

Καρδιακή ανεπάρκεια μετά από θεραπεία με θειαζολινεδιόνες

X. Σαμπάνης, Κ. Τζιόμαλος, Ε. Κεχαγιά, Αικ. Νάκου, Ε. Ράνδου, Ε. Κουντάνα, Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Εισαγωγή. Οι θειαζολινεδιόνες είναι φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζολινεδιόνων είναι η κατακράτηση υγρών και η επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η παρουσίαση εννιά ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια μετά από θεραπεία με θειαζολινεδιόνες.

Μέθοδοι. Μελετήθηκαν εννιά ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (6 γυναίκες), μέσης ηλικίας 71,7 έτη (εύρος 63-82 έτη), όλοι σε θεραπεία με θειαζολινεδιόνες (6 ασθενείς ροσιγλιταζόνη και 3 πιογλιταζόνη).

Αποτελέσματα. Όλοι οι ασθενείς προσήλθαν στην κλινική μας με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (3 ασθενείς με πνευμονικό οίδημα και 6 με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Όλοι παρουσίαζαν αύξηση βάρους σώματος 2,5-7 kg, οίδημα κάτω άκρων, δύσπνοια με την κόπωση και ένας ασταθή στηθάγχη. Το χρονικό διάστημα εμφάνισης συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα μετά την έναρξη θεραπείας με θειαζολινεδιόνες ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1-3 μήνες). Στεφανιαία νόσο (ιστορικό, παθολογικό ΗΚΓ) είχαν 8 ασθενείς, ιστορικό πνευμονικού οιδήματος 3 ασθενείς, αρτηριακή υπέρταση 8 ασθενείς, φουροσεμίδα έπαιρναν 5 ασθενείς και 2 ασθενείς έπαιρναν ινσουλίνη. Οι ασθενείς τέθηκαν σε θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας και ταυτόχρονα έγινε διακοπή των θειαζολινεδιόνων. Ακολούθησε σταδιακή μείωση του σωματικού βάρους, υποχώρηση των οιδημάτων και της δύσπνοιας.

Συμπεράσματα. Η θεραπεία με θειαζολινεδιόνες αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και προβλήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Για το λόγο αυτό χρειάζεται πολύ καλή εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας πριν από τη χορήγηση θειαζολινεδιόνων και συχνή παρακολούθηση ιδιαίτερα τους πρώτους 3 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με θειαζολινεδιόνες. *Ιπποκράτεια 2005, 9 (2): 87-91*

Abstract. Sambanis Ch, Tziomalos K, Kehagia E, Nakou E, Randou E, Kountana E, Didangelos T, Karamitsos D. *Heart failure after thiazolidinedione therapy.*

Background. Thiazolidinediones are a group of hypoglycemic agents that enhance insulin sensitivity and improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. Their main side effect is fluid retention, which might lead to congestive heart failure. The aim of this study was to report the clinical characteristics of nine patients with type 2 diabetes who developed heart failure after the administration of thiazolidinediones.

Methods. Nine patients with type 2 diabetes (six females), with a mean age of 71.7 years (range 63-82 years), who were receiving thiazolidinediones (6 of them rosiglitazone and 3 pioglitazone), were included in this study.

Results. All patients were admitted in our Department because of symptoms and signs of heart failure (3 manifested acute pulmonary edema and six worsening heart failure). All patients had experienced weight gain (range 2.5-7 kg), peripheral edema, exertional dyspnea and one of them unstable angina. These signs and symptoms developed at a median time of 1.9 months (range 1-3 months) after the initiation of thiazolidinedione treatment. Eight patients had coronary heart disease (documented by their history and ECG), three had a history of pulmonary edema, eight were hypertensive, five were receiving loop diuretics and two were receiving insulin. Therapy for heart failure was provided and thiazolidinediones were discontinued. All patients showed a decrease in body weight, and edema and dyspnea resolved rapidly.

Conclusions. Administration of thiazolidinediones is associated with an increased risk of development of heart failure in patients with type 2 diabetes who often have multiple risk factors for heart failure. Heart function should be carefully evaluated prior to the initiation of thiazolidinedione treatment and patients should be closely monitored, particularly during the first three months of treatment. *Hippokratia 2005, 9 (2): 87-91*

Λέξεις-κλειδιά: θειαζολινεδιόνες, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια

Keywords: thiazolidinediones, heart failure, type 2 diabetes

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: X. Σαμπάνης, Δ. Γληνού 9, 54249 Θεσσαλονίκη, τηλ. 2310892616

Corresponding author: Sambanis Ch, 9 D. Glinou street, 54249, Thessaloniki, phone: 2310892616

Οι θειαζολινεδιόνες είναι μια νέα κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έχουν ως κύριο στόχο την αντιμετώπιση της ινσουλινοαντοχής¹. Η δράση τους στηρίζεται στη σύνδεσή τους με τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptors γ - ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωματίων γ) που έχει ως συνέπεια την αύξηση της δραστηριότητας των μεταφορέων της γλυκόζης (GLUT 4, GLUT 1), την ευδώση της εισόδου της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο^{2,3}.

Άλλες σημαντικές επιδράσεις των θειαζολινεδιόνων είναι η αντιφλεγμονώδης δράση⁴, με μείωση του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF- α , (Tumor Necrosis Factor α) και της παραγωγής της ιντερλευκίνης 1 β και ιντερλευκίνης 6 από τα μονοκύτταρα, καθώς και η ευνοϊκή επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων (μείωση της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης και μείωση των μικρών πυκνών σωματιδίων της)⁵. Επιπλέον οι θειαζολινεδιόνες ελαττώνουν τα επίπεδα του ινωδογόνου και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών (PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor 1), την αρτηριακή πίεση και την μικρολευκωματινουρία^{6,7}.

Η ευνοϊκή επίδραση των θειαζολινεδιόνων στον γλυκαιμικό έλεγχο και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δημιούργησε προσδοκίες από τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, όπου τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου⁸.

Ταυτόχρονα με την ευρεία χρήση των θειαζολινεδιόνων τα τελευταία χρόνια αποκτήθηκε εμπειρία ως προς την αποτελεσματικότητά τους και επιστημάνθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.

Πρόσφατες μελέτες που περιελάμβαναν μεγάλο αριθμό ασθενών έδειξαν, ότι οι νεότερες θειαζολινεδιόνες, όπως η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη, είναι πιο ασφαλείς ως προς την ηπατική λειτουργία από την τρογλιταζόνη, η οποία αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω ηπατοτοξικότητας⁹.

Επιπλέον, στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε ότι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με θειαζολινεδιόνες είναι η επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας, η οποία σχετίζεται με την αυξημένη κατακράτηση υγρών στον οργανισμό¹⁰. Το κείμενο ερώτημα που τέθηκε από την ιατρική κοινότητα ήταν, κατά πόσο είναι ασφαλής η χρήση αυτών των φαρμάκων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπου παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό¹¹.

Το θέμα της ασφάλειας της χρήσης των θειαζολινεδιόνων σε διαβητικούς ασθενείς θεωρήθηκε μείζονος σημασίας και αποτέλεσε αντικείμενο κοινής συνεδρίασης της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA). Στην συνεδρίαση αυτή αναλύθηκαν διεξοδικά οι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να

συμβάλλουν στην εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλονται σε θεραπεία με θειαζολινεδιόνες και εκδόθηκαν κατευθυντήριες γραμμές για την ασφαλή χρήση τους¹².

Η αύξηση της συχνότητας στην καθημερινή κλινική πράξη των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια μετά από χορήγηση θειαζολινεδιόνων αποτέλεσε το ερέθισμα για τη δημοσίευση της παρούσας αναδρομικής εργασίας. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να παρουσιάσουμε την προσωπική μας εμπειρία με εννέα ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια μετά από θεραπεία με θειαζολινεδιόνες.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν αναδρομικά τα στοιχεία 9 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι νοσηλεύθηκαν από τον Ιανουάριο 2004 μέχρι τον Σεπτέμβριο 2004 στην Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ. του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Έξι ασθενείς ήταν γυναίκες και 3 άνδρες, με μέση ηλικία 71,7 έτη (εύρος 63 - 82 έτη) και μέση διάρκεια διαβήτη 12,2 έτη (εύρος 5-18 έτη). Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη περιελάμβανε σε όλες τις περιπτώσεις θειαζολινεδιόνες οι οποίες είχαν προστεθεί σε θεραπεία με σουλφονουλουργίες, μετφορμίνη ή και ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, 6 ασθενείς λάμβαναν ροσιγλιταζόνη (δύο ασθενείς 4 mg και 4 ασθενείς 8 mg) και 3 ασθενείς πιογλιταζόνη, 30 mg. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ικανοποιητική ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη καθώς όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 ο μέσος όρος τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν 8,6% (εύρος 7,3-10,1%).

Αποτελέσματα

Τρεις ασθενείς προσήλθαν με εικόνα πνευμονικού οιδήματος και 6 με εικόνα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, όλοι είχαν οιδήματα κάτω άκρων

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών.

Ασθενής	Φύλο*	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη (έτη)	HbA1c (%)	Θειαζολινεδιόνη**	Λοιπή αντιδιαβητική αγωγή***
1	Θ	72	5	9,3	P 4mg	Σ
2	A	63	15	8,2	Π 30mg	Σ
3	Θ	77	18	8,5	P 8mg	Σ+M
4	Θ	67	10	10,1	Π 30mg	I
5	Θ	70	13	8,9	P 8mg	I
6	A	82	10	7,3	P 8mg	Σ+M
7	A	67	12	8,0	P 8mg	Σ
8	Θ	70	12	9,6	Π 30mg	Σ+M
9	Θ	77	15	7,8	P 4mg	Σ

* A: άνδρες Θ: θήλυο

** P: ροσιγλιταζόνη Π: πιογλιταζόνη

*** Σ: σουλφονουλουργία M: μετφορμίνη I: ινσουλίνη

Πίνακας 2. Κλινική εικόνα των ασθενών.

Ασθενής	Αύξηση βάρους σώματος (kg)	Χρόνος επιδείνωσης καρδιακής λειτουργίας (μήνες)	Κλινική εικόνα
1	3,0	3,0	ΣΚΑ
2	2,5	2,0	ΣΚΑ
3	2,5	2,0	ΣΚΑ
4	5,5	1,0	ΟΠΟ
5	7,0	1,5	ΟΠΟ
6	4,0	2,5	ΣΚΑ
7	3,5	3,0	ΣΚΑ
8	4,0	1,0	ΟΠΟ
9	5,0	1,5	ΣΚΑ

ΣΚΑ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 ΟΠΟ: οξύ πνευμονικό οίδημα

και ένας ασθενής είχε ασταθή στηθάγχη (Πίνακας 2). Η μέση αύξηση του βάρους του σώματος που παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας μετά την χορήγηση θειαζολινεδιονών ήταν 4,1 χιλιόγραμμα (εύρος 2,5 - 7 χιλιόγραμμα). Το χρονικό διάστημα εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1-3 μήνες) μετά την προσθήκη στην θεραπεία των θειαζολινεδιονών.

Όσον αφορά την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια μετά από χορήγηση θειαζολινεδιονών, στεφανιαία νόσο (ιστορικό, παθολογικό ΗΚΓ) είχαν 8 ασθενείς, 7 ασθενείς είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (3 από αυτούς είχαν νοσηλευθεί με πνευμονικό οίδημα), 8 ασθενείς λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, 5 βρισκόνταν σε θεραπεία με φουροσεμίδα και 2 λάμβαναν ινσουλίνη (Πίνακας 3). Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στα άλλα νοσοκομεία στηρίχθηκε στην κλινική εικόνα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για ύπαρξη ή εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.

Ασθενής	Διάρκεια ΣΔ > 10 έτη	A/Y	Σ/N	Ιστορικό K/A	Αγωγή με ινσουλίνη	Αγωγή με φουροσεμίδα	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
1	-	-	+	+	-	+	-
2	+	+	+	+	-	+	-
3	+	+	+	-	-	-	+
4	+	+	-	+	+	+	-
5	+	+	-	-	+	-	-
6	+	+	+	+	-	+	+
7	+	+	+	+	-	+	+
8	+	+	+	+	-	+	+
9	+	+	+	+	-	+	+

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης
 Σ/N: στεφανιαία νόσος
 A/Y: αρτηριακή υπέρταση
 K/A: καρδιακή ανεπάρκεια

και στις παρακλινικές εξετάσεις (ακτινογραφία θώρακος και υπερηχογραφικός έλεγχος).

Όλοι οι ασθενείς μας υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε υπερηχογραφικό έλεγχο, ο οποίος έδειξε σε 7 διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων, ενώ 5 είχαν κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <40% και διαταραχές συστολικής ή/και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Η αντιμετώπιση των ασθενών περιελάμβανε την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (τροποποίηση δόσης διουρητικών, αγγειοδιασταλτικά) και διακοπή των θειαζολινεδιονών. Εκτός από την άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας με υποχώρηση της δύσπνοιας υπήρξε σταδιακή υποχώρηση των οιδημάτων με ταυτόχρονη μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών μας.

Συζήτηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αυξημένα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας στους διαβητικούς έχουν διαπιστωθεί σε διάφορες μελέτες. Μια από τις πιο σημαντικές, η Framingham Heart Study, έδειξε ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη διέτρεχαν διπλάσιο έως και πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και ανεξάρτητα από την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή στεφανιαίας νόσου¹³.

Η επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι σημαντική, καθώς η παράμετρος αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας¹⁴. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι συχνά συνυπάρχουν με τον σακχαρώδη διαβήτη και αποτελούν παράγοντες κινδύνου τόσο για στεφανιαία νόσο, αλλά και για καρδιακή ανεπάρκεια, είναι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η δυσλιπιδαιμία¹⁵.

Η μελέτη UKPDS 33 έδειξε, ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος συμβάλλει στη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, δεν πετυχαίνει όμως να μειώσει τη συχνότητα της μακροαγγειοπάθειας¹⁶. Σε μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα της μακροαγγειοπάθειας διαπιστώθηκε, ότι ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας παίζει πιο σημαντικό ρόλο από ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος^{17,18,19}.

Η εισαγωγή στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη των θειαζολινεδιονών φαίνεται να αποτελεί μια ενδιαφέρουσα θεραπευτική προσέγγιση λόγω του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν τα άτομα αυτά.

Η χορήγηση των θειαζολινεδιονών στους ασθενείς μας έγινε πιθανόν λόγω του μη ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου τους (όλοι είχαν τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης >7%). Την συμβολή των φαρμάκων αυτών στον γλυκαιμικό έλεγχο επιβεβαίωσαν μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, στις οποίες διαπιστώθηκε μείωση των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαι-

ρίνης από 1 έως 1,5% όταν χορηγήθηκαν στις μέγιστες δόσεις και σε συνδυασμό με σουλφονυλουρίες, με μετφορμίνη, με ινσουλίνη ή ως μονοθεραπεία²⁰.

Οκτώ από τους 9 ασθενείς μας είχαν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη > 10 χρόνια και πιθανόν η έκκριση της ινσουλίνης στα άτομα αυτά να ήταν εξασθενημένη. Επομένως δημιουργείται το ερώτημα για την αποτελεσματικότητά αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς μας.

Η μεγάλη ηλικία των ασθενών μας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια ακόμη και χωρίς την παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη. Σύμφωνα με στοιχεία της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την κύρια αιτία νοσηλείας σε άτομα ηλικίας >65 έτη²¹. Αυτό επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη The type 2 diabetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril study στην οποία συμμετείχαν 4912 διαβητικοί με μέση ηλικία 71 έτη και διαπιστώθηκε ετήσια συχνότητα νοσηλείας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας 1%²².

Η καρδιακή ανεπάρκεια σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να οφείλεται στη στεφανιαία νόσο ή στην διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία προκαλεί πρώιμες διαταραχές της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας²³. Πολλά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να επιδεινωθεί, όταν χορηγούνται θειαζολινεδιόνες. Η ταυτόχρονη παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, όπως συνέβη στους 8 από τους 9 ασθενείς μας είναι επίσης σημαντική, καθώς όπως διαπιστώθηκε σε διάφορες επιδημιολογικές έρευνες η συνύπαρξη αυτών των δύο παραγόντων πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια²⁴.

Από το ιστορικό και τα στοιχεία νοσηλείας των ασθενών σε άλλα νοσοκομεία προέκυψε ότι είχαν καρδιακή ανεπάρκεια πριν από τη χορήγηση θειαζολινεδιόνων. Το ίδιο επιβεβαίωσε και η υπερηχογραφή μελέτη των ασθενών μας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, που έδειξε διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων και μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Είναι προφανές, ότι οι διαταραχές αυτές προϋπήρχαν, καθώς οι θειαζολινεδιόνες δεν εξασκούν αρνητική νότρωπη δράση στο μυοκάρδιο²⁵ και κανένας από τους ασθενείς μας δεν προσήλθε με εικόνα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει βέβαια άμεση απόδειξη ότι η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας των ασθενών μας οφείλεται στη χορήγηση θειαζολινεδιόνων. Κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό σε άτομα με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, δεν υπήρχε συστηματική παρακολούθηση των ασθενών μετά την έναρξη της θεραπείας με θειαζολινεδιόνες. Εντούτοις, η επιδείνωση της κλινικής εικόνας τους συνδέεται χρονικά με την χορήγηση θειαζολινεδιόνων, οι οποίες ενοχοποιούνται άλλωστε για την πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας λόγω κατακράτησης υγρών.

Η χορήγηση των θειαζολινεδιόνων σε μεγάλες δόσεις (ροσιγλιταζόνη 8 mg και πιογλιταζόνη 30mg) έ-

Πίνακας 4. Συστάσεις της AHA/ADA για τη θεραπεία με θειαζολινεδιόνες¹².

Πριν την έναρξη θεραπείας	Έλεγχος για ύπαρξη οιδήματος ή δύσπνοιας ή υποκείμενης καρδιακής νόσου, για λήψη φαρμάκων που σχετίζονται με κατακράτηση υγρών ή οίδημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα, και σύσταση στον ασθενή για άμεση αναφορά καινούριων συμπτωμάτων μετά την έναρξη της θεραπείας
Θεραπεία σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία τροποποίηση της γενικά συνιστώμενης δοσολογίας • Επί ύπαρξης παραγόντων κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <40%, έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και τιτλοποίηση υπό στενή παρακολούθηση
Θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	<ul style="list-style-type: none"> • Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου I-II κατά NYHA*, έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και τιτλοποίηση υπό στενή παρακολούθηση • Αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA*
Παρακολούθηση μετά την έναρξη θεραπείας	<ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος από τον ασθενή για εμφάνιση οιδήματος ή αύξησης βάρους • Επί εμφάνισης οιδήματος ή αύξησης βάρους, καθορίζεται αν οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια <ol style="list-style-type: none"> α) αν όχι, έλεγχος για άλλα αίτια και χορήγηση διουρητικών, ή ελάττωση ή διακοπή της θειαζολινεδιόνης β) αν ναι, σε ασθενείς με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται διακοπή της θειαζολινεδιόνης, ενώ σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται ελάττωση ή προσωρινή ή και μόνιμη διακοπή της θειαζολινεδιόνης

*NYHA: New York Heart Association

παιξε ρόλο στην σημαντική κατακράτηση υγρών στον οργανισμό και στην αύξηση του σωματικού βάρους. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες και η συχνότητά τους σχετίζεται με την δόση των θειαζολινεδιόνων¹⁰. Η αύξηση της διαπερατότητας των πνευμονικών τριχοειδών η οποία διαπιστώθηκε σε πειραματική εργασία είναι δοσοεξαρτώμενο φαινόμενο²⁶ και μπορεί να ερμηνεύσει την παρουσία πνευμονικού οιδήματος σε 2 ασθενείς μας, χωρίς να μπορούν να αποκλειστούν και άλλοι μηχανισμοί.

Η αύξηση βάρους σώματος που παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας θα μπορούσε να αποδοθεί στην αύξηση του υποδορίου λίπους και στην κατακράτηση υγρών. Η μεγαλύτερη αύξηση βάρους, που παρατηρήθηκε στους 2 ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη οφείλεται στον συνδυασμό της νατριοκατακρατητικής δράσης της ινσουλίνης και της κατακράτησης υγρών που

προκαλείται από τις θειαζολινεδιόνες²⁷. Μέχρι σήμερα η συγχρόνηση των θειαζολινεδιόνων με ινσουλίνη δεν έχει πάρει έγκριση σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ.

Η επίσημη σύσταση της ADA και της ΑΗΑ είναι σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που έχουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης (< 40%) ή έχουν ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου I-II NYHA) να αρχίζουν την θεραπεία με θειαζολινεδιόνες με μικρή δόση και υπό στενή παρακολούθηση. Η εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας πριν από τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων θεωρείται απαραίτητη^{12,20}(Πίνακας 4). Στην περίπτωση των ασθενών μας οι προφυλάξεις αυτές δεν τηρήθηκαν και στο γεγονός αυτό οφείλεται η βαρύτητα της κλινικής τους εικόνας κατά την προσέλευση τους σε ημέρα εφημερίας.

Συμπερασματικά η θεραπεία με θειαζολινεδιόνες αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προβλήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Για το λόγο αυτό χρειάζεται πολύ καλή εκτίμηση της καρδιακής τους λειτουργίας πριν από τη χορήγηση θειαζολινεδιόνων και συνεχής παρακολούθηση ιδιαίτερα τους πρώτους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

- Leichmann JM, Moore LB, Smith-Oliner TA, et al. Thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1995, 270: 12953-12956
- Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 1737-1743
- Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002, 25: 708-711
- Jung D. PPAR g inhibit promotion of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998, 391: 82-86
- Tontonoz P. PPAR g promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998, 93: 241-252
- Haffner SM, Greenberg ASA, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002, 106: 679-684
- Purulkar AA, Pendergrass MI, Grande-Ayala R, et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001, 134: 61-71
- Young LH, Chynn DA. Heart disease in patients with diabetes. In: Porter D, Baron A, Sherwin R, eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, 6th edn. New York: McGraw - Hill, Medical Pub Division, 2003, pp 823-844
- Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002, 25: 815-821
- Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003, 107: 1350-1354
- Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The Incidence of Congestive Heart Failure. An update. *Diabetes Care* 2004, 27: 1879-1884
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, AND Congestive Heart Failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004, 27: 256-263
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974, 34: 29-34
- Iribaren C, Karter AJ, Go As, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001, 103: 2668-2673
- Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30: 527-532
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837-853
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998, 317: 703-713
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-259
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Pato R Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5 963 individuals with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361: 2005-2016
- Hannele Yki-Jarvinen. Thiazolidinediones. Review article. *N Engl J Med* 2004, 351: 1106-1118
- Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004, 164: 2097-2104
- Vaur L, Gauret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003, 26: 855-860
- Devereaux RB, Homan MJ, Pannicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart study *Circulation* 2000, 101: 2271-2276
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001, 161: 996-1002
- St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 2058-2064
- Idris I, Gray S, Donnelly R. Rosiglitazone and pulmonary edema: an acute dose-dependent effect on human endothelial cell permeability. *Diabetologia* 2003, 42: 288-290
- Raskin P, Rendell M, Riddle MC, et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24: 1226-1232