 60 (2014), pp. 823-831
14. JáquezQuintana J.O., GarcíaCompean D., González J.A., Pérez J.Z., González F.J., Espinosa L.E., Hernández P.L., et al.The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis-a prospective study Ann Hepatol, 10 (2011), pp. 56-62
15. Holstein A., Hinze S., Thiessen E., Plaschke A., Egberts E.H.Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis J Gastroenterol Hepatol, 17 (2002), pp. 677-681
16. Nishida T., Tsuji S., Tsujii M., Arimitsu S., Haruna Y., Imano E., Suzuki M., et al.Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis Am J Gastroenterol, 101 (2006), pp. 70-75
17. García-Compeán D., Jáquez-Quintana J.O., Lavalle-González F.J., González-González J.A., Muñoz-Espinosa L.E., Villarreal-Pérez J.Z., Maldonado-Garza H.J.Subclinical abnormal glucose tolerance is a predic-

tor of death in liver cirrhosis World J Gastroenterol, 20 (2014), pp. 7011-7018
18. Hagel S., Bruns T., Herrmann A., Stallmach A., Schmidt C.Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis Z Gastroenterol, 49 (2011), pp. 331-334
19. Marra F., Bertolani C.Adipokines in the liver disease Hepatology, 50 (2009), pp. 957-969
20. Crespo J., Cayón A., Fernández-Gil P., Hernández-Guerra M., Mayorga M., Domínguez-Díez A., Fernández-Escalante J.C., et al.Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in non-alcoholic steatohepatitis patients Hepatology, 34 (2001), pp. 1158-1163
21. Bertolani C., Marra F.The role of adipokines in liver fibrosis Pathophysiology, 15 (2008), pp. 91-101
22. García-Compeán D., Jáquez-Quintana J.O., Lavalle-González F.J., González-González J.A., Maldonado-Garza H.J., Villarreal-Pérez J.Z.Plasma cytokine levels imbalance in cirrhotic patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. A prospective study Ann Hepatol, 13 (2014), pp. 403-410
23. Anty R., Lemoine M.Liver fibrogenesis and metabolic factors Clin Res Hepatol Gastroenterol, 35 (2011), pp. S10-S20
24. Petta S., Torres D., Fazio G., Cammà C., Cabibi D., Di Marco V., Licata A., et al.Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations Hepatology, 55 (2012), pp. 1317-1323
25. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., Guerrera B., Lonardo A., Ruggiero L., Riello F., et al.Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis Atherosclerosis, 221 (2012), pp. 496-502
26. Amarapurkar D.N., Patel N.D., Kamani P.M.Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC Ann Hepatol, 7 (2008), pp. 148-151
27. Marchesini G., Ronchi M., Forlani G., Bugianesi E., Bianchi G., Fabbri A., Zoli M., et al.Cardiovascular disease in cirrhosis— a point-prevalence study in relation to glucose tolerance Am J Gastroenterol, 94 (1999), pp. 655-662
28. An J., Shim J.H., Kim S.O., Lee D., Kim K.M., Lim Y.S., Lee H.C., et al.Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study Circulation, 130 (2014), pp. 1353-1362
29. Cheruvattath R., Balan V.Infections in patients with endstage liver disease J Clin Gastroenterol, 41 (2007), pp. 403-411
30. Sorrentino P., Tarantino G., Conca P., Perrella A., Perella O.Clinical presentation and prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cryptogenic cirrhosis and features of metabolic syndrome Can J Gastroenterol, 18 (2004), pp. 381-386
31. Scheen A.J.Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease Expert Opin Drug Metab Toxicol, 10 (2014), pp. 839-857
32. Verbeeck R.K.Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction Eur J Clin Pharmacol, 64 (2008), pp. 1147-1161
33. Gundling F., Seidl H., Strassen I., Haller B., Siegmund T., Umgelter A., Pehl C., et al.Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus Digestion, 87 (2013), pp. 75-84
34. Kwon S.Y., Kim S.S., Kwon O.S., Kwon K.A., Chung M.G., Park D.K., Kim Y.S., et al.Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus Diabet Med, 22 (2005), pp. 1530-1535
35. Gentile S., Turco S., Guarino G., Oliviero B., Annunziata S., Cozzolino D., Sasso F.C., et al.Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis Diabetes Obes Metab, 3 (2001), pp. 33-40
36. Nkontchou G., Cosson E., Aout M., Mahmoudi A., Bourcier V., Charif I., Ganne-Carrie N., et al.Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients J Clin Endocrinol Metab, 96 (2011), pp. 2601-2608
37. Zhang X., Harmsen W.S., Mettler T.A., Kim W.R., Roberts R.O., Therneau T.M., Roberts L.R., et al.Continuation of metforin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes Hepatology, 60 (2014), pp. 2008-2016
38. Ahmadieh H., Samir S.T.Liver disease and diabetes: Association, pathophysiology and management Diabetes Res Clin Pract, 104 (2014), pp. 53-62
39. Kihara Y., Ogami Y., Tabaru A., Unoki H., Otsuki M.Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose J Gastroenterol, 32 (1997), pp. 777-782
40. Zillikens M.C., Swart G.R., van den Berg J.W., Wilson J.H.Effects of the glucosidase inhibitor acarbose in patients with liver cirrhosis Aliment Pharmacol Ther, 3 (1989), pp. 453-459
41. Gentile S., Guarino G., Romano M., Alagia I.A., Fierro M., Annunziata S., Magliano P.L., et al.A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy Clin Gastroenterol Hepatol, 3 (2005), pp. 184-191
42. Chan N.N., Brain H.P., Feher M.D.Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? Diab Med, 16 (1999), pp. 273-281
43. Edwards C.M., Barton M.A., Snook J., David M., Mak V.H., Chowdhury T.A.Metformin-associated lactic acidosis in a patient with liver disease QJM, 96 (2003), pp. 315-316
44. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., Ricks M., Feld J.J., Borg B.B., Modi A., et al.Clinical trial: pilot study of

metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis Aliment Pharmacol Ther, 29 (2009), pp. 172-182
45. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., David E., et al.A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease Am J Gastroenterol, 100 (2005), pp. 1082-1090
46. de Oliveira C.P., Stefano J.T., de Siqueira E.R., Silva L.S., de Campos Mazo D.F., Lima V.M., Furuya C.K., et al.Combination of Nacetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis Hepatol Res, 38 (2008), pp. 159-165
47. Donadon V., Balbi M., Mas M.D., Casarin P., Zanette G.Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease Liver Int, 30 (2010), pp. 750-758
48. Scheen A.J.Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? Drug Saf, 24 (2001), pp. 873-888
49. Jaakkola T., Laitila J., Neuvonen P.J., Backman J.T.Pioglitazone is metabolized by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: potential for interactions with CYP2C8 inhibitors Basic Clin Pharmacol Toxicol, 99 (2006), pp. 44-51
50. Khattab M., Emad M., Abdelaleem A., Eslam M., Atef R., Shaker Y., Hamdy L.Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance Liver Int, 30 (2010), pp. 447-454
51. Harrison S.A., Hamzeh F.M., Han J., Pandya P.K., Sheikh M.Y., Vierling J.M.Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin Hepatology, 56 (2012), pp. 464-473
52. Lebovitz H.E., Kreider M., Freed M.I.Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction Diabetes Care, 25 (2002), pp. 815-821
53. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S., Charlotte F., HartemannHeurtier A., Serfaty L., Podevin P., et al.Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled. Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial Gastroenterology, 135 (2008), pp. 100-110
54. NeuschwanderTetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R., Sponseller C.A., Hampton K., Bacon B.R.Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPARgamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis J Hepatol, 38 (2003), pp. 434-440
55. Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R.K., Stravitz R.T., et al.A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitisClin Gastroenterol Hepatol, 2 (2004), pp. 1107-1115
56. Inkster B., Zammitt N.N., Frier B.M.Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes Expert Opin Drug Saf, 11 (2012), pp. 597-614
57. Bryan J., Crane A., Vila-Carriles W.H., Babenko A.P., AguilarBryan L.Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels Curr Pharm Des, 11 (2005), pp. 2699-2716
58. Khan R., Foster G.R., Chowdhury T.A.Managing diabetes in patients with chronic liver disease Postgrad Med, 124 (2012), pp. 130-137
59. Goodman R.C., Dean P.J., Radparvar A., Kitabchi A.E.Glyburide-induced hepatitis Ann Intern Med, 106 (1987), pp. 837-839
60. van Basten J.P., van Hoek B., Zeijen R., Stockbrügger R.Glyburide-induced cholestatic hepatitis and liver failure. Case-report and review of the literatüre Neth J Med, 40 (1992), pp. 305-307
61. Dourakis S.P., Tzemanakis E., Sinani C., Kafiri G., Hadziyannis S.J.Gliclazide-induced acute hepatitis Eur J Gastroenterol Hepatol, 12 (2000), pp. 119-121
62. Chitturi S., Le V., Kench J., Loh C., George J.Gliclazide-induced acute hepatitis with hypersensitivity features Dig Dis Sci, 47 (2002), pp. 1107-1110
63. Chitturi S., George J.Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs Semin Liver Dis, 22 (2002), pp. 169-183
64. Scott L.J.Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus Drugs, 72 (2012), pp. 249-272
65. Hatorp V.Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide Clin Pharmacokinet, 41 (2002), pp. 471-483
66. Hatorp V., Walther K.H., Christensen M.S., Haug-Pihale G.Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease J Clin Pharmacol, 40 (2000), pp. 142-152
67. Choudhury S., Hirschberg Y., Filipek R., Lasseter K., McLeod J.F.Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis J Clin Pharmacol, 40 (2000), pp. 634-640
68. Jespersen M.J., Knop F.K., Christensen M.GLP-1 agonists for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations Expert Opin Drug Metab Toxicol, 9 (2013), pp. 17-29
69. Scheen A.J.A review of gliptins in 2011 Expert Opin Pharmacother, 13 (2012), pp. 81-99
70. GraefeMody U., Rose P., Retlich S., Ring A., Waldhauser L., Cinca R., Woerle H.J.Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairmentBr J Clin Pharmacol, 74 (2012), pp. 75-85
71. Golightly L.K., Drayna C.C., McDermott M.T.Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors Clin Pharmacokinet, 51 (2012), pp. 501-514

72. Giorda C.B., Nada E., Tartaglino B.Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literatureEndocrine, 46 (2014), pp. 406-419
73. Ohki T., Isogawa A., Iwamoto M., Ohsugi M., Yoshida H., Toda N., Tagawa K., et al.The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone Scientific World Journal, 2012 (2012), p. 496453
74. Harris K.B., McCarty D.J.Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus Ther Adv Endocrinol Metab, 6 (2015), pp. 3-18
75. Thompson A.M., Trujillo J.M.Dulaglutide: The Newest GLP-1 Receptor Agonist for the Management of Type 2 Diabetes Ann Pharmacother, 49 (2015), pp. 351-359
76. Garber A.J.Long-acting glucagon-like peptide receptor agonists Diabetes Care, 34 (Suppl. 2) (2011), pp. S279-S284
77. Scheen A.J.Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus Clin Pharmacokinet, 53 (2014), pp. 773-785
78. Subbarayan S., Kipnes M.Sitagliptin: a review Expert Opin Pharmacother, 12 (2011), pp. 1613-1622
79. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G.A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials Ann Med, 44 (2012), pp. 375-393
80. Zhang M., Zhang L., Wu B., Song H., An Z., Li S.Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trialsDiabetes Metab Res Rev, 30 (2014), pp. 204-221
81. Kasichayanula S., Liu X., Zhang W., Pfister M., LaCreta F.P., Boulton D.W., et al.Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, singledose study Clin Ther, 33 (2011), pp. 1798-1808
82. Nigro S.C., Riche D.M., Pheng M., Baker W.L.Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetesAnn Pharmacother, 47 (2013), pp. 1301-1311
83. Macha S., Rose P., Mattheus M., Cinca R., Pinnetti S., Broedl U.C., Woerle H.J.Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment Diabetes Obes Metab, 16 (2014), pp. 118-123
84. Letiexhe M.R., Scheen A.J., Gerard P.L., Bastens B.H., Pirotte J., Belaiche J., Lefèbvre P.J.Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients J Clin Endocrinol Metab, 77 (1993), pp. 1263-1268
85. Petrides A.S.Liver disease and diabetes mellitus Diabetes Rev, 2 (1994), pp. 2-18
86. Holmes G., Galitz L., Hu P., Lyness W.Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment Br J Clin Pharmacol, 60 (2005), pp. 469-476
87. Kupcova V., Arold G., Roepstorff C., Højbjerre M., Klim S., Haahr H.Insulin degludec: Pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment Clin Drug Invest, 34 (2014), pp. 127-133
88. Merli M., Leonetti F., Riggio O., Valeriano V., Ribaudo M.C., Strati F., Tisone G., et al.Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized alter liver transplantation Hepatology, 30 (1999), pp. 649-654
89. Blanco J.J., Herrero J.I., Quiroga J., Sangro B., Gómez-Manero N., Pardo F., Cienfuegos J.A., et al.Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events Liver Transpl, 7 (2001), pp. 226-233
90. Perseghin G., Mazzaferro V., Sereni L.P., Regalia E., Benedini S., Bazzigaluppi E., Pulvirenti A.Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation Hepatology, 31 (2000), pp. 694-703
91. Younossi Z.M., Stepanova M., Saab S., Kalwaney S., Clement S., Henry L., Frost S., et al.The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US Aliment Pharmacol Ther, 40 (2014), pp. 686-694
92. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. Transplantation. 1995;60(9):1057-60. Epub 1995/11/15. PubMed PMID: 7491685.
93. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. Journal of hepatology. 1996;25(1):64-71. Epub 1996/07/01. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80329-1. PubMed PMID: 8836903.
94. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2007;36(4):873-90; vii. Epub 2007/11/07. doi: 10.1016/j.ecl.2007.07.007. PubMed PMID: 17983926.
95. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(4):Cd005161. Epub 2006/10/21. doi: 10.1002/14651858.CD005161.pub2. PubMed PMID: 17054241.
96. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, Heffron TG, Stratta RJ, Langnas AN, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 1996;2(4):276-83. Epub 1996/07/01. doi: 10.1002/lt.500020405. PubMed PMID: 9346661.

97. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;40(6):686-94. Epub 2014/07/22. doi: 10.1111/apt.12881. PubMed PMID: 25040315.
98. 98: Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. Transplantation. 2006;82(12):1625-8. Epub 2007/01/02. doi: 10.1097/01.tp.0000250361.60415.96. PubMed PMID: 17198248.
99. 99: Stegall MD, Everson GT, Schroter G, Karrer F, Bilir B, Sternberg T, et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. Hepatology (Baltimore, Md). 1997;25(1):173-7. Epub 1997/01/01. doi: 10.1002/hep.510250132. PubMed PMID: 8985286.
100. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clinical transplantation. 2005;19(3):291-8. Epub 2005/05/10. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x. PubMed PMID: 15877787.
101. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. Journal of Surgical Research. 2007;140(2):227-33.
102. Wallia A, Parikh ND, O'Shea-Mahler E, Schmidt K, DeSantis AJ, Tian L, et al. Glycemic control by a glucose management service and infection rates after liver transplantation. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;17(4):546-51. Epub 2011/02/18. doi: 10.4158/ep10343.or. PubMed PMID: 21324822; PubMed Central PMCID: PMCPMC3158277.
103. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, et al. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. Transplantation. 2010;89(2):222-6. Epub 2010/01/26. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff. PubMed PMID: 20098286; PubMed Central PMCID: PMCPMC2946243.
104. Pei D, Chen TW, Kuo YL, Hung YJ, Hsieh CH, Wu LY, et al. The effect of surgical stress on insulin sensitivity, glucose effectiveness and acute insulin response to glucose load. Journal of endocrinological investigation. 2003;26(5):397-402. Epub 2003/08/09. doi: 10.1007/bf03345193. PubMed PMID: 12906365.
105. Keegan MT, Vrchota JM, Haala PM, Timm JV. Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients. Transplantation proceedings. 2010;42(7):2617-24. Epub 2010/09/14. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.156. PubMed PMID: 20832556.
106. Boerner B, Shivaswamy V, Goldner W, Larsen J. Management of the hospitalized transplant patient. Current diabetes reports. 2015;15(4):19. Epub 2015/02/28. doi: 10.1007/s11892-015-0585-6. PubMed PMID: 25721247; PubMed Central PMCID: PMCPMC4342522.
107. Morbitzer KA, Taber DJ, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, Bratton CF, et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. Clinical transplantation. 2014;28(8):862-8. Epub 2014/06/05. doi: 10.1111/ctr.12391. PubMed PMID: 24893750.
108. VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, Lloyd-Jones DM, Rinella ME. Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015;35(12):2575-83. Epub 2015/05/16. doi: 10.1111/liv.12872. PubMed PMID: 25977117; PubMed Central PMCID: PMCPMC5204362.
109. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association. 2018;31(3):234-45. Epub 2018/08/25. doi: 10.2337/ds18-0009. PubMed PMID: 30140139; PubMed Central PMCID: PMCPMC6092890.
110. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, Ying J, Boucher KM, Choueiri TK, et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. Cancer treatment reviews. 2014;40(1):190-6. Epub 2013/05/21. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.04.005. PubMed PMID: 23684373; PubMed Central PMCID: PMCPMC4744486.
111. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2018;71(6):e13-e115. Epub 2017/11/15. doi: 10.1161/hyp.0000000000000065. PubMed PMID: 29133356.
112. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, 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 : official journal of the American Society of Transplanta-

tion and the American Society of Transplant Surgeons. 2014;14(9):1992-2000. Epub 2014/10/14. doi: 10.1111/ajt.12850. PubMed PMID: 25307034; PubMed Central PMCID: PMCPMC4374739.

113. Kim Y, Kim JR, Choi H, Hwang JW, Jang HR, Lee JE, et al. Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. Journal of Korean medical science. 2013;28(10):1431-4. Epub 2013/10/18. doi: 10.3346/jkms.2013.28.10.1431. PubMed PMID: 24133345; PubMed Central PMCID: PMCPMC3792595.
114. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2011;11(7):1376-81. Epub 2011/05/14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03550.x. PubMed PMID: 21564529.
115. Erratum. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 8. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1);S64-S74. Diabetes care. 2017;40(7):985. Epub 2017/05/20. doi: 10.2337/dc17-er07b. PubMed PMID: 28522558; PubMed Central PMCID: PMCPMC5481980.
116. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2001;18(6):483-8. Epub 2001/07/27. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00509.x. PubMed PMID: 11472468.
117. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology (Baltimore, Md). 2014;60(6):2008-16. Epub 2014/05/07. doi: 10.1002/hep.27199. PubMed PMID: 24798175; PubMed Central PMCID: PMCPMC4218882.
118. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2008;14(8):979-84. Epub 2008/12/20. doi: 10.4158/ep.14.8.979. PubMed PMID: 19095596.
119. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet (London, England). 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22. PubMed PMID: 9742976.
120. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(1):501-6. Epub 2004/10/16. doi: 10.1210/jc.2004-0699. PubMed PMID: 15483097.
121. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. Nature reviews Nephrology. 2015;11(8):465-77. Epub 2015/04/29. doi: 10.1038/nrneph.2015.59. PubMed PMID: 25917553.
122. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. Transplantation reviews (Orlando, Fla). 2017;31(2):69-77. Epub 2016/09/26. doi: 10.1016/j.trre.2016.09.001. PubMed PMID: 27665059.
123. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. Treatments in endocrinology. 2003;2(6):401-14. Epub 2005/06/29. doi: 10.2165/00024677-200302060-00004. PubMed PMID: 15981944.
124. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2006;6(4):842-6. Epub 2006/03/17. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x. PubMed PMID: 16539642.
125. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. The Journal of clinical investigation. 2000;106(11):1305-7. Epub 2000/12/06. doi: 10.1172/jci11705. PubMed PMID: 11104782; PubMed Central PMCID: PMCPMC387251.
126. Luther P, Baldwin D, Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2004;4(12):2135-8. Epub 2004/12/04. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x. PubMed PMID: 15575920.
127. Baldwin D, Jr., Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. Transplantation. 2004;77(7):1009-14. Epub 2004/04/17. doi: 10.1097/01.tp.0000116393.98934.6f. PubMed PMID: 15087762.
128. Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management. Archives of toxicology. 2016;90(8):1861-81. Epub 2016/05/12. doi: 10.1007/s00204-016-1737-4. PubMed PMID: 27165418.
129. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2005;366(9493):1279-89. Epub 2005/10/11. doi:

10.1016/s0140-6736(05)67528-9. PubMed PMID: 16214598.

130. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2010;30(5):463-84. Epub 2010/04/24. doi: 10.1592/phco.30.5.463. PubMed PMID: 20411998.
131. Sadhu AR, Schwartz SS, Herman ME. THE RATIONALE FOR USE OF INCRETINS IN THE MANAGEMENT OF NEW ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION (NODAT). Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2015;21(7):814-22. Epub 2015/03/20. doi: 10.4158/ep14569.ra. PubMed PMID: 25786557.
132. Gámán G, Sárváry E, Gelley F, Doros A, Görög D, Fehérvári I, et al. New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. Transplantation proceedings. 2014;46(6):2177-80. Epub 2014/08/19. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.062. PubMed PMID: 25131134.
133. Sanyal D, Gupta S, Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013;17(Suppl 1):S203-5. Epub 2013/11/20. doi: 10.4103/2230-8210.119572. PubMed PMID: 24251159; PubMed Central PMCID: PMCPMC3830305.
134. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2014;14(1):115-23. Epub 2013/11/28. doi: 10.1111/ajt.12518. PubMed PMID: 24279801.
135. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. International journal of endocrinology. 2014;2014:617638. Epub 2014/05/13. doi: 10.1155/2014/617638. PubMed PMID: 24817885; PubMed Central PMCID: PMCPMC4003765.
136. Cariou B. Pleiotropic effects of insulin and GLP-1 receptor agonists: Potential benefits of the association. Diabetes & metabolism. 2015;41(6 Suppl 1):6s28-6s35. Epub 2016/01/17. doi: 10.1016/s1262-3636(16)30006-4. PubMed PMID: 26774017.
137. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. PubMed PMID: 26378978.
138. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2016;375(4):323-34. Epub 2016/06/15. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. PubMed PMID: 27299675.
139. Jin J, Jin L, Luo K, Lim SW, Chung BH, Yang CW. Effect of Empagliflozin on Tacrolimus-Induced Pancreas Islet Dysfunction and Renal Injury. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2017;17(10):2601-16. Epub 2017/04/20. doi: 10.1111/ajt.14316. PubMed PMID: 28422431.
140. Wallia A, Schmidt K, Oakes DJ, Pollack T, Welsh N, Kling-Colson S, et al. Glycemic Control Reduces Infections in Post-Liver Transplant Patients: Results of a Prospective, Randomized Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2017;102(2):451-9. Epub 2016/11/23. doi: 10.1210/jc.2016-3279. PubMed PMID: 27875061; PubMed Central PMCID: PMCPMC6283442.
141. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. Diabetes, obesity & metabolism. 2009;11(6):623-31. Epub 2009/06/12. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x. PubMed PMID: 19515182.
142. Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. Journal of diabetes and its complications. 2015;29(2):295-301. Epub 2014/12/30. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.018. PubMed PMID: 25536866.
143. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. Endocrine. 2013;43(3):529-34. Epub 2012/10/30. doi: 10.1007/s12020-012-9817-6. PubMed PMID: 23104148.
144. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. Clinics in liver disease. 2017;21(2):337-53. Epub 2017/04/04. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.007. PubMed PMID: 28364817.
145. Hu AB, Wu LW, Tai Q, Zhu XF, He XS. Safety and efficacy of four steroid-minimization protocols in liver transplant recipients: 3-year follow-up in a single center. Journal of digestive diseases. 2013;14(1):38-44. Epub 2012/11/09. doi: 10.1111/1751-2980.12008. PubMed PMID: 23134408.
146. Ju WQ, Guo ZY, Ling X, He XS, Wu LW, Tai Q, et al. Twenty-four hour steroid avoidance immunosuppressive regimen in liver transplant recipients. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation. 2012;10(3):258-62. Epub 2012/05/29. doi: 10.6002/ect.2010.0127. PubMed PMID: 22631063.

147. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;4(4):Cd007606. Epub 2018/04/10. doi: 10.1002/14651858.CD007606.pub4. PubMed PMID: 29630730; PubMed Central PMCID: PMCPMC6494590 known. Ewen M Harrison: none known. Stephen J Wigmore: none known.
148. Midtvedt K, Hjelmesaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2004;15(12):3233-9. Epub 2004/12/08. doi: 10.1097/01.asn.0000145435.80005.1e. PubMed PMID: 15579527.
149. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2011;11(5):965-76. Epub 2011/04/07. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03486.x. PubMed PMID: 21466650.
150. Wang L, Li N, Wang MX, Lu SC. Benefits of minimizing immunosuppressive dosage according to cytochrome P450 3A5 genotype in liver transplant patients: findings from a single-center study. Genetics and molecular research : GMR. 2015;14(2):3191-9. Epub 2015/05/13. doi: 10.4238/2015.April.10.31. PubMed PMID: 25966085.
151. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, Fishbein TM, Guy SR, Sheiner PA, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2000;13(1):73-8. Epub 2000/04/01. doi: 10.1007/s001470050012. PubMed PMID: 10743694.
152. Abouljoud MS, Kumar MS, Brayman KL, Emre S, Bynon JS. Neoral rescue therapy in transplant patients with intolerance to tacrolimus. Clinical transplantation. 2002;16(3):168-72. Epub 2002/05/16. doi: 10.1034/j.1399-0012.2002.01054.x. PubMed PMID: 12010138.