

GLİTAZONLAR

'Yine, Yeniden!'

Prof. Dr. Fırat Bayraktar

DEÜ Endokrinoloji BD

02 Haziran 2021

Pioglitazone: The forgotten, cost-effective

Diabetes & Vascular Disease Research
2019, Vol. 16(2) 133–143
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:



RESEARCH ARTICLE

Safety and efficacy of low dose pioglitazone compared with standard dose pioglitazone in type 2 diabetes with chronic kidney disease: A randomized controlled trial

Bancha Satirapoj *, Khanin Watanakijthavonkul, Ouppatham Supasyndh

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutkiao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Heart

ita Filho-UNESP,

phy Via VEGFR-2

updates

Public Access

F
1



International
Molecular

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 1907

4 of 22
January 01.

Review

Antidiabeti Nonalchoho

3. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are nuclear receptors that regulate lipid and insulin metabolism. Pioglitazone (PPAR γ agonist) shows a statistically significant improvement in NASH compared to with placebo [29–31]. However, pioglitazone has several concerns for practical

(Nash)

Yoshio Sumida ^{1,*} , Masashi Yoneda ¹, Katsutoshi Tokushige ², Miwa Kawanaka ³, Hideki Fujii ⁴, Masato Yoneda ⁵, Kento Imajo ⁵ , Hirokazu Takahashi ⁶, Yuichiro Eguchi ⁷, Masafumi Ono ⁸, Yuichi Nozaki ⁹ , Hideyuki Hyogo ¹⁰, Masahiro Koseki ¹¹, Yuichi Yoshida ¹², Takumi Kawaguchi ¹³ , Yoshihiro Kamada ¹⁴, Takeshi Okanoue ¹⁵, Atsushi Nakajima ⁵ and Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD) [†]

ology, Hepatology and Nutrition] and
28 6314, (804) 828 2992

of Medicine, Physiology and Molecular

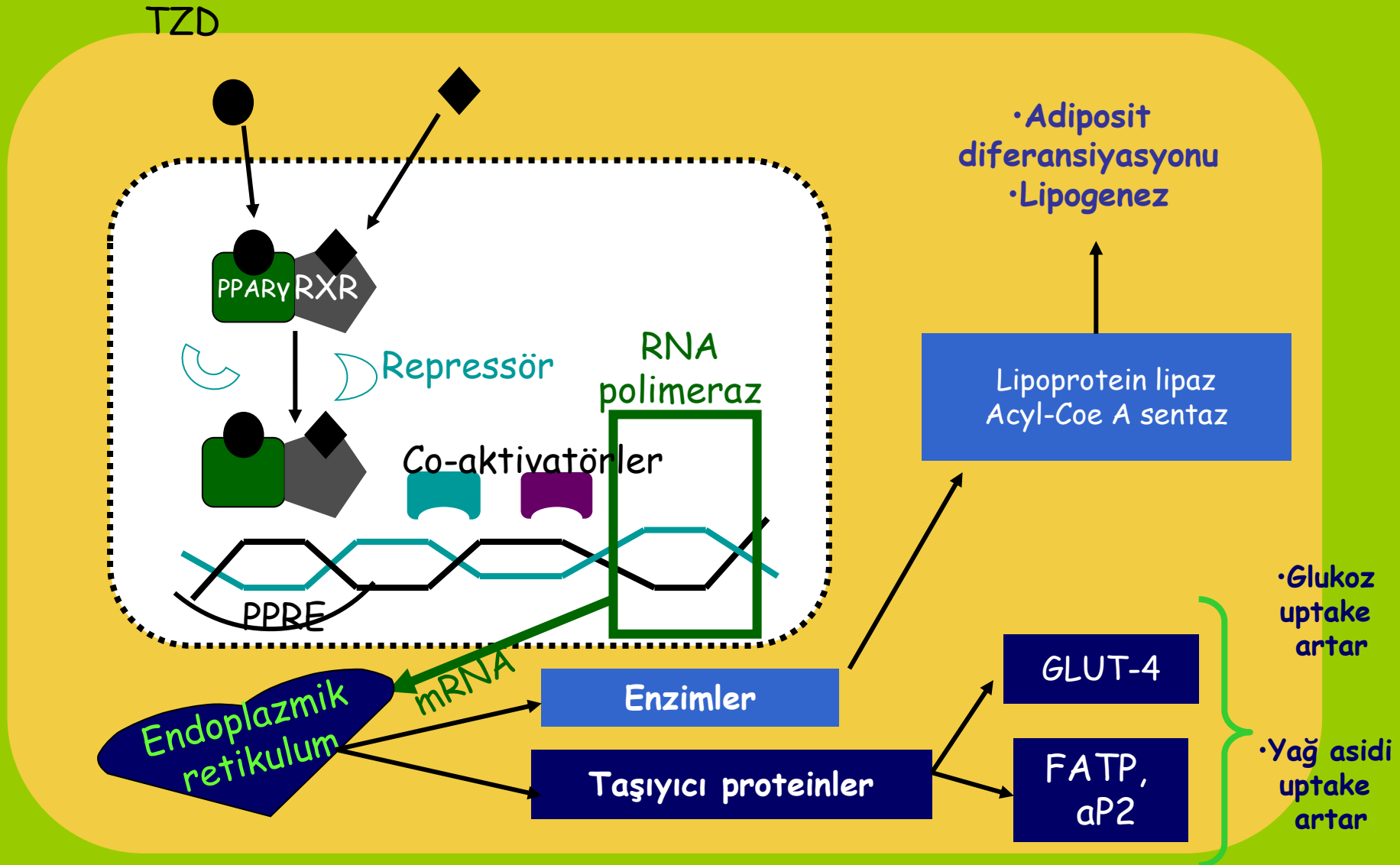
Thiazolidinedione (TZD)

- İnsülin direncini azaltarak glukoz metabolizması üzerindeki insülin etkisini düzelteren ilaçlardır.
- Hücre çekirdeğindeki **Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR)** 'lerine bağlanarak etki gösterir.
- **PPAR ailesi** : Gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak görev yaparlar.
- PPAR ailesinden nükleer reseptörlerin bir üyesi olan **PPAR- γ için ligand görevi** yaparlar.

İnsülin duyarlaştırıcı ilaç: Pioglitazon

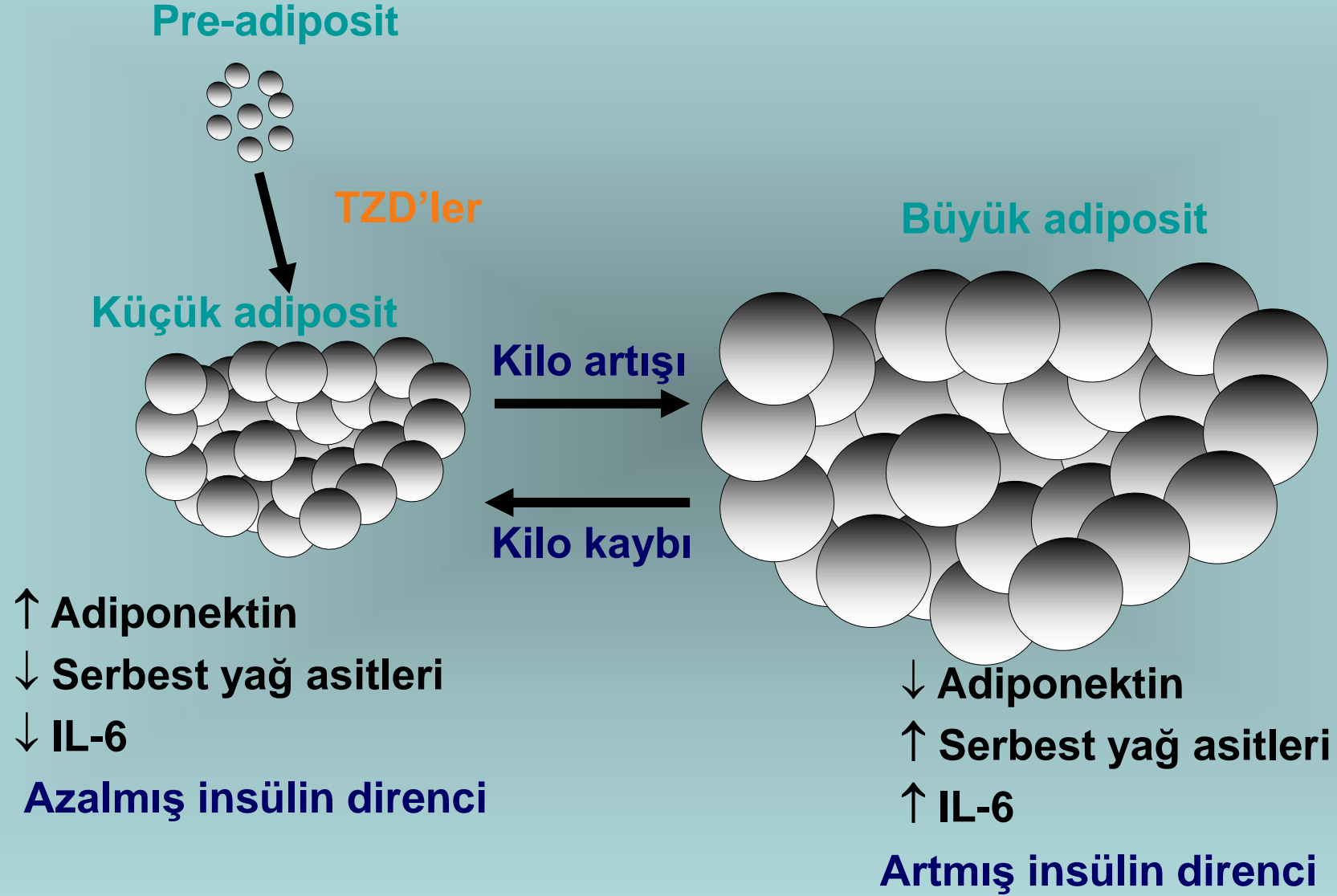
- PPAR- γ 'ya bağlanan ilaç onu aktive ederek genlerdeki yanıt elamanına bağlanır ve o geni aktive veya inhibe eder.
- Bu genler, **insülin etkisini düzenleyen genler ve lipid taşınması ve metabolizması** üzerine etkilidir.
 - **fatty acid binding protein (FABP)**
 - **Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (aP2)**
 - **GLUT-4,**
 - **Lipoprotein lipase,**
 - **acyl-CoA synthase.**
- PPAR- γ reseptörleri yağ dokusunda yaygın olarak bulunur. Böylece, bu yolu etkileyen ilaçlar **esas olarak yağ dokusundaki ve kas dokusundaki direnci düzeltirler.**

Etki mekanizması

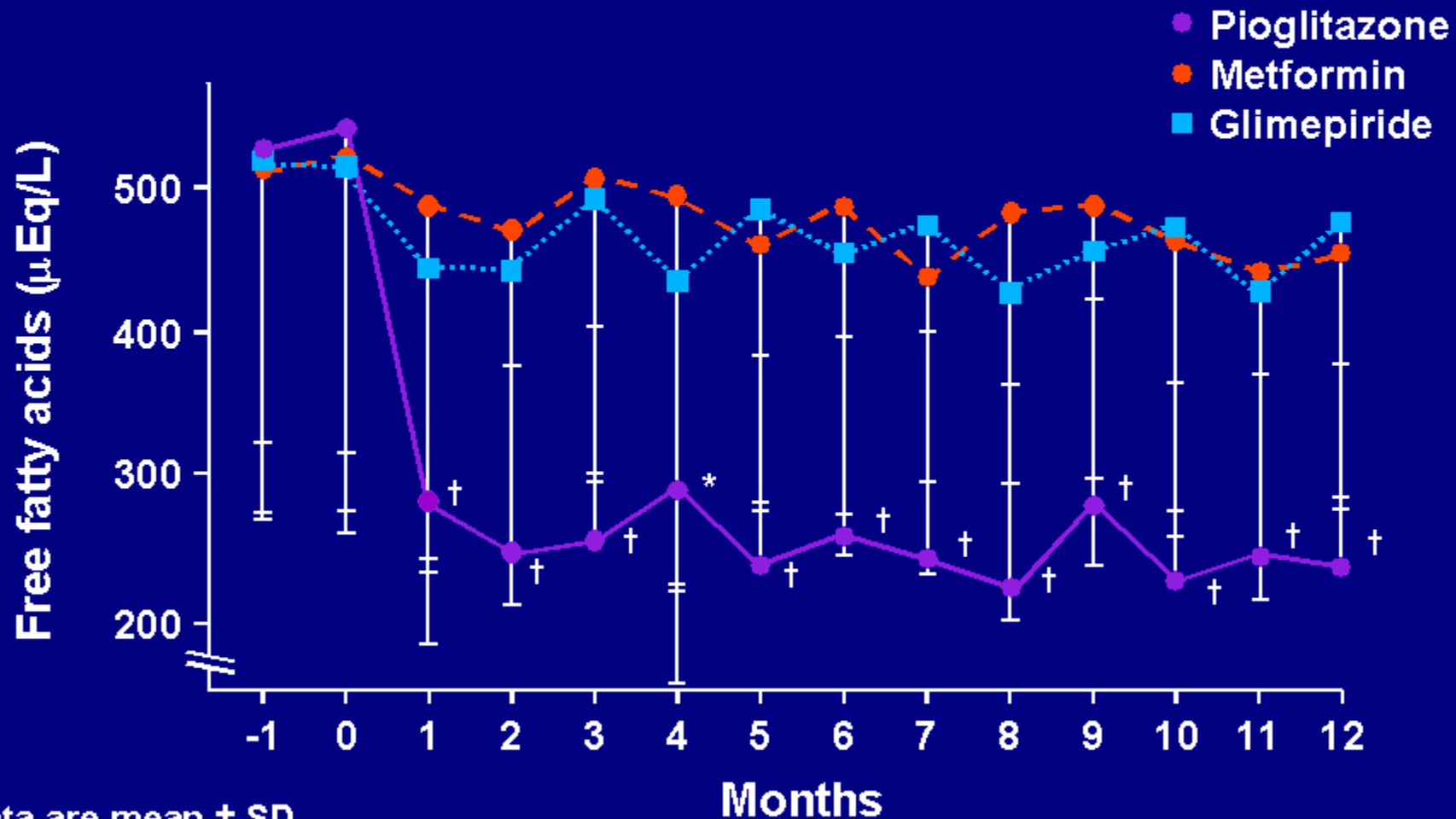


PPAR- γ : Peroxisom proliferator reseptör- γ ; RXR: Retinoid X reseptör;PPRE: Peroxisome proliferator response element;
FATP: Yağ asidi taşıyıcı protein, aP2: Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein

Adiposit Farklılaşması ve İnsülin Direnci



Sülfonilüre, Metformin ve Tiazolidinedionların Serum SYA Düzeylerine Etkisi



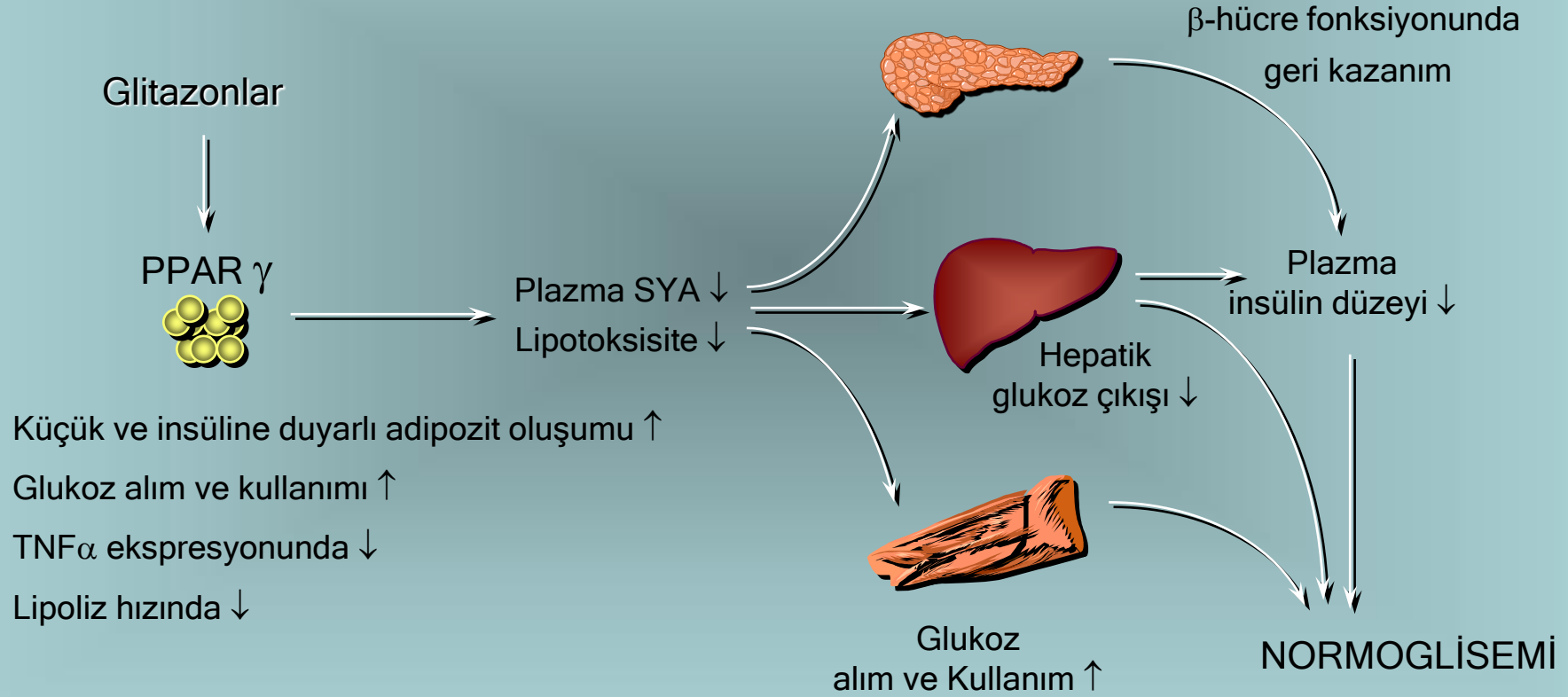
Data are mean \pm SD.

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$ vs baseline.

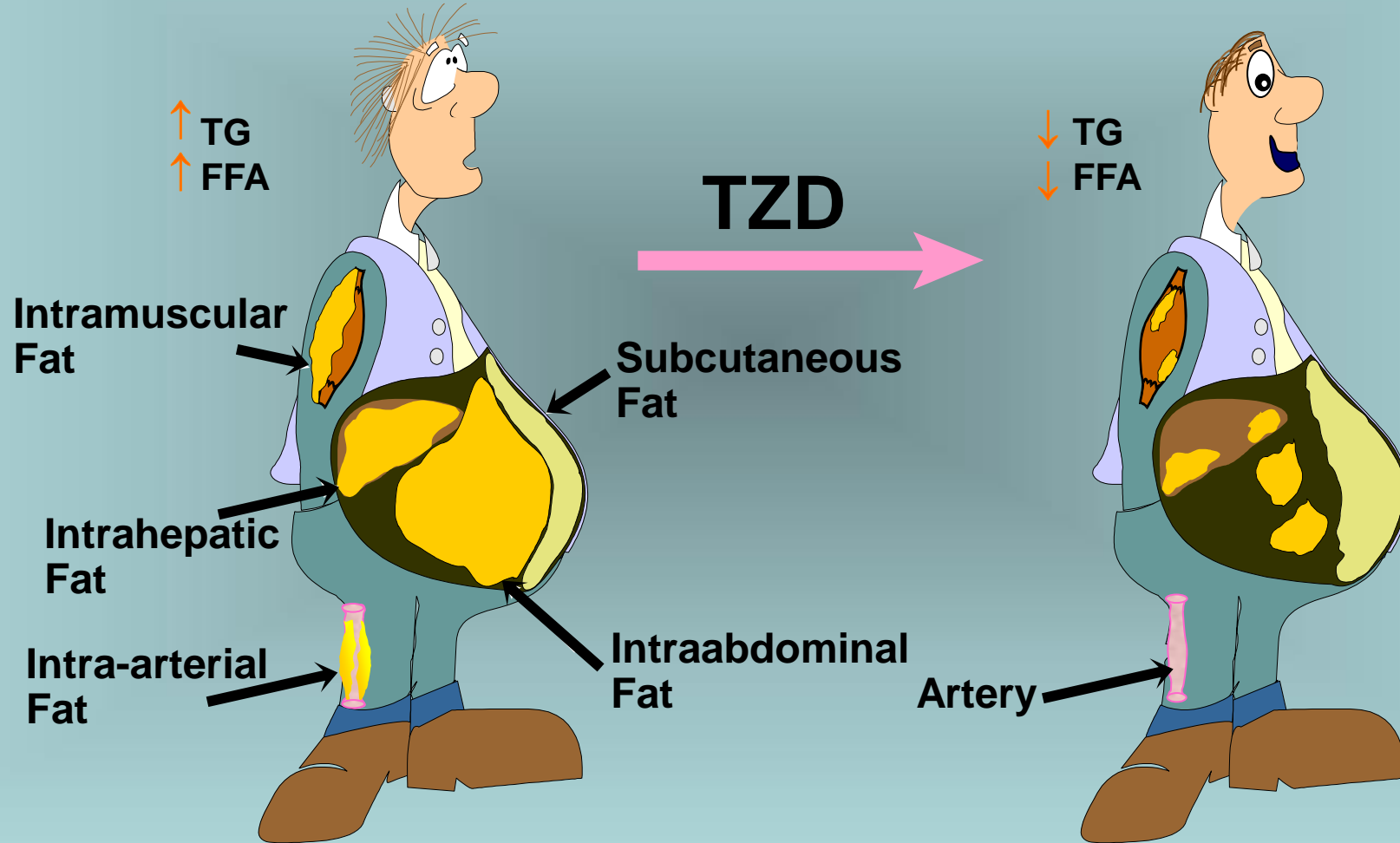
FFA=free fatty acid.

Yamanouchi T et al. *Diabet Med.* 2005;22:980-985.

Glitazonların, PPAR γ aktivasyonu yoluyla hedef dokularda insülin direncine azaltıcı etkisi



FFA artışının sonucu: Ektopik yağlanma



PIOGLİTAZON İNSÜLİN DİRENCİNİ NASIL DÜZELTİR?

Mekanizmalar

- PPAR γ aktivasyonu,
 - insülin sinyal transdüksiyon sistemini uyarır
 - Glukoz transportunu düzeltir
 - Glikojen sentezini düzeltir
 - Glukoz oksidasyonunu düzeltir
 - Mitokondrial fonksiyonu artırır
 - Plazma FFA düzeyini azaltarak lipotoksisiteyi azaltır.

Original Article

Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes

Ralph A DeFronzo¹, Silvio Inzucchi², Muhammad Abdul-Ghani¹ and Steven E Nissen³

Diabetes & Vascular Disease Research
2019, Vol. 16(2) 133–143
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1479164118825376
journals.sagepub.com/home/dvr



T2DM'de KV olaylar 2 kat artmıştır.

TZD (Pioglitazon) tedavisi KV riski önler mi?

PROACTIVE STUDY

(Primer SN: Tüm KV sonuçlar, Sekonder SN: Ölüm, Non-fatal

MI ve Stroke oluşumu)

PROspective PioglitAzone Clinical Trial In MacroVascular Events

PROACTIVE STUDY

Yüksek KVR'e sahip
T2DM hastalarda
Varolan tedavi

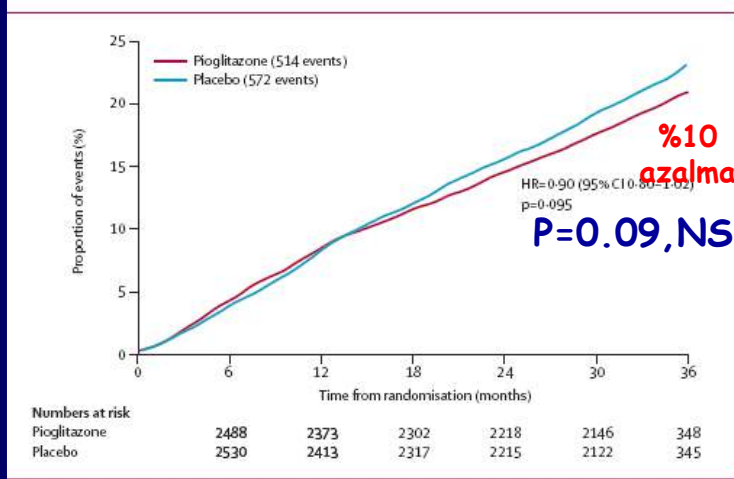
Pioglitazon +
Varolan tedavi

Plasebo +
Varolan tedavi

- 19 ülke, 321 merkez.
- 35-75 yaş arasında 5238 hasta.
- HbA1c >6.5
- Artmış kardiovasküler riske sahip hastalar
- Doz: ilk ay 15 mg, 2. ay 30 mg, 3.ay sonrası 45 mg Pioglitazon.
- Tedavinin herhangi bir zamanında doz modifikasyonu uygulanabilmiştir.

Primer sonlanma noktaları

(Randomizasyon sonrasında tüm makrovasküler olaylar yönünden)

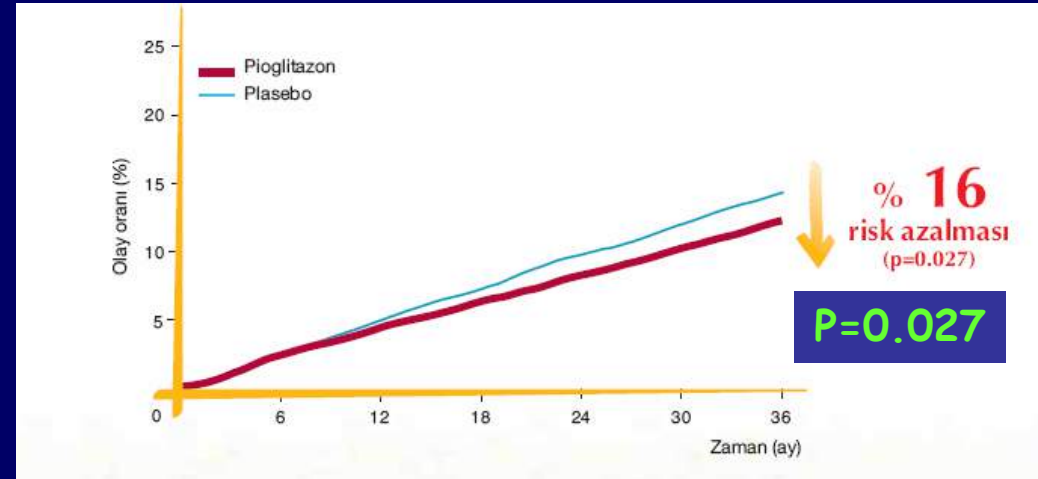


Primer sonlanma noktaları

- Bütün nedenli mortalite
- Non-fatal MI (sessiz MI dahil)
- Stroke
- Akut koroner sendrom gelişmesi
- PTCA veya CABG gereksinimi duyulması
- Büyük alt ekstremite amputasyonu (bilek üstü)
- Bacak revaskülarizasyonu gereksinimi

Sekonder sonlanma noktaları

(Randomizasyon sonrasında ölüm, non-fatal MI ve stroke oluşumu yönünden)



Sekonder sonlanma noktaları

- Bütün nedenli mortalite
- Non-fatal MI
- Stroke

Pioglitazonun periferik arter hastalığında etkisi (n=1275)

Event	Pioglitazone	Placebo	Hazard Ratio		
			Est	95% CI	p
Tüm hastalar (n=5238)	Primary Endpoint				0.09
	Secondary Endpoint				0.02
PVD'li tüm hastalar (n=1275)	Primary Endpoint				0.43
	Secondary Endpoint				0.37
PVD olmayan hastalar (n=3964)	Primary Endpoint				0.01
	Secondary Endpoint				0.04

Table 3. Cardiovascular Event Rates for Combined Trials Stratified by Study Type^a

	No. (%)		Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	<i>P</i> Value
	Pioglitazone (n = 8554)	Control (n = 7836)		
Death/myocardial infarction/stroke	375 (4.38)	450 (5.74)	0.82 (0.72-0.94)	.005
Death	209 (2.44)	224 (2.86)	0.92 (0.76-1.11)	.38
Myocardial infarction	131 (1.53)	159 (2.03)	0.81 (0.64-1.02)	.08
Death/myocardial infarction	309 (3.61)	357 (4.56)	0.85 (0.73-0.99)	.04
Stroke	104 (1.22)	131 (1.67)	0.80 (0.62-1.04)	.09
Serious heart failure	200 (2.34)	139 (1.77)	1.41 (1.14-1.76)	.002
Death/serious heart failure	361 (4.22)	321 (4.10)	1.11 (0.96-1.29)	.17
Death/myocardial infarction/stroke/ serious heart failure	508 (5.94)	523 (6.67)	0.96 (0.85-1.09)	.54

^aVery short-term, short-term, midterm, long-term, and PROactive studies were used as stratification variables.

- Kalp yetmezliği riski: %41 artmıştır.
- KKY'den ölüm riski artmamıştır.

The effect of Pioglitazone on Recurrent MI in 2445 patients with type 2 DM and previous MI

(Erdmann E et al, J Am Coll Cardiol, 49, 17: 1172-1780, 2007.)

- PROactive çalışmasına katılan hastalarda önceden MI geçirmiş diyabetiklerde tekrarlayan MI riskinin araştırıldığı bir çalışmadır.
- 2445 hasta, 1230 pioglitazone kullanan, 1215 kullanmayan.
- Fatal ve nonfatal MI sıklığında %28 azalma (p=0.045)
- Akut koroner sendromda %37 azalma (p=0.035)

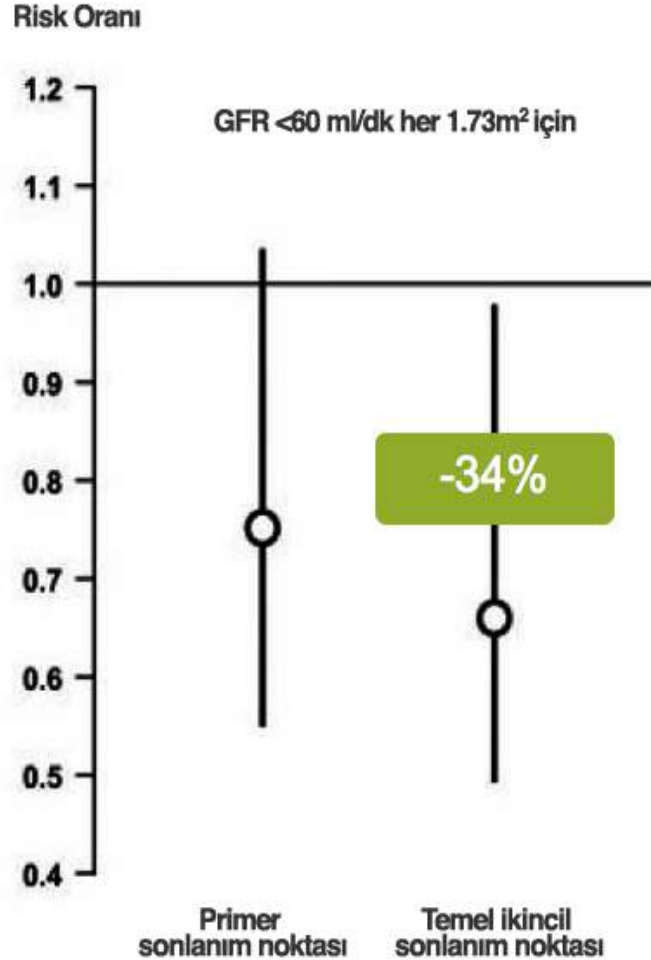
The effect of Pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive

(Wilcox R et al, Stroke 2007, 38: 865-873)

- PROactive çalışmasına katılan (5238) hastalarda önceden stroke öyküsü olan (984) ve olmayan (4254) hastalar alt grup analizlerine alınarak pioglitazonun bu gruplardaki etkisi araştırılmıştır.
- Daha önce stroke geçiren hastalarda primer sonlanmalarda pioglitazon kullananlarda yarar eğilimi (%20.2 pio ve %25.3 plasebo, p=0.067) gözlenmiştir.
- Fatal ve nonfatal Stroke yönünden (% 5,6 X %10.2) anlamlı azalma görülmüştür. (p= 0.008)
- CV ölüm, nonfatal MI ve nonfatal stroke üçlüsü de pio ile anlamlı azalmıştır. (p=0.0467)

Diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan kişilerde pioglitazonun kardiyovasküler sonuçlara etkisi

Christian A. Schneider, Ele Ferrannini, Ralph DeFronzo, Guntram Schernthaner, John Yates, and Erland Erdmann



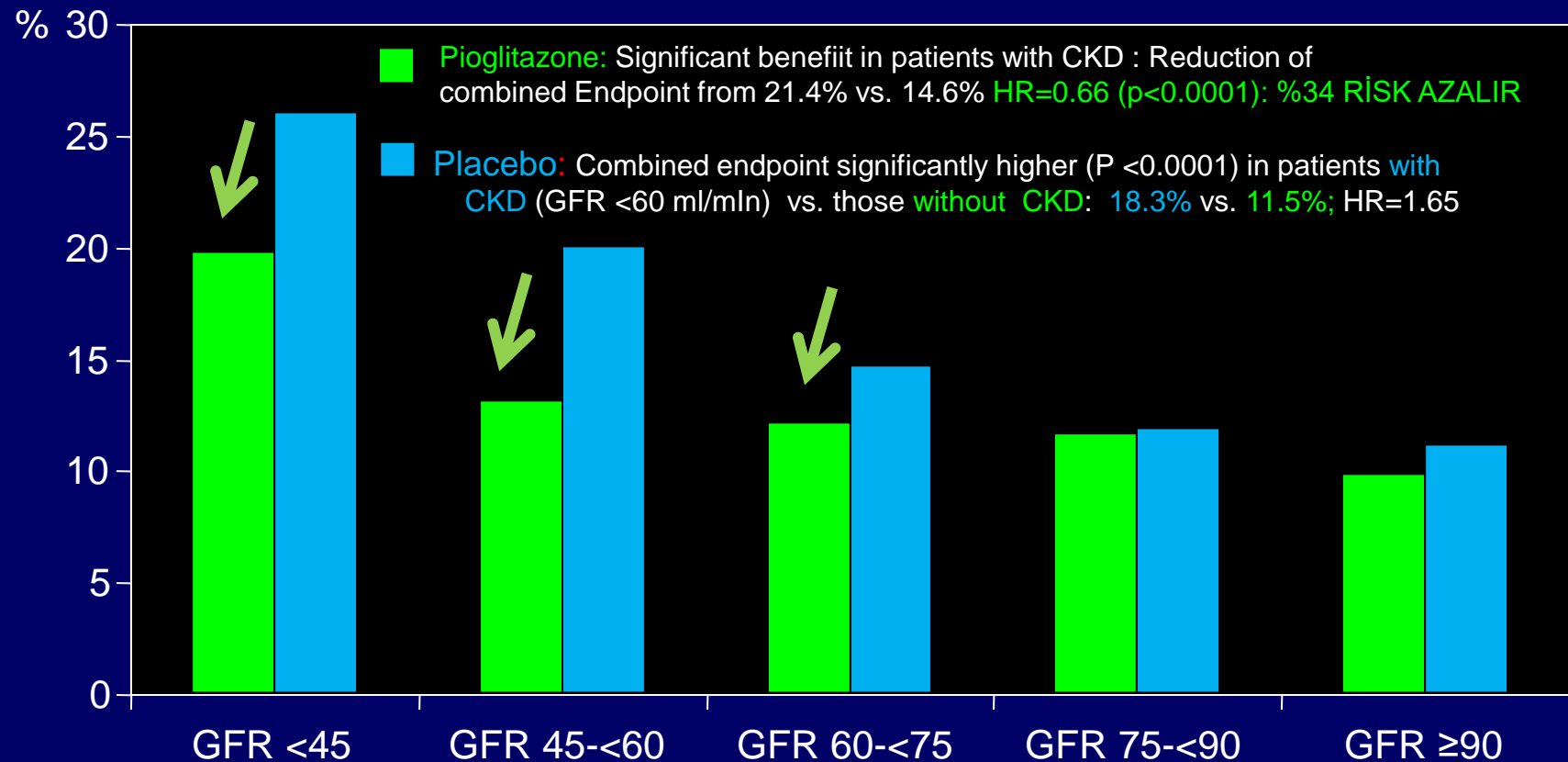
Kronik böbrek hastalığı olan ve pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda ikincil sonlanım noktası (tüm nedenlere bağlı ölüm, MI ve inme) gelişmesi böbrek bozukluğu ciddiyetinden bağımsız olarak daha azdır.

RR: 0.66 (%95 güvenlik aralığı 0.45 ile 0.98)

Effect of Pioglitazone on Cardiovascular Outcome in Diabetes and Chronic Kidney Disease

Christian A. Schneider, Ele Ferrannini, Ralph DeFronzo, Guntram Schernthaner, John Yates, and Erland Erdmann

Am Soc Nephrol 19: 182–187, 2008



IRIS

(Insulin Resistance Intervention After Stroke)
NIH tarafından planlanan bir çalışmadır.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

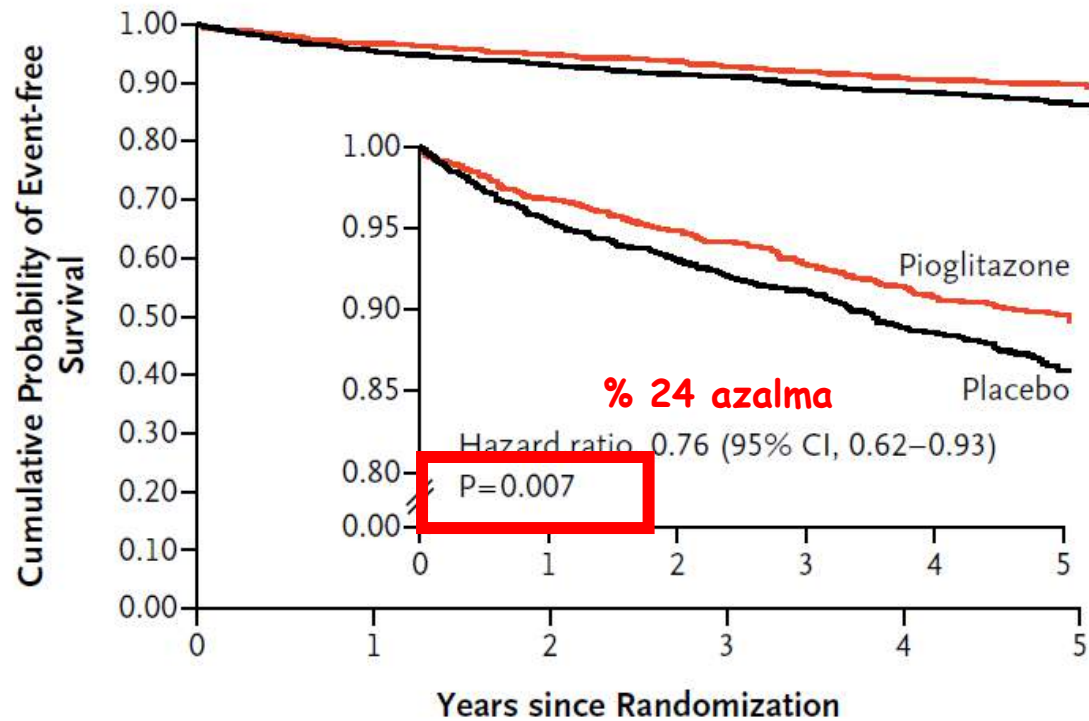
Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

W.N. Kernan, C.M. Viscoli, K.L. Furie, L.H. Young, S.E. Inzucchi, M. Gorman,
P.D. Guarino, A.M. Lovejoy, P.N. Peduzzi, R. Conwit, L.M. Brass,* G.G. Schwartz,
H.P. Adams, Jr., L. Berger, A. Carolei, W. Clark, B. Coull, G.A. Ford, D. Kleindorfer,
J.R. O'Leary, M.W. Parsons, P. Ringleb, S. Sen, J.D. Spence, D. Tanne, D. Wang,
and T.R. Winder, for the IRIS Trial Investigators†

This article was published on February 17,
2016, at NEJM.org.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Pioglitazone (N=1939) <i>no. of patients (%)</i>	Placebo (N=1937) <i>no. of patients (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)*	Adjusted P Value†
Primary outcome				
Stroke or myocardial infarction‡	175 (9.0)	228 (11.8)	0.76 (0.62– 0.93)	0.007
Stroke	123 (6.3)	150 (7.7)		
Fatal	9 (0.5)	13 (0.7)		
Nonfatal	114 (5.9)	137 (7.1)		
Myocardial infarction	52 (2.7)	78 (4.0)		
Fatal	7 (0.4)	14 (0.7)		
Nonfatal	45 (2.3)	64 (3.3)		
Secondary outcome§				
Stroke	127 (6.5)	154 (8.0)	0.82 (0.61–1.10)	0.19
Acute coronary syndrome: myocardial infarction or unstable angina	96 (5.0)	128 (6.6)	0.75 (0.52–1.07)	0.11
Stroke, myocardial infarction, or serious heart failure¶	206 (10.6)	249 (12.9)	0.82 (0.65–1.05)	0.11
Diabetes mellitus	73 (3.8)	149 (7.7)	0.48 (0.33–0.69)	<0.001
Death from any cause	136 (7.0)	146 (7.5)	0.93 (0.73–1.17)	0.52



No. at Risk

Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459

Figure 1. Primary Outcome.

By 5 years, the primary outcome (fatal or nonfatal stroke or fatal or non-fatal myocardial infarction) had occurred in 175 of 1939 patients (9.0%) in the pioglitazone group and in 228 of 1937 (11.8%) in the placebo group. The inset shows the same data on an enlarged y axis. The numbers at risk were the numbers of patients who were alive without an event and still being followed at the beginning of each time point.

Serebrovasküler hastalığı olan insülin dirençli hastalarda pioglitazone, tekrarlayan inme ve MI riskini azaltmaktadır.

**Pioglitazone Prevents Stroke in Patients with a Recent TIA or Ischemic
Stroke: A Planned Secondary Analysis of the IRIS Trial**

Running Title: *Yaghi et al.; Pioglitazone Prevents Stroke After Stroke or TIA*

Shadi Yaghi, MD¹; Karen L. Furie, MD¹, MPH; Catherine M. Viscoli, PhD²;

Hooman Kamel, MD³; Mark Gorman, MD⁴; Jennifer Dearborn, MD²;

Lawrence H. Young, MD²; Silvio E. Inzucchi, MD²; Anne M. Lovejoy, PA-C²;

Scott E. Kasner, MD⁵; Robin Conwit, MD⁶; Walter N. Kernan², MD;

for the IRIS Trial Investigators



Table 2. Risk of Stroke Outcomes, Overall and by Stroke Type and Subtype*, by Treatment Group

Stroke Outcome	Pioglitazone (n=1939)			Placebo (n=1937)			Hazard Ratio (95% CI) [§]	P
	Events	Pts [†]	Risk [‡]	Events	Pts [†]	Risk [‡]		
Any Stroke	155	138	8.0%	222	181	10.7%	0.75 (0.60, 0.94)	0.01
Hemorrhagic Stroke								
Non-fatal	17	16	1.0%	19	16	1.0%	1.00 (0.50, 2.00)	1.00
Fatal	11	10	0.6%	12	9	0.6%	1.11 (0.45, 2.73)	0.82
Fatal	6	6	0.4%	7	7	0.4%	0.86 (0.29, 2.55)	0.78
Ischemic Stroke	137	123	7.1%	202	169	9.9%	0.72 (0.57, 0.91)	.005
Non-fatal	131	118	6.9%	191	161	9.3%	0.72 (0.57, 0.92)	.008
Fatal	6	6	0.3%	11	11	0.8%	0.55 (0.20, 1.47)	0.23
Ischemic Stroke Subtype								
Uncertain	83	79	4.7%	113	96	5.7%	0.82 (0.61, 1.10)	0.19
Large vessel	23	19	1.0%	34	32	1.9%	0.59 (0.33, 1.04)	0.07
Cardioembolic	17	17	1.0%	26	24	1.5%	0.71 (0.38, 1.32)	0.27
Lacunar	12	11	0.7%	24	24	1.3%	0.46 (0.22, 0.93)	0.03
Other defined	2	2	0.1%	5	5	0.3%	0.40 (0.08, 2.07)	0.27

*1 fatal event in pioglitazone group and 1 non-fatal event in placebo group was uncertain type and are excluded from analysis by type and subtype.

†Number of participants with outcome.

‡5-year risk from life-table.

§Unadjusted hazard ratios calculated by Cox regression model with corresponding 95% confidence intervals (CI).

||Unadjusted P-value from log-rank test.

**Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or TIA:
Effects of Pioglitazone in Patients with Insulin Resistance Without Diabetes**

Running Title: *Young et al.; Pioglitazone and Cardiac Events After Stroke & TIA*

Lawrence H. Young, MD¹; Catherine M. Viscoli, PhD¹; Jephtha P. Curtis, MD¹;

Silvio E. Inzucchi, MD¹; Gregory G. Schwartz, MD²; Anne M. Lovejoy, PAC¹;

Karen L. Furie, MD³; Mark J. Gorman, MD⁴; Robin Conwit, MD⁵; J. Dawn Abbott, MD²;

Daniel L. Jacoby, MD¹; Daniel M. Kolansky, MD⁶; Steven E. Pfau, MD¹;

Frederick S. Ling, MD⁷; Walter N. Kernan, MD¹

for the IRIS Investigators.



Table 4. Acute Coronary Syndrome Events by Original Criteria, Overall and by Treatment Group

Cardiac Outcome	All Participants (n=3876)			Pioglitazone (n=1939)			Placebo (n=1937)			Hazard Ratio (95% CI)*	P†
	(Events)	Pts.	%	(Events)	Pts.	%	(Events)	Pts.	%		
Acute coronary syndrome‡	(254)	224	5.8%	(114)	96	5.0%	(140)	128	6.6%	0.75 (0.57, 0.97)	0.03
Fatal MI		26	0.7%		11	0.6%		15	0.8%		
Non-fatal MI		116	3.0%		51	2.6%		65	3.4%		
Unstable angina		82	2.1%		34	1.8%		48	2.5%		
MI, fatal or non-fatal	(158)	144	3.7%	(70)	62	3.2%	(88)	82	4.2%	0.75 (0.54, 1.05)	0.09
Fatal MI	(29)	29	0.7%	(12)	12	0.6%	(17)	17	0.9%	0.70 (0.34, 1.47)	0.35
Non-fatal MI	(129)	118	3.0%	(58)	51	2.6%	(71)	67	3.5%	0.76 (0.53, 1.09)	0.14
Unstable angina	(96)	87	2.2%	(44)	38	2.0%	(52)	49	2.5%	0.77 (0.51, 1.18)	0.24

*Unadjusted 95% confidence interval (CI)

†Unadjusted p-value from log-rank test.

‡Results for acute coronary syndrome adjusted for multiple (5) secondary outcomes using the Hochberg procedure²⁶ to adjust the log-rank p-value and the method of Elfird and Nielsen²⁷ to adjust the Cox model's 95% CI: 95% CI: 0.57, 1.07; p-value: 0.11.



IRIS ALT ANALİZLERİ

- Herhangi bir stroke: %25 (p=0.01)
- Akut koroner sendrom: %29 azalma (p=0.02)
- Tip 1 MI (spontan MI): %38 azalma, (p=0.03)
- Büyük MI: %56 azalma, (p=0.02)

Original Contribution

Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention

A Systematic Review and Meta-Analysis

Meng Lee, MD; Jeffrey L. Saver, MD; Hung-Wei Liao, MD; Chun-Hsien Lin, MD;
Bruce Ovbiagele, MD

Stroke February 2017

Sekonder strok prevansiyonunda pioglitazon

- IRIS çalışmasında strok geçirmiş nondiyabetik hastalarda pioglitazon kullanımıyla strok + MI gelişme riskinde azalma tanımlanmıştı (RR:0.76, p=0.007).
- Daha önceki RKÇ'larda durum nedir?
- Prediyabetli ve diyabetli hastalara ilişkin datalar ne göstermekte?

Table 1. Characteristics of Included Trials

Trial	IRIS ¹⁶	J-SPIRIT ¹⁹	PROactive ²⁰
Publication year	2016	2015	2007
Country	International	Japan	European countries
Population	Ischemic stroke or TIA, age ≥ 40 y, insulin resistance, excluded patients with fasting glucose ≥ 126 mg/dL or Hba1c $\geq 7.0\%$	Ischemic stroke or TIA, age ≥ 20 y, IGT or newly diagnosed DM	Subgroup of people with previous stroke, age 35–75 y, DM (9 y since diagnosis of DM)
Active/control	Pioglitazone/placebo	Pioglitazone/diet or other treatment	Pioglitazone/placebo
Sample size, pioglitazone/control	1939/1937	63/57	486/498
Stroke events, pioglitazone/control	127/154	4/7	27/51
Recurrent stroke rate, %, pioglitazone/control	6.5/8.0	6.3/12.3	5.6/10.2
Women, %	35	24	39
Age, y	63.5 (10.6)	68.5 (40–89)	62.3 (7.5)
Baseline Hba1c, %	5.8 (0.4)	6.0 (0.4)	8.1 (1.4)
Baseline fasting glucose, mg/dL	98.3 (10.0)	NA	NA
BMI	30.0 (5.5)	24.2 (3.3)	30.8 (4.8)
Concomitant medication			
Statin, %	82.5	46.0	32.0
Antiplatelet, %	92.2	84.5	83.0
Anticoagulant, %	11.5	15.8	NA
Median follow-up, y	4.8	2.8	2.9
Changes from baseline to year 1 or final visit			
Hba1c change, %, active/control	NA	–0.06/0.07	NA
Fasting glucose change, mg/dL, active/control	–3.0/1.4	NA	NA
Definition of major vascular events in this meta-analysis	Myocardial infarction+stroke	NA	Nonfatal stroke+nonfatal myocardial infarction+vascular death

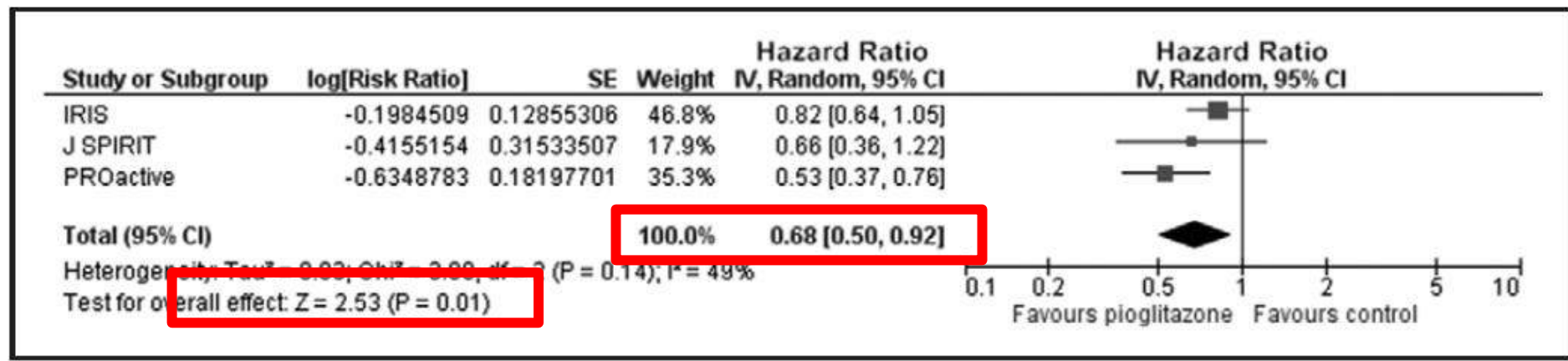


Figure 2. Hazard ratios with 95% confidence intervals (CI) for recurrent stroke in randomized controlled trials on efficacy of treatment with pioglitazone. IRIS indicates Insulin Resistance Intervention After Stroke; J-SPIRIT, Juntendo Stroke Prevention Study in Insulin Resistance and Impaired Glucose Tolerance; and PROactive, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events.

Metaanaliz SONUCU: Sekonder strok prevansiyonunda pioglitazon

- **Pioglitazon:**
 - IR'lı olan iskemik stroklu ve TIA'lı hastalarda, Prediyabetlilerde, Diyabetlilerde
- Tekrarlayan İnme (HR=0.68, p=0.01) ve
- Major kardiyovasküler olayları (HR:0.75, p=0.0001) azaltmaktadır.

Pio: Kardiovasküler Risk Faktörleri ve Aterosklerotik Mekanizmalara Etkisi



Effects on the 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



Olga Vaccaro, Maria Masulli*, Antonio Nicolucci, Enzo Bonora, Stefano Del Prato, Aldo P Maggioni, Angela A Rivellese, Sebastiano Squatrito, Carlo B Giorda, Giorgio Sesti, Paolo Mocarrelli, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Stefano Signorini, Fabrizio Cappellini, Gabriele Perriello, Anna Carla Babini, Annunziata Lapolla, Giovanna Gregori, Carla Giordano, Laura Corsi, Raffaella Buzzetti, Gennaro Clemente, Graziano Di Cianni, Rossella Iannarelli, Renzo Cordera, Olga La Macchia, Chiara Zamboni, Cristiana Scaranna, Massimo Boemi, Ciro Iovine, Davide Lauro, Sergio Leotta, Elisabetta Dall'Aglio, Emanuela Cannarsa, Laura Tonutti, Giuseppe Pugliese, Antonio C Bossi, Roberto Anichini, Francesco Dotta, Antonino Di Benedetto, Giuseppe Citro, Daniela Antenucci, Lucia Ricci, Francesco Giorgino, Costanza Santini, Agostino Gnasso, Salvatore De Cosmo, Donatella Zavaroni, Monica Vedovato, Agostino Consoli, Maria Calabrese, Paolo di Bartolo, Paolo Fornengo, Gabriele Riccardi, for the Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group† under the mandate of the Italian Diabetes Society*

Summary

Background The best treatment option for patients with type 2 diabetes in whom treatment with metformin alone *Lancet Diabetes Endocrinol 2017*

TOSCA-IT (PIO X SU)

- 3041 hasta, sadece %11'i önceki KVH (+).
- **Primer prevansiyon çalışması**, 4.8 yıllık takip, İtalya'da yapıldı.
- Primer son nokta: Tüm nedenli ölüm, non-fatal MI, non-fatal stroke, acil koroner revaskülarizasyon).
- Limitasyonları: Tek ülke, körleme yok, pio kolunda %10 erken drop-out, %28 çalışma ilacı kesilmesi (Çalışma sırasında ilaçla ilgili çıkan haberler!),
- Hasta grubu seçimi nedeniyle olay sayısı düşük (1.5/100 hasta yılı), KV olay değerlendirmek için güçsüz veri.
- **Primer SN**: PIO X SU: HR:0.96 p=0.4, NS).
- **Sekonder SN**: Periferik vasküler olaylarda anlamlı azalma: HR:0.67, p=0.03

TOSCA-IT

- Primer son nokta: $p=0.79$
 - Tüm nedenli ölüm
 - MI (non-fatal MI, sessiz MI dahil)
 - Non-fatal strok,
 - Acil koroner revaskülarizasyon.

TOSCA-IT

- Sekonder son nokta: $p < 0.03$
 - Ani ölüm
 - Fatal ve non-fatal MI (sessiz MI dahil),
 - fatal ve non-fatal strok,
 - Major bacak ampütasyonları (bilek üzeri),
 - Herhangi bir revaskülarizasyon (Koroner, karotis, bacak) .

CHICAGO ÇALIŞMASI

Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes A Randomized Trial

Theodore Mazzone, MD

Peter M. Meyer, PhD

Steven B. Feinstein, MD

Michael H. Davidson, MD

George T. Kondos, MD

Ralph B. D'Agostino, Sr, PhD

Alfonso Perez, MD

Jean-Claude Provost, MD

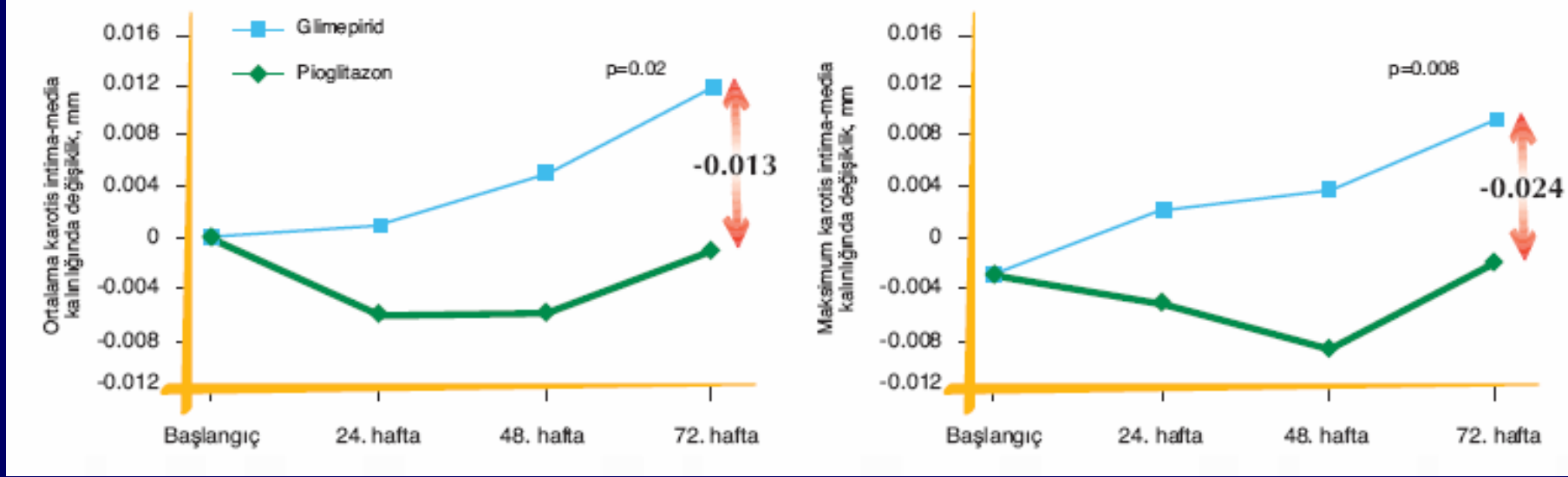
Steven M. Haffner, MD

Context Carotid artery intima-media thickness (CIMT) is a marker of coronary atherosclerosis and independently predicts cardiovascular events, which are increased in type 2 diabetes mellitus (DM). While studies of relatively short duration have suggested that thiazolidinediones such as pioglitazone might reduce progression of CIMT in persons with diabetes, the results of longer studies have been less clear.

Objective To evaluate the effect of pioglitazone vs glimepiride on changes in CIMT of the common carotid artery in patients with type 2 DM.

Design, Setting, and Participants Randomized, double-blind, comparator-controlled, multicenter trial in patients with type 2 DM conducted at 28 clinical sites in the multiracial/ethnic Chicago metropolitan area between October 2003 and May 2006. The treatment period was 72 weeks (1-week follow-up). CIMT images were captured by a single ultrasonographer at 1 center and read by a single treatment-blinded reader.

CHICAGO ÇALIŞMASI: ÖZET

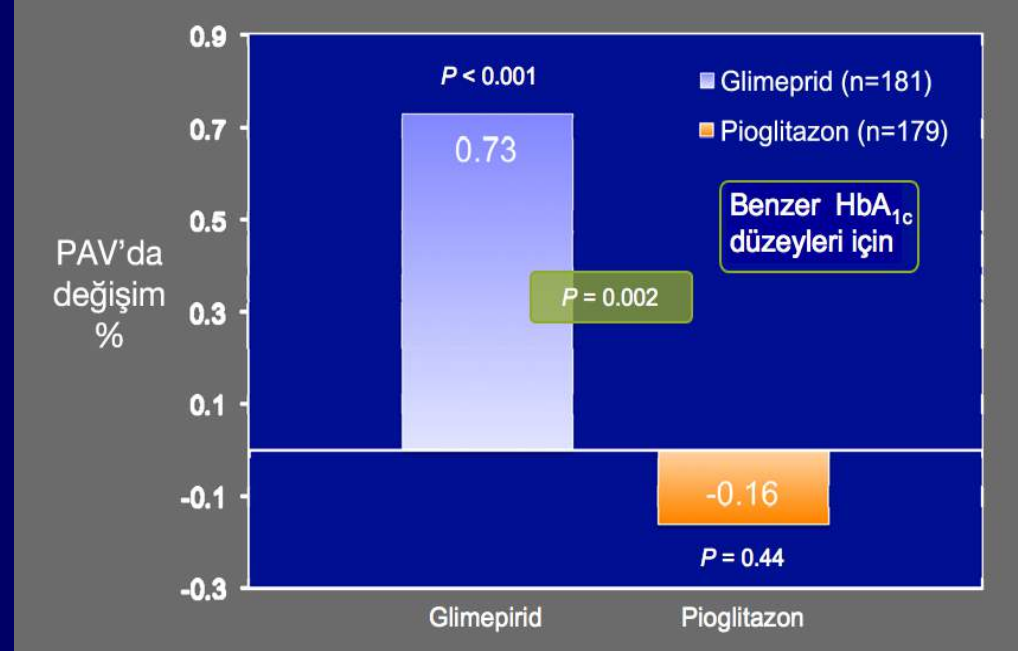


Pioglitazon ile ortalama ($p=0.02$) ve maksimum karotis intima-media kalınlığı ilerlemesi ($p=0.008$) glimepiride göre anlamlı olarak yavaşlamıştır.

Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes The PERISCOPE Randomized Controlled Trial

Steven E. Nissen, MD; Stephen J. Nicholls, MBBS, PhD; Kathy Wolski, MPH; Richard Nesto, MD; Stuart Kupfer, MD; Alfonso Perez, MD; Horacio Jure, MD; Robert De Larochelière, MD; Cezar S. Staniloae, MD; Kreton Mavromatis, MD; Jacqueline Saw, MD; Bo Hu, PhD; A. Michael Lincoff, MD; E. Murat Tuzcu, MD for the PERISCOPE Investigators

PERISCOPE : Primer sonlanım noktası: Aterom hacmi yüzdesinde değişim (%)

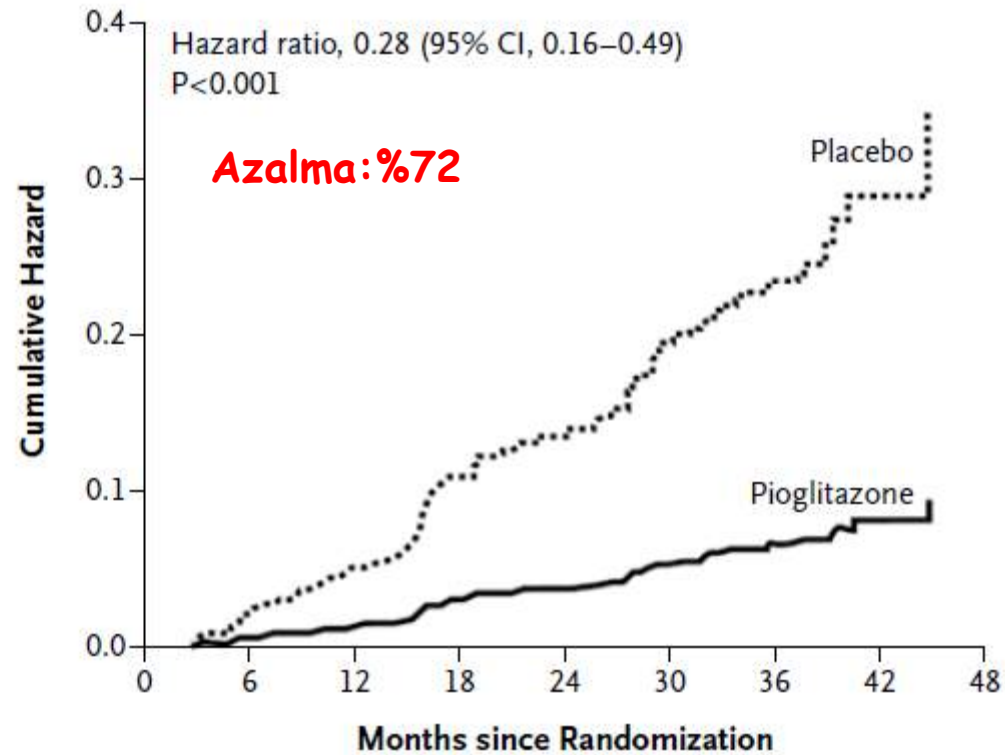


Tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı olan kişilerde pioglitazon tedavisi glimepiride göre koroner ateroskleroz gelişimini anlamlı olarak azaltmaktadır.

ORIGINAL ARTICLE

Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance

Ralph A. DeFronzo, M.D., Devjit Tripathy, M.D., Ph.D., Dawn C. Schwenke, Ph.D.,
MaryAnn Banerji, M.D., George A. Bray, M.D., Thomas A. Buchanan, M.D.,
Stephen C. Clement, M.D., Robert R. Henry, M.D., Howard N. Hodis, M.D.,
Abbas E. Kitabchi, M.D., Ph.D., Wendy J. Mack, Ph.D., Sunder Mudaliar, M.D.,
Robert E. Ratner, M.D., Ken Williams, M.Sc., Frankie B. Stentz, Ph.D.,
Nicolas Musi, M.D., and Peter D. Reaven, M.D., for the ACT NOW Study



No. at Risk								
Placebo	299	259	228	204	191	134	83	17
Pioglitazone	303	262	244	228	218	140	87	24

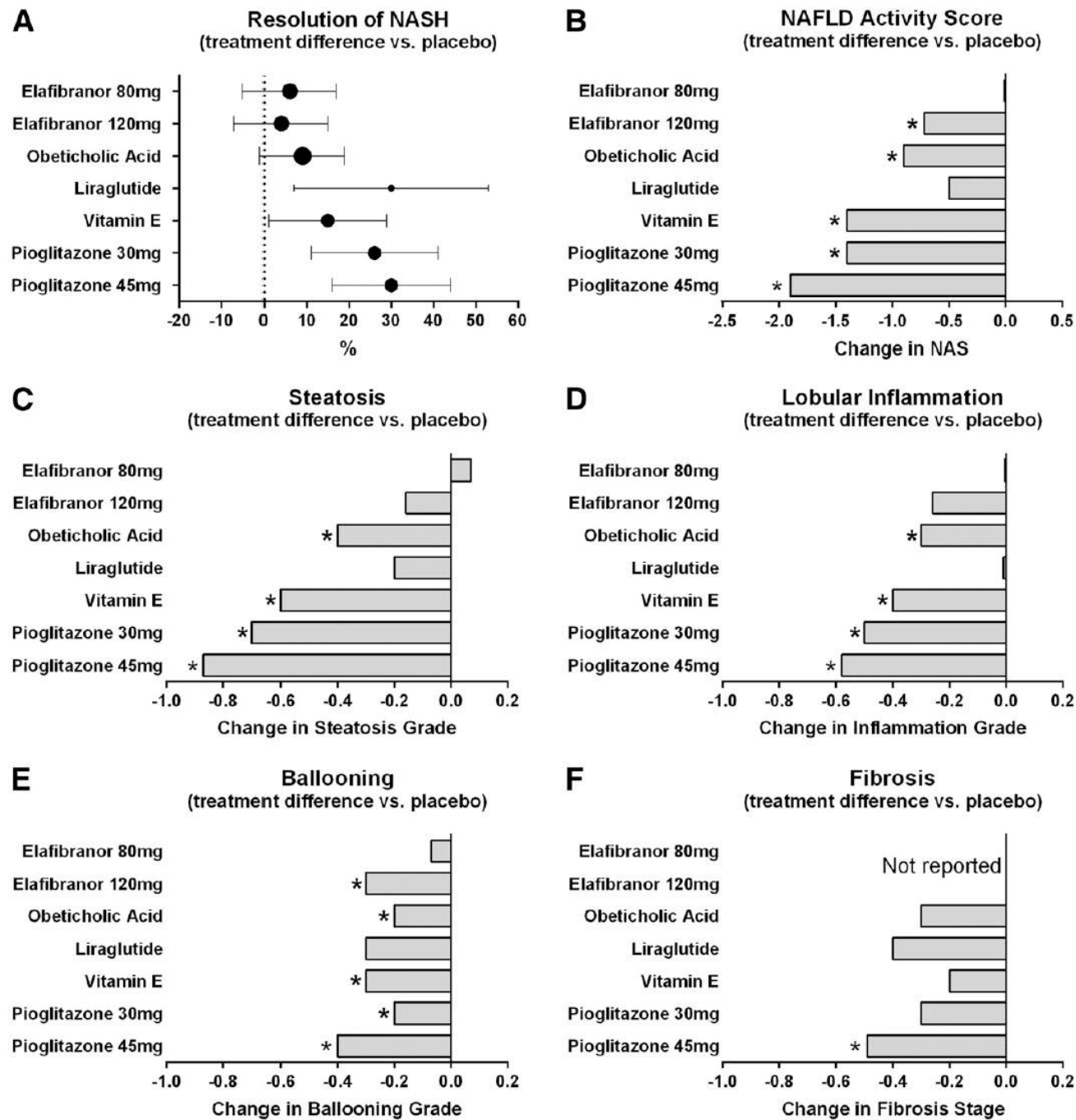
Figure 2. Kaplan–Meier Plot of Hazard Ratios for Time to Development of Diabetes.



Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action

Fernando Bri1 and Kenneth Cusi1,2

Diabetes Care 2017;40:419–430 | DOI: 10.2337/dc16-1787



Pioglitazon kullanımında yan etki ve sorunlar

- Ödem ve su tutulumu (Kalp yetmezliği riski bu nedenle ↑)
- Kilo alımı
 - İnsülin ve sulfonylurea'lardan farksız
 - Subkutan yağ artar, visseral yağ azalır.
- Kırık riski artışı (Kadınlarda periferik kırıklar)
- Mesane kanseri riski ?

Ödem ve su tutulumu

- Vakaların %5-10'unda !
- Nefronda PPAR- γ reseptörleri varlığı (özellikle toplayıcı tüpler) ve aktivasyonu, Na transporter upregulasyonu yapar: Sonuç: Na retansiyonu ve ödem !
- Tedavi: Distal (toplayıcı) tüplere etkili diüretik (spironolactone, triamterene) ve doz azaltımı!
- Tedaviye yanıt yoksa pioglitazone kesilir.

Konjestif Kalp Yetmezliği

- Risk artışı RR:1.32 (Sonraki morbidite-mortalite artmaz !)
- Ödem gelişen vakaların <%1'inde KKY gelişir.
- Nedeni ödemdir. Ödem yoksa KKY gelişmez !
- Bu nedenle risk grubunu belirlemek kolay !
- KKY varsa kullanılmaz !

Kilo artışı

- Sıvı artışı ve subkutan yağ dokusu artışına bağlıdır.
- Yağ dokusu artışı kardiyovasküler olumsuzluklara yol açmaz. (Visseral yağ azalır, subkutan yağ artar!)

Kırık riski

- En çok kol ve bacaklardaki distal kemikler !
- Erkekler ve premenopozal kadınlar etkilenmez.
- Post menopozal kadınlarda:
 - fragilite kemiği öyküsü
 - Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda
 - yüksek kırık riski varsa önerilmez !

TZD (Pioglitazonun) Yarar/Risk dengesi

Yararları

- Potent, uzun süreli A1c azaltımı
- Düşük hipoglisemi riski
- İnsülin direncini azaltır
- Beta hücre fonksiyonunu düzeltir
- Diyabet prevansiyonunda güçlü etki (%72)
- KVR faktörlerinde düzelme (HDL artar, TG, enflamasyon ve KB azalır)
- Mikroalbuminüriyi azaltır
- Yüksek riskli T2DM ve IR hastalarında KVR azaltımı (PROACTIVE, IRIS meta-analizler)
- Kronik böbrek hastalığı olan T2DM'lilerde KV olayları azaltır
- Endotelyal disfonksiyonu düzeltir
- NASH/NAFLD'de düzelme sağlar.

İstenmeyen etki/ Riskler

- Kilo alımı (subkutan yağ artar, visseral ve organlardaki yağ azalır !)
- Ödem, Kalp yetmezliği (mortalitede artış oluşturmaz)
- Kemik kırıkları (periferik uzun kemiklerde travma bağımlı kırıklar, Kadınlarda)
- Mesane kanseri ? (Gösterilememiştir)

Pratik uygulamada kimler TZD tedavisinden çok yarar görür?

- T2DM + KKH olanlar
- T2DM + NAFLD / NASH hastaları
- T2DM + Stroke hastaları
- T2DM + MetS kriterleri olan hastalar
- Hipogliseminin tehlike yaratacağı hastalar

Kimlere TZD önermeyelim?

- Kalp yetmezliği olan hastalar
- Maküler ödem ve başka nedenli ödem olan hastalar
- Önceden 'frajilite' kırığı olan T2DM hastaları
- Yüksek kırık riskine sahip kadınlar
- Postmenopozal osteoporozlu kadınlar

Özet

- İnsülin duyarlaştırıcı ajan !
- Etkili ve en uzun süreli kan şekeri düşüşü !
- Diğer KVR faktörlerinin kontrolüne katkı !
- KBY de doz düzenlemesi gerekmez !
- Yüksek riskli hastalarda: Kardiyoprotektif !
- NAFLD/NASH'da yararlı etkili !
- Yan etkilere dikkat !

Teşekkürler