

AAB, Arkadiusz & ZARAŃSKA, Julia. Pioglitazone - the forgotten drug with multidirectional action. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;24(1):11-19. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.24.01.001>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43346>  
<https://zenodo.org/record/7863769>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 30.03.2023. Revised: 10.04.2023. Accepted: 24.04.2023. Published: 25.04.2023.

## Pioglitazone - the forgotten drug with multidirectional action

## Pioglitazon - zapomniany lek o wielokierunkowym działaniu

### Arkadiusz Aab

Clinical Regional Hospital No. 2 of St. Jadwiga The Queen in Rzeszów, ul. Lwowska 60, 35-301–Rzeszów

ORCID 0009-0002-3329-2620

<https://orcid.org/0009-0002-3329-2620>

[arcziaab@gmail.com](mailto:arcziaab@gmail.com)

### Julia Zarańska

City Hospital of John Paul II in Rzeszów, ul. Rycerska 4, 35-241–Rzeszów

ORCID 0009-0004-4080-0472

<https://orcid.org/0009-0004-4080-0472>

[zaranskaj@gmail.com](mailto:zaranskaj@gmail.com)

### ABSTRACT:

**Introduction:** Pioglitazone (PG) which belongs to thiazolidinedione class is a drug used in the treatment of type 2 diabetes. PG increases the insulin sensitivity of peripheral tissues. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common and fastest developing diseases. The antihyperglycemic effect of pioglitazone (PG) is not its only one. This drug has a number of other metabolically beneficial effects. Many outcome trials indicate a positive impact of PG on the functioning of other systems.

**Aim of the study:** The aim of this study is to summarize the current knowledge on the effectiveness and safety of pioglitazone based on the available scientific literature.

**Materials and methods:** Literature review based on PubMed, Google Scholar database using the following phrases: pioglitazone, type 2 diabetes, pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) therapy, pioglitazone and cardiovascular risk, pioglitazone nephroprotective effect, pioglitazone safety profile.

**State of knowledge:** Pioglitazone is an oral antidiabetic drug used in the therapy of T2DM. PG belongs to the 'insulin-sensitizers'. It is included in the treatment in the case of intolerance, contraindications to metformin or as part of combination therapy.

**Conclusions:** Recently, interest in pioglitazone has waned due to the perception of significant side effects. The analysis of the papers showed a positive effect of PG on the cardiovascular system, central nervous system, NAFLD and nephroprotection. The acceptable safety profile of pioglitazone with the appropriate selection of patients as well as its

multidirectional action and effectiveness mean that clinicians should reconsider the use of this drug guided by the balance of profits and losses.

**Key words:** pioglitazone, type 2 diabetes, insulin resistance, NAFLD, cardiovascular risk, nephroprotection

## ABSTRAKT:

**Wstęp:** Pioglitazon należący do grupy pochodnych tiazolidynodionu jest lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu 2 zwiększającym insulinowrażliwość tkanek obwodowych. Cukrzyca typu 2 (T2DM) należy do najczęstszych i najszybciej rozwijających się chorób. Efekt przeciwhiperglykemiczny pioglitazonu (PG) nie jest jego jedynym działaniem. Lek ten wykazuje szereg innych korzystnych metabolicznie efektów. Wiele analiz wskazuje na pozytywny wpływ PG na funkcjonowanie innych układów.

**Cel pracy:** Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pioglitazonu na podstawie dostępnego piśmiennictwa naukowego.

**Materiały i metody:** Przegląd literatury na podstawie danych PubMed, Google Scholar z wykorzystaniem następujących fraz: pioglitazon, cukrzyca typu 2, pioglitazon w terapii niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD), pioglitazon a ryzyko sercowo-naczyniowe, nefroprotekcyjne działanie pioglitazonu, profil bezpieczeństwa pioglitazonu.

**Stan wiedzy:** Pioglitazon jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym w farmakoterapii T2DM. PG należy do tzw. „uwrażliwaczy” tkanek na insulinę. Jest włączany do leczenia w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań na metforminę lub jako element terapii skojarzonej.

**Konkluzje:** W ostatnim czasie zainteresowanie pioglitazonem zmalało z powodu dotychczasowego przekonania o znaczących efektach ubocznych. Analiza prac dowiodła o pozytywnym wpływie PG na układ sercowo-naczyniowy, centralny układ nerwowy, NAFLD oraz nefroprotekcję. Akceptowalny profil bezpieczeństwa pioglitazonu przy odpowiednim doborze pacjentów oraz jego wielokierunkowe działanie i skuteczność sprawiają, iż klinicyści przy użyciu bilansu zysków i strat powinni powtórnie rozważyć zasadność stosowania tego leku.

**Słowa kluczowe:** pioglitazon, cukrzyca typu 2, insulinooporność, NAFLD, ryzyko sercowo-naczyniowe, nefroprotekcja.

## WSTĘP

Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest chorobą metaboliczną należącą do najczęstszych i najszybciej szerszących się schorzeń. Według przewidywań do 2045 roku 693 miliony dorosłych osób na całym świecie będzie dotkniętych T2DM, co oznacza wzrost o >50% w stosunku do 2017 r. [1]. Przypadłość ta staje się coraz większym problemem społecznym. Koszty związane z leczeniem osób chorych na T2DM w sposób znaczący obciążają system opieki zdrowotnej w wielu krajach.

Do istotnych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 należą czynniki genetyczne, w szczególności dziedziczenie poligenowe (rzadziej mutacje pojedynczego genu); otyłość oraz palenie papierosów. Nadciśnienie tętnicze i hipertriglicydemia często współwystępują z insulinoopornością, która leży u podstaw cukrzycy typu 2 [2]. Oporność na insulinę z kolei wiązana jest najczęściej z otyłością trzewną oraz niezdrowym trybem życia [3].

W patogenezie cukrzycy typu 2 najistotniejszą rolę odgrywają dwa czynniki tj. brak wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę, a w dalszych etapach nieprawidłowe wydzielanie insuliny przez komórki B wysp trzustkowych [4]. Postępująca dysfunkcja komórek B oraz wzrastająca insulinooporność tkanek doprowadzają do rozwoju hiperglykemii. Powszechnie znane są negatywne skutki przewlekłej hiperglykemii obejmujące zaburzenia i niewydolność różnych narządów. Do powikłań miroangiopatycznych cukrzycy typu 2 zaliczamy: cukrzycową chorobę nerek, retinopatię cukrzycową oraz neuropatię cukrzycową. Zmiany mogą dotyczyć również dużych naczyń krwionośnych (powikłania makroangiopatyczne), prowadząc do chorób układu sercowo-naczyniowego.

Głównym celem leczenia cukrzycy typu drugiego jest uzyskanie normoglikemii. Z uwagi na patomechanizm choroby aktualnie duży nacisk w terapii kładzie się na zwiększanie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę czyli na zmniejszenie insulinooporności [5]. Do tak zwanych „uwrażliwaczy” tkanek na insulinę zaliczamy przede wszystkim metforminę, która jest lekiem pierwszego rzutu w terapii T2DM. W przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub braku odpowiedzi terapeutycznej na metforminę lekiem kolejnego rzutu jest pioglitazon (PG). Możliwa jest również terapia oparta o skojarzenie tych dwóch farmaceutyków.

Pioglitazon będący doustnym lekiem przeciwcukrzycowym należy do grupy pochodnych tiazolidynodionu i jest agonistą jądrowego receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów PPAR- $\gamma$ . Zmniejsza oporność na

insulinę tkanek obwodowych i wątroby, powodując odpowiednio zwiększone zależne od insuliny usuwanie glukozy i zmniejszone wytwarzanie glukozy przez wątrobę [6]. PG wykazuje wysoką skuteczność w szerokim aspekcie klinicznym leczenia chorób metabolicznych, w szczególności cukrzycy typu 2 przy akceptowalnych, znanych i stosunkowo niewielkich skutkach ubocznych pod warunkiem odpowiedniego doboru pacjentów.

## MECHANIZM DZIAŁANIA PIOGLITAZONU

Pioglitazon należy do wybiórczych agonistów receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyksomów (PPAR- $\gamma$ ). PPAR- $\gamma$  jest częścią grupy steroidowych jądrowych receptorów hormonalnych, którą tworzą jeszcze PPAR- $\alpha$  i PPAR- $\delta$ , różniące się pod względem wiązania ligandu, regulacji metabolicznej i dystrybucji w tkankach [6]. PPAR- $\gamma$  to receptor działający przede wszystkim na poziomie tkanki tłuszczowej i promujący lipogenezę w warunkach anabolicznych [7].

Oprócz tkanki tłuszczowej receptor PPAR- $\gamma$  jest także obecny w obrębie jelita grubego, mięśni, komórek beta trzustki, komórek wątroby, śródbłonna naczyń, płuc, układu moczowego oraz serca [8]. Działanie agonistów receptora PPAR- $\gamma$  polega na modulacji ekspresji genów regulujących między innymi lipogenezę, dystrybucję tłuszczu, adipogenezę i dojrzewanie adipocytów. Poprzez kontrolę gospodarki lipidowej ograniczają oporność tkanek na insulinę, poprawiają jej działanie w tkankach, a także prowadzą do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie [9].

Wśród silnych syntetycznych ligandów receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  szczególne miejsce zajmują pochodne tiazolidynodionu czyli tiazolidynodiony TZD (glitazony). Najnowsze badania sugerują, iż oprócz udziału w zapewnieniu równowagi węglowodanowo-lipidowej odgrywają również istotną rolę w zakresie regulacji reakcji zapalnej na podłożu immunologicznym [10].

Całkowite stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w surowicy pozostaje na wysokim poziomie przez jedną dobę (po jednokrotnym podaniu). Po podaniu doustnym pierwsze możliwe do pomiaru stężenie PG w surowicy zauważono po 30 minutach ze szczytem w ciągu dwóch godzin. Osiągnięcie maksymalnego stężenia w surowicy jest lekko opóźnione przez spożywanie pokarmu, jednakże nie wpływa na wchłanianie leku. Pioglitazon w istotnym stopniu jest związany z białkami, głównie albuminami surowicy. Metabolizm PG zachodzi głównie w wątrobie, wydalany jest zarówno z kałem (55%), jak i z moczem (45%), a jego średni czas eliminacji z osocza wynosi 5–6 godzin [11, 12].

## ASPEKTY KLINICZNE DZIAŁANIA PIOGLITAZONU

### Wpływ na gospodarkę węglowodanową i insulinooporność

Pioglitazon (PG) poprawia wrażliwość tkanek na insulinę u osób cierpiących na insulinooporność, a także nasila insulinozależne usuwanie glukozy z komórek. W związku z tym działaniem organizm osiąga równowagę w zakresie gospodarki glukozą. Mechanizm działania TZD pośrednio doprowadza do spadku osocznego stężenia glukozy, wartości hemoglobiny glikowanej, a także redukuje albuminurię i umożliwia kontrolę glikemii, gospodarki lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego [11].

Badania kliniczne wykazały skuteczność terapeutyczną pioglitazonu w kontroli glikemii oraz obniżeniu insulinooporności. Podczas 6-miesięcznego, randomizowanego kontrolowanego badania pacjenci leczeni pioglitazonem w dawce 15, 30 lub 45 mg wykazywali znaczące średnie zmniejszenie poziomu HbA1c (różnica w zakresie od 1,00 do 1,60% w porównaniu z placebo) i stężenia glukozy w surowicy na czczo (różnica w zakresie od 39,1 do 65,3 mg/dl w porównaniu z placebo) [13].

W badaniu przeprowadzonym przez Herz i wsp. dowiedziono, że terapia pioglitazonem trwająca 16 tygodni w dawce 30 lub 45mg przyjmowanym jeden raz dziennie powoduje obniżenie średniego poziomu hemoglobiny likowanej (HbA1c) o 0,8% i 0,9% w stosunku do wyjściowego poziomu. Oprócz tego PG istotnie statystycznie zmniejszał stężenie insuliny w surowicy na czczo, a także zwiększał insulinooporność (o czym świadczyło zmniejszenie wskaźnika insulinooporności HOMA) [14].

Inne badania dowiodły również, że hipoglikemiczne działanie pioglitazonu jest dosyć podobne do działania innych doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zestawiając pioglitazon z gliklazydem można stwierdzić przewagę działania PG w utrzymaniu kontroli glikemii u pacjentów z T2DM. Odsetek pacjentów w grupie leczonej pioglitazonem i utrzymujących HbA1c na poziomie 8% lub mniej podczas drugiego roku terapii był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie pacjentów leczonych gliklazydem, którzy nie osiągnęli tak zadowalających wartości w zakresie HbA1c. Ponadto PG, w porównaniu z gliklazydem, wpływał na niższe wartości wskaźnika HOMA [15].

Przedmiotem badań była również terapia skojarzona metforminy i pioglitazonu. W obserwacji przeprowadzonej na 236 japońskich pacjentach stwierdzono, że stężenie HbA1c zmniejszyło się z 7,5 do 6,9% u osób, które otrzymywały terapię skojarzoną pioglitazonu i metforminy, w porównaniu z 7,5 do 7,8% u osób, które otrzymywały tylko metforminę. Ponadto większy odsetek pacjentów osiągnął docelowe wartości HbA1c (<6,5%) w przypadku zastosowania kombinacji tych leków [16]. Ponadto o skuteczności kombinacji obu leków świadczy wyrównanie innych wskaźników metabolicznych, takich jak zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FBG), obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów wraz ze wzrostem poziomu cholesterolu HDL. Co więcej uwidoczniono lepszą kontrolę w zakresie ciśnienia tętniczego [17]. Chalmers i wsp. udowodnili, iż pacjenci leczeni terapią skojarzoną metforminy i pioglitazonu prezentują wolniejsze pogarszanie się kontroli glikemii w zestawieniu z

metforminą w skojarzeniu z gliklazydem lub repaglinidem w okresie 3-letniej terapii. W związku z tym zauważalna jest przewaga wczesnego połączenia pioglitazonu z metforminą nad pozostałymi kombinacjami doustnych leków przeciwcukrzycowych w zapewnieniu długofalowej kontroli glikemii.[18]

Badanie ACT NOW z 2009 roku wykazało dodatkowo obniżenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u 70% pacjentów, których leczono PG [19]. Inne badanie przeprowadzone wśród kobiet latynoskiego pochodzenia z cukrzycą ciążową w wywiadzie (PIPOD) również dowiodło pozytywnego efektu pioglitazonu na redukcję ryzyka rozwoju T2DM [20].

### **Wpływ pioglitazonu na funkcjonowanie układu krążenia**

Korzystny wpływ pioglitazonu na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego obejmuje nie tylko poprawę glikemii, ale również bezpośrednie oddziaływanie na mięsień sercowy w sposób który zapobiega niekorzystnej przebudowie i zwłóknieniu tego narządu [21]. Stosowanie pioglitazonu wiąże się ze zmniejszoną podatnością na udar niedokrwienny oraz przemijający atak niedokrwienny (TIA) u pacjentów z insulinoopornością obciążonych kardiologicznie. Badanie PRO-Active dowiodło, iż wskaźnik liczby zgonów, zawałów mięśnia sercowego oraz udarów był istotnie niższy u pacjentów przyjmujących pioglitazon w porównaniu z placebo. Dodatkowo w grupie pacjentów po przebytym zawale serca, leczenie PG korelowało ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kolejnego zawału serca o 28% oraz ostrego zespołu wieńcowego o 38%. Mechanizm pozytywnego wpływu pioglitazonu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego nie jest do końca poznany. Aktywacja PPAR- $\gamma$  i związana z tym transkrypcja genów odpowiedzialnych za metabolizm węglowodanów, lipidów i białek doprowadza do poprawy funkcjonowania śródbłonna naczyń krwionośnych [22].

Szywność tętnic będąca niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, mierzona za pomocą wskaźnika ASI (opartego na analizie wzorca amplitudy fali tętna), uległa istotnemu zmniejszeniu podczas stosowania pioglitazonu. Podobnego efektu nie dostrzeżono w trakcie leczenia innymi lekami przeciwcukrzycowymi [23].

Miażdżycy, która jest efektem zaburzeń funkcjonowania śródbłonna, należy do częstych chorób układu krążenia i często prowadzi do istotnych powikłań zakrzepowych. Poprawa w zakresie ograniczenia niekorzystnej przebudowy śródbłonna hamuje jej rozwój. Jak wykazano w badaniu przeprowadzonym przez Tsuchiya i wsp. pioglitazon powodował poprawę funkcji śródbłonna mierzoną za pomocą wzrostu poziomu wazodylatacji zależnej od przepływu (FMD) oraz HDL-C i adiponektyny w osoczu [24]. Mechanizmy odpowiadające za poprawę funkcjonowania śródbłonna naczyniowego przypuszczalnie są oparte na działaniu przeciwwzapalnym oraz antyoksydacyjnym. Dochodzi do zmniejszenia poziomu krążących komórek NK, IL-6 i białka chemotaktycznego monocytów MCP-1 oraz metyloproteinazy-10 [25].

W licznych badaniach klinicznych dowiedziono również wpływu PG na zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego (BP). Przywraca on odpowiedni okołodobowy rytm ciśnienia tętniczego - obniżając BP w nocy. Badanie na 2043 pacjentach z T2DM przeprowadzone przez Konrad i wsp. uwidocznilo, iż 16-tygodniowa terapia pioglitazonem doprowadziła do spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania nadciśnienia tętniczego [26].

### **Nefroprotecyjne działanie pioglitazonu**

Cukrzycowa choroba nerek (DKD) występuje u około 20–40% wszystkich pacjentów z cukrzycą i wiąże się ze znaczną śmiertelnością. DKD jest zwykle związana z proteinurią, która prowadzi do postępującej utraty czynności nerek. Znaczny odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 doświadcza również pogorszenia czynności nerek bez białkomoczem. Jest to związane głównie z miażdżycą tętnic wewnątrznerkowych [27].

Badania kliniczne i metaanalizy wykazały, że pioglitazon może mieć działanie nefroprotecyjne, które wykracza poza jego domenę przeciwhiperглиkemiczną. Metaanaliza badań na ludziach dowiodła, iż pioglitazon prawdopodobnie powoduje znaczne zmniejszenie progresji choroby nerek u pacjentów z T2DM lub dużym ryzykiem rozwoju T2DM (redukcja wskaźnika albumina/kreatynina o 18,5%) [28]. Inne obserwacje wykazały, że ten agonista PPAR- $\gamma$  może potencjalnie zmniejszać ryzyko rozwoju nefropatii wywołanej cukrzycą [29]. Ponadto badanie kohortowe wykazało zmniejszenie ryzyka długotrwałej dializoterapii u pacjentów z zaawansowaną DKD (HR:0,81, 95% CI = 0,75–0,87) stosujących tiazolidynodiony (w tym PG) [30]. Pioglitazon działa nefroprotecyjnie zarówno pośrednio jak i bezpośrednio. Pośrednio osiąga efekt nie tylko poprzez normalizowanie glikemii, zmniejszanie insulinooporności, obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego, ale również poprzez przywrócenie prawidłowego poziomu lipidów i odpowiedniej funkcji śródbłonna. Jego bezpośrednie działanie może polegać na poprawie hiperfiltracji, klirensu kreatyniny, hamowaniu przebudowy tętniczek przedkłębuszkowych oraz stymulacji endogennych komórek macierzystych nerek i zwiększaniu wychwytu albumin w kanalikach nerkowych. Możliwe mechanizmy ochrony przed cukrzycową chorobą nerek obejmują również działanie przeciwzwłóknieniowe, przeciwwzapalne, hamujące proliferację komórek i apoptozę [31].

Zaobserwowano także pozytywny efekt terapeutyczny pioglitazonu w autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek (ADPKD). Pozytywny efekt terapeutyczny pioglitazonu polega na jego agonistycznym działaniu z receptorem gamma, który znajduje się na komórkach nabłonkowych kanalików zbiorczych nerki. Mechanizm działania na poziomie molekularnym jest wielokierunkowy i jest obecnie przedmiotem szczegółowych badań dając nadzieje terapeutyczne na przyszłość [32].

Maaloufa i wsp. sugerują, że zwiększanie pH moczu przez pioglitazon może zmniejszyć częstość występowania kamicy nerkowej u pacjentów z cukrzycą typu 2. W świetle wyniku badania kohortowego częstość występowania kamicy nerkowej była znacznie mniejsza u osób stosujących pioglitazon (częstość zdarzeń: 4,94%) niż u osób stosujących inny lek przeciwcukrzycowy (częstość zdarzeń: 6,65%). Potrzebne są jednak dalsze badania w tym kierunku [33].

### **Pioglitazon w urazowym uszkodzeniu mózgu**

Tiazolidynodiony to grupa leków które były szeroko badane w obszarze urazów mózgu i uszkodzeń neuronów. Naukowcy donoszą o neuroprotekcynym i przeciwzapalnym działaniu pioglitazonu, jako aktywatora receptora PPAR- $\gamma$  [34].

Pioglitazon ma potencjał terapeutyczny w ograniczaniu stanu zapalnego, zmniejszaniu stresu oksydacyjnego oraz ograniczaniu rozległości uszkodzeń powstałych w wyniku urazowego uszkodzenia mózgu (TBI). Przeciwwzapalne działanie PG polega między innymi na zmniejszeniu wytwarzania mediatorów prozapalnych w mikrogleju i makrofagach. Natomiast działanie neuroprotekcynne PG w TBI polegało głównie na regulacji szlaku PAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ B/IL-6. Ten agonista PPAR- $\gamma$  zmniejsza również dysfunkcję mitochondriów oraz śmierć komórek [35, 36].

### **Pioglitazon u pacjentów z NAFLD**

NAFLD (niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby) jest jednym z najczęstszych schorzeń wątroby zarówno wśród dzieci jak i dorosłych. Jej rozpowszechnienie szczególnie wzrasta w grupach pacjentów cierpiących na otyłość oraz cukrzycę typu 2. NAFLD obejmuje w swoim spektrum zarówno lżejsze schorzenia od łagodnego izolowanego stłuszczenia, aż do bardziej poważnych problemów jak NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zwłóknienie i marskość wątroby, a nawet HCC (rak wątrobowokomórkowy). Z definicji rozpoznanie NAFLD może być stawiane przy braku innych znanych przyczyn upośledzenia funkcji wątroby [37]. Według szacunków 25 % całej populacji cierpi na NAFLD. Jest to związane z dominującym modelem trybu życia i wzrostem zachorowań na choroby metaboliczne. Istnieje ściśle powiązanie T2DM z NAFLD [38]. Częstość występowania NAFLD u pacjentów z cukrzycą typu 2 sięga 55,5% [39].

Wiele towarzystw naukowych zaleca przeprowadzanie badań skriningowych w kierunku chorób wątroby u pacjentów z T2DM. Pomimo, iż redukcja masy ciała i odpowiednia dieta stanowi trzon leczenia NAFLD, to konieczne jest także włączenie odpowiedniej farmakoterapii, bez której utrzymanie efektów terapeutycznych nie jest osiągalne [40].

Podczas stosowania pioglitazonu obserwowane są niższe poziomy AST, ALT i trójglicerydów w osoczu. Badania dowiodły jego pozytywny wpływ na czynność i naprawę mikrostruktury wątroby. Wśród stadiów NAFLD na które pioglitazon wywierał pozytywny efekt należy wymienić łagodne izolowane stłuszczenie wątroby oraz NASH. Stosowanie w farmakoterapii tego pochodnego tiazolidynodionu wiąże się ze zmniejszeniem stopnia stłuszczenia, zapalenia wątroby oraz regresją zwyrodnienia balonowatego hepatocytów. Nie wykazano efektu na zejściowy stan NAFLD jakim jest zwłóknienie wątroby [41]. Zważywszy na korzystny wpływ na parametry wątrobowe, pioglitazon przyczynia się do zwiększenia populacji małych adipocytów bardziej insulinowrażliwych przy jednoczesnym spadku liczby adipocytów dużych, sprzyjając tym samym wychwytowi glukozy oraz ograniczeniu magazynowania nadmiaru energii w tkance tłuszczowej [42]. Leczenie pioglitazonem w odpowiednim połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi należy do najlepszych opcji terapeutycznych u pacjentów z NAFLD z uwagi na poprawę kluczowych cech histologicznych wątroby [43].

### **SKUTKI UBOCZNE STOSOWANIA PIOGLITAZONU**

Jak każdy lek również i pioglitazon ma swoje skutki uboczne. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą wzrost masy ciała i wskaźnika BMI. Badanie przeprowadzone przez Russell-Jones i wsp. na grupie 163 pacjentów wykazało, iż stosowanie pioglitazonu w terapii trwającej 26 tygodni wiązało się z przybraniem na wadze średnio o 1,5 kg [44]. Do przyczyn tego zjawiska można zaliczyć retencję płynów u pacjentów przyjmujących pochodne tiazolidynodionów. Progresa otyłości koresponduje natomiast z relokacją tkanki tłuszczowej z lokalizacji trzewnej do podskórnej [45].

Kolejnym ze skutków ubocznych jest zwiększenie ryzyka złamań kości. W badaniu IRIS dowiedziono, iż stosowanie pioglitazonu wiązało się ze wzrostem bezwzględного ryzyka złamań niskoenergetycznych i niepatologicznych o 1,6%. W związku z tym istotne jest uefektywnienie terapii poprzez zmniejszenie ryzyka uszkodzeń kostnych przy użyciu narzędzi takich jak badania przesiewowe gęstości tkanki kostnej czy też wczesne leczenie osteoporozy [46].

Obrzęki obwodowe u pacjentów stosujących pochodne tiazolidynodionu występują z częstością 2,5% do 16,2% i są związane z retencją sodu przez nerki, a także ze wzrostem objętości osocza w łożysku naczyniowym. Stosowanie leku jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością serca (HF) [47]. W badaniu PROactive wykazano zwiększone występowanie ciężkiej niewydolności serca, jednakże nie doszło do wzrostu śmiertelności u pacjentów z ciężką HF. Co więcej pomiędzy pacjentami leczonymi insuliną i przyjmującymi pioglitazon a grupą placebo nie stwierdzono wzrostu względnego ryzyka wystąpienia ciężkiej HF [48]. Wielowarstwowość problemu dotyczącego

zdarzeń niepożądanych w zakresie niewydolności serca doprowadziło do zniechęcenia klinicystów do przepisywania pioglitazonu [49].

Niegdyś podnoszony istotny statystycznie związek raka pęcherza moczowego z przyjmowaniem glitazonów nie znalazł potwierdzenia w najnowszych badaniach. Nie mniej jednak zaleca się szczególną ostrożność przy przepisywaniu pioglitazonu pacjentom z rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie [50].

## PODSUMOWANIE

Przegląd dostępnego piśmiennictwa potwierdził wysoką skuteczność pioglitazonu w leczeniu cukrzycy typu 2. Charakter jego działania nie skupia się jedynie na poprawie wrażliwości tkanek na insulinę, ale też na poprawie profilu lipidowego, obniżeniu ciśnienia tętniczego, normalizacji parametrów wątrobowych oraz nefroprotekcji. Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego, zmniejszenie częstości udarów oraz epizodów TIA stanowi o wielopłaszczyznowym działaniu tego leku. Stosunkowo niski koszt leczenia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pioglitazonu, a także wiele korzyści terapeutycznych powinien skłaniać ku ponownemu spojrzeniu na ten lek po dokładnej analizie bilansu korzyści i strat.

**Disclosures:** No disclosures.

**Financial support:** No financial support was received.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Bibliografia:

1. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jul;16(7):377-390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32398868; PMCID: PMC9639302.
2. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules.* 2020 Apr 23;25(8):1987. doi: 10.3390/molecules25081987. PMID: 32340373; PMCID: PMC7221535.
3. Nabrdalik, K., Cichocka, E., Żywiec, J., Chodkowski, A., & Gumprecht, J. (2014). Pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Clinical Diabetology*, 3(4), 176-180.
4. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.
5. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, Ling Lim GP, Rong Tay NW, Annan NC, Bhattamisra SK, Candasamy M. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb;13(1):364-372. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.008. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30641727.
6. Pfützner A, Weber MM, Forst T. Pioglitazone: update on an oral antidiabetic drug with antiatherosclerotic effects. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Aug;8(12):1985-98. doi: 10.1517/14656566.8.12.1985. PMID: 17696799.
7. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 2000 May 25;405(6785):421-4. doi: 10.1038/35013000. PMID: 10839530.
8. 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.
9. Drzewoski J., Mikołajczyk M.: Agoniści receptorów aktywowanych proliferatorem peroksysomów  $\gamma$ . W: Grzeszczak W. (red.): *Farmakoterapia w cukrzycy*. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2010: 105-122.
10. Sokołowska M, Kowalski ML, Pawliczak R. Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów-gamma (PPAR-gamma) oraz ich rola w immunoregulacji i kontroli reakcji zapalnej [Peroxisome proliferator-activated receptors-gamma (PPAR-gamma) and their role in immunoregulation and inflammation control]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005;59:472-84. Polish. PMID: 16258412.
11. Al-Majed A, Bakheit AH, Abdel Aziz HA, Alharbi H, Al-Jenoobi FI. Pioglitazone. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2016;41:379-438. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.11.002. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26940171.

12. de Pablos-Velasco P. Pioglitazone: beyond glucose control. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Aug;8(8):1057-67. doi: 10.1586/erc.10.98. PMID: 20670183.
13. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care.* 2000 Nov;23(11):1605-11. doi: 10.2337/diacare.23.11.1605. PMID: 11092281.
14. Herz M, Johns D, Reviriego J, Grossman LD, Godin C, Duran S, Hawkins F, Lochnan H, Escobar-Jiménez F, Hardin PA, Konkoy CS, Tan MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2003 Apr;25(4):1074-95. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80068-1. PMID: 12809958.
15. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, Edwards G, Johns D; GLAL Study Group. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):544-50. doi: 10.2337/diacare.28.3.544. PMID: 15735185.
16. Kaku K. Efficacy and safety of therapy with metformin plus pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2009 May;25(5):1111-9. doi: 10.1185/03007990902820816. PMID: 19309251.
17. Schöndorf T, Karagiannis E, Posselt RE, Forst T, Pfützner A. Competact, a fixed combination of pioglitazone and metformin, improves metabolic markers in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control by metformin alone--results from a post-marketing surveillance trial under daily routine conditions. *Diabetes Technol Ther.* 2009 Jun;11(6):379-83. doi: 10.1089/dia.2008.0108. PMID: 19459767.
18. Chalmers J, Hunter JE, Robertson SJ, Baird J, Martin M, Franks CI, Whately-Smith CR, Mariz S, Campbell IW. Effects of early use of pioglitazone in combination with metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007 Aug;23(8):1775-81. doi: 10.1185/030079907x210606. PMID: 17712875.
19. 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.
20. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes.* 2006 Feb;55(2):517-22. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066. PMID: 16443789; PMCID: PMC1389697.
21. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 May 18;20(1):109. doi: 10.1186/s12933-021-01294-7. PMID: 34006325; PMCID: PMC8130304.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. 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 Oct 8;366(9493):1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PMID: 16214598.
23. Harashima K, Hayashi J, Miwa T, Tsunoda T. Long-term pioglitazone therapy improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009 Jun;58(6):739-45. doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.015. PMID: 19446110.
24. Tsuchiya K, Akaza I, Yoshimoto T, Hirata Y. Pioglitazone improves endothelial function with increased adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes. *Endocr J.* 2009;56(5):691-8. doi: 10.1507/endocrj.k08e-308. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19506330.
25. Choo EH, Han EJ, Kim CJ, Kim SH, O JH, Chang K, Seung KB. Effect of pioglitazone in combination with moderate dose statin on atherosclerotic inflammation: randomized controlled clinical trial using serial FDG-PET/CT. *Korean Circ J.* 2018;48(7):591–601.

26. Konrad T, Lübben G, Franzen C. Pioglitazone lowers blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus : an open, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig.* 2005;25(5):337-40. doi: 10.2165/00044011-200525050-00006. PMID: 17532671.
27. Yamanouchi, M., Furuichi, K., Hoshino, J., Ubara, Y., & Wada, T. (2020). Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*, 24, 573-581.
28. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105:1670–1681.
29. Momeni, A., Mahmoudnia, L., & Kheiri, S. (2019). Effect of pioglitazone on decreasing of proteinuria in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 132-136.
30. Chang, Y. H., Hwu, D. W., Chang, D. M., An, L. W., Hsieh, C. H., & Lee, Y. J. (2017). Renal function preservation with pioglitazone or with basal insulin as an add-on therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 54, 561-568.
31. Papaetis GS. Pioglitazone in diabetic kidney disease: forgotten but not gone. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2022 Aug 8;7:e78-e93. doi: 10.5114/amsad/151046. PMID: 36158067; PMCID: PMC9487837.
32. Saini AK, Saini R, Singh S. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects. *Mol Med.* 2020 Dec 11;26(1):128. doi: 10.1186/s10020-020-00246-3. PMID: 33308138; PMCID: PMC7731470.
33. Niu SW, He JS, You-Hsien Lin H. Pioglitazone and nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2019 Aug;96(2):518-519. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.015. PMID: 31331471.
34. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci.* 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528. PMID: 31827423; PMCID: PMC6890857.
35. Yonutas HM, Hubbard WB, Pandya JD, Vekaria HJ, Geldenhuys WJ, Sullivan PG. Bioenergetic restoration and neuroprotection after therapeutic targeting of mitoNEET: New mechanism of pioglitazone following traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2020 May;327:113243. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113243. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32057797; PMCID: PMC7089834.
36. Zamanian MY, Taheri N, Oplencia MJC, Bokov DO, Abdullaev SY, Gholamrezapour M, Heidari M, Bazmandegan G. Neuroprotective and Anti-inflammatory Effects of Pioglitazone on Traumatic Brain Injury. *Mediators Inflamm.* 2022 Jun 17;2022:9860855. doi: 10.1155/2022/9860855. PMID: 35757108; PMCID: PMC9232315.
37. de Vries M, Westerink J, Kaasjager KHAH, de Valk HW. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):3842–53. doi: 10.1210/clinem/dgaa575. PMID: 32827432; PMCID: PMC7526735.
38. Lee YH, Cho Y, Lee BW, Park CY, Lee DH, Cha BS, Rhee EJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetes. Part I: Epidemiology and Diagnosis. *Diabetes Metab J.* 2019 Feb;43(1):31-45. doi: 10.4093/dmj.2019.0011. Erratum in: *Diabetes Metab J.* 2019 Oct;43(5):731. PMID: 30793550; PMCID: PMC6387876.
39. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
40. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, Duvillard L, Denimal D, Loffroy R, Vergès B, Hillon P, Petit JM. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2018 Mar;35(3):368-375. doi: 10.1111/dme.13565. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29247558.
41. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 28;12:615409. doi: 10.3389/fendo.2021.615409. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 16;13:840299. PMID: 33995271; PMCID: PMC8115121.



42. Zhao Y, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H, Takahashi H. Pioglitazone on nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of 15 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 18;101(46):e31508. doi: 10.1097/MD.00000000000031508. PMID: 36401449; PMCID: PMC9678615.
43. Lian J, Fu J. Efficacy of Various Hypoglycemic Agents in the Treatment of Patients With Nonalcoholic Liver Disease With or Without Diabetes : A Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 24;12:649018. doi: 10.3389/fendo.2021.649018. PMID: 33841337; PMCID: PMC8024567.
44. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK; DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):252-8. doi: 10.2337/dc11-1107. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22210563; PMCID: PMC3263915.
45. Del Prato S, Chilton R. Practical strategies for improving outcomes in T2DM: The potential role of pioglitazone and DPP4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Apr;20(4):786-799. doi: 10.1111/dom.13169. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29171700; PMCID: PMC5887932.
46. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, Gorman M, Kelly MA, Lovejoy AM, Kernan WN; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):914-922. doi: 10.1210/jc.2016-3237. PMID: 27935736; PMCID: PMC5460686.
47. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation*. 2008 Jan 22;117(3):440-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704080. PMID: 18212301.
48. Erdmann, E., Charbonnel, B., Wilcox, R. G., Skene, A. M., Massi-Benedetti, M., Yates, J., ... & PROactive Investigators. (2007). Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes care*, 30(11), 2773-2778
49. Tripathy D, Solis-Herrera C, Ryder REJ. Cardioprotective Effects of Pioglitazone in Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2021 Aug;34(3):243-247. doi: 10.2337/ds20-0078. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34511850; PMCID: PMC8387608.
50. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, Mamtani R, Bilker W, Vaughn DJ, Nessel L, Van Den Eeden SK, Ferrara A. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*. 2015 Jul 21;314(3):265-77. doi: 10.1001/jama.2015.7996. PMID: 26197187.