

İrfan YAVAŞOĞLU  
Erol ARSLAN



## OLGU SUNUMU

# YAŞLI HASTADA ROSİGLİTAZONA BAĞLI KALP YETMEZLİĞİ

## Öz

Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan tiazolidinedionlar (TZD), kalp yetmezliği (KY) ve olasılıkla akut miyokard infarktusu riskinin artması ile ilişkilidir. Bununla birlikte TZD kullanımına bağlı kardiyovasküler yan etkiler net değildir. Yetmişdört yaşındaki uzun dönem diabetes mellituslu obes kadının gliklazid 90 mg/gün tedavisine rosiglitazon 4mg/gün eklendi, dozu 1 ay sonra 8 mg/güne çıkıldı. Kalp yetmezliği öyküsü yoktu, egzersiz toleransı iyiydi. Rosiglitazon başlanmasından bir ay sonra kilo aldı ve KY gelişti. Rosiglitazon kesildi ve diüretik (furosemid 40mg/gün) tedavisinden sonra ödem çözüldü. Rosiglitazon kullanımı, kardiyak hastalık ya da KY öyküsü olmadan da KY, pulmoner ödem nedeni olarak ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sağlık çalışanları TZD ve kardiyomyopati ilişkisini akla getirmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Rosiglitazon, Kalp yetmezliği.



## CASE REPORT

# HEART FAILURE DUE TO ROSIGLITAZONE AT OLDER PATIENT

## ABSTRACT

Tiazolidinediones (TZD), used to treat type 2 diabetes, are associated with an excess risk of heart failure (HF) and possibly acute myocardial infarction. However, the association between TZD use and cardiovascular events has not been adequately evaluated. A 74-year-old woman with longstanding type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide began therapy with rosiglitazone 4 mg/day, which was increased to 8 mg/day after 1 month. She had no prior history of HF and had an excellent exercise tolerance. Over the first 4 weeks of rosiglitazone therapy, the patient experienced significant weight gain and subsequently developed HF. Rosiglitazone was discontinued and the edema resolved with diuretic (Furocemid 40mg/day) treatment. TZD should be considered as a cause in the differential diagnosis of HF and pulmonary edema in patients without a prior history of clinical HF or cardiac disease. Healthcare professionals should be aware of the possible association between TZD and HF.

**Key words:** Rosiglitazone, Heart failure.

## İletişim (Correspondance)

İrfan YAVAŞOĞLU  
Adnan Menderes üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı  
AYDIN  
Tlf: 0506 604 92 12  
e-posta: dr\_yavas@yahoo.com

Geliş Tarihi: 15/02/2008  
(Received)

Kabul Tarihi: 04/04/2008  
(Accepted)

Adnan Menderes üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı  
AYDIN



## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) epidemisi düzeyindeki yaygınlığı ile önemini giderek artırmaktadır. Tedavisinde yeni arayışlar sürmektedir. Thiazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon) (TZD) insülin duyarlılaştırıcı, yeni grup oral antidiyabetiklerdendir. TZD'ler peroksisom proliferator aktif reseptör gamma agonist etki gösterir, yağ dokusu, kas ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır. Karaciğer hastalığında, *New York Heart Association* (NYHA) klas 3-4 kalp yetmezliğinde (KY) kullanımları kontrendikedir. Özellikle insülin kullananlarda ödem etkisi daha belirgindir (1,2).

TZD'lerden özellikle rosiglitazonun KY'ine neden olduğunu ileri süren olgu sunumları 2003-2004'ten itibaren yayınlanmaya başlamıştır (3,4). Günümüzde meta analizler bu ilişkiyi desteklemektedir (5).

Biz yaşlı diyabetik hastamızda rosiglitazon kullanımına bağlı KY gelişimini sunarak, konuya dikkat çekmek istedik.

## OLGU

Yetmiş dört yaşında, 8 yıldır DM tanılı kadın hastanın son 2 aydır kan şekeriindeki yükseklik nedeni ile almakta olduğu gliklazid MR 90/mg/gün tedavisine, rosiglitazon 4 mg eklendi, dozu 1 ay sonra 8 mg/gün olarak düzenlendi. Hastanın rosiglitazon başlandıktan 1 ay sonra giderek artan efor dispnesi, iki haftadır ise ayakta şişme, gece nefes darlığı ile uyanma şikayeti vardı. Bu dönemde kilosu 4 kg artmıştı. Özgeçmişinde kardiyak hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde tansiyonu 140/85 mmHg, brakial nabız 100/dk, ritmik, ateş 36.7 derecedeydi. Bilateral pretibial ödem, venöz dolgunluk, her iki akciğer bazalinde ince ralleri vardı. Beden kitle indeksi 32 kg/m<sup>2</sup> idi. Tam kan sayımı, D-Dimer düzeyi, CPK, LDH, TSH ölçümü normaldi. Tokluk kan şekeri 246 mg/dl idi. Elektrokardiyografi (EKG) normal sinus ritmindeydi. EKG takiplerinde iskemik değişiklikler gözlenmedi. Telekardiografisinde kardiyotorasik oran artmış bulundu. Hastaya Framingham kriterlerine göre (6) KY tanısı kondu. Kalp yetmezliği tanısı koyulduktan sonra rosiglitazon kesildi, 5 gün diüretik (furosemid 40 mg/gün) tedavisi verildi. Onuncu gün hasta 3 kg azaldı, semptom ve bulguları düzeldi. Ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %62, minimal mitral ve aort yetmezliği vardı. Gliklazid MR 90/mg/gün tedavisine metformin 1 g 2x1 eklendi. Yaşam tarzı değişiklikleri konusunda tekrar bilgilendirildi. Kan şekeri kontrolü için takibe alındı.

## TARTIŞMA

Hastaya kardiyomegali, raller, venöz dolgunluk, pretibial ödem, efor dispnesi ile Framingham kriterlerine (6) göre KY tanısı koyuldu. Hastada KY'ni yatkınlaştırıcı aritmi, miyokard infarktüsü, anemi, hipertiroidi, enfeksiyon bulgusu yoktu. Yan ağrısının olmaması, normal D-Dimer değeri, ekokardiyografisinde sağ kalp yüklenme bulgularının olmaması ile pulmoner emboli düşünülmedi. Bu sebeble hastanın kalp yetmezliğinin rosiglitazona bağlı olduğu düşünüldü.

KY sıklıkla hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı ile oluşur. TZD direkt böbrekleri etkileyerek sodyum retansiyonu ile ödem yapmaktadır. Muhtemel mekanizma olarak, bu ödem ve kilo artışı KY riski doğurmaktadır (2). Giderek artan sayıda ilacın KY'ne yol açtığı iddia edilmektedir. Antrasiklinler, mitoksantron, siklofosfamid, fluorourasil, kapesitabin, trastuzumab, interferon-alfa-2, interlökin-2, infliksimab, etanersept, ergotamin, metiserjid, fenfluramin, deksfenfluramin, fentermin, trisiklik antidepresanlar, klozapin, pergolide, kabergolin, glukokortikoidler, steroid olmayan antiinflamatuarlar, itrakonazol, amfoterisin B gibi ilaçlar bu listede yer alır. TZD'lar bu kalabalık listeye eklenmiştir (7).

Lipscombe ve arkadaşları, 66 yaş ve üst hastalarda retrospektif kohort değerlendirmesinde diğer oral antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında TZD'ların özellikle de rosiglitazonun kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü riskini ve mortaliteyi artırdığını vurgulamıştır (8).

Lago ve arkadaşları TZD'ların uzun dönem kardiyak etkileri için zamana ihtiyaç olduğu yorumunu yaparken, kardiyak yatkınlarda yetmezlik için riskin arttığını belirtmişlerdir (9). Singh ve arkadaşları 12 aylık süre için rosiglitazon kullanımında KY, miyokard infarktüsü riskinin arttığı, mortalitenin değişmediği sonucuna varmışlardır (5).

Yeni klinik çalışmalarda da (DREAM, ADOPT, CHICAGO) TZD'ların iyi tolere edilen, ancak kilo alımına, ödeme yol açtığı, nadiren yatkın kişilerde KY yapabilen ilaçlar olduğu vurgulanmıştır (10). Home ve arkadaşlarının interim analizinde de rosiglitazona bağlı KY gelişebileceği belirtilmiştir (11).

Bir diğer çalışmada zıt olarak Dargie ve arkadaşları 52 haftalık değerlendirmeden sonra rosiglitazonun hastalarda glisemik kontrolü iyileştirdiği; tip 2 DM'li NYHA klas 1-2 KY'lik kişilerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu etkilemediğini belirlemişlerdir. Fakat rosiglitazon alanlarda ödem



belirgin hale gelmiş, artmış ve KY için tedavi ihtiyacı artmıştır (12).

Rosiglitazon kullanımı özellikle yaşlılarda KY'ne yol açabilir. Bu konuda hastalar bilgilendirilmeli ve KY açısından klinisyen tarafından yakın takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Powes AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper LD, Braunwald E, Fauci SA, Hauser LS, Longo LD, Jameson LJ (eds). Harrison's Principles Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed. United States of America, McGraw-Hill, 2005; pp: 2152-80.
2. Goenka N, Kotonya C, Penney MD, Randeve HS, O'Hare JP. Thiazolidinediones and the renal and hormonal response to water immersion-induced volume expansion in Type 2 diabetes mellitus. 2008;294:E733-9
3. Cheng AY, Fantus IG. Thiazolidinedione-induced congestive heart failure. Ann Pharmacother 2004; 38:817-20.
4. Page RL, Gozansky WS, Ruscini JM. Possible heart failure exacerbation associated with rosiglitazone: case report and literature review 2003; 23:945-54.
5. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis 2007; 298:1189-95.
6. Braunwald E. Heart failure and cor pulmonale. In: Kasper LD, Braunwald E, Fauci SA, Hauser LS, Longo LD, Jameson LJ (eds). Harrison's Principles Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed. United States of America, McGraw-Hill, 2005, pp 1367-78.
7. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs 2006; 29:567-86.
8. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. 2007; 298:2634-43.
9. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. Lancet 2007; 370:1129-36.
10. Goldberg RB. The new clinical trials with thiazolidinediones DREAM, ADOPT, and CHICAGO: promises fulfilled. 2007; 18:435-42.
11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357:28-38.
12. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, 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; 49:1696-704.