

اثربخشی ریپاگلیناید (Novo Norm, Novo Nordisk) در درمان دیابت ملیتوسی پس از پیوند کلیه

سروش راد^۱، محمد قدریان^۱، عفت رزاقی^۲، پیمانہ حیدریان^{۳*}

چکیده

مقدمه: دیابت پس از پیوند، یک عارضه مهم و شایع بعد از پیوند کلیه است و سبب افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی، عفونت، کاهش بقای بافت پیوندی و افزایش مرگ و میر بیمار می‌شود. در این مطالعه اثربخشی ریپاگلیناید در درمان دیابت پس از پیوند کلیه مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: ۱۶ بیمار با دیابت پس از پیوند کلیه تحت درمان قلبی با انسولین و/یا متفورمین با ریپاگلیناید (Novo Norm, Novo Nordisk Pars) درمان و به مدت ۶ ماه پیگیری شدند. بیماران رژیم دارویی ایمونوساپرسیو یکسان شامل سیکلوسپورین، پردنیزولون و میکوفنولات موپتیل دریافت می‌کردند. درمان موفقیت‌آمیز با مقادیر $HbA1C < 7\%$ و گلوکز خون ناشتا در حدود ۹۰-۱۳۰ mg/dl به عنوان هدف اصلی و گلوکز خون دو ساعت پس از هر وعده غذا در حدود ۱۸۰-۱۱۰ mg/dl به عنوان هدف دوم تعریف شد.

یافته‌ها: ۱۵ بیمار به اهداف اصلی مطالعه رسیدند. میانگین HbA1C از $1/5 \pm 6/7$ به $5/9 \pm 1/0$ درصد کاهش یافت ($P=0/001$). ۱۲ بیمار به هدف دوم مطالعه نیز دست یافتند. ۳ بیمار با اضافه کردن یک دوز انسولین رگولار قبل از وعده غذایی نهار به هدف دوم مطالعه نیز رسیدند. دوز داروهای ایمونوساپرسیو، وزن، نمایه توده بدنی (BMI)، کراتینین و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته قبل و بعد از مطالعه تغییر معنی‌دار آماری نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که در نمونه مورد مطالعه این مرکز ریپاگلیناید یک داروی مؤثر بر دیابت پس از پیوند بوده و می‌تواند جایگزین درمان قلبی این بیماران با انسولین و/یا متفورمین شود.

واژگان کلیدی: دیابت پس از پیوند، پیوند کلیه، ریپاگلیناید

۱- بخش داخلی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات پیوند، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- مرکز بیماری‌های غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، میدان حسن‌آباد، بیمارستان سینا، تلفن: ۱۲-۶۶۳۴۸۵۰۱، نمابر: ۶۶۳۴۸۵۵۳، پست الکترونیک: pheydarian@hotmail.com

مقدمه

دیابت پس از پیوند یکی از عوارض شایع ناشی از پیوند کلیه است. میزان بروز آن در مطالعات مختلف از ۲ تا ۵۳ درصد گزارش شده است که این تفاوت ناشی از تعاریف متفاوت دیابت پس از پیوند بوده است [۶-۱]. در حال حاضر مشخص شده است که دیابت پس از پیوند یک عامل خطر ساز بزرگ برای افزایش عوارض و مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی است و باعث عوارض جدی شامل کاهش عملکرد بافت پیوندی، کاهش میزان بقای بیمار، افزایش از دست رفتن پیوند و عفونت پس از پیوند می‌شود [۶،۷]. داروهای ایمونو ساپرسیو، سن بالا، سابقه فامیلی دیابت، چاقی و عفونت HCV از عوامل خطر مهم ایجادکننده دیابت پس از پیوند هستند [۸-۱۴]. گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش مقاومت به انسولین، مهارکننده‌های کلسی نورین شامل سیکلوسپورین و تاکرولیموس با مهار سنتز و ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس و افزایش مقاومت به انسولین نقش مهمی در بروز دیابت پس از پیوند دارند [۱۵-۱۸]. سازوکار اصلی ایجاد دیابت پس از پیوند همانند دیابت نوع ۲ افزایش مقاومت به انسولین و اختلال در سنتز و ترشح انسولین است [۱۸].

راهنمای تشخیص و درمان دیابت پس از پیوند، تعدیل در درمان ایمونوساپرسیو، درمان غیر دارویی و در موارد پایدار دیابت پس از پیوند، داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و در نهایت تزریق انسولین را به عنوان درمان مرحله به مرحله در این بیماری مطرح می‌کند [۲]. هر چند به علت کمبود مطالعات بالینی در این زمینه اختلاف نظر فراوان وجود دارد. بر اساس تجربیات موجود استفاده از سولفونیل اوره‌ها و متفورمین خصوصاً در صورت افزایش کراتینین سرم در گیرندگان پیوند با خطراتی همراه است. انسولین درمان موثر و بی خطری در دیابت پس از پیوند است اما به علت نیاز به رژیم‌های چند تزریق در روز، پذیرش آن توسط بیماران با مقاومت روبروست و از این رو در خط آخر درمان قرار می‌گیرد. در سال‌های اخیر مطالعات متعدد دسته دارویی تیاژولیدن دیون‌ها را به عنوان درمان موثر دیابت پس از پیوند مطرح کردند هر چند

استفاده از این داروها در بیماران نارسایی قلب، که عارضه شایع در نارسایی کلیه است، کتراندیکه می‌باشد و گاه منجر به ادم می‌شود [۲۲-۱۹]. یکی از دسته داروهای جدید که در درمان دیابت پس از پیوند مطرح شده مگلیتینیدها می‌باشند که افزایش دهنده کوتاه اثر ترشح انسولین هستند. رپیاگلیناید از این دسته دارویی مشابه رزیگلیتازون سبب درمان موفقیت‌آمیز و کاهش HbA1C در دیابت پس از پیوند در نژاد Caucasian گردید [۲۳]. رپیاگلیناید یکی از معدود داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون است که می‌تواند در نارسایی مزمن کلیه و در دیابت پس از پیوند کلیه به کار رود [۲۴،۲۵]. این دارو می‌تواند به صورت تک دارویی یا در ترکیب با سایر داروها باعث کاهش HbA1C در حد ۱-۱/۵ درصد شده و مخصوصاً در کنترل هیپرگلیسمی بعد از غذا به کار رود. رپیاگلیناید این امکان را می‌دهد که با توجه به نحوه تغذیه بیمار به صورت انعطاف‌پذیر یک دوز دارو حذف شده یا یک دوز اضافه شود. در مجموع خطر حملات هیپوگلیسمی با مگلیتینیدها به نسبت سولفونیل اوره‌ها کمتر بوده است [۲۶].

تاکنون مطالعات محدودی در باره اثربخشی این دارو در دیابت پس از پیوند انجام شده است. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی داروی رپیاگلیناید در درمان دیابت پس از پیوند کلیه در گیرندگان پیوند کلیه این مرکز می‌باشد.

روش‌ها

بیماران تحت نظر این مرکز پس از پیوند کلیه و ترخیص از بیمارستان بر حسب مدت زمان گذشته از پیوند بین دو بار در هفته تا ماهی یک بار در درمانگاه کلیه ویزیت شده و در آزمایشات مربوطه قند خون ناشتا هم کنترل می‌گردید. تشخیص دیابت پس از پیوند بر اساس حداقل دو نمونه قند خون ناشتا ≥ 126 و یا حداقل دو مورد قند خون اتفاقی ≥ 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بعد از پیوند، در طی بستری بیمارستانی یا پیگیری پس از ترخیص، بدون سابقه قلبی ابتلا به دیابت ملیتوس بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ، $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ، $HbA1C \geq 12\%$ ، $GFR < 20 \text{ ml/min}$ ، عدم

ماهی ننگه دارنده (Maintenance period) بیماران به فواصل ۱ ماهه ویزیت شدند. تغییر دوز دارو برای وعده‌های اصلی غذایی در این مرحله با هدف حفظ گلوکز خون ناشتا ۱۳۰-۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و گلوکز خون ۲ ساعت پس از هر وعده اصلی غذایی ۱۸۰-۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر مجاز بود. در صورت عدم کنترل مناسب قند خون، ۲ ساعت پس از هر وعده اصلی غذایی پس از ماه سوم مرحله ننگه دارنده، انسولین رگولار قبل از وعده غذایی مربوطه تا رسیدن به اهداف درمان به رژیم دارویی رپاگلیناید اضافه شد.

مقادیر HbA1c، گلوکز خون ناشتا، کلسترول تام، HDL کلسترول، تری‌گلیسرید، Cr، BUN، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، AST، ALT و P Alk قبل و در پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. LDL کلسترول با استفاده از فرمول فریدوالد در مقادیر تری‌گلیسرید کمتر از ۳۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر محاسبه شد. از میانگین نتایج گلوکومتر بیماران برای ارزیابی گلوکز خون ناشتا و ۲ ساعت پس از وعده‌های غذایی استفاده شد. موفقیت در درمان با ۷٪ $HbA1c <$ و میانگین گلوکز خون ناشتا ۱۳۰-۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان هدف اول و میانگین گلوکز خون ۲ ساعت پس از هر وعده اصلی غذایی ۱۸۰-۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان هدف دوم تعریف شد.

توصیف داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ آنالیز شد. جهت تحلیل داده‌ها در صورت عدم تفاوت در واریانس گروه‌ها از Paired T test و در صورت تفاوت از Wilcoxon signed rank test استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ معنی‌دار تعریف شد.

یافته‌ها

مشخصات بیماران قبل از درمان با رپاگلیناید در جدول ۱ آورده شده است. دوازده نفر تحت درمان با انسولین، ۲ نفر تحت درمان با انسولین و متفورمین و ۲ نفر تحت درمان با متفورمین به تنهایی بودند. وعده‌های اصلی غذایی و عادات غذایی بیماران قبل و بعد از مطالعه بدون تغییر بوده،

کنترل قند خون (بر اساس اهداف تعریف شده در مطالعه) با حداکثر دوز داروی رپاگلیناید، ایجاد علایم آلرژی دارویی در بیماران، بروز رد پیوند ضمن انجام مطالعه، هرگونه بیماری مخاطره آمیز از جمله رتینوپاتی پرولیفراتیو بی‌ثبات، بیماری کبدی، بیماری شدید قلبی، پرفشاری خون کنترل نشده، بروز هیپوگلیسمی شدید، عدم رضایت شخصی و نداشتن همکاری بود. افراد تحت درمان با مصرف سولفونیل اوره، سایر مگلیتینیدها یا تiazولیدن دیون برای کنترل دیابت پس از پیوند در مطالعه وارد نشدند. ۱۶ بیمار با دیابت پس از پیوند کلیه ارجاع شده به درمانگاه غدد بیمارستان سینا که حداقل ۳ ماه از زمان پیوند آن‌ها گذشته بود از اردیبهشت ۱۳۸۶ الی تیر ۱۳۸۸ وارد مطالعه شدند. وعده‌های غذایی اصلی و عادات تغذیه‌ای در ابتدا و پایان مطالعه ثبت گردید. در طول مطالعه هرگونه تغییر در دوز داروهای مصرفی خصوصاً داروهای ایمونوساپرسیو و کلیه عوارض دارویی از جمله حملات هیپوگلیسمی مینور و ماژور ثبت شد. مطالعه توسط کمیته پژوهشی گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسید و بیماران پس از اخذ رضایت‌نامه شخصی وارد مطالعه شدند. مطالعه شامل ۳ مرحله بود. در مرحله یک ماهه ورود (Run in period) بیماران داروی پایین آورنده قند خون قبلی خود را ادامه داده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی با در نظر گرفتن معیارهای خروج برای بیماران انجام شد. در مرحله یک تا دو ماهه تنظیم دوز (Titration period) برای بیمارانی که وارد مطالعه شده بودند داروی قبلی پائین آورنده قند خون شامل برانسولین و/یا متفورمین در صورت وجود سابقه مصرف قطع شده و در همان ویزیت رپاگلیناید (NovoNorm, NovoNordisk Pars) برای همه بیماران با دوز ۰/۵ میلی‌گرم برای هر وعده غذایی (۳ بار در روز) شروع شد. در فاصله ویزیت‌های هر ۱ تا ۲ هفته یک بار افزایش دوز تا حداکثر دوز ۴ میلی‌گرم برای هر وعده غذایی اصلی تا رسیدن به هدف گلوکز خون ناشتا ۱۳۰-۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و گلوکز خون ۲ ساعت پس از هر وعده اصلی غذایی ۱۸۰-۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر صورت گرفت. امکان استفاده از دوزهای متغیر دارو برای وعده‌های اصلی غذایی وجود داشت. در مرحله ۶

همه بیماران دارای وعده‌های غذایی اصلی صبحانه و ناهار بودند و وعده شام مختصری دریافت می‌کردند. تغییری در دوز داروهای ایمونو ساپرسیو در طول مطالعه داده نشد. میانگین وزن، BMI، BUN، Cr، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، AST، ALT و P-Alk، تری‌گلیسرید و LDL کلسترول قبل و در پایان مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین کلسترول تام قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $25/8 \pm 182/7$ و $16/3 \pm 166/0$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، ($P = 0/047$). میانگین HDL کلسترول قبل و بعد از مطالعه به ترتیب $40/6 \pm 6/5$ و $46/4 \pm 10/7$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($P = 0/019$) و میانگین HbA1C قبل و بعد از مطالعه $5/89 \pm 1/01$ و $6/7 \pm 1/5$ درصد بود ($P = 0/001$) (شکل ۱). ۱۵ نفر از ۱۶ بیمار به هدف درمانی $HbA1C < 7\%$ دست یافتند. میانگین گلوکز خون ناشتا قبل از مطالعه $95/0 \pm 7/9$ و در طول دوره ۶ ماهه نگه دارنده $97/7 \pm 8/5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد و تمامی بیماران به هدف درمانی دست یافتند. در دوره ۶ ماهه نگه دارنده میانگین گلوکز خون ۲ ساعته بیماران بعد از صبحانه $147/6 \pm 13/4$ و بعد از نهار $178/7 \pm 37/8$ و بعد از شام $13/4 \pm$

۱۴۴/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود (شکل ۲)، که در ۱۲ بیمار میانگین گلوکز خون ۲ ساعت پس از وعده‌های غذایی تنها با مصرف ریبلاگیناید و در ۳ بیمار با مصرف ریبلاگیناید و یک دوز انسولین رگولار قبل از وعده نهار در ۳ ماهه دوم دوره نگه دارنده در محدوده هدف قرار گرفت. در ۱ مورد به علت عدم پذیرش بیمار درمان با انسولین رگولار اضافه نشد. مشخصات ۴ بیمار با عدم دست‌یابی به اهداف اولیه و ثانویه با مصرف ریبلاگیناید به تنهایی در جدول ۲ آمده است. متوسط دوز ریبلاگیناید در دوره نگه دارنده $3/5 \pm 8/6$ میلی‌گرم بود.

از نظر عوارض دارویی یک مورد افزایش آلکالن فسفاتاز به همراه دردهای استخوانی مشاهده شد که در بررسی کمبود ویتامین D تشخیص داده شد و پس از درمان بهبودی حاصل شد. یک مورد سرگیجه، یک مورد سردرد و یک مورد آرتراژی گزارش شد که هیچ کدام باعث عدم مصرف دارو نشدند و در پیگیری علائم بیماران بر طرف شدند. دو بیمار در طی مطالعه CMV+ شدند. چهار مورد هیپوگلیسمی مینور گزارش شد و هیپوگلیسمی مازور در هیچ مورد گزارش نشد.

جدول ۱- مشخصات بیماران قبل از درمان با ریبلاگیناید

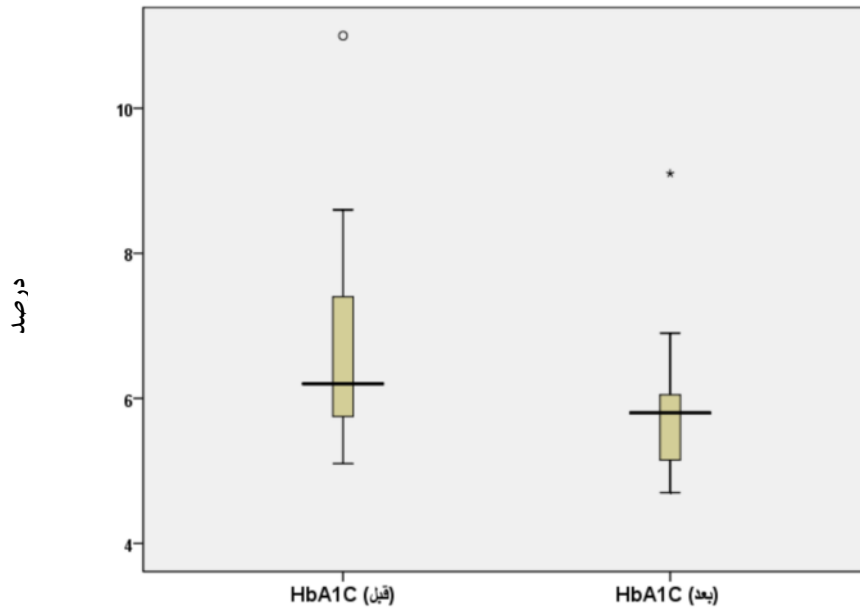
متغیر	جنس
۹	مرد
۷	زن
۴۸ (۴۳-۶۴)	سن (سال)
۸۱/۵ (۶۶-۹۱)	وزن (kg)
۲۹/۶ (۲۶/۳-۳۶/۸)	نمایه توده بدنی (kg/m^2)
۱۶ (۱۰۰)	پیوند از فرد زنده
۰ (۰)	سابقه فامیلی دیابت
۳/۵ (۰-۳۳)	مدت زمان تشخیص دیابت پس از پیوند تا ورود به مطالعه (ماه)
۵ (۲/۵-۱۰)	دوز پردنیزولون (mg)
۱۰۰ (۵۰-۱۵۰)	دوز سیکلوسپورین (mg)
۱/۵ (۱/۵-۲)	دوز سلسپت (gr)

*نتایج برای متغیرهای جنس، پیوند از فرد زنده و سابقه فامیلی دیابت به صورت

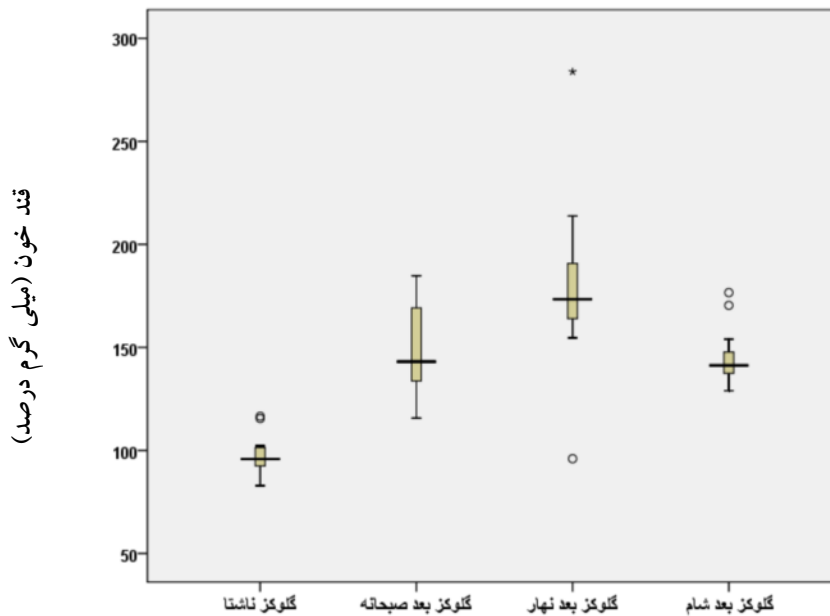
تعداد (درصد) و در سایر موارد میانه (دامنه) گزارش شده است.

جدول ۲- مشخصات قبل از درمان بیمارانی که با رپاگلیناید تنها به اهداف درمانی نرسیدند

بیمار	جنس	سن (سال)	نمایه توده بدنی (kg/m ²)	رژیم دارویی	دوز پردنیزولون (mg)	دوز سیکلوسپورین (mg)	دوز سلسپت (mg)
۱	زن	۴۳	۳۶/۸	متفورمین	۱۰	۵۰	۱۵۰۰
۲	زن	۴۷	۳۴/۳	انسولین (۲۰ واحد) و متفورمین	۵	۱۲۵	۱۵۰۰
۳	زن	۴۵	۳۵/۴	انسولین (۴۶ واحد)	۱۰	۱۰۰	۱۵۰۰
۴	مرد	۵۳	۳۱/۹	انسولین (۴۲ واحد)	۷/۵	۱۰۰	۱۵۰۰



شکل ۱- میانه (حدود اعتماد ۹۵٪) HbA1C قبل و بعد از درمان با رپاگلیناید



شکل ۲- میانه (حدود اعتماد ۹۵٪) قند خون ناشتا و دو ساعت پس از وعده های غذایی در دوره نگه دارنده با رپاگلیناید

بحث

دیابت پس از پیوند یک عامل خطر ساز بزرگ برای افزایش عوارض و مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی است و باعث عوارض جدی شامل کاهش عملکرد بافت پیوندی، کاهش میزان بقا بیمار، افزایش از دست رفتن پیوند و عفونت پس از پیوند می‌شود [۶،۷].

بیشترین موارد دیابت پس از پیوند طی ۳ ماه اول ایجاد می‌شود [۲۷]. برای ورود بیماران به این مطالعه حداقل زمان سه ماه پس از گذشت از پیوند انتخاب گردید و میانه فاصله از زمان تشخیص دیابت تا ورود به مطالعه ۳/۵ ماه بود.

باتوجه به اینکه نوع رژیم دارویی ایمونو ساپرسیو بیماران نقشی ۷۴ درصدی در ایجاد دیابت پس از پیوند در ۱۲ ماه ابتدایی پیوند دارد [۲۷]، در طول این مطالعه، تغییر در دوز داروهای مصرفی بیماران، خصوصاً داروهای ایمونو ساپرسیو و استروئید در مرحله نگه دارنده نداشتیم.

پس از درمان با داروی ریپاگلیناید تغییر معنی‌داری در وزن و BMI بیماران مشاهده نشد که با مطالعه Turk و همکارانش مطابقت دارد [۲۳]. در مطالعه UKPDS داروهای محرک ترشح انسولین شامل بر سولفونیل اوره و ریپاگلیناید، باعث افزایش وزن ۴/۵ کیلوگرمی در عرض سه سال در مقایسه با پلاسبو شدند [۲۸]، که این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در مدت زمان پیگیری بیماران در دو مطالعه باشد.

میانگین HbA1C به طور معنی‌داری پس از ۶ ماه نسبت به ابتدای مطالعه کاهش داشت. نتایج مشابه در مطالعات قبلی گزارش شده است [۱۸-۲۳]. میانگین قند خون ناشتا قبل و بعد از مطالعه تغییر معنی‌داری نداشت و در محدوده هدف قرار داشت. در مطالعه Turk و همکاران میانگین قند خون ناشتا به صورت معنی‌داری کاهش داشت [۲۳]. کاهش معنی‌دار میانگین HbA1C علی‌رغم عدم تغییر معنی‌دار در میانگین قند خون ناشتا شاید با در نظر گرفتن سازوکار اثر داروی ریپاگلیناید که با کنترل قند خون دو ساعت پس از وعده‌های غذایی قند خون ناشتا را کنترل می‌کند و الگوی غذایی بیماران که همگی وعده غذایی شام مختصر داشتند توجیه شود.

میانگین قند خون دو ساعت پس از وعده‌های غذایی در تمامی بیماران پس از شام و صبحانه در محدوده هدف قرار داشتند و از ۴ بیماری که میانگین قند خون دو ساعت پس از نهار در محدوده هدف قرار نداشت، هر سه موردی که حاضر به تزریق انسولین در یک نوبت قبل از نهار شدند، به اهداف درمانی رسیدند. این ۴ بیمار 30 kg/m^2 \geq BMI و/یا دوز پردنیزولون مصرفی $7/5 \geq$ میلی‌گرم روزانه داشتند. در اکثر مطالعات وزن و BMI با ظهور دیابت پس از پیوند همبستگی داشته‌اند [۳،۷،۱۱،۱۶،۲۹]. همچنین متابولیسم گلوکز با کاهش دوز پردنیزولون از دوز ۱۰ میلی‌گرم تا رسیدن به دوز ۵ میلی‌گرم روزانه در بیماران دیابتی پس از پیوند بهبود یافته است [۳۰]، اگرچه در دوزهای پائین‌تر مصرفی فعلی، چندین مطالعه رابطه‌ای میان دوز تجمعی کورتیکواستروئیدها و ظهور دیابت پس از پیوند گزارش نکرده‌اند [۱۶،۲۹،۳۱].

میانگین کلسترول تام و HDL کلسترول در پایان مطالعه کاهش معنی‌دار داشت که شاید ناشی از عوامل مغشوش کننده نظیر تغییر دوز استاتین‌ها در طول مطالعه و رژیم غذایی باشد که تحت کنترل نبودند و نیاز به بررسی بیشتر دارد.

عارضه دارویی که منجر به قطع دارو در این مطالعه گردد مشاهده نشد و میانگین Cr، BUN، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، AST، ALT و Aik P قبل و در پایان مطالعه تغییری نکرد.

نتایج این مطالعه نشان داد که در افراد مورد مطالعه این مرکز ریپاگلیناید یک داروی مؤثر برای دیابت پس از پیوند بوده و می‌تواند جایگزین درمان قبلی این بیماران با انسولین و/یا متفورمین شود.

سپاسگزاری

این مطالعه در غالب پایان‌نامه دوره دستیاری و پزشکی عمومی نویسندگان اول و دوم صورت گرفته است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از شرکت دارویی Novo Nordisk Pars که در طول مطالعه دارو را به صورت رایگان در اختیار بیماران قرار داد اعلام می‌دارند.

مأخذ

1. Jindal RM, Hjelmeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000; 70:SS58-63.
2. Davidson JA, Wilkinson A. New onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines. *Diabetes Care* 2004; 27:805-12.
3. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65:380-4.
4. Gourishankar S, Jhangir GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant* 2004; 4:1876-82.
5. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, et al. Diabetes mellitus after transplantation: a French multicenter observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1986-93.
6. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1735-43.
7. Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M, Larsen TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 67:2415-21.
8. Cosio FG, Pesavento TE, Kin S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation. IV. Impact of posttransplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62:1440-6.
9. Silva F, Queiros J, Vargas G, Henriques A, Sarmiento A, Guimaraes S. Risk factors for posttransplant diabetes mellitus and impact of this complication after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32:2609-10.
10. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59:732-7.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178-85.
12. Nwankwo EA, Bakari AA, Ene AC. Post transplantation diabetes mellitus in kidney allograft recipients: current concepts. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008; 19:904-10.
13. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007; 30:609-14.
14. Rodrigo E, Fresnedo GF, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, et al. New onset diabetes after kidney transplantation: Risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S291-5.
15. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JL, Gabriel SE, Kudava YC. Posttransplantation diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:583-92.
16. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 2005; 80:1419-24.
17. Wyzgal J, Paczek L, Sanco Resmer J, Nowak M, Nski W, Szmidi J, et al. Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors. *Ann Transplant* 2007; 12:26-9.
18. Chow KM, Tao Li Pk. Review article: New onset diabetes after transplantation. *Nephrology* 2008; 13:737-744.
19. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80:1402-5.
20. Baldwin D, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1009-14.
21. Pietruk F, Kribben A, Ngo Van T, Patschan D, Harget-Rosenthal S, Janssen O, et al. Rosiglitazone is a safe and effective treatment option of new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *European Soc Organ Transplant* 2005; 18:483-6.
22. Luther P, Baldwin D. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:2135-8.
23. Turk T, Pietruk F. Repaglinide in the management of new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:842-846.
24. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal functions. *Diabetes Care* 2003; 26:886-91.
25. Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:S7-S10.
26. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, Andersen MP, Nielsen KK, Huang WC, et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 87:7-15.
27. Montori VM, Velosa JA, Basu A, Gabriel SE, Erwin PJ, Kudva YC. Posttransplantation diabetes. A systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-92.
28. UKPDS 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for 3 years. *BMJ* 1995; 310: 83-8.
29. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, et al.

- Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72:1655-61.
30. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:221-7.
31. Rodrigo E, Piñera C, de Cos MA, Sánchez B, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, et al. Evolution of tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in patients who develop new onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant Int* 2005; 18:1152-7.