

**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROSİGLİTAZONE KULLANMAKTA OLAN TİP 2
DİYABETİK HASTALARDA BRAİN NATRİÜRETİK
PEPTİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aytekin ALÇELİK

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE**

**DÜZCE
2007**

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca ilgi, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde en büyük katkı ve emeği olan hocam Doç. Dr. Zerrin BİCİK'e,

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE'ye,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Yrd. Doç. Dr. Özcan YILDIZ, Uz. Dr. Tarık ER'e,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Yrd. Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. İrfan ŞENCAN, Yrd. Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR'e,

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nuray Yeşildal'a, Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta Dr. Uğur Korkmaz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, oğluma, aile büyüklerime ve kardeşlerime, tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Aytekin ALÇELİK

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	5
2. Genel Bilgiler	7
2.1. Diabetes Mellitus Tanımı	7
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Etiyoloji	8
2.4. Tanı	8
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	9
2.6. İnsülin Direnci	10
2.7. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk	12
2.8. Diyabetin Farmakolojik Tedavisi	13
2.8.1 Tiazolidinedionlar	14
2.8.2 Tiazolidinedionların etki mekanizması	14
2.8.3 Tiazolidinedionların etkinliği	15
2.8.4 Tiazolidinedionların kardiyovasküler etkileri	16
2.8.5 Tiazolidinedionların yan etkileri	17
2.9. Diabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği	18
2.9.1 Etiyoloji	19
2.9.2 Tedavi	20
2.9.3 Diyabetik kalp yetmezliğinde antidiyabetik ilaçlar	20
2.10. Kalp Yetmezliği Şüphesi Olan Hastanın Değerlendirilmesi	22
2.10.1. Plazma Brain Natriüretik Peptid	23
3. Gereç ve Yöntemler	26
4. Bulgular	30
5. Tartışma	38
6. Sonuçlar	46
7. Özet	47
8. Summary	48
9. Kaynaklar	49

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
AHA	: Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association)
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
BNP	: Brain natriüretik peptid
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
HbA_{1c}	: Glikozillenmiş Hemoglobin A_{1c}
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	: HHomeostasis Model Assessment
HsCRP	: Yüksek duyarlılıklı CRP (High sensitivity CRP)
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MI	: Miyokard enfarktüsü
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet (Maturity Onset Diabetes of the Young)
NYHA	: New York Kalp Birliği (New York Heart Association)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör
TKŞ	: Tokluk kan şekeri

TNF	: Tümör nekroz faktörü
TZD	: Tiazolidinedion
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet alıması (UK Prospective Diabetes Study)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık rgt (World Health Organization)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 2 diyabet kronik bir hastalık olmasının yanı sıra nefropati, nöropati, retinopati gibi bu hastalığın seyrinde görülebilen komplikasyonlarıyla hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tip 2 diyabet patogeneğinde insülin direnci ve ilerleyici beta hücre disfonksiyonu yer almaktadır. İnsülin direncinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları hedef alan tedavi stratejileri kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasını engellemede etkin olmaktadır.^{1,2}

Tiazolidinedionlar (TZD) bugün piyasada bulunan ve insülin direncini kırmada en etkin ilaçlardandır. Sadece glisemik kontrol üzerinde değil, lipid profili, arteriyel tansiyon ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri de göz önünde tutulduğunda, diyabetli hasta popülasyonunda monoterapi veya kombine tedavide kullanılabilirler.³ Bu grup ilaçları kullanan hastaların % 2-5' inde renal kaynaklı sodyum tutulumuna bağlı olarak periferik ödem gözlenmektedir. TZD'ler konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve pulmoner ödem tablosunda kötüleşmeye yol açabilmektedir.^{4,5}

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmakta olan TZD'lerin bir yan etkisi olarak KKY bildirilmektedir. Yakın bir zamanda yapılan PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) çalışmasında TZD kullanan hasta grubunda inme ve fatal olmayan miyokard infarktüsünde (MI) anlamlı azalma saptanmıştır. Diyabet ile ilişkili tüm ölümlerin %65'den fazlasının kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu göz önünde tutulduğunda, glisemik kontrolün ötesinde kardiyovasküler hastalık ve olayları azaltmada TZD'lerin potansiyel etkisi önem kazanmaktadır. Aynı çalışmada kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında plaseboya göre anlamlı bir artış (%6'ya karşılık %4) olmasına rağmen kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gösterilemiştir.⁴

TZD'ye bağlı görülebilen KKY ve pulmoner ödem sıklığını azaltmak ve TZD'lerin potansiyel faydalı etkilerinden yararlanabilecek hasta popülasyonunu belirleyebilmek için 2003 yılı Aralık ayında American Heart Association (AHA) ve American Diabetes Association (ADA), TZD'ler ve kalp yetmezliği hakkında bir uzlaşma raporu hazırlanmıştır. Bu raporda TZD kullanan hastalarda kalp yetmezliği risk faktörleri tanımlanmış ve önerilerde bulunmuşlardır.⁶

Atriyal ve brain natriüretik peptidler (ANP, BNP) kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilen sensitivitesi ve spesifitesi yüksek belirteçlerdir. BNP, kalp yetmezliği gelişimini öngörmeye olduğu kadar, kalp yetmezliği olmayan asemptomatik hastalardaki kardiyovasküler olayları öngörmeye de faydalıdır. ⁷

Bu çalışmada kalp yetmezliği semptom ve bulguları bulunmayan tip 2 diyabetli hastalar arasında TZD kullanımı sırasında saptanan bazı klinik ve laboratuvar değişikliklerle BNP korelasyonunun incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozuklukların heterojen bir grubu olup hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. DM uzun dönemde çeşitli organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasarı, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğine neden olur.⁸

Belirgin hiperglisemide semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve görme bulanıklığıdır. Kontrolsüz DM, bazen akut olarak yaşamı tehdit eden ketoasidoz ya da nonketotik hiperozmolarite ile ortaya çıkar.⁹ Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen nedeni DM'dur.¹⁰

2.2. Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. 2000 yılı içinde yapılan analizde dünyada 141,9 milyon tip 2 DM'li hasta olduğu tahmin edilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2025 yılı için DM'li hasta sayısı tahmini 334 milyondur.^{10,11}

Türkiye'de diyabet sıklığını taramak için yapılmış çalışma TURDEP'dir. Bu çalışma sonuçlarına göre ülkemizde diyabet sıklığı %7,2'dir. Bunun %30'unu tarama sırasında yeni tanı alan diyabet hastaları oluşturmuştur. Bu rakamlar ülkemizde de DM'in oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada obezite sıklığı %25'dir.¹² Bu bilgiler DM'nin büyüyen bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

2.3. Etiyoloji

DM'un tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. DM'un bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk yapıda insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır. DM etiyojisi ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli güncellenmektedir.

Günümüzdeki DM sınıflamasında önceki DM sınıflamalarından birinci önemli fark, insülin bağımlı DM ve insülin bağımlı olmayan DM terimlerinin kullanımı artık önerilmemektedir. İkincisi, hasta yaşı artık sınıflamada bir ölçüt olarak kullanılmamaktadır.¹⁰

2.4. Tanı

Diyabet tanısı, rastgele plazma glukoz tayini ile birlikte diyabet semptom ve işaretleri, açlık plazma glukozu veya uygun koşullarda yapılmış OGTT ile konulabilir. Diyabet için tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir.¹³

Tablo-1 Diabetes mellitus için tanı kriterleri⁹

1. Diyabet semptomları ile birlikte rastgele plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dl. Rastgele kelimesi, günün en son alınan yemeği göz önüne alınmadan günün herhangi bir zamanı olarak tanımlanmıştır. Diyabetin klasik semptomları olarak poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı anlaşılmalıdır.
Veya
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl. Açlık en az 8 saat süren gıda alımınının olmadığı süreyi belirtmektedir.
Veya
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl. Test Dünya Sağlık Örgütünün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda, su içinde çözdürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.

Akut dekompanseasyon ile birlikte anlamlı hipergliseminin olmadığı durumlarda bu kriterler başka bir günde OGTT'nin tekrarı ile teyit edilmelidir.

Açlık plazma glukozu diyabet taramasında seçilmesi gereken testtir. Çünkü basittir, doğrudur ve tekrarlanabilir. DM tanısı için bazal açlık kan şekeri değerinin en az iki ölçümde 126 mg/dl'den büyük olması gerekir. OGTT; yeterli yavaş karbonhidrat diyeti alımı (3 gün boyunca 150 g/gün), altta yatan hastalığın ve etkileşime girebilecek ilaçların kullanımının olmaması durumunda yararlıdır.¹³ HbA_{1c} ölçümünün diyabet tanısı için tek başına kullanılması önerilmez.⁹

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, değişken oranlarda insülin direnci ve ilerleyici beta hücre disfonksiyonu ile rölatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir. Hastaların üçte bir ila dörtte birinde hipergliseminin kontrolü için eninde sonunda insülin tedavisi gerekmektedir.¹³

Diyabetteki hiperglisemi patogeneğinde 3 önemli faktör rol oynar. Bunlar; beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci (karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması) ve karaciğerdeki glukoz üretiminin artışıdır. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da açık bir şekilde bozulur. Tip 2 DM %90'dan fazla vakayı kapsar. Çoğunlukla belirti ve bulgu vermeksizin uzun yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli dönem içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokularda harabiyete neden olmaktadır..¹³⁻¹⁵

Tip 2 DM, genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır.¹⁶ Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülmektedir.

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir.¹⁵ Mitokondriyal diyabette DNA nokta

mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur. ¹⁶⁻¹⁸

İnsülinin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan diyabette, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akantozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler izlenmektedir. ¹⁷

Obezite ile insülin direnci arasında doğrudan ilişki vardır ve tip 2 DM gelişen hastaların %80'i diyabet öncesi dönemde obezdir. Obezite, diyabetin açığa çıkmasına ya da var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur. ¹⁶ Adipositler; insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar. ¹⁹

Son yıllarda tip 2 DM 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. Genetik faktörler tip 2 DM oluşumunda büyük bir oranda etkilidir. Ancak mekanizması karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. ⁹

2.6. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, belirli insülin dozlarına normalin altında glukoz yanıtı ile karakterize bir klinik durumdur. ²⁰ İnsülin direnci; yaş, cins, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet anamnezi (genetik), sigara kullanımı ve iskemik kalp hastalığı gibi faktörlere bağlı olarak etkilenmektedir. ^{17,21,22}

İnsülin normalde karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak karaciğer glukoz supresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile oluşan glukoz kullanımı azalır. Bunun üzerine beta hücreleri normal biyolojik yanıtı sağlayacak şekilde sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya çalışırlar. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre artış izlenir. ²³

İnsüline olan direnç, insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve karaciğer glukoz çıkışını arttırır. Her iki etki de diyabetteki hiperglisemiye katkıda bulunur. Karaciğer

glukoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glukozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik glukoz kullanımında (kas ve yağ dokusu) azalma ise postprandiyal hiperglisemiye neden olur.¹⁹

İnsülin duyarlılığını ölçmek için çeşitli teknikler önerilmiş ve kullanılmıştır. İnsülin direnci ölçümü için altın standart insülinin intravenöz olarak sabit bir hızda infüze edildiği ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldüğü öglisemik klemp tekniğidir.²⁴

Periferik insülin direncini değerlendirmek için kullanılabilen testler;

1. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
2. Homeostasis Model Assessment (HOMA)
3. Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
4. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
5. İnsülin tolerans testi
6. İnsülin duyarlılık indeksleri
7. İnsülin-glukoz-C-peptid oranlarıdır.

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985’de tanımlanan HOMA testi, hem insülin direncini hem de beta hücre fonksiyonunu gösteren ve diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay olan bir yöntemdir. Bu testte açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci saptanır. Geniş kitlelere uygulanabilir kolay bir yöntemdir.

HOMA testi ile ölçülen insülin direncinin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp yöntemleri ile ölçülen insülin dirençleriyle kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur.²⁵

İnsülin direnci hücrel olarak preresptör, reseptör ve postreseptör düzeyde olmak üzere sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, preresptör düzeyindekiler daha az rol oynar. İnsülin direnci anatomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır.²⁶

2.7. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk

Diyabetlilerde gözlenen artmış kardiyovasküler riski sadece hiperlipidemi ve hipertansiyona bağlamak doğru değildir. Ek koroner risk faktörleri olarak hiperinsülinemi, insülin direnci ve hipergliseminin katkısı da oldukça önemlidir. Bu metabolik anormallikler, belirgin derecede semptomatik diyabet oluşmadan önceki sessiz dönemde olumsuz etkiler oluşturmaya başlamaktadırlar. Bu nedenden dolayı yeni tanı konmuş diyabetlilerin %50'den fazlasında yerleşmiş koroner arter hastalığı mevcuttur.²⁷⁻²⁹

Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığından bağımsız olarak gelişen miyokardiyal disfonksiyon, diyabete bağlı kardiyomiopati olarak tanımlanmaktadır. Deneysel çalışmalarda miyokardiyal disfonksiyonun prediyabet döneminde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ancak günümüzde diyabete bağlı kardiyomiopatinin patogenezi halen tam olarak anlaşılammıştır.^{29,30}

Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları; aterosklerotik koroner arter hastalığı, inme ve diyabete bağlı kardiyomiopatidir. Diyabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminde anahtar rolün, yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı gelişen endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğunda vazodilatatör maddelerin sentezinin bozulmasının yanı sıra prokoagülan ve vazokonstriktör maddelerin salınımında artış olur. İnsülin endotelden nitrik oksit salınımında uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda nitrik oksit salınımındaki azalma endotel disfonksiyonunun ana nedenini oluşturmaktadır.^{31,32}

Framingham Kalp Çalışması diyabet ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında ilişki bulunduğunu ve bu durumun klasik risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur. Diyabet, kalp yetersizliği için birincil risk faktörünü oluşturmaktadır. Diyabetin kalp yetersizliğini arttırıcı etkisinin, sol ventrikül yapılarına olan etkileri aracılığı ile geliştiği kabul edilmektedir.^{33,34}

İnsülin direnci, tip2 DM ve obeziteden bağımsız olarak kan basıncını arttırıcı etkisiyle de kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olur.³⁵ İnsülin direncinin hipertansiyona yol açma mekanizmaları; böbrek sodyum ve su tutulumunda artma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hücrel kalsiyum birikiminde artma, büyüme faktörlerinin uyarılması, sodyum-potasyum ATP'az aktivitesindeki artıştır.

Tip 2 DM hastalarının %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedirler. Diyabetlilerde miyokard enfaktüsü (MI) normal popülasyona göre daha sık

görülmekte ve prognozları daha kötü seyretmektedir. ³⁶ Diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi artırır. ³⁷

Kardiyak otonomik disfonksiyon iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır. Buna bağlı olarak diyabetli hastalarda asemptomatik koroner arter hastalığı insidansı yüksek saptanmaktadır. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetli hastalar için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. ³⁸

Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım söz konusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını, agresif tedavileri önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde de daha sıkı hedefleri öngörmektedir. ³⁹

2.8. Diyabetin Farmakolojik Tedavisi

Günümüzde tip 2 diyabetin tedavisi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Plazma glukoz seviyelerinin mikrovasküler komplikasyonlarla olan ilişkisi net olarak gösterilmiştir ve kullanılan antidiyabetik ilaç ne olursa olsun normal, normal-yüksek glukoz seviyelerini yakalamanın bu komplikasyonları önlediği bilinmektedir. ^{40,41}

Tip 2 diyabetli bir hastada tedavi stratejisi geliştirirken olayın yalnızca glukoz intoleransı olmayıp aynı zamanda dislipidemi, hipertansiyon, obezite, pıhtılaşma anormallikleri, mikroalbuminüri ve hızlanmış ateroskleroz gibi karmaşık metabolik sendromun bir parçası olduğu unutulmamalıdır. ⁴²

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçlar insülin etkisini ya da insülin salgısını arttırarak etkili olmaktadır. Günümüzde oral antidiyabetik olarak;

1. Alfa glukozidaz inhibitörleri
2. Sulfonilüreler
3. Biguanidler
4. Meglitinid analogları
5. Tiazolidinedionlar (Glitazonlar) olmak üzere 5 ana grup ilaç bulunmaktadır.

Bunlardan insülin etkisini arttıran ilaçlar sınıfı biguanidler ve tiazolidinedionlardan (TZD) oluşur.

2.8.1 Tiazolidinedionlar

Günümüzde piyasada Rosiglitazone ve Pioglitazone olmak üzere iki adet tiazolidinedion grubu ilaç bulunmaktadır. Grubun ilk üyesi Troglitazone, ciddi karaciğer toksisitesi nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır.⁴³

2.8.2 Tiazolidinedionların etki mekanizması

TZD'ler kas dokusunda glukoz kullanımının arttırarak, karaciğerde ise hem glukoz üretimini azaltıp hemde glukoz kullanımını arttırarak insülin duyarlılığını arttırırlar.^{44,45} TZD'lerin etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu gryp ilaçlar, ligand bağlanmasına genetik yanıtı düzenleyen peroksizom proliferatör aktive reseptör-gamma (PPAR-gamma)'ya bağlanarak ve aktive ederek etkili olurlar.⁴⁶ PPAR aktivasyonu ile glukoz regülasyonunda yer alan özel adiposit genlerinin (GLUT 4, lipoprotein, yağ asiti transporter proteini, malik enzimler vb.) ekspresyonunun artışı, adipositlerin metabolizmasını değiştirir.

PPAR-gamma ağırlıklı olarak yağ dokusu, pankreas beta hücreleri, damar endoteli ve makrofajlarda bulunur. PPAR-alfa ise çoğunlukla karaciğer, kalp, iskelet kası ve damar duvarından salınır. Fibrik asit türevleri, lipoprotein metabolizması üzerine olan etkilerini PPAR-alfa agonistik etkileri yoluyla gösterirler.

TZD'ler arasındaki etki farklılıkları PPAR-gamma ve PPAR-alfa'ya etkinliklerindeki farklılıktan dolayı ortaya çıkmaktadır. Troglitazone ve rosiglitazone sadece PPAR-gamma agonistik olarak etki ederlerken, pioglitazone bir miktar PPAR-alfa agonistik etki de gösterir. Bu etki, rosiglitazone ve pioglitazone'un lipidler üzerindeki farklı sonuçlarını ortaya çıkarır.

PPAR-gamma konsantrasyonları, diyabetli hastaların ve obezlerin iskelet kaslarında artış gösterir. Bu artan konsantrasyonlar, serum insülin konsantrasyonları ile korelasyon gösterir.⁴⁷ TZD'ler iskelet kasında insülin yanıtını düzelterek kas glukoz oksidasyonu ve glikojen sentezini arttırırlar.⁴⁸ Kan glukoz seviyelerindeki düzelme, insülin duyarlılığındaki artış ve pankreas beta hücrelerinin korunmasına bağlıdır.

2.8.3 Tiazolidinedionların etkinliği

TZD'ler ağlık ve tokluk glukozunu dűşürerek HbA_{1c}'de %1-2 oranında azalma yaparlar. Metabolik etkileri tedrici olarak birkaç hafta içinde başlar. İnsülin duyarlılaştırıcı etkileri nedeniyle insülin seviyesinde dűşmeye veya hiçbir değişikliğe neden olmaksızın glukozda dűşüş sağlarlar. Bu ilaçların aynı zamanda beta hücre fonksiyonu üzerine de etkileri vardır. Proinsülin/insülin oranının düzelmesi, beta hücre sekresyonunun normale gelmesine bağlıdır.^{13,49} TZD'ler beta hücrelerindeki trigliserid konsantrasyonunu azaltarak beta hücre fonksiyonlarında iyileşme sağlamaktadırlar.

TZD'ler yağ dokusu üzerindeki direkt etkilerinin yanında, kasların insülin hassasiyetini belirleyen ve adipositten salgılanan; serbest yağ asidi, adiponektin, leptin ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa gibi faktörlerin salınımını da etkilemektedirler. Artmış yağ asitlerinin kastaki glukoz metabolizmasını azalttığı ve damar duvarında yer alan makrofaj lipoprotein lipaz üzerinde düzenleyici etkileri olduğu bilinmektedir. Adiponektinin insülin direncini azalttığı, TZD'nde in vivo ve in vitro olarak adiponektin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁰⁻⁵²

TZD'ler mikroalbuminürisi olan tip 2 diyabetlilerin üriner mikroalbumin/kreatinin oranlarında %60'lara varan dűşüşler sağlarlar.⁵³

Pioglitazone sitokrom P450 izoenzim CYP3A4'ü indüklemektedir. Bu enzim tarafından metabolize edilen kalsiyum kanal blokerleri, statinler, kortikosteroidler, eritromisin gibi ilaçların kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır. Buna karşın, rosiglitazone bu enzim sistemini indüklemez.¹⁰

TZD'ler bugün piyasada bulunan ve insülin direncini kırmada en etkin ilaçlardandır. Sadece glisemik kontrol üzerinde değil, lipid profili, arteriyel tansiyon ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri de göz önünde tutulduğunda, diyabetli hasta popülasyonunda monoterapi veya kombine tedavide kullanılabilirler.³

TZD'ler diğer glukoz azaltıcı ilaçlarla sinerjistik etkiye sahiptir ve mevcut tüm antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanılabilirler.¹⁰

2.8.4 Tiazolidinedionların kardiyovasküler etkileri

TZD'lerin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin fayda-risk oranı açık olarak belli değildir. Bu ajanların aterosklerozisin engellenmesi üzerine olumlu etkileri olduğuna dair bazı veriler mevcuttur. Rosiglitazone 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.⁵⁴ Bu olumlu etkiler yanında, TZD'ler hakkındaki olumsuz bir genel görüş kalp yetmezliği riskini arttırdıklarıdır.

Roziglitazone ve pioglitazone'nin kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine etkilerini değerlendirmek için PROactive ve RECORD adında prospektif iki geniş çalışma yapılmıştır.^{4,55}

PROactive çalışması⁴ makrovasküler komplikasyonlar (önceki MI, inme, by-pass öyküsü, akut koroner sendrom ya da semptomatik periferik arter hastalığı) için yüksek riske sahip pioglitazone kullanan 5283 hasta üzerinde randomize kontrollü olarak yapılmıştır. Çalışmanın pioglitazone grubunda inme, MI, tüm mortalite nedenlerinin ikincil son noktasında anlamlı azalma izlenmiştir (HR 0.84, 95% CI 0.72-0.98). Pioglitazone grubunda angina pectoris insidansı kontrol grubuna göre daha düşüktür (%3'e karşılık %5). Fakat kalp yetmezliği daha yüksektir (%16,0'a karşın %11,5).

Roziglitazone tedavisi ile total kolesterol, LDL-kolesterol (%14-18) ve HDL-kolesterolde (%11-14) artma gözlenirken, serbest yağ asitlerinde (%8-15) azalma saptanmaktadır. Trigliserit seviyelerinde genellikle belirgin değişiklik olmamaktadır. LDL-kolesteroldeki artışın aterojenik olan küçük partiküllerin, daha büyük partiküllere dönüşümünde artış sonucu oluştuğu ve bu nedenden dolayı ateroskleroza arttırıcı yönde etkisi olmadığı ileri sürülmektedir. Ayrıca LDL/HDL oranında bir değişme gözlenmemektedir.⁵⁶⁻⁵⁸

Troglitazone ve rosiglitazone kan basıncını yaklaşık %10 oranında düşürür.⁴ TZD'lerin endotel fonksiyonlarında düzelme ve insülin seviyelerinde azalma ile ilişkili kan basıncını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca direkt vasküler etkileriyle de kan basıncı düşüşüne katkı sağlarlar. İntimal hiperplazi ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i azaltarak antitrombotik etki de gösterirler.^{59,60}

TZD'ler endotel disfonksiyonunda hızlı düzelme sağlarlar. TZD etkisiyle polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerinin reaktif oksijen üretiminin azalması, endotel fonksiyonundaki iyileşmeye katkı sağlar. PPAR agonistleri makrofajlardaki inflamatuvar yanıtı azaltmaktadırlar.⁶¹

2.8.5. Tiazolidinedionların yan etkileri

1997 yılından bu yana piyasada bulunmakta olan glitazonların yan etkileri nispeten azdır. Ancak uzun süreli kullanımdaki yan etkileri konusunda yeterli veriler yoktur.

A) Hepatotoksisite: Bu grup ilaçların kullanımında en çok korkulan ve troglitazonun piyasadan çekilmesine neden olan hepatotoksisite rosiglitazone ile ilacın kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olarak görülmüş, pioglitazonla ise rastlanmamıştır. ⁶²

B) Kilo artışı: TZD'lerin hepsi kilo artışına neden olur. Bu etki doz ve zaman bağımlıdır. ^{63,64} Kilo artışı plazma volümündeki ve yağ dokusundaki atışla ilişkilidir. Tedavi süresince ortalama 4-6 kilogram kilo artışı izlenir. Glitazonlar visseral yağ dokusunda herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın subkütan yağ dokusunda artışa neden olurlar. Subkütan yağ dokusunun aterogenez üzerine etkisi minimaldir. ⁶⁵

C) Sıvı retansiyonu: TZD kullanan hastaların %4-6'sında periferik ödeme sonuçlanan sıvı retansiyonu ve plazma volüm genişlemesi izlenmektedir. Asemptomatik KKY olan hastalar, glitazon kullanımı ile semptomatik hale gelebilirler. Bu nedenle glitazonlar NYHA evre III ve IV kalp yetersizliğinde kontrendikedir. Hastalarda sıvı retansiyonuna bağlı olarak hemoglobin ve hemotokrit seviyelerinde hafif bir düşme gözlenir. ^{13,66}

2.9. Diabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği

Günümüzde tip 2 DM ve buna bağlı kalp yetmezliği prevalansı hızla artış göstermektedir.⁶⁷

DM, konjestif kalp yetmezliği gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Diyabette artmış kalp yetmezliği riski ilk kez Framingham çalışması ile gösterilmiştir. Diyabeti olmayan popülasyona göre erkeklerde 2,4 kat, kadınlarda 5 kat daha yüksek sıklıkta KKY saptanmıştır. Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunan major faktörler; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kardiyomiyopatidir.⁶⁸ Dilate kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı olmaksızın gelişen sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğudur.

Erişkin diyabetli hastalarda kalp yetmezliğinde etkili olan faktörler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2 Diyabetli hastalarda kalp yetmezliğine etki eden faktörler⁶⁹⁻⁷⁰

- Yaş
- Diyabetin süresi
- İnsülin kullanımı
- İskemik kalp hastalığı
- Kreatinin yüksekliği
- Mikroalbuminüri
- Kötü glisemik kontrol
- Periferik arter hastalığı

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında, kalp yetmezliği insidansının glikoz düzeyleriyle korele olduğu, HbA_{1c}'deki her %1'lik artışla beraber kalp yetmezliği risk oranının %12 arttığı gösterilmiştir.⁷¹ DM, hipertansiyon ve eşlik eden diğer durumlarla birlikte kalpte yapısal hasar meydana getirerek ventrikül disfonksiyonu ve sonuçta kalp yetmezliğine yol açar.⁷²

2.9.1 Etiyoloji

Diyabete bağlı kardiyomiyopatideki sol ventrikül disfonksiyonu, sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon şeklinde kliniğe yansıyabilir. ⁷³ Diyabetli hastaların kalp miyokardında kapiller bazal membran değişiklikleri izlenmiştir. ⁷⁴ Bu değişikliklere bağlı olarak diyabetli hastaların normal popülasyona göre daha fazla sol ventrikül kitlesi, duvar kalınlığında artış ve azalmış sistolik fonksiyonlara sahip oldukları saptanmıştır. Bunlar vücut kitle indeksi ve kan basıncından bağımsızdır. ⁷⁵

Kardiyomiyopatiyi tetikleyen metabolik değişiklikler glukoz transporter 4 azalması, artmış serbest yağ asitleri, karnitin eksikliği, kalsiyum homeostaz değişiklikleridir. Miyokard fibrozundan anjiotensin II, IGF-I ve inflamatuvar sitokinlerin artışı sorumlu tutulmaktadır. Mikroanjiyopati, kardiyak otonom nöropati ve insülin direnci kardiyomiyopatiyi tetikleyen diğer faktörlerdir. ⁷⁶

Kalp yetmezliği yönünden asemptomatik diyabetli hastalarda diyastolik disfonksiyon sıklığı %27 ila %70 oranında geniş bir aralıkta bildirilmektedir. ⁷⁷ Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu kardiyomiyopatinin ilk basamağı olarak ortaya çıkabilir. Diyastolik disfonksiyon, hipertansif ve kötü glisemik kontrolü olan hastalarda daha ileri derecededir. ⁷⁸

Kalp yetmezliği gelişen diyabet hastalarının sağ kalım süreleri, gelişmeyenlere göre belirgin derecede azalmıştır.

KKY dispne, çabuk yorulma, taşikardi, kardiyomegali, ventriküler galo sesleri, periferik ödemden oluşan belirti ve bulguları içerir. KKY hastalarının çoğunda bozulmuş dolaşım konjesyonu mevcuttur. Hastaların çoğunda, kalbin pompa fonksiyonu yetersizliğinin öncesinde belirli bir dönem vardır. Kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak debinin, miyokard hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonundan oluşan kompensatuar mekanizmalarla korunduğu miyokardiyal disfonksiyon döneminde hastalar asemptomatik olabilir. Başlangıçta istirahatteki kardiyak debi normal sınırlardadır. Egzersiz veya stress esnasında kardiyak debi yükselemez. Sonunda, istirahatte bile kardiyak debi düşerek aşık yetmezlik tablosu ortaya çıkar.

Kalp Yetersizliğinde Nörohumoral Değişiklikler: Artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu (epinerfin, norepinerfin artışı) yanı sıra endotelin, arjinin vazopressin, renin ve anjiyotensin II, aldosteron, artmış nöropeptid Y, atriyal ve brain natriüretik peptit, insulin, kortizol, büyüme hormonu, tümör nekrozis faktör-alfa, interlokin-6, vazoaktif intestinal peptid, adrenomedüllin, ürodilatin, dopamin düzeylerinde artış izlenir. ⁷⁹

2.9.2. Tedavi

Kalp yetmezliği gelişen diyabet hastaların tedavisi diyabeti olmayan hastaların tedavisi ile aynıdır. Büyük çalışmaların meta analizlerinde beta bloker ve ACE inhibitörü kullanımının faydaları diyabeti olan ve olmayan gruplarda benzerdir.⁸⁰⁻⁸²

2.9.3. Diyabete bağlı kalp yetmezliğinde antidiyabetik ilaçlar

TZD'ler sıvı retansiyonuna neden olmaları nedeniyle hafif kalp yetmezliğinde yakın takip ile kullanılabilirken, NYHA sınıf III-IV hastalarda kontrendikedir. Metformin ise kalp yetmezliği olan hastalarda laktik asidoza yol açabildiğinden dolayı kontrendikedir.⁹

Tiazolidinedionlar ve kalp yetmezliği: Renal kaynaklı sodyum retansiyonuna yol açabilen bu grup ilaçları kullanan hastaların %2-5'inde periferik ödem izlenir. Randomize ve gözlemsel çalışmalarda, TZD kullanımının kalp yetmezliği ve pulmoner ödemi kötüleştirdiği gösterilmiştir. Eş zamanlı olarak insülin de kullanan hastalarda sıvı retansiyonu ve kilo alımı daha fazladır. Oral antidiyabetik kombinasyonunun sayısı arttıkça, periferik ödem sıklığı da artış gösterir.⁴⁻⁶ Berlie ve arkadaşlarının yakın bir zamanda yaptıkları TZD'ye bağlı ödem riskine ilişkin metaanalizde, TZD'nin gerek monoterapi gerekse kombinasyon ile kullanımında ödem riskininin en az iki kat arttığını saptanmıştır.⁸³

TZD'lerin ödem yapıcı mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Bugün için kabul edilen mekanizmalar; plazma volümü artışı, refleks sempatik aktivasyon, intestinal iyon transportundaki değişiklikler ve vasküler endotelyal büyüme faktörü üretimindeki artıştır. 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 tutulumuna ve sonuç olarak ödeme yol açmaktadır.⁸⁴⁻⁸⁵

Yakın bir zaman içinde pioglitazone ile yapılan PROactive çalışmasında fatal olmayan MI'da anlamlı azalma saptanmıştır. DM ile ilişkili ölümlerin %65'den fazlasının kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu düşünülüğünde, TZD'lerin kardiyovasküler hastalık ve olayları azaltmadaki potansiyel etkisi önem kazanmaktadır.⁴ Aynı çalışmada kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında plaseboya göre anlamlı bir artış (%6'ya karşılık %4) saptanmasına

rağmen kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gösterilememiştir. Sıvı retansiyonu diüretiklere dirençli olup, ilacın kesilmesine yanıt iyidir.

2003 yılı Aralık ayında AHA ve ADA tarafından TZD'ler ve kalp yetmezliği hakkında bir uzlaşma raporu hazırlanmıştır (Tablo-3).⁶

Tablo-3 Tiazolidinedion kullanan hastalarda kalp yetmezliği risk faktörleri⁶

1. Kalp yetmezliği öyküsü (sistolik ya da diyastolik)
2. MI öyküsü ya da semptomatik koroner arter hastalığı varlığı
3. Hipertansiyon
4. Sol ventrikül hipertrofisi
5. Belirgin aortik ya da mitral kapak hastalığı
6. İleri yaş (>70 yaş)
7. Uzun süredir diyabetli olmak (>10 yıl)
8. Önceden ödem olması ya da loop diüretigi kullanıyor olmak
9. TZD tedavisiyle kilo alımı (3 kg'dan fazla) ya da ödem gelişmesi
10. Birlikte insülin kullanılması
11. Kronik böbrek yetmezliği (kreatinin >2.0 mg/dL)

Bu raporda TZD tedavisi verilmesi düşünülen hastalar konusunda bir takım öneriler sunulmuştur. Bunlar;

- A. Hastaların altta yatan kardiyak hastalıklarının belirlenmesi (önceki MI ya da koroner arter hastalığının diğer bulguları, kalp yetmezliği atağı öyküsü, ciddi aort ya da mitral kapak hastalığı)
- B. Hastada sıvı retansiyonuna (vazodilatatörler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) ya da pedal ödeme (kalsiyum kanal blokerleri) yol açan ilaç öyküsünü araştırılması
- C. Ödemi olan hastalarda, bunun hali hazırda mevcut olan bir konjestif kalp yetmezliğine bağlı olmadığını gösterilmesi. (Ödem varlığı, konjestif kalp yetmezliği olmadığı zaman TZD kullanımı için kontrendikasyon teşkil etmez ancak, ilaç kullanımı esnasında mevcut ödemin derecesinin yakın takibini gerektirir)

- D. Solunum sıkıntısı (özellikle eforla gelen) olan hastalar, bunun kardiyak ya da diğer nedenleri (astma, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite) açısından değerlendirilmelidir. Yeterli değerlendirme sonucu bazal semptomlar belirlenerek, TZD tedavisi esnasında (özellikle ilk 3 ay) yakından takip edilmelidir.**
- E. Eğer gerekiyor ise yeni EKG incelenmelidir. Konjestif kalp yetmezliği için iki risk faktörü olan sol ventrikül hipertrofisi ve sessiz MI bulguları yönünden dikkatli olunmalıdır.**
- F. TZD başlanacak hastalara tedavi sırasında gelişebilecek kalp yetmezliği semptomları olan 3 kg'dan fazla kilo alma, pedal ödem (özellikle akut ve hızlı gelişen), nefes darlığı ve yorgunluk gibi bulgular iyi öğretilmelidir.**

2.10. Kalp Yetmezliği Şüphesi Olan Hastanın Değerlendirilmesi

Kalp yetmezliği farklı kardiyak hastalıkların son evresi olarak karşımıza çıkan bir klinik durumdur. Mortalite ve morbitidesi, semptomların başlamasından itibaren hızlı olarak artmaktadır. Mortalite oranı ilk iki yıl için %50, üç yıl için %60-70'lere ulaşmaktadır.

Kalp yetmezliği hastasına yaklaşımda fizik muayene, anamnez, telekardiyografi ve yetmezliğin etyolojisini değerlendirmeye yönelik bir takım tanısal testler kullanılır.⁸⁶ BNP, kalp yetmezliğini değerlendirmede klinik kullanımı giderek artan önemli bir biyokimyasal belirteçtir.

2.10.1. Plazma Brain Natriüretik Peptid

Brain natriüretik peptid (BNP), ilk kez 1988 yılında Sudoh ve arkadaşları tarafından domuz beyninden izole edilmiştir. Daha sonraları asıl olarak kardiyak ventriküllerden volüm yükü ve basınç artışına yanıt olarak salınan polipeptid yapıda bir nöroendokrin hormon olduğu anlaşılmıştır.^{87,88} BNP, ventrikül duvar gerilimini belirlemede duyarlı bir belirteçtir. Akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda plazma seviyeleri artar.^{89,90} Atrial natriüretik peptid (ANP) ise kalbin atriyumlarından benzer mekanizmalarla salınan ve daha önce tanımlanmış olan natriüretik peptiddir.

Kardiyak miyositler tetikleyici uyarılarla 108 aminoasitten oluşan ve BNP sentezinin ilk öncüsü olan preproBNP'yi salgırlarlar. PreproBNP kanda pro-BNP'ye parçalanır. Bu ventriküllere salındıktan sonra biyolojik aktif C-terminal parça ve biyolojik inaktif N-terminal (NT-proBNP) parçaya bölünür.⁹¹ Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitten oluşan BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N-terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit pro-BNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immunoassay testler ile ölçülebilirler. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino-terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir. BNP'in biyolojik etkisi, vasküler dokularda ve böbrek tubulus hücrelerinde A tipi Guanilat Siklaz çiftli reseptörü (NPR-A) aracılığıyla olmaktadır.⁹²

BNP'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 dakikadır. BNP'nin plazma düzeyleri, uzun süreli vasküler basınç değişikliklerini yansıtmada, kısa süreli kan volümü değişikliklerine göre daha duyarlıdır.⁹³

Natriüretik peptidlerin etkileri;⁹¹

1. Renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemini baskılar,
2. Distal tubuluslar ve böbreğin afferent ve efferent hemodinamik mekanizmaları yoluyla diürez ve natriürezisi kolaylaştırır,
3. Periferik vasküler direnci düşürür,
4. Düz kas gevşemesini arttırır.

Natriüretik peptidler ayrıca, kardiyak remodelingde rol oynayan mitogenezisi önleyerek kardiyak hipertrofiyi engellerler.⁹⁴

ANP ve BNP diüretik, natriüretik ve hipotansif etkilere sahiptirler. Renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonun yanı sıra endotelin sekresyonunu, sistemik ve renal sempatik aktiviteyi de baskırlarlar. Kalp yetmezliği hastalarında artan ANP ve BNP norepinefrin, endotelin ve anjiyotensin II'nin etkilerine karşı koyabilmek için salınır.⁹⁵

Obez hastalarda BNP düzeyleri, obez olmayanlara göre daha düşük olma eğilimindedir.^{96,97}

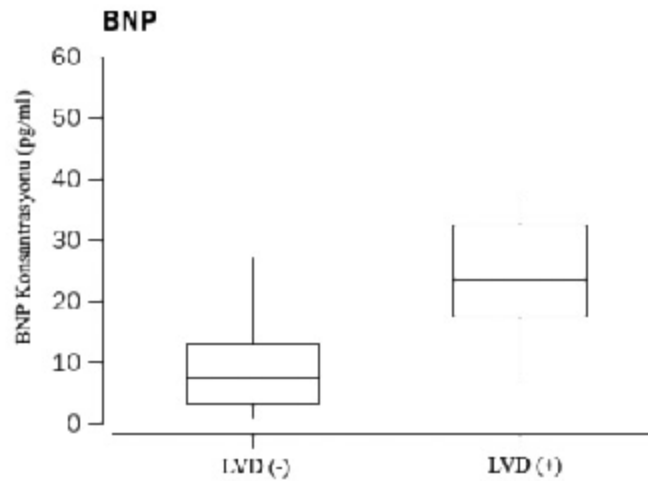
BNP, asıl olarak nötral endopeptidazlar ve reseptörleri aracılığıyla dolaşımdan temizlenmesine rağmen, glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olarak konsantrasyonları artar.

Diyastolik disfonksiyona bağlı gelişmiş bir kalp yetmezliği varlığında, sistolik disfonksiyona bağlı gelişen kalp yetmezliğine benzer şekilde plazma BNP düzeylerinde yükselme saptanır. Ayrıca sistolik ve diyastolik disfonksiyon arasında, BNP değerleri açısından farklılık yoktur.⁹⁹

Diyabetli hastalarda BNP'in değerlendirilmesi ile ilgili olarak çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Tip 2 DM'lu hastalarda KKY varlığında BNP düzeyleri artmaktadır.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Yano ve arkadaşları DM'si ve mikroalbuminürisi olanlarda BNP düzeylerinin normoalbuminrisi olanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Diyabetli hastalarda, ANP'ye vasküler diyastolik yanıtta azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum diyabetik mikroanjiyopatiye sekonder vasküler yapıdaki değişikliklere bağlanmaktadır. Bu anormal vasküler yanıt diyabetlilerdeki BNP artışının, renal tübüllerdeki sodyum atılımındaki azalmaya ek olarak vasküler diyastolik yanıtta yetersizlikle de ilişkili olabileceğini göstermektedir.¹⁰²

BNP, kalp yetmezliği gelişimini öngörmede olduğu kadar, kalp yetmezliği olmayan asemptomatik hastalardaki kardiyovasküler olayları öngörmede de faydalıdır.⁷

McDonagh ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada asemptomatik ve semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda BNP düzeylerinde artış saptamışlardır (şekil-1). Bu çalışmada ortalama BNP konsantrasyonları sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda 24.0 pg/mL (18.0–33.0), olmayanlarda ise 7.7 pg/mL (3.4–13.0) olup $p < 0.001$ idi.¹⁰³



şekil-1 Sol ventrikül disfonksiyonu olan (LVD+) ve olmayan (LVD-) hastalarda BNP düzeyleri.¹⁰³

Nishikimi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofini değerlendirmede, BNP değerinin ≥ 18 pg/ml değerinin %60 sensitiviteye, %82 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁴ Bu aynı zamanda, BNP'nin hipertansif hastalardan ilerleyici ventrikül hipertrofisine sahip olanları saptamada faydalı olabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada uzun süreli ACE inhibitörü kullanımının BNP düzeylerini düşürdüğü, bunun da açık bir şekilde sol ventrikül kitlesinin azalması yoluyla olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵

7.5 pg/ml'den daha fazla bir plazma BNP düzeyi, sol ventrikül hipertrofini tanımlamada %94 sensitivite ve %94 spesifiteye sahiptir. Kalp yetmezliğini saptamada yüksek bir BNP düzeyi %98 negatif ve %70 pozitif prediktif doğruluğa sahiptir.¹⁰⁶ Bir çalışmada eşik değer olarak 100 pg/ml'den büyük değerler alındığında kalp yetmezliği tanısı, diğer tüm klinik bulgulardan daha iyi bir şekilde BNP ile doğrulanmıştır.¹⁰⁷ BNP'nin kalp yetmezliğini dışlamada eşik değeri 50 ng/L alındığında ise negatif prediktif değeri %96 olmaktadır. McDonagh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BNP düzeyinin < 18 pg/ml değerleri sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlamada %97 prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır.¹⁰³

Plazma BNP düzeylerinin değerlendirilmesi, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonlu hastaların izlenmesi için iyi bir testtir. Erken tanı ve tedavi girişimleri, yüksek mortalite oranları izlenen aşikar kalp yetmezliği progresyonunu önleyebilmek adına çok önemlidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma; Aralık 2006-Mart 2007 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Diyabet Polikliniğine başvuran 74 diyabetlide (37 vaka, 37 kontrol) yapıldı. Vaka grubunu TZD kullanımı için AHA/ADA uzlaşma raporuna uygun koşulları taşıyan ve mevcut antidiyabetik tedavisi içinde rosiglitazone bulunan (en az 3 aydır kullanıyor olmak koşuluyla) tip 2 diyabetli hastalar oluşturdu. Kontrol grubu ise mevcut tedavisi içinde bu ilacı kullanmayan tip 2 diyabetli hastalardan seçildi. Anamnez ve fizik muayene ile kalp yetmezliği şüphesi olan diyabetli hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta seçiminde uygulanan kriterler Tablo-4 ve Tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo-4 Çalışmaya alınma kriterleri

- Antidiyabetik ilaç tedavisi alan tip 2 DM
- Kalp yetmezliği semptom ya da bulgularının bulunmaması
- Yaşı 70’in altında olması
- Diyabet süresinin 10 yıldan az olması
- Sistolik kan basıncı < 180 mmHg, diastolik kan basıncı < 110 mmHg olması
- Serum kreatinin < 2 mg/dl
- Vaka grubu için rosiglitazonu 3 aydır uzun süredir kullanıyor olması

Tablo-5 Çalışmaya alınmama kriterleri

- Bilinen konjestif kalp yetmezliği öyküsü
- Ciddi aort ya da mitral kapak hastalığı
- Bilinen koroner arter hastalığı, by-pass ya da geçirilmiş MI öyküsü
- Aritmi bulunması
- Digital kullanımı
- Nitrat kullanımı
- Sistolik kan basıncı > 180 mmHg, diyastolik kan basıncı > 110 mmHg olması
- Rosiglitazone grubu için; ilaca başlamadan önce pretibiyal ödemin olması, kontrol grubu için; pretibiyal ödem öyküsünün olması (ilaca ya da diğer nedenlere bağlı)

Çalışma tarihleri arasında Diyabet Polikliniğine başvuran ve alınma kriterlerine uygun hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu hastalar arasında yukarıda belirtilen çalışmaya alınmama kriterlerinin hiçbirisini bulundurmayan toplam 37 vaka (13 E, 24 K), 37 kontrol (20 E, 17 K) mevcuttu.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Kan basıncı, boy, kilo ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda ve sağ koldan yapıldı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri [Glukoz (açlık-tokluk), kreatinin, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, insülin], HbA_{1c}, hemogram, hsCRP ve BNP 12 saat açlık sonrası sabah 07-09 saatleri arasında kan alınarak incelendi.

BNP, hemogram için alınan kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı. BNP'nin kantitatif ölçümü, floresan immunassay kiti (Triage®, Biosite, San Diego, California) ile tam kanda gerçekleştirildi. Tam kan örneğinin homojen olmasına dikkat edilerek özel pipeti yardımıyla örnek, tek kullanımlık test kartları üzerine eklendikten sonra çalışıldı. Her gün çalışma öncesinde BNP QC Simulator ile cihazın kalite kontrolü gerçekleştirildi. BNP'nin kantitatif ölçümü için kullanılan Triage floresan immunassay yöntemi kullanışlı ve analitik olarak duyarlı bir yöntemdir.¹⁰⁸

Serum glikoz düzeyi glukoz oksidaz, kreatinin Jaffe¹ yöntemi ile, total kolesterol, trigliserit, HDL enzimatik kolorimetrik yöntemle, LDL friedewald formülü ile hesaplandı. İnsülin ve hsCRP kemilüminesans yöntemi ile immulite 1000 (DPC) hormon analizöründe çalışıldı. HbA1c immunoturbidimetrik inhibisyon yöntemi ile çalışıldı. Mikroalbuminüriyi saptamak için spot idrarda albumin/kreatinin oranı (mg/g) ve spot idrar stripleri ile çalışıldı. 30-300 mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak değerlendirildi. 30 mg/g'ın üzerindeki rastgele bir albumin/kreatinin oranı, mikroalbuminüriyi saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir.

109

İnsülin direnci homeostatik modelden (HOMA) yararlanılarak değerlendirildi. Bu modele göre insülin direnci;

$HOMAIR = \text{Açlık insülin düzeyi } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} / 22.5$
formülü ile hesaplandı (<2.5 normal, ?2.5 insülin direnci).²³

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre aşırı kilo için > 25-29.9 kg/m², obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel incelemeler:

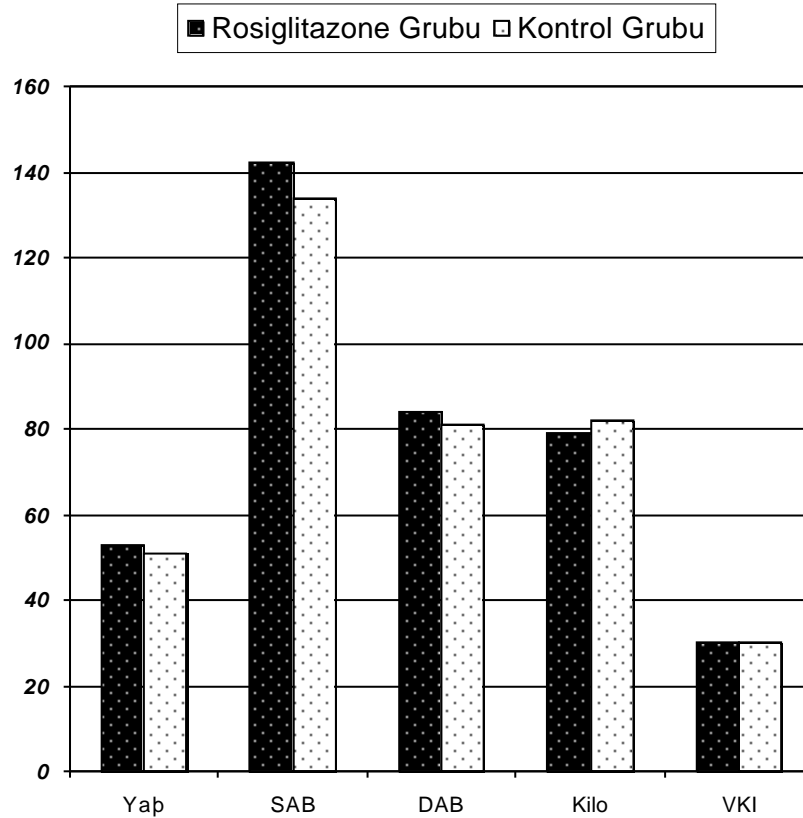
Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verildi (BNP ve rosigitazon kullanım süresi ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir). Grupların dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıanmıştır. $P > 0.05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde düzensiz dağılımlı parametreler için Spearman's korelasyon testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya kalp yetmezliği semptomları olmayan, mevcut antidiyabetik tedavisi içinde rosiglitazone bulunan toplam 37 (13 E, 24 K, rosiglitazone grubu) tip 2 diyabetli hasta ve mevcut tedavisinde rosiglitazone bulunmayan 37 (20 E, 17 K, kontrol grubu) tip 2 diyabetli hasta alındı. Rosiglitazone grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 5; $p = 0.10$). Rosiglitazone grubunun yaş ortalaması 53.27 ± 6.26 yıl ve kontrol grubu yaş ortalaması 51.54 ± 6.29 yıldır. Grupların yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 5; $p = 0.25$). İki grup arasında boy ve kilo bakımından anlamlı fark yoktu (ikisi için de $p > 0.05$). VKI rosiglitazone grubunda ortalama 30.09 ± 4.23 kg/m² iken kontrol grubunda ortalama 30.74 ± 3.64 kg/m² idi ve anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Yine iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları, diyabet süresi açısından istatistiksel fark yoktu. Rosiglitazone grubunun diyabet süresi 5.59 ± 2.74 yıl, kontrol grubunun diyabet süresi 4.89 ± 2.55 yıl idi ($p = 0.25$). Rosiglitazone grubundaki hastaların %71.4'ünde, kontrol grubunun %70.6' sında spot idrar albumin/kreatinin oranına göre mikroalbuminüri saptandı ($p = 0.93$). Hastaların oral antidiyabetik tedavi kombinasyonları içindeki sülfonilüre kullanımı eşitti (Tablo 5)

Tablo-5 Rosiglitazone alan grup ve kontrol grubuna ait demografik veriler

	Rosiglitazone Grubu (n=37) (Ortalama ± SS)	Kontrol Grubu (n=37) (Ortalama ± SS)	P
Yaş (yıl)	53.27 ± 6.26	51.54 ± 6.29	0.251
Cinsiyet (E/K)	13 (%35,1), 24 (%64,9)	20 (%54), 17 (%46)	0.104
Diyabet Süresi (yıl)	5.59 ± 2.74	4.89 ± 2.55	0.281
Boy (m)	1.62 ± 0.07	1.64 ± 0.10	0.410
Kilo (kg)	79.22 ± 10.25	82.86 ± 11.33	0.168
VKI (kg/m²)	30.09 ± 4.23	30.74 ± 3.64	0.485
Sistolik TA (mmHg)	142.84 ± 21.71	134.73 ± 21.50	0.118
Diyastolik TA (mmHg)	84.19 ± 10.70	81.89 ± 10.56	0.323
Mikroalbuminüri	25 (%71.4)	24 (%70.6)	0.939
Sülfonilüre kullanımı	25	25	0.875

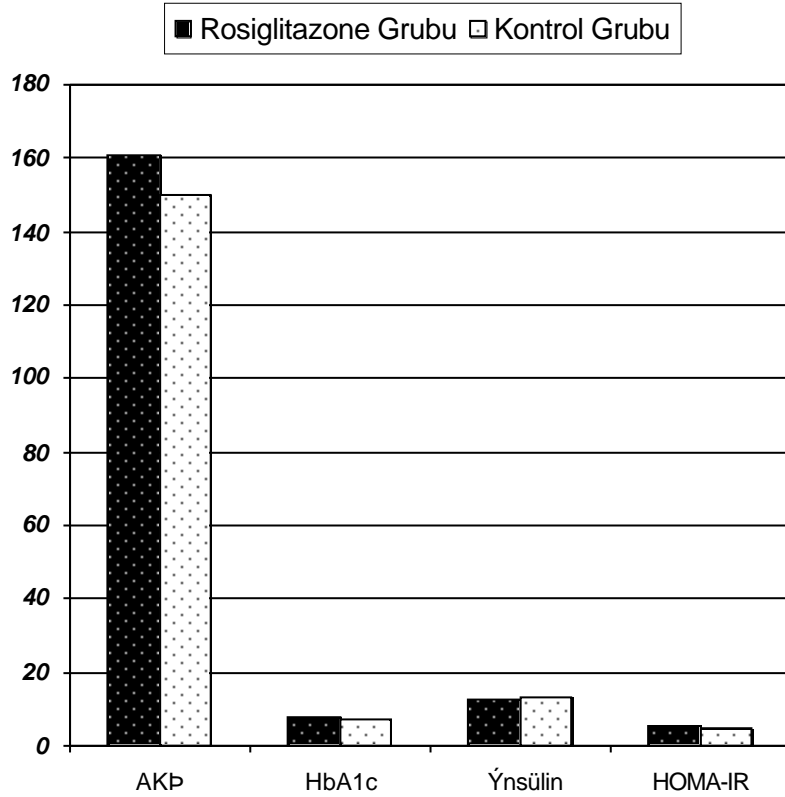


Şekil-2 Rosiglitazone kullanan grup ve kontrol grubunun yaş, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç (SAB ve DAB), vücut kütle indeksi (VKİ) ölçümlerine göre dağılımları

Grupların açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR değerleri gibi glikoz ve insülin direnci parametreleri yönünden karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 6, Şekil 3).

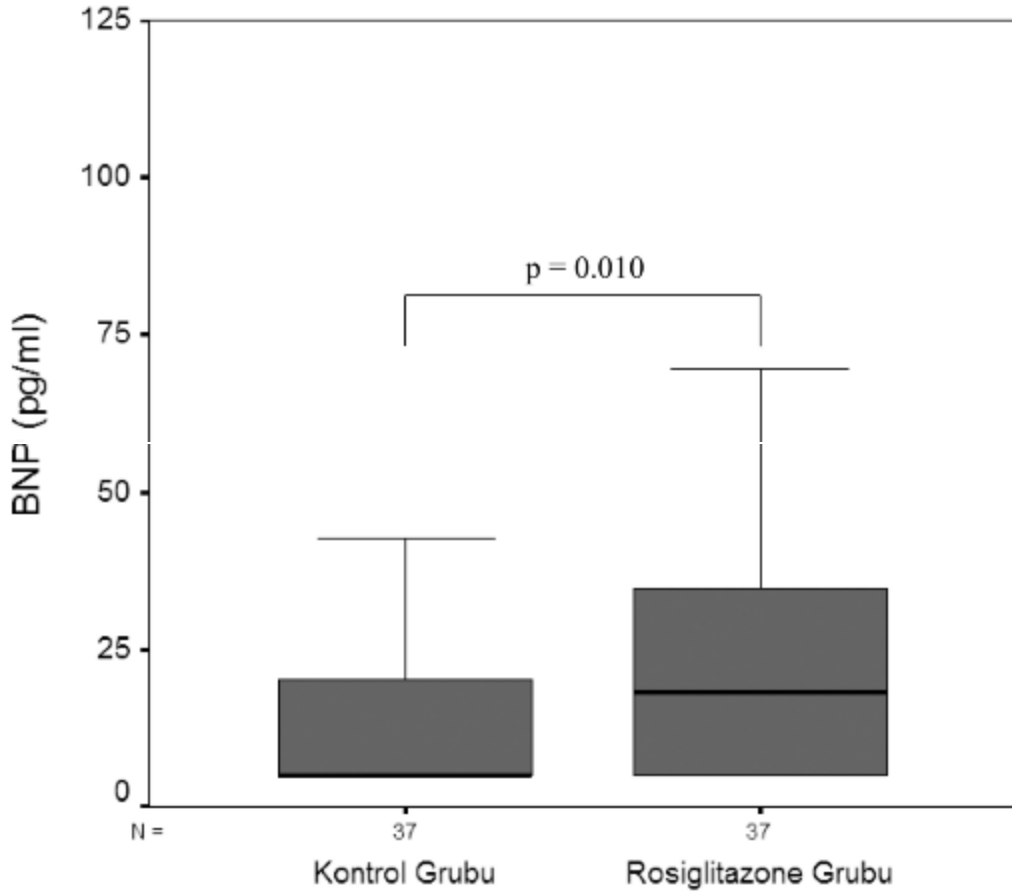
Tablo-6 Olguların glukoz, insülin ve diyabet tedavisi ile ilgili parametreleri

	Rosiglitazone Grubu (n=37) (Ortalama ± SS)	Kontrol Grubu (n=37) (Ortalama ± SS)	P
AKŞ mg/dl	161.70 ± 56.73	150.51 ± 52.27	0.247
TKŞ mg/dl	241.56 ± 76.46	216.56 ± 81.16	0.177
HbA1c (%)	7.88 ± 1.80	7.13 ± 1.49	0.060
Açlık insülini µIU/ml	12.85 ± 8.29	13.29 ± 6.27	0.315
HOMA-IR	5.29 ± 3.75	4.88 ± 2.61	0.878



Şekil-3 Rosiglitazone kullanan grup ve kontrol grubunun açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, açlık insülini ve insülin direnci (HOMA-IR) parametrelerinin grafiği.

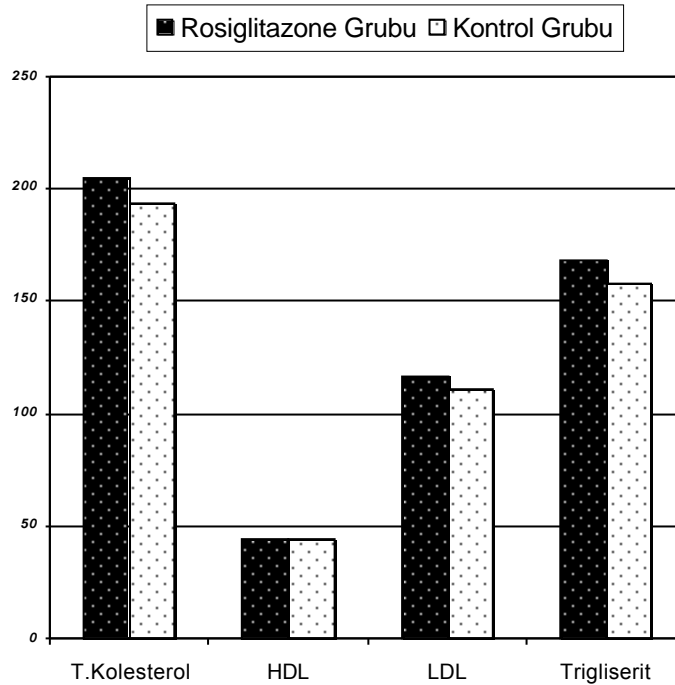
Olguların BNP sonuçları incelendiğinde rosiglitazone grubunun BNP'si (31.92 ± 7.04 pg/ml), kontrol grubuna göre (11.49 ± 9.97 pg/ml) anlamlı derecede yüksekti (Tablo-7, Şekil 4, $p = 0.01$). Diğer bazı laboratuvar sonuçları incelendiğinde toplam kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, LDL/HDL oranı, kreatinin, idrar albumin/kreatinin oranı (ACR), ALT, hs-CRP, hemoglobin, hematokrit, hemoglobin/hematokrit oranı değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 7, Şekil 5-6).



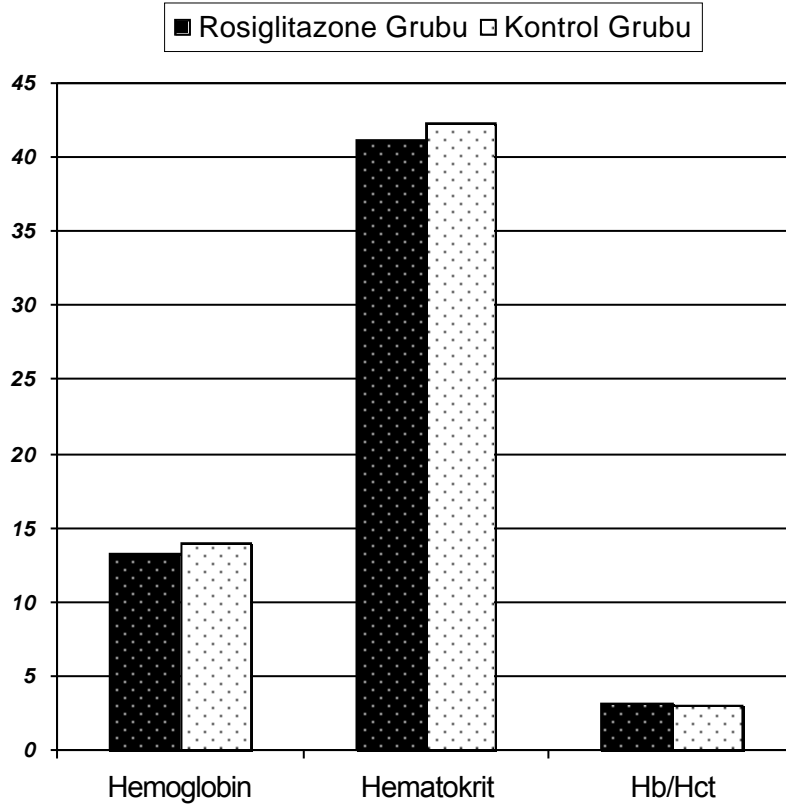
Şekil-4 Rosiglitazone kullanımının BNP düzeylerine etkisi

Tablo-7 Rosiglitazonun bazı laboratuvar verilerine etkisi

	Rosiglitazone Grubu (n=37) (ortalama±SS)	Kontrol Grubu (n=37) (ortalama±SS)	P
BNP pg/ml	31.92 ± 7.04	11.49 ± 9.97	0.010
T.Kolesterol mg/dL	205.51 ± 47.71	194.29 ± 35.11	0.254
HDL mg/dL	44.37 ± 11.64	44.27 ± 9.12	0.965
LDL mg/dL	117.47 ± 33.91	111.67 ± 27.05	0.425
Trigliserit mg/dL	168.02 ± 74.28	158.40 ± 56.22	0.547
LDL/HDL oranı	2.88 ± 1.31	2.62 ± 0.74	0.581
Kreatinin mg/dL	0.73 ± 0.20	0.79 ± 0.17	0.221
Albumin/kreatinin mg/g	22.24 ± 25.75	29.79 ± 33.51	0.289
ALT U/L	26.67 ± 10.08	28.94 ± 9.93	0.333
hsCRP mg/L	0.50 ± 0.50	0.48 ± 0.42	0.871
Hemoglobin g/dL	13.36 ± 1.24	13.91 ± 1.32	0.071
Hematokrit g/dL	41.15 ± 3.17	42.36 ± 3.32	0.114
Hct/Hb oranı	3.08 ± 0.11	3.05 ± 0.11	0.195

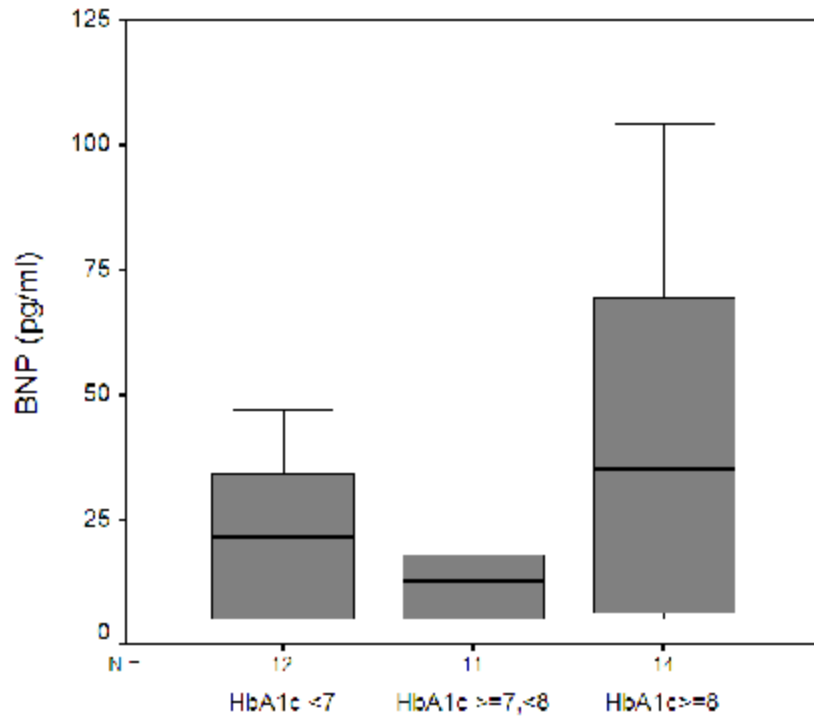


Şekil-5 Rosiglitazone kullanan grup ve kontrol grubunun serum lipid değerleri dağılımı

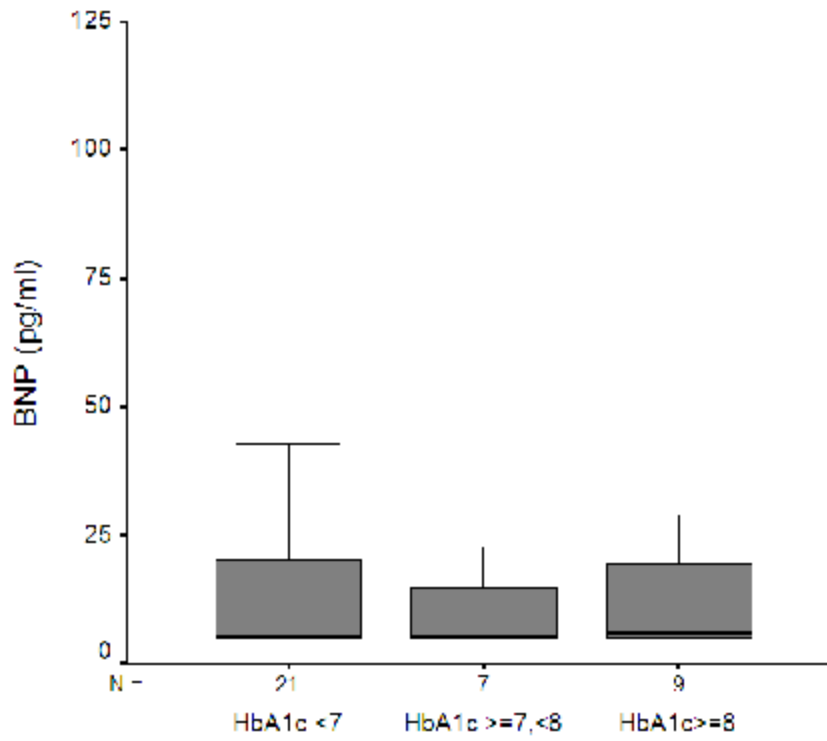


Şekil-6 Rosiglitazone kullanan grup ve kontrol grubunun gruplarının hemoglobinin, hematokrit ve hemoglobin/hematokrit değerleri ortalamaları

Hastalar, diyabet regülasyonu açısından HbA1c düzeylerine göre 3 gruba bölündü (< 7, 7-8, > 8). Rosiglitazone kullanan hasta grubunda BNP düzeyleri ile diyabet regülasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Şekil 7, $p = 0.02$). İstatistiksel önemlilik HbA1c düzeyleri 7-8 olan grup ile >8 olan grup arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (Mann-Whitney $U=31.5$, $p = 0.01$). Buna karşılık rosiglitazone dışında antidiyabetik ilaç alan hasta grubunda ise BNP düzeyleri ile diyabet regülasyonu arasında korelasyon izlenmedi ($p = 0.92$, Şekil 8, Kruskal-Wallis Test).

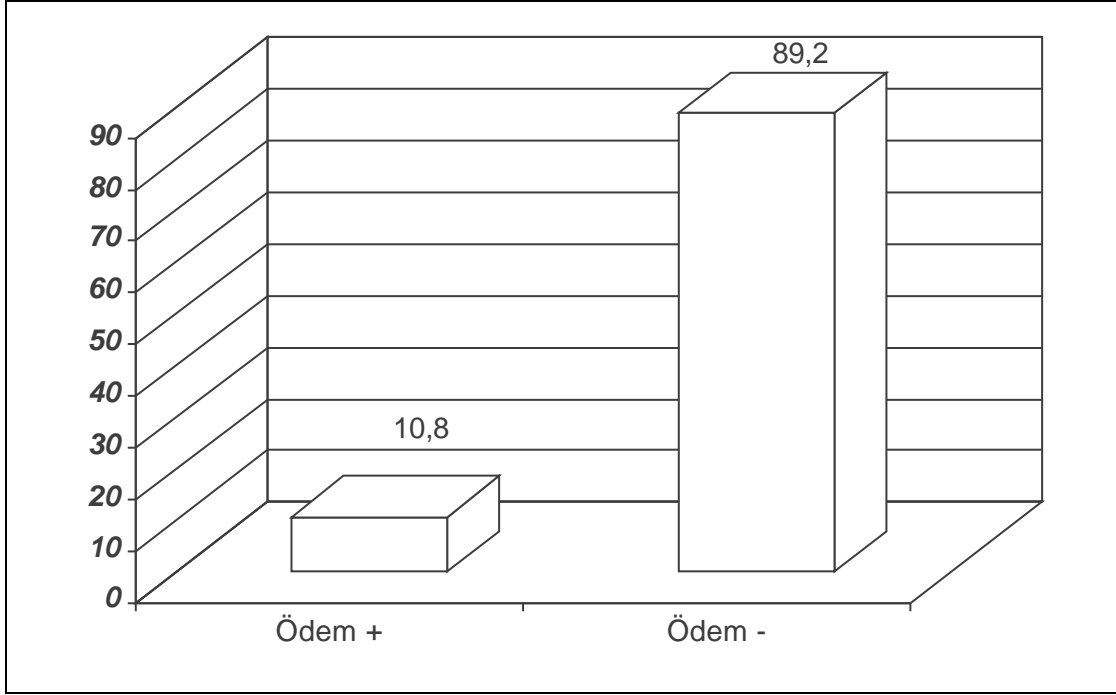


Şekil-7 Rosiglitazone grubunun HbA1_c dağılımına göre BNP sonuçları



Şekil-8 Kontrol grubunun HbA1_c dağılımına göre BNP sonuçları

Rosiglitazone kullanan hastaların bu ilacı kullanma süreleri 16.62 ± 2.58 hafta idi. Bu hastaların %10.8'inde pretibiyal ödem gözlemlendi.



Şekil-9 Rosiglitazone kullanan hastalarda pretibiyal ödem görülme oranı

Rosiglitazone kullanım süresi ile BNP düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r = -0.12$, $p = 0.47$).

Çalışmaya alınan tüm diyabetli hastalarda ($n=74$) hipertansiyon ile BNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0.11$).

4. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları bulunmayan diyabetli hastalar arasında yapılan bu çalışmada, mevcut antidiyabetik tedavisinde rosiglitazone bulunan tip 2 diyabetli hastaların BNP düzeylerinin, bu ilacı kullanmayan tip 2 diyabetli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalar diyabet regülasyonu açısından HbA_{1c} yüzdelerine göre 3 gruba bölünerek (< 7, 7-8, > 8) incelendiğinde, rosiglitazone kullanan hasta grubunda BNP düzeyleri ile diyabet regülasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p = 0.02). İstatistiksel önemlilik HbA_{1c} düzeyleri 7-8 olan grup ile > 8 olan grup arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (p = 0.01). Bu bulgular, NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliğinde kontrendike olan TZD'lerin, kalp yetmezliği bulunmayan hasta grubunda (özellikle kan şekeri regülasyonu bozuk olanlarda) kullanılırken de daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş ülkelerdeki morbitide ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Avrupa'daki ölüm nedenlerinin %49'u kardiyovasküler hastalıklar nedeniyledir. DM ve bozulmuş glukoz toleransı koroner arter hastalığı riskinde belirgin bir artışla birliktelik gösterirler. Her ikisinde de insülin direnci, altta yatan potansiyel patofizyolojik mekanizmalar arasında en etkilisidir.¹¹⁰ İnsülin direnci, tip 2 DM ve obeziteden bağımsız olarak kan basıncını arttırıcı etkisiyle de kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olur.³⁵

TZD'lar bugün piyasada bulunan ve insülin direncini kırmada en etkin ilaçlardandır. Monoterapi veya kombine tedavide kullanılabilirler. Etkilerini PPAR gamma nükleer reseptörleri üzerinden yaparlar. İnsülin direnci ve hiperglisemide azalma, hepatik steatoz, mikroalbuminüri ve hipertansiyonda iyileşme, prokoagülan profil ve inflamasyon, plazma lipidlerinde düzelme sağlarlar. En sık yan etkileri kilo alımı ve ödem olup değişken oranlarda KKY de bildirilmektedir.³⁻⁵

Bu grup ilaçların kullanımında en çok korkulan ve troglitazonun piyasadan çekilmesine neden olan hepatotoksisite rosiglitazone ile ilacın kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olarak bildirilmiş, pioglitazonla ise rastlanmamıştır.⁶² Bizim hastalarımız arasında ilaca bağlı karaciğer enzim yüksekliğine rastlanmamıştır.

TZD'lerin KKY'ni tetikleme ya da kötüleştirmesi konusunda yeterli sayıda ve sonuçları itibariyle net bilgiler veren yayınlar bulunmaması nedeniyle, oldukça faydalı potansiyel etkilere sahip olabilecek bu grup ilaçların kullanımında sıkıntılar yaşanmaktadır. Bazı yazarlar, tip 2 diyabetin erken evrelerinde TZD'nin endojen insülin üretiminin desteklemesi amacıyla kullanılmasını önermektedirler. Bazıları ise bunun ötesinde, sıvı yüklenmesi ile ilgili oluşabilecek tüm yan etkileri (ödem ve KKY) göze alarak, kardiyovasküler olayları azaltıcı potansiyel faydalı etkileri nedeniyle makrovasküler hastalığı olan diyabetlilerde de TZD kullanımını önermektedirler.^{111,112}

Rosiglitazonun iskemiyeye sol ventrikül yanıtı üzerine etkileri konusunda deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bir iskemik atağın hemen öncesinde rosiglitazone verilmesiyle sol ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşme, kontrol grubuna göre çok daha hızlı olmaktadır.¹¹³ Pioglitazone ile yapılan başka bir çalışmada farelerde yaygın anterior MI sonrasında pioglitazonun, sol ventrikül remodelingini ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.¹¹⁴ TZD'lerin bu kardiyoprotektif etkileri glukoz düşürücü etkilerinden bağımsız olup, ilaçların antioksidan, antiinflamatuvar ve glukometabolik özelliklerine bağlıdır.

TZD'lerin tetiklediği sıvı retansiyonunun mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak periferik ödemin, eşlik eden kardiyak disfonksiyon olmasa bile gelişebileceği net olarak bilinmektedir.¹¹⁵ TZD'ler ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi vasküler geçirgenlik artışına neden olan büyüme faktörlerinin dolaşımdaki seviyelerini arttırırlar. Bugün için kabul edilen diğer mekanizmalar arasında plazma volümü artışı, refleks sempatik aktivasyon, intestinal iyon transportundaki 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 tutulumuna ve sonuç olarak ödeme yol açar.^{84,85} 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 izlenmiştir.^{116,117} TZD'lerin tetiklediği sıvı retansiyonu, bu gruptaki ilaçlardan piyasada bulunan ve bulunmayan tüm üyelerinde benzer şekilde gözlenmektedir. Goldberg ve arkadaşlarının rosiglitazone ile pioglitazonun etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada ödem ve kilo alımı açısından iki ilaç arasında fark saptanmamıştır.¹¹⁸

Randomize ve gözlemsel çalışmalarda, TZD kullanımının kalp yetmezliği semptomlarında artış ve pulmoner ödeme yol açtığı gösterilmiştir. Eş zamanlı olarak insülin de kullanan hastalarda sıvı retansiyonu ve kilo alımı daha fazladır. Oral antidiyabetik kombinasyonunun sayısı arttıkça, periferik ödem sıklığı da artış gösterir.⁴⁻⁶ Berlie ve arkadaşları

yakın bir zamanda yaptıkları TZD'ye bağlı ödem riskine ilişkin metaanalizde; TZD'nin gerek monoterapi gerekse kombinasyon ile kullanımında ödem riskinin en az iki kat arttığını saptamışlardır.⁸³ Çalışmamızda, rosiglitazone kullanan hastaların %10.8'inde pretibiyal ödem saptanmıştır.

Günümüzde tip 2 DM ve buna bağlı kalp yetmezliği prevalansı artış göstermektedir.⁶⁷ DM, KKY gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Diyabette artmış kalp yetmezliği riski ilk kez Framingham çalışması ile gösterilmiştir. Diyabeti olmayan popülasyona göre diyabetli erkeklerde 2,4 kat, kadınlarda 5 kat daha yüksek sıklıkta KKY saptanmıştır. Nichols ve arkadaşları, 9000'den fazla tip 2 diyabetli hasta ile benzer cinsiyet, yaş ve sağlık durumu bulunan kontrol grubu arasında yaptıkları bir çalışmada tüm nedenlere bağlı KKY sıklığını diyabetli grupta %11.8, kontrol grubunda %4.5 saptamışlardır.⁶⁹ Aynı iki grup içindeki hastalardan KKY'si olmayanların 6 yıllık KKY geliştirme riskinin, diyabeti olanlarda 2.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.¹²⁰ Iribarren ve arkadaşları HbA_{1c}'deki her %1'lik artışa karşılık, kalp yetmezliği riskinde %8'lik bir artış saptamışlardır.¹¹⁵ Bu oran UKPDS çalışmasında %12 olarak bildirilmiştir.⁷¹ Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunan major faktörler; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabete bağlı kardiyomiyopatidir.⁶⁸ Dilate kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı olmaksızın gelişen sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğudur. DM, hipertansiyon ve eşlik eden diğer durumlarla birlikte kalpte yapısal hasar meydana getirerek kalp yetmezliğine yol açar.⁷² Bizim çalışmamızda KKY gelişim riskinin bir belirteci olan BNP düzeylerinde, rosiglitazone kullanan hastalarda daha belirgin olmak üzere, HbA_{1c}'deki her %1'lik artışa paralel olarak yükselme saptanmıştır. En yüksek BNP düzeyleri HbA_{1c} > 8 olan grupta saptanmıştır.

TZD'lerin hepsi kilo artışına neden olur. Bu etki doz ve zaman bağımlıdır.^{63,64} Kilo artışı plazma volümündeki ve yağ dokusundaki artışa bağlıdır.⁶⁵ Glitazonlar visseral yağ dokusunda herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın subkütan yağ dokusunda artışa neden olurlar. Subkütan yağ dokusunun aterogenez üzerine etkisi minimaldir. Tedavi süresince ortalama 4-6 kilogram kilo artışı izlenir.⁶⁴ Hastalarda sıvı retansiyonuna bağlı olarak hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde hafif bir düşme gözlenir.^{13,66} Bizim çalışmamızda rosiglitazone kullanan hastaların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ortalaması, rosiglitazone kullanmayan gruba göre hafif düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (hemoglobin için p= 0.071, hematokrit için p=0.114).

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

riskini iki kat arttırmaktadır. TZD'ler insülin direncini azaltmaları nedeniyle, sol ventrikül kitlesinin korunması yönünde faydalı etkiler gösterirler. Hayvan çalışmalarında TZD'lerin TNF-alfa, endotelin-1, anjiotensin II, norepinefrin ve mekanik gerilme yolu ile tetiklenen kardiyak hipertrofiyi inhibe ettikleri gösterilmiştir.^{31,33,35,110,121}

Diyabetli hastalar yüksek bir oranda bozulmuş subklinik kardiyak rezerv, sistolik ve diyastolik disfonksiyona sahiptirler. Bu anormallikler, diyabetle ilişkili bozulmuş koroner akım (obstrüktif epikardiyal koroner hastalık yokluğunda bile), otonomik disfonksiyon, miyokardiyal fibrozis ve miyokard enerji metabolizmasındaki bozukluklara bağlıdır. Bu mekanizmalardan biriyle TZD'ler, volüm genişlemesi (yaklaşık olarak TZD tedavisinin başlanmasından sonra subakut olarak %6-8 oranında) yoluyla KKY semptomlarını arttırmaları.¹²² Hastaların çoğu orta derecedeki volüm artışlarını iyi tolere edebilirken, kompanse ya da sessiz KKY'ne sahip olan hastalarda yetmezlik semptomları belirginleşir. TZD'lerin tetiklediği KKY için ikinci potansiyel mekanizma, ilacın direkt kardiyak miyositler üzerine toksik etkisi yolu ile sistolik disfonksiyona yol açması olabilirdi. Ancak bunu destekleyecek bir veri bulunamamıştır. Aksine in vitro deneylerde sistolik ve diyastolik performans parametrelerinde düzelme ve kardiyak hipertrofiye önlenme saptanmıştır.¹¹⁹ Ancak benzer sonuçlar uzun dönem TZD kullanımı ile yapılan insan çalışmalarında gösterilememiştir.^{123,124}

Klinik çalışmalarda TZD kullanımı ile KKY sık karşılaşılan bir durum değildir. Rosiglitazone monoterapisinde KKY sıklığı %1'den azdır. Sülfonilüre ya da metformin tedavisine rosiglitazone veya plasebo eklenmesiyle yapılan bir karşılaştırmada sonuçlar benzer olarak saptanmıştır.¹²⁵ Yalnız insülin kullanımı ile %1 oranında KKY gözlenirken, insüline 4 mg rosiglitazone eklenmesiyle %2, 8mg eklenmesiyle %3 oranında KKY gözlenmiştir. Ancak insülin ile yapılan çalışmalarda hastaların daha yaşlı ve daha uzun diyabet sürelerine sahip oldukları göz önünde bulundurulduğunda, hasta grubunun asemptomatik KKY riski daha fazla olduğundan dolayı sonuçlar tek başına rosiglitazone etkisine bağlanamaz.

TZD kullanımı ile KKY riski arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Delea ve arkadaşlarının 33544 hasta üzerinde (TZD kullanan kişi sayısı 5441) retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, ortalama takip süresi 8.5 ayın üzerinde TZD kullanan hastaları değerlendirilmiştir. TZD kullanan grupta kalp yetmezliği riski %4.5, TZD kullanmayan grupta %2.6 saptanmıştır.¹²⁶ Masoudi ve arkadaşlarının bir çalışmasında, kalp yetmezliği ve diyabet tanılarıyla hastaneye yatan ve taburculukları esnasında diyabet regülasyonu için TZD eklenen hastaların 3 yıllık süre zarfında hastaneye tekrar yatış oranları %7.2'den %16.1'e çıkmıştır.¹²⁷ Daha sonra yaptıkları benzer bir çalışmada, bu artan yatış oranlarına rağmen mortalitede bir artış saptamamışlardır.

Rosiglitazone ve pioglitazone'nin kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine etkilerini değerlendirmek için PROactive ve RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) prospektif olarak yapılmış iki büyük çalışmadır.^{4,55}

RECORD, metformin ya da sülfonilüre tedavisi ile yeterli diyabet regülasyonu sağlanamamış hastalara rosiglitazone veya insülin eklenerek yapılmış randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmanın amacı tip 2 diyabetli hastalarda rosiglitazonun, uzun dönemdeki glisemik kontrol ve kardiyovasküler etkilerini değerlendirmektir. 6 yıl süren ve 4000'in üzerinde hastada yapılan çalışmada rosiglitazonun uzun süreli diyabette, kardiyovasküler sonuçlar ve progresyonu etkilediği, makrovasküler komplikasyonları azalttığı saptanmıştır.⁵⁵

PROactive çalışması, bilinen makrovasküler hastalığı olan pioglitazone kullanan 5283 hasta üzerinde randomize plasebo kontrollü olarak yapılmıştır.⁴ Çalışmaya kalp yetmezliği olan hastalardan sadece NYHA sınıf I hastalar kabul edilmiştir. Çalışmada primer son noktalar; MI, serebrovasküler olay, amputasyon, revaskülarizasyon ve kardiyovasküler nedenli ölüm, sekonder son noktalar ise; bireysel olaylar, kardiyovasküler risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Çalışma pioglitazone grubunda inme, MI, tüm mortalite nedenlerinin ikincil son noktasında anlamlı azalma izlenmesi üzerine erken sonlandırılmıştır (HR 0.84, 95% CI 0.72-0.98). Pioglitazone grubunda 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 arkadaşlarının yeni antidiyabetik başlanan ve kalp yetmezliği bulunmayan 23440 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında; hastaların %15.2'si pioglitazone, %25.3'ü sülfonilüre, %50.9'u metformin ve %8.6'sı sadece insülin almıştır. Ortalama izlem süresi 10.2 ay olan pioglitazone grubunda, TZD ile ilişkili kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında anlamlı bir artış izlenmemiştir.¹²⁸

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. Beşbinden fazla hasta üzerinde yapılan çalışmada plaseboya göre diyabet gelişiminde daha anlamlı azalma saptanmıştır (HR 0.38, 95% CI 0.33-0.44). Mortalitede fark olmamakla birlikte, kalp yetmezliği rosiglitazone alan grupta daha sık izlenmiştir (Rosiglitazone %0.5, plasebo %0.1).

TZD'lerin kardiyovasküler etkilerinin fayda-risk oranı hakkında kesin bir yorum yapmak gerçekten çok zordur. Bu grup ilaçlar hakkında yapılmakta olan pek çok çalışma halen devam etmektedir. AHA ve ADA 2003 yılı Aralık ayında; TZD'ler, sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği hakkında bir uzlaşma raporu hazırlamışlardır. Bu raporda TZD kullanan hastalarda kalp yetmezliği için bazı risk faktörleri tanımlayıp bazı klinik öneriler sunmuşlardır. 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 diüretigi kullanıyor olmak, TZD tedavisiyle kilo alımı ya da ödem gelişmesi, birlikte insülin kullanılması ve kronik böbrek yetmezliği (kreatinin >2.0 mg/dL)'ni risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak herhangi bir skorlama sistemi ya da biyokimyasal marker takibi önerisinde bulunulamamıştır. NYHA sınıf I-II kalp yetmezliği semptomu bulunan hastalara dikkatli ve yakın bir takip ile reçetelenebileceğini, NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği semptomu olan hastalarda ise TZD kullanımı kontrendike olarak belirtmişlerdir. ⁶

BNP, sol ventrikül end-diyastolik basınçlarındaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılabilen iyi bir markerdir. Kardiyak fonksiyonların indirekt olarak değerlendirilmesinde yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. ⁹¹ BNP diüretik, natriüretik ve hipotansif etkilere sahiptir. Renin-anjiotensin sisteminin inhibisyonun yanı sıra endotelin sekresyonu, sistemik ve renal sempatik aktiviteyi de baskılar. ⁹⁵ BNP, kalp yetmezliği gelişimini öngörmede olduğu kadar, kalp yetmezliği olmayan asemptomatik hastalardaki kardiyovasküler olayları öngörmede de faydalıdır. ⁷

McDonagh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, asemptomatik ve semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda BNP düzeylerinde artış saptamışlardır. Bu çalışmada ortalama BNP konsantrasyonları sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda 24.0 pg/mL (18.0–33.0), olmayanlarda ise 7.7 pg/mL (3.4–13.0) olup $p < 0.001$ idi. ¹⁰³

Nishikimi ve arkadaşları hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisini değerlendirmede, BNP değerinin > 18 pg/ml değerinin %60 sensitiviteye, %82 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. ¹⁰⁴ Bu aynı zamanda, BNP'nin hipertansif hastalarda, ilerleyici ventrikül hipertrofisine sahip olan hastaları saptamada faydalı olabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada uzun süreli ACE inhibitörü kullanımının BNP düzeylerini düşürdüğü, bunda açık bir şekilde sol ventrikül kitlesinin azalması yoluyla olduğu saptanmıştır. ¹⁰⁵

7.5 pg/ml'den daha fazla bir plazma BNP düzeyi, sol ventrikül hipertrofisini tanımlamada %94 sensitivite ve %94 spesifiteye sahiptir. Kalp yetmezliğini saptamada yüksek bir BNP düzeyi %98 negatif ve %70 pozitif prediktif doğruluğa sahiptir. ¹⁰⁶ Bir çalışmada eşik değer olarak 100 pg/ml'den büyük değerler alındığında kalp yetmezliği tanısı, diğer tüm klinik bulgulardan daha iyi bir şekilde BNP ile konabilmiştir. ¹⁰⁷ BNP'nin kalp yetmezliğini dışlamada eşik değeri 50 ng/L alındığında ise negatif prediktif değeri %96 olmaktadır. McDonagh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BNP düzeyinin < 18 pg/ml değerlerinin sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlamada %97 prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. ¹⁰³

Igarashi ve arkadaşları,¹²⁹ diyabetin klinik bulgularıyla BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi 223 tip 2 diyabetli hasta üzerinde araştırmışlardır. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve yaş ile BNP düzeyleri arasında artan şekilde bir ilişki saptamışlardır. Diyabet süresi, HbA_{1c}, hiperlipidemi, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar ile ise ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki rosiglitazone grubunda ise, bu parametrelerden sadece HbA_{1c} ile BNP değerleri arasında bir ilişki saptanmıştır.

TZD'lerin BNP konsantrasyonlarına etkisi ve bu ilaçlara karşı toleransı değerlendirmek için bir marker olarak kullanılabilirliği hakkında çok az yayın vardır. Ardışık BNP ölçümleriyle, TZD başlanan hastalardaki sıvı retansiyonunu tahmin etmek mümkündür. Ancak bu yöntemin maliyet etkinliği, kullanılabilirliği ve değerlendirmedeki eşik değerleri hakkında yeterli veri yoktur.

Ogawa ve arkadaşları,¹³⁰ kalp yetmezliği semptomu olmayan ve pioglitazone ile tedavi edilen 30 tip 2 diyabetli hasta üzerinde BNP düzeylerini araştırmışlardır. Bazal üst limit değeri 18 pg/ml'nin üzerinde başlangıç BNP'si olan 12 hastada, BNP düzeyleri pioglitazone kullanımıyla 100'ün üzerine çıkarak sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiştir. Bazal BNP değeri normal olan hiçbir hastada BNP düzeylerinde sistolik disfonksiyonu belirtecek düzeylerde artış saptanmamıştır. Bu veriler en azından, kardiyak fonksiyonları tedavi öncesinde anormal olan hastalarda pioglitazonun anormal BNP düzeyleri oluşturacağını göstermektedir.

Çok yakın bir zaman içinde açıklanan Dargie ve arkadaşlarının¹³¹ yaptıkları plasebo kontrollü randomize çalışmada ise NYHA sınıf I-II kalp yetmezliği olan hastalarda rosiglitazonun kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırılmıştır. 52 haftalık takip sırasında, rosiglitazone grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ya da sol ventrikül end-diyastolik veya sistolik volümlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca ne diyastolik fonksiyon ölçümlerinde nede primer son noktalarda değişiklikte izlenmemiştir. Rosiglitazone grubunun BNP düzeylerinde tedavi süresince, bazal seviyelere göre ortalama 20 pg/ml'lik istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Rosiglitazone grubunda BNP'si artanlarda, sol ventrikül duvar geriliminde artışla ilişkili olarak sıvı retansiyonu daha fazla izlenmiştir. TZD'ye bağlı volüm genişlemesi ile sonuçlanan artan sol ventrikül duvar gerilimi BNP'de artışa yol açmasına rağmen, ekokardiyografide end-diyastolik basınç artışı gözlenmemiştir. Bu sonuçlar nedeniyle, bu şekildeki yüksek riskli popülasyonda BNP'deki düşük miktardaki değişikliklerin klinik öneminin değerlendirilebilmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

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

hastalarda sıvı retansiyonu ve KKY'de kötüleşme gibi klinik kullanımını sınırlayıcı yan etkiler görülebilmektedir. KKY olan hastalardaki semptomların kötüleşmesinin nedeni sıvı retansiyonudur. Ancak TZD'lerin artık çok net bilinen bir etkisi olan sıvı retansiyonunu her hastada kalp yetmezliği eşdeğeri gibi değerlendirmekte doğru değildir. KKY olmayan hastalarda bu sıvı retansiyonu olumsuz klinik sonuçlara yol açmadığı için zararsız bir durum olarak kabul edilmektedir.

TZD'ler ve sıvı retansiyonu-KKY ilişkisini değerlendiren çalışmalar; kalp yetmezliği olmayan, asemptomatik kalp yetmezliği olan ve ileri kalp yetmezliği hastaları arasında geniş bir yelpazede değerlendirilmiştir. Hemen hepsinde TZD kullanımı ile ödem ve KKY riskinde artış saptanmış, ancak mortalitede artış izlenmemiştir. Çalışmaların çoğun da KKY'deki artışın nedeni hakkında yazarların ortak görüşü, diyabetli hastalarda asemptomatik koroner arter hastalığı, sistolik ve diyastolik disfonksiyon sıklığının normal popülasyona göre daha sık olmasıdır. Bu nedenle yeni yapılmakta olan çalışmalar daha çok TZD reçetelenecek hastalardan, KKY geliştirme riski yüksek hastaları tespit etmeye yönelik olmaya başlamıştır.

Son zamanlarda iyi tanımlanan KKY-BNP ilişkisi, TZD'lerin KKY'ni geliştirme patogeneziindeki benzerlikten yola çıkılarak tasarlanmış ve sonuçları açıklanmış iki çalışma vardır. Çalışmalardan bir tanesinde kalp yetmezliği semptomu olmayan hastalarda pioglitazone-BNP ilişkisi araştırılmıştır.¹³⁰ Ogawa ve arkadaşlarının, kalp yetmezliği bulunmayan hastalarda pioglitazone-BNP ilişkisi üzerine yaptıkları araştırma literatürdeki ilk ve tek çalışmadır. AHA/ADA'nın TZD ve KKY'ne ilişkin uzlaşma raporu hemen hemen aynı tarihlerde yayınlandığından dolayı, Ogawa ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta seçimi kriterleri kendileri tarafından belirlemiştir. AHA/ADA uzlaşma raporunun yayınlandığı dönemde BNP-TZD-KKY ilişkisine yönelik hiçbir çalışma olmadığı için, bu raporda BNP'ye hiç değinilmemiştir. Diğer çalışmada ise NYHA sınıflamasına göre klas I-II KKY hastalarında rosiglitazone-BNP ilişkisi değerlendirilmiştir.¹³¹ Bizim çalışmamız ise kalp yetmezliği semptomu olmayan hastalarda ve TZD kullanımı için AHA/ADA uzlaşma raporuna uygun kriterlerde rosiglitazone kullanmakta olan diyabetli hastalar üzerinde yapılmıştır.

Sonuç olarak, BNP düzeylerinin TZD kullanan diyabetli hastalarda kullanmayanlara göre daha fazla arttığını ve faydalı bir biyomarker olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz. BNP düzeyindeki artışın ödem ya da KKY gelişme riskini saptamada bir biyomarker olarak kullanılabilmesi kanaatindeyiz. Bunun için de daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇLAR

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları bulunmayan diyabetliler arasında yapılan bu çalışmada, mevcut antidiyabetik tedavisinde rosigitazone bulunan tip 2 diyabetli hastaların BNP düzeylerinin, bu ilacı kullanmayan tip 2 diyabetli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalar diyabet regülasyonu açısından HbA_{1c} yüzdelerine göre 3 gruba bölünerek (< 7, 7–8, > 8) incelendiğinde, rosigitazone kullanan hasta grubunda BNP düzeyleri ile diyabet regülasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p = 0.02). İstatistiksel önemlilik HbA_{1c} düzeyleri 7–8 olan grup ile > 8 olan grup arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (p = 0.01). KKY gelişim riskinin bir belirteci olan BNP düzeylerinde, rosigitazone kullanan hastalarda daha belirgin olmak üzere, HbA_{1c}'deki her %1'lik artışa paralel olarak yükselme saptanmıştır. En yüksek BNP düzeyleri HbA_{1c} > 8 olan grupta saptanmıştır.

Bu bulgular, NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliğinde kontrendike olan TZD'lerin, kalp yetmezliği bulunmayan hasta grubunda (özellikle kan şekeri regülasyonu bozuk olanlarda) kullanılırken de daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, rosigitazone kullanan hastaların %10.8'inde pretibial ödem saptanmıştır.

Rosigitazone kullanan hastaların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ortalaması, rosigitazone kullanmayan gruba göre hafif düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (hemoglobin için p = 0.07, hematokrit için p = 0.11).

Sonuç olarak, BNP düzeylerinin TZD kullanan diyabetli hastalarda kullanmayanlara göre daha fazla arttığını ve faydalı bir biyomarker olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz. BNP düzeylerindeki artışın ödem ya da KKY gelişme riskini saptamada bir biyomarker olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Bunun içinde daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Giriş: BNP kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir belirteçtir. BNP, kalp yetmezliğinin gelişimini öngörmeye kadar, kalp yetmezliği olmayan asemptomatik hastalardaki kardiyovasküler olayları öngörmeye de faydalıdır. Bu çalışmada kalp yetmezliği semptom ve bulguları bulunmayan tip 2 diyabetli hastalar arasında TZD kullanımı sırasında saptanan bazı klinik ve laboratuvar değişikliklerle BNP korelasyonunun incelenmesi hedeflenmiştir.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya, Aralık 2006-Mart 2007 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Diyabet Polikliniğine başvuran 74 hasta (37 vaka, 37 kontrol) alındı. Vaka grubunu TZD kullanımı için AHA/ADA uzlaşma raporuna uygun koşulları taşıyan ve mevcut antidiyabetik tedavisi içinde rosiglitazone bulunan (en az 3 aydır kullanıyor olmak koşuluyla) tip 2 diyabetli hastalar, kontrol grubunu ise mevcut tedavisi içinde bu ilacı kullanmayan tip 2 diyabetli hastalar oluşturdu. Anamnez ve fizik muayenede ile kalp yetmezliği şüphesi olan diyabetli hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Olguların BNP sonuçları incelendiğinde rosiglitazone grubunun BNP'si (31.92 ± 7.04 pg/ml), kontrol grubuna göre (11.49 ± 9.97 pg/ml) anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.01$). Hastalar diyabet regülasyonu açısından HbA_{1c} yüzdelerine göre 3 gruba bölünerek incelendiğinde, rosiglitazone kullanan hasta grubunda BNP düzeyleri ile diyabet regülasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.02$). Rosiglitazone kullanan hastaların %10.8'inde pretibial ödem gözlemlendi.

Sonuçlar: BNP düzeylerinin TZD kullanan diyabetli hastalarda kullanmayanlara göre daha fazla arttığını ve faydalı bir biyomarker olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz. BNP düzeylerindeki artışın ödem ya da KKY gelişme riskini saptamada bir biyomarker olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Bunun için de daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: BNP, rosiglitazone, diyabet, kalp yetmezliği, sıvı retansiyonu.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS TREATED WITH ROSIGLITAZONE

7. SUMMARY

Introduction: Brain natriuretic peptide (BNP) is a highly sensitive and specific diagnostic tool used in heart failure. It is not only useful in diagnosis of heart failure but also prediction of cardiovascular events in asymptomatic with heart failure patients. In this study, we investigated the relationship of BNP with clinical and laboratory changes in cardiovascular symptom free type 2 diabetic patients in whom rosiglitazone have been included in the treatment.

Research design-Method: 74 patients (Rosiglitazone using 37 cases and not using 37 controls) admitted to Duzce University School of Medicine, Diabetes outpatient clinic from November 2006 to March 2007 have been included in this study. Case group consisted of 37 patients whom fulfilled the AHA/ADA consensus statement criteria on the use of thiazolidinediones and whose current antidiabetic treatment included rosiglitazone (for at least 3 months). Control group included 37 type 2 diabetic patients whose treatment didn't include rosiglitazone. Heart failure have been excluded by history and physical exam in all included patients.

Results: BNP have been found to be significantly higher in the case group compared to the controls (31.92 ± 7.04 pg/ml vs. 11.49 ± 9.97 pg/ml, $p = 0.01$). When subgroup analysis was performed by forming 3 groups according to the HbA1c percentage, BNP levels have been found to show a statistically significant correlation with control of diabetes ($p = 0.02$). Pretibial edema has been detected in 10.8% of the rosiglitazone using patients.

Conclusions: Our findings suggest that BNP levels increase significantly in type 2 diabetic patients using thiazolidinediones compared to the non-TZD using diabetics. Thus, BNP might be a valuable marker in the prediction of development of congestive heart failure in type 2 diabetics using TZDs. Further studies are needed to determine the value of BNP for this clinical indication.

Keywords: BNP, rosiglitazone, diabetes, heart failure, fluid retention.

KAYNAKLAR

1. Bell DS. Type 2 diabetes mellitus: what is the optimal treatment regimen? *Am J Med* 2004;116:23-9.
2. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26:177-90.
3. 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.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 8;366(9493):1279-89.
5. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003 18;107(10):1350-4.
6. 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 Jan;27(1):256-63.
7. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63.
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Jan;26(Suppl 1): 5-20.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jan;30 (Suppl 1):42-7.
10. Özata M, Yöнем A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;275-7,321-3.
11. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Jan-Feb;19(1):3-7.

12. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
13. Charles FB.(Ed.) *Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi*. (Çev. Ed: Özata M) 5. baskı, İstanbul, Amerikan Diyabet Cemiyeti, 2004;11-2.
14. Pek SB. *Tip 2 Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. Ed: Özata M, Yöner A, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;293-306.
15. Yenigün M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43.
16. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet*. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004 3-11.
17. Aslan M. *Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma*. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*, 2. baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-95.
18. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379
19. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Diabetes Mellitus*. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15. edition. McGraw-Hill 2001; 2: 2109-2138.
20. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938-48.
21. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologica* 1995; 38: 1378-88.
22. Ferrannini E, Vichi S, Beck NH, Laasko M, Paolisso GSU. European Group for the Society of Insulin Resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
23. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*.1987; 64:1169-73.
24. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149 (1): 33-45.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
26. Altuntaş Y. *İnsülin direnci ve ölçüm metodları*. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2001, s.839-52.

27. Reaven GM. Insulin resistance and human disease: a short history. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):387-406.
28. Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris LL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. *Diabetologia.* 1990 Aug;33(8):489-96.
29. Galvan AQ, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Cini G, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: No independent relation to left ventricular mass in humans. *Circulation.* 2000 Oct 31;102(18):2233-8.
30. Wollert KC, Drexler H. Regulation of cardiac remodeling by nitric oxide: focus on cardiac myocyte hypertrophy and apoptosis. *Heart Fail Rev.* 2002 Oct;7(4):317-25.
31. 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 Jun 6;101(22):2595-600.
32. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med.* 2003 Apr;20(4):255-68.
33. 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 May 31;322(22):1561-6.
34. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):448-54.
35. 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 Sep;30(9):719-23.
36. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1998;339:229-34.
37. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care* 2004;27: 704-8.
38. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD Study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.

39. Solomon GG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:457-9.
40. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
41. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
42. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999 Aug 17;131(4):281-303.
43. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355:1008-10.
44. 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.
45. Yki-Jarvinen H. Drug Therapy: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-18.
46. 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; 99:2416-22.
47. Park KS, Ciaraldi TP, Abrams-Carter L, Mudaliar S, Nikoulina SE, Henry RR. PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. *Diabetes* 1997;46:1230-4.
48. Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:827-31.
49. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17: 287-94.
50. Fukuzawa M, Satoh J, Qiang X, Miyaguchi S, Sakata Y, Nakazawa T, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha with anti-diabetic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:147-54.
51. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR gamma in macrophage and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001;7:41-7.

52. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The insulin resistance atherosclerosis study investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-17.

53. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, Nishida T, Arai K, Motomura M, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21(12):2135-9.

54. 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; 296:2572-81.

55. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; 48:1726-35.

56. Çorakçı A. Diabetes Mellitus Tedavisi. Ed. Erdoğan G, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Basım, MN Medikal & Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2005, s.400-402.

57. 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 May;21(5):796-9.

58. 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 Mar;8(3):316-20.

59. Grinsell JW, Lardinois CK, Swislocki A, Gonzalez R, Sare JS, Michaels JR, et al. Pioglitazone attenuates basal and postprandial insulin concentrations and blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens*. 2000 Apr;13(4 Pt 1):370-5.

60. Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: A possible role for PPAR gamma in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 May 10;258(2):431-5.

61. Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, et al. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow-mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension*. 2000 Sep;36(3):430-5.

62. Isley WL. Hepatotoxicity of thiazolidinediones. *Expert Opin Drug Safe* 2003; 2:581-6.

63. 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; 283:1695-702.
64. 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(8):1067-71.
65. 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 Feb;22(2):288-93.
66. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(13):1-91.
67. Giles TD, Sander GE. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations. *Cardiol Clin*. 2004 Nov;22(4):553-68.
68. Bala C, Hancu N. Heart failure and diabetes. *Rom J Intern Med*. 2004;42(2):267-75.
69. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24: 1614-19.
70. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlof B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005; 96:1530-6.
71. 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 Aug 12;321(7258):405-12.
72. Giles TD, Sander GE. Myocardial disease in hypertensive-diabetic patients. *Am J Med*. 1989 Dec 8;87(6A):23-28.
73. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1548-51.
74. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302:384-8.
75. 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 May 16;101(19):2271-6.
76. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004 Aug;25(4):543-67.

77. 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 Jul;12(1):114-20.
78. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz 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 Jun 1;37(7):1943-9.
79. Wilson Tang WH, Francis GS. Neurohormonal upregulation in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2005 Apr;1(1):1-9.
80. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 7;41(9):1529-38.
81. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996 May 1;77(11):1017-20.
82. Moya LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study*. *Eur Heart J* 1994 May;15 Suppl B:2-8; discussion 26-30.
83. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 May;76(2):279-89.
84. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003 Sep-Oct;9(5):406-16.
85. 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 Aug;11(8):822-4.
86. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
87. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988 Mar 3;332(6159):78-81.
88. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.

89. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, Fisher S, Holmes S, Espiner EA. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Apr;76(4):832-8.
90. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996 Jun 1;93(11):1963-9.
91. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician* 2006 Dec 1;74(11):1893-8.
92. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. *Natriuretic peptides. J Hypertens* 1992; 10: 907-12.
93. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997;78:594-7.
94. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91-6.
95. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001 Apr;37(5):1221-7.
96. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005 Oct 4;112(14):2163-8.
97. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic Peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:85-90.
98. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev.* 2003 Oct;8(4):355-8.
99. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274-9.
100. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy p, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2081-87.

101. Nagai T, Imamura M, Inukai T, Mori M. Brain natriuretic polypeptide in type 2 NIDDM patients with albuminuria. *J Med* 2001; 32: 169- 80.
102. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, Ito K, Fujii M, Furuta M, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin- dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2353-56.
103. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998 Jan 3;351(9095):9-13.
104. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22-30.
105. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995;98:257-65.
106. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;3:1349-53.
107. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
108. Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, Hager D, et al. A rapid B-Type natriuretic peptide (BNP) assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multi-center evaluation. *Am Heart J* 2000;144:834-9.
109. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003 Oct;42(4):617-22.
110. 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.
111. Kendall DM. Thiazolidinediones. The case for early use. *Diabetes Care* 2006;29: 154-7.

112. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005;366:1241-2.

113. 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.

114. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, Suematsu 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.

115. 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: 2668-2673.

116. 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.

117. 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(3):373-6.

118. 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 Jul;28(7):1547-54.

119. Niemeyer NV, Janney LM. TZD-induced edema. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 924-9.

120. 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.

121. 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.

122. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005 May;2(2):61-6.

123. 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 Mar;46(3):433-9.

124. 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 Nov;25(11):2058-64.

125. Avandia (rosiglitazone maleate) [package insert]. Philadelphia, Pa: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals; 2000.

126. 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.

127. 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.

128. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, Moffet HH, Parker MM. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. Diabet Med 2005 Aug;22(8):986-93.

129. Igarashi M, Jimbu Y, Hirata A, Tominaga M. Characterization of plasma brain natriuretic peptide level in patients with type 2 diabetes. Endocr J 2005 Jun;52(3):353-62.

130. Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Plasma BNP levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug;88(8):3993-6.

131. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2007 Apr 24;49(16):1696-704.