

# 從新陳代謝與免疫機制的觀點探討PPAR $\gamma$ 扮演的角色與對糖尿病腎病變的影響

洪薇雯 辛錫璋<sup>1</sup> 張哲銘

高雄市立小港醫院 內科

<sup>1</sup>高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科部內分泌新陳代謝科

## 摘 要

自從TZD這一類促進PPAR  $\gamma$ 作用的抗糖尿病藥物在西元1997年上市以來，不管是在臨床或基礎醫學研究，TZD都受到廣泛的注意，有許多學者不斷地在探討它臨床藥效背後的藥理機轉。在糖尿病合併微白蛋白尿的患者身上，已有臨床證據顯示TZD可以顯著降低尿液中的微白蛋白排出量。在本文中，我們冀望從新陳代謝與免疫機制的觀點切入，來討論糖尿病的基礎病理生理學；接著我們試圖去探究TZD對於新陳代謝與免疫系統的影響，並詳加描述TZD的胰島素增敏作用及抗發炎效應；最後，我們將深入分析TZD降低尿液白蛋白排出量及減少腎臟傷害的作用機轉。由於糖尿病腎病變是現今世界上造成末期腎病最常見的原因，藉著探究PPAR  $\gamma$ 的過程中所發現的奧妙機制，將有助於未來發明新藥應用於延緩或預防糖尿病腎病變的發生。

關鍵詞：PPAR  $\gamma$  ( Peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  )

胰島素阻抗性 ( Insulin resistance )

脂肪細胞激素 ( Adipocytokine )

糖尿病腎病變 ( Diabetic nephropathy )

## 前言

自從第一個thiazolidinedione ( TZD ) 的藥物，稱為troglitazone，於1997年在美國經FDA ( Food and Drug Administration，食品藥物管理局 ) 核准上市之後<sup>1</sup>，糖尿病的口服藥物治療邁入了一個嶄新的紀元；因為從那時候開始，不單只是在當時原有的sulfonylureas ( 磺醯尿素類 )、

biguanides ( 雙胍類 )、與 $\alpha$ -glucosidase inhibitors (  $\alpha$ -葡萄糖解苷酶抑制劑 ) 之外，又多了一大類的口服降血糖藥物，最重要的意義是在於藉由TZD這類胰島素增敏劑 ( insulin sensitizer ) 的研發，在糖尿病的治療方面，我們擁有了一個具全新作用機制的藥物，也就是經由刺激活化PPAR  $\gamma$  ( peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  )，調控脂肪及醣類代謝的相關基因，進而改善胰島

素阻抗性 (insulin resistance)，達到降低血糖的目標<sup>2,3</sup>。

隨著 PPAR  $\gamma$  agonist 的上市使用，對於它所具有的在降血糖以外的多重效應 (pleiotropic effects)，一直不斷被研究探討著。雖然第一代的 TZD 藥物 troglitazone 在上市不久之後即因為嚴重的肝毒性而於 2000 年被禁止使用<sup>1</sup>，但由於自 1999 年核准的第二代 TZD，包括 pioglitazone (Actos®) 和 rosiglitazone (Avandia®) 仍廣泛應用於臨床上糖尿病的治療，因此有關 TZD 對於免疫細胞、脂肪細胞激素 (adipocytokines)、與血管內皮細胞的調控作用等，不管是在基礎或臨床方面的研究，正如雨後春筍般地進行著；除了基礎醫學研究陸續證實了 TZD 具有的抗發炎 (anti-inflammation) 作用之外<sup>4</sup>，值得一提的是在 ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) study 中，證實了臨床上以單線口服藥物治療糖尿病長達四年以上的時間，rosiglitazone 明顯優於 metformin 和 glyburide，可以減緩 beta cell 功能喪失與改善胰島素敏感性 (insulin sensitivity)，並且更有效地達到血糖控制目標<sup>5</sup>。

本文目的在於追本溯源，首先針對最常見的新陳代謝疾病，也就是糖尿病，以免疫反應導致慢性發炎的觀點切入，解釋其致病機轉；進而闡述應用 PPAR  $\gamma$  agonist，即 TZD 這類藥物，如何改善胰島素阻抗性，又能同時兼顧抗發炎的效果。最後，並特別針對 PPAR  $\gamma$  agonist 對於糖尿病腎病變的影響加以介紹。

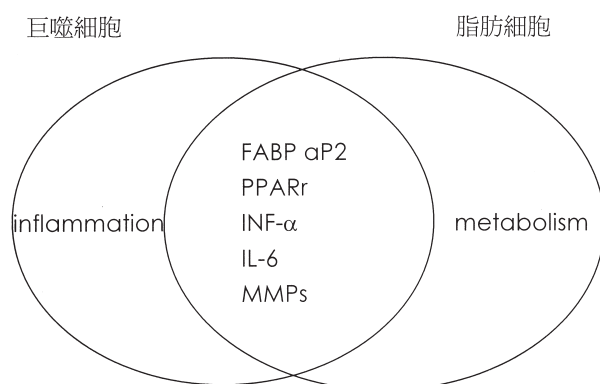
## 新陳代謝與免疫機制的相互關係與調控因子

從生物演化的觀點而言，個體的存活有賴於健全的免疫反應以抵抗感染並修復傷害，同時也必須擁有良好的新陳代謝功能以儲存能量並供應所須<sup>6</sup>；許多荷爾蒙、細胞激素、傳遞訊息的蛋白質、轉譯因子 (transcription factor)、和具生物活性的脂質都同時擔任了新陳代謝與免疫反應的角色並交互調控，而個體健康的維持即有賴於新陳代謝與免疫系統的均衡運轉。然而當這個天平失衡的時候，就會產生兩個不同的極端情形；一是人類史上發生饑荒或是個體營養不良的狀況，

免疫功能跟著下降，使得抵抗力差、健康惡化<sup>7,9</sup>；而在天平另一端則是完全相反，也就是在目前先進國家，包括台灣，由於飲食西化與生活型態改變，造成營養過剩的情形，各種慢性病發生率不斷攀升，包括肥胖、糖尿病、脂肪肝、動脈硬化、與心血管疾病等，皆是屬於體內持續低度發炎所導致的慢性病<sup>6</sup>。因此，身體健康有賴於健全的免疫系統與恆定的新陳代謝功能。

大約 10 年多前，發炎反應和新陳代謝失衡兩者之間的關聯，首度被證實；肥胖的人，脂肪組織會產生大量 TNF- $\alpha$  這個發炎細胞激素 (inflammatory cytokine)，導致肥胖的人產生胰島素阻抗<sup>6,10</sup>。另一方面，脂肪細胞分泌具有新陳代謝功能的細胞激素，也同時能夠調節免疫作用，如 leptin 即是；leptin 的減少，可以解釋營養不良使免疫功能被抑制的原因<sup>11</sup>；其他像 adiponectin, resistin, visfatin 也都是由脂肪細胞製造，且又參與免疫反應的細胞激素<sup>6</sup>。

其實從脂肪細胞 (adipocyte) 與巨噬細胞 (macrophage) 兩者互通有無、相互調控的現象來解釋將更瞭然 (圖一)，巨噬細胞會製造脂肪細胞分泌的 fatty acid-binding protein (FABP) aP2 與 PPAR  $\gamma$ <sup>6,12</sup>，而脂肪細胞也能製造 TNF- $\alpha$ ，IL-6，與 MMPs (matrix metalloproteinases)<sup>6,10,13</sup>；脂肪細胞藉著釋放脂質去調控發炎反應，影響免疫作用；而巨噬細胞則會在脂肪組織聚集，經由吞噬並儲存多餘脂質轉變為泡沫細胞 (foam cell)，加速發炎反應進行，進而引發一連串新陳代謝疾



圖一：巨噬細胞與脂肪細胞在各自負責的發炎反應與代謝作用之外，又透過共有的調節因子產生密不可分的關聯

病；所以說這兩種細胞都同時具有免疫與代謝雙重功能<sup>6,14</sup>。

## 產生胰島素阻抗的免疫調節因子與作用機轉

為何慢性發炎反應與胰島素阻抗的產生有關呢？在胰島素作用過程中，有一個很重要的步驟，就是 insulin receptor substrate ( IRS ) 這個細胞內蛋白質的 tyrosine 被磷酸化，當這個步驟發生缺陷，則產生胰島素阻抗<sup>6</sup>。上述提到 TNF- $\alpha$  造成胰島素阻抗，就是經由 serine kinase 的作用去抑制 IRS 磷酸化<sup>15</sup>；另外，SOCS ( suppressor of cytokine signaling ) 同樣是作用在 IRS 而抑制胰島素功能，不過它的機轉不同於 TNF- $\alpha$ ，是藉由 proteasome 分解 IRS<sup>6</sup>。

目前已知會干擾 IRS 作用的酵素，最具有舉足輕重地位的就是 JNK ( c-Jun amino-terminal kinase )，IKK- $\beta$  ( inhibitor of nuclear factor- $\kappa$  B ( NF- $\kappa$  B ) kinase- $\beta$  )，及 PKC ( protein kinase C )。研究發現，這些酵素會活化 AP-1 ( activator protein-1 ) complexes 和 NF- $\kappa$  B，調升與發炎反應有關的基因表現<sup>16</sup>。

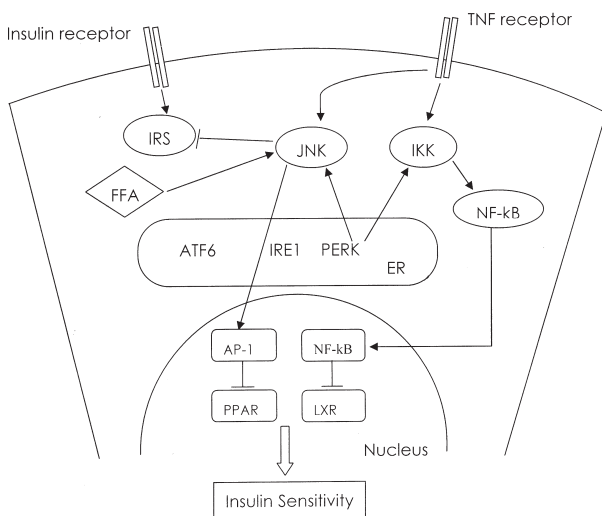
首先提到 JNK，JNK 的活性在肥胖者體內的脂肪組織、肝臟、或甚至下視丘，都呈現顯著上升<sup>16</sup>。JNK 的活化，源自於肥胖引發的 TNF-

$\alpha$  上升、游離脂肪酸增加、與內質網 ( endoplasmic reticulum，ER ) 代謝壓力上升 ( 圖二 )<sup>6</sup>。在動物模型已證實基因缺陷造成 JNK 缺乏的老鼠，不會產生胰島素阻抗性，並免於產生脂肪肝與糖尿病<sup>17</sup>。未來，抑制 JNK 活性可能應用於治療糖尿病<sup>16</sup>。

再來，IKK- $\beta$  也是與產生胰島素阻抗有關的酵素。在老鼠模型已證實，有 IKK- $\beta$  突變的老鼠不會有胰島素阻抗，而用高劑量水楊酸 ( salicylates ) 抑制 IKK- $\beta$  則能改善胰島素活性<sup>18</sup>。研究亦發現，IKK- $\beta$  所影響的新陳代謝作用主要集中在肝臟<sup>19</sup>。

接著要談的是 PKC，它同樣參與了發炎與代謝兩者之間的許多交互反應；脂肪酸的代謝物中，像 fatty acyl coenzyme A 與 diacylglyceride，會去活化肌肉組織的 PKC- $\theta$  或是肝臟組織中的 PKC- $\delta$ ，而抑制胰島素活性<sup>16</sup>；另一方面，PKC- $\theta$  也會活化剛提到的 IKK，藉由此一機轉導致胰島素阻抗<sup>16</sup>。目前已知的十二種 PKC 異構物中，PKC- $\beta$  廣泛存在於血管組織，遇有高血糖狀況就被活化，引起許多細胞激素上升，如 TGF- $\beta$  ( transforming growth factor- $\beta$  )、VEGF ( vascular endothelial growth factor )、endothelin-1、和 ICAM ( intercellular adhesion molecules ) 的增加<sup>20</sup>，造成發炎反應上升而影響正常新陳代謝功能；現今研發中的藥物 ruboxistaurin，即 PKC- $\beta$  抑制劑，已完成 phase II 的臨床試驗階段，證實可以降低糖尿病腎病變患者的蛋白尿、減緩糖尿病視網膜病變的進展、與改善糖尿病人週邊神經病變的症狀<sup>21,22</sup>。

為什麼慢性發炎反應會在新陳代謝失衡的肥胖者體內被啟動呢？近來動物模型的研究結果，顯示內質網 ( endoplasmic reticulum, ER ) 代謝壓力的增加是啟動發炎與代謝失衡的開端；在代謝異常的情況下，內質網會活化稱為 UPR ( unfolded protein response ) 的複雜反應，以確保內質網正常運作；而構成 UPR 的訊息傳遞分子主要有：IRE1 ( inositol-requiring enzyme 1 )，PERK ( PKR-like endoplasmic-reticulum kinase )，與 ATF6 ( activating transcription factor 6 )<sup>16</sup>；當內質網代謝壓力增加會活化 IRE-1 與 PERK，接著催



圖二：細胞內負責調控發炎反應與代謝作用的分子訊息傳遞路徑 ( ER: endoplasmic reticulum, FFA: free fatty acid )

化 JNK 及 AP-1、和 IKK 及 NF- $\kappa$ B 所參與的發炎反應 (圖二)，導致胰島素阻抗，隨後誘發更多慢性發炎反應，愈加惡化胰島素阻抗，新陳代謝功能愈是趨於失衡，惡性循環於焉形成<sup>16</sup>。

## PPAR $\gamma$ 所參與的胰島素增敏作用與相關的免疫及代謝調節因子

為了應付營養不良或過剩、急性感染或慢性發炎的異常狀況，人體內存在調控機制，以駕馭免疫與代謝反應進行，維持細胞正常功能；而這套調控機制分為兩大類，一是由胜肽 (peptide) 負責的調控路徑，胜肽指的是細胞激素 (cytokines)、化學激素 (chemokines) 等，另一機制則是由脂質 (lipid) 負責調控的反應，包括脂質、游離脂肪酸、與細胞核內的荷爾蒙受器等，而 PPARs 即是屬於這一類<sup>23</sup>。PPARs 是細胞核中的訊息接受者，許多脂肪酸都是 PPARs 內生性的接合基 (endogenous ligand)，可以和 PPARs 結合，從基因層級去調控醣類及脂肪代謝<sup>24</sup>；而 PPARs 經由兩種不同機制來調控基因轉錄 (transcription)，一是轉活化 (transactivation)，指的是接合基與 PPARs 結合之後，在 cofactor 的協助下再與 retinoid X receptor (RXR) 形成一複合物，然後連接於標的基因的 PPAR response elements；另一機制是轉抑制 (transrepression)，指的是 PPARs 與接合基結合之後，會干擾某些訊息傳遞路徑，如 NF- $\kappa$ B 的訊息傳遞路徑，進而抑制與發炎反應有關因子的基因轉錄<sup>3,23</sup>。PPAR  $\gamma$  是目前已知的三種 PPARs 之一，其他兩種為 PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\beta$  (或 PPAR  $\delta$ )<sup>4</sup>。前述的治療糖尿病藥物 TZD，即為 PPAR  $\gamma$  的促效劑 (agonist)。

PPAR  $\gamma$  主要存在於脂肪組織，其他如胰臟  $\beta$  細胞、血管內皮細胞、與巨噬細胞等，也都有 PPAR  $\gamma$  存在<sup>3</sup>。PPAR  $\gamma$  最重要功能在於負責脂肪細胞的分化與增殖，還有脂肪酸的利用與儲存；故推論 TZD 的胰島素增敏作用乃是源於直接與間接對脂肪組織的調控。直接作用即所謂的 "脂肪酸歸位" 假說 ("fatty acid steal" hypothesis)，也就是促進脂肪酸在脂肪組織的吸收與儲存，於是脂肪就跑到它應該存在的脂肪組織裡儲存，而不會囤積在它不該存在的地方，

如肌肉組織、肝臟、或是胰臟，以避免高濃度的游離脂肪酸危害這些組織<sup>3</sup>；TZD 的間接作用，則是影響脂肪細胞激素 (adipocytokine) 的釋放，如 adiponectin 這種好的脂肪激素濃度會上升，藉此增加胰島素敏感性，而在老鼠模型中，TZD 降低 TNF- $\alpha$ 、resistin、和 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 的濃度，這些物質都被證實會引發胰島素阻抗性<sup>3</sup>。

## 使用 PPAR $\gamma$ agonist 對於糖尿病腎病變的臨床意義與藥理機轉

第 2 型糖尿病在全球是盛行率日漸攀升的慢性病，而糖尿病造成的糖尿病腎病變，則為目前先進國家洗腎的最主要原因；因此，如何預防糖尿病腎病變的發生，乃是一個刻不容緩的重要課題。TZD 這一類治療糖尿病的藥物，透過降低胰島素阻抗性而降低血糖，自 1997 年問市以後，許多的臨床研究已經證實了 TZD 對於降低第 2 型糖尿病人微白蛋白尿的功效；而在現有的抗糖尿病口服藥物中，由於 TZD 的藥物代謝主要在肝臟，所以 TZD 不但可以用於治療合併腎病變的糖尿病人<sup>25</sup>，而且又能透過以下這些機轉達到保護腎臟的目的 (表一)<sup>26</sup>：

表一：TZD 降低微白蛋白尿排出量與改善糖尿病腎病變的作用機轉

降低血糖與胰島素濃度
減少胰島素所造成的腎絲球間質細胞增生
降低血壓
降低交感神經活性
減少血管平滑肌細胞內的鈣離子濃度
改善內皮細胞功能
提昇一氧化氮 (NO) 在腎臟的濃度
抗增生作用
降低 TGF- $\beta$ 、PAI-1
抑制間質細胞與細胞外基質蛋白增生
抗發炎作用
降低 interleukin (IL)-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP (C-reactive protein)
干擾腎素-血管加壓素系統 (renin-angiotensin system)
減少血管加壓素 I 和 II
減少腎臟細胞內的脂質堆積
提昇腎絲球的 LXR- $\alpha$ 表現以增加膽固醇排出
降低內皮素 (endothelin)-1 濃度

一、降低血糖與胰島素濃度：血糖高會造成 protein kinase C (PKC) 活化，並進一步導致腎絲球功能失常；使用 TZD，可以降低血糖而抑制 PKC 活化，且隨著胰島素濃度降低，就能減少胰島素所造成的腎絲球間質細胞增生，並降低腎臟組織中類胰島素因子 (insulin-like growth factor) 的濃度，達到保護腎臟的效果。

二、降低血壓：由於 TZD 可以改善內皮細胞功能、降低交感神經活性、及減少血管平滑肌細胞內的鈣離子濃度，故有輕微降血壓效果，且雖然降低的血壓值未達統計差異，對於微白蛋白尿就已經有顯著改善。另外，TZD 雖能降低血壓，但卻使體液上升，目前認為 TZD 會作用在集合管 (collecting duct) 上對 amiloride 有敏感性的鈉離子通道，增加鈉離子再吸收，引起體液滯留與體重增加，此乃使用 TZD 最為詬病之處<sup>27</sup>。

三、改善內皮細胞功能：糖尿病的大小血管病變與內皮細胞功能異常有關，而胰島素阻抗性與內皮細胞功能失常也存在密切關聯。臨床上，微白蛋白尿正是腎臟血管病變的早期重要表徵，當使用 TZD 在第 2 型糖尿病人時，它除了改善胰島素阻抗性，又能增進內皮細胞功能；另外，動物實驗亦發現 TZD 會提昇一氧化氮 (NO) 在腎臟的濃度，使入球小動脈與出球小動脈擴張，降低腎絲球壓力，並減少尿液中微白蛋白排出量。

四、抗增生作用：許多生長因子與產生糖尿病腎病變有關，而 TGF- $\beta$  則是在這些已知生長因子中最重要的一個。TZD 因為可以改善高胰島素血症，故能夠逆轉胰島素造成的 TGF- $\beta$  增加，並進而抑制間質細胞 (mesangial cell) 增生與細胞外基質蛋白 (extracellular matrix protein) 增加。此外，在糖尿病老鼠模型中，TZD 會減緩 MMP-2 (matrix metalloproteinases-2) 降低的程度，保護腎絲球免於 collagen IV 堆積；另也提到，TZD 能減少 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1) 血中濃度，而 PAI-1 正是造成組織纖維化的因子。細胞實驗中，證實 TZD 的 pioglitazone 會活化足細胞 (podocyte) 內的 PPAR- $\gamma$ ，減少足細胞壞死 (necrosis)，並促進足細胞分化<sup>28</sup>。

五、抗發炎作用：流行病學的研究證實腎功能衰退與發炎指標之間的相關性，而糖尿病腎病變與發炎反應當然也密不可分。細胞實驗結果顯示，TZD 會抑制促粥狀硬化的發炎細胞激素 (proatherogenic inflammatory cytokine) 製造，如 interleukin (IL)-1、IL-6、與 TNF- $\alpha$  等，並降低 C-反應蛋白 (C-reactive protein)；此外，rosiglitazone 在腎臟間質細胞 (renal mesangial cell) 則會減少 NF- $\kappa$ B 活化與 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) 製造，老鼠實驗亦證實 pioglitazone 會作用於腎絲球內皮細胞 (glomerular endothelial cell) 上的 PPAR- $\gamma$ ，抑制 NF- $\kappa$ B 活化，減少 ICAM (intercellular adhesion molecule)-1 表現，防止巨噬細胞聚集<sup>29</sup>。由於 TZD 具有這些抗發炎作用，故能夠減少發炎反應對腎臟的傷害。

六、干擾腎素-血管加壓素系統 (renin-angiotensin system)：研究顯示 TZD 可以減少皮下脂肪細胞製造的血管加壓素 I 和 II，在血管平滑肌，TZD 則能夠調降血管加壓素 I 接受器 (angiotensin I receptor) 的 mRNA 與蛋白質之製造。

七、減少腎臟細胞內的脂質堆積：血脂異常是使腎臟病變持續惡化的重要關鍵，而脂質堆積與泡沫細胞 (foam cell) 形成，則是脂質造成腎絲球與腎小管間質傷害的兩大病理特徵；使用 TZD，可以透過對 IL-1 $\beta$  的拮抗，增進脂質輸出，進而減少脂質堆積於腎臟。另外，原本已知存在於巨噬細胞的 liver-X-receptor- $\alpha$  (LXR- $\alpha$ )，是調節膽固醇輸出的受器，近來發現它也存在於腎絲球的間質細胞 (mesangial cell)；而 TZD 能夠顯著提昇腎絲球的 LXR- $\alpha$  表現，增加膽固醇排出。

八、降低內皮素 (endothelin)-1 濃度：臨床上觀察第 2 型糖尿病合併微白蛋白尿的病人，內皮素-1 的濃度明顯增加，因此推論內皮素-1 參與了糖尿病腎病變的致病過程。內皮素是一種血管收縮素，會使得腎臟血流量減少，腎絲球過濾率下降，近來實驗顯示它會活化 PKC，使間質細胞增生；使用 TZD 可以抑制 PKC，降低內皮素-1 的活性，避免內皮素-1 對腎臟的傷害，達到保護腎臟的效果。

## 結論

自1997年上市的TZD，透過與PPAR  $\gamma$  結合，從基因層級加以調控脂肪及醣類代謝，它的藥理機轉除了改善胰島素阻抗的新陳代謝作用之外，同時也影響許多發炎反應的調節因子，所以對於像糖尿病這類慢性低度發炎造成的新陳代謝疾病，使用TZD治療，的確是在降低血糖之外，又提供了多重抗發炎效果。

然而，最近關於rosiglitazone和pioglitazone的大型臨床研究中<sup>5,30</sup>，卻意外發現了TZD會增加第2型糖尿病婦女的週邊骨折機率；此外，在2007年六月NEJM的一篇meta-analysis中<sup>31</sup>，學者歸納出使用rosiglitazone會顯著增加心肌梗塞發生率，且因心血管疾病死亡的比例有上升趨勢；隨即另一學者在七月份的NEJM中<sup>32</sup>，根據一設計完善的臨床研究RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) study加以駁斥。目前，雖缺乏足夠的實證醫學根據做出最後定論，但也提醒了臨床醫師在使用TZD這類藥物時，必須謹慎考慮的一些潛在副作用。

從實証醫學的角度，我們不能否認，不管是rosiglitazone或pioglitazone的藥理作用，的確都兼顧了新陳代謝與發炎作用兩者之間的協調，讓我們得以一窺長期低度發炎導致慢性文明病的奧秘，不僅展現了藥物治療糖尿病的新契機，也帶來了從基本致病機轉著手延緩與預防糖尿病慢性併發症的一線曙光！

## 參考文獻

- Nathan DM. Finding new treatments for diabetes--how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 2007; 356: 437-40.
- 王治元，張天鈞。胰島素增敏藥物thiazolidinedione治療第2型糖尿病之實證醫學證據。內科學誌。2007; 18: 11-9.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
- Brown JD, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. *Circulation* 2007; 115: 518-33.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
- Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45: 1169-96.
- Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14304-7.
- Blackburn GL. Pasteur's Quadrant and malnutrition. *Nature* 2001; 409: 397-401.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
- Sun L, Nicholson AC, Hajjar DP, Gotto AM, Jr., Han J. Adipogenic differentiating agents regulate expression of fatty acid binding protein and CD36 in the J744 macrophage cell line. *J Lipid Res* 2003; 44: 1877-86.
- Bouloumie A, Sengenès C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes* 2001; 50: 2080-6.
- Charriere G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-5.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
- Liu G, Rondinone CM. JNK: bridging the insulin signaling and inflammatory pathway. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 979-87.
- Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk  $\beta$ . *Science* 2001; 293: 1673-7.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B. *Nat Med* 2005; 11: 183-90.
- Casellini CM, Barlow PM, Rice AL, et al. A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C- $\beta$  inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 896-902.
- Kelly DJ, Buck D, Cox A, Zhang Y, Gilbert RE. Effects of protein kinase C- $\beta$  inhibition on glomerular endothelial cells in advanced experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007. (In press)

22. Williams ME. New potential agents in treating diabetic kidney disease: the fourth act. *Drugs* 2006; 66: 2287-98.
23. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPAR  $\gamma$ . *Cell* 2005; 123: 993-9.
24. Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors and cardiovascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1037-43.
25. Iglesias P, Diez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 613-21.
26. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006; 70: 1223-33.
27. Semenkovich CF. TZDs and diabetes: testing the waters. *Nat Med* 2005; 11: 822-4.
28. Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J, et al. PPAR- $\gamma$  agonist protects podocytes from injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1232-9.
29. Ohga S, Shikata K, Yozai K, et al. Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF- $\kappa$ B activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1141-50.
30. Hampton T. Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA* 2007; 297: 1645.
31. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
32. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.

## Role of PPAR $\gamma$ for Immuno-Metabolic Influences and Impacts on Diabetic Nephropathy

Wei-Wen Hung, Shyi-Jang Shin<sup>1</sup>, and Jer-Ming Chang

*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital;*

*<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism,*

*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital*

As an antidiabetic agent introduced in 1997, PPAR  $\gamma$  agonist, or thiazolidinediones (TZD), has received much attention not only in clinical research but also in basic study about its mechanism behind the clinical effects. Evidence from clinical study of TZD use in type 2 diabetes with microalbuminuria had proved that TZD treatment significantly reduced urine albumin excretion (UAE). In this article, we intended to discuss the basic pathophysiology of diabetes from an immuno-metabolic viewpoint in the beginning. Then we tried to analyze the impacts on immuno-metabolic systems with regards to TZD treatment, and describe in detail about its insulin-sensitizing and anti-inflammatory effects. Finally, we went on to explore the actions of TZD on the reduction of UAE and attenuation of renal injury. As diabetic nephropathy being the leading cause of end-stage renal disease worldwide, the exploration of PPAR  $\gamma$  would be promising for the development of drugs to delay or prevent diabetic nephropathy. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 121-127)