

И.Ю. ДЕМИДОВА,  
Т.В. ГОРОХОВА,  
РГМУ, Москва

# Эффективность применения пиоглитазона в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

*Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний на земном шаре. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 году количество больных СД 2 типа увеличится до 333 млн человек (1). Исследование UK Prospective Diabetes Study показало, что ведущей причиной преждевременной смерти больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего – инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения (2).*

**К**лючевым механизмом патогенеза СД 2 типа считается инсулинорезистентность (ИР), которая приводит не только к гипергликемии, но и провоцирует такие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и дислипидемия. В связи с этим создание и применение в терапии больных лекарственных средств, непосредственно воздействующих на ИР, является перспективным направлением в лечении данного тяжелого заболевания.

С 1996 года в лечении больных СД 2 типа используется новый класс препаратов, объединенных по механизму их действия в группу тиазолидиндионов (ТЗД) или сенситайзеров инсулина (циглитазон, росиглитазон, дарглитазон, троглитазон, пиоглитазон, энглитазон), основное действие которых направлено на повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Несмотря на многочисленные публикации 80-90-х годов прошлого столетия, посвященные доклини-

ческому изучению безопасности и эффективности перечисленных соединений, в клиническую практику в дальнейшем были внедрены лишь три препарата из этой группы – троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон. К сожалению, в последующем троглитазон был запрещен к использованию в связи с проявившейся при длительном применении гепатотоксичностью.

В настоящее время из группы ТЗД используются два препарата: пиоглитазон и росиглитазон.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

Основной терапевтический эффект ТЗД при СД 2 типа заключается в снижении инсулинорезистентности за счет увеличения чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

Инсулинорезистентность (ИР) является задолго до клинической манифестации СД 2 типа. Сниженная чувствительность жировых клеток к антилиполитическому эффекту инсулина ведет к хроническому повышению содержания свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови. СЖК, в свою очередь, усиливают резистентность к инсулину на уровне печени и мышечной ткани, что приводит к усилению глюконеогенеза и уменьшению захвата глюкозы этими тканями. В подобных условиях жировые клетки продуцируют избыточное количество цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (IL-6 и резистин), которые усугубляют имеющуюся инсулинорезистентность и стимулируют атерогенез.

Продукция жировыми клетками другого цитокина – адипонектина, повышающего чувствительность тканей к инсулину, снижается.

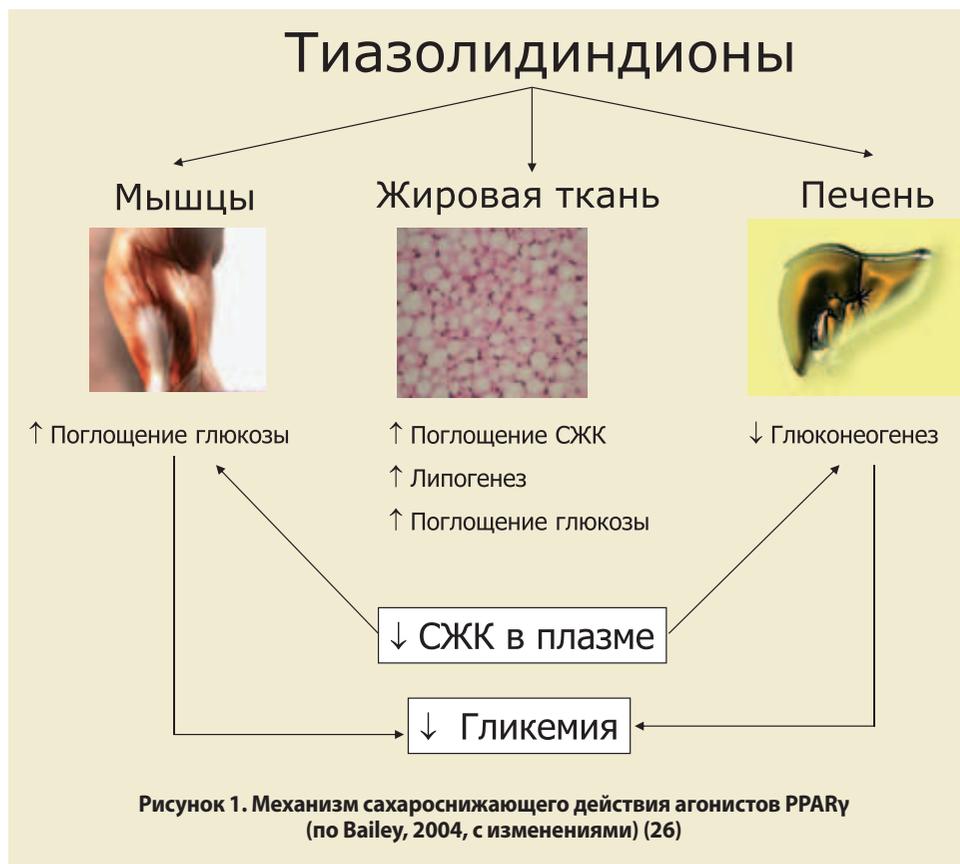
Тиазолидиндионы являются высокоафинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом – PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor), относящихся к семейству транскрипционных факторов, которые контролируют экспрессию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен в жировой и мышечной ткани. Известно несколько изоформ PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  (подтипы 1, 2) и PPAR $\beta$ /PPAR $\delta$ . PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta$ , которые играют важную роль в регуляции адипогенеза и ИР. Ген PPAR $\gamma$  у ряда млекопитающих, включая человека, локализован в 3-й хромосоме (локус 3p25). Рецептор PPAR $\gamma$  преимущественно экспрессируется в жировых клетках и моноцитах, меньше – в скелетных мышцах, печени и почках. Наиболее значимой ролью PPAR $\gamma$  является дифференцировка клеток жировой ткани. Агонисты PPAR $\gamma$  (ТЗД) обеспечивают формирование адипоцитов малых размеров, более чувствительных к инсулину, которые активно поглощают СЖК и регулируют преимущественное отложение жира в подкожной, а не в висцеральной жировой клетчатке (3). Кроме того, активация PPAR $\gamma$  приводит к усилению экспрессии и транслокации на клеточную мембрану транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4), которые обеспечивают перенос глюкозы в клетки печени и мышц и, таким образом, снижают уровень гликемии.

Под воздействием агонистов PPAR $\gamma$  уменьшается выработка ФНО- $\alpha$  и увеличивается экспрессия адипонектина, что также повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (4).

Таким образом, тиазолидиндионы, прежде всего, улучшают чувствительность тканей к инсулину, что проявляется снижением глюконеогенеза в печени, торможением липолиза в жировой ткани, снижением концентрации СЖК в крови и улучшением утилизации глюкозы в мышцах (рисунок 1).

Тиазолидиндионы не оказывают прямого стимулирующего действия на секрецию инсулина. Однако снижение гликемии и СЖК в крови на фоне приема ТЗД уменьшает глюкозо- и липотоксическое действие на  $\beta$ -клетки и периферические ткани и, с течением времени, приводит к улучшению секреции инсулина  $\beta$ -клетками (5). Исследованиями Miyazaki Y. (2002) и Wallace T.M. (2004) было доказано непосредственное положительное влияние ТЗД на функциональную активность  $\beta$ -клеток в виде уменьшения апоптоза и усиления их пролиферации (6, 7). В исследовании Diani A.R. (2004) было показано, что назначение пиоглитазона лабораторным животным с СД 2 типа способствовало сохранению структуры островков Лангерганса (8).

Снижение инсулинорезистентности под влиянием пиоглитазона было убедительно подтверждено в клиническом исследовании с помощью оценки модели гомеостаза НОМА (9). В работе Kawamori R. (1998) было показано улучшение периферического поглощения глюкозы тканями на фоне двенадцати недель приема пиоглитазона в дозе 30 мг/сут. по сравнению с плацебо (1,0 мг/кг  $\times$  мин. vs. 0,4 мг/кг  $\times$  мин,  $p = 0,003$ ) (10). Исследование, проведенное Bennett S.M. et al. (2004), показало, что при применении в течение 12 недель ТЗД (росиглитазона) у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе индекс чувствительности к инсулину увеличивался на 24,3%, в то время как на фоне применения плацебо, наоборот, снижался на 18,3% (11). В плацебо-контролируемом исследова-



довании TRIPOD изучалось влияние троглитазона на риск развития СД 2 типа у латиноамериканских женщин с гестационным СД в анамнезе (12). Результаты работы подтвердили факт снижения в будущем относительного риска развития СД 2 типа у данной категории пациенток на 55%. Необходимо отметить, что частота развития СД 2 типа в год на фоне троглитазона составила 5,4% по сравнению с 12,1% на фоне плацебо. В открытом исследовании RIPOD, которое явилось продолжением исследования TRIPOD, назначение пиоглитазона также ассоциировалось со снижением риска развития СД 2 типа (частота вновь выявленных случаев СД 2 типа составила 4,6% в год) (13).

### САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПИОГЛИТАЗОНА

Многочисленные исследования клинического применения пиоглитазона доказали его эффективность в терапии больных СД 2 типа.

Результаты многоцентровых плацебо-контролируемых исследова-

ний показали, что пиоглитазон эффективно снижает уровень гликемии как в монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, в частности с широко применяемыми в лечении больных СД 2 типа метформином и производными сульфонилмочевины (14, 15, 16, 17).

С февраля 2008 г. другой ТЗД – розиглитазон, не рекомендован к применению в комбинации с инсулином в связи с возможным риском развития застойной сердечной недостаточности. В связи с этим современная позиция ведущих диабетологов США и Европы, отраженная в «A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes» на текущий год, является несколько неожиданной, т.к. допускает совместное использование инсулина и пиоглитазона. Очевидно, что подобное утверждение базируется на данных серьезных клинических исследований. Так, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое

## Тиазолидиндионы

Активация PPAR $\gamma$ 

- Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина
- Торможение липолиза и глюконеогенеза
- Увеличение экспрессии генов ГЛЮТ-4 и глюкокиназы
- Снижение уровня ЛПНП и ТГ
- Повышение уровня ЛПВП
- Снижение уровня ФНО- $\alpha$  и СРБ
- Снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1
- Регуляция дифференцировки адипоцитов

Рисунок 2. Основные эффекты тиазолидиндионов

исследование, проведенное Mattoo V. в 2005 г. с участием 289 пациентов с СД 2 типа, показало, что добавление пиоглитазона к инсулинотерапии ведет к достоверному снижению уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) и гликемии натощак (18). Однакостораживает тот факт, что на фоне комбинированной терапии у больных достоверно чаще отмечались эпизоды гипогликемии. Кроме того, прибавка массы тела на фоне монотерапии инсулином оказалась ниже, чем при комбинации с пиоглитазоном (0,2 кг vs. 4,05 кг). В то же время комбинация пиоглитазона с инсулином сопровождалась положительной динамикой в липидном спектре крови и уровнях маркеров сердечно-сосудистого риска (ПАИ-1, СРБ). Короткая продолжительность данного исследования (6 месяцев) не позволила провести анализ сердечно-сосудистых исходов. Учитывая определенный риск развития застойной сердечной недостаточности при комбинации розиглитазона с инсулином, мы в своей практике не рискуем комбинировать последний с пиоглитазоном до получения достоверной информации о полной безопасности подобного лечения.

#### ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Помимо сахароснижающего действия, ТЗД также могут оказывать положительное влияние на целый ряд факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Особое значение имеет воздействие препаратов на липидный спектр крови. В ряде исследований, проведенных в последние годы, было показано, что пиоглитазон оказывает благоприятное воздействие на уровень липидов. Так, исследования, проведенные Goldberg R.B. (2005) и Dogrell S.A. (2008), показали, что пиоглитазон снижает уровень триглицеридов (19, 20). Кроме того, пиоглитазон способствует повышению уровня антиатерогенной фракции холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти данные согласуются с результатами исследования Proactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором в течение 3 лет принимали участие 5238 пациентов, страдающих СД 2 типа и имеющих макрососудистые осложнения в анамнезе. Комбинация пиоглитазона с диетой и пероральными сахароснижаю-

щими препаратами в течение 3 лет наблюдения привела к повышению на 9% уровня ЛПВП и снижению на 13% триглицеридов по сравнению с исходным. Общая смертность, риск развития нефатального инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения на фоне применения пиоглитазона достоверно снизились. Общая вероятность возникновения перечисленных событий у лиц, получавших пиоглитазон, уменьшилась на 16%. Результаты исследования CHICAGO (2006) и работы, проведенной Langenfeld M.R. et al. (2005) (21), показали, что на фоне приема пиоглитазона уменьшается толщина сосудистой стенки и, таким образом, замедляется развитие атеросклероза. Экспериментальное исследование, проведенное Nesto R. (2004), указывает на улучшение процессов ремоделирования левого желудочка и восстановления после ишемии и реперфузии при применении ТЗД (22). К сожалению, влияние этих положительных морфологических изменений на отдаленные сердечно-сосудистые исходы не были изучены, что, несомненно, снижает их клиническую значимость.

#### ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИОГЛИТАЗОНА

Во всех клинических исследованиях прием пиоглитазона, как и других ТЗД, сопровождался увеличением массы тела на 0,5-3,7 кг, особенно в первые 6 месяцев лечения. В дальнейшем вес больных стабилизировался.

Безусловно, прибавка в весе является очень нежелательным побочным эффектом любого лекарственного средства при лечении больных СД 2 типа, т.к. абсолютно подавляющее большинство пациентов имеют ожирение или избыточную массу тела. Однако важно подчеркнуть, что прием пиоглитазона сопровождается, в основном, увеличением объема подкожной жировой клетчатки, тогда как количество висцерального жира на фоне приема ТЗД снижается. Иными словами, несмотря на увеличение веса при приеме пиоглитазона,





## БАЕТА® возвращает бета-клетки к работе по саморегуляции гликемического контроля

БАЕТА® начинает работать с 1<sup>го</sup> дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля<sup>1,2,3</sup>

Эффективное снижение и стабилизация\* HbA<sub>1c</sub>

**-1.1%**

**-4.7 кг**

Прогрессирующее снижение веса

\* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA<sub>1c</sub>, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.<sup>4</sup>

Все пациенты (n=283) получали препарат БАЕТА® в течение 104 недель интенсифицированной терапии, включавшей 70 недель использования препарата БАЕТА® в дозировке 10 мкг в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины.<sup>4</sup> Приведены средние значения показателей.

Двухразовое подкожное введение препарата БАЕТА® перед утренним и вечерним приемами пищи с помощью шприц-ручки БАЕТА® обеспечивает физиологичное восстановление саморегуляции уровня глюкозы крови у пациентов с СД типа 2 без необходимости дополнительного гликемического контроля.<sup>5</sup>

БАЕТА® используется в качестве дополнительной терапии, направленной на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, которые принимают метформин и/или производные сульфонилмочевины, но не достигают целевых показателей глюкозы крови.

Подробная информация о безопасном использовании препарата БАЕТА® представлена в инструкции по медицинскому применению.

**Литература:** 1. DeFronzo R, Ratner R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092–100. 2. Buse J, Henry R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628–35. 3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1083–91. 4. Buse J et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics*. Volume 29, Number 1, 2007. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата БАЕТА® (BYETTA) Регистрационный номер №ЛС-002221 от 10.11.2006.

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



Эли Лилли Восток С.А.  
 123317 Москва, Краснопресненская наб., 18  
 тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05





Рисунок 3. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, 2008

риск развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний не повышается (23). Важно отметить, что степень увеличения массы тела прямо коррелирует с сопутствующей сахароснижающей терапией, т.е. прибавка в весе выше у больных, получающих комбинацию ТЗД с инсулином или препаратами сульфонилмочевины, и ниже – с метформином.

На фоне лечения пиоглитазоном у 3-15% пациентов наблюдается задержка жидкости, причины которой до конца не изучены. Так, существует точка зрения, что в результате снижения экскреции натрия и увеличения задержки жидкости происходит увеличение объема циркулирующей крови. Кроме того, ТЗД могут способствовать вазодилатации артерий с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости (22). Именно с этим побочным эффектом ТЗД и ассоциируется застойная сердечная недостаточность. Так, в широкомасштабном исследовании PROactive частота

вновь выявленных случаев застойной сердечной недостаточности на фоне терапии пиоглитазоном оказалась достоверно выше, чем при использовании плацебо (11% vs 8%,  $p < 0,0001$ ). В то же время ретроспективный анализ историй болезни 23440 больных СД 2 типа, получавших монотерапию любым сахароснижающим препаратом в среднем в течение 10,2 месяцев, не подтвердил статистически достоверного увеличения частоты госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности на фоне приема пиоглитазона (24).

Терапия пиоглитазоном сопровождается незначительным дозозависимым снижением уровней гемоглобина и гематокрита. Данный побочный эффект ТЗД, скорее всего, объясняется гемодилуцией вследствие задержки жидкости. Токсического воздействия на костный мозг при приеме пиоглитазона не наблюдается.

Данные относительно воздействия ТЗД на минеральную плот-

ность кости (МПК) немногочисленны и противоречивы. В многоцентровом клиническом исследовании ADOPT, включавшем 4360 пациентов, было обнаружено повышение риска развития переломов у женщин, получавших ТЗД (росиглитазон). Повышение риска переломов наблюдали лишь при длительном приеме росиглитазона, не менее чем в течение одного года. На текущий момент времени достоверных данных относительно отрицательного воздействия ТЗД на МПК в литературе нет (25).

Важно подчеркнуть, что ни в одном из многочисленных исследований и почти десятилетнем опыте клинического использования пиоглитазона токсического действия этого препарата на печень выявлено не было. Данный факт позволяет заключить, что токсическое действие троглитазона на печень специфично только для этого тиазолидиндиона и не является классовым свойством всей группы.

#### ДОЗИРОВКА И НАЗНАЧЕНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА

Пиоглитазон применяется для снижения инсулинорезистентности у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа один раз в сутки в стартовой дозе 15-30 мг/сут. независимо от приема пищи. Согласно современному Консенсусу назначения сахароснижающей терапии больным СД 2 типа, препаратом первого ряда при выявлении заболевания является метформин в сочетании с изменением образа жизни («Шаг 1»).

К метформину в качестве второго «шага» последовательно добавляются производные сульфонилмочевины, или базальный инсулин, как препараты ряда наиболее обоснованной терапии на 2009 год. Пиоглитазон рекомендуется как первый препарат «второго шага» во втором ряду менее обоснованной терапии при неэффективности монотерапии метформином. При назначении комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины доза пиоглитазона обычно не превышает 30 мг/сут. во избежание большей прибавки в весе. При комбинированной терапии с мет-

форминном начальная доза пиогли- тазона составляет 15 мг/сут. и мо- жет быть увеличена при отсутствии побочных эффектов до 45 мг/сут. При монотерапии пиоглитазоном суточная доза может составлять 45 мг. Однако следует иметь в виду, что HbA1c > 7% через три месяца от начала сахароснижающей терапии является поводом к назначению как минимум комбинированной са- хароснижающей терапии.

Эффективность пиоглитазона, как и других ТЗД, оценивается по уров- ню HbA1c. Адекватность дозы и эффективность других сахаросни- жающих препаратов, действующих на подавление глюконеогенеза или на стимуляцию секреции ин- сулина собственными β-клетками, можно четко определить по поло- жительной динамике со стороны базальной или постпрандиальной

гликемии. ТЗД, постепенно снижая инсулинорезистентность, не ока- зывают столь быстрого гипогли- кемизирующего эффекта, который легко оценить при домашнем само- контроле. В связи с этим большим, получающим пиоглитазон, особен- но необходим контроль HbA1c не реже одного раза в три месяца. При отсутствии достижения целевых значений гликированного (HbA1c < 7%) через 3 месяца терапии суточ- ная доза препарата может быть уве- личена на 15 мг/сут. или назначена комбинированная терапия.

Прием пиоглитазона абсолютно противопоказан во время бере- менности, лактации, при наличии у пациента недостаточности кро- вообращения (класс по NYHA I-IV) и/или нарушения функции печени. Уровень печеночных ферментов необходимо исследовать как до

назначения препарата, так и в про- цессе терапии.

Поскольку пиоглитазон метабо- лизируется в печени и выводится из организма преимущественно с желчью и калом, он не так опасен для лиц с патологией почек, как метформин. Однако, учитывая за- держку жидкости на фоне приема ТЗД, мы не рекомендуем назначать пиоглитазон лицам с хронической почечной недостаточностью. Зло- употребление алкоголем при ле- чении пиоглитазоном может спо- собствовать развитию эпизодов гипогликемии.

Данные о безопасности и эффек- тивности применения пиоглитазо- на у детей и подростков в возрас- те до 18 лет отсутствуют, поэтому назначение пиоглитазона данной категории пациентов не рекомен- дуется. 

## Литература

- King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995; 2025. Prevalence, numerical estimates and projections // *Diabetes Care*. 1998; Vol. 2: 1414-41.
- UKPDS Group. Glycaemic control with diet, sulfonylureas, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. 1999; Vol. 281: 2005-2012.
- Kramer D., Shapiro R., Adler A., Bush E., Rondinone CM. Insulin-sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) by regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats // *Metabolism*. 2001; №50: 1294-1300.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes*. 2001; №50: 2094-2099.
- Shimabukuro M., Zhou Y.T., Lee Y., Unger R.H. Troglitazone lowers islet fat and restores cell function of Zucker diabetic fatty rats // *J Biol Chem*. 1998; №273: 3547-50.
- Miyazaki Y., Matsuda M., DeFronzo R.A. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002; №25 (3): 517-23.
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. An increase in insulin sensitivity and basal β-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in placebo-controlled randomized study // *Diabet Med*. 2004; №21: 568-76.
- Diani A.R., Sawada G., Wyse B. et al. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; №286 (1): E116-122.
- Rosenblatt S., Miskin B., Glazer N.B. et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Coron Artery Dis*. 2001; №12: 413-23.
- Kawamori R., Matsuhisa M., Kinoshita J. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin dependent diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. 1998; №41: 35-43.
- Bennett S.M., Agrawal A., Elasha H. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance // *Diabet Med*. 2004; №21: 415-22.
- Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al. Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women // *Diabetes*. 2002; №51: 2796-2803.
- Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β-Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517-22.
- Aronoff S., Rosenblatt S., Braithwaite S. 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: 1605-11.
- Schneider R., Lessem J., Lekich R. et al. Pioglitazone is effective in treatment of patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. 1999; №48, suppl. 1: 109.
- Einhorn D., Rendell M., Rosezweig J. et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group // *Clin Ther*. 2000; №22 (12): 1395-409.
- Kipnes M.S., Krosnick A., Rendell M.S. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study // *Am J Med*. 2001; №111 (1): 10-7.
- Matoo V., Eckland D., Widel M. et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study // *Clin Ther*. 2005; №27 (5): 554-67.
- Doggrell S.A. Clinical trials with thiazolidinediones in subjects with Type 2 diabetes – is pioglitazone any different from rosiglitazone? // *Expert Opin Pharmacother*. 2008; №9 (3): 405-20.
- Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. for the GLAI study investigators A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care*. 2005; №28: 7.
- Langenfeld M.R., Forst T., Hohberg C. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from a controlled randomized study // *Circulation*. 2005; №101: 1311-8.
- Nesto R., Bell D., Bonow R. et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2004; Vol. 27, № 1: 256-63.
- Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetes patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; № 87 (6): 2784-91.
- Kartner A.J., Ahmed A.T., Liu J. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure // *Diabet Med*. 2005; №22 (8): 986-93.
- Schwartz A., Sellmeyer D. Thiazolidinedione Therapy Gets Complicated. Is bone loss the price of improved insulin resistance? // *Diabetes Care*. 2007; №30: 1670-1671.
- Bailey C.J., Feher M.D. Therapies for diabetes including oral agents and insulins. Birmingham: Sherborne Gibbs Limited, 2004.