

# Pioglitazon

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Pioglitazon patří mezi léky, které primárně snižují inzulínovou rezistenci. V současné době je jediným dostupným inzulínovým senzitizerem. Kromě hypoglykemického působení má proto řadu dalších metabolicky příznivých účinků, které jsou zodpovědné za jeho pozitivní vliv na cévní stěnu. Sdělení obsahuje přehled kardiovaskulárních klinických hodnocení s pioglitazonem, jeho bezpečnostní profil a praktická doporučení pro jeho podávání.

**Klíčová slova:** pioglitazon, inzulínová rezistence, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, karcinom močového měchýře.

## Pioglitazone

Pioglitazone belongs to the drugs primarily reducing insulin resistance. Currently, it is the only insulin sensitizer available. In addition to hypoglycaemic action, it has a number of other metabolically beneficial effects that are responsible for its positive effect on the vascular wall. The paper provides an overview of cardiovascular clinical trials with pioglitazone, its safety profile and practical recommendations for its administration.

**Key words:** pioglitazone, insulin resistance, diabetes, cardiovascular disease, heart failure, bladder cancer.

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je spojen s řadou chronických komplikací, mezi nimiž dominují kardiovaskulární (KV) choroby, které jsou hlavní příčinou zvýšené mortality i morbidity diabetiků. Diabetici mají zhruba 2–4 násobně vyšší riziko aterosklerotických KV onemocnění (1, 2). Není tedy divu, že se do popředí léčby diabetu dostávají antidiabetika, která kromě snížení glykemie vedou také k úpravě dalších rizikových faktorů aterosklerózy a redukuje výskyt KV příhod. Jedním z takových léků je pioglitazon, jehož hlavním účinkem je pokles inzulínové rezistence (3). Patří do skupiny tzv. inzulínových senzitizerů, které působí prostřednictvím jaderných receptorů PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Inzulínová rezistence se komplexně podílí na patogenezi diabetu 2. typu. Jejimi přímými důsledky jsou hypertenze, diabetická dyslipidemie a hyperinzulinemie. Při dlouhodobém působení může vést k útlumu sekrece i syntézy inzulínu s následnou hyperglykemií. Inzulínová rezistence často několik let předchází vlastní manifestaci diabetu, a proto její včasné ovlivnění může mít význam nejen pro vývoj a kompenzaci diabetu, ale také pro vývoj jejich dalších projevů (3).

## Mechanismus účinku pioglitazonu (viz Obr. 1.)

Pioglitazon vazbou na PPAR- $\gamma$  receptory aktivuje řadu genů, které příznivě ovlivňují metabolismus glukózy (oxidaci a transport glukózy,

syntézu glykogenu), lipidů (dochází k poklesu plazmatických hladin volných mastných kyselin, snížení lipotoxicity) i činnost mitochondrií (3).

Hypoglykemický účinek pioglitazonu souvisí se snížením inzulínové rezistence v játrech, svalech i tukové tkáni. Dochází k poklesu glykemie na lačno (inhibice jaterní glukoneogeneze), postprandiálně (zvýšený uptake glukózy ve svalech) a snižuje se hladina volných mastných kyselin (klesá lipotoxicita). Ovlivněním lipotoxicity i přímým snížením inzulínové rezistence v beta-buňkách pankreatu dochází ke zlepšení jejich funkce a zachování sekrece inzulínu (3).

Některé příznivé účinky pioglitazonu jsou zřejmě zprostředkovány i částečnou aktivací PPAR- $\alpha$  receptorů, zejména jeho ovlivnění lipidového spektra. Na lipidový profil totiž nepůsobí pioglitazon a rosiglitazon („čistý“ PPAR- $\gamma$  agonista) stejně. V přímém srovnání pioglitazon snižoval, zatímco rosiglitazon zvyšoval hladinu volných mastných kyselin a triglyceridů (TG) (4). Pioglitazon také vedl k vyššímu nárůstu HDL-cholesterolu (HDL-C) a k příznivějšímu zastoupení LDL částic (došlo ke snížení malých denzních LDL a zvýšení počtu velkých méně aterogenních částic). Rosiglitazon celkovou koncentraci LDL-cholesterolu zvyšoval, pioglitazon ji naopak mírně snížil (5, 6). Pioglitazon tedy na rozdíl od rosiglitazonu pozitivně ovlivňuje i jednotlivé komponenty diabetické dyslipidemie.

Agonisté PPAR- $\gamma$  receptorů stimulují růst zralých adipocytů (vedou sice ke zvýšení hmotnosti, ale dochází k redistribuci tukové tkáně