

I glitazoni

Stefano Del Prato¹, Angelo Avogaro², Enzo Bonora³, Paolo Cavallo-Perin⁴, Marco Comaschi⁵, Renzo Cordera⁶, Domenico Cucinotta⁷, Francesco Dotta⁸, Francesco Giorgino⁹, Renato Lauro¹⁰, Roberto Miccoli¹, Gabriele Riccardi¹¹, Giorgio Sesti¹², Vincenzo Trischitta¹³

¹Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova - ³Sezione di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona - ⁴Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino - ⁵Dipartimento di Emergenza e Accettazione Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova - ⁶Dipartimento di Scienze Endocrinologiche e Mediche (DISEM), Università degli Studi di Genova - ⁷Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Messina - ⁸Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Mediche, Università degli Studi di Siena - ⁹Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari - ¹⁰Presidente Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - ¹¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II" - ¹²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Græcia" di Catanzaro - ¹³Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "Sapienza" - Roma; Laboratorio di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo

L'importanza del buon controllo glicemico per prevenire o ridurre l'impatto delle complicanze micro- e macrovascolari nel diabete mellito tipo 2 è sostenuta da importanti studi di intervento, quali *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), il *Kumamoto Study* e lo *Steno-2* (1, 2). I risultati di questi studi hanno fornito le basi a prestigiosi organismi scientifici come l'*International Diabetes Federation* (IDF), l'*American Diabetes Association* (ADA) e l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD), per identificare come obiettivo terapeutico valori di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) ≤6,5-7,0% (3, 4). Per molti anni l'obiettivo terapeutico è stato perseguito con un limitato armamentario farmacologico che includeva, oltre all'insulina, sulfoniluree, metformina e acarbiosio. Questo lungo periodo è stato interrotto con l'introduzione dei tiazolidinedioni (TZD) o glitazoni, in monoterapia (rosiglitazone, Avandia® - GlaxoSmithKline; pioglitazone, Actos® - Takeda) o in associazione alla metformina (Avandamet® - GlaxoSmithKline; Competact® - Takeda). Questi farmaci sono stati oggetto di numerosi studi sperimentali e clinici. Il presente documento, frutto della revisione critica della letteratu-

ra ad opera di esperti italiani, ha lo scopo di rispondere in modo essenziale ed esauriente a una serie di quesiti relativi alla terapia con TZD.

Meccanismo d'azione dei glitazoni

I TZD sono ligandi ad alta affinità per i recettori nucleari (PPAR-γ), membri della super-famiglia di recettori nucleari dei fattori di trascrizione ligando-attivati (5).

I PPAR-γ sono espressi soprattutto nel tessuto adiposo e, in minore quantità, nel cuore, nelle cellule muscolari lisce, nel muscolo scheletrico, nei monociti, nella milza, nel rene, nel fegato, nell'intestino, nel surrene e nelle isole pancreatiche. Previa attivazione da parte dei TZD, il PPAR-γ forma un eterodimero con il recettore del retinoide-X. Questo complesso si lega a specifiche sequenze di DNA, regolando l'attività trascrizionale di geni codificanti proteine che modulano il metabolismo del glucosio e dei lipidi, così come la risposta infiammatoria (6, 7). L'affinità di legame del rosiglitazone (RGZ) per PPAR-γ (IC₅₀: 1050 nmol/L) è superiore a quella del pioglitazone (PGZ) (IC₅₀: 360

nmol/L) (8).

L'attivazione di PPAR- γ da parte dei TZD determina un aumento della sensibilità insulinica periferica, epatica e adipocitaria (9, 10).

I TZD promuovono la differenziazione degli adipociti, con produzione di un maggior numero di adipociti di dimensioni ridotte, caratterizzati da maggiore insulino-sensibilità, ridotta liberazione di acidi grassi liberi (FFA), *tumor necrosis factor* (TNF)- α e leptina, e aumentata produzione di adiponectina (9, 11). Questi effetti unitamente a una redistribuzione del tessuto adiposo preferenziale per la sede sottocutanea e la riduzione del tessuto adiposo ectopico (muscolo e fegato) contribuiscono all'aumento dell'azione insulinica (11).

L'azione primaria dei TZD sembra quindi svolgersi a livello del tessuto adiposo, al punto che nell'uomo risulta difficile distinguere gli effetti indiretti rispetto a un'azione insulino-sensibilizzante diretta a livello del tessuto muscolare. Peraltro, il trattamento con TZD comporta, a livello del muscolo scheletrico, riduzione del contenuto di lipidi, aumento della glicogeno-sintesi, miglioramento del segnale insulinico e aumento dell'utilizzazione di glucosio insulino-mediata (12-14).

A livello epatico, con meccanismi sia diretti che indiretti, i TZD potenziano l'effetto dell'insulina sulla soppressione della produzione epatica di glucosio, migliorano la *clearance* dell'insulina, riducono il contenuto in trigliceridi e la steatosi epatica (15, 16).

Messaggi chiave

I TZD sono ligandi dei recettori nucleari PPAR- γ la cui attivazione comporta la regolazione di una serie di geni coinvolti nella trascrizione di fattori di modulazione del metabolismo glucidico e lipidico.

- *L'azione si esplica principalmente a livello del tessuto adiposo, dove determina riduzione del tessuto viscerale ed ectopico e aumento di quello sottocutaneo.*
- *La riduzione del tessuto adiposo viscerale comporta anche la riduzione di citochine e l'aumento di adiponectina.*
- *Per effetto di meccanismi diretti e indiretti i TZD aumentano la captazione di glucosio nel fegato, nel muscolo e nel tessuto adiposo, riducono la produzione epatica di glucosio e i livelli di acidi grassi liberi.*

Efficacia anti-iperghlicemizzante dei glitazoni

L'entità della riduzione dei livelli di HbA_{1c} ad opera dei TZD non è diversa rispetto a quanto si osserva con sulfoniluree e metformina, ma è superiore a quella prodotta da glinidi e da inibitori dell' α -glicosidasi (14, 17-22).

In monoterapia la riduzione dell'HbA_{1c} è dell'ordine di 1,0-1,5 punti percentuali (5).

Il miglioramento dell'HbA_{1c} si associa a una riduzione della glicemia a digiuno (40-50 mg/dL) e anche della glicemia post-prandiale. L'effetto anti-iperghlicemico, peraltro, può variare in relazione ad alcune caratteristiche fenotipiche (Tabella 1) e, probabilmente, genotipiche. Ad esempio alcuni studi hanno dimostrato una maggiore risposta terapeutica in portatori della variante Pro12Ala del gene di PPAR- γ o di alcuni polimorfismi del gene dell'adiponectina (23).

Lo studio ADOPT (24), condotto in pazienti con diabete tipo 2 di recente insorgenza, ha dimostrato come il buon compenso glicemico (glicemia a digiuno <140 mg/dL) sia più persistente con RGZ rispetto a glibenclamide e in misura meno marcata rispetto a metformina. Inoltre, l'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia a 5 anni è risultata del 15% con RGZ, del 21% con metformina, e del 34% con glibenclamide.

I TZD richiedono un tempo più lungo per poter esplicare la loro azione anti-iperghlicemica rispetto ad altri antidiabetici orali. Questo "ritardo" d'azione si ritiene possa essere mediato dagli effetti sugli adipociti che si tradurrebbe in una graduale rimozione di lipidi in tessuti come fegato e muscolo e progressivo recupero della sensibilità all'insulina. Questa latenza è più evidente soprattutto in confronto alle sulfoniluree. Peraltro, lo studio ADOPT evidenzia, rispetto alla metformina, un più duraturo miglioramento della sensibilità insulinica.

Quando somministrati in combinazione con altri antidiabetici orali (sulfoniluree, metformina) o insulina, i TZD determinano un'ulteriore riduzione dei valori di HbA_{1c} [(0,5-1,0 punti percentuali (25-29)).

Quando vengono somministrati a soggetti a rischio di sviluppare diabete tipo 2 (alterati livelli glicemici a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio (IFG/IGT), donne con pregresso diabete gestazionale) i TZD hanno comportato una minore conversione a diabete e un maggiore ripristino della normo-tolleranza glucidica (30, 31).

Tabella 1 **Efficacia ipoglicemizzante dei TZD in relazione a diverse caratteristiche fenotipiche**

Caratteristica	Categoria di pazienti	Effetto
Età	Giovani vs anziani	Maggiore negli anziani
Durata diabete	Lunga vs breve	Simile
Obesità	Obesi vs non-obesi	Maggiore negli obesi
Trattamento precedente	Trattati vs mai trattati	Simile
Controllo glicemico	Cattivo vs mediocre	Maggiore in presenza di cattivo controllo
Glicemia	Post- vs pre-prandiale	Maggiore sulla glicemia pre-prandiale
Caratteristica fisiopatologica	Insulino-resistenza vs insulino-deficienza	Maggiore in presenza di insulino-resistenza

Messaggi chiave

- Rosiglitazone e pioglitazone in monoterapia riducono l'HbA_{1c} di 1,0-1,5 punti percentuali.
- In associazione con altri antidiabetici orali, i TZD contribuiscono a un'ulteriore riduzione di HbA_{1c} pari a 0,5 e 1,0%.
- La persistenza dell'effetto ipoglicemizzante e insulino-sensibilizzante è maggiore rispetto a quella di altri ipoglicemizzanti orali (Studio ADOPT: rosiglitazone>metformina>glibenclamide).
- L'effetto ipoglicemizzante può variare in funzione di caratteristiche fenotipiche (età, peso, ecc.) e, probabilmente, genetiche (polimorfismo Pro12Ala di PPAR- γ).

Effetto protettivo dei glitazoni sulla β -cellula

Poiché la beta-cellula umana esprime PPAR- γ 2 (il sottotipo più rilevante dal punto di vista fisiologico), appare plausibile ipotizzare un effetto diretto dei TZD sulla funzione endocrina pancreatica. In colture di isole pancreatiche animali e umane i TZD proteggono la beta-cellula nei confronti di lipo- e glucotossicità. In questi sistemi sono stati anche descritti effetti antiapoptotici e una migliore conservazione della massa beta-cellulare e dell'architettura insulare (32). Meno convincenti sono i dati nell'uomo basati principalmente sulla riduzione dell'HOMA-B e sul miglioramento del rapporto insulina:proinsulina. È stato descritto, inoltre,

il ripristino della fisiologica pulsatilità della secrezione insulinica (33, 34). Tuttavia né i risultati sperimentali, né i dati dello studio ADOPT permettono di trarre conclusioni definitive su un effetto protettivo dei TZD sulla beta-cellula nell'uomo (24).

Messaggi chiave

- Studi in vitro suggeriscono un effetto di protezione della β -cellula ad opera dei TZD nei confronti di gluco- e lipotossicità.
- In vivo è stato riscontrato un miglioramento del parametro HOMA-B e del rapporto proinsulina: insulina.

Effetto dei glitazoni sui fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e non tradizionali

Il miglioramento della sensibilità insulinica indotto dai TZD potrebbe tradursi in un più favorevole profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2 data la nota relazione esistente tra insulino-resistenza e iperglicemia, dislipidemia, ipertensione, obesità, infiammazione, alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi (35). Da notare che i TZD sembrano svolgere anche azioni dirette su questi fattori di rischio cardiovascolare e sullo stesso processo aterogeno.

Profilo lipidico

Sebbene PGZ e RGZ dimostrino simili effetti anti-iper-

glicemici, alcune differenze emergono per quanto riguarda l'effetto sui lipidi, come risulta da uno studio di confronto diretto e da una meta-analisi (36, 37). Mentre un aumento dei livelli di colesterolo HDL si osserva con l'impiego di entrambi i farmaci, le concentrazioni di colesterolo LDL rimangono immutate con PGZ e tendono ad aumentare con RGZ. In quest'ultimo caso, peraltro, non si modifica il rapporto colesterolo LDL:HDL. Entrambi i farmaci determinano favorevoli modificazioni delle caratteristiche chimico-fisiche delle LDL che risultano meno dense e, quindi, potenzialmente meno aterogene (36). Il trattamento con PGZ si associa a una riduzione dei livelli di trigliceridi, mentre variabili sono gli effetti del RGZ (da -2% a +19%) (37).

Pressione arteriosa

Una meta-analisi di 37 trial clinici ha riportato che il trattamento con TZD si accompagna a una riduzione della pressione sistolica e diastolica pari a 4,7 e 3,8 mmHg, rispettivamente. Nei confronti del placebo i TZD riducono la pressione sistolica di 3,5 mmHg e la diastolica di 1,8 mmHg (38). Gli effetti sulla pressione arteriosa sono quindi modesti e le relative implicazioni cliniche necessitano di valutazioni cliniche più accurate anche se, come dimostrato negli studi HOT e HOPE, piccoli decrementi della pressione arteriosa possono comportare importanti benefici clinici.

Microalbuminuria

In pazienti diabetici normotesi, il trattamento con RGZ e PGZ si associa a una riduzione della microalbuminuria. I meccanismi attraverso cui si esplicano tali effetti non sono noti (Tabella 2), sebbene siano state descritte azioni dei TZD sulle cellule mesangiali renali, ove è espresso PPAR- γ (38, 39).

Infiammazione, coagulazione e aterosclerosi

I TZD sono dotati di molteplici effetti anti-infiammatori che potrebbero tradursi in un'azione di protezione della parete vasale.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che i TZD sono in grado, mediante l'inibizione di NF- κ B, di ridurre l'adesione dei monociti all'endotelio e l'espressione delle molecole di adesione.

In vivo, il trattamento con TZD si associa a riduzione del 30-40% dei livelli circolanti di proteina C reattiva (PCR). L'aumento di adiponectina osservato con l'impiego di TZD potrebbe contribuire alla potenziale attività anti-aterogena.

Effetti positivi sono stati descritti anche sulla funzione endoteliale e su alcuni parametri della coagulazione (39, 40). Peraltro, la reale rilevanza clinica di questi effetti in termini di vasoprotezione non è del tutto chiara (39). Più consistenti appaiono gli effetti dei TZD nel ridurre la velocità di progressione dell'ispessimento intima-media della carotide (41).

Tabella 2 Effetti dei tiazolidinedioni sulla parete vascolare

Diretti	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce ↓ Migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali (effetti anti-angiogenetici) ↓ Movimento e adesione monocitaria ↓ Cambiamenti infiammatori delle cellule vascolari di vario tipo
Metabolici	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Trasporto inverso del colesterolo ↑ HDL ↓ Trigliceridi ↓ LDL piccole e dense
Specifici PPAR- γ	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Adipochine (pro-infiammatorie e pro-insulino-resistenza) ↑ Adiponectina ↑ Sensibilità insulinica (tessuto adiposo, fegato, muscolo scheletrico) ↓ Livelli di insulina ↓ Pressione arteriosa

Mod. da: Hsueh WA, *Hypertension*, 43: 297-305, 2004.

I TZD e la prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari

Nonostante siano numerosi i dati sperimentali a sostegno del potenziale effetto positivo dei TZD sulla comparsa e l'evoluzione delle complicanze del diabete mellito di tipo 2, le evidenze derivanti da studi di intervento rimangono limitate. Studi di piccole dimensioni indicano che il trattamento con PGZ e RGZ ridurrebbe la restenosi dopo angioplastica o *stenting* (42, 43). Lo studio PROactive (*PROspective PioglitAzone Clinical Trial in MacroVascular Events*) rimane al momento l'unico studio di intervento specificatamente disegnato per valutare gli effetti di PGZ sugli outcome cardiovascolari. Questo trial randomizzato, multicentrico, controllato con placebo in doppio cieco, ha verificato gli effetti del PGZ sulla morbilità macrovascolare e la mortalità in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, in prevenzione secondaria (44).

L'endpoint primario composito comprendeva mortalità generale, infarto miocardico non-fatale (compreso l'infarto miocardico silente), ictus, sindrome coronarica acuta, angioplastica o bypass a livello coronarico o delle arterie degli arti inferiori, e amputazione sopra la caviglia. Dopo un periodo medio di osservazione di 34,5 mesi, nel gruppo trattato con PGZ si è verificata, rispetto al placebo, una riduzione non significativa dell'endpoint primario del 10%. Mentre l'endpoint secondario predefinito, composto da soli eventi "hard" (mortalità generale, infarto miocardico non-fatale e ictus) si riduceva del 16% ($p=0,0273$). I risultati dello studio, per quanto in linea generale supportino l'ipotesi di un effetto cardio-protettivo dei TZD, non forniscono ancora una chiara indicazione clinica, anche alla luce di un'incidenza di scompenso cardiaco, seppur modesta ma pur sempre maggiore nei soggetti trattati con PGZ. Infatti, nonostante l'esclusione di soggetti in classe NYHA III-IV, i pazienti trattati con PGZ hanno presentato scompenso cardiaco nel 3,3% dei casi con necessità di ricovero in ambito ospedaliero pari al 1,6%.

Recente è la pubblicazione di una meta-analisi su RGZ secondo la quale il trattamento con il farmaco aumenterebbe del 43% il rischio di infarto del miocardio rispetto al placebo ($p=0,03$) e in modo non statisticamente significativo il rischio di morte per patologia cardiovascolare (45). Questa analisi è basata su studi molto diversi tra loro e con un numero complessivo di eventi limitato e tale per cui anche una minima differenza avrebbe potuto alterare marcatamente il risultato,

come indicato nell'editoriale di commento allo studio. L'analisi ad interim dello studio RECORD (46), infine, non ha registrato differenze significative tra RGZ e gruppo di controllo per quanto riguarda il rischio di infarto miocardico e morte cardiovascolare e da tutte le cause. Secondo la *European Medicines Agency* (EMA) i dati epidemiologici non sostengono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, anche se tale rischio non può essere escluso in modo definitivo (47). Nonostante il comprensibile allarme, nessuna variazione delle indicazioni di RGZ è stata annunciata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dall'EMA che hanno raccomandato di non sospendere la terapia e invitato i pazienti a discuterne con i propri medici. Alla luce di tali considerazioni i risultati attesi dagli studi d'intervento con TZD, disegnati *ad hoc* (ACCORD, RECORD, BARI-2), divengono ancor più importanti (39).

Messaggi chiave

- Oltre alle proprietà anti-iperlipemiche, i TZD esercitano effetti su numerosi fattori di rischio cardiovascolare (fibrinogeno, proteina C reattiva, microalbuminuria ecc.).
- Le differenze sul profilo lipidico tra i due TZD sono modeste, ma più favorevoli per il PGZ.
- Nello studio PROactive, il trattamento con PGZ comportava una significativa riduzione (-16%) degli endpoint secondari (mortalità da tutte le cause, infarto, ictus) ma non di quelli primari.
- L'effetto dei TZD sul rischio cardiovascolare non è ancora definito.

Grado di sicurezza e tollerabilità dei glitazoni

I TZD sono farmaci generalmente ben tollerati, sia in monoterapia che in associazione ad altri antidiabetici orali (48, 49). I maggiori effetti collaterali di PGZ e RGZ sono l'aumento di peso, la ritenzione idrica, l'edema e lo scompenso cardiaco congestizio, l'anemia.

Incremento ponderale

L'aumento medio di peso osservato nei pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con TZD è di 2-4 kg, generalmente proporzionale alla dose, causato dall'au-

mento del grasso sottocutaneo e/o dalla ritenzione idrica e correlato al grado di miglioramento del compenso glicemico (24). L'aumento di peso è massimo in associazione con insulina, intermedio con sulfonilurea e minimo con metformina.

Ritenzione idrica

La ritenzione idrica e l'edema si manifestano nel 5% dei casi circa in monoterapia, nel 7,5% in associazione con sulfoniluree, nel 6% con metformina e nel 15% con insulina. Questo effetto potrebbe essere la conseguenza di un'aumentata vasodilatazione insulino-indotta, di un effetto vasoattivo diretto, dell'inibizione di vasocostrittori come l'endotelina, dell'incremento di produzione di *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (50).

Scompenso cardiaco

Nello studio PROactive, il 6% (149/2.065) dei pazienti trattati con PGZ e il 4% (108/2.633) di quelli trattati con placebo sono stati ospedalizzati per scompenso cardiaco, sebbene la mortalità ad esso associata non risultasse diversa tra i due gruppi (44).

Un modesto ma significativo aumento di scompenso cardiaco è stato osservato anche nello studio DREAM, che aveva l'obiettivo di valutare la capacità del RGZ di ridurre la conversione a diabete in soggetti con IFG/IGT (31). L'incidenza di scompenso cardiaco sembra correlata con una preesistente disfunzione miocardica, sarebbe favorita da meccanismi di tipo sodio-ritentivo con accumulo di liquidi e non da un effetto cardiaco inotropo negativo. L'uso di PGZ e RGZ in pazienti con diabete tipo 2 non si associa né a ipertrofia ventricolare sinistra né a riduzione della contrattilità miocardica.

Per quanto non siano stati ancora identificati con certezza fattori predisponenti allo scompenso cardiaco, la probabilità di un tale evento sembra maggiore nei pazienti trattati con insulina, in quelli con disfunzione ventricolare sinistra, nei pazienti con insufficienza renale cronica o con condizioni che favoriscono la ritenzione di liquidi (50). L'indice di massa corporea, l'etnia o la dose del farmaco non sembrano correlati con il rischio di edema, mentre i portatori della variante Pro12Ala del gene PPAR- γ 2 sarebbero meno esposti a tale evenienza (51).

Al momento attuale non ci sono sufficienti evidenze per impiegare di routine il dosaggio del peptide natriuretico tipo B (BNP) per lo screening dei soggetti a rischio asintomatici (50).

Per ridurre il rischio di scompenso cardiaco le auto-

rità regolatorie non ammettono al trattamento soggetti in classe NYHA I-IV.

Le linee guida della *American Diabetes Association/American Heart Association* (52) suggeriscono un'attenta distinzione tra semplice edema e scompenso cardiaco (APPENDICE). In presenza di scompenso cardiaco è necessario ridurre la dose o sospendere i TZD, mentre l'aggiunta di un ACE-inibitore con o senza diuretico può ridurre l'edema. Dopo la sospensione, i sintomi di sovraccarico di volume tendono a risolversi in breve tempo con la terapia diuretica (50).

Epatotossicità

I fenomeni di epatotossicità evidenziati con troglitazone, sono trascurabili con PGZ e RGZ (8). Anche in associazione con metformina, i TZD conservano il loro profilo di sicurezza epatica. Una meta-analisi condotta su 11.014 pazienti trattati con RGZ in aggiunta a metformina ha dimostrato una bassa incidenza di eventi avversi (1,3%), di cui quelli epatici rappresentavano lo 0,06% (53), mentre lo studio DREAM ha addirittura dimostrato un miglioramento degli indici di funzione epatica (31). Una riduzione significativa delle transaminasi è stata confermata anche nello studio ADOPT (24). Da sottolineare, infine, che, in uno studio pilota di breve durata, la somministrazione di PGZ si è dimostrata in grado non solo di migliorare i parametri metabolici, ma anche di far regredire il quadro istologico di steatoepatite non alcolica - *non alcoholic steatohepatitis* (NASH) (54). Ciononostante, l'autorità regolatoria EMEA raccomanda di controllare gli enzimi epatici prima dell'inizio della terapia ed eventualmente in seguito, di volta in volta, in base al giudizio clinico. Il trattamento con TZD non deve essere intrapreso in pazienti con un innalzamento dei livelli degli enzimi epatici (ALT >2,5 volte il limite normale superiore) o con chiari segni di malattia epatica (55, 56).

Anemia

Il trattamento con PGZ e RGZ può associarsi a riduzione dose-correlata dei livelli di emoglobina ed ematocrito, congruente con un fenomeno di emodiluizione. Modificazioni simili sono state descritte in studi comparativi nei pazienti trattati con metformina, e in misura minore in pazienti trattati con sulfoniluree (54, 55).

Neoplasie

Sebbene alcuni studi nell'animale suggeriscano un ruolo dei PPAR- γ nello sviluppo del carcinoma del

colon-retto, gli studi di sicurezza (40) e i trial clinici (24, 31, 44) non hanno dimostrato un rischio cancerogeno associato al trattamento con TZD. Al contrario, vi sono indicazioni sperimentali per le quali i TZD favorirebbero la conversione della cellula neoplastica verso un fenotipo maggiormente differenziato (57).

Fratture ossee

Un aumentato rischio di fratture agli arti (mani e piedi) è stata osservata in donne trattate con RGZ nel corso dello studio ADOPT (24). Tale dato sarebbe confermato da un'indagine intermedia indipendente condotta su altri studi di intervento attualmente in corso (58, 59). Al momento attuale, sia il significato sia il possibile meccanismo di questo rischio rimangono incerti. Appare opportuno, comunque, nelle pazienti trattate con questi farmaci, sottolineare l'importanza di valutare e mantenere una buona salute ossea, in accordo con gli attuali standard di trattamento.

Messaggi chiave

- L'incidenza di specifici eventi avversi è simile tra RGZ e PGZ.
- Effetti avversi più frequenti:
 - Incremento ponderale (2-4 kg)
 - Ritenzione idrica
 - Anemia da diluizione
- Effetti avversi meno frequenti:
 - Edema
 - Disfunzione epatica: effetti simili agli altri ipoglicemizzanti orali; insufficienza cardiaca (non prescrivere in classi NYHA III-IV)
 - Fratture ossee
- L'uso combinato con altri farmaci ipoglicemizzanti si può associare a lieve ipoglicemia e può rendere necessaria una riduzione della dose di metformina, sulfonilurea o insulina.

I risultati degli studi di intervento nella pratica clinica

Gli studi di intervento suggeriscono che i TZD:

- migliorano il controllo glicemico
- hanno un effetto più duraturo, soprattutto rispetto alle sulfoniluree

- influenzano favorevolmente il profilo lipidico (soprattutto PGZ)
- migliorano la sensibilità insulinica
- si associano ad aumento di peso corporeo
- aumentano il rischio di scompenso cardiaco.

Le caratteristiche di questa classe di farmaci, la recente meta-analisi sul rischio cardiovascolare da RGZ (45) impongono un'attenta verifica del rapporto rischio:beneficio, piena consapevolezza da parte del medico e un'accurata educazione del paziente.

Queste esigenze debbono essere soddisfatte mediante opportuni percorsi educativi che forniscono al medico strumenti utili per identificare i soggetti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco, fratture ossee spontanee e, nel contempo, permettere al paziente di ricevere una chiara informazione sul rapporto rischio:beneficio del trattamento.

La superiorità di un algoritmo terapeutico rispetto a un altro per il controllo del diabete, al momento, non è dimostrata (60). Inoltre, è indispensabile ricordare che il beneficio del trattamento deriva in larga parte dalla capacità di raggiungere l'obiettivo glicemico che, indipendentemente dal farmaco impiegato, rappresenta il mezzo migliore per ridurre il rischio di comparsa e/o evoluzione delle complicanze d'organo (61).

Messaggi chiave

- Come altre forme di trattamento del diabete tipo 2, l'impiego dei TZD deve prevedere:
 - Un approccio incondizionato al raggiungimento dell'obiettivo glicemico
 - Un appropriato monitoraggio della glicemia
 - La condivisione delle scelte terapeutiche con il paziente
 - L'adozione di un approccio multidisciplinare

Differenze all'interno della classe farmacologica

Data la scarsità di studi di confronto testa-testa tra PGZ e RGZ, gli effetti sull'*outcome* di HbA_{1c} possono essere desunti in gran parte indirettamente dai risultati di trial controllati verso placebo. Sia in monoterapia sia in combinazione con altri antidiabetici orali non risultano differenze significative tra PGZ e RGZ sull'*outcome* di HbA_{1c}. Al contrario è stato osservato un diverso

effetto sul profilo lipidico (5), più favorevole per PGZ. Rimane aperto l'interrogativo se i recenti dati di un possibile aumento del rischio di infarto del miocardio in pazienti trattati con RGZ sia, qualora confermato, simile o inferiore con PGZ. La FDA sta attualmente esaminando in modo incrociato varie fonti di dati ed i risultati saranno sottoposti a un comitato di esperti. Entrambi i farmaci sono metabolizzati a livello epatico attraverso il sistema del citocromo P450. L'eliminazione è prevalentemente fecale per il PGZ e renale per il RGZ. Non sono state riportate modificazioni significative della farmacocinetica dei due farmaci o di quelli co-somministrati, quali digoxina, etinilestradiolo, glipizide, ketoconazolo, metformina, nifedipina, noretisterone, ranitidina, simvastatina, atorvastatina, fibrati, teofillina, warfarin. In volontari sani per entrambi i farmaci è stato descritto un aumento della loro concentrazione dopo somministrazione di rifampicina e gemfibrozil. In soggetti che assumono questi farmaci è consigliata la riduzione del 50% della dose di TZD (62).

Infine, il PGZ viene somministrato in un'unica somministrazione giornaliera, mentre il RGZ può essere somministrato una o due volte al giorno, entrambi indipendentemente dall'assunzione del pasto (55, 56).

Messaggi chiave

- Effetti anti-iperglicemici sovrapponibili tra PGZ e RGZ.
- Effetti sul profilo lipidico più favorevoli per il PGZ.
- Unica somministrazione giornaliera per PGZ vs unica o duplice somministrazione per RGZ.
- Dati insufficienti per determinare l'efficacia comparativa di PGZ e RGZ nei confronti delle complicanze micro- e macrovascolari.

I TZD nella farmaco-economia

Le stime di *cost-effectiveness* (confronto tra interventi finalizzati allo stesso risultato) e di *cost-utility* (confronto tra interventi finalizzati a ottenere outcome diversi) per i TZD sono poche, di durata inferiore a 5 anni e basate su modelli economici più che su stime reali.

Queste analisi dimostrano che l'introduzione di questi farmaci comporta un incremento della spesa (63).

Peraltro, quando confrontati con altre terapie correntemente impiegate nel trattamento del diabete tipo 2, sia la monoterapia con TZD sia la terapia di associazione con metformina presentano accettabili valori incrementali di *cost-effectiveness* (64).

Categorie particolari di pazienti nelle quali impiegare i TZD

Oltre al diabete tipo 2, i TZD sono stati valutati anche in altre condizioni patologiche caratterizzate da insulino-resistenza.

NAFLD

Nella definizione di epatopatia non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) viene inclusa sia la "steatosi" non progressiva che quella associata a un quadro infiammatorio (NASH) a rischio di evoluzione cirrotica (65).

Sebbene non siano del tutto note le anomalie metaboliche che favoriscono la NAFLD, è idea comune che l'insulino-resistenza sia da considerare più come causa che come effetto.

Studi pilota hanno suggerito che i TZD possono ridurre la steatosi, migliorare gli indici di funzionalità epatica e l'architettura istologica del fegato (66, 67). Fino a quando non saranno disponibili studi controllati in casistiche più numerose, le modificazioni dello stile di vita e il trattamento delle condizioni associate rimangono la strategia di scelta nel trattamento della steatoepatite (68).

Sindrome dell'ovaio policistico

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) interessa il 4% delle donne in età fertile. Tale sindrome è caratterizzata da iperandrogenismo, anovulazione, insulino-resistenza, iperinsulinemia e aumentato rischio di diabete. In queste donne PGZ e RGZ migliorano l'insulino-resistenza, la disfunzione ovarica, l'iperandrogenismo, l'irsutismo e la funzione endoteliale (69, 70).

Questi effetti sono simili a quelli ottenuti con metformina, con l'unica differenza relativa al peso corporeo che tende ad aumentare con i TZD.

Lipodistrofie

Le lipodistrofie sono un gruppo eterogeneo di sindromi caratterizzate da riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia. Le lipo-

distrofie su base genetica sono rare, mentre più frequenti sono le forme secondarie a terapia anti-retrovirale in pazienti con HIV. Dal momento che i TZD migliorano l'insulino-sensibilità e promuovono lo sviluppo adipocitario, potrebbero rappresentare un farmaco di scelta per il trattamento della lipodistrofia, specialmente se associata a diabete (71). Peraltro, i risultati clinici in questi pazienti, pur interessanti, sono ancora limitati.

I TZD nelle attuali linee guida per il trattamento del diabete

L'uso dei TZD è previsto in tutte le principali linee guida relative alla terapia del diabete tipo 2.

International Diabetes Federation

Le linee guida IDF sono state pubblicate alla fine del 2005 e consigliano l'uso dei TZD come farmaci di seconda linea e in associazione con altri antidiabetici orali. In particolare si raccomanda l'uso quando i livelli glicemici non sono a target ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) in aggiunta alla metformina come alternativa alle sulfoniluree, o

in aggiunta alla sulfonilurea o a una preesistente associazione metformina-sulfonilurea quando la metformina non è tollerata o l'obiettivo glicemico non è raggiunto. Il possibile rischio di scompenso cardiaco e la relativa conoscenza del problema da parte del paziente sono chiaramente indicate nel documento (3).

ADA/EASD

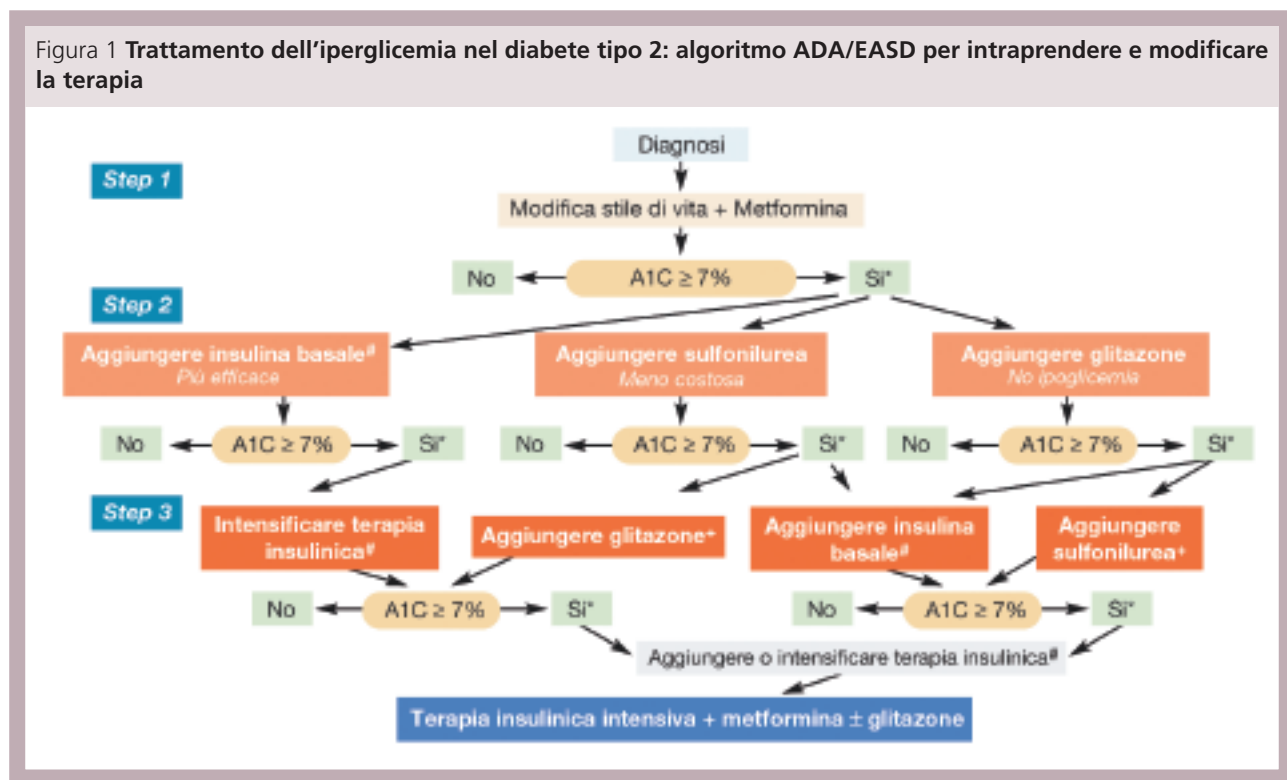
Anche nel recente documento congiunto ADA/EASD i TZD vengono raccomandati come farmaci di seconda linea, previo fallimento ($HbA_{1c} \geq 7\%$) del trattamento con metformina e modificazioni dello stile di vita. Viene sottolineato il basso rischio di ipoglicemia associato all'uso di TZD (4).

Analogamente a quanto contenuto nelle linee guida IDF, si prevede la possibilità della triplice terapia (metformina + sulfonilurea + TZD). Inoltre, si indica, laddove appropriata, l'associazione con insulina, già da tempo prevista negli Stati Uniti, di recente approvata per il PGZ anche dall'EMEA e recepita in Italia.

L'algoritmo proposto da ADA/EASD (Figura 1) offre alcuni importanti spunti di riflessione:

- importanza di obiettivi glicemici stringenti

Figura 1 **Trattamento dell'iperglicemia nel diabete tipo 2: algoritmo ADA/EASD per intraprendere e modificare la terapia**



*Controllare HbA_{1c} ogni 3 mesi fino a valori $<7\%$ e successivamente ogni 6 mesi. *Sebbene possano essere impiegati tre ipoglicemizanti orali, è preferibile iniziare e intensificare la terapia insulinica in considerazione dell'efficacia e dei costi. #Per l'aggiustamento della terapia insulinica si rimanda al testo del documento ADA/EASD. Mod. da (4).

- identificazione di una bassa soglia di HbA_{1c} per effettuare variazioni terapeutiche
- aggiunta di farmaci o passaggio ad altri regimi terapeutici se i target non vengono raggiunti in tempi brevi o mantenuti.

Le attuali linee guida attribuiscono, peraltro, poca enfasi ai possibili effetti cardioprotettivi dei TZD, probabilmente nell'attesa dei risultati degli studi di intervento tuttora in corso.

L'algoritmo terapeutico-decisionale per i TZD

Secondo le correnti indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), PGZ e RGZ sono indicati in monoterapia in pazienti con diabete tipo 2 (Tabella 3), in particolare in quelli in sovrappeso, con insufficiente compenso glicemico nonostante la prescrizione di dieta ed esercizio fisico, per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza. I TZD sono anche indicati in terapia di combinazione, in pazienti con diabete tipo 2, con insufficiente compenso glicemico durante monoterapia

con metformina o con sulfonilurea, somministrate alla dose massima tollerata; in combinazione con metformina soprattutto in pazienti in sovrappeso; in combinazione con sulfonilurea solo nei pazienti con intolleranza alla metformina o nei quali l'uso di metformina è controindicato (Figura 1). Dallo studio ADOPT è emersa un'efficacia maggiore e più persistente della monoterapia con RGZ rispetto alla monoterapia con sulfoniluree (glibenclamide) e, seppure in misura minore, con metformina (24).

I risultati di questo studio comparativo fanno ipotizzare un possibile vantaggio terapeutico, seppure non ancora dimostrato, dell'associazione dei TZD con metformina in una fase molto precoce della malattia. L'associazione con metformina è estremamente interessante dal momento che esalta la complementarità degli effetti farmacologici dei singoli farmaci, riducendo effetti collaterali come l'incremento ponderale presente con i TZD. Studi iniziali stanno valutando la possibile associazione con i farmaci incretino-mimetici (exenatide) o con gli inibitori di DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin).

Teoricamente, l'associazione potrebbe esercitare un'azione complementare su resistenza e secrezione

Tabella 3 **Indicazioni e uso dei tiazolidinedioni**

	Pioglitazone	Rosiglitazone
<i>Indicazioni</i> - monoterapia - terapia combinata	- DT2 non controllato - Metformina e/o sulfoniluree o insulina	- DT2 non controllato - Metformina e/o sulfoniluree
<i>Dosaggio (mg/die)</i>	15-45	4-8
<i>Dose massima (mg/die)</i>	45	8
<i>Frequenza di somministrazione</i>	Una volta/die	Una o due volte/die
<i>Condizioni particolari</i> - anziani - insufficienza renale - età pediatrica, adolescente - gravidanza o allattamento	- Nessun aggiustamento dose - Se di grado lieve o moderato nessun aggiustamento dose - Non raccomandato - Non deve essere usato	- Nessun aggiustamento dose - Se di grado lieve o moderato nessun aggiustamento dose - Non raccomandato - Non deve essere usato
<i>Controindicazioni</i>	- Ipersensibilità, insufficienza cardiaca (attuale o pregressa NYHA I-IV), compromissione della funzione epatica	- Ipersensibilità, insufficienza cardiaca (attuale o pregressa NYHA I-IV), compromissione della funzione epatica, terapia insulinica

Mod. da (54, 55).

insulinica oltre a fornire il vantaggio, peraltro clinicamente non dimostrato, di una doppia protezione della beta-cellula (72).

La terapia con TZD dovrebbe essere iniziata con il dosaggio più basso (PGZ 15 mg/die, RGZ 4 mg/die) per essere poi titolata fino a 45 e 8 mg/die rispettivamente. È soprattutto il paziente con spiccata insulino-resistenza e obeso o più anziano che sembra beneficiare in maggiore misura di tale trattamento (31). Seppure siano state riportate riduzioni più marcate dei livelli di HbA_{1c} in pazienti con iniziale scadente compenso glicemico (HbA_{1c} >8,5%), in tali pazienti dovrebbe essere sempre presa in considerazione anche l'opportunità di una terapia insulinica (61).

Gli episodi ipoglicemici in corso di terapia con TZD sono poco frequenti e tendono a manifestarsi in pazienti in terapia combinata con sulfoniluree (55, 56). L'uso di TZD è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota ai principi attivi o a qualunque eccipiente associato; in pazienti con scompenso cardiaco o precedenti episodi di scompenso cardiaco (NYHA classe I-IV); in quelli con compromissione della funzionalità epatica o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Come già riportato, l'associazione con insulina è ammessa solo con PGZ.

Prevenzione del diabete

Oltre all'intervento sullo stile di vita è stato dimostrato che il trattamento farmacologico può avere un ruolo importante nella prevenzione del diabete. Nei soggetti a rischio la riduzione di incidenza di diabete è quantitativamente maggiore con TZD rispetto a quanto si osserva con gli altri antidiabetici orali.

Gli studi TRIPOD e DPP con troglitazone hanno dimostrato una riduzione dei nuovi casi di diabete pari a 65% e 89%, rispetto al placebo, mentre nello studio DREAM (30, 31) il RGZ ha determinato una riduzione di incidenza del 62%.

Dalle osservazioni ottenute dopo sospensione del trattamento, si ricava che più che prevenire il diabete tali farmaci, durante il loro impiego, sarebbero in grado di impedire o ritardare la sua comparsa.

Va infine ricordato che anche in una popolazione a basso rischio cardiovascolare, come quella di quest'ultimo studio, vi è stato un eccesso, modesto ma statisticamente significativo, di scompenso cardiaco.

Messaggi chiave

- Il trattamento del diabete deve mirare al raggiungimento di livelli glicemici il più vicino possibile a quelli normali.
- La superiorità di un algoritmo terapeutico, rispetto ad altri, non è sostenuta da sostanziali evidenze.

Prevenzione del diabete tipo 2

- Studi di intervento in soggetti a rischio di diabete, hanno dimostrato che il trattamento con TZD riduce la conversione a diabete e aumenta la riconversione a normale tolleranza glucidica.
- L'effetto di prevenzione non sembra persistere dopo la sospensione del trattamento.
- I cambiamenti dello stile di vita sono egualmente efficaci, a basso rischio e più economici.

Trattamento del diabete tipo 2

- I TZD sono indicati in monoterapia o in combinazione con metformina, sulfoniluree.
- I TZD possono essere impiegati in tripla combinazione con metformina e sulfoniluree.
- L'associazione con insulina (attualmente approvata solo per PGZ) deve essere accompagnata da una più stretta sorveglianza dei potenziali eventi avversi.
- I TZD possono essere considerati in monoterapia in pazienti con intolleranza (o controindicazioni) alla metformina (vedi quelli con insufficienza renale).
- Nei soggetti obesi o in sovrappeso, l'associazione TZD/metformina dovrebbe rappresentare una scelta preferenziale, rispetto a quella con secretagoghi (sulfoniluree, glinidi)/metformina.

Bibliografia

1. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 333: 475-80, 2006.
2. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 152; 27-38, 2006.
3. Global Guideline for Type 2 Diabetes, disponibile all'indirizzo: www.idf.org.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1963-1972, 2006.
5. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351: 1106-

- 1118, 2004.
6. Murphy GJ, Holder JC. PPAR- γ agonists: Therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 21: 469-474, 2000.
 7. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 53: 409-435, 2002.
 8. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 62: 1805-1837, 2002.
 9. Spiegelman BM. PPAR- γ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 47: 507-514, 1998.
 10. Oakes ND, Camilleri S, Furler SM et al. The insulin sensitizer, BRL 49653, reduces systemic fatty acid supply and utilization and tissue lipid availability in the rat. *Metabolism* 46: 935-942, 1997.
 11. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 14: 137-145, 2003.
 12. Furnsinn C, Waldhausl W. Thiazolidinediones: Metabolic actions in vitro. *Diabetologia* 45: 1211-1223, 2003.
 13. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 44: 2210-2219, 2001.
 14. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 517-523, 2002.
 15. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 200-206, 2004.
 16. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetologia* 49: 434-441, 2006.
 17. Herz M, Johns D, Reviriego, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 25: 1074-1095, 2003.
 18. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 48: 1093-1104, 2005.
 19. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 308-315, 2001.
 20. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1349-1357, 2004.
 21. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, et al. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 56: 251-257, 2002.
 22. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 24: 710-719, 2001.
 23. Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1139-1144, 2005.
 24. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2433, 2006.
 25. Boden G, Zhang M. Recent findings concerning thiazolidinediones in the treatment of diabetes. *Drugs* 15: 243-250, 2006.
 26. Mattoo V, Eckland D, Widel M, et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: Results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel group study. *Clin Ther* 27: 554-567, 2005.
 27. Agrawal A, Sautter MC, Jones NP. Effects of rosiglitazone maleate when added to a sulfonylurea regimen in patients with type 2 diabetes mellitus and mild to moderate renal impairment: A post hoc analysis. *Clin Ther* 25: 2754-2764, 2003.
 28. 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* 283: 1695-1702, 2000.
 29. 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* 24: 1226-1232, 2001.
 30. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ online first* 2007; 334: 299.
 31. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, et al. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096-1105, 2006.
 32. Walter H, Lubben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65: 1-13, 2005.
 33. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, et al. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E871-883, 2007.
 34. Kawasaki F, Matsuda M, Kanda Y, et al. Structural and functional analysis of pancreatic islets preserved by pioglitazone in db/db mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E510-518, 2005.
 35. Irons BK, Greene RS, Mazzolini TA, et al. Implication of rosiglitazone and pioglitazone on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 26: 168-181, 2006.
 36. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28: 1547-1554, 2005.
 37. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 164: 2097-2104, 2004.
 38. Martens FMAC, Visseren FLJ, Lemay J, et al. Metabolic and additional vascular effects on thiazolidinediones. *Drugs* 62:

- 1463-1480, 2002.
39. Brown JD, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. *Circulation* 115: 518-533, 2007.
 40. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: Current Clinical Evidence. *Drugs* 63: 1373-1405, 2003.
 41. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Related Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: A randomized trial. *JAMA* 296: 2572-2581, 2006.
 42. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 101-106, 2006.
 43. Wang G, Wei J, Guan Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty. *Metabolism* 54: 590-597, 2005.
 44. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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* 366: 1279-1289, 2005.
 45. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; DOI 10.1056/NEJMoa072761.
 46. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes - An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007 Jun 5; [Epub ahead of print].
 47. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm>.
 48. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, et al. Pioglitazone: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 66: 85-109, 2006.
 49. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 62: 1805-1837, 2002.
 50. Wilson Tang WH. Do thiazolidinediones cause heart failure? A critical review. *Clev Clin J M* 73: 390-397, 2006.
 51. Hansen L, Ekstrom CT, Tabanera Y, et al. The Pro12Ala variant of the PPARG gene is a risk factor for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/alpha agonist-induced edema in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3446-3450, 2006.
 52. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinediones use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 108: 2941-2948, 2003.
 53. Rosak C, Petzoldt R, Wolf R, et al. Rosiglitazone plus metformin is effective and well tolerated in clinical practice: Results from large observational studies in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 59: 1131-1136, 2005.
 54. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-2307, 2006.
 55. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/actos/actos.htm 31/08/2006 Actos-H-285-N-30.
 56. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm 24/10/2006 Avandia EMEA-H-268-II-46 & II-47.
 57. Galli A, Mello T, Ceni E, et al. The potential of antidiabetic thiazolidinediones for anticancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 15: 1039-1049, 2006.
 58. Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: Bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3276-3278, 2006.
 59. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3349-3354, 2006.
 60. Heine RJ, Diamant M, Mbanya JC, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: The end of recurrent failure? *BMJ* 333: 1200-1004, 2006.
 61. Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al. Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract* 59: 1345-1355, 2005.
 62. Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 46: 1-12, 2007.
 63. Beale S, Bagust A, Shearer AT, et al. Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 24 (Suppl. 1): 21-34, 2006.
 64. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 355: 2477-2480, 2006.
 65. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346: 1221-1231, 2002.
 66. Ono M, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones. *Metabolism* 54: 529-532, 2005.
 67. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 38: 1008-1017, 2003.
 68. McCullough AJ. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis promising but not ready for prime time. *N Engl J Med* 355: 2361-2363, 2006.
 69. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in non-obese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 82: 893-902, 2004.
 70. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, et al. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: Insulin-independent and insulin-sensitizing effects of steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6099-6105, 2005.
 71. Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: Does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia* 50: 1127-1139, 2007.
 72. Stonehouse AH, Holcombe JH, Kendall DM. Management of Type 2 diabetes: The role of incretin mimetics. *Expert Opin Pharmacother* 7: 2095-2105, 2006.



Appendice Raccomandazioni AHA-ADA* per ridurre il rischio di scompenso cardiaco nei pazienti trattati con tiazolidinedioni

- Prima di prescrivere un TZD, raccogliere un'accurata storia clinica ed eseguire un esame obiettivo per verificare la presenza di fattori di rischio, come pregresso infarto miocardico o valvulopatie, che possono favorire lo scompenso cardiaco congestizio. Registrare la presenza di dispnea o edema.
- Valutare se sono utilizzati altri farmaci, come i vasodilatatori, capaci di causare edema. Se possibile, farmaci come gli anti-infiammatori non-steroidici dovrebbero essere sospesi.
- L'edema periferico non è una controindicazione all'uso dei TZD, ma deve essere attentamente monitorato nel corso della terapia.
- All'inizio del trattamento, i pazienti dovrebbero essere istruiti a riferire la comparsa di aumento di peso >3 kg, la comparsa di edema pretibiale, dispnea, o astenia. I pazienti dovrebbero sapere che tali effetti possono comparire dopo circa 4–8 settimane dall'inizio del trattamento.
- Nei pazienti senza cardiopatia nota, ma con uno o più fattori di rischio cardiaci, iniziare i TZD a basso dosaggio e incrementare gradualmente, ponendo speciale attenzione alla ritenzione idrica.
- I TZD possono essere impiegati con stretto controllo nei pazienti con scompenso cardiaco lieve-moderato (classe I o II NYHA). Comunque, è bene iniziare con la dose più bassa di TZD, procedendo ad aumenti gradualmente, verificando se insorge incremento ponderale (>3 kg entro pochi mesi), edema periferico, o insorgenza improvvisa di dispnea.
- I TZD devono essere evitati nei pazienti con scompenso cardiaco moderato o grave (classe III o IV NYHA).
- In presenza di ritenzione idrica durante terapia con TZD, soprattutto durante i primi mesi di trattamento, è necessaria una rivalutazione dello scompenso cardiaco mediante un ECG o ecocardiogramma ed eventuale conferma mediante la misura di BNP.
- In un paziente trattato con TZD, se insorge evidente ritenzione idrica, i TZD dovrebbero essere ridotti come dose o sospesi. L'aggiunta di ACE-inibitori in associazione o meno a un diuretico tiazidico può contribuire a ridurre l'edema.
- La terapia con TZD dovrà essere sospesa se il paziente sviluppa scompenso cardiaco. Dopo la sospensione, i sintomi da sovraccarico di volume si risolvono, in genere, velocemente mediante terapia diuretica di breve durata.

*Mod. da: *Circulation* 108: 2941–2948, 2003.