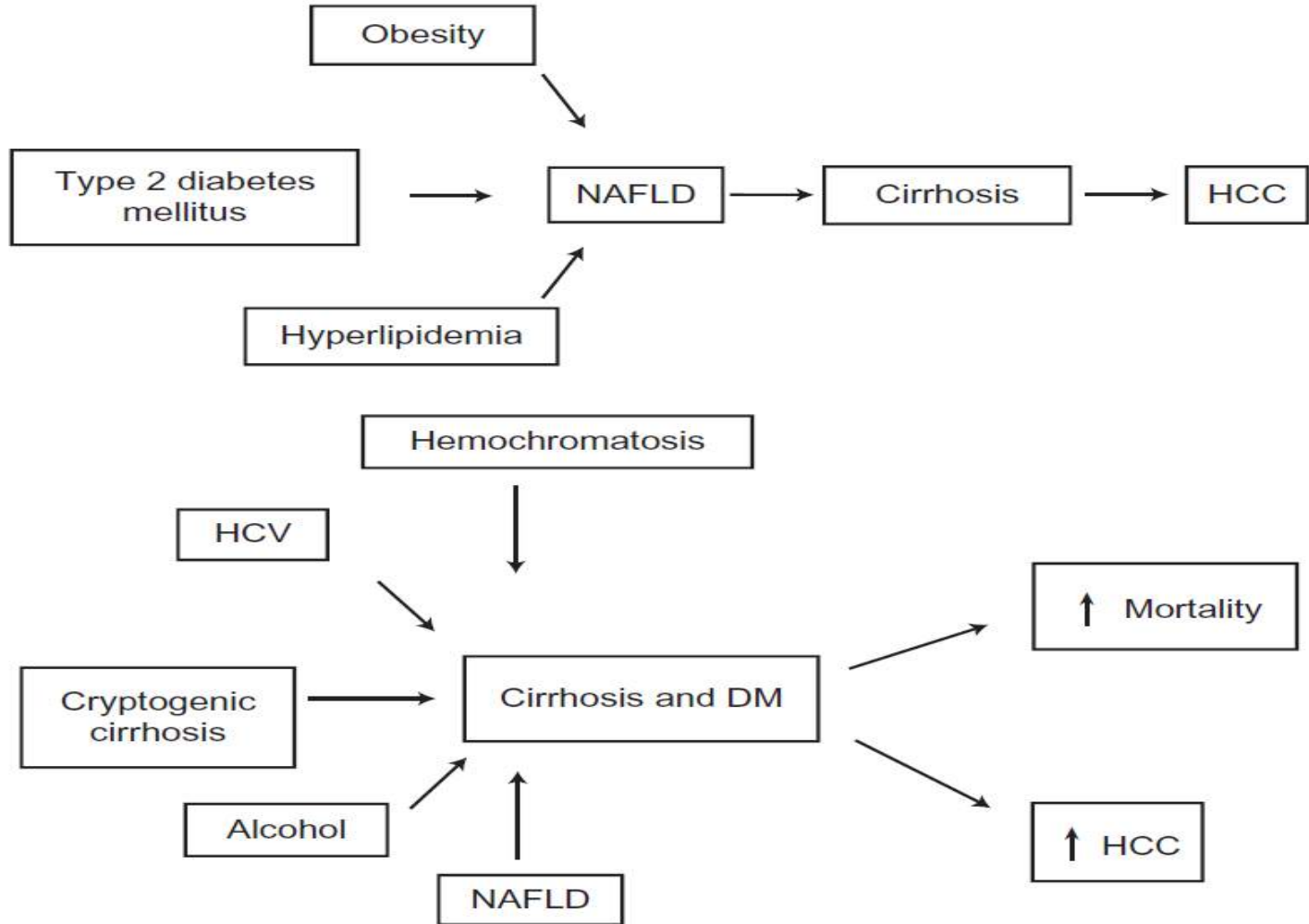




Karaciğer Yetersizliği Olan Hastalarda Diyabet Tedavisi

Prof Dr Alpaslan Kemal Tuzcu
Dicle Üniversitesi Endokrinoloji B.D

Kronik Karaciğer ile Diyabet İlişkisi



Diyabet ve siroz arasındaki epidemiyolojik ilişkiler.

- Tip 2 diyabet karaciğer sirozu gelişimi ve progresyonu için risk faktörüdür.
- Diyabet karaciğer sirozunu ve kronik karaciğer hastalığından ölümü 2-2.5 kat arttırmaktadır(1-3)
- İnsulin direnci ile karaciğer fibrozisi arasında kuvvetli bir ilişki vardır(4,5)
- Diyabetin kendisi diğer metabolik sendrom parametlerinden bağımsız olarak fibrozisi etkilemektedir.
- Son cohortlar diyabetin hepatit B ve hepatit C nin yol açtığı sirozun bağımsız bir prediktörü olduğunu ortaya koymuştur(7,8).

1-de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Diabetes Care 1999; 22: 756–61.

2-El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Gastroenterology 2004; 126: 460–8.

3-Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al Am J Gastroenterol 2014; 109: 1020–5.

4-Angulo P, Keach JC, Hepatology (Baltimore, MD) 1999; 30: 1356–62.

5-Marchesini G, et al. Hepatology (Baltimore, MD) 2003; 37: 917–23.

6-Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. J Hepatol 2005; 42: 132–8.

7-Huang Y-W, Wang T-C, Lin S-C, et al. Clin Infect Dis 2013; 57: 1695–702.

8-Huang Y-W, Yang S-S, Fu S-C, et al. 2014; 60: 807–14.

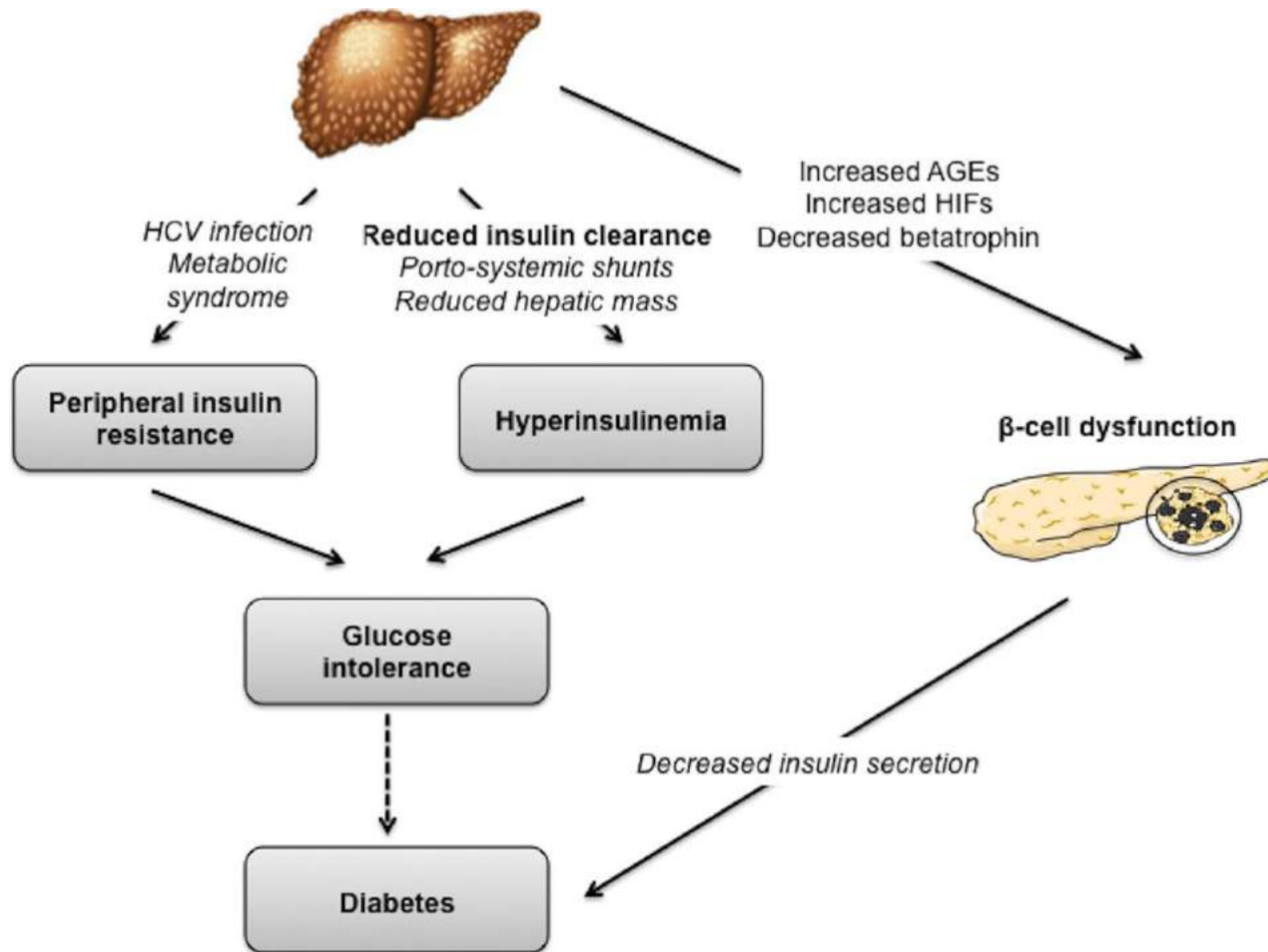
Fizyopatolojik mekanizmalar

- NAFLD harika bir prognozu vardır
- Ancak NASH de fibrosis gelişebilir ve bu durum karaciğer sirozuna ve komplikasyonlarına neden olabilir(1).
- Burada diyabet bir çok mekanizma ile fibrogeneziste rol oynayabilir.

Fibrogenesiste rol oynayan mekanizmalar

- Karaciğerdeki satelit hücre aktivasyonu
- İnflamasyon
- Apoptozis
- Angiogenezis
- Hepatik sinusoidal kapillarizasyon

Siroz diyabet ilişkisi



Karaciğer İnsulin klirensindeki azalma

- Karaciğer hastalığındaki birçok yapısal bozukluk karaciğerin insulin ekstraksiyonunu bozar ve bu durum sistemik insulin düzeylerinde artışına yol açabilir.
- Bu yapısal değişimler
 - Karaciğer hücre kitlesinin azalmasına bağlı insulin klirensinin azalması (1)
 - Porto-sistemik venöz kolleterallerin oluşumu ile insulinin karaciğerin ilk geçişte insulin alımını azaltır.
 - Cerrahi porto-kaval şantlarda (2,3)

1-Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, Moscicki R, Metabolism 1993; 42: 477–81.

2--Bosch J, Gomis R, Kravetz D, et al. Am J Physiol 1984; 247: G206–12.

3-Deschênes M, Somberg KA. Am J Gastroenterol 1998; 93: 483.

Karaciğer İnsulin klirensindeki azalma

- Var olan hiperinsulinemi insulin resistansına yol açarak reseptör down regulasyonuna neden olabilir (1)

1-Shanik MH, Xu Y, Skrha J, et al. Diabetes Care 2008; 31(Suppl 2): S262–8.

Sirozlu hastalarda diyabet tanısı ve klinik prezentasyonları

- Sirozlu hastalarda glikoz metabolizma bozuklukları glikoz entoleransı aşamasında olabileceği gibi aşikar diyabet de gözlenebilir.
- Sirozlu hastaların %30 u normal glikoz toleransı
- %30-50'si bozulmuş glikoz toleransı
- %30 aşikar diyabet olabilir (1-4) bu oranlar genel popülasyondan yüksektir.
- Bu hastalarda tanı koymak kolay olmayabilir çünkü sirozlu aşikar diyabet olgularının %23'ünün açlık kan şekerleri başlangıçta normal olabilir. Bu olgularda oral glikoz tolerans testi yararlı olur (5)

1-Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 677–81.

2-Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101: 70–5.

3-Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Hepatology (Baltimore, MD) 1994; 20: 119–25.

4-Moreau R, Delègue P, Pessione F, et al. Liver Int 2004; 24: 457–64.

5-WHO. Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf [Internet]. 2006. Available at:

http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf

Maalesef Hepatit Rô hastası olmuşsunuz.

Rô mü?

Evet. A, B, C, D,
E, F, G, H, I, J, K,
L, M, N, P, Rô...
Çok ilerlemiş
yani...



Abov!
Sahte doktor.

Sirozlu hastalarda diyabet tanısı ve klinik prezentasyonları

- İzole hepatojen diyabeti olan olgularda karaciğer nakli glikoz entoleransını ve insulin sensitivitesini normalize edebilir. Bu bulgu diyabetin karaciğer ile ilgili olabileceği tezini destekler.
- Bunu tersine post-transplant diyabet sık bir durumdur karaciğer nakli olan olguların %30'unda diyabet vardır(1).
- Posttransplant diyabet olgularında diyabet gelişimini ilerlemiş yaş, diyabet aile hikayesi, BMI etkileyebilir(2)
- Diyabet hepatit C ve alkol ile ilişkili siroz olgularında daha sık gözlenir(3-5)

1-Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P.. Am J Transplant 2004; 4: 583–95.

2-Pageaux G-P, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Liver Transplant 2009; 15(Suppl 2): S79–82.

3-Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Ann Intern Med 2000; 133: 592–9.

4-Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 647–52.

5-Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. J Hepatol 2000; 32: 209–17.

Sirozlu hastalarda diyabet tanısı ve klinik prezentasyonları

- HbA1c ölçümü sirozlu hastalarda glisemik durumu net olarak gösteremez(1-3),
- Non-diyabetik siroz olgularının %40'ında ise HbA1c düzeyleri normal range altında olabilir.
- Siroz ve diyabeti olan olguların HbA1c 4-6 arasında olabilir.
- Diyabet ve sirozu olan olguların küçük bir kısmında HbA1c normalin üstündedir(3)
- Kısalmış eritrosit yaşam süresi HbA1c ölçümlerini etkiliyor olabilir.
- Fruktozaminin sirozlu hastalarda daha doğru olabileceği düşünülmektedir(3,4)

1-Cacciatore L, Cozzolino G, Giardina MG, et al. Diabetes Res 1988; 7: 185–8.

2-Nomura Y, Nanjo K, Miyano M, et al. Diabetes Res 1989; 11: 177–80.

3-Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, et al. World J Gastroenterol 2004; 10: 2284–6.

4-Trenti T, Cristani A, Cioni G, et al. Int J Clin Lab Res 1990; 20: 261–7.

Diyabetin sirozlu hastalarda prognoza etkisi

Bu konuda kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bazıları ileri sirozlu olgularda yapılırken bazıları çalışmaya daha hafif vakaları almışlardır.

Model for end stage liver disease score(MELD) skoru<10 olanlar diyabet prognozu kötüleştirirken

MELD>10 olanlarda ise prognoza etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur.

Author (ref)	Year	Patients	Type of study	Characteristics of the patients	Follow-up	Survival (diabetics vs. non diabetic)
Bianchi 1	1984	382	Retrospective	Hospitalized	37 months	64 vs. 82% ($P = 0.005$)
Moreau 2	2004	100	Prospective	Refractory ascites	2 years	18 vs. 58% ($P = 0.0004$)
Nishida 3	2006	56	Prospective	Various aetiologies	5 years	56 vs. 95% ($P < 0.05$)
Sangiovanni 4	2006	214	Retrospective	HCV compensated cirrhosis	17 years	No difference
Berman 5	2011	447	Retrospective	Hospitalized	90 days	No difference
Quintana 6	2011	110	Prospective	Compensated cirrhosis	2.5 years	69 vs. 48% ($P < 0.05$)
Elkrief 7	2014	348	Retrospective	Hospitalized HCV	4.5	24 vs. 34% ($P = 0.03$)

1-Berman K, Tandra S, Forssell K, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 254–9.

2-Quintana JOJ, García-Compean D, González JAG, et al. Ann Hepatol 2011; 10: 56–62

3-Trenti T, Cristani A, Cioni G, et al. Int J Clin Lab Res 1990; 20: 261–7.

4-Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Hepatology (Baltimore, MD) 2002; 35: 140–8.

5-Pozzilli P, Leslie RD. Diabet Med 1994; 11: 935–41.

6-Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al. Diabet Med 1997; 14: 29–34.

7-Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Hepatology 2011; 54: 1987–97.

Hepatosellüler karsinoma

- Tip2 diyabetiklerde hepatosellüler kanser içinde bulunduğu kanser riskinin artmış olduğu bilinmektedir(1).
- Diyabet HCC riskini 1.8 kat arttırmaktadır.

Hepatik ensefalopati

- Hepatik ensefalopati ile diyabet ilişkisi birçok çalışmada ortaya konulmuştur.
- Bir çalışmada diyabetin MELD skorundan bağımsız bir şekilde hepatik ensefalopati ile ilişki olduğu gösterilmiştir(1).

Sirozlu hastalarda diyabet tedavisi

- Hem diyabeti hemde sirozu olan olgularda sirozun komplikasyonlarının riski diyabetin komplikasyonlarının riskinden yüksektir.
- Sirozu ve diyabeti olan hastalarda diyabetin erken tanınmasının ve tedavi edilmesinin yararı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu durum speküle edilirse bunun yararlı olacağı söylenebilir.
- Sirozu ve diyabeti birlikte olan hastaları hedef alan klinik çalışmalar yoktur.



Sirozlu hastalarda diyabet tedavisi

Hastalık Ağırlığının Değerlendirilmesi

Child-Turcotte-Pugh Sınıflandırması

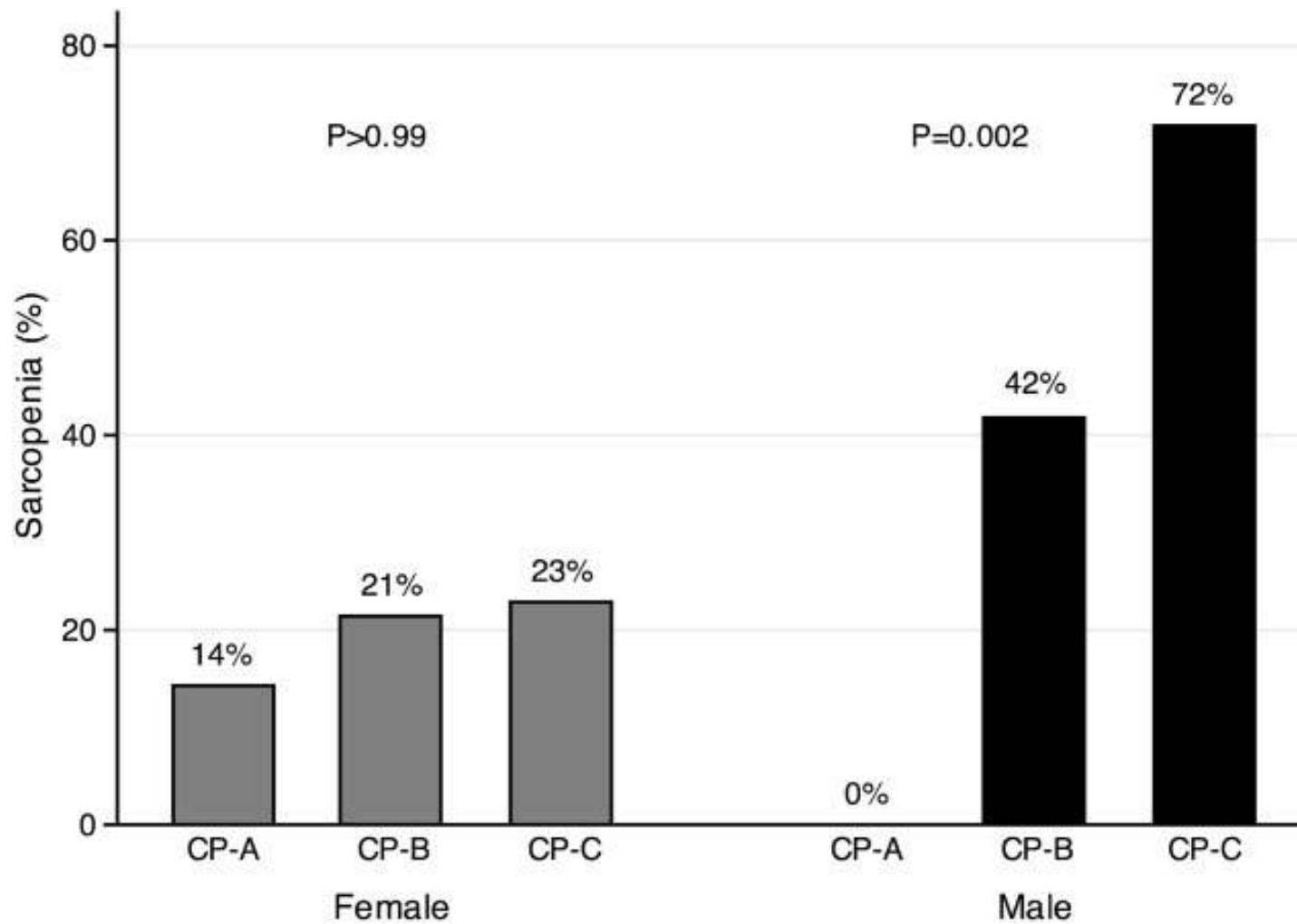
Değişken	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta - Ağır
Ensefalopati	Yok	Hafif /orta	Orta - Ağır
Bilirubin	<2	2 - 3	>3
Albumin	> 3.5	2.8 - 3.4	< 2.8
PTZ uzaması saniye	1-3	4-6	> 6

Skor	Sınıf
5 - 6	A
7 - 9	B
10 - 15	C

Hayat tarzı değişiklikleri

- Hipokalorik diyet
- Fizik eksersiz (sirozlu hastalar için uygun değildir)
- Sirozlu olguların %50'sinden fazlasında malnutrisyon vardır bu durumda hipokalorik diyet için uygun değildir(1).
- Asit ve ödem varlığında bu hastalarda fizik eksersizi engeller.

Sarkopeni



Farmakolojik tedaviler

- Farmakolojik seçenekler sirozlu hastalarda ve diyabetli hastalarda farklı değildir.
- Yalnızca karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş siroz olgularında ilaç metabolizması değişir.
- Hepatotoksite bazında bakılırsa karaciğer hastalarının hepatotoksiteye yatkın olduklarını söylemek yanlıştır (1).

Metformin

- Metformin teorik olarak sirozlu hastalarda ilk basamak tedavi için uygun bir seçenektir.
- Teorik olarak laktik asidoz riskini arttırdığı söylene bile laktik asidoz ender olarak gözlenir(1-5).
- Renal disfonksiyonu olmayan sirozlu hastalarda metformin kullanılabilir(2-5).

1 -Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Diabetes Care 2007; 30: 734–43.

2- Edwards CMB, Barton MA, Snook J, et al. QJM Mon J Assoc Physicians 2003; 96: 315–6.

3-Renda F, Mura P, Finco G, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(Suppl 1): 45–9.

4-Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. N Engl J Med 1998; 338: 265–6.

5 -Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Crit Care Med 2009; 37: 2191–6.

Metformin

- Metforminin karaciğer hasarını arttıracığı düşünülmemektedir
- NAFLD hastalarda yararı da olabilir(1)
- Metforminin karaciğer toksitesini gösterdiği çalışmaların çoğu vaka takdimlerinden oluşmaktadır(2) ve çoğunda belli oranda renal yetersizlikte mevcuttur.
- Birçok komorbiditesi olan örneğin böbrek, karaciğer ve kalp hastası olup ani olarak kötüleşen hastalarda metformin kullanımını daha fazla laktik asidoza yol açıyor diyebiliriz.

1-Scheen AJ Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014 Jun; 10(6):839-57.

2-Brackett CCJ Am Pharm Assoc (2003). 2010 May-Jun; 50(3):407-10.

Metformin

- Canadian Diabetes Association (CDA) karaciğer yetersizliğinde önermiyor(1)
- Avusturalya diyabet birliği ciddi karaciğer yetersizliğinde önermiyor(2)
- ADA ciddi karaciğer yetersizliği ve çok içki içenlerde kullanılmasını önermiyor(3)
- Hindistan tıbbi araştırma konseyi karaciğer yetersizliğinde metforminden sakınılması gerektiğini belirtiyor(4)
- İngiltereden karaciğer yetersizliği olan vakalarda doku hiposisinden şüphe ediliyor ise metforminin kesilmesi tavsiye ediliyor(5)

1-Canadian Diabetes Association. Antihyperglycemic Agents for Use in Type 2 Diabetes. 2016. [Last accessed on 2016 Jun 15].

2-Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Zoungas S, Colagiuri S, Australian Diabetes Society. Med J Aust. 2014 Dec 11; 201(11):650-3.

3-American Diabetes Association. Diabetes Care. 2007 Jan; 30 Suppl 1():S4-S41.

4-Indian Council of Medical Research (ICMR) Pharmacological Treatment for Diabetes: Section 7. 2005. [Last accessed on 2016 Jun 15].

5-British National Formulary 2009. [Last accessed on 2016 Jun 15]. Available from: <http://www.bnf.com> . [Ref list]

Metformin

- Mısır gastroenteroloji derneğinin konsensus bildirgesinde metforminin çoğu hasta için ilk seçilecek ilaç olduğu ancak laktik asidoz riski olabilecek ileri karaciğer yetersizliğinde metforminin verilmemesi gerektiğini belirtmiştir(1)
- Bir derlemede ise stabil kronik karaciğer hastalarında metformini verilebileceğini ancak dozun maksimum 1500 mg olmasını önermiş.
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gözlenirse ilacın kesilebileceğini ifade etmişlerdir(2)

1-Hamed AE, Abas B, Shaltout I, Esmt G, Gomez R. Managing diabetes and liver disease association, guidelines (consensus) development. J Endocrinol Diabetes Obes. 2015;3:1–19. [Ref list]

2-Khan R, Foster GR, Chowdhury TAPostgrad Med. 2012 Jul; 124(4):130-7.

Metformin

- Birçok çalışma metforminin hepatosellüler kanserinde içinde olduğu kanser ve kanser mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (1,2).
- Yeni tanı konulmuş siroz vakalarında metforminin devam edilmesinin surviyi uzattığı gösterilmiştir(3).
- 82 hastanın alındığı bir çalışmada ise hepatik enseelopatinin daha az olduğu gösterilmiştir(4).

1- Chen H-P, Shieh J-J, Chang C-C, et al. Gut 2013; 62: 606–15.

2-Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Liver Int 2010; 30: 750–8.

3-Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al.. Hepatology (Baltimore, MD) 2014; 60: 2008–16.

4-Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, et al. PLoS ONE 2012; 7: e49279.

PROBABILITY OF OVERT HE ACCORDING TO METFORMIN USE

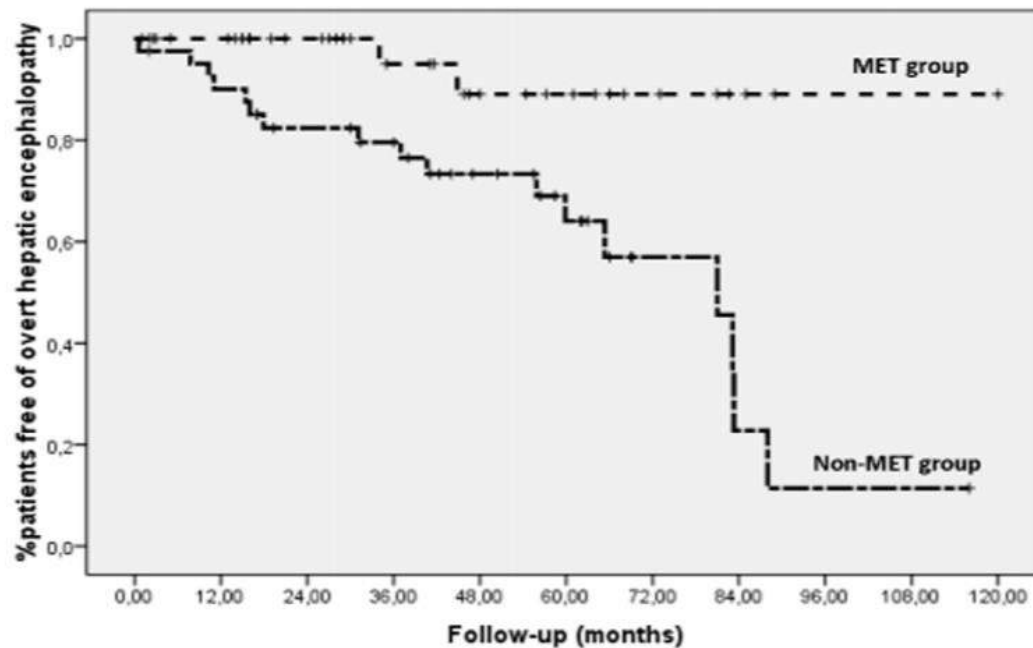
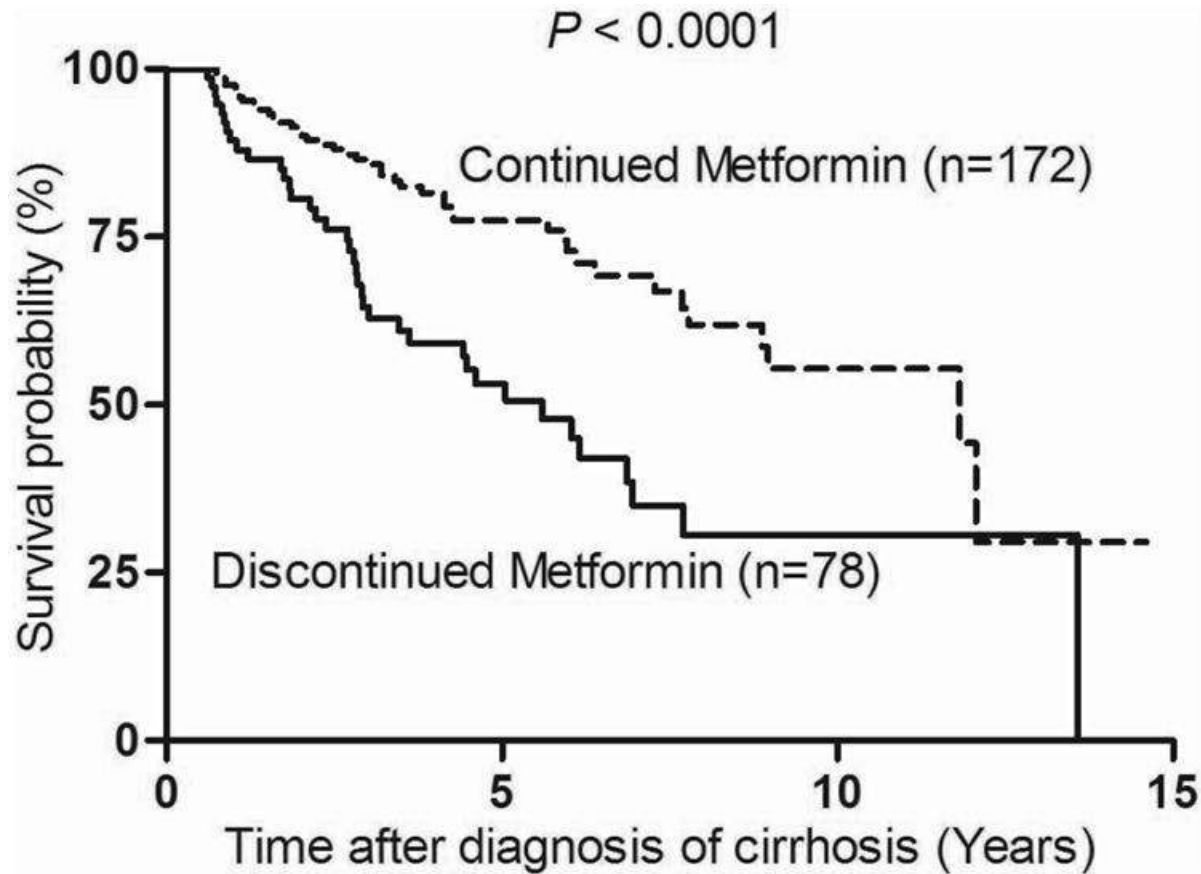


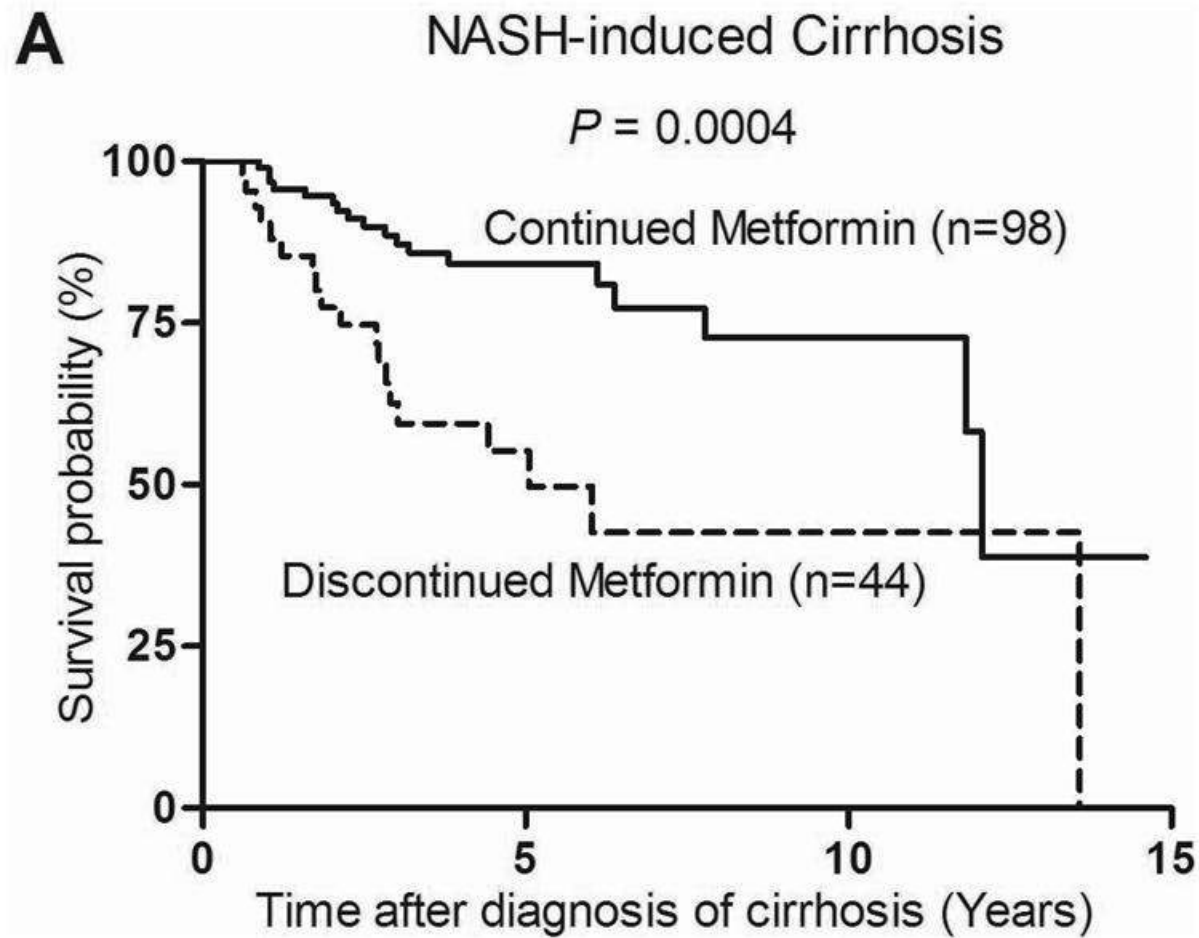
Figure 1. Kaplan Meier curve showing the impact of metformin use on hepatic encephalopathy (n = 82; log Rank: 9.45; p = 0.002). doi:10.1371/journal.pone.0049279.g001

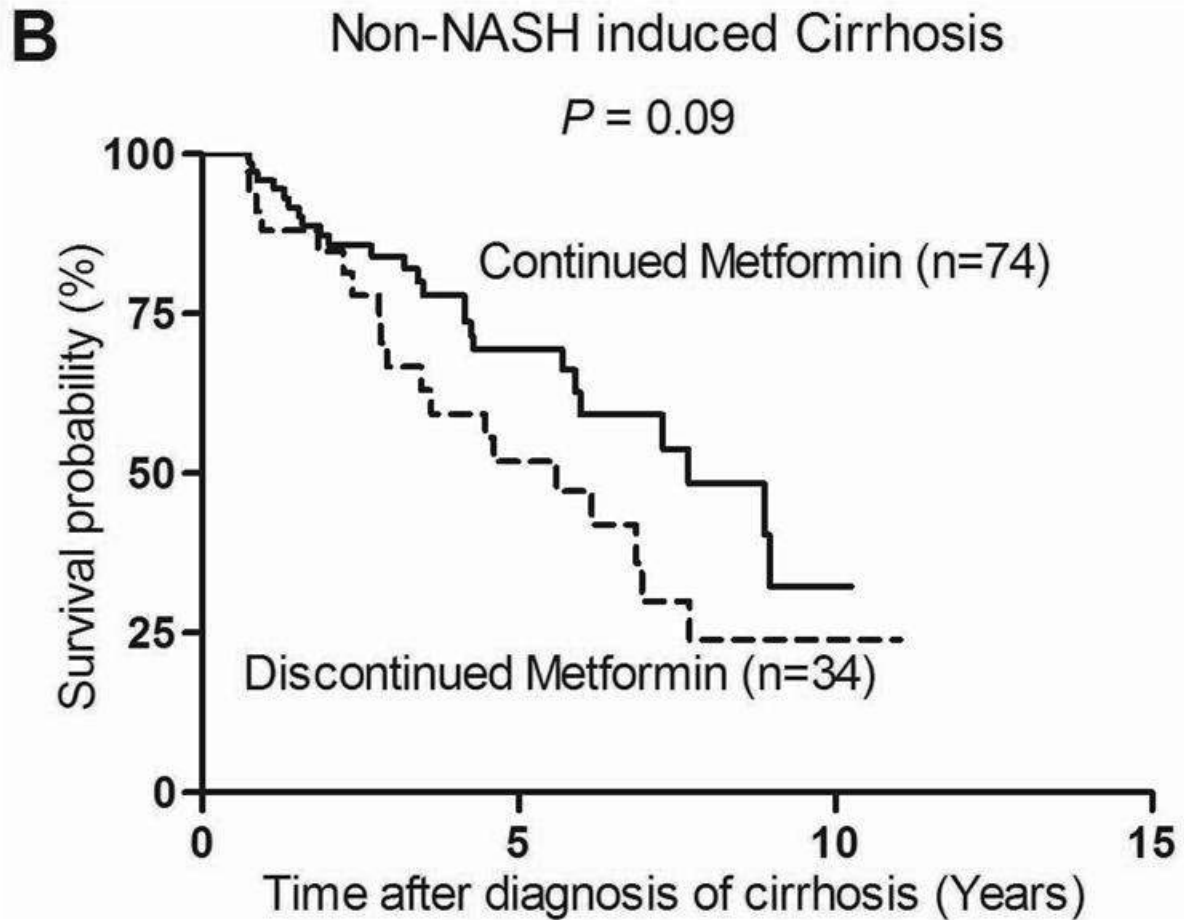
22,5]. Cirrhosis was defined and based on liver biopsy, ultrasound, endoscopic analysis and biochemical parameters.

glutamine dissolved in 100 ml water (L-Glutamine, SHS S.A., Spain)). Ammonia was measured using the DaFonseca-Whollheim



1-Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2014; 60: 2008–16.





CLINICAL STUDIES

Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease

Valter Donadon¹, Massimiliano Balbi¹, Maria Dal Mas¹, Pietro Casarin¹ and Giorgio Zanette²

1 Department of Medicine, Internal Medicine 3rd, Pordenone Hospital, Pordenone, Italy

2 Diabetic Clinic, Pordenone Hospital, Pordenone, Italy

Keywords

hepatocellular carcinoma – metformin
therapy – type 2 diabetes mellitus

Correspondence

Dr Valter Donadon, Department of Medicine,
Internal Medicine 3rd, Pordenone Hospital, Via

Abstract

Background: Previous studies have reported the association between type 2 diabetes mellitus (DM2) and hepatocellular carcinoma (HCC). *Aims:* To explore the relationships among DM2, antidiabetic therapy and HCC risk. *Methods:* We recruited 610 HCC patients compared with 618 matched cirrhotic patients and 1696 Controls. The odds ratio (OR) for HCC in diabetic subjects treated with insulin, sulphonylureas and metformin was calculated. *Results:* DM2 prevalence was 31.2% in HCC, 23.3% in cirrhotic patients and

Metformin tedavisi diyabeti olan kompanse karaciğer sirozun hastalarında tercih edilebilir.

Metforminin hipoglisemi yapıcı ve kilo aldırıcı etkisi yoktur.

Potansiyel bir anti kanser etkisi vardır.

Metformin Inhibits Glutaminase Activity and Protects against Hepatic Encephalopathy

Javier Ampuero¹, Isidora Ranchal¹, David Nuñez¹, María del Mar Díaz-Herrero², Marta Maraver¹, José Antonio del Campo¹, Ángela Rojas¹, Inés Camacho¹, Blanca Figueruela¹, Juan D. Bautista², Manuel Romero-Gómez^{1*}

¹ Unit for Clinical Management of Digestive Diseases and CIBERehd, Hospital Universitario de Valme, University of Sevilla, Sevilla, Spain, ² Department of Molecular Biology, University of Sevilla, Sevilla, Spain

Abstract

Aim: To investigate the influence of metformin use on liver dysfunction and hepatic encephalopathy in a retrospective cohort of diabetic cirrhotic patients. To analyze the impact of metformin on glutaminase activity and ammonia production *in vitro*.

Methods: Eighty-two cirrhotic patients with type 2 diabetes were included. Forty-one patients were classified as insulin sensitizers experienced (metformin) and 41 as controls (cirrhotic patients with type 2 diabetes mellitus without metformin treatment). Baseline analysis included: insulin, glucose, glucagon, leptin, adiponectin, TNF α , AST, ALT, HOMA-IR was calculated. Baseline HE risk was calculated according to minimal hepatic encephalopathy, oral glutamine challenge and mutations in glutaminase gene. We performed an experimental study *in vitro* including an enzymatic activity assay where glutaminase inhibition was measured according to different metformin concentrations. In Caco2 cells, glutaminase activity inhibition was evaluated by ammonia production at 24, 48 and 72 hours after metformin treatment.

Results: Hepatic encephalopathy was diagnosed during follow-up in 23.2% (19/82): 4.9% (2/41) in patients receiving metformin and 41.5% (17/41) in patients without metformin treatment (logRank 9.81; $p = 0.002$). In multivariate analysis, metformin use [H.R.11.4 (95% CI: 1.2–108.8); $p = 0.034$], age at diagnosis [H.R.1.12 (95% CI: 1.04–1.2); $p = 0.002$], female sex [H.R.10.4 (95% CI: 1.5–71.6); $p = 0.017$] and HE risk [H.R.21.3 (95% CI: 2.8–163.4); $p = 0.003$] were found independently associated with hepatic encephalopathy. In the enzymatic assay, glutaminase activity inhibition reached 68% with metformin 100 mM. In Caco2 cells, metformin (20 mM) decreased glutaminase activity up to 24% at 72 hours post-treatment ($p < 0.05$).

Conclusions: Metformin was found independently related to overt hepatic encephalopathy in patients with type 2 diabetes mellitus and high risk of hepatic encephalopathy. Metformin inhibits glutaminase activity *in vitro*. Therefore, metformin use seems to be protective against hepatic encephalopathy in diabetic cirrhotic patients.

Citation: Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero MdM, Maraver M, et al. (2012) Metformin Inhibits Glutaminase Activity and Protects against Hepatic Encephalopathy. PLoS ONE 7(11): e49279. doi:10.1371/journal.pone.0049279

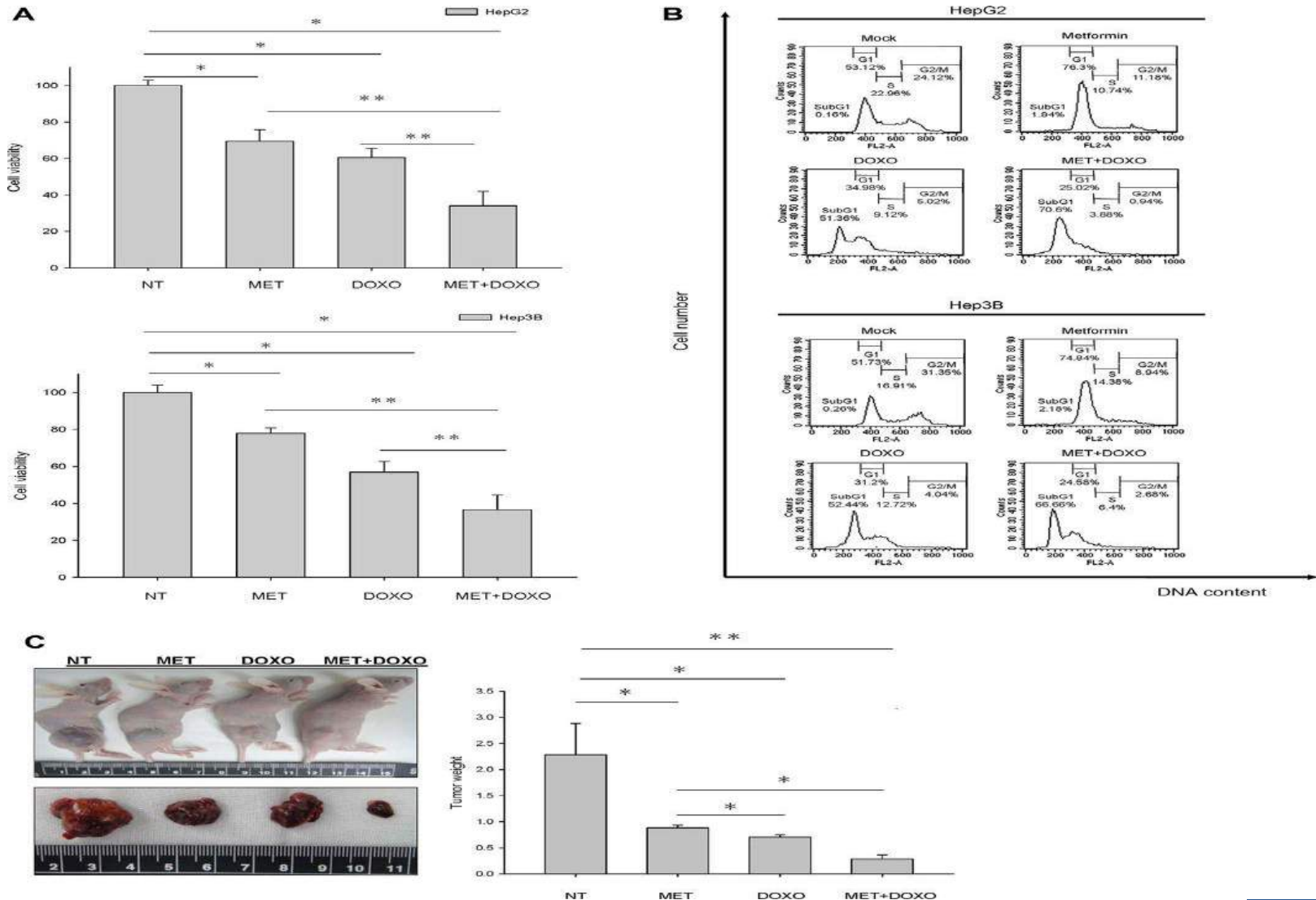
Sonuç olarak metformin kullanımının sirotik hastalarda ensefalopati riskini azaltır .

Olası mekanizmalar:

1-glutaminaz aktivitesini azaltmak

2-İnsulin sensitivitesini düzeltmek olabilir.

Metformin (MET) combines with doxorubicin to suppress hepatoma growth in a xenograft animal model.



Metformin/sonuç

- Metformin maksimum 1500mg/gün dozunda dikkatlice kullanılabilir.
- Hafif karaciğer yetersizliğinde kullanılabilir.
- Orta derecede karaciğer yetersizliğinde doz azaltılarak kullanılabilir.
- Ciddi karaciğer yetersizliğinde ise metforminden kaçınılır.



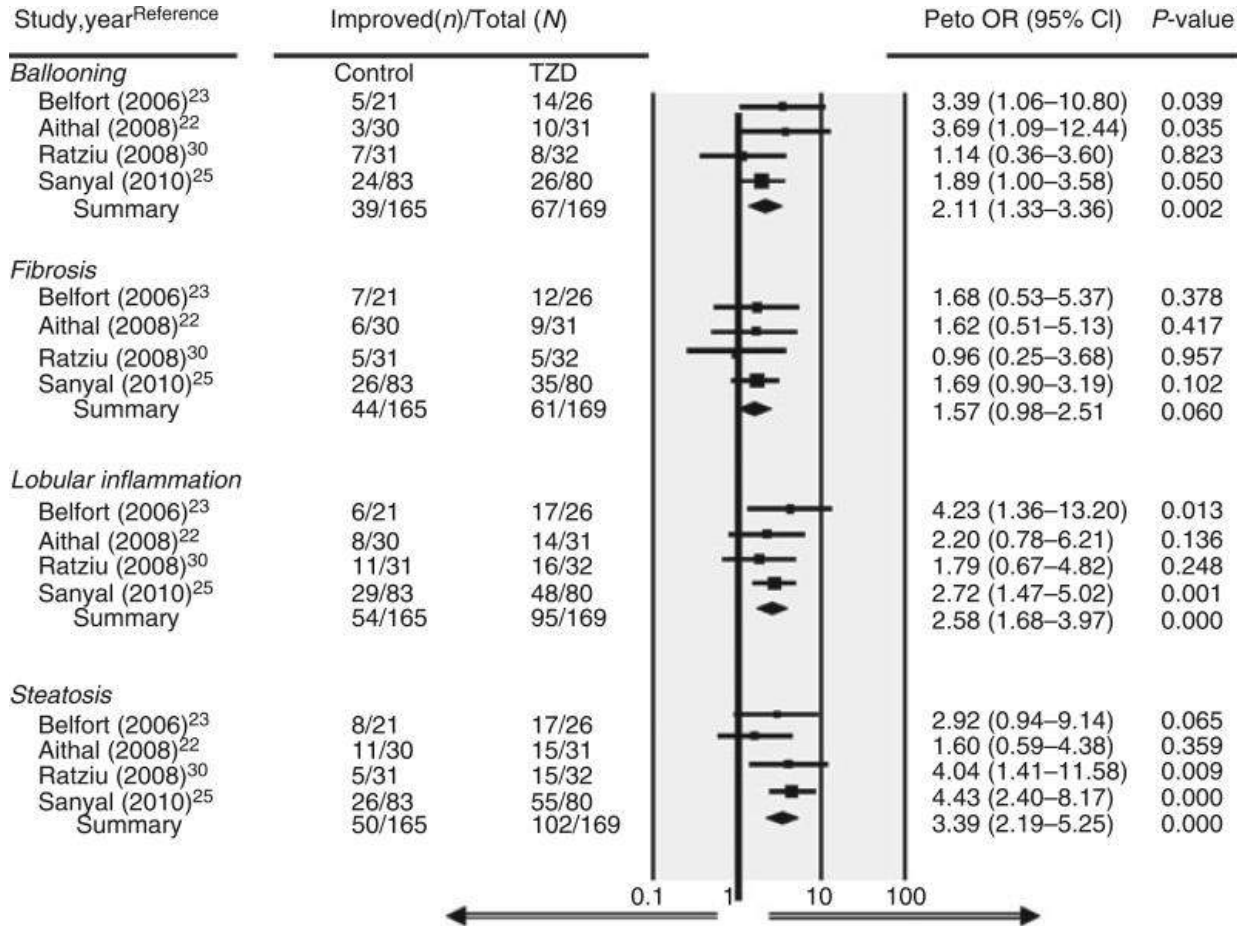
Tiazolidindionlar

- Tek başına kullanıldıklarında insulin salınımını arttırmadıkları gibi direkt olarak hipoglisemi yapıcı etkileri de yoktur.
- Diyabet ve kronik karaciğer hastalığının beraber olduğunda yararlıdır.
- Bir meta analizde glitazonların karaciğer yağlanmasını ve inflamasyonunu düzeltirken fibrosis üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir ancak bu çalışmalardan sirozlu vakalar çıkarılmıştır.(1).

Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis

E. Boettcher^{*}, G. Csako[‡], F. Pucino[§], R. Wesley[¶], and R. Loomba^{*†}

^{*}Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Department of Family and Preventive Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA.



1-Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 66–75.

Tiazolidindionlar

- ADA ve Mısır gastroenteroloji derneği ALT düzeyi normalin üst sınırını 2.5 kattan daha fazla geçen olgularda glitazonları önermez(1,2)
- ADA NASH olgularında glitazonların önemini vurgulamaktadır(1).
- İngiltere karaciğer pioglitazon vermeden ve verdikten sonra peryodik olarak karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesini önermektedir. Sarılık gelişir ise ilacın kesilmesini önermektedir.
- Khan ve arkadaşları 30 mg pioglitazonun dikkatli monitorizasyon ile kullanılabilceğini savunurlar.

1-American Diabetes Association.Diabetes Care. 2007 Jan; 30 Suppl 1():S4-S41

2-Hamed AE, Abas B, Shaltout I, Esmt G, Gomez R. Managing diabetes and liver disease association, guidelines (consensus) development. J Endocrinol Diabetes Obes. 2015;3:1-19.

3-British National Formulary 2009. [Last accessed on 2016 Jun

4-Khan R, Foster GR, Chowdhury TAPostgrad Med. 2012 Jul; 124(4):130-7.

Tiazolidindionlar

- Pioglitazon dikkatle kullanılmalıdır
- Karaciğer enzimleri 3 kattan daha fazla yükselmiş ise kullanılmaz
- Child-Pugh klasifikasyon A sınıfında kullanılabilir
- Child-Pugh B ve C de kullanılmaz
- Ödem varlığında pioglitazondan sakınılır



Insulin sekretekokları

- Bu ajanların insulin sensitivitesi üzerine etkisi olmadığı için ilk tercih edilen ilaçlar değildir.
- Özellikle alkole bağıli siroz vakalarında beta hücre hasarı gözlenebilir.
- Hipoglisemi riski yüksek olgularda tercih edilmezler(1).

Sulfanilüreler

- Sulfanilüreler aktif ve inaktif metabolitlerine karaciğer (CYPp450) tarafından dönüştürülür.
- Sulfanilüreler serum proteinlerine bağlanırlar ve renal yoldan extre edilirler(1)

Sulfanilüreler

- Sulfanilürelerin karaciğer yetersizliği durumunda inaktivasyon süreçlerindeki aksaması hipoglisemilere neden olabilir.
- Hipoalbuminemi nedeni ile sulfanilürelerin proteine bağlanmasında sorun olabilir.
- Serbest ilaç konsantrasyonunun artması nedeni ile hipoglisemi gelişebilir(1)

Sulfanilüreler

- Ciddi hepatik yetersizlikte glukoneogenezde aksayabileceği için sulfanilüreler hipoglisemiye eğilimi arttırır.
- Kötü beslenen hastalarda hipoglisemi daha sık gözlenebilir.
- İnsulin yetersizliği ve insulin direncinin aynı anda olduğu durumlarda sulfanilüreler iyi bir seçenek değildir.

Sulfanilüreler

- Gliklazid glimepride göre %50 da az hipoglisemi oluşturur.
- Glipizidin %90 'ı karaciğerde metabolize edilir ancak bu molekül kısa yarı ömrü olduğu için gliburide göre daha az hipoglisemi yaratır.
- Sulfanilüre kullanılacaksa kısa yarı ömrü olan sulfanilüreler olan tercih edilmelidir

1-Rydberg T, Jönsson A, Røder M, Melander A Diabetes Care. 1994; 17: 1026-1030.

2. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A. Eur J Clin Invest. 2004; 34: 535-542.

Hindistandaki otörlerin konsensusu raporu (Sulfanilüreler)

- Kronik karaciğer hastalıklarında hipoglisemi riskinden dolayı sulfanilürelerden kaçınılmalıdır.
- Eğer kullanılacaksa düşük dozlarda Child-Pugh sınıflamasına göre A ve B sınıfında olanlara verilmelidir.

Glinidler (repaglinid)

- Repaglinidin eliminasyonu uzar
- Bu iki ajanın eliminasyonunda kullanılan CYP (sitokrom P) izoformlarını kullandıkları ifade edilmiştir(1).
- Repaglinidin eliminasyonu uzadığı için ciddi karaciğer yetersizliğinde kullanımı kontrendikedir(2).
- Bazı olgu sunumlarında hepatotoksitite ve kolestatik hepatit bildirilmiştir(3,4)

1-Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:839-57

2-Hatorp V, Walther KH, Christensen MS, Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. J Clin Pharmacol 2000;40:142-52. Back to cited text no. 58

3-Nan DN, Hernández JL, Fernández-Ayala M, Carrascosa M. Acute hepatotoxicity caused by repaglinide. Ann Intern Med 2004;141:823. Back to cited text no. 59

4-López-García F, Borrás J, Verdú C, Salazar VR, Ruiz JA, Sales J, et al. Cholestatic hepatitis associated with repaglinide. Diabetes Care 2005;28:752-3. Back to cited text no. 60

Glinidler (nateglinid)

- Nateglinidde karaciğerde eliminasyonunda önemli bir değişiklik olmaz.
- Hafif orta karaciğer yetersizliklerinde kullanılabilir.
- Nateglinidin doz ayarlamasına gerek yoktur(1).
- Ciddi karaciğer yetersizliğinde kullanımı ile ilgili veri yoktur.
- Nateglinidin NASH hastalarda plasebo kontrollü çalışması var bu çalışmada etkin ve güvenli bulunmuş(2)

1-Choudhury S, J Clin Pharmacol 2000;40:634-40.

2 Morita Y, Hepatogastroenterology 2005;52:1338-43

Hindistandaki otörlerin konsensusu raporu

- Repaglinid konusunda dikkatli olunmalı
- Nateglinidde Child-Pugh A kullanılabilir
- Nateglinid Child Pugh B ve C de kullanılmaz

Alfa-Glikozidaz inhibitörleri

- Gastrointestinal yolda metabolize edilir.
- Karbohidrat sindirimini azaltır ve glikoz absorpsiyonu azaltır.
- Post-prandial hiperglisemiye önler.
- Kan amonyak düzeylerini azaltabilir.
- Düşük derece hepatik ensafalopatide güvenli ve etkindir.

1-Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Diabetes Care. 2007; 30: 734-743.

2. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 184-191.

Alfa-glukosidaz inhibitörleri

- Alfa glikozidaz inhibitörleri sirozlu hastalarda kullanıla bilinir.
- Postprandial hiperglisemiği düzeltirler.
- Sirozlu olguların genellikle açlık kan şekerleri normal ancak anormal glikoz entoleransına sahip olmaları nedeni ile bu ilaçlar tokluk kan şekeri üzerine etkileri nedeni ile tercih edilirler(1,2).
- Kompanse sirozu ve diyabeti olan ve insülin kullanan hastalarda akarbozun postprandial ve açlık kan şekerlerini düzelttiği gözlenmiştir(3).
- Hepatik enselapatisi olan olguların dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada postprandial kan şekerlerinin anlamlı bir şekilde düzeldiği gözlenmiştir(4).

1-Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 677–81.

2-Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101: 70–5.

3-Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Diabetes Obes Metab 2001; 3: 33–40.

4-Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 184–91.

Alfa-glukosidaz inhibitörleri

- Akarboz gastrointestinal sistemde yer alır sistemik etkisi çok azdır.
- Akarboz sadece gastrointestinal sistemde metabolize edilir(1)
- Miglitol ise insan da metabolize olmaz ve renal yoldan hiç değişmeden atılır(2).
- Bu ajanlar karaciğer hastalarında özellikle seçilecek ajanlar olabilir.

1-Hamed AE, Abas B, Shaltout I, Esmt G, Gomez R. Managing diabetes and liver disease association, guidelines (consensus) development. J Endocrinol Diabetes Obes. 2015;3:1-19. Back to cited text no. 38

2-Glyset (Miglitol) Tablet, Prescribing Information. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; August, 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020682s010lbl.pdf. [Last accessed on 2016 Jun 15]. Back to cited text no. 70

Alfa-glukosidaz inhibitörleri

- Akarboz NASH hastalarda kullanılacak bir seçenek olabilir(1)
- Akarboz sıklıkla geçici bir ALT yüksekliği yapabilir çok ender olarak da ciddi karaciğer hastalığına neden olabilir(3)

1-Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Med Hypotheses* 2005;65:377-9.

2-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* 1997;32:777-82

3-Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-43

Hindistandaki otörlerin konsensusu raporu

- Alfa glikozidaz inhibitörleri doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabilirler
- Görece güvenlidirler
- Child-Pugh A ve B hastalarında kullanılabilir
- Child-Pugh C de önerilmez



DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri

- Kilo kaybı yaparlar(1).
- Glukagon sekresyonunu baskırlar
- İnsulin salgılatırlar.
- Mide boşalmasını geciktiriler.
- Klinik çalışmalar inkretinlerin karaciğer yağlanmasını düzelttiğini göstermiştir(2).

1-Drucker DJ, Nauck MA. Lancet 2006; 368: 1696–705.

2-Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Hepatology (Baltimore, MD) 2006; 43: 173–81.

DPP-4 inhibitörleri

- Sitagliptin ve vildagliptin için hepatik metabolizma çok küçük bir yer kaplar bu iki ilaç ya değişmeden idrarla atılır veya birçok doku ve organ tarafında hidrolize edilir.
- Benzer olarak linagliptin için de karaciğer yolağı çok önemli değildir %80 enterohepatik dolaşım ile atılır.
- Saxagliptinde ise primer olarak karaciğerde metabolize edilir.

1-Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clin Pharmacokinet 2012;51:501-14.

2He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. Clin Pharmacokinet 2012;51:147-62.

Sitagliptin

- Sitagliptin Child-Pugh skoru (7-9) arasında olan hastalara ve sağlıklı kişilere verilmiş karşılaştırılmış farmakokinetik olarak farklı bulunmamış (1).
- Sitagliptin ayrıca HCV olan kronik karaciğer hastalarında kullanılmış bu çalışmada etkin ve güvenli bulunmuş.(2)
- Sitagliptin yapılan bir çalışmada ise NASH hastalarda bir yılın sonunda balonlaşma ve NASH skorlarında düzelme yaratmış(3).

1-Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, Luo WL, Lassetter KC, Dilzer SC, et al. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e165-70.

2-Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2011;41:524-9.

3-Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;75:240-4.

Vildagliptin

- Vildagliptinin farmakokinetiği hafif orta ve ciddi karaciğer yetersizliği olan olgular ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmış ve sağlıklı bireylerden farklı olmadığı rapor edilmiş(1).
- Faz2 ve faz 3 38 çalışmanın meta-analizinde vildagliptinin karaciğer enzimlerinde hafif bir artış yaptığı gözlenmiştir.
- Yalnızca 2 hastada ciddi karaciğer enzim yüksekliğine neden olduğu gözlenmiştir.
- Her iki olguda ilacı kestikten sonra düzelmiştir(2,3)

1-He YL, Sabo R, Campestrini J, Wang Y, Ligueros-Saylan M, Lasseter KC, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:677-86.

2-Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:495-509.

3-Kalra S. Emerging role of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin in the management of type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India* 2011;59:237-45.

Linagliptin

- Linagliptin enterohepatik dolaşıma girdiği için bu ilaç araştırılmış
- Hafif orta ve ağır karaciğer yetersizlikli olgulara verilmiş
- Hafif ve orta karaciğer yetersizliğinde 5mg/gün 7 gün boyunca, ağır karaciğer yetersizliğinde ise 5mg/hafta dozunda kullanılınca farmakokinetiğin değişmediği rapor edilmiş(1).

Saxagliptin

- Yapılan farmakokinetik çalışmalar bu ajanın karaciğer yetersizliğinde kullanılırken doz ayarlaması gerektiğini ifade etmiştir.

Hindistandaki otörlerin konsensusu raporu

- DPP-4 inhibitörleri dikkatli ancak doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir (vildagliptin hariç)
- DPP-4 inhibitörleri Child-Pugh A kullanılabilir
- DPPT-4 inhibitörleri Child-Pugh B dikkatle kullanılabilir.
- DPP-4 inhibitörleri Child-Pugh C de önerilmez

GLP-1 agonistleri

- Bu ajanların eliminasyonunda karaciğer ana yolak değildir.
- Exanatid primer olarak böbrekler tarafından elimine edilir.
- Liraglutid ve dulaglutid proteinler gibi endojen olarak metabolize edilir.
- GLP-1 analoglarının eliminasyonunununundan spesifik bir organ sorumlu değildir. (1-3).

1. Bydureon (Exenatide Extended-release) Injectable Suspension, Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2015. Sep

2- Victoza (Liraglutide) Injection, Prescribing Information. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2016. Apr, [Last accessed on 2016 Jun 15].

Available from:

Trulicity (Dulaglutide) Injection, Prescribing Information. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2014. Sep,

Exanatid

- Exanatidin akut ve kronik karaciğer yetersizliğinde kullanılarak farmakokinetiğini gösteren hiçbir çalıma yoktur(1,2).
- Tip 2 diyabette yapılan çalışmalarda 2 yıllık kullanımdan sonra ALT düzeylerinde bir değişim gözlenmemiştir.
- Başlangıçta ALT yüksek olan olgularda ise ALT düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir
- ALT yüksek olanların %39ında ise ALT düzeyleri normal düzeye inmiştir.

Liraglutid

- Tip 2 diyabet ve kronik karaciğer hastalığı olan liraglutid standart dozlarda kullanılabilir.
- Karaciğer yetersizliğinde kullanımı ile ilgili data yetersizdir (1).

Liraglutid

- Japon NAFLD hastalarında kan şekerini düzeltmenin yanında
- 1-karaciğerdeki inflamasyon
- 2-karaciğer fibrosisinde değişim
- Kilo kaybı oluşturmuştur.

Dulaglutide

- Bu ajanın karaciğer yetersizliğinde kullanımı ile ilgili yeterince bilgi yoktur.

1-Trulicity (Dulaglutide) Injection, Prescribing Information. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2014. Sep, [Last accessed on 2016 Jun 15]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/1

Hindistandaki otörlerin konsensus raporu

- GLP-1 agonistleri dikkatli bir şekilde doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabilirler.
GLP-1 Child-Pugh A kullanılabilir
GLP-1 inhibitörleri Child-Pugh B ve Child-Pugh C olgularında kullanılmamalıdır.

SGLT-2 inhibitörleri

- Canaglifozin, Dapaglifozin ve Empaglifozin kullanımdadır
- Tüm SGLT-2 inhibitörleri benzer farmakokinetiği gösterir.
- Uzun yarı ömürleri sayesinde günde tek doz olarak kullanılır.
- Karaciğerde glukuronizasyona uğrar.
- Küçük bir kısmı ise böbrekler yolu ile elimine edilir(1)

1. Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Clin Pharmacokinet. 2015;54:691–708.

Canagliflozin

- Hafif ve orta karaciğer yetersizliğinde canagliflozinin farmakokinetiği etkilenmez(1)
- Günlük tek doz uygulanır
- Ciddi karaciğer yetersizliğinde kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Dapaglifozen

- Dapaglifozenin plazma konsantrasyonu karaciğer yetersizliğinden etkilenebilir.
- Ciddi karaciğer yetersizliğinde yarar/zarar oranına göre kullanılmalıdır(1).
- Karaciğer yetersizliği ile beraber renal yetersizlik varsa bu ajan kullanılmamalıdır(2).

1-Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, LaCreta FP, Boulton DW. Clin Ther. 2011;33:1798–808.

2. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clin Pharmacokinet. 2014;53:17–27.

Empagliflozin

- Empagliflozinin farmakokinetiği çalışılmamıştır.
- Karaciğer yetersizliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek olmadığı düşünülmüştür(1).

1. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:118–23.

SGLT-2 inhibitörleri

- Meta analizler ve faz 2 ve faz-3 çalışmalarının sonuçlarına göre dapaglifozin, canaglifozin ve empaglifozin hepatotoksititeye yol açmamaktadır(1-3).
- Bu ilaçların karaciğer fonksiyon testlerini bozduğuna dair olgu sunumlarında bulunmamaktadır.

1-An Z, Li S. Dapaglifozin treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:204–21. [PubMed]

2. Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1301–11. [PubMed]

3. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:213–25

Hindistandaki otörlerin konsensusu raporu

- SGLT-2 inhibitörleri dikkatle kullanılmalı ciddi karaciğer yetersizliklerinde kontrendikedir.
- SGLT-2 Child-Pugh A kullanılabilir
- SGLT-2 inhibitörleri Child-Pugh B dikkatle kullanılabilir
- Child-Pugh C olgularında kullanılmamalıdır.
- Dehidratasyon ve hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır

İnsulin

- Oral antidiyabetikler bir miktar eğilim olmakla beraber insulin tedavisi özellikle ileri evre sirozda sıklıkla reçete edilmektedir.
- 348 hepatit-C bağıli siroz vakasının % 62 sinin insulin tedavisinde olduğu gösterilmiştir.
- Sirozlu hastalarda insulin ihtiyacı sirozun ciddiyetine göre değişir.
- Kompanze siroz olgularında insulin ihtiyacı artabilir çünkü bu hastalarda insulin direnci ağırlıklıdır.
- Dekompanze siroz olgularında insulinin hepatik metabolizması yavaşladığı için insulin ihtiyacı azalır.
- İnsulin başlarken hipoglisemi riskini azaltmak için hastaları yatırmak tercih edilebilir.

Insulin

- Non-selektif beta blokerler varis kanamalarının önlenmesi amacı ile sık olarak kullanılmaktadır Beta bloker kullanımı bu hastalarda hipogliseminin semptomatik olmasını engellerler
- Bir çalışmada beta blokerlerin hipoglisemik epizotlerin sayısını ve ciddiyetini arttırmadığını ortaya koymuştur
- Beta blokerler insulin kullanan hastalarda kontrendike değildir.

İnsulin

- İlk seçilecek ilaçtır
- Kısa etkili insulinler tercih edilebilirler(1)
- Analog insulinler eşit ve iyi glisemik kontrol oluşturabilirler.
- Analog insulinlerde özellikle nokturnal ve ciddi hipoglisemi riski düşüktür.
- İnsulin tedavisi karaciğer yetersizliğinin herhangi bir evresinde kullanılabilir.

1-Mukhopadhyay J. Use of Insulin in Chronic Liver Disorders. Medicine Update; 2005. Available from:

http://www.apiindia.org/pdf/medicine_update_2005/chapter_43.pdf. [Last accessed on 2016 Jun 15

2-Kupcová V, Arold G, Roepstorff C, Højbjærre M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: Pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. Clin Drug Investig 2014;34:127-33.

insulin

- Hızlı etkili insulin analoglarının farmakokinetik ve farmakodinamikleri göz önüne alındığında bu insulinlerin yemekten sonra verilmesi uygun olabilir.
- Bu hastalarda kusma ve iştahsızlık sık olduğundan hastaların tüketim miktarına göre yemekten sonra kısa etkili insulin analoglarını yapması uygun olabilir.

İnsulin

- Kronik karaciğer hastalığına göre doz ayarlanmalıdır.
- Dekompanze hastalarda insülin kullanımı gerekir
- İnsülin sirozun her evresinde kullanılabilir ve hepatotoksik etkisi yoktur.
- İnsülin dozunun glikoz monitorizasyonu göre ayarlanması hipoglisemiden kaçınılması gerekir.

**ORAL ANTİDİYABETİK
BAŞLAYAN**

**İNSULİN
BAŞLAYAN**



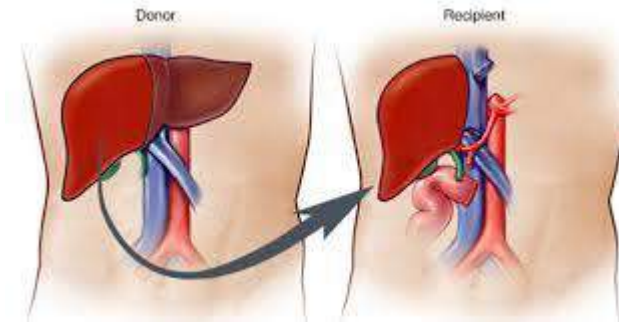
Hindistandaki otörlerin konsensus raporu

- İnsulin dozları dikkatlice titre edilmelidir.
- Yeni insulin analogları tercih edilebilir
- 1-Analog insulinin farmakokinetikleri değişmemektedir
- 2-Kullanımları nedeniyle hipoglisemi riskleri daha düşük olabilir.



Karaciğer transplantasyonu

- Karaciğer yetersizliği glikoz entoleransını ve insulin sensitivitesini düzeltir.
- Sirozlu hastaların üçte ikisinde diyabeti düzeltebilir.
- Bir bölü üçünde ise beta hücre yetersizliği nedeni ile diyabet düzelmez
- Beta hücre yetersizliği olan vakalara beta hücre transplantasyonu yapıla bilinir.



Shetty A, Wilson S, Kuo P, et al. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance. *Transplantation*. 2000;69(11):2451–2454.

Sonuçlar

- Siroz olgularının %30'unda diyabet gözlenir.
- Diyabet sirozlu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir ve siroza bağlı komplikasyonları arttırabilir.
- Tüm sirozlu hastalar diyabet tarammalıdır.
- Diyabetin kontrolünün sirozun komplikasyonları üzerine yararlı olacağı speküle ediliyor ise de bunu hedefleye çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçlar

- Tip2 diyabet ve karaciğer yetersizliği beraber tedavi edilmelidir.
- Standart doz ilaca abartılı cevapla olabilir.
- İlaç yan etkileri fazla olabilir.
- Dikkatlice ilaç seçimleri yapılmalıdır.

Sonuçlar

- Metformin ve sulfanilüre orta ve ağır karaciğer yetersizliğinde kontendikedir
- Metformin için en önemli antite laktik asidoz ve renal fonksiyon önemlidir.
- Sulfanilüre ve glinidlerde hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Pioglitazon Child-Pugh A kullanılabilir Child-Pugh B ve C de kullanılmaz (ödeme dikkat)
- Alfa glikozidaz inhibitörleri Child-Pugh A ve B de kullanılabilir.
- DPP-4 ve SGLT-2 inhibitörleri Child-Pugh A kullanılabilir Child-Pugh B de ise dikkatle kullanılabilir.

Sonuçlar

- GLP-1 analoglarını Child-Pugh B ve C hastalarında kullanımından kaçınmalıyız.
- Ciddi karaciğer yetersizliğinde insulin en iyi seçenektir.
- İnsulin dozu çok iyi belirlenmelidir.

Sonuçlar

- Karaciğer yetersizlikli diyabet hastaları tedavi etmek multidisipliner yaklaşımı gerektirir.
- Hasta için en uygun tedaviyi bulmak ve uygulamak bir sanattır
- Bu sanatta en çok deneyimle kazanılır.

A photograph of a stone wall with two arched openings. The wall is constructed from dark, irregularly shaped stones. The arches are made of smoother, lighter-colored stone. The wall is set against a background of green grass and a blue sky. A white rounded rectangle is overlaid at the bottom of the image, containing the text "KALBİMİZ SİZİNLE".

KALBİMİZ SİZİNLE