



retard the atherosclerotic process and reduce cardiovascular events. Pioglitazone is an insulin sensitizer, that causes durable improvement of metabolic control and improves multiple components of metabolic syndrome including non-alcoholic fatty liver disease. Treatment with pioglitazone is accompanied by some adverse effects but is still usable in the treatment schema in type 2 diabetic patients.

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

Úvod

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

Mechanismus účinku

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

Thiazolidindiony jsou vysoce selektivními a potentními agonisty PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), lokalizovaných na jádře buněk. PPAR receptory se nacházejí v různých tkáních, vyskytují se v různých izotypech, každý se specifickým vzorcem exprese a specifickou funkcí (obr. 2). Byly identifikovány tři hlavní izotypy receptorů PPAR skupiny – alfa (α), beta/delta (β/δ) a gamma (γ). PPARG ovlivňuje oxidaci tuků, je vysoce exprimován ve tkáních, metabolizujících mastné kyseliny – játra, srdce,

ledviny a střevní sliznice. Je rovněž receptorem pro fibrátová hypolipidemika. PPAR γ je jaderný receptor zapojený v lipidovém a sacharidovém metabolismu. PPAR γ jsou exprimovány ve velkém množství v tukové tkáni, tlustém střevě a hematopoetických buňkách, ve středním množství v ledvinách, játrech a tenkém střevě a v malých množstvích v kosterním svalu (tj. především ve tkáních klíčových pro účinek inzulínu). PPAR β/δ nejsou tkáňově specifické. Ovlivňují celou řadu procesů, např. proces apoptózy, proliferace a diferenciace kožních keratinocytů, ale modulují také rozvoj aterosklerózy a mají vztah k některým nádorovým onemocněním. Jsou rovněž spojeny s účinky v lipidovém metabolismu, jejich stimulace vede např. ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu.

Thiazolidindiony mají vysokou vazebnou afinitu k PPAR γ . Po navázání thiazolidindionu na PPAR se vytvoří makromolekulární komplex s recep-

Obr. 1. Pioglitazon

