

## РОЛЬ ПИОГЛИТАЗОНА В БОРЬБЕ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ



© Н.А. Петунина\*, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Л.В. Недосугова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) предполагают использование патогенетически обоснованных подходов, направленных на достижение оптимального гликемического контроля и его долгосрочное удержание. Своевременное и рациональное применение 9 классов сахароснижающих препаратов, в том числе в составе комбинированной терапии, позволяет добиваться значимых успехов в терапии диабета. Одним из основополагающих принципов лечения СД2 является влияние на инсулинорезистентность. С этой целью используются две группы препаратов: бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны). Действие глитазонов напрямую связано с повышением чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину и выраженным снижением гиперинсулинемии у пациентов с СД2. Особый интерес представляют пути передачи инсулинового сигнала, механизмы инсулинорезистентности и возможности патогенетической терапии тиазолидиндионами. Пиоглитазон в настоящее время во всем мире является единственным доступным представителем класса тиазолидиндионов, позволяя расширить возможности управления СД через снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани и продукции глюкозы печенью. Его применение способно оказывать ряд плеiotропных эффектов, в том числе на сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольную жировую болезнь печени, что расширяет приоритеты выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 на различных этапах терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тиазолидиндионы; глитазоны; пиоглитазон; инсулинорезистентность; пути передачи инсулинового сигнала

### THE ROLE OF PIOGLITAZONE IN THE FIGHT AGAINST INSULIN RESISTANCE, ATHEROSCLEROSIS, CARDIOVASCULAR DISEASE, AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Nina A. Petunina\*, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Ludmila V. Nedosugova, Narine S. Martirosyan, Milena E. Telnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus involve the use of pathogenetically based approaches aimed at achieving optimal glycemic control and its long-term retention. Timely and rational use of 9 classes of hypoglycemic drugs, including as part of combination therapy, makes it possible to achieve significant success in diabetes therapy. One of the fundamental principles in the treatment of type 2 diabetes mellitus is the effect on insulin resistance. For this purpose, two groups of drugs are used: biguanides and thiazolidinediones (glitazones). The action of glitazones is directly related to an increase in the sensitivity of insulin-dependent tissues to insulin and a pronounced decrease in hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes. Of particular interest are the pathways of insulin signal transduction, the mechanisms of insulin resistance, and the possibilities of pathogenetic therapy with thiazolidinediones. Pioglitazone is currently the only available member of the thiazolidinedione class in the world, allowing to expand the management of diabetes mellitus by reducing insulin resistance in muscle and adipose tissue and glucose production by the liver. Its use can have a number of pleiotropic effects, including on cardiovascular diseases and non-alcoholic fatty liver disease, which expands the priorities for choosing hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes at various stages of therapy.

**KEYWORDS:** thiazolidinediones; glitazones; pioglitazone; insulin resistance; insulin signal transmission pathways

#### ВВЕДЕНИЕ

В современной диабетологии наиболее приоритетным направлением является использование патогенетически обоснованной терапии, которая открывает широкие возможности достижения и длительного удержания гликемического контроля. Эффективная и долгосрочная терапия сахарного диабета 2 типа (СД2) как прогрес-

сирующего заболевания предполагает знание и опыт применения комбинаций различных классов сахароснижающих препаратов, влияющих на те или иные звенья патогенеза. Базовым и мощным фактором риска СД2 является состояние выраженной инсулинорезистентности. В связи с этим основополагающими в лечении пациентов с СД2 являются препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (так называемые инсулиновые



сенситайзеры), к которым относятся бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны). Группа тиазолидиндионов представлена препаратами, влияющими на чувствительность тканей к инсулину путем активации ядерных  $\gamma$ -рецепторов с помощью пролифератора пероксисом (PPAR $\gamma$ , peroxisome proliferator-activated receptor).

### ИНСУЛИН И МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛА

Начало XX в., а точнее 1921 г., ознаменовалось открытием инсулина [1], за которым последовало мощное развитие диабетологии как науки. Однако только в 50-х годах XX в. были определены первичная структура инсулина и точная аминокислотная последовательность [2]. В свете 100-летнего юбилея открытия инсулина стоит отметить наиболее значимые вехи.

Первой и наиболее изученной ролью инсулина является утилизация глюкозы различными типами клеток. Известно, что наиболее активное инсулин-опосредованное потребление глюкозы осуществляется клетками жировой и мышечной ткани. В 1971 г. благодаря экспериментам с инсулином, меченным  $^{125}\text{I}$ , стало известно о существовании мембранного инсулинового рецептора [3, 4]. Последующие исследования позволили более подробно изучить структуру рецептора инсулина. На настоящий момент известно, что рецептор инсулина представляет собой гликопротеин, который состоит из внеклеточной  $\alpha$ -субъединицы (135 кДа) и проникающей через клеточную мембрану  $\beta$ -субъединицы (95 кДа). Обнаруженная  $\gamma$ -субъединица (190 кДа), вероятнее всего, является предшественником  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Рецептор инсулина имеет период полужизни около 7–12 ч. Изучение в 1985 г.

гена рецептора инсулина, расположенного на хромосоме 19, позволило исследовать особенности внутриклеточной передачи сигналов, опосредующих действия рецептора, и дало представление о фосфорилировании тирозина [5, 6]. Инсулин индуцирует быстрое фосфорилирование  $\beta$ -субъединицы рецептора, влияя тем самым на тирозинкиназную активность рецептора (рис. 1) [7].

Процесс фосфорилирования происходит на белке-субстрате инсулинового рецептора (СИР, IRS, insulin receptor substrate), который имеет по меньшей мере 4 основных подтипа (СИР-1, -2, -3 и -4). Дальнейшие сигнальные эффекты протекают по двум основным направлениям: **МАР-киназный** и **фосфоинозитол-3-киназный** пути.

После связывания инсулина с рецептором происходит активация тирозинкиназы, что приводит к фосфорилированию тирозина и СИР (рис. 1) [8].

Активация **МАР-киназного пути** запускает фосфорилирование белков цитоплазмы и факторов транскрипции в ядре, управляя тем самым медленными эффектами действия инсулина.

Наряду с другими вспомогательными белками СИР (IRS) способствует связыванию на плазматической мембране фосфоинозитол-3-киназы (ФИ-3-К, PI3K), которая фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (ФИФ $_2$ ) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (ФИФ $_3$ , PIP $_3$ ). ФИФ $_3$ , в свою очередь, способствует активации 3-фосфоинозитол-зависимой протеинкиназы-1 (ФЗК, PDK1, 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1). Это способствует фосфорилированию треонинового остатка протеинкиназы В (ПК В, АКТ1) 3-фосфоинозитол-зависимой протеинкиназой-1 (PDK1) [8, 9]. Фосфорилирование серинового остатка ПК В осуществляется белко-

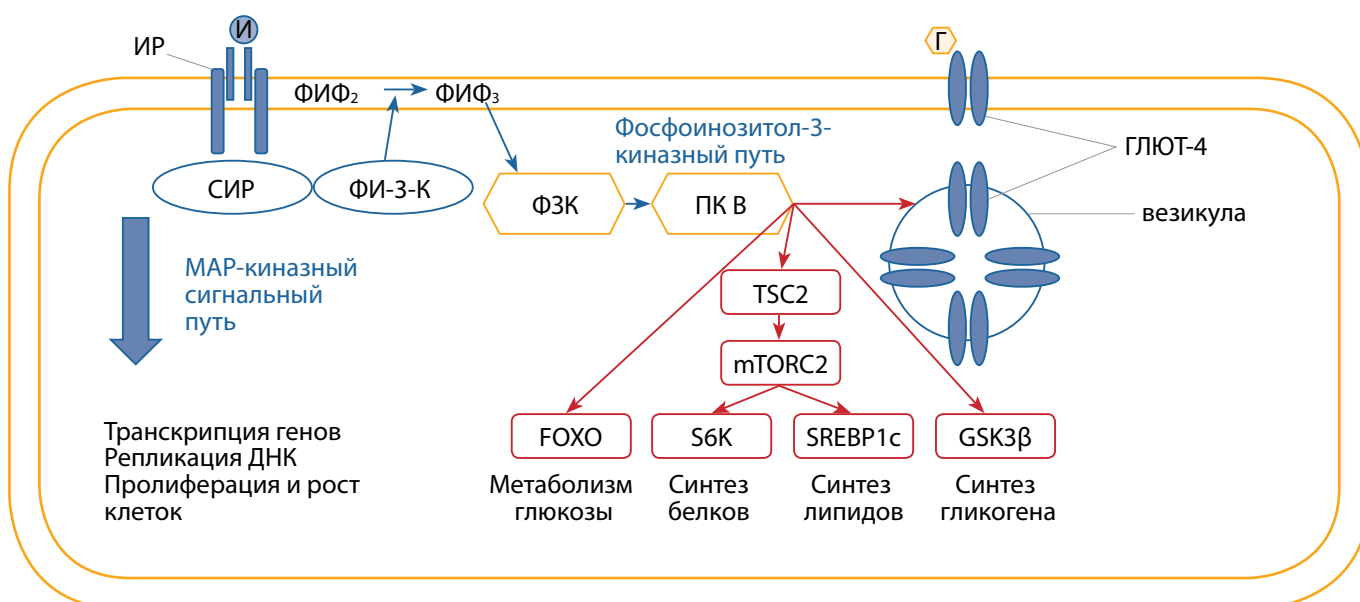


Рисунок 1. Внутриклеточные сигнальные пути инсулина.

И — инсулин; Г — глюкоза; GLUT-4 — транспортер глюкозы; ИР — инсулиновый рецептор; СИР (IRS, insulin receptor substrate) — субстрат инсулинового рецептора; ФИ-3-К (PI3K) — фосфоинозитол-3-киназа; ФЗК (PDK1, 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1) — 3-фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1; ФИФ $_2$  — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; ФИФ $_3$  (PIP $_3$ ) — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; ПК В (АКТ1) — протеинкиназа В, которая состоит из остатков серина (Ser473) и треонина (Thr308); МАРК-киназа (МАРК) — протеинкиназа, активируемая митогеном; TSC2 — комплекс туберозного склероза 2 (белок туберин); mTORC2 — белковый комплекс, образованный серин/треонин киназой (мишень рипамицина, TOR, the target of rapamycin); FOXO — подкласс О факторов транскрипции семейства FOX (forkhead box); S6K — киназа рибосомного белка S6 (ribosomal protein S6 kinase); SREBP1c — белок 1c, связывающий регуляторный элемент стерола, фактора транскрипции; GSK3 $\beta$  — киназа гликогенсинтазы 3 $\beta$ ; TBC1D4 — домен 4 белка, активирующего ГТФазу TBC/RabGAP.

вым комплексом mTORC2. После этого активированная ПК В вызывает фосфорилирование многочисленных белков-мишеней цитоплазмы и ядра. Дальнейший клеточный ответ способствует поглощению глюкозы, синтезу гликогена, белка, жирных кислот и ряду других эффектов [8, 10]. Таким образом, процессы, связанные с **фосфоинозитол-3-киназным** путем, реализуют преимущественно быстрые метаболические эффекты инсулина. Расширение знаний механизмов передачи инсулинового сигнала способствовало более глубокому пониманию процессов инсулинорезистентности (ИР).

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ИР представляет собой состояние снижения чувствительности клеток к действию инсулина и, как следствие, утилизации глюкозы. Снижение толерантности к углеводам в этом случае может быть преодолено повышением и поддержанием высокой секреторной активности бета-клетки. Когда гиперсекреторная активность достигает предела, но не может преодолеть ИР, нарушается гомеостаз глюкозы. Феномен ИР обусловлен как рецепторными, так пре- и пострецепторными механизмами, которые продолжают активно изучаться [11]. Этиология ИР может быть следствием как приобретенных состояний (глюкозотоксичность, липотоксичность, прием глюкокортикоидов, дисбаланс поступления и расхода энергии и др.), так и различных генетических синдромов, ассоциированных с ИР (например, лепречаунизм, ИР типов А и В).

Золотым стандартом оценки ИР является метод гиперинсулинемического-эугликемического клэмп, но данный метод исследования имеет ограниченное клиническое применение ввиду трудоемкости и дороговизны. Кроме того, существует ряд клинически полезных суррогатных маркеров оценки ИР, среди которых наиболее распространенным в клинической практике является непрямой метод — индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, или гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину по Mathews) [12, 13]. Оценка HOMA-IR широко используется в крупных популяционных исследованиях, однако не может на данный момент служить критерием диагностики предиабета или СД2, так как предельные значения HOMA-IR должны определяться с учетом расы, возраста, пола, сопутствующих заболеваний и осложнений. Для разработки стандарта первичной профилактики СД необходимо изучить предельные значения HOMA-IR у лиц, не страдающих СД [14].

ИР при СД2 представляет собой как смещение вправо кривой «доза-ответ», так и снижение инсулинового ответа в отношении усвоения глюкозы клетками организма, несмотря на потерю <90% поверхностных рецепторов инсулина. Таким образом, и рецепторные, и пострецепторные дефекты передачи инсулинового сигнала являются центральными в развитии ИР [15, 16].

Предметом обширных исследований долгое время являлась ИР скелетных мышц. Было выяснено, что ИР скелетных мышц связана с дефектами на проксимальных уровнях передачи сигналов инсулина: активности инсулиновых рецепторов (ИРц), СИР, ФИ-3-К и ПК В [11]. Транслокация транспортера глюкозы, по-видимому, так-

же является важным фактором ИР скелетных мышц [17]. Интересно, что в скелетных мышцах людей с ожирением или СД2 не развивается ИР к митогенной передаче сигналов через MAPK [18]. Хотя нарушение активации инсулином таких дистальных эффекторов, как ПК В, часто наблюдается при ИР скелетных мышц, но одновременное присутствие проксимальных дефектов передачи сигналов инсулина затрудняет определение того, имеют ли эти дистальные дефекты независимое происхождение или являются просто вторичными по отношению к проксимальным дефектам [11].

Изучение редких моногенных мутаций в жировой ткани и первичных дефектов передачи сигналов инсулина, вызывающих тяжелую ИР, также может позволить расширить понимание молекулярной биологии данных процессов [19]. ИР ткани печени также связана с дефектами на уровне рецептора инсулина и, следовательно, влияет на все звенья гепатоцеллюлярной передачи сигналов инсулина. Инсулин в печени контролирует метаболизм липидов, в основном через белок 1с, связывающий регуляторный элемент стерола (SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein 1c), способствуя липогенезу [20]. Однако ИР печени у генетически нормальных грызунов и людей тесно связана со стеатозом печени. Это явление получило название «селективной ИР печени» [21].

Сторонники этих моделей утверждают, что «инсулинорезистентная» печень на самом деле устойчива только к усвоению глюкозы, а не липидов [22].

Предполагается также, что ИР является физиологическим способом сохранения глюкозы, но в патологических условиях (например, прием глюкокортикоидов, длительное избыточное поступление пищи) приводит к патологическим состояниям.

На передачу инсулинового сигнала могут влиять и дополнительные межклеточные взаимодействия в тканевом микроокружении. Среди таких факторов интересна роль Notch-рецепторов (от англ. notch — углубление, выемка), которые представляют собой семейство трансмембранных белков. Notch-рецепторы на поверхности клетки активируются связыванием трансмембранных белковых лигандов, которые экспрессируются на поверхности соседней клетки [23].

Подтип рецепторов Notch-1 способен влиять на фактор транскрипции FoxO1, координируя метаболизм глюкозы в печени и способствуя глюконеогенезу [24]. Индуцируя передачу сигнала mTORc1 (белкового комплекса, функционирующего как сенсор питательных веществ/энергии/окислительно-восстановительного потенциала и контролирующей синтез белка), Notch-1 способствует развитию стеатоза печени.

Интересным представляется факт, что на животных моделях активация передачи сигналов Notch в печени приводила к развитию селективного фенотипа с ИР, гипергликемией и неалкогольной жировой болезнью печени [25].

Жировая ткань также является, безусловно, важным регулятором гомеостаза глюкозы, а влияние инсулина на адипоциты в физиологических условиях выражается в подавлении липолиза и увеличении транспорта глюкозы и липогенеза. У пациентов с СД2 активность тирозинкиназы жировых ИРц снижена, что может сочетаться

со сниженным содержанием ИРц в плазматической мембране, повышением провоспалительных цитокинов и другими механизмами ИР жировой ткани. В свою очередь, даже умеренная ИР жировой ткани способна приводить к супрессии липолиза и увеличению транспорта жирных кислот в печень и скелетные мышцы, способствуя тем самым ИР в этих тканях [11].

ИР, вероятней всего, является физиологическим регулятором гомеостаза, однако в условиях патологии (например, при ожирении, провоспалительном статусе, повышенном глюконеогенезе, липолизе, нарушении в механизмах передачи инсулинового сигнала) основным последствием является развитие СД2 [11]. Кроме того, существует спектр заболеваний или состояний, ассоциированных с ИР. К ним относятся ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания.

С целью снижения ИР у пациентов с СД2 были разработаны и успешно внедрены препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину, которые получили еще одно название — инсулиновые сенситайзеры. К этому классу препаратов относятся бигуаниды и тиазолидиндионы (ТЗД). Основными механизмами действия, которыми они обладают, являются уменьшение продукции глюкозы печенью и снижение ИР мышечной и жировой ткани.

#### **ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ — ЗАБЫТЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ**

Сахароснижающий эффект ТЗД, называемых также глитазонами, был впервые обнаружен в 1982 г. [26]. Циглитазон был первым ТЗД, который способствовал нормализации гликемии, снижению гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии на моделях мышей с СД2 [27]. Позднее было выявлено, что троглитазон [28] и пиоглитазон [29] также снижают ИР. Влияние ТЗД на ИР происходит непосредственно за счет активации PPAR $\gamma$ , которые способствуют дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, липогенезу в периферических адипоцитах, снижают уровень триглицеридов, снижают активность висцеральных адипоцитов и повышают уровень адипонектина. Эффекты ТЗД, кроме того, связаны с непосредственным повышением чувствительности к инсулину на уровне печени, оцениваемым по улучшению инсулин-опосредованной супрессии продукции глюкозы в печени. Глитазоны также влияют на улучшение опосредованной инсулином стимуляции поглощения глюкозы скелетными мышцами. Активация PPAR $\gamma$ , кроме того, участвует в контроле клеточной пролиферации, атеросклероза, функции макрофагов и иммунитета [30–32].

PPAR являются членами суперсемейства ядерных рецепторов, физиологические функции которых связаны с метаболизмом, энергетическим гомеостазом, развитием клеток и их дифференцировкой. Идентифицированы три представителя семейства PPAR, а именно PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $-\beta/\delta$ . После связывания лиганда PPARs перемещаются в ядро, где они гетеродимеризуются с ретиноидным X-рецептором и связываются с элементами ответа пролифератора пероксисом (PPRE), чтобы регулировать транскрипцию генов-мишеней [33]. Не-

смотря на высокую степень структурной гомологии, три изоформы PPAR имеют различные функциональные роли, распределение в тканях и свойства связывания лигандов [34].

Две изоформы PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ 1 и PPAR- $\gamma$ 2, были идентифицированы у мышей, тогда как у людей и обезьян, помимо PPAR- $\gamma$ 1 и PPAR- $\gamma$ 2, экспрессируется еще одна изоформа — PPAR- $\gamma$ 4 [35, 36]. Эти изоформы представляют собой белковые продукты семи транскриптов мРНК, генерируемых посредством различного инициирования и альтернативного сплайсинга пяти экзонов в 5'-концевой области. PPAR- $\gamma$ 1 экспрессируется в большом количестве в бурой и белой жировой ткани, а также встречается в лейкоцитах и эндотелиальных клетках [37, 38]. В физиологических условиях экспрессия изоформы PPAR- $\gamma$ 2 ограничена только бурой и белой жировой тканью, однако при ожирении экспрессия может индуцироваться в печени и скелетных мышцах. Наименее изученный PPAR- $\gamma$ 4 экспрессируется в макрофагах и жировой ткани [35]. PPAR $\gamma$  активируется некоторыми ненасыщенными жирными кислотами, такими как полиненасыщенная эйкозопентаеновая, линоленовая, линолевая кислоты и окисленный липопротеин низкой плотности [39].

Метаанализ, выполненный в 2007 г., показал, что ТЗД росиглитазон увеличивает риск застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Это привело к жесткому ограничению доступа на рынок ТЗД в целом. В то же время пиоглитазон, другой селективный агонист PPAR- $\gamma$ , не вызывает таких сердечно-сосудистых рисков, как росиглитазон. На Американском континенте использование пиоглитазона не прекращалось, а на российском современном рынке пероральных сахароснижающих препаратов он вновь зарегистрирован и в настоящее время доступен в составе комбинированного средства алоглиптин+пиоглитазон (в дозировках 25 мг+15 мг и 25 мг+30 мг). Пиоглитазон влияет на несколько патофизиологических процессов, включая метаболизм глюкозы, липогенез, воспаление, пролиферацию, апоптоз и фиброз, реактивность сосудов [37, 40]. Класс-эффект ТЗД — повышение чувствительности к инсулину, снижение секреторной потребности в инсулине и сохранение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Некоторым ограничением использования пиоглитазона являются такие известные побочные эффекты, как задержка жидкости и увеличение массы тела (преимущественно за счет подкожной, а не висцеральной жировой ткани, которое также зависит от дозы и может быть сведено к минимуму, если не превышать дозу 30 мг/день). В то же время применение препарата с учетом возможных рисков и оценкой противопоказаний позволяет расширить как возможности использования пиоглитазона в частности, так и сахароснижающей терапии в целом.

В ходе проведения клинических исследований TRIPOD и PIPOD было показано, что ИР тесно связана с нарушением функции  $\beta$ -клеток. Впервые было продемонстрировано профилактическое действие ТЗД в отношении СД2 благодаря снижению секреторной потребности в инсулине через индукцию фазы «покоя»  $\beta$ -клеток [41, 42]. На протяжении 30 мес наблюдения в двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом

исследовании TRIPOD среднегодовой показатель заболеваемости СД2 у 236 женщин с предшествующим гестационным СД и предиабетом в анамнезе, получавших ТЗД, составил 5,4%, в то время как в группе плацебо — 12,1% ( $p < 0,01$ ). Активация PPAR- $\gamma$  показала снижение относительного риска развития СД2 на 55% (ОР=0,45; 95% ДИ 0,25–0,83) [41], а также ассоциировалась с сохранением функции  $\beta$ -клеток [41, 42]. Профилактика СД2 в группе ТЗД была тесно связана со степенью снижения эндогенной потребности в инсулине через 3 мес после рандомизации, сохранялась через 8 мес после прекращения приема исследуемых препаратов и была связана с сохранением функции  $\beta$ -клеток [41].

PIPOD — открытое наблюдательное исследование эффективности пиоглитазона у женщин с предшествующим гестационным диабетом и предиабетом, которые завершили исследование TRIPOD. В клиническом исследовании PIPOD были получены положительные результаты по профилактике СД2, аналогичные данным TRIPOD, что подтвердило характерную класс-специфичность в действии ТЗД на функцию  $\beta$ -клеток. Профилактическое действие ТЗД в отношении СД2 напрямую связано с повышением чувствительности тканей к инсулину и значительным снижением гиперинсулинемии [41, 42].

#### ПИОГЛИТАЗОН, АТЕРОСКЛЕРОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Известно, что пациенты с СД2 подвержены высокому риску макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) и сердечно-сосудистой смертности.

Существуют убедительные доказательства того, что пиоглитазон может замедлять атеросклеротический процесс и уменьшать сердечно-сосудистые (СС) события. Так, исследование PROactive, проведенное на базе 321 центра в 19 европейских странах с участием 5238 пациентов с СД2 и макрососудистыми осложнениями (перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование не менее чем за 6 мес, острое коронарное событие (ОКС) не менее чем за 3 мес до включения, атеросклероз сосудов ног), продемонстрировало значительное снижение вторичной конечной точки: пиоглитазон на 16% снижал риски смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов с СД2 и высоким риском макрососудистых событий [43]. У пациентов с предшествующим ИМ ( $n=2445$ ) или предшествующим инсультом ( $n=948$ ) терапия пиоглитазоном была связана с устойчивым снижением рецидивов ИМ [44] и повторного инсульта [45] на 28 и 47% соответственно. Метаанализ опубликованных исследований пиоглитазона продемонстрировал снижение частоты СС-событий на 25% [46]. Таким образом, пиоглитазон снижает риск повторного крупного нежелательного СС-события, инсульта и ИМ у пациентов с СС-заболеваниями в анамнезе.

В последующем на основании результатов исследования PROactive и доказательств того, что ИР является значимым фактором риска инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [47], было инициировано исследование IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke). У 3876 пациентов с ИР без СД (НОМА-IR $>3,0$ ) после не-

давно перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки пиоглитазон снижал риск развития инсульта или ИМ на 24% в среднем за 4,8 года по сравнению с плацебо [48]. У пациентов с ИР без СД терапия пиоглитазоном способствовала снижению риска ишемических инсультов на 28%, не влияя на риск развития геморрагических инсультов. В последующем отчете по результатам этого исследования [49] сообщалось о снижении риска любого инсульта на 25%, ОКС — на 29%. Следует отметить, что при включении в данное исследование группы пациентов были сопоставимы по характеристикам; более 82% участников исходно получали терапию статинами, более 92% — антиагрегантами.

Некоторое беспокойство вызывают сообщения о сердечной недостаточности как нежелательном явлении у пациентов в нескольких исследованиях (PROactive, J-SPIRIT, POPPS) [50–53]. Поскольку терапия всеми препаратами группы ТЗД способствует повышению реабсорбции натрия, лечение пиоглитазоном также связано с развитием периферических отеков с частотой до 7,5% в сочетании с другими противодиабетическими препаратами [54]. Предполагается, что диагноз сердечной недостаточности не был связан с сердечной дисфункцией, а ставился на основании наличия у пациентов неспецифического признака сердечной недостаточности — отеков [55].

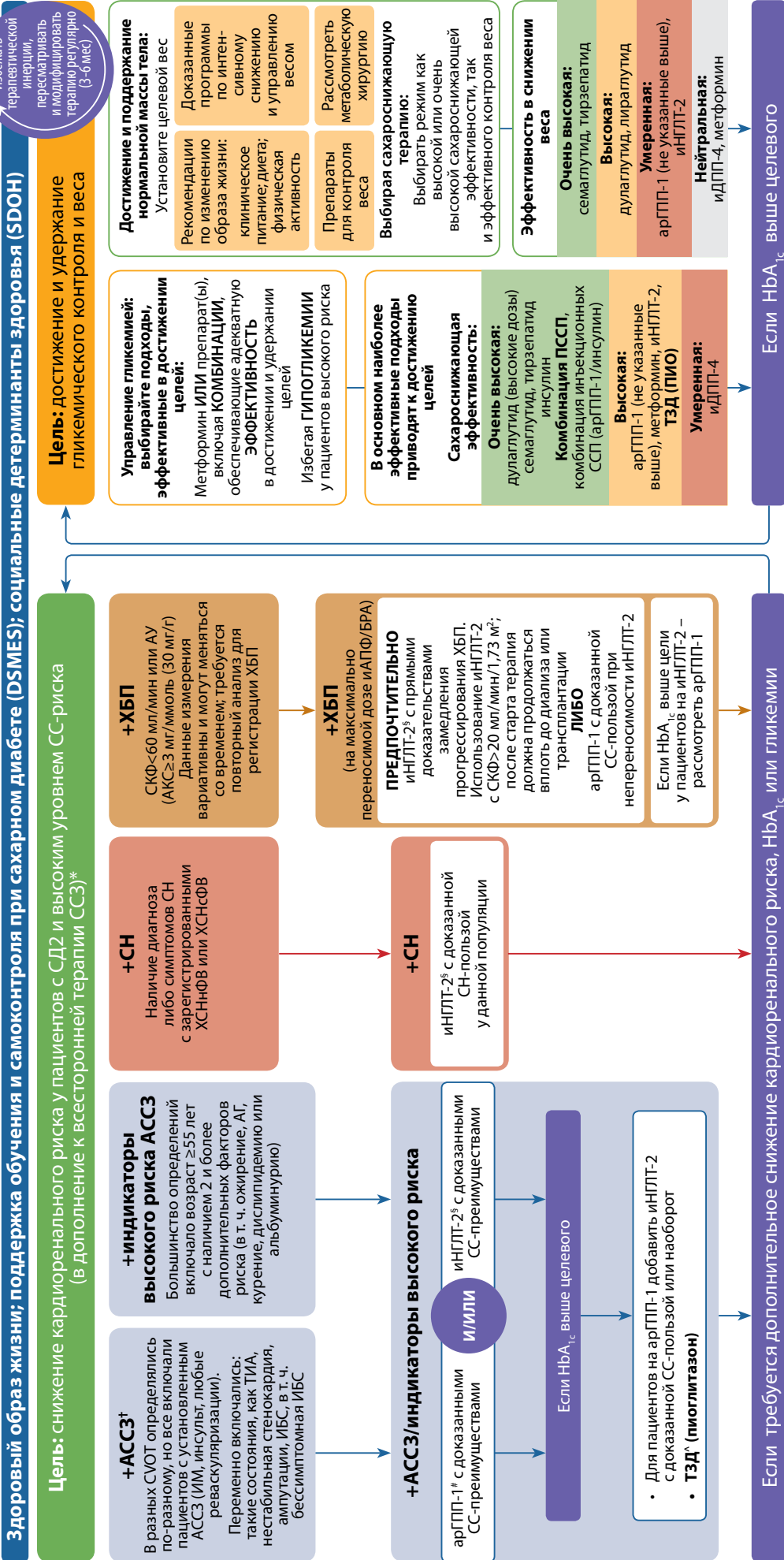
Пиоглитазон воздействует на кардиоваскулярные факторы риска. Препарат положительно влияет на каждый из компонентов метаболического синдрома [56]. Он повышает чувствительность к инсулину, эффективно снижает уровни глюкозы в плазме, гликированного гемоглобина и АД, а также оказывает благоприятное влияние на липидный профиль плазмы — снижает уровень триглицеридов, увеличивает уровень липопротеидов высокой плотности и увеличивает размер частиц липопротеинов низкой плотности при одновременном снижении их концентрации [57]. Считается, что это благоприятное влияние на липидный профиль связано с активацией PPAR- $\alpha$ .

Несколько доклинических наблюдений подтверждают данные о том, что ТЗД обладают протекторным антиатеросклеротическим действием на сосудистую стенку. PPAR $\gamma$  выполняет важные функции в модуляции воспаления в сосудах [58], и в моделях на животных ТЗД снижали уровни воспалительных маркеров в артериальной стенке, таких как TNF- $\alpha$  и металлопротеиназа-9 [59]. ТЗД подавляют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также экспрессию рецептора ангиотензина II типа 1 [60, 61].

В исследовании M. Hirano и соавт. пиоглитазон способствовал стабилизации формирования бляшек у пациентов с СД2 и ОКС. Так, при начале приема 15/30 мг пиоглитазона в течение 5 дней после начала ОКС отмечалось повышение эхоплотности каротидных бляшек через 1 мес по сравнению с группой плацебо [62].

В исследовании CHICAGO оценивалось влияние пиоглитазона по сравнению с глимепиридом на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий при СД2. Большинство пациентов принимали статины на исходном уровне, и в ходе исследования использование статинов увеличилось до 57,4 и 60,5% в группах пиоглитазона

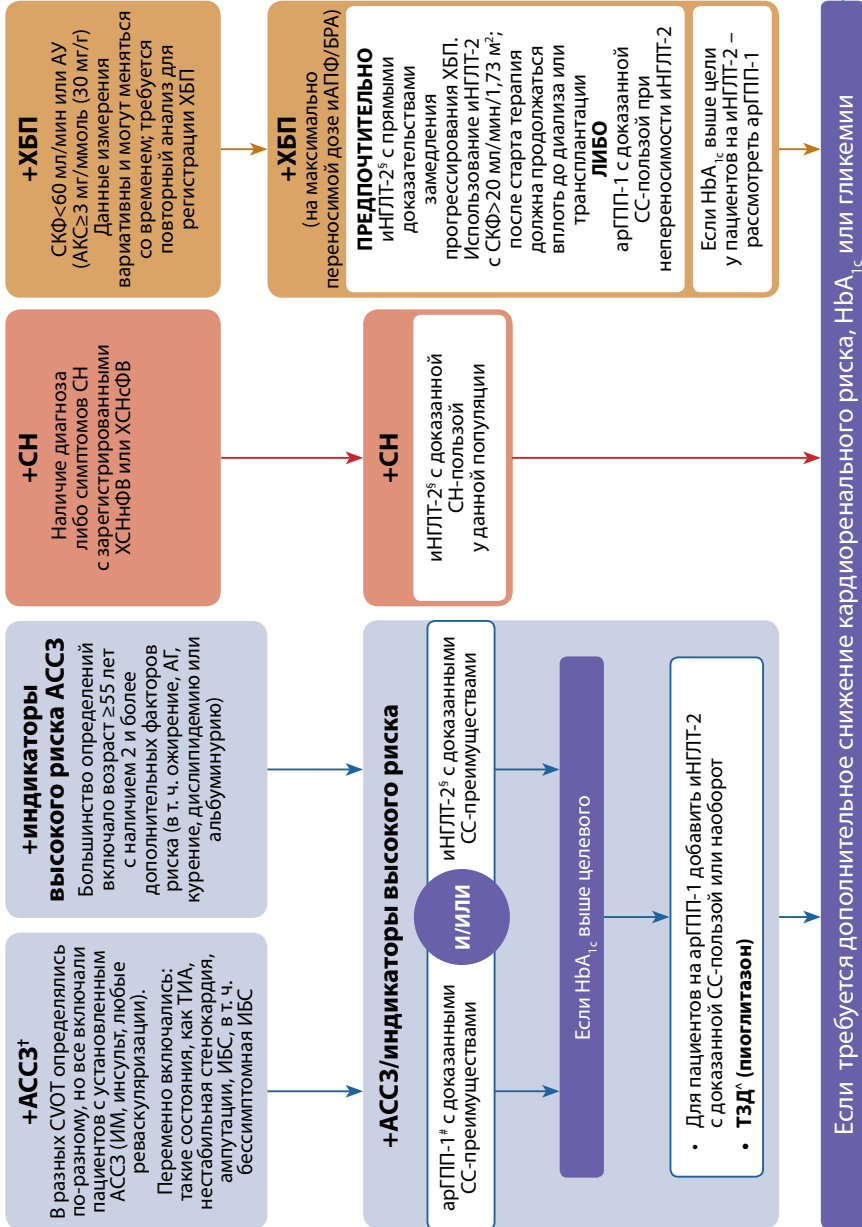
**Выбор сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа. EASD, ADA, 2022**



**Определите препятствия на пути к достижению целей:**

- Рассмотрите возможность направления пациента на обучение по самоконтролю СД (DSMES) для поддержки достаточного уровня понимания в значимости достижения целей и управления диабетом.
- Рассмотрите технологию флеш-мониторирования гликемии (например, диагностический CGM) для выявления терапевтических пробелов и адаптации терапии.
- Определите и устраните социальные детерминанты здоровья (SDOH), которые влияют на достижение целей.

**Цель:** снижение кардиоренального риска у пациентов с СД2 и высоким уровнем СС-риска (в дополнение к всесторонней терапии ССЗ)\*



**Примечания:** иАПФ — ингибиторы АПФ; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; СН — сердечная недостаточность; ХСНФВ — с низкой фракцией выброса левого желудочка; ХСНСФВ — с сохраненной ФВ ЛЖ; ТЗД — тиазолидиндионы; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; инГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; \* — вне зависимости от предшествующей терапии метформинном; † — более сильный класс рекомендаций для лиц с установленным АССЗ, нежели с факторами СС-риска; ^ — низкие дозы пиоглитазона лучше переносятся при аналогичной эффективности; § — для инГЛТ-2 РКИ СС и почечных исходов, показавшие их эффективность в снижении риска комбинированной конечной точки МАСЕ, СС-смертности, смертности от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по причине СН и почечных исходов у пациентов с СД2 типа и установленным АССЗ либо высоким риском развития АССЗ; # — для арГПП-1 CVOT (РКИ СС-исходов), показавшие их эффективность в снижении риска МАСЕ, СС-смертности, смертности от всех причин, ИМ, инсульта, почечных конечных точек у пациентов с установленным АССЗ либо высоким СС-риском.

**Рисунок 2.** Выбор сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа (EASD, ADA, 2022) [78].

и глимепирида соответственно. По прошествии 72 нед терапии отмечалось замедление прогрессирования толщины комплекса интима-медиа в группе пиоглитазона по сравнению с глимепиридом [63].

В исследовании PERISCOPE проводилась прямая оценка степени развития коронарного атеросклероза посредством реализации методики внутрисудустиго УЗИ. Измерялся объем атеросклеротической бляшки до и после 18 мес терапии пиоглитазоном или глимепиридом у пациентов с СД2 и ИБС. Результаты показали, что объем атеросклеротической бляшки в группе пиоглитазона уменьшился на 0,16%, тогда как в группе глимепирида увеличился на 0,73%. Это позволяет сделать вывод, что пиоглитазон по сравнению с глимепиридом замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД2 и ИБС [64].

Известно, что пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют предрасположенность к развитию СС-событий и риск цереброваскулярных событий. Эффекты пиоглитазона изучались не только в отношении риска СС-событий, но и в отношении риска инсульта у пациентов с ХБП. В ретроспективном анализе PROspective исследования PROactive в ходе многофакторного анализа было показано, что наличие ХБП являлось независимым фактором риска для первичной комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, нефатальные ИМ или инсульт) [65]. В исследовании QUARTET через 52 нед от начала применения пиоглитазона было получено значимое снижение альбуминурии (оцениваемой как отношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи) на 19% [66].

Накопленные в клинических исследованиях данные позволили расширить область применения пиоглитазона. В соответствии с консенсусом Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) и Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2022 г. пиоглитазон в качестве сахароснижающего препарата в лечении СД2 находится в числе приоритетных у лиц с наличием или высоким риском ассоциированных СС-заболеваний, а также у пациентов, не страдающих СС-заболеваниями, с позиции высокой эффективности гликемического контроля (рис. 2) [67].

### ПИОГЛИТАЗОН И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени достигла масштабов эпидемии во всем мире и является предшественником неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [68, 69]. Пациенты с СД2 и НАСГ имеют высокий риск цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [70]. ИР является одной из основных причин возникновения НАСГ, поэтому представляет собой логическую терапевтическую цель [71]. Пиоглитазон улучшает чувствительность к инсулину, корректирует компоненты метаболического синдрома, снижает липотоксичность и защищает от атеросклеротических СС-заболеваний. Действительно, многочисленные исследования показали, что пиоглитазон снижает содержание жира в печени и обращает вспять фиброз печени [72–74].

В крупнейшем исследовании PIVENS (пиоглитазон, витамин E или плацебо в терапии НАСГ) роли ТЗД у па-

циентов без СД или цирроза с гистологически подтвержденным НАСГ применение пиоглитазона было связано со значительным снижением стеатоза и воспаления в печени. Отмечалось снижение ИР и уровня печеночных ферментов, а по сравнению с участниками, получавшими плацебо, большая часть пациентов, получавших пиоглитазон, полностью излечилась от стеатогепатита к концу лечения, что было подтверждено гистологически [73]. Различные метаанализы показали, что по сравнению с контрольной терапией глитазоны значительно улучшали показатели аланинаминотрансферазы, а также метаболические и гистологические переменные [71, 75, 76].

Два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования показали, что пиоглитазон значительно уменьшал стеатоз и воспаление по сравнению с плацебо при диабетическом НАСГ [77, 78]. Недавно проведенное 3-летнее исследование с участием 101 пациента с НАСГ с предиабетом/СД2 (18-месячное рандомизированное клиническое исследование с последующей 18-месячной открытой фазой лечения пиоглитазоном) подтвердило долгосрочную безопасность и эффективность пиоглитазона [74].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день пиоглитазон является одним из представителей 9 классов сахароснижающих препаратов и позволяет расширить возможности управления СД через снижение ИР мышечной и жировой ткани и продукции глюкозы печенью. Обобщаяплейотропные эффекты пиоглитазона за рамками гликемического контроля, стоит обратить внимание на эффекты со стороны цереброваскулярных событий, а именно — 47% снижение риска повторного фатального/нефатального инсульта в исследовании PROactive, со стороны нефропротекции — на снижение риска смерти, ИМ, инсульта у пациентов со стадией ХБП 3а и менее (ретроспективный анализ PROspective исследования PROactive), микроальбуминурии (исследование QUARTET), со стороны кардиоваскулярных заболеваний — снижение риска повторного фатального/нефатального ИМ (PROactive), уменьшение комплекса интима-медиа (исследование CHICAGO), а также снижение воспаления и некроза гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени и риска гепатоцеллюлярной карциномы.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена за счет бюджетного финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Недосугова Л.В., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. — концепция и дизайн статьи, подбор литературы; Гончарова Е.В., Кузина И.А. — написание статьи; Гончарова Е.В. — рисунок; Петунина Н.А. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;12(3):141-146.
- Sanger F. Chemistry of insulin; determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life processes. *Science.* 1959;129(3359):1340-1344. doi: <https://doi.org/10.1126/science.129.3359.1340>
- Freychet P, Roth J, Neville DM Jr. Insulin receptors in the liver: specific binding of (125 I) insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(8):1833-1837. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.8.1833>
- Cuatrecasas P. Insulin-Receptor Interactions in Adipose Tissue Cells: Direct Measurement and Properties. *Proc Natl Acad Sci.* 1971;68(6):1264-1268. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.6.1264>
- Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell.* 1985;40(4):747-758. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4)
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature.* 1985;313(6005):756-761. doi: <https://doi.org/10.1038/313756a0>
- Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor—a personal perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(10):581-589. doi: <https://doi.org/10.2183/pjab.95.039>
- Boucher J, Kleinriders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1):a009191-a009191. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
- Sun XJ, Rothenberg P, Kahn C.R., et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature.* 1991;352(6330):73-77. doi: <https://doi.org/10.1038/352073a0>
- Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):31-44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Гончарова Е.В., Петунина Н.А., Бокерия О.Л., Архипкин А.А. Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин // *Consilium Medicum.* — 2016. — Т. 18. — №8. — С. 64-67. [Goncharova EV, Petunina NA, Bokeriia OL, Arkhipkin AA. Metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in young men. *Consilium Medicum.* 2016;18(8):64-67. (In Russ.)]. doi: [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2016.8.64-67](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.8.64-67)
- Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015;9(6):380-385. doi: <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01207>
- Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1981;68(4):957-969. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI110350>
- Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab.* 1982;243(1):E15-E30. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.243.1.E15>
- Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, et al. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *J Lipid Res.* 2019;60(10):1720-1732. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R087510>
- Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-320. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI7535>
- Melvin A, O'Rahilly S, Savage D. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev.* 2018;50(3):60-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.002>
- Koo SH, Flechner L, Qi L, et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature.* 2005;437(7062):1109-1111. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03967>
- Brown MS, Goldstein JL. Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. *Cell Metab.* 2008;7(2):95-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.12.009>
- Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and Increased SREBP-1c Lead to Mixed Insulin Resistance and Sensitivity in Livers of Lipodystrophic and ob/ob Mice. *Mol Cell.* 2000;6(1):77-86. doi: [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00010-9)
- Bi P, Kuang S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(5):248-255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.006>
- Pajvani UB, Shawber CJ, Samuel VT, et al. Inhibition of Notch signaling ameliorates insulin resistance in a FoxO1-dependent manner. *Nat Med.* 2011;17(8):961-967. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2378>
- Pajvani UB, Qiang L, Kangsamaksin T, et al. Inhibition of Notch uncouples Akt activation from hepatic lipid accumulation by decreasing mTORc1 stability. *Nat Med.* 2013;19(8):1054-1060. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3259>
- Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, et al. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1982;30(10):3580-3600. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.30.3580>
- Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, et al. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes.* 1983;32(9):804-810. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.32.9.804>
- Fujiwara T, Yoshioka S, Yoshioka T, et al. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes.* 1988;37(11):1549-1558. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.11.1549>
- Sohda T, Momose Y, Meguro K, et al. Studies on antidiabetic agents. Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. *Arzneimittelforschung.* 1990;40(1):37-42.
- Lebovitz HE. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56(1):265-294. doi: <https://doi.org/10.1210/rp.56.1.265>
- Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR $\gamma$ . *Annu Rev Biochem.* 2008;77(1):289-312. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829>
- Olefsky J, Saltiel A. PPAR $\gamma$  and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(9):362-368. doi: [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00306-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00306-4)
- Chan LSA, Wells RA. Cross-Talk between PPARs and the Partners of RXR: A Molecular Perspective. *PPAR Res.* 2009;2009(9):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/925309>
- Tan CK, Zhuang Y, Wahli W. Synthetic and natural Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) agonists as candidates for the therapy of the metabolic syndrome. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(3):333-348. doi: <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1280467>
- Usuda D, Kanda T. Peroxisome proliferator-activated receptors for hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(8):744-754. doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.744>
- Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2010;6(5):657-691. doi: <https://doi.org/10.2217/fca.10.86>
- Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med.* 2013;19(5):557-566. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3159>
- Ptasinska A, Wang S, Zhang J, et al. Nitric oxide activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma through a p38 MAPK signaling pathway. *FASEB J.* 2007;21(3):950-961. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.06-6822com>
- Kliwer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$ . *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(9):4318-4323. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4318>
- Zhang C, Zhang Y, Zhang C, et al. Pioglitazone increases VEGFR3 expression and promotes activation of M2 macrophages via the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Mol Med Rep.* 2019;19(4):2740-2748. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9945>
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of Pancreatic  $\beta$ -Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes.* 2002;51(9):2796-2803. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>



42. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic  $\beta$ -cell function and diabetes risk in hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-522. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066>
43. Dormandy JA, Betteridge DJ, Scherthner G, et al. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes — results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis*. 2009;202(1):272-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.002>
44. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1772-1780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>
45. Wilcox R, Bousser M-G, Betteridge DJ, et al. PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04. *Stroke*. 2007;38(3):865-873. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>
46. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>
47. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-1287. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>
48. Inzucchi SE, Furie KL. The IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) trial: A new perspective on pioglitazone. *J Diabetes*. 2016 Sep;8(5):607-9. doi: 10.1111/1753-0407.12399. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27125599.
49. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Circulation*. 2018;137(5):455-463. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458>
50. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
51. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPIRIT study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(12):1305-1316. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.30007>
52. 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*. 2005;366(9493):1279-1289. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
53. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):524-531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.04.007>
54. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(2):279-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.09.010>
55. Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(3):510-514. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2004>
56. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-143. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>
57. Hurren KM, Dunham MW. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):131-133. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1853100>
58. Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):365-376. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2748>
59. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;106(4):523-531. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI10370>
60. Law RE, Goetze S, Xi X-P, et al. Expression and Function of PPAR $\gamma$  in Rat and Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation*. 2000;101(11):1311-1318. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.11.1311>
61. Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, et al. Transcriptional suppression of type 1 angiotensin ii receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in vascular smooth muscle cells\*. *Endocrinology*. 2001;142(7):3125-3134. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.7.8272>
62. Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Rapid improvement of carotid plaque echogenicity within 1 month of pioglitazone treatment in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):483-488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.023>
63. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572-2581. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>
64. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-1573. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>
65. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182-187. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007060678>
66. Scherthner G, Matthews DR, Charbonnel B, et al. 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(12):6068-6076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>
67. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;142(7):3125-3134. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
68. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
69. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
70. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2007;7(3):175-180. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0029-z>
71. Van Wagner LB, Rinella ME. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(4):249-263. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283X11403809>
72. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-2307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>
73. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
74. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
75. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MAM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1211-1221. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x>
76. Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – A systematic review and meta analysis. *J Hepatol*. 2011;55(6):1383-1390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.016>
77. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-2307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>
78. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-1184. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Nina A. Petunina**, MD, PhD, Professor]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2 Trubetskaya, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

**Гончарова Екатерина Валерьевна**, к.м.н., доцент [Ekaterina V. Goncharova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; eLibrary SPIN: 7148-4669; e-mail: [goncharova\\_ev@list.ru](mailto:goncharova_ev@list.ru)

**Кузина Ирина Александровна**, ассистент [Irina A. Kuzina, MD, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; eLibrary SPIN: 9008-5886; e-mail: [mia986@mail.ru](mailto:mia986@mail.ru)

**Недосугова Людмила Викторовна**, д.м.н., профессор [Ludmila V. Nedosugova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6823-2487>; eLibrary SPIN: 1853-0215; e-mail: [profmila@mail.ru](mailto:profmila@mail.ru)

**Мартirosян Нарине Степановна**, к.м.н., доцент [Narine S. Martirosyan, MD, PhD, associate professor]; eLibrary SPIN: 1893-8030; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; e-mail: [narinarine@mail.ru](mailto:narinarine@mail.ru)

**Тельнова Милена Эдуардовна**, к.м.н., доцент [Milena E. Telnova, MD, PhD, associate professor]; eLibrary SPIN: 1007-4617; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; e-mail: [milena.telnova@mail.ru](mailto:milena.telnova@mail.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Недосугова Л.В., Мартirosян Н.С., Тельнова М.Э. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12859>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, Nedosugova LV, Martirosyan NS, Telnova ME. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12859>