

LA TERAPIA ANTIDIABETICA ORALE CON GLITAZONI: COSA DEVE SAPERE IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE?

Focus on

GERARDO MEDEA

Area Metabolica SIMG Brescia

PERCHÉ È NECESSARIO UNO STRETTO CONTROLLO GLICEMICO NEL PAZIENTE DIABETICO

In accordo con le linee-guida correnti, lo stretto controllo glicemico mirato alla riduzione del livello di emoglobina glicata (HbA_{1c}), della glicemia a digiuno e postprandiale oltre, naturalmente, al trattamento degli altri fattori di rischio associati (ipertensione, dislipidemia e obesità), sono misure importanti per ridurre la morbilità e la mortalità in tutti i pazienti diabetici.

In effetti esistono forti evidenze che uno stretto controllo glicemico è in grado di ridurre le complicanze micro- e macrovascolari.

Per quanto riguarda le *complicanze microvascolari* il trial randomizzato United Kingdom Prospective Diabetes Study UKPDS, pubblicato nel 1998 ¹ ha dimostrato che i soggetti trattati in modo intensivo con ipoglicemizzanti orali o insulina fino ad un goal di HbA_{1c} media del 7% hanno una riduzione dell'incidenza cumulativa di complicanze microangiopatiche pari al 25% (p = 0,0099) pur a costo di un rischio maggiore di ipoglicemie.

Per quanto riguarda la relazione tra livelli di HbA_{1c} e rischio di macroangiopatie - responsabili di oltre il 50% dei decessi nei diabetici di tipo 2, una metanalisi di 10 studi osservazionali ² condotti negli ultimi due decenni, per un totale di 7.435 soggetti con diabete di tipo 2, ha confermato la presenza dell'associazione tra compen-

so glicemico e macroangiopatie, anche se meno forte di quella riscontrata con le microangiopatie: in pratica ogni aumento dell'HbA_{1c} dell'1% è associato a un aumento del Rischio Relativo di eventi cardiovascolari di 1,18 (IC 95% 1,10-1,26). Viceversa, l'UKPDS 35 ³, ha dimostrato che per ogni abbassamento dell'emoglobina glicata dell'1% si riduce del 16% il rischio relativo di infarto del miocardio e del 12% di ictus.

Per quanto riguarda, infine, il ruolo dell'iperglicemia postprandiale: vi sono diversi studi ⁴ condotti su campioni della popolazione generale che hanno segnalato come la glicemia dopo curva da carico (OGTT) sia un predittore cardiovascolare più forte della glicemia a digiuno.

In sintesi, per ridurre il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari è necessario trattare l'iperglicemia a digiuno e postprandiale precocemente e fino al raggiungimento (il più rapidamente possibile) degli obiettivi glicemici previsti dalle Linee Guida (Tab. I).

A tal proposito, bisogna ricordare che:

- lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del rischio di ipoglicemia;
- la terapia comporta un aumento del peso corporeo, più evidente con la terapia insulinica che con la terapia orale;
- l'adesione alla terapia è troppo spesso scarsa poiché numerosi pazienti continuano il trattamento in corso nonostante un inadeguato controllo glicemico, una

Tabella I
Obiettivi clinici per la HbA_{1c} e la glicemia ⁷⁻¹².

SOCIETÀ PROPONENTE	HbA _{1c} (%)	GLICEMIA A DIGIUNO (MG/DL)	GLICEMIA POSTPRANDIALE (MG/DL)
IDF ⁷	6,5 (meno se possibile)	< 110	< 145
ADA ⁸	7	90 - 130	< 180
NICE ⁹	6,5 - 7,5		
AACE ¹⁰	6,5	< 110	< 140
Canadian Diabetes Association ¹¹	7	72 - 126	90 - 180
Veteran Administration ¹²	< 7 per i pazienti con lievi o assenti complicanze microvascolari, privi di malattie gravi e con una ragionevole aspettativa di vita; < 9% in tutti per evitare i sintomi dell'iperglicemia		

Tabella II
Standard italiani per la cura del diabete mellito ¹³
 (<http://www.diabeteitalia.it/>: raccomandazioni per il controllo glicemico).

- Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze croniche. **(Livello di prova I, forza della raccomandazione A).**
- In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione C).**
- In presenza di sovrappeso (BMI > 25 kg/m²) il farmaco di prima scelta è la metformina. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione B).**
- Secretagoghi, metformina, glitazonici, insulina sono parimenti efficaci nel ridurre l'emoglobina glicosilata **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).**
- In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è indispensabile associare due più farmaci ipoglicemizzanti orali. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).**
- Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è indispensabile iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).**
- Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).**

pratica che contribuisce allo sviluppo delle complicanze dopo alcuni anni;

- la politerapia è spesso inevitabile. Nell'UKPDS, dopo tre anni di follow-up circa la metà dei pazienti aveva bisogno di un secondo farmaco per il controllo della glicemia e, dopo 9 anni, il 75% dei pazienti con HbA_{1c} pari a 7% era in politerapia ^{5 6}.

Nella Tabella II sono riportate le raccomandazioni (e relativi livelli di evidenza) per il controllo glicemico contenute negli standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2.

COME TRATTARE L'IPERGLICEMIA NEL PAZIENTE DIABETICO TIPO 2

Un gruppo di esperti insieme all'*American Diabetes Association* (ADA) e all'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) ha messo a punto un Documento di Consenso da impiegare come guida nella scelta del trattamento più adeguato dell'iperglicemia nei pazienti con diabete tipo 2 (Fig. 1) ¹⁴.

Il documento rappresenta un utile strumento per orientarsi nella complessità del trattamento del diabete.

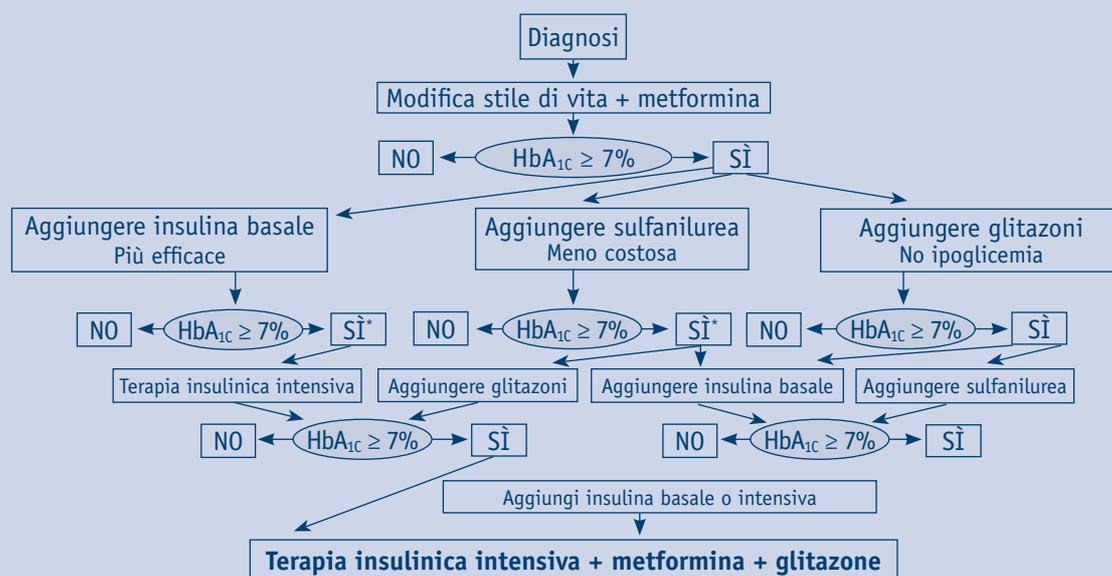


Figura 1

Tattamento dell'iperglicemia nel diabete tipo 2: un algoritmo di consenso per iniziare e modificare la terapia. Documento di Consenso ADA/EASD.

Come si vede la metformina rappresenta (insieme allo stile di vita) il primo step della terapia farmacologica per tutti i pazienti diabetici, mentre i tiazolidinedioni (TZD), le sulfaniluree e l'insulina vengono indicati come farmaci di seconda scelta. Nel terzo step dell'algoritmo si raccomanda di iniziare o intensificare la terapia insulinica basale. È doveroso tuttavia sottolineare che si tratta di un'opinione di esperti e che il percorso non fa parte di nessuna linea guida ufficiale.

La metformina agisce attraverso un doppio meccanismo in quanto aumenta l'utilizzazione periferica del glucosio e ne diminuisce la produzione epatica; è particolarmente indicata nei pazienti obesi; ha un'efficacia intermedia nel ridurre la glicemia a digiuno, mentre ha una miglior azione sulla glicemia postprandiale; è stata, infine, dimostrata la sua capacità di ridurre la mortalità totale e quella legata al diabete.

I TIAZOLINEDIONI: COME FUNZIONANO E CON QUALE EFFICACIA

I TZD (pioglitazone e rosiglitazone) sono ligandi ad alta affinità dei recettori nucleari denominati PPAR γ , presenti in cuore, cellule muscolari lisce, monociti, milza, rene, fegato, intestino, surrene e muscolo scheletrico. L'attivazione dei PPAR γ da parte dei TZD determina un aumento della sensibilità insulinica periferica, epatica e adipocitaria¹⁵. I TZD promuovono la differenziazione degli adipociti, con produzione di un maggior numero di adipociti di ridotte dimensioni, caratterizzati da una maggiore insulino-sensibilità, e conseguente ridotta produzione di acidi grassi liberi (FFA), TNF- α e leptina.

I TZD sono in grado di ridurre l'insulino-resistenza e l'iperglicemia (in media dello 0,5-1,4%) quando impiegati in monoterapia¹⁴.

La potenza dell'azione ipoglicemizzante è sovrapponibile a quella degli antidiabetici tradizionali. A differenza delle sulfaniluree l'effetto pieno di riduzione della glicemia compare dopo 2-3 mesi, ma si mantiene a lungo nel tempo¹⁶.

Oltre ad abbassare la glicemia, questi farmaci esercitano, inoltre, degli effetti benefici su parametri cardiovascolari, come il profilo lipidico, la pressione arteriosa, i biomarker flogistici, la funzione endoteliale e lo status fibrinolitico^{17 18}.

In particolare il pioglitazone ha un'azione specifica sulla dislipidemia diabetica poiché aumenta il C-HDL e diminuisce i trigliceridi¹⁹.

In uno studio è stato confrontato questo specifico effetto del pioglitazone rispetto al rosiglitazone²⁰.

Una piccola coorte di 98 pazienti è stata randomizzata in due gruppi con i due diversi trattamenti. Dopo 12 mesi di follow-up il gruppo trattato con pioglitazone e metformina ha presentato riduzioni statisticamente significative ($p < 0,05$) del C-HDL, dei trigliceridi, del C-LDL e della lipoproteina A rispetto al gruppo trattato con metformina e rosiglitazone.

Lo studio PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) ha verificato, inoltre, gli effetti del pioglitazone sulla morbilità macrovascolare e la mortalità nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio²¹. L'endpoint primario composito era rappresentato da mortalità generale, infarto miocardico non-fatale (compreso infarto miocardico silente), ictus, sindrome coronarica acuta, intervento endovascolare o chirurgico a livello coronarico o delle arterie delle gambe, ed amputazione sopra la caviglia. Dopo un periodo medio di osservazione di 34,5 mesi nel gruppo trattato con pioglitazone rispetto al placebo si è verificata una riduzione non significativa dell'endpoint primario del 10% (572 vs. 514 eventi). Mentre l'endpoint secondario composto da soli eventi *hard* (mortalità generale, infarto miocardico non-fatale e ictus) si riduceva del 16% ($p = 0,0273$). Inoltre, il trattamento aggiuntivo con pioglitazone (approvato dall'EMA anche per l'uso in associazione ad insulina), ha ridotto del 50% il rischio di un passaggio all'uso permanente di insulina.

In due analisi *post hoc* dello studio Pro-Active si è dimostrato, inoltre, che nel sottogruppo dei pazienti infartuati, il pioglitazone ha ridotto il rischio di un secondo infarto del 28% ($p = 0,045$) e il rischio di sindrome coronarica acuta del 37% ($p = 0,035$)²², mentre nei pazienti con pregresso ictus, ha ridotto il rischio di ricomparsa di ictus fatale e non fatale del 47% ($p = 0,009$)²³.

QUANDO E COME UTILIZZARE I TZD

I TZD vanno, pertanto, utilizzati come farmaci di seconda linea in associazione alla metformina se il paziente non è ben compensato ($HbA_{1c} > 7\%$), soprattutto in soggetti obesi (specie se con obesità addominale vale a dire con circonferenza addominale > 102 cm M - > 88 cm F) e se si deve intervenire sulla glicemia a digiuno (piuttosto che postprandiale). L'uso del pioglitazone è, inoltre, particolarmente raccomandato nei pazienti con dislipidemia a prevalente ipertrigliceridemia e bassi valori di HDL colesterolo.

I dosaggi consigliati iniziali e massimi (aumentare gradualmente) sono rispettivamente di 4-8 mg per il rosiglitazone (in commercio esistono cpr da 4 e 8 mg) e di 15-45 mg per il pioglitazone (in commercio esistono cpr da 15 e 30 mg).

LA SICUREZZA D'USO DEI TZD

L'uso dei TZD è associato ad un incremento del peso corporeo, riscontrabile in pressoché tutti i pazienti, legato in parte ad espansione del volume plasmatico e ritenzione idrica (che può indurre edema periferico), in parte ad una positiva redistribuzione del grasso dal distretto viscerale a quello sottocutaneo. La frequenza con cui l'edema si manifesta è riportata fra il 4 ed il 6%. Nello studio PROactive, l'edema periferico si è manifestato nel 21,6% dei soggetti trattati rispetto al 13% dei soggetti di controllo. L'aumento di peso corporeo e

Tabella III
Raccomandazioni ADA e AHA circa l'inizio di una terapia con glitazoni
nei pazienti cardiopatici o a rischio di sviluppare edema ²⁷.

PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO CON TZD:

- accertarsi che il paziente abbia o meno una cardiopatia sottostante (es. precedente infarto del miocardio o altre coronaropatie, precedenti episodi di scompenso, o significative patologie della valvola aortica o mitrale);
- indagare se il paziente stia assumendo farmaci che possono causare ritenzione di liquidi (es. vasodilatatori, FANS) o edema pretibiale (es. Ca⁺⁺-antagonisti);
- valutare la patogenesi dell'edema che può essere già presente per essere sicuri che la condizione di scompenso sia antecedente all'inizio della terapia con TZD. La presenza di edema, non causato dallo scompenso, non è una controindicazione all'uso di TZD. Comunque, se presente, il grado di edema dovrebbe essere monitorato con cura durante la somministrazione di TZD;
- determinare se il paziente presenti dispnea, soprattutto sotto sforzo, che potrebbe essere dovuta a cause cardiache o meno (es. asma, patologia polmonare cronica ostruttiva, obesità) in modo da stabilire il quadro clinico iniziale. I pazienti con questi sintomi dovrebbero essere monitorati con cura, soprattutto nei primi tre mesi di terapia;
- rivedere l'ECG più recente, se indicato. L'ECG potrebbe mostrare un infarto miocardico clinicamente silente o un'ipertrofia ventricolare sinistra, due condizioni che sono fattori di rischio per lo scompenso cardiaco congestizio;
- istruire il paziente prima di iniziare la terapia con TZD affinché riporti ogni nuovo segno o sintomo manifestatosi durante il trattamento, come aumento di peso corporeo superiore a 3 kg, edema pretibiale (soprattutto se ad insorgenza acuta e con un incremento rapidamente progressivo), dispnea o astenia in assenza di una causa apparente.

Tabella IV
Raccomandazioni ADA e AHA circa il monitoraggio della terapia con glitazoni.

- Una volta iniziato il trattamento con TZD, i pazienti dovrebbero essere addestrati a valutare il guadagno di peso o la presenza di edema pretibiale. Se si sviluppa edema, soprattutto nei primi mesi di terapia, il medico dovrebbe sospettare la presenza dello scompenso. Sintomi suggestivi di scompenso cardiaco congestizio sono: ortopnea, dispnea parossistica notturna, tosse inspiegata o astenia, edema pretibiale. Dovrebbe essere eseguito un esame obiettivo per valutare la presenza dei segni di scompenso (es. distensione delle giugulari, ritmo di galoppo S3, rantoli polmonari). L'edema pretibiale, associato con ognuno di questi sintomi o segni, potrebbe essere una manifestazione dello scompenso anche in assenza di una preesistente storia di cardiopatia. Anche in assenza di una patologia cardiaca preesistente, dovrebbe essere effettuata una valutazione cardiaca non invasiva che includa ECG ed ecocardiogramma, in modo da rilevare cambiamenti nella funzionalità cardiaca durante il trattamento con TZD.
- Se si verifica l'edema e lo scompenso non è presente durante la terapia con TZD, dovrebbero essere ricercate altre cause prima di attribuirne l'insorgenza al farmaco. Per esempio, potrebbero essere responsabili altri farmaci capaci di causare edema pretibiale ed insufficienza venosa. La presenza di edema con una precedente proteinuria potrebbe indicare una sindrome nefrosica. Si possono prescrivere dei diuretici o, qualora il paziente li assumesse già come antiipertensivi, se ne potrebbe aumentare il dosaggio, sebbene l'efficacia dei diuretici nell'edema TZD-correlato potrebbe essere variabile. Diversi studi hanno suggerito che l'aggiunta di un ACE-inibitore (da solo o in associazione con un diuretico tiazidico) potrebbe ridurre l'edema correlato ai calcio-antagonisti diidropiridinici. Per estensione, poiché un edema da vasodilatazione si può verificare anche con i TZD, si potrebbe attuare la stessa strategia, accompagnata dalla riduzione del dosaggio del TZD o dalla sua sostituzione con un altro farmaco ipoglicemizzante.
- In caso di diagnosi ex novo di scompenso cardiaco congestizio, anche in assenza di una precedente disfunzione del ventricolo sinistro, l'impiego di TZD dovrebbe essere riconsiderato. Un cambiamento di dosaggio o un'interruzione temporanea o definitiva sono delle ovvie opzioni, ma nessuna di queste è ideale per tutti i pazienti. La terapia dello scompenso cardiaco congestizio dovrebbe essere iniziata in accordo con le linee guida vigenti. In assenza di una disfunzione sistolica, sono sufficienti solo i diuretici, come la furosemide. La durata della terapia diuretica è variabile, poiché dipende dal miglioramento delle condizioni del paziente e dalla scomparsa della ritenzione di liquidi in seguito alla sospensione dei TZD.
- Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra accertata che hanno sviluppato un'insufficienza cardiaca congestizia durante il trattamento con TZD, il farmaco dovrebbe essere sospeso e dovrebbe essere presa in considerazione una terapia con diuretici, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina, β-bloccanti e digossina, secondo la severità delle condizioni del paziente ed in base alle linee guida esistenti per lo scompenso.

la ritenzione idrica sono stati associati ad una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con TZD in associazione con insulina.

Nello studio PROactive per esempio i casi di scompenso cardiaco sono stati superiori nel gruppo trattato (10,8%) rispetto al gruppo di controllo (7,5%), ma la mortalità per scompenso cardiaco era sovrapponibile nei due gruppi (0,96% vs. 0,84%). Altri studi hanno evidenziato un minor rischio di scompenso cardiaco in pazienti trattati con TZD ²⁴.

Una recente analisi ha mostrato una ridotta mortalità in pazienti trattati con TZD e con una storia pregressa di insufficienza cardiaca, pur in presenza di un tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco lievemente superiore ²⁵.

Anche alla luce di questi dati che l'American Diabetes Association e l'American Heart Association hanno organizzato un gruppo di lavoro per valutare l'uso di TZD nei pazienti con preesistente patologia cardiaca ed in quelli che sviluppano edema o un aumento di peso inaspettato in corso di terapia con TZD. Questo gruppo di lavoro ha elaborato un rapporto contenente le raccomandazioni per iniziare una terapia con glitazoni e per il monitoraggio del paziente, elencate sinteticamente nelle Tabelle III e IV ²⁶.

Bibliografia

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. Ann Intern Med 2004;141:421-31.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;321:405-12.
- de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, et al. *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. Diabetologia 1999;42:926-31.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-12.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *UKPDS 28: a randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea treated type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;2:87-92.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for Type 2 diabetes*. International Diabetes Federation 2005. www.idf.org
- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-006*. Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S4-42.
- McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A, et al. *The Royal College of General Practitioners Diabetes UK, The Royal College of Physicians, The Royal College of Nursing. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose*. 2005. http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf.
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus. *The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management—2002 Update Endocrin*. Partice 2002;8(Suppl. 1):40-82.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. Canadian Journal of Diabetes 2003;27(Suppl 2): S113-S116.
- Va/dod clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus (dm) in primary care. *Guideline Summary*. <http://www.oqp.med.va.gov/cpg/cpg.htm>; <http://www.qmo.amedd.army.mil/>
- <http://www.diabeteitalia.it/>.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, 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 2005;28:1547-54.
- Yki-Jarvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
- TAN MH. *Comparison of Pioglitazone and Gliclazide in Sustaining Glycemic Control Over 2 Years in Patients With Type 2 Diabetes*. Diabetes Care 2005;28:544-50.
- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R. *Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones*. Ann Intern Med 2001;134:61-71.
- Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. *Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. Circulation 2002;106:679-84.
- Charbonnel B, Scherthner G, Brunetti P, Matthews D R, Urquhart R, Tan MH, 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 2005;48:1093-104.
- Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, et al. *Cicero MD Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome*. J Clin Pharm Ther 2006;31:375-83.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. *The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. Results from the PROactive (PROactive 05) Study*. JACC 2007;49:1772-80.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthner G, Pirags V, Kupfer S, et al. *Effects of Pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke. Results from PROactive*. Stroke 2007;38:865-73.
- Tang WH, Francio GS, Hoogwerf BJ, Young JB. *Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure*. J Am Col Cardiol 2003;41:1394.
- Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. *Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study*. Circulation 2005;111:583.
- <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/040229-05.asp> autrice Maria Antonietta Catania, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina, 2007)
- Nesto RW, et al. *Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure*. Diabetes Care 2004;27:256-63.