

Postavení pioglitazonu v moderní léčbě diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.

Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2) jsou vysoce riziková stran výskytu makrovaskulárních komplikací a mají významně zvýšenou kardiovaskulární mortalitu oproti pacientům bez DM2. V současné době je pozornost všech upřena na schopnost dvou tříd antidiabetik (inhibitory SGLT2 a agonisté receptoru pro GLP-1) redukovat výskyt těchto komplikací. Poněkud se pozapomnělo, že už mnoho let používaný pioglitazon dokáže zpomalit aterosklerotický proces a sniřovat výskyt kardiovaskulárních příhod podobným způsobem. Pioglitazon je potentním inzulinovým senzitizerem, dokáže dlouhodobě udržet zlepšení metabolické kompenzace a je schopen ovlivnit řadu komponentů metabolického syndromu, včetně zlepšení nealkoholické steatohepatitidy. Léčba tímto preparátem je sice doprovázena některými nežádoucími účinky, ale neměli bychom na možnost jeho použití u pacientů s DM2 zapomínat.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence, inzulinové senzitizery, pioglitazon.

The role of pioglitazon in modern treatment of type 2 diabetes

Type 2 diabetes patients are at high risk for macrovascular complications and suffer from very high cardiovascular mortality. Recent trials have demonstrated that agents in two antidiabetic classes (SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists) are able to reduce cardiovascular complications in diabetics. People have forgotten that very similar evidence is available also in an older preparation – pioglitazone, which can retard the atherosclerotic process and reduce cardiovascular events. Pioglitazone is an insulin sensitizer, that causes durable improvement of metabolic control and improves multiple components of metabolic syndrome including non-alcoholic fatty liver disease. Treatment with pioglitazone is accompanied by some adverse effects but is still usable in the treatment schema in type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, insulin sensitizers, pioglitazone.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je kardiometabolické onemocnění, jehoř důsledky postihují mikro- i makrocirkulaci (1, 2). Zatímco postiření mikrovaskulární (retinopatie, neuropatie a nefropatie) je spojeno s dlouhodobou expozicí hyperglykemií a její redukce sniřuje i výskyt tohoto typu komplikací (3), je hyperglykemie chabějším rizikovým faktorem makrovaskulárních komplikací (infarkt myokardu, mozková cévní příhoda aj.), které však představují zvýšené mortalitní riziko pro pacienty s DM2 (4).

Pioglitazon je jedním z preparátů, které dokáří výskyt tohoto typu komplikací ovlivnit.

Mechanismus účinku

Pioglitazon (obr. 1) je inzulinovým senzitizerem ze skupiny thiazolidindionů, zvyšujícím citlivost tkání k účinku endogenního inzulinu, což vede k poklesu plazmatické hladiny glukózy.

Thiazolidindiony jsou vysoce selektivními a potentními agonisty PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), lokalizovaných na jádre buněk. PPAR receptory

se nacházejí v různých tkáních, vyskytují se v různých izotypech, každý se specifickým vzorcem exprese a specifickou funkcí (obr. 2). Byly identifikovány tři hlavní izotypy receptorů PPAR skupiny – alfa (α), beta/delta (β/δ) a gamma (γ). PPAR α ovlivňuje oxidaci tuků, je vysoce exprimován ve tkáních, metabolizujících mastné kyseliny – játra, srdce, ledviny a střevní sliznice. Je rovněž receptorem pro fibrátová hypolipidemika. PPAR γ je jaderný receptor zapojený v lipidovém a sacharidovém metabolismu. PPAR γ jsou exprimovány ve velkém množství v tukové tkáni, tlustém stře-



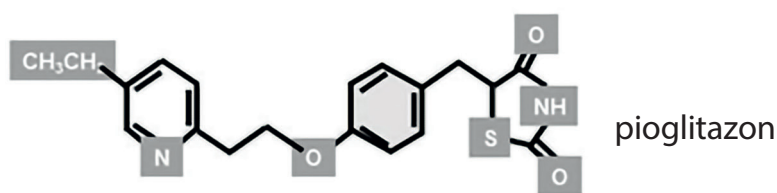
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D., Pavlina.Pithova@fnmotol.cz
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2022;19(4):279-283

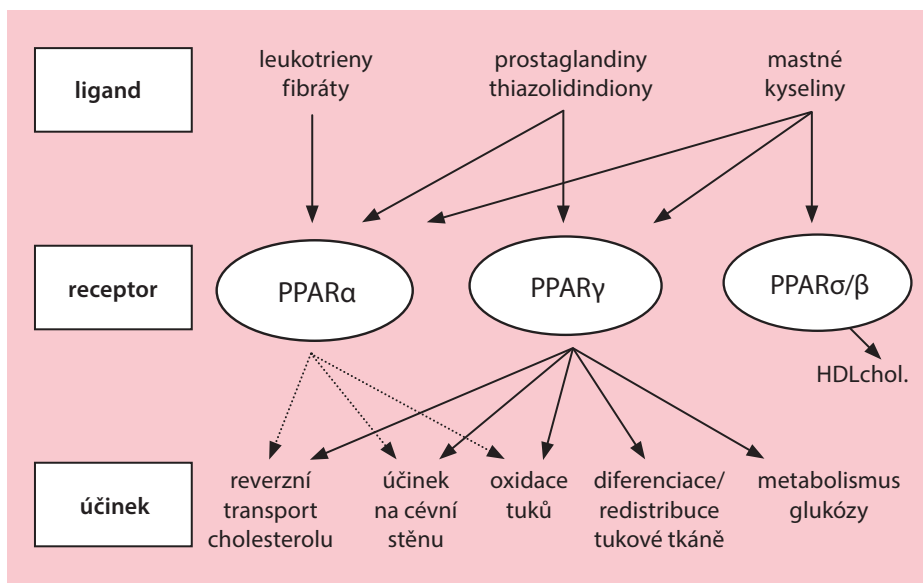
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2022

Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2022

Obr. 1. Pioglitazon



Obr. 2. Pleiotropní účinky receptorů rodiny PPAR (adaptováno podle 5)



vě a hematopoetických buňkách, ve středním množství v ledvinách, játrech a tenkém střevě a v malých množstvích v kosterním svalu (tj. především ve tkáních klíčových pro účinek inzulínu). PPAR β/δ nejsou tkánově specifické. Ovlivňují celou řadu procesů, např. proces apoptózy, proliferace a diferenciace kožních keratinocytů, ale modulují také rozvoj aterosklerózy a mají vztah k některým nádorovým onemocněním. Jsou rovněž spojeny s účinky v lipidovém metabolismu, jejich stimulace vede např. ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu.

Thiazolidindiony mají vysokou vazebnou afinitu k PPAR γ . Po navázání thiazolidindionu na PPAR se vytvoří makromolekulární komplex s receptorem pro kyselinu retinovou. Interakce je schopna vyvolat vazbu PPAR na specifické sekvence DNA (tzv. thiazolidin-responzivní geny). Celý děj ústí ve zvýšení aktivity transkripce genů účastnících se diferenciace adipocytů a tukového metabolismu. Thiazolidindiony způsobují diferenciaci tukové tkáně a dozrávání adipocytů, které se stávají více inzulinsenzitivními a uvolňují do oběhu méně volných mastných kyselin, více

adiponektinu a méně TNF- α , resistinu a leptinu (tj. substancí, které mají vliv na inzulínovou rezistenci, a i dysfunkci endotelu). To vede ke zlepšení vychytávání glukózy v kosterním svalu, potlačení jaterní produkce glukózy a zvýšení ukládání tuků v tukové tkáni. Vede sice ke zvýšení tělesné hmotnosti, ale dochází k příznivé redistribuci tukové tkáně z viscerální do podkožní oblasti (6, 7).

PPAR γ receptor moduluje rovněž expresi genů, které produkují klíčové proteiny zapojené v regulaci produkce glukózy játry a vychytávání a skladování glukózy (přenašeč GLUT4). Pioglitazon tedy dokáže dlouhodobě udržet zlepšení metabolické kompenzace (8).

Třebaže thiazolidindiony nemodulují přímo sekreci inzulínu B – buňkami, zlepšením inzulínové rezistence (a rovněž stimulací receptorů PPAR γ , přítomných v pankreatu) může dojít k obnově potlačené regulace uvolňování inzulínu a může tak být zajištěna odpověď ostrůvků na vnější podněty (6). Thiazolidindiony mají rovněž významný anti-apoptotický efekt na B-buňky, který je vysvětlován přímou aktivací PPAR receptorů a nepřímou potlačením

lipotoxicity. Tento efekt se může například projevit i snížením progresu prediabetické poruchy do manifestního DM2, jak bylo například prokázáno ve studii ACT NOW (9).

Další studie prokazují celou řadu účinků thiazolidindionů, především jejich vliv na záňet, aterosklerózu, kontrolu buněčného cyklu, apoptózu a karcinogenezi.

Některé účinky pioglitazonu jsou zřejmě zprostředkovány i částečnou aktivací PPAR α receptorů (zatímco rosiglitazon byl čistý agonista PPAR γ , dokáže pioglitazon částečně aktivovat i PPAR α). Pioglitazon tedy snižuje hladinu volných mastných kyselin i triglyceridů, zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu a snižuje zastoupení malých denzních LDL částic. Pioglitazon tedy významně ovlivňuje hlavní složky diabetické dyslipidemie (7, 10).

Pioglitazon rovněž mírně snižuje krevní tlak a zlepšuje funkci endotelu. Protizánětlivé účinky jsou spojeny s poklesem hladin řady ukazatelů záňetu, včetně C-reaktivního proteinu, matrixové metaloproteinázy 9, inhibitorů aktivátoru plazminogenu a zvýšení produkce adiponektinu. Pioglitazon rovněž příznivě ovlivňuje průběh nealkoholické jaterní steatózy. Snižuje albuminurii, ochraňuje podocyty renálních glomerulů, a také chrání buňky hypoxického myokardu před reperfuzním poškozením (6, 7). Lze tedy shrnout, že pioglitazon je schopen příznivě ovlivnit řadu složek metabolického syndromu, což je v oblasti antidiabetických preparátů naprosto unikátní vlastnost (účinky pioglitazonu viz tab. 1).

Klinický účinek pioglitazonu se tedy projeví snížením glykémie (ovšem v rámci normálních hodnot, nevede ke vzniku hypoglykémie, přičemž efekt na snížení hodnot glykémie je pozvolný a projev se až zhruba za 6–8 týdnů), snížením inzulíniemie nalačno i postprandiálně, snížením koncentrace volných mastných kyselin a cirkulujících triglyceridů a zvýšením koncentrace HDL cholesterolu.

Indikace a podávání

Tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Začíná se obvykle dávkou 15–30 mg, v případě potřeby lze dávku navýšit na 45 mg/den. Ze zažívacího traktu se rychle a téměř úplně vstřebává do krve a z 99 % se váže na plazmatické bílko-

Tab. 1. Benefit x riziko léčby glitazony (adaptováno podle 6)

Benefity:	Rizika:
■ zlepšení glykemické kontroly (dlouhodobě stabilní ↓ HbA1c) ■ minimální riziko hypoglykemie ■ ↓ inzulínové rezistence/ ↓ hladiny inzulínu ■ ↓ viscerálního tuku (redistribuce) ■ dozrávání adipocytů se ↓ produkci prozánětlivých cytokinů ■ zlepšení funkce pankreatických B-buněk (a jejich ochrana před zánikem) ■ zlepšení endotelální dysfunkce/regrese IMT ■ ↓ obsahu tuku v játrech (ovlivnění NASH) ■ indukce ovulace u PCOS ■ léčba neoplázií ■ zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů (↓ TG, ↓ krevního tlaku, ↓ zánětu, ↓ HDL chol) ■ ↓ výskytu KV příhod u vysoce rizikových pacientů	■ hepatotoxicita/možnost jaterního selhání ■ ↑ tělesné hmotnosti/ ↑ celkového obsahu tuku v těle/ ↑ subkutánního tuku (ale ↑ viscerálního tuku a ektopického tuku v játrech a svalové tkáni) ■ otok/ retence tekutin / riziko vzniku plicního edému ■ ↑ hladin Lp(a)

viny. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 2 hodiny po podání, zvyšuje se v závislosti na velikosti podané látky. Příjem potravy sice mírně zpomaluje rychlost absorpce, ale neovlivňuje celkové množství vstřebané látky. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích metabolitů. Rovnovážný stav je dosažen po 4–7 dnech podávání léku. Navázané na transportní bílkoviny se účinné látky dostávají ke svému cíli, dovnitř buněk, k jadernému receptoru. Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických metylenových skupin, k čemuž dochází převážně na cytochromu P450 2C8 a částečně i na jeho jiných izoformách. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou aktivní; pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost, metabolit M-IV je asi 3× účinnější než pioglitazon a účinek M-II je jen minimální. Pioglitazon a jeho metabolity se vylučují stolicí (55 %) a močí (45 %). Průměrná hodnota poločas eliminace nezměněného pioglitazonu je 5–6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16–23 hodin. Farmakokinetika pioglitazonu není významněji změněna u osob nad 65 let věku ani u osob s poruchou funkce ledvin a jater. Absolutní biologická dostupnost je přes 80 % (11).

Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě DM2, a to v monoterapii u pacientů se zjevnou inzulínovou rezistencí, kde nelze použít metformin z důvodu intolerance nebo kontraindikace, v kombinaci s metforminem, pokud nedosahujeme cílových hodnot metabolické kompenzace, v kombinaci se sulfonyleureou, pokud

nelze použít metformin nebo v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou. Je možné ho použít i v kombinaci s inzulínem.

Update doporučení Americké diabetologické asociace z roku 2022 dokonce řadí použití pioglitazonu u pacientů s vysokým rizikem srdečně-cévních onemocnění na třetí místo za metformin a komplex glitazonů a agonistů GLP-1 receptorů (32).

Ovlivnění aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod

- Pozitivní vliv pioglitazonu na rizikové faktory – hypertenzi, dyslipidemii, inzulínovou rezistenci, NASH, viscerální tukovou tkáň a endotel se projevil i v celé řadě klinických studií. Pioglitazon omezil progresi aterosklerotických změn na společné karotické tepně (hodnocené jako nárůst tloušťky intimy-medie) (12, 13, studie PERISCOP -14), navodil regresi koronární aterosklerózy, snížil riziko restenózy ve stentu po přímé intervenci v oblasti koronárních tepen (15, 16), dokonce i oddálil rozvoj ischemické choroby dolních končetin (studie BARI 2 D -17, subanalýza studie PROactive - 18).
- Ve studii PERISCOPE bylo zahrnuto 543 pacientů, u kterých byl recentně provedeno intrakoronární ultrazvukové vyšetření a byli randomizováni k léčbě pioglitazonem nebo glimepiridem v nejvyšší dávce, kterou tolerovali. Po 18 měsících bylo vyšetření zopakováno a byla hodnocena změna objemu aterosklerotických plátů. Zatímco ve skupině léčené pioglitazonem byla pozorována mírná redukce jejich ob-

jemu, ve skupině léčené glimepiridem naopak nárůst (14).

- Do studie Chicago bylo zahrnuto 462 pacientů s DM2 na standardní léčbě, u kterých byla pomocí ultrazvukového vyšetření měřena intimomediální tloušťka (IMT) na společné karotické tepně (1 vyšetřující, automatický detekční systém). Pacientům byl po dobu 72 týdnů přidán do medikace pioglitazon nebo glimepirid. U pacientů léčených pioglitazonem byl pozorován menší nárůst hodnoty IMT (12).
- Studie PROactive sledovala léčbu pioglitazonem proti placebo po dobu 3 let u 5 000 pacientů s DM2 v sekundární prevenci. Za tuto dobu došlo ke snížení celkové mortality, výskytu nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 16 % (19), přičemž u jedinců s předchozím infarktem myokardu (IM) bylo riziko následného IM redukováno o 28 % (20) a u osob s předchozí cévní mozkovou příhodou (CMP) bylo riziko následné CMP redukováno o 47 % (21).
- Studie IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) byla iniciována právě na základě výsledků studie PROactive. Tato studie testovala hypotézu, zda léčba pioglitazonem dokáže u osob po recentně proběhlé tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo CMP snížit výskyt IM a CMP u pacientů s klinicky zřejmou inzulínovou rezistencí, ale bez manifestního DM2. Přes 3 800 osob bylo sledováno 5 let a za tuto dobu došlo v léčené skupině k 24% redukcí rekurence CMP, k 29% redukcí výskytu akutního koronárního syndromu, a dokonce i k redukcí rozvoje DM2 (HR 0,48) proti skupině kontrolní. Pacienti však byli současně léčeni i statiny a antiagregační léčbou, šlo tedy o komplexní sekundárně-preventivní intervenci. Pioglitazon v této skupině tedy dokázal významným způsobem ovlivnit „reziduální riziko“ (22).
- Studie TOSCA-IT zahrnula 3 tisíce pacientů s DM2 s nedobrou metabolickou kompenzací na monoterapii metforminem, v primární prevenci, bez manifestní KV choroby, kteří byli randomizováni k léčbě pioglitazonem nebo sulfonyleureovým preparátem. Po dobu 5 let sledování nedošlo ke statisticky významnému rozdílu ve vý-

skytu primárního složeného cíle (celkové mortality, nefatálního IM, CMP či urgentní revaskularizace), ve skupině léčené pioglitazonem byl zaznamenán jen nižší výskyt periferních cévních příhod a nižší výskyt hypoglykemických epizod (23).

- Kromě randomizovaných studií se možnému KV benefitu při léčbě pioglitazonem věnovala i celá řada observačních „real-world“ studií – například analýza 91 500 pacientů z UK Research General Database (GPRD), sledovaných 7 let, demonstrovala pokles celkové mortality o 39 % u diabetiků léčených metforminem (24) a po přidání pioglitazonu jako druhého antidiabetického léku došlo k dalšímu 29 % poklesu celkové mortality (25). A také další retrospektivní studie z britské databáze Clinical Practice Research Datalink (CPRD) zjistila u diabetiků léčených pioglitazonem signifikantní pokles výskytu CMP (HR 0,63) v porovnání s léčbou jinými antidiabetiky (26).
- Z několika retrospektivních studií se objevují data a snížení poklesu kognitivního deficitu u pacientů s DM2 při léčbě pioglitazonem (27).

Nežádoucí účinky

- Mezi nejčastější a rovněž nejobávanější nežádoucí účinky pioglitazonu patří retence tekutin s rizikem srdečního selhání. Retence tekutin je zapříčiněna periferní vazodilatací a retencí natria, riziko otoků je závislé na dávce a zvyšuje se v kombinaci léčbě s inzulinem nebo deriváty sulfonylurey, naopak současná kombinace léčby s glifloziny výskyt otoků snižuje (28). Otoky bývají většinou mírné. Pioglitazon nemá vliv na zhoršení systolické funkce levé komory srdeční, ba dokonce dokáže diastolickou dysfunkci lehce zlepšit. Nicméně u pacientů s manifestním srdečním selháním může dojít k jeho zhoršení (2).
- Během léčby pioglitazonem dochází k mírnému nárůstu tělesné hmotnosti,

obvykle kolem 2–3 kg/rok. Nárůst hmotnosti je dán jednak retencí tekutin, jednak redistribucí tukové tkáně z viscerální oblasti do podkoží. Adipocyty podkožní tukové tkáně posléze akumulují volné mastné kyseliny, místo aby se ukládaly do jater, svalů a viscerální tukové tkáně, takže vlastně tento efekt lze považovat spíše za benefit (2).

- Aktivací receptorů PPAR γ v kostní dřeni způsobí pioglitazon diferenciaci kmenové mesenchymální buňky směrem k adipocytu místo k osteoblastu. To má za následek snížení kostní novotvorby a pokles kostní denzity se zvýšením rizika osteoporotických kostních fraktur, především u postmenopauzálních žen (29). Při hodnocení údajů z klinických studií s pioglitazonem bylo zjištěno, že celkově se ve všech studiích vyskytly u žen fraktury s incidencí 19 na 1 000 pacientů léčených 1 rok (proti 11,4 u srovnávaných preparátů). Zjištění zvýšeného rizika kostních fraktur u žen léčených pioglitazonem není důvodem k nutnosti změny léčby, je však nutné na možné riziko pamatovat a dbát na kontrolu a zajištění dobrého stavu kostní tkáně pacientek (30).
- Riziko poruchy funkce jater není při léčbě pioglitazonem vysoké, nicméně u pacientů se vstupní hodnotou ALT $\geq 2,5$ násobek normy bychom měli být obezřetní. Na druhou stranu pioglitazon pozitivně ovlivňuje obsah tuku v jaterní tkáni (19).
- Ve studii PROactive bylo zaznamenáno nesignifikantní zvýšení počtu jedinců, kteří v průběhu studie onemocněli karcinomem močového měchýře (19). Následná prospektivní desetiletá klinická hodnocení téměř 200 tisíc pacientů s DM2, léčených pioglitazonem toto nepotvrdila (31), stejným způsobem vyzněly i následné analýzy velkých prospektivních studií IRIS a TOSCA-IT. Naopak

některé observační studie toto mírně zvýšené riziko zaznamenaly, a to zejména v evropské populaci a při dlouhodobé léčbě s kumulativní dávkou nad 28 000 mg pioglitazonu (31).

- V důsledku zlepšení citlivosti tkání na inzulín může vést léčba pioglitazonem k obnovení ovulace a otěhotnění u pacientek se syndromem polycystických ovaríí.

Kontraindikace léčby pioglitazonem

Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků je pioglitazon kontraindikován jednak u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou nebo pomocnou látku, se srdečním selháním manifestním nebo v anamnéze, s poruchou funkce jater, s diabetickou ketoacidózou, s karcinomem močového měchýře v současnosti léčeným nebo v anamnéze a u pacientů s makroskopickou hematurií, jejíž příčina nebyla objasněna. Nesmí se podávat rovněž těhotným a kojícím ženám (11).

Závěr

Ačkoliv máme v poslední době k dispozici řadu moderních preparátů s prokázanými benefity účinky na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u pacientů s DM2 a tyto přípravky jsou v rámci doporučení tlačeny na přední místa v léčbě, nelze zapomínat i na lety prověřený pioglitazon, který má k dispozici rovněž data o příznivém ovlivnění kardiovaskulárních komplikací, ale také disponuje daty o příznivém ovlivnění jednotlivých složek metabolického syndromu, což tento efekt pochopitelně umocňuje. Nelze rovněž podceňovat jeho vliv na zlepšení inzulínové rezistence, ochranný vliv na endotel a B-buňky. Navíc je pioglitazon nyní dostupný i ve formě generických preparátů, což dále léčbu zlevňuje. V neposlední řadě byla zmírněna i preskripční omezení, která nyní neobsahují hranici HbA1c, doporučenou k zahájení léčby.

LITERATURA

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133:2459-2502.

2. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links: the Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270-1287.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin com-

pared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.

4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications

- of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.
5. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996 Dec;45(12):1661-9. doi: 10.2337/diab.45.12.1661.
 6. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16:133-143.
 7. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al.; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-1554.
 8. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9:5389.
 9. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *New Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.
 10. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al.; GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007;30:2458-2464.
 11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-actavis-epar-product-information_cs.pdf
 12. 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;296:2572-2581.
 13. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3452-3456.
 14. 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;299:1561-1573.
 15. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:101-106.
 16. Patel D, Walitt B, Lindsay J, Wilensky RL. Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011;4:353-360.
 17. Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care*. 2013;36:3269-3275.
 18. Dormandy JA, Betteridge DJ, Scherthner G, et al. PROactive investigators. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes – results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis*. 2009;202:272-281.
 19. 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-1289.
 20. 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: results from the PROactive (PROactive 05) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1772-1780.
 21. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke*. 2007;38:865-873.
 22. Young LH, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;135:1882-1893.
 23. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on their incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:887-897.
 24. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
 25. Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab*. 2012;97:4605-4612.
 26. Morgan CL, Inzucchi SE, Pulles J, et al. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: a real world database analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2140-2147.
 27. Tseng CH. Pioglitazone Reduces Dementia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2018;7:306.
 28. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1353-1362.
 29. Karasek D. Vliv antidiabetické léčby na kost nemocných s DM 2. typu. *Vnitř Lek*. 2016;62:582-587.
 30. SÚKL upozorňuje: pioglitazon a riziko kostních fraktur u žen. *Farmakoterapeutické informace* 5/2007.
 31. Adil M, Khan RA, Ghosh P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2018;6:61-68.
 32. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009. PMID: 34964831.