

Katarzyna Nabrdalik, Edyta Cichońska, Joanna Żywiec,
Artur Chodkowski, Janusz Gumprecht

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny

Pioglitazon w terapii cukrzycy typu 2

Pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes

STRESZCZENIE

Od lipca 2012 roku na polskim rynku zarejestrowano i dopuszczono do obrotu pioglitazon, który jest dostępny w sprzedaży od listopada 2013 roku. Jest to lek z grupy tiazolidinedionów, który należy do tzw. uwrażliwiający insuliny. Pioglitazon może być stosowany w monoterapii, jak również efektywnie dodany jako drugi lub trzeci lek u chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie uzyskali indywidualnego celu terapii mimo stosowania metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce bądź metforminy w skojarzeniu z innym lekiem doustnym lub inkretynomimetykiem, a także może być dołączony do insulinoterapii. Korzystnie wpływając na czynniki sercowo-naczyniowe, istotnie zmniejsza ryzyko powikłań makronaczyniowych i wykazuje właściwości nefroprotektoryjne. Skutków ubocznych stosowania leku można uniknąć, jeśli dobór pacjentów będzie odpowiedni. (Diabet. Klin. 2014; 3, 4: 176–180)

Słowa kluczowe: pioglitazon, ryzyko sercowo-naczyniowe, nefroprotekcja

ABSTRACT

Pioglitazon is available on polish market since November 2013 after registration and admission to trading in July 2012. This medicine is a thiazolidinedione

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Nabrdalik
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze
e-mail: knabrdalik@sum.edu.pl
Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 4, 176–180
Copyright © 2014 Via Medica
Nadesłano: 10.07.2014 Przyjęto do druku: 8.08.2014

belonging to a group of drugs called insulin sensitizers. Pioglitazon may be started as monotherapy or added as a second or third drug in patients who did not meet the therapy goals even though treated with metformin or metformin combined with other oral antidiabetic drugs or incretinomimetics as well as it can be added to insulin therapy. Pioglitazon is thought to have a good influence of cardiovascular risk factors that is why it lowers cardiovascular risk as well as it has renoprotective properties. Pioglitazon's side effects can be avoided when prescribed with caution. (Diabet. Klin. 2014; 3, 4: 176–180)

Key words: pioglitazone, cardiovascular risk, renoprotection

Wstęp

Tak zwany zespół metaboliczny lub zespół insulinooporności charakteryzuje się obecnością wielu zaburzeń, które stanowią czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; należą do nich cukrzyca typu 2, otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia [1]. Insulinooporność leży u podstaw wielu schorzeń, w tym cukrzycy typu 2, której rozwój rozpoczyna się często od otyłości, zwłaszcza o charakterze trzewnym. U wielu pacjentów z insulinoopornością nie stwierdza się hiperglikemii, ponieważ dochodzi u nich do kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny. Gdy dołącza się postępująca dysfunkcja komórek beta trzustki, pojawia się hiperglikemia.

Głównym celem leczenia cukrzycy typu 2 pozostaje dążenie do normoglikemii, a biorąc pod uwagę patomechanizm rozwoju choroby, w centrum zainteresowania znajdują się aktualnie leki zmniejszające insu-

linooporność, czyli poprawiające wrażliwość komórek docelowych na insulinę, tzw. uwrażliwaczy insuliny. Spośród leków charakteryzujących się wyżej wymienionym sposobem działania, stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, poza metforminą, zalecaną jako lek pierwszego wyboru, dodatkowo od końca listopada 2013 roku można stosować w Polsce pochodną tiazolidinedionów (tzw. glitazonów) — pioglitazon.

Tiazolidinediony działają poprzez aktywację jądrowego receptora aktywowanego proliferatorem peroksyosomów typu gamma (PPAR γ , *peroxisome proliferator activated receptor*). PPAR γ to receptor znajdujący się głównie w obrębie tkanki tłuszczowej, ale jest także obecny w obrębie mięśni, jelita grubego, komórek beta trzustki, wątroby, śródbłonna, płuc, serca i układu moczowego [2].

Pioglitazon wpływa na poprawę wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę, kontrolę glikemii, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego, a także redukuje albuminurię u chorych na cukrzycę typu 2. Zmniejszenie glikemii, zarówno na czczo, jak i poposiłkowej, zachodzi głównie dzięki redukcji wątrobowej i obwodowej (mięśnie) oporności na insulinę [3]. Na podstawie wyników dużego randomizowanego badania klinicznego wykazano, że pioglitazon, podobnie jak metformina, prowadzi do zmniejszenia wartości hemoglobiny glikowanej (HbA $_1c$) o 1,5% [4]. W odniesieniu do terapii skojarzonej pioglitazonu z lekami doustnymi i insuliną efektywność jest podobna (redukcja HbA $_1c$ o 0,5–1,5%) [5]. Ponadto pioglitazon okazał się skuteczny nie tylko w leczeniu cukrzycy typu 2, lecz także w zapobieganiu jej rozwojowi, co udowodniono w badaniu ACT NOW, w którym stosowanie pioglitazonu wiązało się z 70-procentową redukcją ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [6].

Pioglitazon — wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe

Uważa się, że redukcja oporności na insulinę i poprawa kontroli glikemii jest efektem klasy tiazolidinedionów, natomiast sugeruje się, że różnice między poszczególnymi glitazonami w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego są konsekwencją odmiennego wpływu na poszczególne frakcje lipidowe [7, 8]. Pioglitazon przyczynia się do zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*), redukcji hipertriglicerydemii na czczo i stężenia kwasów tłuszczowych na czczo, korzystnie wpływa na wartość cholesterolu nie-HDL oraz na wielkość cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), podczas gdy rosiglitazon wpływa jedynie na poprawę w zakresie wartości HDL [7, 9]. Ponadto pioglitazon nie wpływa na stężenie cholesterolu całkowitego i LDL, natomiast

rosiglitazon prowadzi do podwyższenia ich stężeń w surowicy krwi [7].

Tiazolidinediony powodują niewielką, ale stałą redukcję wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, która w przypadku pioglitazonu wynosi 3–5 mm Hg, co stwierdzono w okresie 12-miesięcznej obserwacji [10]. Tiazolidinediony wykazują ochronne właściwości w odniesieniu do różnych markerów miażdżycy i surogatów choroby niedokrwiennej serca. Leki te modulują stężenie czynników prozapalnych wśród chorych na cukrzycę typu 2, w tym stężenie białka C-reaktywnego, interleukiny 6, CD40L, chemotaktycznego białka monocytów typu 1 oraz metaloproteinazy 9, a także zwiększają stężenie działającej ochronnie na naczyń adiponektyny. Klinicznym efektem powyższych zmian jest poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego, redukcja grubości kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej, a także zmniejszenie zwężenia naczyń wieńcowych po implantacji stentu u pacjentów leczonych tiazolidinedionami [11].

W dużym, prospektywnym, randomizowanym, przeprowadzonym za pomocą metody podwójnie ślepej próby badaniu o akronimie PROactive, dotyczącym prewencji wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych, oceniano wpływ pioglitazonu w dawce 45 mg/dobę na wystąpienie powikłań makronaczyniowych w grupie ponad 5000 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobami sercowo-naczyniowymi [12]. Dołączenie pioglitazonu lub placebo miało na celu zoptymalizowanie dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego. Wyniki badania wykazały jedynie nieistotną (10%) redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego, który obejmował śmiertelność ogólną, zawał serca niezakończony zgonem, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, dużą amputację kończyny dolnej, rewaskularyzację naczyń wieńcowych lub kończyn dolnych. Natomiast w przypadku złożonego punktu końcowego, który obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem, uzyskano istotną redukcję zdarzeń w grupie leczonej pioglitazonem w ciągu 3-letniej obserwacji. Ponadto w grupie osób z zawałem serca w wywiadzie, leczenie pioglitazonem wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kolejnego zawału serca o 28% oraz ostrego zespołu wieńcowego o 38% [12]. Podobnie u chorych z wywiadem udaru mózgu, stosowanie pioglitazonu korelowało z redukcją ryzyka wystąpienia kolejnego udaru o 48% [13]. Kolejne dwa duże randomizowane badania o akronimach CHICAGO (*the Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone Study*) oraz PERISCOPE (*the Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation Study*),

oceniające wpływ pioglitazonu na progresję zmian miażdżycowych, potwierdziły jego korzystne działanie [14, 15].

Pioglitazon — wpływ nefroprotekcyny

Wiadomo, że ścisła kontrola glikemii prowadzi do redukcji wydalania albumin z moczem, których podwyższone wydalanie jest markerem nie tylko progresji choroby nerek, lecz także choroby sercowo-naczyniowej [16–18]. Ponadto wyniki badań wskazują, że oporność na insulinę lub hiperinsulinemia odgrywają dodatkową rolę w rozwoju nefropatii wśród chorych na cukrzycę typu 2 [19]. Ohtomo i wsp. [20] wykazali w badaniu na modelu zwierzęcym, że pioglitazon w porównaniu z insuliną charakteryzuje się lepszymi właściwościami nefroprotekcijnymi. Autorzy ci sugerują, że wyniki badań prawdopodobnie mogą być ekstrapolowane na ludzi, gdyż są zgodne z rezultatami badań klinicznych wcześniej przeprowadzonych na ludziach [20]. Pierwsze badanie na ludziach chorujących na cukrzycę typu 2 obciążonych mikroalbuminurią, w którym zastosowano pioglitazon, przeprowadzili Nakamura i wsp. [21]. Porównali oni efekt tego leku z glibenklamidem i woglibozą. Po 3 miesiącach terapii wszystkie 3 leki przyczyniły się do podobnej redukcji HbA_{1c}, ale tylko pioglitazon spowodował istotne zmniejszenie występowania mikroalbuminurii (redukcja o 70%) [21]. Podobne wyniki korzystnego wpływu pioglitazonu na redukcję występowania albuminurii wykazano w większych randomizowanych badaniach [4, 22–24]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Brunelli i wsp. [25] wśród chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metodą dializoterapii z powodu schyłkowej niewydolności nerek stwierdzono istotną redukcję ryzyka śmiertelności ogólnej (o 35%) wśród pacjentów stosujących pochodne tiazolidinedionów. Redukcja ryzyka była jeszcze większa u osób, które przyjmowały tiazolidinediony bez połączenia z insuliną (o 47%), natomiast nie zaobserwowano efektu protekcyjnego u chorych, którzy stosowali jednocześnie insulinoterapię [25].

Mechanizm, za pomocą którego tiazolidinediony zmniejszają mikroalbuminurię i uszkodzenie nerek, nie są do końca wyjaśnione. Uważa się, że rolę w tym aspekcie odgrywa ich wpływ na redukcję glikemii i insulinemii oraz wartości ciśnienia tętniczego. Ponadto rozważa się korzystne działanie na ekspresję transformującego czynnika wzrostu beta. Mimo pozytywnych efektów stosowania leku u osób z cukrzycową chorobą nerek oraz schyłkową niewydolnością nerek, preparat ten powinien być stosowany ostrożnie w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. i 5. ze względu na ryzyko retencji płynów i sodu oraz wystąpienia niewydolności sercowo-naczyniowej [3].

Pioglitazon a hipoglikemia

Zastosowanie pioglitazonu, w przeciwieństwie do insuliny, pochodnych sulfonilomocznika czy glinidów, nie wiąże się *per se* z podwyższonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, co jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, dla których wystąpienie hipoglikemii może być istotnym czynnikiem ryzyka podwyższonej śmiertelności w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii [26]. W badaniu amerykańskich weteranów wykazano, że wystąpienie hipoglikemii wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [27]. Dlatego też u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wskazane byłoby stosowanie połączenia pioglitazonu z innymi lekami niezwiększającymi ryzyka hipoglikemii (takimi jak metformina, inhibitory DPP 4, agoniści GLP-1, inhibitory SGLT2) [3].

Pioglitazon — działania niepożądane

Zastosowanie pioglitazonu jest ograniczone występowaniem takich działań, jak: przyrost masy ciała, niewydolność serca, złamania kości, cukrzycowy obrzęk płamki i ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego.

Przyrost masy ciała i obrzęki obwodowe

W badaniu PROactive przyrost masy ciała wynosił średnio 3,6 kg, ale — co interesujące — to właśnie wymieniony przyrost masy ciała, a nie jej ubytek wiązał się z lepszą przeżywalnością pacjentów leczonych pioglitazonem, co stwierdzono na podstawie analizy *post hoc* [28, 29]. Obrzęki obwodowe występują u około 5% pacjentów leczonych pioglitazonem w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami doustnymi oraz u około 10% osób leczonych pochodnymi tiazolidinedionów w skojarzeniu z insuliną [3]. W badaniu PROactive 5,7% chorych stosujących pioglitazon i 4,1% otrzymujących placebo wymagało hospitalizacji z powodu niewydolności sercowo-naczyniowej, jednak śmiertelność z tego powodu była podobna w obu grupach i wynosiła odpowiednio 0,96% oraz 0,84%. Istotnie mniejsza liczba pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z osobami stosującymi placebo, u których wystąpiła ciężka niewydolność sercowo-naczyniowa, charakteryzowała się wystąpieniem złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca lub udar mózgu (7,2% vs. 34,9%; $p = 0,025$) [30]. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem występowania zarówno obrzęków, jak i niewydolności sercowo-naczyniowej jest retencja płynów i przeciążenie objętościowe serca [31]. Pioglitazon zmniejsza wydalanie sodu z moczem oraz zwiększa osoczwowe stężenie reniny i aldosteronu, zwiększając przepuszczalność naczyń, co może się przyczyniać do powstania obrzęków obwodowych [3].

Złamania kości

Stosowanie tiazolidinedionów zwiększa ryzyko złamań kości, szczególnie wśród starszych kobiet, ale ryzyko złamań nie jest większe niż w przypadku innych powszechnie stosowanych klas leków. Częstsze złamania dotyczą głównie dystalnych części kończyn górnych i dolnych, choć istnieją też dane sugerujące zwiększone ryzyko złamań biodra [32, 33]. Odsetek złamań kości w analizie *post hoc* badania PROactive wynosił 5,1% w grupie kobiet przyjmujących pioglitazon i 2,5% w grupie kobiet otrzymujących placebo [31]. Nie zaobserwowano zwiększonej częstości złamań kości u mężczyzn [34]. Mechanizm leżący u podłoża częstszego występowania złamań kości wśród osób stosujących tiazolidinediony nie jest znany, choć postuluje się, że wiąże się on z zaburzeniami dotyczącymi kościotworzenia i kościogubienia, gdyż tiazolidinediony wpływają na różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych, prowadząc do zwiększonej adipogenezy i zwiększonej produkcji osteoblastów [35]. Aktualnie nie istnieją zalecenia dotyczące ograniczenia stosowania tiazolidinedionów z powodu ryzyka złamań kości, ale wydaje się istotnym przeprowadzenie oceny gęstości kości u pacjentek stosujących terapię tiazolidinedionami zalecenie ograniczenia stosowania tej grupy leków u chorych z obniżoną gęstością mineralną kości [3].

Cukrzycowy obrzęk płamki

Na podstawie niedawno przeprowadzonego dużego, retrospektywnego badania kohortowego wykazano, że stosowanie pioglitazonu i rosiglitazonu wiąże się ze podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycowego obrzęku płamki zarówno w okresie obserwacji rocznej, jak i 10-letniej [36]. Mechanizmem odpowiedzialnym za występowanie tego objawu ubocznego może być zwiększona retencja płynów. Postępowanie powinno obejmować rutynową kontrolę okulistyczną zgodnie ze standardem postępowania w cukrzycy, a w przypadku wystąpienia pogorszenia ostrości widzenia zgłoszenie się do okulisty i zaprzestanie stosowania tiazolidinedionu, gdy zostanie stwierdzony cukrzycowy obrzęk płamki [3].

Rak pęcherza moczowego

Obserwacje pochodzące z badania PROactive wzbudziły niepokój w odniesieniu do częstszego występowania raka pęcherza moczowego u pacjentów leczonych pioglitazonem (14 osób, tj. 0,5%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (0,2%, tj. 6 osób) [28]. Wobec powyższego w 2003 roku *Food and Drug Administration* (FDA) zażądała przeprowadzenia 10-letniego badania obserwacyjnego. Po 2 latach obserwacji

wykazano zwiększoną częstość występowania raka pęcherza moczowego u osób leczonych pioglitazonem ($p = 0,03$), jednak analizy przeprowadzone po 5 i po 8 latach obserwacji nie potwierdziły wcześniejszych obaw [37, 38]. W lipcu 2011 roku *European Medicines Agency*, po przeanalizowaniu danych z badań francuskich dostarczonych kilka miesięcy wcześniej, zaleciła unikanie pioglitazonu u osób chorujących na raka pęcherza moczowego, ale nie zaleciła wycofania leku z rynku farmaceutycznego Europy, pozostając tym samym w zgodzie z zaleceniami FDA [39, 40]. Należy przeprowadzić kolejne badania prospektywne, które jednoznacznie wyjaśnią, czy częstsze występowanie raka pęcherza moczowego faktycznie jest związane przyczynowo ze stosowaniem pioglitazonu, czy tylko jest związane z częstszą wykrywalnością schorzenia z powodu bardziej dokładnej obserwacji i diagnostyki chorych poddawanych badaniom oceny bezpieczeństwa leku, mimo braku przyczynowego związku z przyjmowaniem tego preparatu. Nawet jeśli stosowanie pioglitazonu wiąże się z częstszym ryzykiem występowania raka pęcherza moczowego, to całkowite ryzyko jest niskie, a korzyści wynikające z przyjmowania leku przewyższają potencjalne ryzyko. Dlatego też decyzja o stosowaniu pioglitazonu powinna być indywidualizowana w zależności od oceny ryzyka korzyści i strat [3].

Przeciwwskazania do stosowania pioglitazonu

Pioglitazon jest przeciwwskazany w niewydolności serca w I–IV klasach według *New York Heart Association* (obecnie lub w przeszłości), w niewydolności wątroby (nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli aktywność ALAT przekracza 2,5 razy górną wartość referencyjną) i raku pęcherza moczowego (aktualnie lub w przeszłości), a także w przypadku krwimoczu niewiadomego pochodzenia.

Podsumowanie

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą z 2012 roku oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 roku pioglitazon może być stosowany w monoterapii jako alternatywa dla leczenia metforminą, u osób które nie mogą przyjmować metforminy lub w terapii złożonej (dwu- lub trójlekowej), jak również w połączeniu z insuliną, jeśli monoterapia metforminą nie pozwala na uzyskanie założonych celów leczenia [41, 42]. Farmakoterapia cukrzycy zawsze powinna być indywidualizowana, a lek wybierany po przeanalizowaniu potencjalnych korzyści i uwzględnieniu ryzyka związanego z terapią.

PIŚMIENICTWO

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–31421.
- Suzuki S., Arnold L.L., Pennington K.L. i wsp. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol. Sci.* 2010; 113: 349–357.
- Schernthaner G., Currie C.J., Schernthaner G.H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (supl. 2): S155–S161.
- Schernthaner G., Matthews D.R., Charbonnel B., Hanefeld M., Brunetti P. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 6068–6076.
- Derosa G. Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents. *Drugs* 2010; 70: 1945–1961.
- DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. i wsp. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1104–1115.
- van Wijk J.P., de Koning E.J., Martens E.P., Rabelink T.J. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1744–1749.
- Schernthaner G., Chilton R.J. Cardiovascular risk and thiazolidinediones--what do meta-analyses really tell us? *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 1023–1035.
- Deeg M.A., Buse J.B., Goldberg R.B. i wsp. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 2458–2464.
- Derosa G., Fogari E., Cicero A.F. i wsp. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertens. Res.* 2007; 30: 387–394.
- Schernthaner G. Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non-traditional atherosclerotic risk factors. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 912–929.
- Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1772–1780.
- Wilcox R., Bousser M.G., Betteridge D.J. i wsp. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–873.
- Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. i wsp. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572–2581.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. i wsp. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573.
- The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995; 47: 1703–1720.
- UKPDS 33. 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. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. i wsp. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927.
- Sarafidis P.A., Ruilope L.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26: 232–244.
- Ohtomo S., Izuwara Y., Takizawa S. i wsp. Thiazolidinediones provide better renoprotection than insulin in an obese, hypertensive type II diabetic rat model. *Kidney Int.* 2007; 72: 1512–1519.
- Nakamura T., Ushiyama C., Shimada N., Hayashi K., Ebihara I., Koide H. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. *J. Diabetes Complications* 2000; 14: 250–254.
- Hanefeld M., Brunetti P., Schernthaner G.H., Matthews D.R., Charbonnel B.H. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 141–147.
- Matthews D.R., Charbonnel B.H., Hanefeld M., Brunetti P., Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 167–174.
- Agarwal R., Saha C., Battiwala M. i wsp. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 285–292.
- Brunelli S.M., Thadhani R., Ikizler T.A., Feldman H.I. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int.* 2009; 75: 961–968.
- Zoungas S., Patel A., Chalmers J. i wsp. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1410–1418.
- Zhao Y., Campbell C.R., Fonseca V., Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1126–1132.
- Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. i wsp. 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: 1279–1289.
- Doehner W., Erdmann E., Cairns R. i wsp. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int. J. Cardiol.* 2012; 162: 20–26.
- Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G. i wsp. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30: 2773–2778.
- Kung J., Henry R.R. Thiazolidinedione safety. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012; 11: 565–579.
- Betteridge D.J. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28: 759–771.
- Colhoun H.M., Livingstone S.J., Looker H.C. i wsp. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012; 55: 2929–2937.
- Dormandy J., Bhattacharya M., van Troostenburg de Bruyn A.R. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009; 32: 187–202.
- Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 129–137.
- Idris I., Warren G., Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1005–1011.
- Lewis J.D., Ferrara A., Peng T. i wsp. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916–922.
- <http://www.pharmatelligence.co.uk/static/documents/01-03-tl-opi-524-8-year-interim-report.pdf>.
- Neumann A., Weill A., Ricordeau P., Fagot J.P., Alla F., Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953–1962.
- <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259150.htm>.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Klin.* 2014; 3: supl. A.