



Diabetes Mellituslu Bir Hastada Rosiglitazon Kullanımına Bağlı Bir Akut Akciğer Ödemi

Nedim ÇEKMEN*, Mustafa CESUR**, Paşa BEDEL*, R. Reşat ÇETİNBAŞ*, Özcan ERDEMLİ*

* Güven Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesi,

** Güven Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, ANKARA

Rosiglitazon, tiazolidinedion grubunun bir üyesi olup peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma (PPAR- γ) agonisti etkisiyle, karaciğer, adipöz doku ve kasta insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü sağlamadaki belirgin olumlu etkisi nedeniyle özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek Tip 2 diyabetiklerde tercih edilmektedir. Bu ilaç, Tip 2 diyabetiklerin tedavisinde tek başına veya kombine tedavide kullanılmaktadır. Yetmişüç yaşında kadın hasta, halsizlik, nefes darlığı, pembe köpüklü balgam, siyanoz ve bilinç durumunda bozulma şikayetleriyle acil servise getirildi. Genel durumuna bakıldığında, bilinci bulanık, kooperasyon ve oryantasyonu olmayan hastanın arteriyel kan gazında hipoksemi ve hiperkapni tespit edilmesi üzerine reanimasyon yoğun bakım ünitesine alınarak O₂ ile noninvaziv ventilasyona başlandı. On yıldır Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı tanıları olan hastada rosiglitazon kul-

lanmaya başladıktan 1.5 ay sonra akut akciğer ödemi geliştiği saptandı. Bir yıl önceki ekokardiyografisinde kalp yetmezliği ve plevral efüzyonu düşündürülen bir bulgu ve görüntüye rastlanılmadı. Bu nedenle akciğer ödeminin rosiglitazon kullanımına bağlı bir komplikasyon olabileceği düşünüldü. Hastanın vital bulguları, kan glikozu ve laktat düzeyleri stabilize edildikten ve akciğer ödemi tablosu düzeldikten sonra medikal tedavisi yeniden düzenlenerek yatışının yedinci gününde hasta şifa ile taburcu edildi. Özellikle akut akciğer ödemi nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan bir hastada, bu acil durumun etyolojisini belirlemek, tedavinin seyri açısından önem kazanmaktadır. Biz de rosiglitazonun akut akciğer ödemi yapabileceği yan etkisini bir olgu sunusuyla tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Rosiglitazon, Akut akciğer ödemi, Tip 2 diabetes mellitus, Yoğun bakım ünitesi.

Acute Pulmonary Edema Due to Rosiglitazone Use in a Patient with Diabetes Mellitus

Rosiglitazone is a member of thiazolidinedione group. With its a peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ) agonist which increases insulin sensitivity in adipose tissue, muscle and liver. This drug, used alone or combined in type 2 diabetics and due its significantly positive effect on glycem control, it's especially preferred in type 2 diabetic patients with a high cardiovascular disease risk. Seventythree years

old female patient was admitted to emergency service with dyspnea, pink frothing phlegm, cyanosis and tiredness. She was lethargic, uncooperative and dysoriented. In arterial blood gases, hypoxemia and hypercapnia were found. She was admitted to reamination-intensive care unit and O₂ was given with mask. The patient had a history of 10 years of diabetes mellitus, hypertension and atherosclerotic cardiac disease. Acu-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Nedim ÇEKMEN

73. Sokak No: 62/3 Emek-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 30.10.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 11.04.2005

te pulmonary edema was diagnosed in the patient who had begun to use rosiglitazone 1.5 month ago. In her first echocardiography which was performed one year ago, no signs indicating cardiac failure nor and pleural effusion could be found. Because of this reason it was concluded that pulmonary edema occurred as a complication of rosiglitazone use. After stabilizing patient's vital signs, blood glucose and lactate levels, her medical treatment was reorganized and she was discharged

on the seventh day of her admittance. In a patient who has been admitted to intensive care unit due to acute pulmonary edema, the etiology of this urgent situation is especially important for to the determination of the treatment. We aimed to discuss the possible effect of rosiglitazone on creating acute pulmonary edema with a case report presentation.

Key Words: Rosiglitazone, Acute pulmonary edema, Type 2 diabetes mellitus, Intensive care unit.

Rosiglitazon, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) agonisti olup, karaciğer, adipöz doku ve kasta insülin duyarlılığını artırır. Tiazolidinedion grubunun bir üyesi olan rosiglitazon özellikle son dönemde Tip 2 diabetes mellitus (DM) tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır^[1]. Glisemik kontrolü sağlamadaki belirgin olumlu etkisi nedeniyle de özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek Tip 2 diyabetiklerde tercih edilmektedir^[2]. Bunların yanı sıra insülin direncinin neden olduğu polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, hatta diyabetin önlenmesinde de kullanılmaktadır^[3]. Bununla birlikte, rosiglitazona bağlı ödem gelişme riski bulunmaktadır ve bu hafif periferik ödemden, ciddi pulmoner ödeme kadar değişmektedir^[4-7]. Özellikle insülinle birlikte tiazolidinedion kullanımında görülmesi beklenen bu etki nedeniyle "New York Heart Association (NYHA)" sınıf III veya IV kardiyak fonksiyonel durumu mevcut hastalarda bu grup ilaçların kullanılmamasını önermektedir^[2].

Bu ilaç, insülin direncini azaltıcı etkisiyle Tip 2 diyabetiklerin tedavisinde tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadır^[8-11]. Tip 2 DM bulunan hastalarda, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi konjestif kalp yetmezliği (KKY) için risk faktörü olan durumlar daha sık görülür ve bu risk faktörleri, diyabette KKY gelişimi için sinerjist etki gösterir^[2,4]. Özellikle akut akciğer ödemi nedeniyle yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatırılan bir hastada, bu acil durumun etyolojisini belirlemek, tedavinin seyri açısından önem kazanmaktadır.

Biz de rosiglitazonun akut akciğer ödemi yapabilme yan etkisini, bir olgu sunusuyla tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yetmişüç yaşında kadın hasta, halsizlik, nefes darlığı, pembe köpüklü balgam, siyanoz ve bilinç durumunda bozulma şikayetleriyle acil servise getirildi. Genel durumuna bakıldığında, bilinci bulanık, kooperasyon ve oryantasyonu olmayan hasta arteryel kan gazı (AKG)'nda hipoksemi ve hiperkapni tespit edilmesi üzerine YBÜ'ye alındı ve O₂ ile noninvaziv ventilasyona başlandı. Ailesinden alınan bilgi sonucunda 10 yıldır Tip 2 DM, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) tanıları olan ve isosorbid-5-mononitrat 60 mg 1 x 1, losartan + hidroklorotiazid 50 mg 1 x 1, akarboz 100 mg 3 x 1, rosiglitazon 4 mg 1 x 1, gliklazid 30 mg 1 x 1 tedavisi alan hastada rosiglitazon kullanmaya başladıktan 1.5 ay sonra akut akciğer ödemi geliştiği saptandı. Bir yıl önceki ekokardiyografisinde kalp yetmezliği ve pleural efüzyonu düşündüren bir bulgu ve görüntüye rastlanılmadı. Hastanın egzersiz kapasitesinin rosiglitazon kullanımına kadar normal olduğu ve efor dispnesinin bulunmadığı öğrenildi. Bu nedenle akciğer ödeminin rosiglitazon kullanımına bağlı bir komplikasyon olabileceği düşünüldü. Kan basıncı 200/90 mmHg, kalp hızı 180 atım/dakika, solunum sayısı 30/dakika olan hastanın, ilk AKG sonuçları noninvaziv ventilasyonla 6 L/dakika O₂ verilirken PaO₂ 49 mmHg, pH 7.23, PaCO₂ 53 mmHg, SaO₂ %82, HCO₃ 19.8 mmol, BE -6.1 mmol olarak bulundu. Hastanın YBÜ'ye kabulü sırasında "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skoru 18 olarak belirlenmiş olup, günlük AKG değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp ritmik, taşikardik olup, üfürüm mevcut değildi. Solunum sistem muayenesinde dinlemekle sağ bazalde daha belirgin ol-

mak üzere her iki tarafta solunum sesleri azalmış, spazmotik, yaygın kreptan ralleri ve ronküsleri mevcuttu. Gelişinde obez olan hastada, akut akciğer ödemi düşünüldüğünden günlük vücut ağırlığı takibi yapıldı. Günlük vücut ağırlığı değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Ekstremitelerinde her iki taraflı pretibial ++++ gode bırakan ödem mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde patolojiye rastlanılmadı. Tam kan sayımında lökosit sayısı 11.000/mm³, hemoglobin 12 g/dL, kan biyokimyasında kan glikozu 193 mg/dL, laktat 9 mg/dL, Na 124 mmol, K 5.5 mmol, BUN 20 mg/dL, kreatinin 0.8 mg/dL, ALT (SGPT) 21.2 U/L, AST (SGOT) 24 U/L, LDH 311 U/L, GGT 21 U/L, ALP 138 U/L, aPTT 30.2 saniye, PT 13.4 saniye, INR 1.1, albumin 2.2 g/dL, total bilirubin 0.3 mg/dL olarak bulundu ve tam idrar tetkiki (TİT) normaldi. HbA_{1c} %5.7 (4.3-6.0) idi. Hastanın sabah alınan kan kortizol ve TSH düzeyleri normal olarak değerlendirildi. PA akciğer grafisinde kardiyotorasik oran kalp lehine artmış, aort topuzu elonge ve kalsifiye görünümde, sağ hemitoraksın havalanması efüzyona bağlı belirgin oranda azalmış olup, akut akciğer ödemiyle uyumlu idi. EKG normaldi ve kalpte iskemiye ait herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Bunun üzerine hastaya koroner anjiyografi düşünülmeydi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %72, sol ventrikül boşluk boyutları ve

Tablo 2. Hastanın günlere göre vücut ağırlığı.

Gün	Vücut ağırlığı (kg)
İlk gün	122
İkinci gün	120
Üçüncü gün	115
Dördüncü gün	112
Beşinci gün	110
Altıncı gün	109
Yedinci gün	106

duvar hareketleri normaldi (diyastolik çap 53 mm, sistolik çap 30 mm, IVS diyastolik kalınlık 14 mm, PW diyastolik kalınlık 13 mm, sol atriyum 38 mm, sağ ventrikül 30 mm). Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi mevcut olup, sol ventrikül arka duvar komşuluğunda diyastolde 8 mm perikardiyal sıvı izlendi, aortik, mitral ve triküspit yetmezlik saptanmadı. Sistolik ve diyastolik fonksiyonları tam, aort kapağı kalsifik gözlemlendi. Alınan kültürlerinde üreme olmadı. Hastadaki akut akciğer ödeminin rosiglitazona bağlı olabileceği düşünüldüğü için ilaç kesildi. Hastaya sıvı kısıtlamasıyla beraber %5 dekstroz 500 mL + 10 U kristalize insülin, furosemid 20 mg 2 x 2 IV, yüksek kan basıncına yönelik nitroglicerine, bronkospazma yönelik teofilin 2 x 200 mg IV infüzyon ve salbutamol sülfat, taşı-

Tablo 1. Hastanın günlere göre arteriyel kan gazı değerleri.

	Geliş zamanı Maskeyle 6 L/dakika O ₂	İkinci gün Maskeyle 4 L/dakika O ₂	Üçüncü gün Maskeyle 4 L/dakika O ₂	Dördüncü gün Maskeyle 2 L/dakika O ₂	İyileşme zamanı Oda havasında
pH	7.23	7.42	7.43	7.46	7.45
PaO ₂ (mmHg)	49	57	55	75	85
PaCO ₂ (mmHg)	55	45	41	34	35
SaO ₂ (%)	80	89.6	90.5	92.7	94.2
Na (mmol)	124	131	133	139	141
K (mmol)	5.5	3.9	3.3	3.6	3.6
Glikoz (mg/dL)	191	142	118	126	125
Laktat (mg/dL)	9	9	4	3	2
HCO ₃ (mmol)	20.8	28.2	27.3	26.1	25.5
Bex (mmol)	-6.1	4.1	3.1	1.9	1.1
Hb (g/dL)	12	10.9	9.4	12.5	11
Hct (%)	36	33.5	29.1	37.5	33

kardisi için 5 mg verapamil HCl 2 x 1 IV uygulandı. Hastada mevcut bronkospazmdan dolayı beta-blokerler tedaviye eklenmedi. Hastanın altıncı gününde çekilen PA akciğer grafisinde kardiyotorasik oran kalp lehine artmış, aort topuzu elonge ve kalsifiye görünümde idi, akciğer alanlarında havalanmalar ve bronkovasküler yapılar normal olup, plevral efüzyon, nodüller veya herhangi bir infiltratif bir görüntüye rastlanmadı. Hastanın altıncı gününde çekilen ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %65, sol ventrikül fonksiyonları, duvar hareketleri ve duvar kalınlıkları normal olup (diyastolik çap 58 mm, sistolik çap 37 mm, IVS diyastolik kalınlık 12 mm, PW diyastolik kalınlık 11 mm, sol atriyum 38 mm, sağ ventrikül 29 mm), efüzyona ait bir görüntü yoktu. Hasta vital bulguları, kan glikozu ve laktat düzeyleri stabilize edildikten ve akciğer ödemi tablosu düzeldikten sonra, metformin 850 mg 3 x 1 başlanarak, yatışının yedinci gününde APACHE II skoru 5 iken şifa ile taburcu edildi. Hastanın iki ay sonraki kontrolünde ekokardiyografide, kalp yetmezliği ve plevral efüzyonu düşündüren bir bulgu ve görüntüye rastlanmadı.

TARTIŞMA

Ödem tiazolidinedionlara bağlı gelişen bir yan etkidir. Hem rosiglitazon hem de pioglitazon ile ödem gelişebilir ve bu oran çalışmalarda %3 ile %7.5 arasında değişmektedir. İnsülin ile birlikte kullanımda ise bu oranın pioglitazon için %15.3, rosiglitazon için %14.7 olduğu bildirilmiştir^[5-7,12]. Ödemin nedeni kesin olarak belli değildir, fakat multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir^[2,5,7]. Artmış plazma volümü, artmış renal sodyum reabsorpsiyonu, refleks sempatik aktivasyon, intestinal iyon transportunun değişimi ve artmış vasküler endotelial büyüme faktörü üretimi olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür^[7,12].

Tiazolidinedionlara bağlı gelişen KKY'ye klinik çalışmalarda sık olarak rastlanmamıştır. Rosiglitazonun tek başına veya diğer oral antidiyabetiklerle kullanımında KKY oranı %1'den daha az, insülin ile birlikte kullanımında ise %2-3 arasında bildirilmiştir. Hastanın ve diyabetin yaşına bağlı olarak bu oranın arttığı öne sürülmektedir^[2,5,7,12].

Bununla beraber Cuzzocrea ve arkadaşları, yakınlarda yayınladıkları bir hayvan deneyinde, kırmızı deniz yosunundan elde edilen poli-

sakaridlerin lineer sülfatlanmış formu olan Carrageenan ile oluşturulan akut inflamasyon sonucu gelişen pençe ödeminin ve plörezinin rosiglitazon ile iyileştiğini göstermişlerdir^[13]. Hatta yine aynı grup bir başka hayvan deneyinde bir kolesistokinin analogu olan Caerulein ile oluşturulan ve ödem ile karakterize akut pankreatitin de rosiglitazon ile iyileştiğini bildirmiştir^[14]. Bu yayınlar da göstermektedir ki inflamasyon ödemin gelişimine katkı sağlamamaktadır.

Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan bu oral antidiyabetiklerin seçilmiş hastalar açısından komplikasyon risklerinin mutlaka değerlendirilerek kullanılması gerektiğini düşünüyoruz. Cheng ve Fantus yakınlarda bildirdikleri iki olgudan birincisinde pioglitazon ile insülin kombine tedavisine başlanmasından dört hafta sonra, daha önce KKY öyküsü olmayan ve egzersiz kapasitesi tam olan 57 yaşında, obez, erkek hastada KKY ve akut akciğer ödemi geliştiğini, ikinci olgu olan 50 yaşında, obez, daha önce kardiyak bir sorunu ve kardiyojenik şok yapacak başka bir sebebi bulunmayan erkek hastada ise rosiglitazon başlanmasından altı hafta sonra kardiyojenik şok oluştuğunu bildirmişlerdir. İki olguyu da Naranjo ihtimal skalası ile değerlendirerek KKY gelişimini tiazolidinedion kullanımına bağlamışlardır^[15].

Olgumuzda da daha önce KKY bulunmazken ve egzersiz kapasitesi normalken, rosiglitazon kullanımını takiben altı hafta sonra akut akciğer ödemi gelişti. Bunun rosiglitazon kullanımına bağlı geliştiğini düşünüyoruz. Bir yıl önceki ekokardiyografisinde kalp yetmezliği ve plevral efüzyonu düşündüren bir bulgu ve görüntüye rastlanılmaması, hastanın egzersiz kapasitesinin rosiglitazon kullanımına kadar normal olması ve efor dispnesinin bulunmaması bu görüşümüzü desteklemektedir. Olgumuzda yaş itibarıyla evre I diyastolik disfonksiyon (sol ventrikül relaksasyon bozukluğu) mevcuttu. Bu durum yaşa bağlı fizyolojik bir durum kabul edilebilir. Ancak diğer ekokardiyografi bulguları diyastolik kalp yetmezliğini desteklememektedir. Bu yönden olgumuz daha önce bildirilen olgulardaki hasta profillerine uyaktadır^[6,15]. Periferik ödem, tiazolidinedionların gerek monoterapide gerekse diğer antidiyabetiklerle kombine kullanımında plaseboya göre daha fazla oranda görülmektedir. Fakat

KKY aynı sıklıkta görülmemektedir ve bu oran plasebodan farklı bulunmamıştır^[2,7]. Bu durumun çalışma şartlarında hasta seçiminin daha titiz yapılmasından ve konjestif kalp hastalığı gelişme riski bulunanların çalışmalara alınmamasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Olgumuzda rosigitazon kullanımıyla KKY gelişimini provoke edebilecek faktörler, aslında rosigitazon kullanmadan önce de mevcuttu. Ancak rosigitazona başlanmadan önce bunların göz önüne alınmadığını tespit ettik. Yetmiş yaş üstünde olmak, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabet yaşının 10'un üstünde olması, obezite, hipertansiyon rosigitazona bağlı gelişen KKY için bildirilen risk faktörlerindedir ve olgumuzda da bu risk faktörleri mevcuttu^[2,5,7,12]. Boden ve Laakso, özellikle tiazolidinedion kullanımına başlamadan önce hastadaki vasküler hastalık mevcudiyetini yüksek risk olarak değerlendirmiştir^[16]. Diğer risk faktörleri ise KKY öyküsü, sol ventrikül hipertrofisi, belirgin aort ve mitral kapak hastalığı bulunması, insülin kullanımı ve kronik renal yetmezlik (kreatinin > 2 mg/dL) olup, bizim olgumuzda bulunmamaktaydı^[2,5]. Olgumuzda risk değerlendirmesinin tam olarak yapılmaması nedeniyle akut akciğer ödemi geliştiğini düşünüyoruz.

Kermani ve Garg, yakınlarda bildirdikleri altı tiazolidinediona bağlı gelişen KKY ve akut akciğer ödemi olgusunun risk değerlendirmesinde, tüm olguların 65 yaşından büyük olduğunu, dört olgunun kronik renal yetersizlik, bir olgunun iskemik kardiyomyopatisi bulunduğunu, bir olgunun ise hiçbir predispozan faktöre sahip olmadığını, bu olguların tümünün de ilaç kesilmesi ve yoğun diüretik tedavisine iyi cevap verdiklerini bildirmişlerdir^[7]. Singh de çok yakın zamanda bildirdiği iki olgu ve değerlendirmede, rosigitazona bağlı gelişen KKY tedavisinde ilaç kesilmesini takiben yapılan diüretik tedavisinin etkili olduğunu belirtmiştir^[17]. Oysa Wang ve arkadaşları, glitazonlara bağlı gelişen periferik ödem ve sıvı retansiyonunun diüretiklere dirençli, ilacın kesilmesine duyarlı olabileceği görüşündelerdir^[18]. Bizim olgumuzda ilacın kesilmesini takiben yapılan furosemid tedavisi oldukça etkili olmuş ve hastanın kliniği kısa sürede düzelmiştir. Tiazolidinedionlara bağlı gelişen KKY olgularında ilacın kesilmesini takiben yapılan yoğun diüretik

tedavisinin hayat kurtarıcı seçkin bir tedavi olduğunu düşünüyoruz.

Kermani ve Garg sadece NYHA sınıf III veya IV kardiyak fonksiyonel durumu mevcut hastaların değil, NYHA sınıf I veya II kardiyak fonksiyonel durumu mevcut hastaların da tiazolidinedionları kullanmamalarını önermişlerdir^[7]. Bizim olgumuzda da NYHA sınıf III veya IV kardiyak fonksiyonel durumu mevcut değildi ve rosigitazon kullanımı sonrasında KKY gelişti. Olgumuz "American Heart Association" ve "American Diabetes Association"ın ortak aldıkları 2003 konsensus kararına göre tiazolidinedionları kullanması uygun sayılan gruptaydı. Buna rağmen gelişen mortal yan etki nedeniyle Kermani ve Garg'ın önermesinin daha geçerli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca, risk değerlendirmesinde sadece KKY varlığının kontrendikasyon teşkil etmediğini, daha önce belirttiğimiz diğer olası risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Sonuç olarak; özellikle insülin direnci üzerine olumlu etkileri nedeniyle Tip 2 DM tedavisinde tek veya kombine olarak kullanılabilen tiazolidinedionlar, hasta seçimi iyi yapılmadığı zaman, mortal yan etkilere neden olabilmektedir. Diyabetik hastaların çoğunda asemptomatik kardiyak disfonksiyon bulunabilmektedir. Bu nedenle ileri yaşta, ciddi diyabetik komplikasyonları bulunan, özellikle koroner arter hastalığı nedeniyle tedavi alan Tip 2 diyabetlilerde tiazolidinedionlar tercih edilirken söz konusu yan etkinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Balfour JA, Plosker GL. Rosigitazone. Drugs 1999; 57:921-30.
2. 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. Circulation 2003;108:2941-8.
3. Einhorn D, Aroda VR, Henry RR. Glitazones and the management of insulin resistance. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:595-616.
4. Wang F, Aleksunes LM, Reagan LA, et al. Management of rosigitazone-induced edema: Two case reports and a review of the literature. Diabetes Technol Ther 2002;4:505-14.

5. Niemeyer NV, Janney LM. Thiazolidinedione-induced edema. *Pharmacotherapy* 2002;22:924-9.
6. Bell DS. Unilateral edema due to a thiazolidinedione. *Diabetes Care* 2003;26:2700.
7. Kermani A, Garg A. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1088-91.
8. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
9. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:127-34.
10. Di Cicco RA, Allen A, Carr A, et al. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1280-5.
11. Del Prato S, Volpe L. Rosiglitazone plus metformin: Combination therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1411-4.
12. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: Incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003;9:406-16.
13. Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, et al. Rosiglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated gamma, reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004;483:79-83.
14. Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, et al. Rosiglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated gamma, reduces acute pancreatitis induced by cerulein. *Intensive Care Med* 2004;30:951-6.
15. Cheng AY, Fantus IG. Thiazolidinedione-induced congestive heart failure. *Ann Pharmacother* 2004;38:817-20.
16. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: What is the cause and effect? *Diabetes Care* 2004;27:2253-9.
17. Singh N. Rosiglitazone and heart failure: Long-term vigilance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:21-5.
18. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: Critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-4.