

## Thiazolidinedione 최신지견

김원준

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내분비내과

### Recent Perspective on Thiazolidinedione

Won Jun Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

#### Abstract

Thiazolidinedione (TZD) is an insulin sensitizer that improves insulin resistance in the adipose tissue, liver, and muscles and has a pancreas-protective effect while inhibiting gluconeogenesis. Its other advantages include a glucose lowering effect, its durability, cardiovascular benefit, and recent evidence in nonalcoholic fatty liver disease and dementia. However, there are also concerns about fluid retention/edema/heart failure, bladder cancer, and fractures with TZD use. TZD can still be a useful option for diabetes treatment when calculating risk versus benefit, but appropriate selection of patients is needed.

**Keywords:** Diabetes mellitus, type 2; Hypoglycemic agents; Pioglitazone; Thiazolidinediones

#### 서론

싸이아졸리딘다이온(thiazolidinedione, TZD)은 근육, 지방세포에서 인슐린민감성을 개선시키고, 간에서 포도당생성을 감소시키는 약제이다. 현재 국내에서는 피오글리타

존(pioglitazone), 로베글리타존(lobeglitazone)이 사용 가능하다. 과거 TZD 계열 약제 중 하나였던 로시글리타존(rosiglitazone)이 2007년 심혈관질환 위험을 증가시킨다는 보고 이후 시장에서 철수되기도 했지만, 2009년 RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and

Corresponding author: Won Jun Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon, Gangneung 25440, Korea, E-mail: kozmozman@naver.com

Received: Apr. 26, 2021; Accepted: May 2, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 Korean Diabetes Association

Regulation of Glycaemia in Diabetes) 연구 결과에서 심혈관질환을 증가시키지 않는다는 결과를 보여 2013년 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)은 사용 제한을 철회하였다[1]. 국내 당뇨병 진료지침에서는 TZD는 당뇨병 치료약제 중에서 효과는 강하고, 심혈관질환에 이득이 있으며, 저혈당 위험은 적으나 체중이 증가할 수 있는 약제로 정리하고 있다[2]. 당뇨병 약제 중에 메트포민, dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 억제제, 설폰닐우레아 및 인슐린과 병용요법이 가능하다.

## 본론

### 1. 작용기전

PPAR (peroxisome proliferator activated receptor)은 고등 생물의 세포 분화, 발달 및 신진 대사 조절에 역할을 하고 증식을 유도하는 전사인자인데, 피오글리타존과 로베글리타존은 PPAR- $\gamma$ 와 PPAR- $\alpha$ 에 대한 작용제로서 지방조직과 근육이나 간에서 인슐린저항성을 개선시키는 작용이 있다. 이 중 PPAR- $\gamma$ 는 지방조직에 많이 분포되어 있다.

TZD 계열 약제는 주로 PPAR- $\gamma$  수용체를 통해 지방세포의 분화를 촉진시켜서 전지방세포에서 지방세포의 분화를 유도하고, 포도당 수용체의 유전자 발현 증가, 지질단백 지질 분해효소의 발현 유도 및 아디포넥틴의 증가를 가져온다. 또한 TZD는 렙틴 및 종양괴사인자- $\alpha$ , PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), interleukin 6와 같은 염증을 매개하는 인자의 발현을 감소시킨다. 그 결과 고혈당을 개선시키고 인슐린 농도, 중성지방 농도 및 유리지방산 농도를 감소시킨다. 조직별로 TZD는 지방조직에서 포도당 산화와 지방형성을 촉진하고, 근육에서 당 흡수를 증가시키며 간에서 포도당 신생성을 감소시킨다[3].

TZD는 췌장 베타세포를 보호하고 유리지방산을 감소시키면서 2형당뇨병에서 베타세포기능을 회복시켰다. 당뇨병전단계의 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat에 TZD를 투여한 결과 당뇨병의 발생을 낮추었으며, 피오글

리타존을 비만한 당뇨병 모델인 db/db mouse에 투여한 결과 산화스트레스 감소와 함께 인슐린분비능이 회복되면서 췌장 베타세포를 보호하였다[4]. 또한 TZD 계열 약제는 인간의 췌장 베타세포를 세포자멸사로부터 보호하였고, 2형당뇨병 환자들은 TZD를 복용한 결과 혈당이 조절되면서 베타세포 기능이 개선되었다[5,6].

### 2. TZD의 혈당 강하 효과

TZD는 공복과 식후 고혈당을 모두 감소시킨다. TZD는 수주에서 수개월 내에 혈당을 개선시키고, 인슐린저항성을 개선하며 내인성 인슐린이 더 효과적으로 작용할 수 있도록 도와준다. 베타세포 보호 기능으로 TZD는 혈당조절지속성이 다른 메트포민, 설폰닐우레아와 같은 경구혈당강하제에 비해 우수하며, 인슐린분비능은 체중 및 지방량이 증가할수록 더 반응이 좋았다고 한다[6,7].

한 임상 연구에 따르면 피오글리타존을 26주 단독요법으로 위약군과 비교했을 때 공복혈당이 34 mg/dL (15 mg 사용), 36 mg/dL (30 mg 사용) 감소했고, 당화혈색소는 0.9% (15 mg), 1.1% (30 mg) 감소했다[8]. 메트포민과 병용했을 때 16주 치료 후에 피오글리타존 30 mg/day 경우 공복혈당 38 mg/dL, 당화혈색소 0.8%가 감소하는 효과가 있었다[9]. 설폰닐우레아와 병용한 경우에는 공복혈당이 34 mg/dL (15 mg), 52 mg/day (30 mg) 감소했으며, 당화혈색소는 0.8% (15 mg), 1.2% (30 mg) 감소했다. 인슐린과 병용했을 때 당화혈색소는 1% (15 mg), 1.3% (30 mg) 호전되었다[10].

피오글리타존은 인슐린저항성을 개선하고 인슐린요구량을 줄여주어 인슐린분비를 촉진해야 하는 베타세포의 부담을 덜어준다. 또한 인슐린민감성이 증가함에 따라 주사로 투여해야 할 인슐린의 양을 줄일 수 있는데, 한 연구에서 하루에 평균 56단위의 인슐린 주사를 맞는 222명의 환자에게 피오글리타존을 추가한 경우 위약군에 비해 2주 후 의미 있는 인슐린 용량의 감소가 있었고, 20주 동안 같은 혈당조절을 유지하면서 평균 12단위(21.5%) 정도 감량을 할 수 있었다[11].

로베글리타존 0.5 mg을 단독요법으로 24주간 투여 후 위

약군과 비교한 결과 당화혈색소가 0.6% 더 유의하게 감소하였고 인슐린저항성 지표가 호전되었다[12]. 또한 로베글리타존과 메트포민과의 병용에서는 24주간 피오글리타존 15 mg과 메트포민을 병용한 대조군과 비교할 때 두 군에서 모두 당화혈색소가 0.74% 감소되어 대등한 효과를 보였다[13]. 당화혈색소 9~12% 사이의 당뇨병 치료를 받지 않은 100명의 환자들에게 로베글리타존, 메트포민과 시타글립틴을 12개월간 3제 병용한 그룹은 메트포민과 설포닐유레아를 병용한 100명의 그룹보다 혈당 강하 효과와 저혈당에 대한 안정성 및 베타세포 기능의 회복을 입증했다[14].

### 3. TZD의 혈당 강하 이외의 다른 효과

#### 1) 심혈관질환 예방 효과

심혈관질환 예방 효과를 증명한 최초의 대규모 연구는 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) 연구이다. 대혈관합병증이 있는 2형 당뇨병 환자 5,238명을 대상으로 피오글리타존 45 mg과 위약을 평균 34.5개월 투여한 이 연구에서 모든 사망률, 비치명적 심근경색, 뇌졸중, 급성관상동맥증후군, 혈관 중재술 시행, 발목절단 등을 모두 합친 1차 종말점에는 양 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 못했으나 모든 사망률, 비치명적 심근경색, 뇌졸중을 포함하는 2차 종말점에는 유의한 차이를 보였다(hazard ratio = 0.84; 95% confidence interval [CI] 0.72~0.98) [15]. 또한 IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) trial에서 당뇨병 기왕력은 없지만 인슐린저항성이 있는 일과성허혈발작 또는 뇌졸중 환자를 위약군과 평균 4.8년 기간 동안 비교한 결과, 피오글리타존은 뇌졸중이나 심근경색을 24%, 당뇨병 발생은 52% 감소시켰다[16]. 메타분석에 영향력이 매우 큰 PROactive 연구를 제외한 피오글리타존 연구를 메타분석한 결과에서는 모든 원인에 의한 사망률 감소(odds ratio = 0.3, 95% CI 0.14~0.63)가 새롭게 관찰되었다. 피오글리타존의 역학연구 결과들은 TZD의 인슐린저항성 개선 효과가 심혈관 보호 효과를 이끌 수 있음을 시사하였다. 이 가설은 TZD가 경동맥내중막두께 감소, 혈관 내피세

포 기능 호전, 이상지질혈증 개선, 혈압 감소, 섬유소 용해 및 응고 매개 변수의 호전들을 보여 준 일련의 연구 결과들에 뒷받침되었다[17].

Nissen의 메타분석결과가 2007년에 *The New England Journal of Medicine*에 발표되면서 로시글리타존의 심근경색증 위험성 때문에 로시글리타존은 2010년 유럽시장에서 퇴출되었고 2011년 미국시장에서의 사용이 제한되었다가, 2009년 오픈 라벨 연구인 RECORD 연구 결과에서 메트포민이나 설포닐유레아보다 심혈관질환을 증가시키지 않는다는 결과를 보여 FDA는 2013년에 사용 제한을 철회하였다[1]. 반면 피오글리타존은 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 많은 연구에서 일관되게 심혈관질환의 위험을 낮추고 동맥경화증 진행을 예방하는 것으로 보고되고 있다.

#### 2) 지질 개선

피오글리타존과 로시글리타존의 6건의 무작위 시험 연구들을 종합한 연구에서, 피오글리타존을 사용했을 때 low density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤 수치는 일반적으로 일정하게 유지되는 반면, 로시글리타존 연구에서는 LDL 콜레스테롤 수치가 8~16% 증가하였다[18]. High density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤 수치는 두 약물 모두 약 10% 증가했다. 피오글리타존은 중성지방 호전과 함께 HDL 및 LDL 입자 크기의 개선을 보였다[19]. 로베글리타존에서도 중성지방과 유리지방산이 감소되었고, 밀도 높은 LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤도 호전되었다[12].

#### 3) 지방간

비알코올지방간에서는 생활습관교정 및 체중감량이 필수적이지만, 당뇨병 경구치료제 중에 인슐린민감제가 도움이 된다고 알려져 있다. 2형당뇨병에서 많이 사용되는 메트포민은 간 조직학적 소견을 개선시키지는 못했지만[20], 피오글리타존을 생검으로 입증된 비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)에 투여한 3개의 임상 연구들을 종합한 결과, 피오글리타존이 투여된 환자군(137명)은 위약군(137명)에 비해 조직학적 섬유화가 호전되었다(odds ratio = 1.7,

95% CI 1.02~2.77) [21]. 또한 다른 연구들에서도 간수치, 염증 및 지방간을 개선하였다[22,23]. 로베글리타존은 고지방 식이로 유도한 비만한 mouse에게 4주간 투여한 결과 간의 당신생과 관련된 유전자 발현 감소, PPAR- $\alpha$ 의 유도 및 PPAR- $\gamma$ 의 전사후 변형, 지방산  $\beta$ -산화와 관련된 유전자 발현 증가 및 지방간의 조직화적인 호전을 보였다[24]. 로베글리타존은 fibroscan으로 확인된 비알코올지방간을 가진 2형당뇨병 환자 50명에게 24주간 투여 후 혈당 조절과는 별개로 간수치 및 fibroscan의 지방간 점수(313.4 dB/m에서 297.8 dB/m,  $P = 0.016$ )가 호전되었다[25].

#### 4) 치매

2형당뇨병이 동반된 경우 치매의 위험이 높고, 당뇨병의 조절은 치매 발생에 영향을 미칠 수 있다. 2형당뇨병에서 관찰되는 여러 대사 이상들(주로 혈당, 혈압 및 지질)을 엄격하게 조절하는 경우 치매의 위험을 감소시킬 것으로 생각한다. 2형당뇨병과 치매의 공통적인 병인으로는 인슐린저항성과 염증이 있으며 저혈당도 치매의 위험인자가 될 수 있다. 따라서 인슐린감작제이며 항염증작용을 가지면서 상대적으로 저혈당 위험이 없는 경구 혈당강화제인 TZD는 알츠하이머병/혈관성 치매 모두의 발병 위험을 낮출 것으로 가설을 세울 수 있다. 몇몇 연구들에서는 TZD의 알츠하이머병 증상 개선 확인에 실패하였지만, Watson 등[26]은 기억상실형 인지기능장애 또는 경증의 알츠하이머병 환자들에게 6개월간 로시글리타존을 투여 후 인지기능의 호전과 알츠하이머병 관련 지표인 아밀로이드-베타 농도의 안정화를 보고하였다. Heneka 등[27]은 2004~2010년 14만 명 이상의 60세 이상 독일 국민을 대상으로 관찰한 결과, 당뇨병이 없는 그룹과 비교할 때 장기간 피오글리타존을 치료받은 당뇨병 그룹이 치매의 상대적 위험도가 오히려 47% 더 낮았고 피오글리타존을 치료받지 않은 당뇨병 환자에서 치매 위험이 23% 더 높았다.

#### 5) 2형당뇨병의 예방

당뇨병전단계는 위험인자를 동반하여 당뇨병 발생 위험이 높은 상태를 의미한다. 당뇨전단계 환자에게 적극적 생활습

관 중재를 통해 당뇨병을 예방할 수 있음이 알려져 있지만, 약물중재를 통한 당뇨병 위험인자 관리 역시 당뇨병 발생 위험을 유의하게 줄였다. 현재까지 TZD를 포함한 메트포민, 알파글루코시다아제억제제, 글루카곤유사펩티드-1수용체작용제 등의 혈당강화제, 그리고 올리스타트, 로카세린 등 비만치료제의 당뇨병 예방효과가 확인되었다[2]. 공복혈당장애 혹은 내당능장애를 대상으로 한 DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) trial에서는 로시글리타존 8 mg를 3년간 투여한 군이 대조군보다 60% 당뇨병 발생이 감소되었고, 체질량지수 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 내당능장애를 대상으로 한 ACT Now (Actos Now for the Prevention of Diabetes) 연구에서 피오글리타존 45 mg 투여군이 대조군보다 72% 당뇨병 발생이 감소되었다[28,29].

### 4. TZD의 부작용

#### 1) 체중증가

TZD 계열 약물 투여로 약 2~3 kg 정도의 체중증가가 발생하는데, 로베글리타존 단독요법의 경우에도 위약대비 1.5 kg 체중증가가 관찰되었다[1]. 설포닐유레아, 인슐린과의 병용시에는 체중증가 위험이 높아질 수 있다. 체중증가 때 가장 문제가 되는 부분은 내장지방이지만, TZD에 의한 지방 증가는 인슐린저항성과 관련된 내장지방은 오히려 줄어들고 몸에 해가 되지 않는 피하지방의 증가가 관찰된다.

#### 2) 체액 저류/부종

부종은 피오글리타존 단독요법의 경우 대조군의 1.2%보다 높은 4.8%에서 관찰되며 인슐린과 병용요법 시에는 대조군의 7.0%보다 높은 15.3%에서 발생한다. 혈장량 증가로 인한 희석효과로 인해 약물 투여 4~12주 후에 혈색소 및 적혈구용적률의 감소가 발생하며 그 이후에는 큰 변화는 없다[1]. 특히 인슐린이나 설포닐유레아와 병용요법 시에 부종 발생이 더 증가하는 것으로 보고되어 있다. 그러나 TZD로 인한 울혈성 심부전은 수분 저류로 인한 것으로 생각되고 있으며, 심실의



수축이나 이완기능에는 영향이 없는 것으로 보고된다. TZD로 인한 수분 저류는 이뇨제와 TZD 용량 감량으로 조절이 가능하다. 이뇨제와 TZD 용량 감량만으로 부종이 해결되지 않을 경우에는 TZD를 중단해야 한다. TZD는 신장과 장에서 ion transport를 변화시키고, 미세혈관 투과성을 증가시켜 부종을 일으킨다[30]. 또한 신장 피질 집합관에서 수분의 재흡수를 증가시키는 것을 부종의 한 원인으로 보고 있다.

### 3) 심부전

PROactive 연구에서는 TZD 복용이 심혈관질환과는 관계 없으나 심부전의 위험성이 증가함을 보였다. 심각한 심부전은 피오글리타존 복용군(5.7% 발생)에서 대조군(4.1% 발생)보다 더 의미 있게 많이 발생했다[31]. 최근의 메타분석 결과에서도 피오글리타존 복용 환자군이 대조군보다 47% 심부전이 더 발생하였고, 심부전으로 인한 입원도 48% 더 높았다[32]. FDA와 American Diabetes Association/American Heart Association에서는 심부전 환자(New York Heart Association [NYHA] III or IV)나 심부전의 과거력이 있는 환자에서 TZD 사용을 금기로 하고 있으며, NYHA I, II의 심부전 환자에서는 TZD를 조심스럽게 저용량으로 시작해볼 수 있다고 권고하고 있다.

### 4) 방광암

피오글리타존은 2011년 초 방광암의 위험성 문제 때문에 프랑스와 독일 시장에서 퇴출되거나 사용이 제한된 전력이 있다. 또한 FDA는 활동성 방광암 환자들에게 피오글리타존 제제의 처방을 금지하였고, 방광암 발병 전력이 있는 환자들에게 피오글리타존 제제를 처방할 때는 각별히 유의할 것을 권고하고 있다. 방광암 위험과의 연관성에 대한 근거가 되는 연구 중 PROactive 연구에서, 피오글리타존 복용군에서 더 많은 방광암 환자가 발생하였지만, 위약군에서 발생한 한 명의 양성 종양을 제외하고서야 통계적으로 의미가 있었다. 2011년 이후 PROactive 연장 연구결과에서는 위약 대비 피오글리타존군에서 방광암 발생이 오히려 감소하는 경향을 보고하기도 하였고, 19만여 명의 방광암 코호트연구에서는 방광

암 위험을 올리는 경향이었지만 통계적으로 유의하지 않았다[33,34]. 하지만 미국과 프랑스에서 이루어진 역학 연구에서 2년 이상 사용한 경우 방광암 발병의 위험성이 20~40% 증가하였고, 최근의 메타분석 연구 결과들에서도 피오글리타존의 방광암 발생과의 연관성을 제시하였다[35-38].

### 5) 골절

피오글리타존은 골밀도 감소 및 골절의 위험성을 증가시킨다고 알려져 있으며, 그 중 PROactive study에서 남자 환자는 피오글리타존 복용과 골절률과의 연관성이 없었으나, 여자 환자의 경우 피오글리타존 복용군에서 골절률이 5.1% (44/870)로 대조군(2.5%, 23/905)에 비하여 높았다. 2007년 FDA에서는 여성 2형당뇨병 환자에서 피오글리타존을 포함 약제로 치료 중이거나 치료를 시작할 경우 골절 위험을 고려해야 한다고 권고하였다. 특히, 폐경기 이후의 여성 환자에서는 사지말단의 골절 위험성이 증가한다. Lim 등[39]은 로메글리타존 복용 전에 비해 52주 후 허리와 골반의 골밀도를 감소시키지는 않았다고 보고하였다. 하지만 22개의 연구를 종합한 메타분석에서 TZD를 사용한 여성에서 2배의 골절 위험도를 보였고[40], TZD의 사지말단의 골절 위험도는 중단했을 경우 1~2년 사이 감소하였다(hazard ratio = 0.57; 95% CI 0.35~0.92) [41]. TZD에 의해 활성화된 PPAR- $\gamma$ 는 골수에서 지방세포형성을 촉진하고, 골 생성을 감소시킨다. 그 외에도 활동이 증가되는 파골세포의 분화, 골격근의 에너지 대사의 영향 등을 골밀도 감소 및 골절의 원인으로 제시하고 있다[42,43]. 피오글리타존의 골절 위험성 증가에 대해서는 전향연구도 진행되고 있어 그 결과 또한 관심을 기울일 필요가 있겠다.

## 결론

TZD는 지방조직, 간, 근육에서 인슐린저항성을 개선시키고 포도당생성을 억제하면서 췌장 보호 효과를 가지는 인슐린민감제로서, 혈당 개선효과 및 지속성, 낮은 저혈당 위험, 심혈관계 안전 및 예방 효과, 지질대사 관점에서의 이익, 당뇨병 예

방 및 최근 지방간, 치매에서 장점을 가지고 있지만, 체액저류/부종/심부전 및 방광압과 골절의 우려도 있다. TZD는 위험 대비 이득을 고려하면 여전히 중요한 득이 실보다 많은 유용한 약제 치료 옵션이 될 수 있겠으며, 위험성을 고려하여 적절한 선택 및 대처가 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2017. p401-3.
2. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 6th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2019. p57-64.
3. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med* 2013;19:557-66.
4. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001;50:1021-9.
5. Zeender E, Maedler K, Bosco D, Berney T, Donath MY, Halban PA. Pioglitazone and sodium salicylate protect human beta-cells against apoptosis and impaired function induced by glucose and interleukin-1 $\beta$ . *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5059-66.
6. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E871-83.
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
8. Scherbaum WA, Göke B. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002;34:589-95.
9. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. 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;22:1395-409.
10. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S; Pioglitazone 014 Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251-7.
11. Berhanu P, Perez A, Yu S. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control, insulin dose requirement and lipid profile in patients with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:512-20.
12. Kim SG, Kim DM, Woo JT, Jang HC, Chung CH, Ko KS, et al. Efficacy and safety of lobeglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus over 24-weeks: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e92843.
13. Jin SM, Park CY, Cho YM, Ku BJ, Ahn CW, Cha BS, et al. Lobeglitazone and pioglitazone as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:599-602.
14. Lim S, Ku EJ, Lee SY, Lee JH, Lee JE, Kim KM, et al. Therapeutic efficacy and safety of initial triple combination of metformin, sitagliptin, and lobeglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes: initial triple study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e000807.

15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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;366:1279-89.
16. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
17. Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A, Williams R. Williams textbook of endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p1371-402.
18. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
19. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
21. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
22. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66-75.
23. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
24. Choung S, Joung KH, You BR, Park SK, Kim HJ, Ku BJ. Treatment with lobeglitazone attenuates hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *PPAR Res* 2018;2018:4292509.
25. Lee YH, Kim JH, Kim SR, Jin HY, Rhee EJ, Cho YM, et al. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: its efficacy and predictive factors related to responsiveness. *J Korean Med Sci* 2017;32:60-9.
26. Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, et al. Insulin increases CSF Abeta42 levels in normal older adults. *Neurology* 2003;60:1899-903.
27. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol* 2015;78:284-94.
28. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
29. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al.; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
30. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005;11:861-6.
31. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, et al.; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data

- from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:2773-8.
32. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep* 2020;10:15781.
33. Erdmann E, Song E, Spanheimer R, van Troostenburg de Bruyn AR, Perez A. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:63-74.
34. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-77.
35. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953-62.
36. Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer in human studies: is it diabetes itself, diabetes drugs, flawed analyses or different ethnicities? *J Formos Med Assoc* 2012;111:123-31.
37. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2018;7:1070-80.
38. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:705-26.
39. Lim S, Kim KM, Kim SG, Kim DM, Woo JT, Chung CH, et al. Effects of lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus over 52 weeks. *Diabetes Metab J* 2017;41:377-85.
40. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014;68:115-23.
41. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4059-66.
42. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007;13:1496-503.
43. Jeyabalan J, Shah M, Viollet B, Chenu C. AMP-activated protein kinase pathway and bone metabolism. *J Endocrinol* 2012;212:277-90.