

# A pioglitazon újrafelfedezése

Pokoly Bence dr.<sup>1, 2</sup> ■ Somogyi Anikó dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Országos Mozgásszervi Intézet – Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Szent Margit Kórház, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Az elmúlt mintegy másfél évtizedben a klinikai diabetológia hatalmas fejlődésen ment keresztül. Új hatástani csoportok jelentek meg a mindennapi gyakorlatban (GLP1-receptor-agonisták, SGLT2-gátlók), melyek – a korábbi, nagy esetszámú, prospektív vizsgálatokban (UKPDS, VADT) alkalmazott gyógyszerekkel ellentétben – már néhány év vagy akár néhány hónap távlatában is képesek előnyösen befolyásolni a diabéteszrel kapcsolatos szív-ér rendszeri (macrovascularis) szövődmények alakulását. Mind nemzetközi, mind hazai viszonylatban sajnálatosan és jelentősen visszaszorult a tiazolidindionok, ezen belül a pioglitazon alkalmazása az utóbbi években, holott randomizált, kontrollált keretek között vizsgálva (PROactive, 2005) e készítmény csökkentette először – mondhatni „korát megelőzően” – szignifikáns módon a 3 pontos MACE-ként ismertté vált és középpontba került, összevont kemény klinikai végpontot, mely a cardiovascularis halálozást, a nem fatális myocardialis infarktust és a nem fatális stroke-ot foglalja magában. Közleményünkben a pioglitazonnal kapcsolatban az elmúlt évek során felgyülemlett fontosabb evidenciákat, mértékadó klinikai vizsgálatokat foglaljuk össze. Először röviden kitérünk az általa előidézett molekuláris, sejtszintű és kórélettani változásokra, majd a cardiovascularis, metabolikus és egyéb előnyök taglalásán felül a korábban feltételezett, illetve mára bizonyosságot nyert lehetséges mellékhatásokat is tárgyaljuk. Meggyőződésünk, hogy megfelelően megválasztott betegek esetén, kellő gondossággal mellett a pioglitazont napjainkban is eredményesen lehetne alkalmazni kombinált kezelés tagjaként 2-es típusú diabéteszben szenvedő pácienseink személyre szabott gyógyításában.

Orv Hetil. 2023; 164(26): 1012–1019.

**Kulcsszavak:** pioglitazon, diabétesz mellitus, terápia

## Rediscovery of pioglitazone

In the past decade and a half, clinical diabetology has undergone enormous development. New drug classes have appeared in everyday practice (GLP1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors), which are able to improve the outcome of cardiovascular (macrovascular) complications in diabetes within a few years or even a few months, in contrast to the drugs used in previous large, prospective studies (UKPDS, VADT). The use of thiazolidinediones (including pioglitazone) unfortunately and significantly has declined in recent years, both internationally and domestically, although tested in a randomized, controlled setting (PROactive, 2005), this drug was the first, one might say ‘ahead of its time’, that significantly reduced the composite clinical endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, which became later well-known and took center stage as the 3-point MACE. In this paper, we summarize the most important evidence that accumulated with pioglitazone over the past years. We briefly overview the molecular, cellular and pathophysiological changes it causes, and then, in addition to discussing the cardiovascular, metabolic and other benefits, mention the previously suspected and now confirmed possible side effects. It is our belief that pioglitazone could be successfully used today as part of a combined treatment in properly selected patients, with due care, in the personalized treatment of type 2 diabetes.

**Keywords:** pioglitazone, diabetes mellitus, treatment

Pokoly B, Somogyi A. [Rediscovery of pioglitazone]. Orv Hetil. 2023; 164(26): 1012–1019.

(Beérkezett: 2023. február 27.; elfogadva: 2023. április 9.)

### Rövidítések

eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; EMPA-REG OUTCOME = (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabe-

tes) empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálat; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; GLP1 = (glucagon-like peptide 1) glükagonszerű peptid-1; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; IRIS = (Pioglitazone after Ischemic

Stroke or Transient Ischemic Attack) nagy esetszámú randomizált, kontrollált, prospektív klinikai vizsgálat; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; LEADER = (Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) liraglutiddal végzett klinikai vizsgálat; MACE = (major adverse cardiovascular events) jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény; NAFLD = (nonalcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos eredetű steatohepatitis; PCOS = polycystás ovarium szindróma; PIVENS = (Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis) pioglitazonnal, E-vitaminnal és placebóval végzett nagy esetszámú, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat; PPAR = peroxisómapiroliferátor-aktivált receptor; PROactive = (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) pioglitazonnal végzett prospektív klinikai vizsgálat; SGLT2 = (sodium-glucose co-transporter 2) nátrium-glükóz-kotranszporter-2; UKPDS = (United Kingdom Prospective Diabetes Study) az Egyesült Királyság prospektív diabeteses vizsgálata; VADT = (Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes) diabeteses katonai veteránok körében végzett klinikai vizsgálat

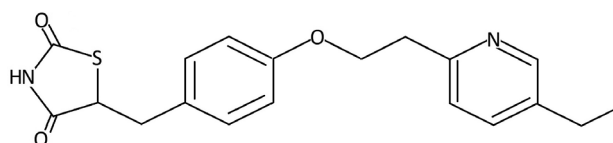
## Elméleti megfontolások

A peroxisómapiroliferátor-aktivált receptorok (PPAR-ok) a sejtmagi receptorok családjába tartoznak, strukturálisan hasonlóak a szteroidhormon-receptorokhoz. Három fő izotípusuk van:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  és  $\gamma$ . Endogén ligandjaik főként szabad zsírsavak és eikozanoidok. A retinoid X-receptorral heterodimer alkotva transzkripciós faktorokként kiterjedten szabályoznak különböző élettani folyamatokat, mint az energia-homeosztázis, a zsírsavcsere, a sejtek differenciációja és proliferációja, illetve szerepük van az immunválaszban, a gyulladáshoz való reakciókban is.

A pioglitazon a PPAR $\gamma$ -receptor agonistája, ezenkívül parciális PPAR $\alpha$ -agonizmus is jellemzi. A PPAR $\gamma$ -receptornak további alformáit különíthetjük el. A leggyakoribb  $\gamma$ 1-típus a szervezet lényegében összes szövetében jelen van, ideértve a májat, a szívet, a harántcsíktal izmokat, a vastagbelet, a vesét, a hasnyálmirigyet és a lépét. A 30 aminosavval hosszabb  $\gamma$ 2-receptor főleg az adipocytákban, a  $\gamma$ 3 a macrophagokban és a vastagbélben fordul elő nagyobb számban. A  $\gamma$ 4-forma pedig az endothelsejtekben található jellemzően. A legnagyobb mennyiségben mindazonáltal a szervezet egészét tekintve a fehér és barna zsírszövetben expresszálódnak [1].

PPAR $\alpha$ -izotípusú receptor jelentős számban főként a májban található, a lipid- és szénhidrát-metabolizmus összehangolt működtetésében vesz részt: szabályozza a zsírsavfelvételt és -aktivációt, a zsírsavak oxidációját, a glükoneogenezist, az epesavak szintézisét és szekrécióját, emellett az aminosav-anyagcsere folyamataiban is szerepe van [2].

A fentiekből is látható, hogy a gyógyszer több szervben és szövetben fejtheti ki a metabolizmus szempontjából előnyös, összetett élettani hatásait, melyeket a következőkben tárgyalunk (1. ábra).



1. ábra | A pioglitazon molekuláris szerkezete

A 2-es típusú diabetes kialakulásában a legelső és mindvégig központi tényező az ectopiás lipidakkumuláció hatására (lipotoxicitás) a májban és az izmokban jelentkező inzulinrezisztencia. Klinikailag manifesztálódó diabetes mellitusban azonban már következményes béta-sejt-diszfunkció is jelentkezik [3–5].

Az inzulinrezisztencia hatásaként a májban zajló, fokozott mértékű glükoneogenezis az éhomi, míg az izmokban látható csökkent glükózfelvétel a postprandialis vércukor-emelkedés fő tényezőjének tekinthető [6].

Az inzulinrezisztencia a szív-ér rendszeri megbetegedések önálló rizikótényezője, akár mérhető vércukorszint-emelkedés nélkül [7, 8].

A zsírszövetben az annak előnytelen összetétele folytán jelentkező csökkenő inzulinhatás fokozott lipolízishez, a keringő szabad zsírsavak (FFA-k) szintjének emelkedéséhez vezet, ami tovább rontja az izomzat és a máj inzulinlinal szembeni válaszkészségét, valamint a béta-sejtek működését is [9].

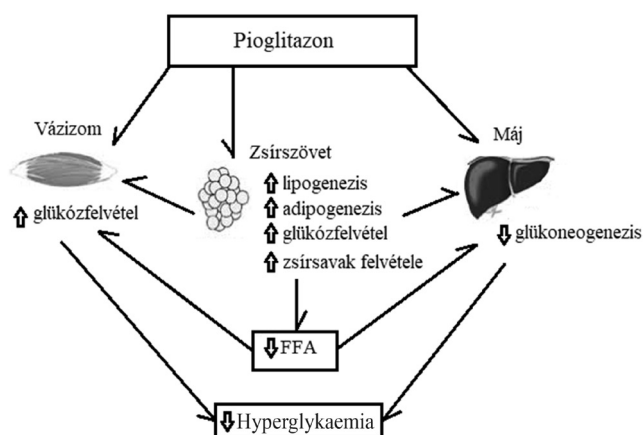
A pioglitazon legfontosabb hatása, hogy több mechanizmus révén képes csökkenteni az inzulinrezisztenciát, ezért ún. inzulinérzékenyítőnek („insulin-sensitizer”) is nevezik [10].

A folyamatok a PPAR $\gamma$ -receptor aktivációjával, az inzulin jelátviteli rendszerének stimulálásával, javuló glükóztanszporttal, glikogénszintézissel és glükózoxidációval, fokozódó mitokondriális működéssel, a plazma FFA-szintjének csökkenésével a lipotoxicitást mérsékelve valósulnak meg [11]. A javuló inzulinérzékenység mellett a gyógyszer közvetlenül védelmet nyújt a béta-sejteknek [12], amit az alkalmazásakor tapasztalható érelmeszesedés és tartós vércukorszint-csökkenés is mutat [5].

Az adipogenezist serkentve megnő a subcutan zsírszövet mennyisége, kis méretű, „metabolikusan egészséges” adipocyták képződnek, melyekbe az ectopiás (máj, izom) és visceralis raktárakból az ott tárolt lipidek egy része átkerül, egyfajta zsírszöveti újraelosztás, redistribúció jön létre, ezáltal lényegesen csökken a lipotoxicitás [13].

Prospektív, kemény klinikai végpontokat, valamint képalkotó vizsgálatokat (intravasculáris coronaria-ultrahang, carotis intima-media vastagság ultrahangos utánkövetése) is magukban foglaló adatgyűjtések arra engednek következtetni, hogy alkalmazása mellett az artériák falából is mobilizálódhat az ott felhalmozódott lipidek egy része, ez az érelmeszesedés folyamatát jelentősen mérsékelheti, akár meg is fordíthatja [14–17].

A lipidprofil vizsgálatával a FFA-szint csökkenése mellett csökken a plazmában a trigliceridek, és nő a HDL-koleszterin szintje, az ún. „small dens” LDL-frakció részben átalakul kevésbé atherogen particulumokká [13].



2. ábra | A pioglitazon hatásmechanizmusának sematikus ábrázolása  
FFA = szabad zsírsav

A további pleiotrop hatásokat áttekintve mérséklődik az endotheldiszfunkció, csökken az ugyancsak a prothromboticus folyamatok irányába mutató plazminogén-aktivátorinhibitor-1 és C-reaktív protein szintje, emellett végül, de korántsem utolsósorban csökken a betegek vérnyomása is [18].

A számos előnyös változást megismerve nem okoz meglepetést a gyógyszer hatékonyságát bizonyító, magas evidenciaszintű klinikai vizsgálatok sora (2. ábra).

## Cardiovascularis előnyöket mutató vizsgálatok

2005-ben közzétették a PROactive-vizsgálat főbb eredményeit. A vizsgálat keretében 5238, 2-es típusú diabeteses, korábban már cardiovascularis eseményt elszenvedett beteget követtek átlagosan 2,9 éven keresztül, kettős vakelrendezésben pioglitazonot kapó és placeboágra randomizálva. Az elsődleges összevont klinikai végpontban ugyan a gyógyszer nem ért el szignifikáns hatást, ám ebben szerepe lehetett annak a ténynek, hogy az összevont végpontba az alsó végtagi revascularisatiók és amputációk számát is belevették, ugyanakkor az alsó végtagi revascularisatio mint kimeneti esemény ismerten nem befolyásolható vércukorszint-csökkentő kezeléssel. Az elsődleges végpont kudarcra miatt voltak, akik balul sikerült vizsgálatként emlegették a PROactive-ot, holott az előre meghatározott másodlagos végpontban, mely a konvencionálisabb 3 pontos MACE volt, a kezelés mellett jelentős és szignifikáns: 16%-os relatív rizikó-csökkenést tapasztaltak [14].

Ez az eredmény teljes mértékben összemérhető a cardiovascularis végpontokra vonatkozó későbbi, nagy publicitást kapott vizsgálatok mutatóival: az empagliflozinnal végzett EMPA-REG OUTCOME (2015) vizsgálatban a 3 pontos MACE csökkenése 14%-nak, míg a liraglutiddal végzett LEADER- (2016) vizsgálatban 13%-nak adódott [19, 20].

A kompozit végpont összetevőit egyenként figyelve, a PROactive-vizsgálatban igen jelentős volt a rekurrens myocardialis infarktust (28%) és rekurrens stroke-ot megelőző hatás (47%, mely robusztus adat a későbbiekben egy nagy esetszámú randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálat, az IRIS elvégzésére ösztönözte az amerikai hatóságokat), míg az EMPA-REG és a LEADER-vizsgálatban a cardiovascularis mortalitásban bekövetkezett csökkenés önmagában is szignifikánsnak bizonyult. Már ezen adatokból is valószínűsíthető, hogy az antidiabetikumok különböző vizsgált hatástani csoportjai más-más mechanizmussal adhatnak szív-ér rendszeri védelmet, így kombinálásukkal további, összeadó előnyökre számíthatunk [21].

A PROactive cáfolhatatlanul pozitív adatait meglehetősen beárnyékolta a tiazolidindion hatástani csoport másik képviselőjével, a roziglitazonnal kapcsolatosan *Nissen és Wolski* 2007 nyarán publikált metaanalízise, amelyben a myocardialis infarktus és a cardiovascularis halálozás kockázatának növekedéséről számoltak be [22]. A kedélyeket nem csillapította ugyanezen munkacsoportnak *Lincoff* elsődleges szerzőségével még ugyanabban az évben, 2007 őszén megjelentetett hasonló jellegű elemzése, amelyben pioglitazonkezelés mellett a cardiovascularis események 25%-os csökkenését mutatták ki [23].

A visszatérő stroke korábbiakban tapasztalt jelentős rizikócsökkenését, valamint az inzulinrezisztencia cerebrovascularis kórképekben megállapított szerepét is figyelembe véve tervezték meg az IRIS-vizsgálatot, melyben randomizált, placebokontrollált, kettős vakelrendezésben 3876, nem diabeteses, ám inzulinrezisztens, cerebrovascularis eseményt (stroke vagy tranzienis ischaemiás roham) nemrégiben átvészelt beteg vett részt; átlagosan 4,8 évig követték őket. A pioglitazon a fatális/nem fatális stroke, illetve a nem fatális myocardialis infarktus esélyét szignifikáns módon, 24%-kal csökkentette, az össz-mortalitás tekintetében azonban nem mutatkozott számottevő különbség. Az újonnan kialakuló diabetes rizikója a gyógyszer szedése mellett 52%-kal csökkent [14]. Ez a rizikócsökkenés egy másik, kifejezetten a csökkent glükóztolerancia állapotából 2-es típusú diabetes mellitusba való átmenetet figyelő vizsgálatban 72% volt a 2,4 éves követési idő leteltével [24].

Egy angliai kohorszvizsgálatban igen jelentős, 39%-os össz-mortalitás-csökkenést írtak le metforminkezeléshez viszonyítva, 91 511 beteg házi orvosi adatbázisokban tárolt paramétereit elemezve 7,1 éves követés mellett [25]. Inzulinkezeléssel összehasonlítva a pioglitazonterápiát, egy 56 536 amerikai beteg adatait magában foglaló retrospektív kohorszvizsgálatban 2000 és 2010 között az össz-mortalitás csökkenése 67%-nak adódott [26].

Kardiológiai területen látható előnyei között szerepel még, hogy csökkentheti a pitvarfibrilláció kialakulásának és visszatérésének esélyét, valamint a coronaria-sztentimplantáció után megfigyelt restenosis mértékét is pozitívan befolyásolta [27, 28].

## Inzulinrezisztenciával járó egyéb megbetegedések

Két további, jól körülírt, gyakori megbetegedés: a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD/NASH), valamint a polycystás ovarium szindróma (PCOS) is rendkívül szoros összefüggésben áll a szervezetben tapasztalható inzulinrezisztenciával, kezelésükben ily módon, főleg cukorbetegség együttes előfordulása mellett a pioglitazon is helyet kaphat.

### NAFLD/NASH

A nem alkoholos zsírmáj és a nem alkoholos steatohepatitis (mely súlyos szövődményekhez: cirrhosishoz és hepatocellularis carcinomához vezethet) kezelésében is kiterjedten vizsgálták a pioglitazonterápia hatásait. Szignifikáns javulást regisztráltak a nem diabeteses betegeken végzett PIVENS-vizsgálatban, mely nagy esetszámú (247 fő), randomizált, kontrollált vizsgálat volt. A pioglitazonágon lévő betegek 30 mg gyógyszert kaptak, a másik két ágon E-vitamin és placebo szerepelt. A pioglitazont kapó betegek 47%-ában a NASH hisztológiai-  
lag regrediált a 96 hetes követési idő végére, a fibrosis mértékét ugyanakkor a kezelés nem befolyásolta [29].

Egy 2-es típusú diabetesben és praediabetesben szenvedő, 101 beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a 45 mg/nap dózisban adott pioglitazon mellett a betegek 51%-ában a NASH megszűnt, valamint a kezelés a májfibrosisra is kedvező hatással volt; ezt az eredményt a nagyobb gyógyszerdózis is befolyásolhatta, lévén a vizsgálat ideje csak 78 hét volt [30].

Egy 48 kutatás összegzésével készült hálózati metaanalízisben a pioglitazont találták az egyik leghatékonyabb gyógyszeres terápiának a NAFLD kezelésében, a jóval nagyobb rizikót és megterhelést jelentő bariátriai sebészeti beavatkozások mellett [31].

Egy további hálózati metaanalízisben az újabb antidiabetikumokat is vizsgálva a GLP1-receptor-agonista liraglutiddal és szemaglutiddal végzett kezelésnek a NASH-t és a fibrosist kedvezően befolyásoló hatása is igazolást nyert a pioglitazon mellett, a placebokezeléssel szemben. A fibrosis szövettani stádiumának javulását figyelve a pioglitazon esélyhányadosa a 95%-os konfidenciaintervallumok feltüntetésével 1,83 (1,19–2,80) volt, míg a liraglutidé 2,24 (0,48–10,35) és a szemaglutidé 1,55 (0,82–2,93). Ugyanezen elemzésben az említett antidiabetikumoknak a NASH regressziójára gyakorolt hatását a placebokezeléssel szemben vizsgálva az esélyhányadosok a következők szerint alakultak: szemaglutid 6,66 (3,22–13,74), liraglutid 6,43 (1,2–34,41) és pioglitazon 4,44 (1,83–10,78) [32].

A fentebbi eredmények tükrében a betegséggel kiemelten foglalkozó európai társaságok (diabetes, májkutatás és elhízástudomány) által közösen kiadott és jelenleg is érvényben lévő, a nem alkoholos zsírmájbetegséget tárgyaló szakmai ajánlásban NASH-ben B2-es evidencia-

szinttel alkalmazhatónak vélik a pioglitazont [33]. Az ajánlás magyar nyelvű összegző kivonata az *Orvosi Hetilap* korábbi lapszámában olvasható [34].

Az Amerikai Májkutató Társaság legfrissebb, 2023. évi ajánlásában is helyet kapott a pioglitazon: 2-es típusú diabeteshez társuló NASH-ben alkalmazását megfontolhatónak vélik, illetve az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság 2022. évi, a 2-es típusú cukorbetegség kezeléséről kiadott közös ajánlásában is hasonló állásfoglalás található a pioglitazonról [35, 36].

A jelenleg érvényben lévő alkalmazási előirat szerint ugyanakkor a pioglitazon májkárosodás esetén nem alkalmazható (amennyiben az alanin-aminotranszferáz szérumszintje több mint 2,5-szerese a normálérték felső határának, vagy májbetegsége utaló bármilyen egyéb bizonyíték áll fenn) [37].

A szigorú elbírálásban nagy része lehetett a hatástani csoport korábbi képviselőinél (a ciglitazonnál és a troglitazonnál) tapasztalt viszonylag gyakoribb hepatotoxicitásnak, pioglitazonkezelés mellett azonban ez rendkívül ritkán fordul elő, és a gyógyszer elhagyásával visszafordítható [38].

### Polycystás ovarium szindróma

Az inzulinrezisztencia fogamzóképes nőkben igen gyakorta polycystás ovarium szindrómával társul. Egy metaanalízis adatai alapján a pioglitazonkezelés a metforminnál hatékonyabbnak bizonyult a menstruációs ciklus és az ovuláció rendezésében, metformin-kontraindikáció vagy -intolerancia esetén a pioglitazon alkalmazását a szerzők javasolhatónak vélték [39].

Szekunder amenorrhoeában pioglitazonkezelés mellett tehát ovuláció következhet be fogamzókorú nőkben; ez előnyös és hátrányos hatásként is érintheti a beteget, tájékoztatásuk éppen ezért elvárt [40]. A pioglitazon használata ugyanis terhesség és szoptatás alatt jelenleg kontraindikált [37].

### Krónikus veseelégtelenség

A pioglitazon nem a vesén keresztül választódik ki, előrehaladott stádiumú (eGFR>4 ml/perc), idült veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is alkalmazható a dózis módosítása nélkül [41]. A krónikus veseelégtelenségben is szenvedő cukorbetegség körében hypoglykaemia gyakrabban fordulhat elő, így a gyógyszer vércukorszintet nem csökkentő tulajdonsága ilyen helyzetben kiemelten előnyös, valamint használata mellett az albuminuria javulásáról is beszámoltak [42].

### Dementia

Egyre több megfigyelés származik arról, hogy a pioglitazonkezelésben részesülők körében alacsonyabb a kognitív hanyatlás esélye populációs szinten, egyéb anti-

diabetikumokkal szemben [43]; potenciális kiegészítő kezelésként való alkalmazását Alzheimer- és Parkinson-kórban kiterjedten vizsgálják [44].

### Köszvény

A szénhidrát-anyagcsere zavarához számos okból társulhat a purinanyagcsere zavara, következményes emelkedett szérumhúgysavszinttel, adott esetben köszvénnel. Egy tajvani kohorszvizsgálatban a pioglitazont használó diabetikus betegek körében szignifikánsan alacsonyabb volt a köszvény incidenciája az egyéb antidiabetikumokat használókkal szemben. Az adatgyűjtés 2013-ig zajlott, tehát a húgysavszintet és a köszvényrizikót szintén statisztikailag kimutathatóan csökkentő SGLT2-gátlók érdekében még nem szerepeltek a vizsgált készítmények között [45].

### Mellékhatások

A kezelés alatt jelentkező mellékhatások nagyobbik része (súlygyarapodás, folyadékretenció) az alkalmazott dózistól függ. Megjelenésük esélyét és mértékét csökkenthetjük, ha a napi legfeljebb 30 mg-os adagot választjuk, mely a cardiovascularisan előnyös hatásokat már biztosítja, antiglykaemiás hatékonysága pedig a 45 mg-os maximális adag hozzávetőleg 80%-a. A nemkívánatos súlynövekedést arányaiban növeli szulfanilurea vagy inzulin együttes használata [46, 47].

A dózistól független, kismértékben, de valóban emelkedett törési rizikót csökkenthetjük megfelelő betegek megválasztásával. Nem javasolható tehát a kezelés idősebb betegeknek, ha nagy fokú csontsűrűség-csökkenésük ismert, vagy anamnéziséjükben ún. kis traumás törés szerepel [48].

### Testsúlygyarapodás

A hypothalamicus PPAR $\gamma$ -receptorok aktiválódásának kis fokú étvágy-növelő hatása van. Emellett nő a bőr alatti zsírszövet mennyisége (alacsonyabb plazma-FFA-szint és csökkenő ectopiás lipidakkumuláció, csökkenő lipotoxicitás). Nem véletlen tehát, hogy a vonatkozó vizsgálatokban a súlynövekedéshez nagyobb mértékben javuló glykaemiás kontroll és béta-sejt-működés, illetve a PROactive-vizsgálatban túlélési előny is társult [14, 49].

### Folyadékretenció, ödéma (a szívelégtelenség kérdése)

A pioglitazonkezelés perifériás vasodilatációhoz vezet, a vérnyomás némileg csökken, ugyanakkor kompenzatorikus nátrium- és folyadékretenció, alsó végtagi ödéma jelentkezhet az esetek körülbelül 5%-ában, mely a szívelégtelenség tüneteit utánozhatja, illetve ismert szívelégtelen betegeknek dekompenzációhoz vezethet. A gyógyszer

ugyanakkor releváns vizsgálatokban inkább előnyösen befolyásolta a bal kamrai funkciót, és javította a diastolés diszfunkciót, remodelinget [50–52]. SGLT2-gátlókkal történő kombinációja ilyen megfontolások alapján is rendkívül előnyösnek tűnik tehát [21, 36].

A jelentkező volumentöbblet mindemellett jól reagálhat distalisán ható diuretikumokra (spironolakton, amilorid, triamterén), valamint dóziscsökkentéssel is uralható. Tünetes, ismerten szívelégtelenségben szenvedő betegeknek alkalmazása azonban nem javasolt [37, 53].

### Törési kockázat

A törési rizikó kismértékű, de tényszerű és a későbbi vizsgálatok során is megfigyelt növekedése a PROactive-vizsgálatban az aktív kezelési ágon postmenopausában lévő nőbetegeket érintett, férfiak esetében nem volt kockázatonövekedés [48].

Fontos megemlíteni, hogy nagyobb metaanalíziseket figyelembe véve a bevezetett inzulin- és szulfanilurea-kezelések a pioglitazonkezeléssel összemérhető vagy azt meghaladó törésrizikó-fokozódást idéztek elő, vélhetően nagyrészt a hypoglykaemiás rosszulletekből adódó esések következtében [54, 55].

Diabetes mellitusban szenvedő betegek csonttörési rizikója eleve fokozottabb euglykaemiás egyénnel szemben, ezt szem előtt tartva és csontszerkezeti zavarait idejekorán felismerve kalcium és D $_3$ -vitamin pótlásával, szükség esetén további antiporoticus kezelésekkel a holisztikus szemlélet jegyében segíthetjük gyógyulásukat [56].

### Húgyhólyagrák

A gyógyszer felírási szokásaiban vélhetően e tényező idézte elő a legnagyobb negatív változást. A PROactive-vizsgálatban a hólyagrákos esetek számának növekedését tapasztalták az aktív ágon, azonban még annak tudta nélkül, hogy melyik beteg kapott gyógyszert vagy placebo; a diagnózisok időbeliségét figyelembe véve egy független szakértői panel az első 11, a vizsgálat kezdetétől számított egy éven belül észlelt esetet a kezeléstől függetlennek tekintette, a teljes vizsgálatban mindösszesen 20 esetet találtak. A fennmaradó esetszám és különbségük már nem bizonyult szignifikánsnak [14].

Egy közel 2,5 millió cukorbeteg adatait összesítő metaanalízisben a kockázatonövekedés tekintetében kumulatív dózist (28 000 mg) és használati időt (24 hónap) is sikerült meghatározni. Ezen értékek felett az áttekintett vizsgálatokban a hólyagrák rizikójának kismértékű, ám szignifikáns növekedését figyelték meg [57].

Több kisebb erejű, retrospektív vizsgálatot publikáltak eközben, vegyes eredményekkel, ugyanakkor szem előtt kell tartani, hogy e vizsgálatokban vélhetően nem mindig vették figyelembe megfelelő módon a tumoros betegség kialakulására hajlamosító egyéb rizikótényezők előfordulását. Ilyen tényezők lehetnek a dohányzás, az

elhízás, a proteinuria vagy akár a rosszul kontrollált diabetes [58].

A korábbi eredmények hatására indított 10 éves, prospektív, nagy létszámú (193 099 beteget bevonó), ilyen irányú vizsgálat semmilyen ok-okozati összefüggést nem talált a pioglitazonkezelés és a hólyagtumor előfordulási gyakorisága között, a későbbi IRIS-vizsgálat eredményeihez hasonlóan [15, 59].

Rendkívül fontos azonban jelenleg is a megfelelő körültekintés a gyógyszer alkalmazása előtt és alatt. A terápia indítását megelőzően tisztázandó, hogy a páciens részesült-e korábban ciklofoszfamid-kezelésben vagy kis-medencei besugárzásban, illetve aktuálisan fennáll-e vér-vizelés. A kezelés alatt jelentkező haematuria cisztoszkópiás kivizsgálása imperatív [37].

Tumorelles hatásokról is születtek ugyanakkor megfigyelések: a pioglitazon lassíthatja a glioblastoma multiforme progresszióját, illetve doxorubicin és pioglitazon kombinációjával az osteosarcoma-xenograft *in vivo* modelljében sikerült modellálni a doxorubicinrezisztenciát [60, 61].

## Kombinációs kezelések

A pioglitazon kiválóan kombinálható metforminnal, illetve az újabb hatástani csoportok (SGLT2-gátlók, GLP1-receptor-agonisták) képviselőivel is. A megemlített négy hatástani csoport egyik tagja sem okoz jellemzően hypoglykaemiát, ez nagyon lényeges tény.

Metformin kombinált alkalmazásával csökkenthető a súlygyarapodás [62]. Az SGLT2-gátló kezelés esetében fellépő natriuresis és glycosuria is minden esetben a súlygyarapodás és folyadék-visszatartás ellen hat [21].

GLP1-receptor-agonisták használata mellett szintén jelentkezhet kis fokú natriuresis, ám ebben az esetben a gyógyszerek testsúlycsökkentő hatása kifejezettebb. Ideális vagy ahhoz közeli testsúly esetén a beteg számára kellemetlen mértékű súlyvesztés akár a GLP1-receptor-agonista-kezelés befejezéséhez vezető tényező is lehet, ezt pioglitazon együttes használata valamelyest ellensúlyozhatja [63]. Kombinációs kezelések mellett foglal állást az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság közös ajánlása is a pioglitazonnal kapcsolatban [36].

## Következtetés

Napjainkban, a méltán népszerű és sokat bizonyított innovatív antidiabetikus szerek korában mintha elfeledkeztünk volna a pioglitazonról. Nem könnyíti helyzetünket, hogy hazánkban elérhetősége bizonytalan; jelenleg patikai forgalomban alogliptinnel alkotott fix dózisos kombinációja egy ideje újra kapható ugyan, ám az eredeti, egykomponensű készítményt csak külföldről lehet – valamivel nehezebb úton és magasabb áron – beszerezni.

Metforminkezelés mellett azonban, ha a beteg anyagcseréje további gyógyszeres beavatkozást igényel, esetleg SGLT2-gátlóval vagy GLP1-receptor-agonistával szem-

beni intolerancia/ellenjavallat áll fenn, illetve a kezelés intenzifikálására gondolnánk az előbbieket lehetséges kombinálásán túl, az erélyes antiglykaemiás hatású orális antidiabetikumok palettája meglehetősen szűkös.

A pioglitazon egyedi hatásmechanizmusa révén jelentősen csökkenti az inzulinrezisztenciát, alkalmazása mellett számottevő és tartós vércukorszint-csökkenést várhatunk a hypoglykaemia kockázata nélkül, mindezekon túl béta-sejt-védő hatású, a metabolikus szindróma több alkotóelemét kedvezően befolyásolja.

A kezelés ellenjavallatát képezi azonban az előzményes húgyhólyagtumor, szívelégtelenség, előrehaladott májbetegség, terhesség vagy szoptatás, illetve nőknél osteoporosis fennállása esetén fokozott óvatosság ajánlott.

Bizonyos esetekben ugyanakkor, többek között cukorbetegséghez társuló zsírmáj, PCOS vagy idült veseelégtelenség jelenléte mellett, sajátos előnyeiket kihasználva újra többet gondolhatnánk a használatára.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* P. B.: A kézirat első változatának megírása. S. A.: A kézirat kritikai revíziója. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Tyagi S, Gupta P, Saini AS, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: a family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011; 2: 236–240.
- [2] Todisco S, Santarsiero A, Convertini P, et al. PPAR alpha as a metabolic modulator of the liver: role in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Biology (Basel)* 2022; 11: 792.
- [3] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999; 104: 787–794.
- [4] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007; 87: 507–520.
- [5] DeFronzo RA. Banting lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
- [6] DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15019.
- [7] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- [8] Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEPdefined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
- [9] Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes* 2017; 66: 815–822.

- [10] Palavicini JP, Chavez-Velazquez A, Fourcaudot M, et al. The insulin-sensitizer pioglitazone remodels adipose tissue phospholipids in humans. *Front Physiol.* 2021; 12: 784391.
- [11] DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53: 1270–1287.
- [12] Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, et al. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E871–E883.
- [13] Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 463–478.
- [14] 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: 1279–1289.
- [15] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1321–1331.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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: 133–143.
- [19] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117–2128.
- [20] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
- [21] DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, et al. Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 454–462.
- [22] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457–2471.
- [23] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.
- [24] DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1104–1115. Erratum: *N Engl J Med.* 2011; 365: 189. Erratum: *N Engl J Med.* 2011; 365: 869.
- [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 Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4605–4612.
- [26] Yang J, Vallarino C, Bron M, et al. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: an expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2223–2231.
- [27] Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17: 96.
- [28] 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.
- [29] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1675–1685.
- [30] Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 305–315.
- [31] Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: a hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23: 980–990.
- [32] Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54: 880–889.
- [33] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121–1140.
- [34] Nádasdi Á, Somogyi A, Igaz P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease – a summary and update based on the EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines of 2016. [Nem alkoholos zsírmájbetegség – a 2016. évi közös EASL–EASD–EASO klinikai ajánlás fényében.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1815–1830. [Hungarian]
- [35] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797–1835.
- [36] 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; 65: 1925–1966.
- [37] Instructions for use of Pioglitazone Teva Pharma 15 mg, 30 mg, 45 mg. [Pioglitazone Teva Pharma 15 mg, 30 mg, 45 mg – Alkalmazási előírás.] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-teva-pharma-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-teva-pharma-epar-product-information_hu.pdf) [accessed: 1 April, 2023]. [Hungarian]
- [38] Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 1419–1423.
- [39] Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296: 661–677.
- [40] Ibáñez L, Del Río L, Díaz M, et al. Normalizing ovulation rate by preferential reduction of hepato-visceral fat in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2017; 61: 446–453.
- [41] Somogyi A. Oral antidiabetic drugs in chronic renal disease. [Orális antidiabetikumok krónikus vesebetegségben.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 1727–1731. [Hungarian]
- [42] Papaetis GS. Pioglitazone in diabetic kidney disease: forgotten but not gone. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2022; 7: e78–e93.
- [43] Tang X, Brinton RD, Chen Z, et al. Use of oral diabetes medications and the risk of incident dementia in US veterans aged ≥60 years with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002894.
- [44] Alhowail A, Alsikhan R, Alsaud M, et al. Protective effects of pioglitazone on cognitive impairment and the underlying mechanisms: a review of literature. *Drug Des Devel Ther.* 2022; 16: 2919–2931.
- [45] Niu SW, Chang KT, Lin HY, et al. Decreased incidence of gout in diabetic patients using pioglitazone. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 92–99.

- [46] Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. 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; 23: 1605–1611.
- [47] Spence JD, Viscoli C, Kernan WN, et al. Efficacy of lower doses of pioglitazone after stroke or transient ischaemic attack in patients with insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24: 1150–1158.
- [48] Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2011; 28: 759–771.
- [49] Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol.* 2012; 162: 20–26.
- [50] Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 3126–3132.
- [51] Horio T, Suzuki M, Suzuki K, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 949–957.
- [52] Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 1530–1536.
- [53] Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941–2948.
- [54] Corrao G, Monzio Compagnoni M, Ronco R, et al. Is switching from oral antidiabetic therapy to insulin associated with an increased fracture risk? *Clin Orthop Relat Res.* 2020; 478: 992–1003.
- [55] Zhang Z, Cao Y, Tao Y, et al. Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 159: 107990.
- [56] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43: 233–243.
- [57] Zhu Z, Shen Z, Lu Y, et al. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 98: 159–163.
- [58] Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015; 314: 265–277.
- [59] Ryder RE, DeFronzo RA. Pioglitazone: inexpensive; very effective at reducing HbA<sub>1c</sub>; no evidence of bladder cancer risk; plenty of evidence of cardiovascular benefit. *Diabet Med.* 2019; 36: 1185–1186.
- [60] Elmaci I, Altinoz MA. A metabolic inhibitory cocktail for grave cancers: metformin, pioglitazone and lithium combination in treatment of pancreatic cancer and glioblastoma multiforme. *Biochem Genet.* 2016; 54: 573–618.
- [61] Natarajan A, Ramachandran B, Gopisetty G, et al. Pioglitazone modulates doxorubicin resistance in a in vivo model of drug resistant osteosarcoma xenograft. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021; 394: 361–371.
- [62] Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebocontrolled study: the Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther.* 2000; 22: 1395–1409.
- [63] Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, et al. Combination therapy with exenatide plus pioglitazone versus basal/bolus insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes on sulfonylurea plus metformin: the Qatar Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 325–331. Erratum: *Diabetes Care* 2017; 40: 1134.

(Pokoly Bence dr.,  
Budapest, Frankel Leó út 25–29.  
e-mail: pokolyb@gmail.com;

Somogyi Anikó dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: somogyi.aniko@med.semmelweis-univ.hu)

„*Quicquid futurum est summum ab imo nascitur.*“  
(Minden, ami csúcsra kerül, a mélyből indul.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)