

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) 和活化劑 (agonists) : 文獻回顧

謝純岑 楊宜瑛¹ 翁國昌 黃建寧¹

中山醫學大學附設醫院 內科部心臟內科¹ 新陳代謝科

摘 要

肥胖症 (obesity) 和代謝症候群 (metabolic syndrome) 已成為一種流行病。由肥胖症和代謝症候群所延伸出來的醫療問題，如胰島素阻抗 (insulin resistance, IR)、糖尿病 (Type 2 DM)、高血壓、高血脂症、心血管疾病等已造成龐大的醫療負擔，更是國人十大死亡原因的重要危險因子。Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) 是細胞核內接受器，主要參與脂質和葡萄糖的代謝。Fibrates 和 thiazolidinediones (TZDs) 分別是市面上的 PPAR α 和 PPAR γ 活化劑，是治療代謝症候群的利器。Fibrates 可有效降低三酸甘油脂 (TG)、升高高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)；TZDs 被證實可控制血糖、改善胰島素阻抗；兩者皆具備多重特異效果 (pleiotropic effects)，學理上和試驗中發現可以改善發炎反應和血管功能，因而降低心血管風險。最近也有一些雙重 (dual) PPAR α/γ 活化劑 (glitazars) 進入了 phase III 臨床試驗階段。Glitazars 截取 PPAR α 和 PPAR γ 活化劑的療效，但也逃脫不離 PPARs 接受器的共同效應 (class effects of PPARs)。部分血管緊縮素接受器拮抗劑 (angiotensin receptor antagonists, ARBs) 近來被發現具備選擇性 PPAR γ 調節活性 (selective PPAR γ modulation)，可以治療代謝症候群中多項成因。PPAR β/δ 是最近被熱烈研究的話題；它擁有除了 PPAR α 和 PPAR γ 活性以外的特性。本文藉由整理一系列 PPARs 的相關文獻，提供讀者更進一步的了解。

關鍵詞 過氧酶體增生活化接受器 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR)
Fibrates
Thiazolidinediones
血管緊縮素接受器拮抗劑 (Angiotensin receptor antagonists, ARBs)
多重特異效果 (Pleiotropic effects)

前言

隨著肥胖症 (obesity) 的盛行，國人逐漸對代

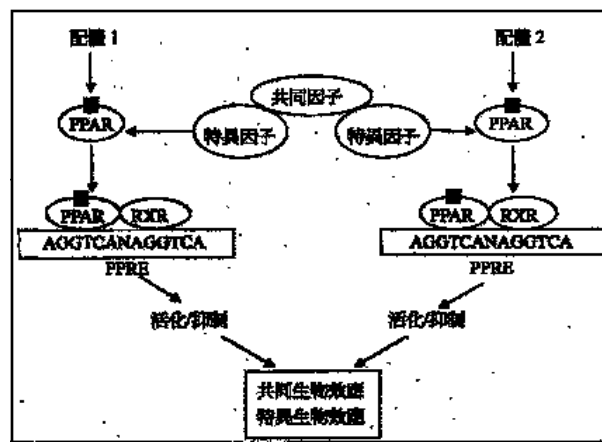
謝症候群 (metabolic syndrome) 有所了解和重視。肥胖症和代謝症候群所延伸出來的一系列醫療問題，如胰島素阻抗 (insulin resistance, IR)、

糖尿病 (Type 2 DM)、高血壓、高血脂症、心血管疾病等造成龐大的醫療開支，也是名列國人十大死亡原因的許多重要危險因子。隨著 Isseman 和 Green¹ 於 1990 年發現肝臟內過氧酶體 (peroxisome) 可被降血脂藥物和殺虫劑誘發，及 fibrates 和 thiazolidinediones (TZDs) 的上市，各大藥廠也紛紛投入 PPARs 的研究和藥物研發。最近也有一些雙重 (dual) PPAR α/γ 活化劑 (glitazars) 進入了 phase III 臨床試驗階段。PPAR β/δ 和選擇性 PPAR γ 調節作用 (SPPARM γ M) 使得 PPARs 的研究話題更加熱絡和多樣性。本文藉由整理一系列相關文獻，希望供讀者進一步了解 PPARs。

本文將針對目前市面上有的 PPAR α (fibrates) 和 PPAR γ (TZDs)，以及 dual PPARs 進行討論。也會針對目前被熱烈研究的 PPAR β/δ (簡稱 PPAR δ)，泛 (pan-) PPARs 和選擇性 PPAR 調節作用 (selective PPAR modulator, SPPARM) 稍做說明。

PPARs 的作用機轉

PPAR α 、 γ 和 δ 都屬細胞核內接受器 (nuclear receptors)；三者結構上，配體 (ligand) 和 DNA 結合處有 60-80% 的相似度。人體內的自然配體 (natural ligands)，如脂肪酸 (fatty acids) 和脂肪酸延伸物 (eicosanoids)，及化合物，如 fibrates 和 TZDs 可結合到細胞內的載體上 (fatty acid binding protein, FABP) 而活化 PPARs。活化後，PPAR 和 retinoid-x receptors (RXRs) 形成異構體 (heterodimers)，結合到基因 promoter 上的 peroxisome proliferators-response element (PPRE，含兩組 5-AGGTCA-3，被一或兩個核甘酸隔開)，進一步活化 (transactivation) 或抑制 (transrepression) 下游基因的轉錄 (transcription)。PPARs 有不同的組織分佈，和對配體不同的選擇及結合程度，以及在過程中許多共同 (common cofactors) 和特異輔助因子 (specific cofactors) 的參與，造就相似而又不同的基因表現，形成所謂多重特異 (pleiotropic effects) 的效果² (圖一³)。SPPARM 觀念就是利用上述方式，設計擁有特定生物活性而沒有副作用的產品⁴。因為 PPARs 作



圖一：不同的配體或 SPPARMs 作用在 PPAR 受體上引發特異結構變化。配體和共同因子徵募不同的特異因子，造成不同的基因調控。利用 SPPARM 觀念可以研發不具副作用的特異產品³。PPAR：peroxisome proliferator-activated receptor；RXR：retinoid-X receptor；PPRE：peroxisome proliferators-response element；SPPARMs：selective PPAR modulators。

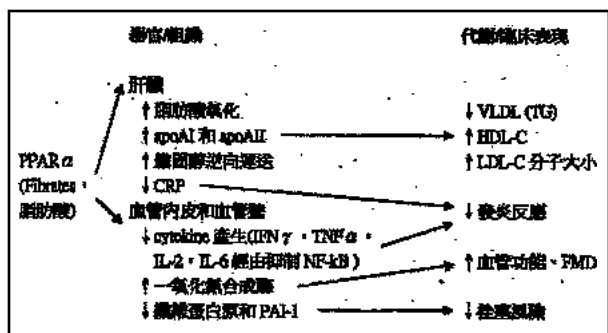
用機轉複雜，任何影響物質，即便是引起些微變化，也會有不同的生物效應；因此造成生物產品不易研發。

一般而言，PPAR α 調控參與脂肪酸吸收、氧化，發炎反應和血管功能的下游基因。PPAR γ 則調節脂肪酸吸收、儲存，發炎反應和葡萄糖代謝的基因。而 PPAR δ 一般被認為參與脂肪酸代謝，發炎反應以及巨噬細胞內脂質代謝。

PPARs 個論

PPAR α

主要分佈在高度參與脂肪酸代謝的組織內，如肝臟、棕色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT)、腎臟、心臟和橫紋肌。血管內皮、血管平滑肌、巨噬細胞/泡沫細胞 (foam cells) 也有接受器分佈。接受器活化的基因主要參與脂肪酸吸收和氧化，發炎反應和血管功能。整體而言 PPAR α 活化劑誘發肝臟和心臟脂肪酸氧化和吸收，改善脂蛋白 (lipoprotein) 代謝、降低極低密度脂蛋白膽固醇 (VLDL)、加強高三酸甘油脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein) 代謝，調節高密度脂蛋白膽固醇載脂蛋白 (apolipoprotein) 基因 (apoAI 和 apoAII)、加強巨噬細胞經由 ABCA-1



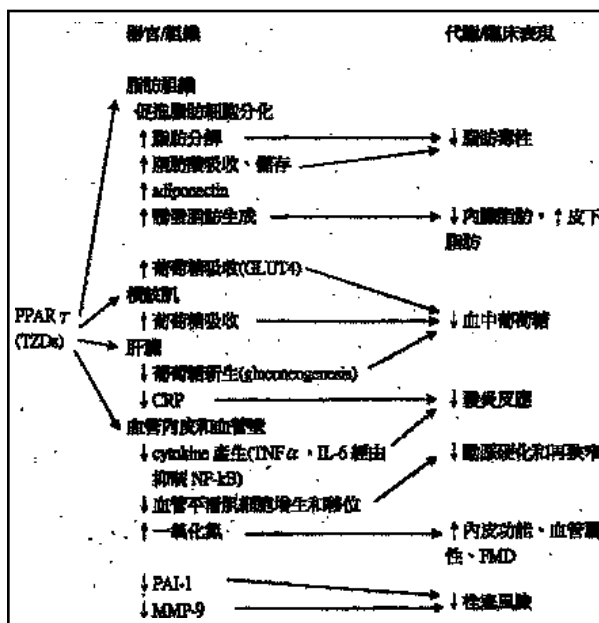
圖二：器官/組織 PPAR α 活化引發的代謝或臨床效應。Apo : apolipoprotein ; CRP : C-reactive protein ; IFN : interferon ; TNF : tumor necrosis factor ; IL : interleukin ; NF-kB : nuclear factor-kappa B ; FMD : flow-mediated dilatation ; PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1⁹。

及SR-B1 運輸蛋白進行膽固醇逆向運送 (reverse cholesterol transport via ABCA-1 and SR-B1 transporter)⁵，改善胰臟 β -細胞功能^{6,7}、延緩胰島素抵抗進展到糖尿病⁸。在血管內皮功能方面，PPAR α 可改善血管發炎反應、改善血管功能 (圖一⁹)。

Fibrates 是 PPAR α 活化劑。臨床上 fibrates 有 gemfibrozil，fenofibrate 和 bezafibrate。根據各大型 fibrates 臨床試驗整理所得 (表一⁹⁻¹⁵)，fibrates 可降低三酸甘油脂 (TG)，增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)，中等程度降低低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 及使 LDL-C 轉變成較大、較不易形成動脈硬化斑塊 (more buoyant, less atherogenic) 的分子。因此，fibrates 是治療高 TG、低 HDL-C 的第一線用藥。Statins 主要降低總膽固醇和 LDL-C，因此可謹慎的合併 fibrates 使用，唯須注意橫紋肌溶解症 (與 fenofibrate 併用時發生率較低)。

PPAR γ

主要分佈在白色 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪組織；血管內皮、血管平滑肌、巨噬細胞/泡沫細胞，大腸、盲腸粘膜，胎盤上也有接受器分佈；肝臟，心肌和橫紋肌上則較少。PPAR γ 活化參與脂肪酸吸收、儲存，發炎反應和葡萄糖平衡 (homeostasis) 的基因；促使 pre-



圖三：器官/組織 PPAR γ 活化引發的代謝或臨床效應，達成降血糖、改善胰島素抵抗和降低心血管風險。GLUT4 : glucose transporter 4 ; CRP : C-reactive protein ; TNF : tumor necrosis factor ; IL : interleukin ; NF-kB : nuclear factor-kappa B ; FMD : flow-mediated dilatation ; PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1 ; MMP-9 : matrix metalloproteinase-9⁹。

adipocyte 分化為成熟的脂肪細胞，促進脂肪酸儲存在脂肪細胞內¹⁶，改善週邊組織對胰島素的敏感性^{17,18}。成熟的脂肪細胞在 PPAR γ 調控下可引導血中脂肪酸到脂肪組織內¹⁹，降低脂肪酸對橫紋肌、肝臟和胰臟的脂肪毒性 (lipotoxicity)，改善週邊組織利用葡萄糖。另外 PPAR γ 可調節參與胰島素抵抗的脂肪賀爾蒙、cytokines 和蛋白質。PPAR γ 減少 resistin 和 tumor necrosis factor (TNF)，增加 adiponectin 基因表現²⁰⁻²³。在血管方面，PPAR γ 可透過改變心血管危險因子而改善血管動脈硬化的屬性^{24,25}。臨床試驗發現利用 TZDs 可降低冠狀動脈整形術後血管平滑肌細胞移位 (migration) 和增生、減少動脈硬化和再狹窄^{26,27} (圖三⁹)。

PPAR γ 之活化劑為 TZDs。臨床上的 TZDs 有 pioglitazone 和 rosiglitazone (troglitazone 因會引起嚴重肝毒性而下市)。兩者都是有效的 PPAR γ 配體，因此都可以控制血糖和改善胰島

表一：PPAR α 對血糖和血脂的影響⁹

產品	血糖	TG	HDL-C	LDL-C
Gemfibrozil ^{10,11}	沒影響	↓ 20-30%	↑ 6-12%	↓ 0-5%
Fenofibrate ¹¹	沒影響	↓ 25-40%	↑ 10-15%	↓ 10-15%
Bezafibrate ¹²⁻¹⁴	↓ A1C 約0.3% ; 改善胰島素敏感性、減少新T2DM發生	↓ 21-50%	↑ 18-20%	↓ 7%

Fibrates 大型臨床試驗一覽表

臨床試驗	介入方式	病人數	追蹤時間	血脂結果	心血管結果
Gemfibrozil					
HHS	Gemfibrozil 600mg/ 每天兩次 vs 安慰劑	4081 位 40-55 歲，無症狀血脂異常男性 (非 HDL-C \geq 200mg/dl)	5 年	↓ 總膽固醇， ↓ TG，↓ LDL-C， ↓ 非 HDL-C， ↑ HDL-C	↓ 冠狀動脈疾病發生率， ↓ 心血管疾病發生率
VA-HIT	Gemfibrozil 1200mg/天 vs 安慰劑	2531 位 > 75 歲，有冠狀動脈疾病史退役男性軍人 (HDL-C \leq 40mg/dl，LDL-C \leq 140mg/dl，TG \leq 300mg/dl)	平均 5.1 年	↓ 總膽固醇， ↓ TG，↑ HDL-C， LDL-C 不變	↓ 冠狀動脈事件發生率， ↓ 冠狀動脈疾病、非致命性心肌梗塞、中風死亡率
Fenofibrate					
DAIS	Fenofibrate 200mg/天 vs 安慰劑	418 位 T2DM 病人，合併 \geq 1 條冠狀動脈病變	\geq 3 年	↓ 總膽固醇， ↓ TG，↓ LDL-C， ↑ HDL-C	減少/減緩冠狀動脈狹窄
FIELD ¹⁵	Fenofibrate 200mg/天 vs 安慰劑	9 7 9 5 位 低風險群 T2DM 病人	5 年	↓ 總膽固醇， ↓ TG，↓ LDL-C， ↑ HDL-C	↓ 心血管疾病發生率， 稍微 ↓ 冠狀動脈疾病發生率
Bezafibrate					
BIP	Bezafibrate 400mg/天 vs 安慰劑	3090 位 45-74 歲，心肌梗塞後/穩定心絞痛病人 (總膽固醇 180-250mg/dl，HDL-C \leq 45mg/dl，TG \leq 300mg/dl，LDL-C \leq 180mg/dl)	平均 6.2 年	↓ TG，↑ HDL-C	冠狀動脈事件沒差異， ↓ TG \geq 200mg/dl 組的冠狀動脈事件發生率
SEND CAP	Bezafibrate 400mg/天 vs 安慰劑	164 位 T2DM 病人 (無心血管疾病)	\geq 3 年	↓ 總膽固醇， ↓ TG，↓ 總膽固醇/HDL-C 比率， ↑ HDL-C	↓ 心電圖缺血變化和心肌梗塞的發生率

HHS : Helsinki Heart Study ; VA-HIT : The Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial ; DAIS : Diabetes Atherosclerosis Intervention Study ; FIELD : The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes trial ; BIP : Bezafibrate Infarction Prevention ; SENDCAP : The St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention study ; A1C : HbA1C ; T2DM : 第二型糖尿病。

素阻抗 (單一使用降低 HbA1C 約 1-2%) ; 但 pioglitazone 因有較明顯的部分 (partial) PPAR α 作

用，故降低 TG、增加 HDL-C 的效果較明顯^{24,28,29} (表一^{9, 28-33})。對於心血管事件結果，PROactive

表二：PPAR γ 對血糖和血脂的影響⁹

產品	血糖	TG	HDL-C	LDL-C
Pioglitazone ²⁸⁻³⁰	↓ HbA1C (1-2%)	↓ 10-15%	↑ 10-15%	↑ 5-15%
Rosiglitazone ²⁸⁻³⁰	↓ HbA1C (1-2%)	↑ 0-5%	↑ 10-15%	↑ 10-20%

Thiazolidinediones 大型臨床試驗 一覽表

臨床試驗	介入方式	病人數	追蹤時間	血糖結果	血脂/心血管事件結果	其他
Pioglitazone						
Pioglitazone 026 Study	Pioglitazone 30mg/天 vs 安慰劑	197位 T2DM 病人	16 週	↓ A1C , ↓ 空腹血糖 , ↓ C-peptide , ↓ 空腹胰島素 , ↓ 胰島素阻抗 , ↑ β 細胞功能	↓ TG , ↑ HDL-C	
PROactive ³¹	Pioglitazone 15/30/45mg/天 vs 安慰劑(合併其他心血管藥物)	5238 位証實有大血管疾病的 T2DM 病人	34.5 週		↓ TG 和 LDL-C , ↑ HDL-C , ↓ 冠狀動脈、中風發生率 , ↓ 整體死亡率	稍微 ↑ 水腫、心衰竭發生率
Rosiglitazone						
Patel et al.	Rosiglitazone 1-2mg/每天兩次 vs 安慰劑	380 位 T2DM 病人	12 週	↓ 空腹血糖 , ↓ 果糖胺 , ↓ 血中胰島素	↓ 游離脂肪酸 , ↑ HDL-C , ↑ 總膽固醇 , ↓ LDL-C	
DREAM ³²	Rosiglitazone 8mg/天 vs 安慰劑	5269 位 IFG 或 IGT 病人(沒有心血管病史)	平均 3 年	明顯 ↓ T2DM 發生率 , ↑ IFG 或 IGT 復原	心血管事件發生率與對照組相同	稍微 ↑ 水腫、心衰竭發生率
ADOPT ³³	單 · 使用 Rosiglitazone 8mg/天 vs metformin 2g/天 vs glyburide 15mg/天	4360 位新診斷、未曾接受藥物治療 T2DM 病人(無肝、腎、心衰竭病史)	平均 4 年	Rosiglitazone 較有效減緩單 · 藥劑治療失效時間* , ↓ A1C , 改善胰島素敏感性和 β 細胞功能	↑ LDL-C(沒有針對心血管事件進行設計)	↑ 水腫、體重、腰圍 , ↑ 女性四肢骨折率
Troglitazone						
Troglitazone Study group	Troglitazone 200/400/600/800mg/天 vs 安慰劑	330 位 T2DM 病人	12 週	↓ A1C , ↓ 空腹血糖 , ↓ 空腹胰島素 , ↑ 胰島素敏感性	↓ 脂肪酸 , ↓ TG , ↑ HDL-C(600 和 800mg/天組)	

PROactive : Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events ; DREAM : Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications ; ADOPT : A Diabetes Outcome Progression Trial ; T2DM : 第二型糖尿病 ; IFG : 空腹血糖異常 ; IGT : 血糖耐受試驗異常。

*單 · 藥劑治療失效之定義：使用最大劑量單 · 藥劑後，空腹血糖仍 >180mg/dL。

試驗³¹ (pioglitazone 對照安慰劑) 中發現 pioglitazone 不影響初級終點 (包括死亡率、非致死性心肌梗塞、中風、冠心症，和接受冠狀動脈、下肢血管重建治療、截肢)，但可減少次級終點 (包

括死亡、非致死性心肌梗塞、中風) 的發生率；而 DREAM 試驗³² 中發現 rosiglitazone 組和安慰劑組有相同的心血管事件發生率。

使用 TZDs 有可能面臨體液滯留、週邊水腫

和體重增加的問題³⁴。此現象和TZDs的使用劑量有關(單一使用有約4%發生率);合併其他降血糖藥物或胰島素會增加其發生率。據統計,TZDs引起的體重增加會增加心臟衰竭的住院率,但並不會增加心臟衰竭的死亡率³⁵;因此心臟衰竭病患,紐約心臟協會第III-IV期(NYHA Fc III-IV)者不建議使用TZDs³⁴。另TZDs也會增加lipoprotein(a)濃度^{36,37},而lipoprotein(a)本身也是心血管危險因子之一。因此,TZDs不被建議單純用來降低或改善糖尿病患者心血管危險因子。綜合以上利弊,臨床醫師在選擇使用TZDs時,還是應謹慎小心。

PPAR β/δ (簡稱 PPAR δ)

PPAR δ 因缺乏相關產品,以往相對不被重視。但隨著PPAR α 和PPAR γ 被高度研究,PPAR δ 也開始漸漸被學者注重。PPAR δ 有廣泛的組織分佈(脂肪組織分佈相對較少)。由試驗老鼠PPAR δ gene knock-out發現,PPAR δ 擁有廣泛的功能:胎兒著床、胎兒早期發育、傷口癒合、癌化病變(oncogenesis)等³⁸⁻⁴¹。PPAR δ 也參與細胞脂質運送、儲存和代謝。其餘相關研究及作用,說明如下:

(一) 脂蛋白代謝:藥物GW501516(GSK)擁有1000倍PPAR δ 活性^{42,43}。試驗猴子發現GW501516可明顯增加HDL-C和apoAI、apoAII^{42,44-46},降低小分子低密度脂蛋白膽固醇(small dense LDL)⁴⁰、空腹TG、空腹胰島素和酮體(ketones)。試驗發現GW501516提升HDL-C的效果是fenofibrate的兩倍⁴⁶,因此未來PPAR δ 活化劑的發展焦點可望在提升HDL-C。

(二) 胰島素增敏性和降血糖作用:老鼠服用GW501516後可改善葡萄糖耐受、降低基礎葡萄糖濃度,同時降低血中胰島素濃度;這間接代表胰臟 β 細胞正在復原。PPAR δ 的降血糖效果是因改善全身組織對胰島素的敏感性^{43,47,48};因此不會造成低血糖的現象,可說是真正的胰島素致敏劑(true sensitizer),但其降血糖效果遠不如PPAR γ 活化劑TZDs。

(三) 全身脂肪消散(dissipation)作用:PPAR δ 參與脂肪的運送、活化、 β 氧化,能量

的運用(uncoupling and dissipation)和粒線體(mitochondria)的生成^{43,49,50}。活化PPAR δ 可增加能量消耗(thermogenesis)、減少肌肉、肝臟和脂肪組織的脂肪量^{43,47}。

(四) 橫紋肌的氧化能力(oxidative capacity)和能量轉換(fuel switching):PPAR δ 活化後參與橫紋肌重造(muscle remodeling)、增加氧化性肌纖維量(oxidative myofibril),可增加試驗老鼠的肌耐力(endurance)^{47,51}。PPAR δ 改善橫紋肌的脂肪氧化能力和運用,減少脂肪毒性作用,改善胰島素抵抗⁵²。心肌細胞內也有這些現象⁵⁰;脂肪酸是心肌細胞的主要能量來源,而PPAR δ 是脂肪酸氧化的重要調控因子。脂肪酸氧化異常(如缺乏PPAR δ 時)將使心肌細胞轉向利用葡萄糖而導致心肌病變(心肌肥大,鬱血性心衰竭,擴大心肌病變);因此PPAR δ 具保護心臟功能^{53,54}。

(五) 棕色脂肪組織(BAT)和血管生成(angiogenesis):BAT參與脂肪燃燒作用;但人類缺乏棕色脂肪組織⁵⁵。PPAR δ 是否擁有PPAR γ 的脂肪生成和分泌adiponectin功能,目前未明。這些部分有待進一步研究。

(六) 抗動脈硬化作用(anti-atherogenic):PPAR δ 增加細胞(巨噬細胞、纖維母細胞、腸細胞)的膽固醇逆向運送(增加ABCA-1)、增加循環中HDL-C和apoAI量^{42,45},因此具抗動脈硬化作用。此外PPAR δ 可直接抑制參與發炎的基因⁵⁶。

(七) 高脂質細胞的分化:PPAR δ 促進腦寡樹狀突細胞(oligodendrocytes)分化成熟及製造髓磷脂(myelin)⁵⁷。

(八) 組織修復:表皮細胞(keratinocytes)的PPAR δ 在組織發炎時會開啓正常的修復工作^{58,59}。肝臟星狀細胞(stellate cells),血管平滑肌細胞的PPAR δ 也可在發炎情況下被活化而造成急性、慢性肝炎和肝硬化⁶⁰,動脈硬化和再狹窄⁶¹。

(九) 癌化病變:人類結直腸腺癌中可發現PPAR δ 活性增加^{62,63},然而在試驗老鼠中卻發現PPAR δ 缺失或不會造成腸細胞增生或會誘發結腸癌兩組不同的結果^{40,64},因此這方面有待釐清。

目前尚未有PPAR δ 產品上市;其可能的不良作用也不明。但可預期PPAR δ 在肥胖症、高

表三：雙重PPAR α/γ glitazars：第二型糖尿病病人的臨床安全性和效率³

產品	藥廠	狀態	臨床效率								安全性	評論
			TC	LDL	HDL	TG	A1C	FPG	FPI	FA		
Muraglitazar/ BMS-298585 (Pargluva)	Bristol-Myers Squibb/Merck	2006/05/18 中止	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑體重，水腫，↑心血管 風險[心肌梗塞、中風、 短暫缺血性發作(TIA)、 心衰竭]	↑胰島素敏感性， ↓CRP， ↓platelet activator inhibitor-1 ⁶⁵
Tesaglitazar/ AZ-242	AstraZeneca	2006/05/26 中止	↓	↓	↑	↓		↓	↓	↓	稍微↑體重，貧血， ↓白血球，↓GFR	↑apoAI， ↑胰島素敏感性， ↓apoCIII， ↓apoB(胰島素阻 抗非糖尿病病人)
Ragaglitazar/ DRF-2725	Novo Nordisk	中止	↓	=	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑體重，水腫，貧血，腎 上皮細胞癌(齧齒目動物)	↓apoB
Imiglitazar/ TAK-559	Takeda Pharmaceuticals	2004/12/20 中止									肝功能異常	
KRP-297/ MK-0767	Kyorin/Banyu (Merck)	2003/11/20 中止	↓	↓	↑	↓		↓		↓	血管內皮瘤(hemangiosar- coma)	↑adiponectin(健 康受試者) ⁶⁶

TC：總膽固醇；TG：三酸甘油酯；A1C：HbA1C；FPG：空腹血糖；FPI：空腹血清胰島素；FA：脂肪酸；
CRP：C-reactive protein；GFR：腎絲球過濾率；apo：apolipoprotein.

血脂症、糖尿病、癌症等領域將是未來研究的熱門話題。

雙重PPAR α/γ (dual PPAR α/γ agonists, glitazars)

試驗和臨床發現fibrates和TZDs不單純只有PPAR α 或PPAR γ 活性。雙重PPAR就是利用這個觀念，希望研發同時具有個別PPAR α (降血脂、抗發炎)和PPAR γ (降血糖、抗發炎)優點但沒有個別副作用的產品，有效對抗代謝症候群。理想的glitazars可透過肝細胞PPAR α 作用，降低TG、增加HDL-C的製造；再透過脂肪組織PPAR γ 作用增加脂肪酸的吸收、儲存；減少橫紋肌脂肪酸的吸收、增加葡萄糖的利用率；進而改善週邊胰島素阻抗和發炎反應。所有glitazars的PPAR γ 活性都強於PPAR α ；而其PPAR α 活性卻也優於fibrates。近年來各大型藥廠都紛紛推出試驗性產品；但都因某些副作用而面臨被中止(phase III試驗)的命運(表三^{3,65,66})。尋找理想、低副作用的雙重PPAR α/γ ，例如具中等程度的PPAR α 活性和選擇性PPAR γ 調節

作用SPPAR γ M，目前還在進行中^{67,68}；至於研發擁有PPAR δ 和PPAR α 或PPAR γ 活性的雙重PPARs的可能性和效益，目前未明。

選擇性PPAR γ 調節作用(selective or alternative PPAR γ modulator, SPPAR γ M)

因為glitazars的嚴重副作用和致癌性，引發人們研究PPAR γ 拮抗劑(antagonists)和具SPPAR γ M特性的藥物。SPPAR γ M配體以獨特的方式結合到PPAR γ 接受器上，再活化/排擠有別於傳統PPAR γ 的不同輔助因子達到組織特異及promoter特異的基因表現。SPPAR γ M保有PPAR γ 的抗糖尿病療效，但避開其不良作用。PPAR γ 拮抗劑(如SR-202, GW9662)可部分抑制輔助因子及阻斷TZDs活化後的下流基因轉錄，而有治療糖尿病和肥胖症的效果^{69,70}，也是SPPAR γ M的一種表現。目前有一些TZD類相似物和非TZD類的部分PPAR γ 活化劑(partial agonists)(表四⁷¹⁻⁸³)；它們具有胰島素致敏性及較弱的脂肪生成作用。GW0072(Glaxo-Wellcome)是第一個具

表四：治療第二型糖尿病的一些試驗性 SPPAR γ M⁷¹

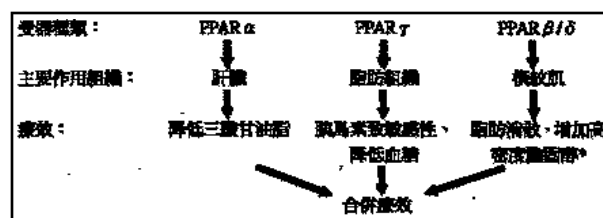
產品	轉錄活性 (% 完全活化劑)	脂肪生成 (和完全活化劑比較)	體重增加 (和完全活化劑比較)	參與輔助因子 (和完全活化劑比較)	研發階段
GW0072	~20-40%	部分	無資料	減少：CBP, SRC1, TIF2, SRC3 相似：PGC-1 α 不具備：NCoR, SMRT	臨床前期 (preclinical) ⁷²
nTZDpa	~25%	部分	減少	無資料	臨床前期 ⁷³
FK-614	~65%	相似	相似	減少：CBP, SRC1 相似：PBP, PRIP, PGC-1 α , NCoR, SMRT	臨床前期 ⁷⁴⁻⁷⁶
Telmisartan	~30%	部分	減少	減少：SMRT 相似：DRIP205 不具備：TIF2	上市 ⁷⁷⁻⁸⁰
PA-082	~40%	部分	無資料	減少：SRC1, TIF2, SRC3 相似：PGC-1 α	臨床前期 ⁷²
Halofenate/ metaglisedan	~10-15%	部分	減少	減少：CBP, P300, TRAP220 相似：NCoR, SMRT	Phase II (metaglisedan) ⁸¹⁻⁸³

輔助因子 (包括促進或抑制作用) : CBP : cAMP-response element binding protein (CREB) -binding protein ; SRC1 : steroid receptor coactivator-1 ; TIF2 : transcription intermediary factor-2 ; SRC3 : steroid receptor coactivator-3 ; PGC-1 α : PPAR γ coactivator-1 α ; NCoR : nuclear receptor co-repressor ; SMRT : silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor ; PBP : PPAR-binding protein ; PRIP : PPAR-interacting protein ; DRIP205 : vitamin D receptor-interacting protein-205 ; P300 : coactivator P300 ; TRAP220 : thyroid hormone receptor-associated protein-220 。

SPPAR γ M 的產品：它可徵募特異的活化性或抑制性輔助因子，而抑制脂肪組織分化。臨床和研究發現一些血管緊縮素接受器拮抗劑 (angiotensin receptor antagonists, ARBs)除了抑制腎素-血管緊縮素-鞣固酮軸線 (RAA axis)外，也有部分 PPAR γ 的活性；其中以 telmisartan 最具代表性⁷⁷⁻⁸⁰。

Metaglisedan 具 SPPAR γ M 活性 (部分活化 PPAR γ)，具抗糖尿病、降血脂效果及中度脂肪組織生成作用 (和傳統 PPAR γ 比較)；試驗老鼠發現 metaglisedan 不會造成體重、心臟重量和體液增加。Metaglisedan 除不具 pioglitazone 和 rosiglitazone 體重增加和水腫的副作用外，其降血糖效果相似⁸⁴；目前仍處於口服降血糖藥物的研發階段 (phase II) 。

Telmisartan 因分子結構特殊，最具有 SPPAR γ M 活性。Telmisartan 選擇性活化特異的輔助因子，因此只具有 rosiglitazone 約30% 的 PPAR γ 活性；試驗動物發現 telmisartan 可明顯降低空腹胰島素和血糖、改善胰島素敏感性，改善高三



圖四：同時活化不同的 PPAR 受體的優點。不同的代謝異常常聚合在同一患者⁸⁵。

* 仍處試驗階段。

酸甘油脂、中度誘發脂肪組織分化、減少內臟脂肪組織，增加血中 adiponectin、減少 resistin 含量，增加棕色脂肪組織的燃燒，但不會明顯增加體重；因此可用於治療代謝症候群和預防肥胖 (ARBs 的其中多重特異效果)。

PPAR γ 拮抗劑，如 SR-202 可抑制 TZD 徵募的活化性輔助因子及阻斷 TZDs 活化後的下游基因轉錄，可有效抑制脂肪組織分化、肥大，改善胰島素阻抗，有治療糖尿病和肥胖症的效果^{69,70}。PPAR γ 拮抗劑有許多個別的文獻報告，但都處於試驗性階段。

泛PPARs (pan-PPARs)

有關這方面的研究和文獻目前仍非常有限。這些產品可能有相當的治療效益(圖四⁸⁵)，但一樣將面臨雙重PPARs的問題(PPAR共同效應)。在此沒有太多著述。

結論

Fibrates 和 thiazolidinediones 是目前市面上治療高血脂症，糖尿病和代謝症候群的利器。大型臨床試驗證實可以降低高危險群(肥胖症、胰島素阻抗、第二型糖尿病)的心血管疾病風險。由此延伸的雙重PPAR α/γ ，glitazars 也引起廣泛的研究討論。目前有許多 glitazars 正進入臨床試驗階段；其不良作用確實引發許多關切和不安，大部分試驗並已中止。展望未來，也許可以利用 SPPAR γ M 模式，有效控制和調節個別基因(部分活化劑)的表現，達到控制血糖、減少PPAR γ 副作用的目標；目前有不少產品正處在研發試驗階段。一些PPAR γ 拮抗劑也陸續被發現有治療糖尿病和肥胖症的效果。ARBs 是具有 SPPAR γ M 特性的部分活化劑。隨著各別ARBs 臨床試驗的分析結果，ARBs 的臨床應用可望將有所不同。PPAR δ 是近期被大量研究的接受器，具有多重的組織、細胞功能，唯目前還未有臨床產品上市。PPARs 提供了無限的研究空間和商機，可以期待未來會不斷有新的發現和產品上市。

參考文獻

1. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347: 645-50.
2. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421-4.
3. Catherine F, Fruchart J-C, Staels B. PPAR α and PPAR γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 606-14.
4. Burgermeister E, Schnoebelen A, Flament A, et al. A novel partial agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) recruits PPAR gamma-coactivator-1 alpha, prevents triglyceride accumulation, and potentiates insulin signaling in vitro. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 809-30.
5. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7: 53-8.
6. Lalloyer F, Vandewalle B, Percevault F, et al. PPAR alpha improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets. *Diabetes* 2006; 55: 1605-13.
7. Ravnskjaer K, Boergesen M, Rubi B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) potentiates, whereas PPAR gamma attenuates, glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2005; 146: 3266-76.
8. Tenenbaum A, Fisman EZ, Boyko V, et al. Attenuation of progression of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate. *Arch Intern Med* 2006; 166: 737-41.
9. Gregg DS, David MK. Different actions of peroxisome proliferator-activated receptors: molecular mechanisms and clinical importance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006; 13: 162-70.
10. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
11. Goldberg AC, Schonfeld G, Feldman EB, et al. Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double-blind, placebo-controlled multicenter US study. *Clin Ther* 1989; 11: 69-83.
12. Ogawa S, Takeuchi K, Sugimura K, et al. Bezafibrate reduces blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2000; 49: 331-4.
13. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 2197-202.
14. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Effect of Bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 2005; 26: 2032-8.
15. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
16. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2784-91.
17. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.
18. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, et al. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C and Ikb- α . *Diabetes* 2002; 51: 2005-11.
19. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
20. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptors. *N Engl J Med* 2002; 347: 1136-42.

- erator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005; 54: 2460-70.
21. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, et al. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 571-80.
 22. Lee CH, Olson P, Evans RM. Mini-review: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003; 144: 2201-7.
 23. Feige JN, Gelman L, Michalik L, et al. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res* 2006; 45: 120-59.
 24. Gegick CG, Alzheimer MD. Thiazolidinediones: comparison of long-term effects on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 919-30.
 25. Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors and cardiovascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1037-43.
 26. Hsueh WA, Jackson S, Law RE. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR γ : a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 392-7.
 27. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 101-6.
 28. Peters Harmel AL, Kendall DM, Buse JB, et al. Impact of adjunctive thiazolidinedione therapy on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 215-23.
 29. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, 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.
 30. Boyle PJ, King AB, Olansky L, et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24: 378-96.
 31. Dommandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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.
 32. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. 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.
 33. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy, from the ADOPT Study Group. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
 34. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. American Heart Association, American Diabetes Association: Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-8.
 35. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111: 583-90.
 36. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al. Relationships between apolipoprotein(a) phenotype and increase of lipoprotein(a) by troglitazone. *Metabolism* 1999; 48: 1-2.
 37. Ko SH, Song KH, Ahn YB, et al. The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 731-4.
 38. Tan NS, Michalik L, Desvergne B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- β as a target for wound healing drugs: what is possible? *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 523-30.
 39. Lim H, Dey SK. PPAR δ functions as a prostacyclin receptor in blastocyst implantation. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 137-42.
 40. Barak Y, Liao D, He W, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor δ on placentation, adiposity, and colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 303-8.
 41. Peters JM, Lee SST, Li W, et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor β (δ). *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5119-28.
 42. Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5306-11.
 43. Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ induces fatty acid β -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15924-9.
 44. Leibowitz MD, Fiévet C, Hennuyer N, et al. Activation of PPAR δ alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett* 2000; 473: 333-6.
 45. Wallace JM, Schwarz M, Coward P, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonists on HDL cholesterol in monkeys. *J Lipid Res* 2005; 46: 1009-16.
 46. Sprecher D, Massien C, Pearce G, et al. Triglyceride: HDL-c effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) δ agonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (in press).
 47. Wang Y-X, Zhang C-L, Yu RT, et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ . *PLoS Biol* 2004; 2: e294.
 48. Lee C-H, Olson P, Hevener A, et al. PPAR δ regulates glucose metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3444-9.
 49. Dressel U, Allen TL, Pippal JB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonist, GW501516, regulates

- the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2477-93.
50. Gilde AJ, Karin AJM, Willemsen PHM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR β/δ , but not PPAR γ , modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res* 2003; 92: 518-24.
 51. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor δ controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J* 2003; 17: 2299-301.
 52. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-65.
 53. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129.
 54. Cheng LH, Ding GL, Qin QH, et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. *Nat Med* 2004; 10: 1245-50.
 55. Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 2098-104.
 56. Lee C-H, Chawla A, Urbiztondo N, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR δ . *Science* 2003; 302: 453-7.
 57. Saluja I, Granneman JG, Skoff RP. PPAR delta agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture. *Glia* 2001; 33: 191-204.
 58. Michalik L, Desvergne B, Tan NS, et al. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPAR beta mutant mice. *J Cell Biol* 2001; 154: 799-814.
 59. Tan NS, Michalik L, Noy N, et al. Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev* 2001; 15: 3263-77.
 60. Hellemans K, Michalik L, Dittie'A, et al. PPAR β signaling contributes to enhanced proliferation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 184-201.
 61. Zhang J, Fu M, Zhu X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta is up-regulated during vascular lesion formation and promotes post-confluent cell proliferation in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 11505-12.
 62. He T-C, Chan TA, Vogelstein B, et al. PPAR δ is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999; 99: 335-45.
 63. Gupta RA, Tan J, Krause WF, et al. Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13275-80.
 64. Haman FS, Nicol CJ, Marin HE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor δ attenuates colon carcinogenesis. *Nat Med* 2004; 10: 481-3.
 65. Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, et al. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005; 27: 1181-95.
 66. Decochez K, Rippley RK, Miller JL, et al. A dual PPAR alpha/gamma agonist increases adiponectin and improves plasma lipid profiles in healthy subjects. *Drugs R & D* 2006; 7: 99-110.
 67. Reifel-Miller A, Otto K, Hawkins E, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonist with a unique in vitro profile and potent glucose and lipid effects in rodent models of type 2 diabetes and dyslipidemia. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 1593-605.
 68. Minoura H, Takeshita S, Yamamoto T, et al. Ameliorating effect of FK614, a novel nonthiazolidinedione peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on insulin resistance in Zucker fatty rat. *Eur J Pharmacol* 2005; 519: 182-90.
 69. Doggrel S. Do peroxisome proliferation receptor-gamma antagonists have clinical potential as combined antiobesity and antidiabetic drugs? *Expert Opin Investig Drugs*. 2003; 12: 713-6.
 70. Rieusset J, Touri F, Michalik L, et al. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2628-44.
 71. Zhang F, Lavan BE, Gregoire FM. Selective modulators of PPAR γ activity: molecular aspects related to obesity and side effects. *PPAR Res* 2007, Article ID 32696.
 72. Burgermeister E, Schnobel A, Flament A, et al. A novel partial agonist of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) recruits PPAR γ -coactivator-1 α , prevents triglyceride accumulation, and potentiates insulin signaling in vitro. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 809-30.
 73. Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, et al. Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein γ selective modulator. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 662-76.
 74. Fujimura T, Kimura C, Oe T, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator with distinct fat cell regulation properties. *J Pharm Exp Ther* 2006; 318: 863-71.
 75. Fujimura T, Sakuma H, Konishi S, et al. FK614, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator, induces differential transactivation through a unique ligand-specific interaction with transcriptional coactivators. *J Pharm Sciences* 2005; 99: 342-52.
 76. Minoura H, Takeshita S, Yamamoto T, et al. Ameliorating effect of FK614, a novel nonthiazolidinedione peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, on insulin resistance in Zucker fatty rat. *Eur J Pharm* 2005; 519: 182-90.
 77. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
 78. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. Molecular character-

- ization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54: 3442-52.
79. Schupp M, Lee LD, Frost N, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ activity by losartan metabolites. *Hypertension* 2006; 47: 586-9.
80. Araki K, Masaki T, Katsuragi I, et al. Telmisartan prevents obesity and increases the expression of uncoupling protein 1 in diet-induced obese mice. *Hypertension* 2006; 48: 51-7.
81. Allen T, Zhang F, Moodie SA, et al. Halofenate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator with antidiabetic activity. *Diabetes* 2006; 55: 2523-33.
82. Zhang F, Clemens E, Gregoire FM, et al. Metaglidase, a selective PPAR γ modulator (SPPAR γ M) with anti-diabetic and hypo-lipidemic activity in multiple diabetic and insulin-resistant rat models. in Conference on Diabetes Mellitus and the Control of Cellular Energy Metabolism, Keystone Symposia, Vancouver, BC, Canada, January 2006, abstract no. 342a.
83. Zhang F, Clemens EL, Gregoire FM, et al. Metaglidase, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator, preserves pancreatic islets structure and function in db/db mice. *Diabetes* 2006; 55: 1396-P.
84. Rosenstock J, Flores-Lozano F, Scharz S, et al. MBX-102: a novel non-TZD insulin sensitizer that improves glycemic control without causing edema or weight gain in patients with type 2 diabetes (T2DM) on concomitant insulin therapy. *Diabetes supp 1*. 2005; 54: A 11.
85. Fürsinn C, Willson TM, Brunmair B. Peroxisome proliferator-activated receptor δ , a regulator of oxidative capacity, fuel switching and cholesterol transport. *Diabetologia* 2007; 50: 8-17.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Agonists : Review of Literatures

Sung-Kien Sia, Yi-Sun Yang¹, Kwo-Chang Ueng, and Chien-Ning Huang¹

*Cardiovascular Division, ¹Endocrinology and Metabolism Division,
Department of Internal Medicine, Chung-Shan Medicine University Hospital, Taichung, Taiwan*

Obesity and metabolic syndrome are becoming an epidemic worldwide. The medical problems associated with obesity and metabolic syndrome, including insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and cardiovascular disease have costed a huge medical financial burden. These are also the noxious members of the Taiwan top-ten leading causes of death. PPARs are intra-nuclear receptors. They act as regulators of lipid and glucose metabolism. Fibrates and thiazolidinediones (TZDs) are marketed PPAR α and PPAR γ agonist respectively, and are used in the treatment of metabolic syndrome. Fibrates lower serum triglycerides and increase HDL-cholesterol, while TZDs improve glycemic control and insulin resistance. Both ameliorate inflammation and improve vascular function, and have been proved to decrease cardiovascular risks. Recently, many dual PPAR α/γ agonists, the glitazars have entered phase III clinical trials. Glitazars obtain the beneficial effects of PPAR α and PPAR γ agonists, as well as the side effects of each PPAR due to class effects. Pan-PPAR and selective PPAR γ modulator (SPPAR γ M) have also gained much attention in the literature; however their clinical applications still need further investigation. Angiotensin receptor antagonists (ARBs) have recently been found to possess selective PPAR γ modulation activity, and can be used to treat multiple components of metabolic syndrome. PPAR β/δ has gained most interests recently because it has unique features other than the PPAR α and PPAR γ activity. We here reviewed some of literatures and summarized them to the readers. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 14- 26)