

Glitazonlar ve Kardiyovasküler Risk Profili

Glitazones and Cardiovascular Risk Profile: Review

Dr. AYTEKİN ALÇELİK,^a
Dr. AYŞEGÜL ALÇELİK^b

^aİç Hastalıkları AD, ^bKardiyoloji AD,
Düzce Üniversitesi
Düzce Tıp Fakültesi, DÜZCE

Geliş Tarihi/Received: 06.06.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 25.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. AYTEKİN ALÇELİK
Düzce Üniversitesi
Düzce Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, DÜZCE
aytekinalcelik@yahoo.com

ÖZET Glitazonların kardiyovasküler etkilerinin fayda-risk oranı net olarak belli değildir. Glitazonlar hakkındaki olumsuz bir genel görüş kalp yetmezliği riskini arttırdıklarıdır. Bu grup ilaçlar, volüm genişlemesi yoluyla kalp yetmezliği semptomlarını tetikleyebilirler. Hastaların çoğu orta derecedeki volüm artışlarını iyi tolere edebilirken, kompanse ya da sessiz kalp yetmezliğine sahip olan hastalarda yetmezlik semptomları belirginleşebilir. Yapılan klinik çalışmalarda, glitazon kullanımı ile kalp yetmezliği sık karşılaşılan bir durum değildir. Yakın bir zaman içinde yapılan bir meta-analiz haricinde glitazonlar, çok sayıda deneysel çalışma ve halen yapılmakta olan klinik çalışmaların erken sonuçlarına göre kardiyovasküler sistem üzerine faydalı etkilere sahiptirler. Glitazon kullanımı ile birlikte görülen kalp yetmezliğindeki artışın nedeni, diyabetik hastalarda asemptomatik koroner arter hastalığı, sistolik ve diyastolik disfonksiyon sıklığının normal popülasyona göre daha sık olmasıyla açıklanabilir. Asemptomatik kalp yetmezliği olan diyabetik hastaların anamnez ve iyi bir klinik değerlendirme ile saptanması, glitazon kullanımına bağlı görülebilecek yan etki riskini azaltabilir. Bu grup ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, doğru hasta popülasyonunda kullanıldığında faydalı gibi görünmekle birlikte, miyokard infarktüsü riski hakkında olumlu bir şeyler söyleyebilmek için daha kapsamlı meta-analiz ya da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiazolidinedionlar; kalp yetmezliği; ateroskleroz

ABSTRACT The risk-benefit ratio of cardiovascular effects of glitazones is not clearly known. One adverse effect of glitazones is increased susceptibility to heart failure. This group of drugs induce the symptoms of heart failure via fluid retention. Although most patients can tolerate moderate amount of volume overload well, patients with compensated or silent heart failure will report symptoms. Heart failure associated with glitazone use has not often been reported in clinical trials. Except for a recent meta-analysis, glitazones have beneficial effects on cardiovascular system according to completed and preliminary results of several ongoing clinical studies. The cause of increased incidence of heart failure associated with glitazone use in diabetic patients may be due to increased prevalence of asymptomatic coronary heart disease, systolic and diastolic dysfunction compared to general population. A thorough history taking and clinical evaluation can help decrease cardiovascular adverse effects of glitazone use in diabetic patients. More studies are needed to make firm conclusions about the risk of myocardial infarction although glitazones seem beneficial on cardiovascular system when used in the appropriate patient population.

Key Words: Thiazolidinediones; heart failure; atherosclerosis

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2008, 20:23-29

Son yıllarda tip 2 diyabet patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır.¹ Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmakta olan glitazonlar,

kas dokusunda glukoz kullanımının arttırılması, karaciğerde glukoz üretiminin azaltılması yolu ile insülin duyarlılığını arttırırlar.^{2,3} İnsülin direnci ve hiperglisemide azalma, hepatik steatoz, mikroalbuminüri ve hipertansiyonda iyileşme, prokoagülan profil ve inflamasyon, plazma lipidlerinde düzelme sağlarlar.⁴⁻⁶ Glitazonların etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu grup ilaçlar ligand bağlanmasına genetik yanıtı düzenleyen peroksimom proliferatör aktive reseptör-gamma (PPAR-gamma)'ya bağlanarak ve aktive ederek etkili olurlar.⁷ Günümüzde piyasada Rosiglitazon ve Pioglitazon olmak üzere iki adet glitazon grubu ilaç bulunmaktadır. Grubun ilk üyesi olan Troglitazon ciddi karaciğer toksisitesi nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır.⁸

Glitazonların kardiyovasküler etkilerinin fayda-risk oranı net olarak belli değildir. Bildirilen olumlu etkiler yanı sıra glitazonlar hakkındaki olumsuz bir genel görüş kalp yetmezliği riskini arttırdıklarıdır.

■ DİYABET VE KALP YETMEZLİĞİ

Günümüzde tip2 diyabet ve buna bağlı kalp yetmezliği prevalansı hızla artış göstermektedir.⁹ Diyabet, konjestif kalp yetmezliği gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Diyabette artmış kalp yetmezliği riski ilk kez Framingham çalışması ile gösterilmiştir. Diyabetik olmayanlara göre erkeklerde 2,4 kat, kadınlarda 5 kat daha yüksek sıklıkta saptanmıştır. Diyabetik hastalarda kalp yeterliliği gelişimine katkıda bulunan major faktörler; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabetik kardiyomyopati.¹⁰ Dilate kardiyomyopati, koroner arter hastalığı olmaksızın gelişen sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğudur.

Nichols ve ark., 9000'den fazla tip 2 diyabetik hasta ile benzer cinsiyet, yaş ve sağlık durumu bulunan kontrol grubu arasında yaptıkları bir çalışmada tüm nedenlere bağlı kalp yetmezliği sıklığını diyabetik grupta %11,8, kontrol grubunda %4,5 saptamışlardır.¹¹ Aynı iki grup içindeki hastalardan KKY'si olmayanların 6 yıllık KKY geliştirme riskinin, diyabetik grubun diyabeti olmayanlara göre 2,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.¹² Iribarren

ve ark. HbA_{1c}'deki her %1'lik artışa karşılık, kalp yetmezliği riskinde %8'lik bir artış saptamışlardır.¹³ Bu oran UKPDS çalışmasında %12 olarak bildirilmiştir.¹⁴

Diyabet, hipertansiyon ve eşlik eden diğer durumlarla birlikte kalpte yapısal hasar meydana getirerek ventrikül disfonksiyonu ve sonuçta kalp yetmezliğine yol açar.¹⁵ Diyabetik kardiyomyopatiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonu, sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon şeklinde kliniğe yansiyabilir.¹⁶ Diyabetik hastaların kalp miyokardında fibroziside içeren miyokard kapiller bazal membran değişiklikleri izlenmiştir.¹⁷ Bu değişikliklere bağlı olarak diyabetik hastaların normal popülasyona göre daha fazla sol ventrikül kitlesi, duvar kalınlığında artış ve azalmış sistolik fonksiyonlara sahip oldukları saptanmıştır.¹⁸ Asemptomatik diyabetik hastalarda anormal diyastolik disfonksiyon %27 ile %70 oranında geniş bir aralıkta bildirilmektedir.¹⁹ Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu diyabetik kardiyomyopatinin ilk basamağı olarak ortaya çıkabilir. Diyastolik disfonksiyon, hipertansif ve kötü glisemik kontrolü olan hastalarda daha ileri derecededir.²⁰

■ GLİTAZONLAR VE KİLO ARTIŞI

Glitazonların hepsi kilo artışına neden olur. Bu etki büyük çoğunlukla doz ve zaman bağımlıdır.^{21,22} Kilo artışı plazma volümündeki ve yağ dokusundaki artışa bağlıdır.²³ Glitazonlar visceral yağ dokusunda herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın subkütan yağ dokusu artışına neden olurlar. Subkütan yağ dokusunun aterogenez üzerine etkisi minimaldir. Tedavi süresince ortalama 4-6 kilogram kilo artışı izlenir. Hastalarda sıvı retansiyonuna bağlı olduğu düşünülen, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde (muhtemelen klinik bir zararı olmayan) hafif bir düşme gözlenir.²²

■ GLİTAZONLAR VE SOL VENTRİKÜL

Sol ventrikül kitlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar sol ventrikül kitlesi ve duvar kalınlığı ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Hiperglisemi olmasa bile, in-

sülin direnci kardiyovasküler hastalık riskini iki kat arttırmaktadır. Glitazonlar, insülin direncini azaltmalarını nedeniyle sol ventrikül kitlesinin gerilemesi ya da korunması yönünde faydalı etkilere sahip olabilirler. Hayvan çalışmalarında glitazonların TNF-alfa, endotelin-1, anjiyotensin II, norepinefrin ve mekanik gerilme yolu ile tetiklenen kardiyak hipertrofiyi inhibe ettikleri gösterilmiştir.²⁴⁻²⁸

Diyabetik hastalar yüksek bir oranda subklinik bozulmuş kardiyak rezerv, sistolik ve diyastolik disfonksiyona sahiptirler. Bu anormallikler, yüksek olasılıkla diyabetle ilişkili bozulmuş koroner akım (obstrüktif epikardiyal koroner hastalık yokluğunda bile), otonomik disfonksiyon, miyokardiyal fibrozis ve miyokard enerji metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olabilir. Bu mekanizmalardan biriyle glitazonlar, volüm genişlemesi (yaklaşık olarak glitazon tedavisinin başlanmasından sonra subakut olarak %6-8 oranında) yoluyla kalp yetmezliği semptomlarını tetikleyebilir.²⁹ Hastaların çoğu orta derecedeki volüm artışlarını iyi tolere edebilirken, kompanse ya da sessiz kalp yetmezliğine sahip olan hastalarda yetmezlik semptomları belirginleşebilir.

Glitazonlar ile yapılan in vitro deneylerde, sistolik ve diyastolik performans parametrelerinde düzelme ve kardiyak hipertofide önlenme saptanmıştır.¹¹ Ancak benzer sonuçlar uzun dönem glitazon kullanımı ile yapılan insan çalışmalarında gösterilememiştir.^{30,31}

GLİTAZONLAR VE HİPERTANSİYON

Diyabet ve insülin direnci, hipertansiyon sıklığında bir artış ile birliktelik gösterirler. Glitazonların, hipoglisemik etkilerinden bağımsız olarak kan basıncını düşürdükleri klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Troglitazone ve rosiglitazone kan basıncını yaklaşık %10 oranında düşürürler. Glitazonların endotel fonksiyonlarında düzelme ve insülin seviyelerinde azalma ile ilişkili kan basıncını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca direkt vasküler etkileriyle de kan basıncı düşüşüne katkı sağlarlar.^{5,32}

GLİTAZONLAR VE ATEROSKLEROZ

Bu ajanların aterosklerozis üzerine olumlu etkileri olduğuna dair bazı veriler mevcuttur. Rosiglitazo-

ne ve pioglitazone'in, perkutan koroner girişim uygulanan stentli hastalarda restenozisi azalttığı bulunmuştur. Ayrıca pioglitazonun, aterosklerozis ve kardiyovasküler riskin bir belirteci olan karotis-intima media kalınlığının progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir.³³

Glitazonların, ateroskleroz gelişimi üzerine risk faktörlerinden biri olan lipidler üzerine de bir takım etkileri vardır. Rosiglitazon ve pioglitazon, HDL kolesterol, LDL kolesterol seviyelerini yükseltirler. Pioglitazon serum trigliserit seviyelerini düşürür. LDL-kolesteroldeki artışın aterosklerozis için küçük partiküllerin, daha büyük partiküllere dönüşümünde artış sonucu oluştuğu böylece aterosklerozis artırıcı yönü olmadığı ileri sürülmektedir. Ayrıca LDL/HDL oranında bir değişme gözlenmemektedir.^{34,35}

Glitazonlar ayrıca, C-reaktif protein, interlökin-6 ve TNF-alfa gibi inflamasyon belirteçlerini de azaltarak aterosklerozis üzerine faydalı potansiyel etkilerde de bulunurlar.³⁶

GLİTAZONLAR VE İSKEMİ

Rosiglitazonun iskemiye sol ventrikül yanıtı üzerine etkileri konusunda deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bir iskemik atağın hemen öncesinde rosiglitazon verilmesiyle sol ventrikül fonksiyonlarındaki tam iyileşme, kontrol grubuna göre çok daha hızlı olmaktadır.³⁷ Pioglitazon ile yapılan başka bir çalışmada farelerde yaygın anterior miyokard infarktüsü sonrasında, sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.³⁸ Glitazonların bu kardiyoprotektif etkileri glukoz düşürücü etkilerinden bağımsız olup, ilaçların antioksidan, antiinflamatuar ya da glukometabolik özelliklerine bağlı olabilir.

Çok yakın bir zamanda yayınlanmış olan rosiglitazon ve kardiyovasküler risk üzerine yapılan meta-analizde, rosiglitazonun miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirilmiştir.³⁹ Bu meta-analizde rosiglitazonun, miyokard infarktüsü için odds oranı 1.43 (p = 0.03), kardiyovasküler nedenli ölüm için 1.64 (p = 0.06)'dır. Psaty ve Fur-

%7.2'den %16.1'e çıkmıştır.⁵² Daha sonra yaptıkları benzer bir çalışmada, bu artan yatış oranlarına rağmen mortalitede bir artış saptamamışlardır.

PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) çalışması, bilinen makrovasküler hastalığı olan pioglitazon kullanan 5283 hasta üzerinde randomize plasebo kontrollü olarak yapılmıştır.⁵ Çalışmaya kalp yetmezliği olan hastalardan sadece NYHA klas I hastalar kabul edilmiştir. Çalışmada primer son noktalar; miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, amputasyon, revaskülarizasyon ve kardiyovasküler nedenli ölüm, sekonder son noktalar ise; bireysel olaylar, kardiyovasküler risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Pioglitazon grubunda inme, miyokard infarktüsü, tüm mortalite nedenlerin ikincil son noktalarında anlamlı azalma izlendiği için, çalışma erken sonlandırılmıştır (HR 0.84, %95 CI 0.72-0.98). Angina pectoris insidansı kontrol grubuna göre daha düşüktür (%3'e karşılık %5). Fakat kalp yetmezliği daha yüksektir (%16,0'a karşın %11,5).

Karter ve ark.nın yeni antidiyabetik başlanan ve kalp yetmezliği bulunmayan 23440 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada; hastaların %15.2'si pioglitazon, %25.3'ü sülfonilüre, %50.9'u metformin ve %8.6'sı sadece insülin almıştır. Ortalama izlem süresi 10.2 ay olan pioglitazon grubunda, glitazon ile ilişkili kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında anlamlı bir artış izlenmemiştir.⁵³

Rosiglitazonun bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde diyabeti önleme ya da geciktirme etkisini araştırmak üzere yapılan çalışma DREAM (The Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)'dir.⁵⁴ 5000'den fazla hasta üzerinde yapılan çalışmada plaseboya göre diyabet gelişiminde daha anlamlı azalma saptandı (HR 0.38, 95% CI 0.33-0.44). Mortalitede fark olmamakla birlikte, kalp yetmezliği rosiglitazon alan grupta daha sık izlendi (Rosiglitazone %0.5, plasebo %0.1).

Glitazonların kardiyovasküler etkilerinin fayda-risk oranı hakkında kesin bir yorum yapmak gerçekten çok zordur. Potansiyel faydalı etkileri za-

TABLO 1: Glitazonların potansiyel faydalı ve zararlı etkileri.

Potansiyel Faydalı Etkiler
• Kan basıncında azalma
• HDL kolesterolde artış
• C-reaktif proteinde azalma
• İnsülin direncinde azalma
• Endotel fonksiyonlarında iyileşme
• Hepatik steatozda iyileşme
• Sol ventrikül kitlesinin korunması
• Stent restenozunda azalma
Potansiyel Zararlı Etkiler
• Karaciğer toksisitesi
• Sıvı yüklenmesi
• Kalp yetmezliği
• Kilo artışı
• Hemoglobin seviyesinde düşme
• Hematokrit seviyesinde düşme
• Refleks sempatik aktivasyon
• Renal sodyum tutulumunda artma

rarlı etkilerine göre daha üstün gibi gözükmektedir (Tablo 1). Bu grup ilaçlar hakkında yapılmakta olan pek çok çalışma devam etmektedir. 2003 yılı Aralık ayında AHA ve ADA, glitazonlar, sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği hakkında bir uzlaşma raporu hazırladılar. Bu raporda glitazon kullanan hastalarda kalp yetmezliği için bazı risk faktörleri tanımlayıp bazı klinik öneriler sundular. Kalp yetmezliği öyküsü (sistolik ya da diyastolik), MI öyküsü ya da semptomatik koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, belirgin aortik ya da mitral kapak hastalığı, ileri yaş (>70 yaş), uzun süredir diyabetli olmak (>10 yıl), önceden ödem olması ya da loop diüretik kullanıyor olmak, glitazon tedavisiyle kilo alımı ya da ödem gelişmesi, birlikte insülin kullanılması ve kronik böbrek yetmezliği (kreatinin >2.0 mg/dL)'ni risk faktörü olarak tanımladılar. NYHA klas I-II kalp yetmezliği semptomu bulunan hastalara dikkatli ve yakın bir takip ile reçetelenebileceğini, NYHA klas III-IV kalp yetmezliği semptomu olan hastalarda ise glitazon kullanımını kontrendike olarak belirttiler.⁵⁵

Glitazonlar, çok sayıda deneysel çalışma ve halen yapılmakta olan klinik çalışmaların erken sonuçlarına göre kardiyovasküler sistem üzerine faydalı etkilere sahiptirler. Diğer yandan bazı has-

berg⁴⁰ bu meta-analize dair yaptıkları değerlendirmede, çalışmanın zayıf yönleri olarak; risk-zaman süreci değerlendirilememesi, doz-yanıt analizleri yapılamaması, toplam olay sayısının nispeten az oluşu, değerlendirilen çalışmalar arasındaki potansiyel farkların değerlendirilemeyişi belirtmişlerdir. Bu nedenlerden dolayı, bulguların şansa bağlı olma olasılığının dışlanamayacağı açıktır. Lancet dergisinin editöryal köşesinde de bu sonuçların çok az sayıdaki olay zemininde yapıldığından dolayı gereksiz telaş yapılmamasını ve rosiglitazonun güvenilirliği konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlanmıştır.⁴¹

GLİTAZONLAR VE SIVI RETANSİYONU-ÖDEM

Glitazonların tetiklediği sıvı retansiyonunun mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak periferik ödemin, eşlik eden kardiyak disfonksiyon olmasa bile gelişebileceği net olarak bilinmektedir.⁴² Glitazonlar ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü gibi vasküler geçirgenlik artışına neden olan büyüme faktörlerinin dolaşımdaki seviyelerini arttırabilirler. Bugün için kabul edilen diğer mekanizmalar arasında plazma volümü artışı, refleks sempatik aktivasyon, intestinal iyon transpartondaki değişiklikler yer almaktadır. Ayrıca, nefronda bol miktarda bulunan PPAR-gamma reseptörlerinin aktivasyonunun da sıvı retansiyonuna yol açabileceği fare deneylerinde gösterilmiştir. Bu reseptörlerin aktivasyonu toplayıcı kanallarda sodyum transporterlerinin sayısının artmasına, sodyum retansiyonuna ve sonuç olarak ödeme yol açar.^{43,44} Bu grup ilaçları monoterapide kullanan hastaların %2-5'inde, metformin ya da sülfonilüre ile birlikte kullananların %6-8'inde, insülin ile kombinasyon tedavisinde kullanan hastaların %13.1'inde periferik ödem gelişebilir.^{45,46} Glitazonların tetiklediği sıvı retansiyonu, bu gruptaki ilaçlardan piyasada bulunan ve bulunmayan tüm üyelerinde benzer şekilde gözlenmektedir. Goldberg ve ark.nın rosiglitazon ile pioglitazonun etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada ödem ve kilo alımı açısından iki ilaç arasında fark saptanmamıştır.⁴⁷

GLİTAZONLAR VE KALP YETMEZLİĞİ

Glitazonların kalp yetmezliğini tetikleme ya da kötüleştirme konusunda yeterli sayıda ve sonuçları itibariyle net sonuçlar veren yayınlar bulunmaması nedeniyle, oldukça faydalı potansiyel etkilere sahip olabilecek ve bu grup ilaçlardan klinik olumlu sonuçlar alınabilecek hastalara da tercih edilmesi güçleşmektedir. Bazı hekimler, tip 2 diyabetin erken evrelerinde glitazonların endojen insülin üretiminin desteklemesi amacıyla kullanılmasını önermektedirler. Bazıları ise bunun dışında, sıvı yüklenmesi ile ilgili oluşabilecek tüm yan etkileri (ödem ve kalp yetmezliği) göze alarak, kardiyovasküler olayları azaltıcı potansiyel faydalı etkileri nedeniyle makrovasküler hastalığı olan diyabetiklerde de bu grup ilaçların kullanımını önermektedirler.^{48,49}

Klinik çalışmalarda glitazon kullanımı ile kalp yetmezliği sık karşılaşılan bir durum değildir. Rosiglitazon monoterapisinde kalp yetmezliği sıklığı %1'den azdır. Sülfonilüre ya da metformin tedavisine rosiglitazon veya plasebo eklenmesiyle yapılan bir karşılaştırmada sonuçlar benzer olarak saptanmıştır.⁵⁰ Yalnız insülin kullanımı ile %1 oranında gözlenirken, insüline 4 mg rosiglitazon eklenmesiyle %2, 8 mg eklenmesiyle %3 oranında gözlenmiştir. Ancak insülin ile yapılan çalışmalarda doğal olarak hastaların daha yaşlı ve daha uzun diyabet sürelerine sahip olacakları göz önünde bulundurulduğunda, sonuçlar tek başına rosiglitazon etkisine bağlanmamalıdır.

Glitazon kullanımı ile kalp yetmezliği riski arasındaki ilişkileri araştırmak üzere çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Delea ve ark.nın 33544 hasta üzerinde (Glitazon kullanan kişi sayısı 5441) retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, ortalama takip süresi 8.5 ayın üzerinde 1996-2001 yılları arasında glitazon kullanan hastaları değerlendirmiştir. Glitazon kullanan grupta kalp yetmezliği riski %4.5, glitazon kullanmayan grupta %2.6 saptanmıştır.⁵¹ Masoudi ve ark.nın bir çalışmasında, kalp yetmezliği ve diyabet tanılı hastaneye yatan ve taburculukları esnasında diyabet regülasyonu için glitazon eklenen hastaların 3 yıllık süre zarfında hastaneye tekrar yatış oranları

talarda sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliğinde kö-tüleşme gibi, klinik kullanımını sınırlayıcı yan etkiler görülebilmektedir.^{6,29} Kalp yetmezliği olan hastalardaki semptomların kötüleşmesinin nedeni sıvı retansiyonu gibi gözükmemektedir. Ancak glitazonların artık çok net bilinen bir etkisi olan sıvı retansiyonunu her hastada kalp yetmezliği eşdeğeri gibi değerlendirmekte doğru değildir. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda sıvı retansiyonu olumsuz klinik sonuçlara yol açmadığı için bening bir durum olarak kabul edilmektedir.

Glitazonlar ve sıvı retansiyonu-kalp yetmezliği ilişkisini değerlendiren çalışmalar kalp yetmezliği olmayan, asemptomatik kalp yetmezliği olan ve ileri kalp yetmezliği olan hastalar arasında geniş bir spektrumda değerlendirilmiştir. Hemen hepsinde

glitazon kullanımı ile ödem ve kalp yetmezliği riskinde artış saptanmış, ancak mortalitede bir artış izlenmemiştir. Kalp yetmezliğindeki artışın nedeni, diyabetik hastalarda asemptomatik koroner arter hastalığı, sistolik ve diyastolik disfonksiyon sıklığının normal popülasyona göre daha sık olmasıyla açıklanabilir. Asemptomatik kalp yetmezliği olan diyabetik hastaların anemnez ve iyi bir klinik değerlendirme ile saptanması, glitazon kullanımına bağlı görülebilecek yan etki riskini azaltacaktır. Bu grup ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, doğru hasta popülasyonunda kullanıldığında faydalı gibi görünmekle birlikte, miyokard infarktüsü riski hakkında olumlu bir şeyler söyleyebilmek için daha kapsamlı meta-analiz ya da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 1): S42-7.
- Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 1996;19:151-6.
- Yki-Jarvinen, H. Drug Therapy: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106.
- Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose response study. *N Engl J Med* 1994; 331:1188-93.
- 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1279-89.
- Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-4.
- Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 99:2416.
- Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355:1008-10.
- Giles TD, Sander GE. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations. *Cardiol Clin* 2004;22:553-68.
- Bala C, Hancu N. Heart failure and diabetes. *Rom J Intern Med* 2004;42:267-75.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-9.
- Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1879-84.
- Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103: 2668-73.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Giles TD, Sander GE. Myocardial disease in hypertensive-diabetic patients. *Am J Med* 1989 8;87(6A):23-28.
- Galderisi, M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1548.
- Factor, SM, Okun, EM, Minase, T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302:384.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
- Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:114-20.
- Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabritz R, Howard BV, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:943-9.
- Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1695.
- Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1067-71.
- Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:288-93.
- Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, Zethelius B, Andren B, Hales CN, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-600.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.

26. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, Pezzarossa A, Bruschi F, Dall'Aglio E, et al. Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1987;30:719-23.
27. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995;44:1386-91.
28. Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 2001;104:1670-5.
29. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-6.
30. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997;46:433-9.
31. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2058-64.
32. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1349-57.
33. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2572.
34. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AF. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998;21:796-9.
35. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K. Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1995;8: 316-20.
36. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1042-7.
37. Yue TL, Chen J, Bao W. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 2001;104: 2588-94.
38. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, Sue-matsu N, Ikeuchi M, Wen J, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002;106: 3126-32.
39. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356: 2457-71.
40. Psaty B, Furberg C. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007;356: 2522-4.
41. Editorial. Rosiglitazone: seeking a balanced perspective. *Lancet* 2007;369:1834.
42. Niemeyer NV, Janney LM. TZD-induced edema. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 924-9.
43. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003;9:406-16.
44. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005;11:822-4.
45. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 1226-32.
46. Kahara T, Takamura T, Misaki T, Sakurai M, Takeshita Y, Shimizu A, et al. Relationship between plasma hANP level and pretibial edema by pioglitazone treatment. *Endocr J* 2005;52: 373-6.
47. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28: 1547-54.
48. Kendall DM. Thiazolidinediones. The case for early use. *Diabetes Care* 2006; 29: 154-7.
49. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: Some answers, many questions. *Lancet* 2005; 366: 1241-1242.
50. Avandia (rosiglitazone maleate) [package insert]. Philadelphia, Pa: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals; 2000.
51. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2003;26:2983-9.
52. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003;290:81-5.
53. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, Moffet HH, Parker MM. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med* 2005;22:986-93.
54. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
55. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27: 256-63.