

การใช้ยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มไทอะโซลิดิไดโอน

Thiazolidinediones: glucose-lowering drugs

สมลักษณ์ จิงสมาน
Somlak Chuengsamarn

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทคัดย่อ

ยา Thiazolidinediones เป็นยากกลุ่ม insulin sensitizers ที่ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลโดยการเพิ่มการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน ทำให้ระดับฮอร์โมนอินซูลินลดลง จึงรักษาภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ นอกจากผลการลดระดับน้ำตาลแล้ว ยา Thiazolidinediones ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมหลายอย่างในร่างกาย เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ผ่าน PPAR- γ ซึ่งเป็น nuclear receptor ที่มีผลต่อการควบคุมการทำงานของยีนต่างๆ หลายชนิด ขึ้นกับเนื้อเยื่อชนิดใดมี PPAR- γ receptor มาก พบว่าเนื้อเยื่อไขมัน มี PPAR- γ receptor มากที่สุด และยังพบได้ในเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น เซลล์ตับอ่อน ผนังหลอดเลือด และเม็ดเลือด ดังนั้นยา Thiazolidinediones จึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเซลล์ไขมัน ระดับไขมัน และฮอร์โมนต่างๆ ที่หลั่งมาจากเซลล์ไขมัน โดย Thiazolidinediones เป็นเพียงยาลดระดับน้ำตาลในเลือดเพียงกลุ่มเดียวที่มีผลลดภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการรวบรวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ต่างๆ ของยา Thiazolidinediones และผลการเปลี่ยนแปลงต่อระดับน้ำตาล รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมต่างๆ ที่มีหลักฐานการศึกษาในคน

คำสำคัญ: ไทอะโซลิดิไดโอน / ภาวะดื้อต่ออินซูลิน / การรักษา

ABSTRACT

Thiazolidinediones are glucose-lowering drugs in the group of insulin sensitizers. Their mechanism of action is an increase insulin sensitivity, which had to reduce of high level of insulin in patients with insulin-resistant type 2 diabetes. Addition to lower blood sugar level, thiazolidinediones also affect many human metabolism because these drugs are selective ligands of the nuclear transcription factor peroxisome-proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ), a nuclear receptor which regulate gene transcription and expression in cells and tissues, like adipose tissues, pancreatic beta cells, vascular endothelium and macrophage. Therefore, they have effect on non-glycemic controls such as differentiation of adipose tissues, lowering of triglyceride and secreting of adipokines. Nowadays, thiazolidinediones are the only oral hypoglycemic drugs, which are reducing of risk of event of coronary heart disease. The purpose of this article is to summarize the mechanism of action of thiazolidinediones, effects of glucose concentrations and the other effects of non-glycemic controls by evidence-base study in the human.

Keywords : Thiazolidinediones / insulin resistance / Treatment

บทนำ

กลไกการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีสาเหตุจากความผิดปกติหลัก 3 ประการ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น คือ หนึ่ง) ความสามารถในการหลั่งอินซูลินเพื่อตอบสนองต่อระดับน้ำตาลกลูโคสจากตับอ่อนลดลง สอง) มีภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินในอวัยวะต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อลาย ตับ ไชมัน เป็นต้น¹ ทำให้การนำกลูโคสไปใช้น้อยลง สาม) มีการสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้นจากตับ ดังนั้นจึงมีเขาเพื่อการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่ สามกลุ่ม คือ หนึ่ง) Insulin secretagogues มีกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน ได้แก่ยา กลุ่ม sulfonylurea repaglinide สอง) Insulin sensitizers มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลินต่ออวัยวะต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อ ไชมัน ได้แก่ยา กลุ่ม biguanide thiazolidinediones สาม) Alpha-glucosidase inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์โดยลดการดูดซึมกลูโคสจากลำไส้ ได้แก่ยา กลุ่ม voglibose acarbose

ภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) พบว่า

เป็นสาเหตุสำคัญ ในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2² มีหลักฐานการศึกษาพบว่าการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย สามารถรักษาภาวะดื้ออินซูลิน และชะลอการเกิดโรคเบาหวาน³ ภาวะดื้อต่ออินซูลินในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นแล้ว ยังมีผลต่อความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมหลายอย่าง เช่น ความผิดปกติของไขมัน การแข็งตัวของเลือด การละลายตัวของลิ้มเลือด และความดันโลหิตสูง ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะดื้ออินซูลิน ควรเลือกใช้ยา กลุ่ม insulin sensitizer เพื่อเพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ซึ่งยา thiazolidinediones เป็นยา กลุ่ม insulin sensitizers ที่มีผลนอกจากการลดระดับน้ำตาลแล้วยังมีผลต่อการรักษาภาวะผิดปกติต่างๆ ทางเมตาบอลิซึม ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะดื้ออินซูลินดังกล่าวข้างต้นด้วย ดังนั้นบทความนี้จะรวบรวมข้อมูลของยา thiazolidinediones ทั้งในแง่การลดระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผลทางเมตาบอลิซึมอื่นๆ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของยา

ชนิดของยาและโครงสร้างของยา ยาในกลุ่ม thiazolidinediones ตัวแรกที่ค้นพบ คือ ciglitazone ใน ค.ศ.1982 โดยพบว่าสามารถลดภาวะคือต่อการ ออกฤทธิ์ของอินซูลินในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคอ้วน และสัตว์ทดลองที่เป็นโรคเบาหวาน⁴ หลังจากนั้น ได้มีการศึกษาพัฒนาขากลุ่มนี้ขึ้นมาอย่างต่อเนื่อง คือ ยา troglitazone rosiglitazone และ pioglitazone ตามลำดับ ยา troglitazone ในระยะแรกเป็นยาที่มีการศึกษาในคนมากที่สุด ทั้งผลด้านการลดระดับ น้ำตาลและเมตะบอลิซึมอื่นๆ หลังจากนั้นมีการนำมาใช้ ในท้องตลาดพบว่า มีผลข้างเคียงด้านตับวายสูง และมีการเสียชีวิตจากการใช้ยา ดังนั้นยาดังนี้จึงถูก ยกเลิกการใช้ในท้องตลาด ในขณะที่ยังมีขากลุ่มนี้ อีก 2 ชนิด คือ rosiglitazone และ pioglitazone ที่ยัง ใช้ในท้องตลาดเนื่องจากอุบัติการณ์ การเกิดตับวาย ต่ำมากในขนาดการรักษา ขากลุ่มยามีส่วนประกอบ ของ alpha-tocopherol ทำให้มีผลยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation⁵⁻⁶

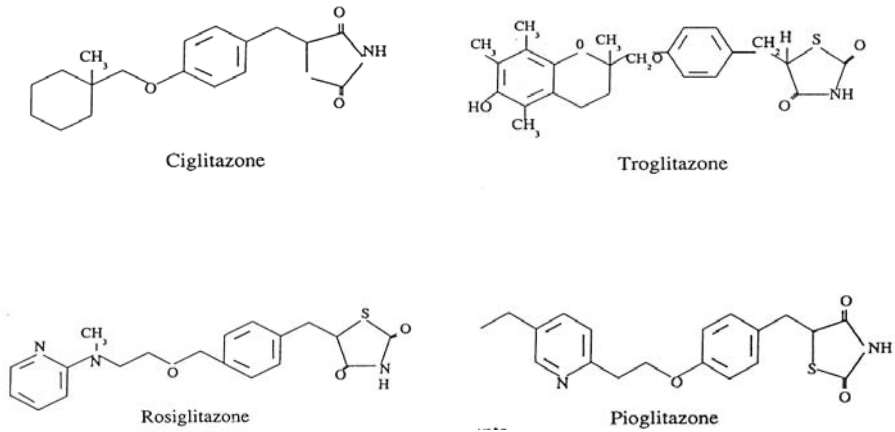
กลไกการออกฤทธิ์ของ Thiazolidinediones จากข้อมูลปัจจุบันพบว่า thiazolidinediones ออกฤทธิ์ผ่านกลไกสำคัญหลายอย่าง แต่กลไกสำคัญ หลักคือ การจับกับ nuclear transcriptor factor⁷ ที่ เรียกว่า PPAR (peroxisome-proliferator-activated receptors) ซึ่งเป็น nuclear-receptor และควบคุม

การทำงานโดยการแสดงออกของยีน โดยการจับกับ ligand binding⁸⁻⁹ PPAR ประกอบด้วย 3 subtype คือ PPAR- α PPAR- γ และ PPAR- δ ซึ่งแต่ละ subtype จะพบในเนื้อเยื่อเนื้อเยื่อและอวัยวะแตกต่างกัน thiazolidinedione จะจับกับ PPAR- γ เป็นหลัก ซึ่งพบ มากที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อ และตับ โดยพบที่ เนื้อเยื่อไขมันมากกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ

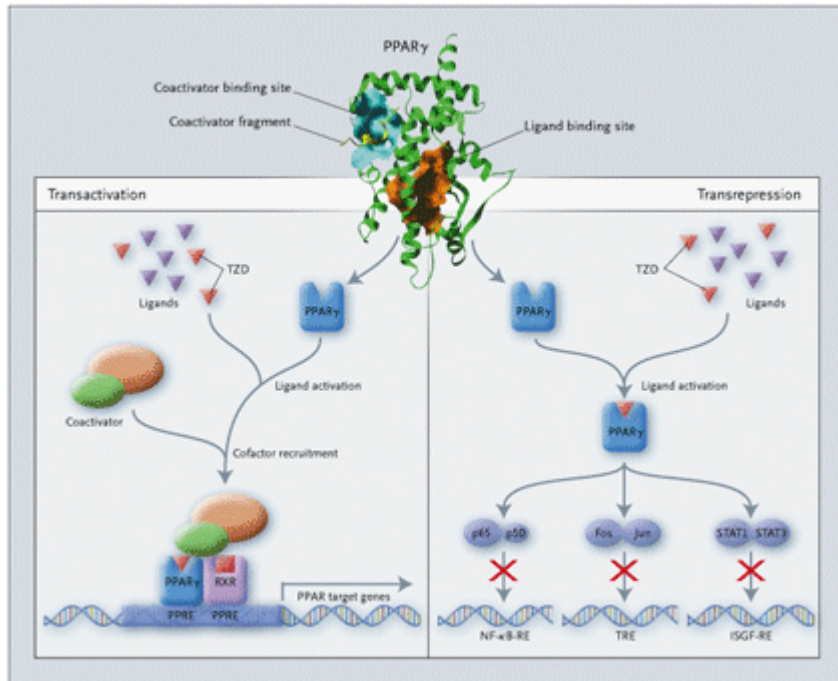
กลไกการทำงานของ PPARs ที่ควบคุมโดย ยีนอธิบายผ่านกลไก 2 ชนิด (ดังแสดงในภาพที่ 2)

1. กระบวนการ Transactivation เป็นการ กระตุ้นการทำงานของ DNA โดยกระตุ้นผ่าน retinoid x receptor (RXR)¹⁰ กระบวนการนี้เริ่มจากการ กระตุ้น PPAR- γ โดย thiazolidinedione จับกับ ligand binding site ของ PPAR- γ โดยอาศัยการทำงาน ของ co-activator ด้วย covalent bond หลังจากนั้น จะจับกับ RXR ด้วยพันธะ heterodimer ซึ่งจะมีการ กระตุ้นการทำงานของส่วน promoter region เรียกว่า PPAR response elements (PPRE) ทำให้มีการกระตุ้น การทำงานของ DNA โดยขบวนการ transcription และมีการผลิต โปรตีนต่างๆ เพื่อควบคุมผลทาง ชีวิตภาพ

2. กระบวนการ Transrepression¹¹ โดยที่ thiazolidinediones จับกับ ligand binding site ของ PPAR- γ แล้วมีผลลดการแสดงออกของยีนต่างๆ ทำให้หยุดการทำงานของ pathways ต่างๆ เช่น



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของ Thiazolidinediones (insulin – sensitizing agents)



รูปที่ 2 แสดงถึงกลไกทางโมเลกุลในการควบคุมการทำงานของ thiazolidinediones ผ่าน PPAR- γ

nuclear factor – KB (NF-KB) STAT และ Fos-Jun signal pathway ซึ่งผลดังกล่าวข้างต้นจะลดปฏิกิริยาการเกิดกระบวนการอักเสบต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย

ดังนั้นโดยสรุปกลไกการออกฤทธิ์ของ Thiazolidinediones อธิบายผ่านกลไกสำคัญดังต่อไปนี้

1. thiazolidinediones เมื่อจับกับ PPAR- γ มีผลให้ transcriptional activity ของ insulin-responsive genes เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลในการควบคุมการนำกลูโคสไปใช้ โดยอาศัยอินซูลินของเนื้อเยื่อต่างๆ การเจริญของเซลล์ไขมันและกระบวนการเมตะบอลิซึมของไขมัน ซึ่งตัวรับเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมภาวะสมดุลของไขมัน การเจริญของเซลล์ไขมัน และการออกฤทธิ์ของอินซูลิน¹²⁻¹³

2. thiazolidinediones จับกับตำแหน่งที่ทับกันกับ insulin response sequences (InsRE) ทำให้เกิดการแสดงออกของยีน ที่ควบคุมการสร้างตัวนำพาพากลูโคสเข้าเซลล์ (GLUT) ได้แก่ GLUT1 และ GLUT4¹⁴⁻¹⁵

3. thiazolidinediones ลดการแสดงออกของยีนที่สร้าง TNF- α ของเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งจะมีผลทำให้การแสดงออกของ GLUT4 ของเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้นทำให้การนำกลูโคสไปใช้โดยผ่านทางอินซูลินเพิ่มมากขึ้น¹⁶

4. thiazolidinediones ลดการแสดงออกของ ob gene¹⁷ ซึ่งเป็นตัวควบคุมการอยากอาหาร น้ำหนักตัว และสมดุลของพลังงานมีผลให้การแสดงออกของ leptin ลดลง

Thiazolidinediones เป็นยาในกลุ่ม insulin sensitizers ที่มีกลไกการทำงานผ่าน PPAR- γ ซึ่งพบมากในเซลล์ไขมันและผลการทำงานของ PPAR- γ มีผลทั้งต่อการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไขมันและเซลล์อื่นๆ ของร่างกายด้วย ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของ thiazolidinediones จึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเมตะบอลิซึมหลายอย่าง นอกจากผลต่อระดับน้ำตาล และไขมัน ดังต่อไปนี้

1. ผลต่อการเพิ่มการทำงานของอินซูลิน และลดระดับของอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน

มีหลักฐานจากหลายๆ การศึกษาแสดงถึงผลของ thiazolidinedione ในการลดระดับน้ำตาลทั้งในระหว่างอาหารและหลังมื้ออาหาร รวมทั้งลดระดับ free fatty acids จึงมีผลทำให้การทำงานของอินซูลินดีขึ้น และระดับของอินซูลินลดลง^{18 - 21} ซึ่งผลการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีหลักฐานแสดงในมนุษย์ จากผลการศึกษาของยากลุ่ม thiazolidinediones (troglitazone rosiglitazone และ pioglitazone) พบว่าสามารถเพิ่มการตอบสนองของอินซูลินในการนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์^{18, 20, 22 - 24} ผลของ thiazolidinediones พบว่ามีผลเด่นในการเพิ่มการทำงานของอินซูลินที่เซลล์ไขมัน โดยยับยั้งการสร้าง free fatty acids และยังมีผลลดการสร้างน้ำตาลจากเซลล์ตับด้วย ผลดังกล่าวจึงทำให้ระดับน้ำตาลและอินซูลินที่เพิ่มขึ้นในภาวะดื้อต่ออินซูลินลดลง²⁰ แต่ผลการเปลี่ยนแปลงต่อเซลล์ไขมันของ thiazolidinedione พบว่าทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและมีการเพิ่มไขมันในชั้นใต้ผิวหนังแทน²⁵⁻²⁶

2. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนจากเซลล์ไขมัน

การทำงานของ PPAR- γ ยีน มีผลต่อการควบคุมการทำงาน และผลิตฮอร์โมนจากเซลล์ไขมัน ซึ่งฮอร์โมนที่หลังจากเซลล์ไขมันมีหลายชนิดรวมเรียกว่า "adipokines" ตัวอย่างของฮอร์โมนชนิดต่างๆ ที่สร้างจากเซลล์ไขมัน เช่น adiponectin²⁷⁻²⁸ tumor necrosis factor α ²⁹ resistin³⁰ และเอนไซม์ II β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 ซึ่งสามารถผลิตฮอร์โมน cortisol จากเซลล์ไขมันได้ ฮอร์โมนที่ผลิตจากเซลล์ไขมันเหล่านี้มีผลต่อภาวะดื้อต่ออินซูลินทุกตัวยกเว้น adiponectin ซึ่งมีฤทธิ์ตรงข้ามโดยเพิ่มความไวต่อการทำงานของอินซูลิน ฮอร์โมน adiponectin พบว่ามีหลักฐานการศึกษาในหนูแสดงถึงผลการเพิ่มการทำงานของอินซูลิน และผลต่อการป้องกันภาวะหลอดเลือดแข็งตัว^{27 - 28} มีการศึกษาที่

แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมน adiponectin ที่ต่ำลงในกลุ่มที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน เช่น โรคอ้วน เบาหวานชนิดที่ 2^{31 - 36} และกลุ่ม lipodystrophy^{37 - 40} นอกจากนั้นยังมีหลักฐานแสดงถึงผลของยา thiazolidinedione ต่อการรักษาภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยพบว่ามีการเพิ่มระดับฮอร์โมน adiponectin สูงขึ้น^{21, 33 - 35, 39, 41}

โดยสรุปกลไกการออกฤทธิ์ของยา Thiazolidinediones ในคนมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ดังแสดงในภาพที่ 3)

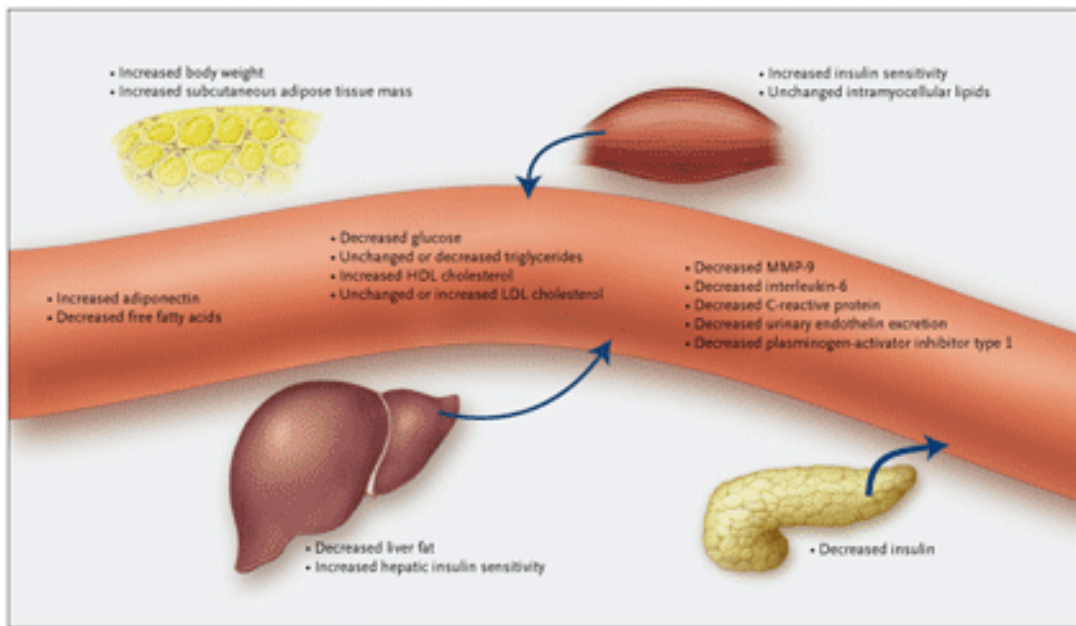
1. ผลต่อเซลล์ไขมัน โดยออกฤทธิ์ควบคุม PPAR- γ ยีน ที่เซลล์ไขมันเป็นหลัก ทำให้มีผลต่อการเพิ่มจำนวน และเปลี่ยนแปลงเซลล์ไขมันทำให้ระดับ free fatty acids ลดลง และเพิ่มเซลล์ไขมันใต้ผิวหนังทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น นอกจากนั้นยังมีผลเพิ่มการผลิตฮอร์โมน adiponectin ทำให้การทำงานของอินซูลินดีขึ้น และระดับอินซูลินลดลงด้วย

2. ผลต่อเซลล์ตับ จากผลของการลดระดับ free fatty acid และการเพิ่มระดับฮอร์โมน adiponectin ทำให้เพิ่มการตอบสนองของอินซูลินต่อเซลล์ตับ และลดปริมาณไขมันในตับ ผลดังกล่าวทำให้ตับลดการผลิตน้ำตาลและลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด

3. ผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อ โดยมีการลดระดับไขมันในเซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้เพิ่มการทำงานของอินซูลินต่อเซลล์กล้ามเนื้อ โดยการนำน้ำตาลไปใช้งาน ทำให้ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดลดลง

4. ผลต่อเซลล์ตับอ่อน จากผลการทำงานของอินซูลินดีขึ้น ทำให้ระดับน้ำตาลลดลงจึงทำให้ตับอ่อนผลิตอินซูลินลดลง ซึ่งจะช่วยเหลือการเสื่อมสภาพการทำงานของตับอ่อน

ผลจากกลไกการออกฤทธิ์ของ Thiazolidinediones ผ่านเซลล์ต่างๆ (ดังแสดงในภาพที่ 3) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมต่างๆ ในคน ดังต่อไปนี้



รูปที่ 3 แสดงถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ Thiazolidinediones ผ่านเซลล์ต่างๆ ของร่างกายและผลการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมต่างๆ ในคน จากการศึกษาของ Thiazolidinediones (N Eng J Med 2004; 351:1111)

1. การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาล และไขมันผ่านทางเซลล์ตับ และกล้ามเนื้อที่มีผลทำให้ระดับน้ำตาลลดลง ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางไขมัน พบว่าระดับ triglycerides ลดลง และเพิ่มขึ้น และ LDL ไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้น

2. การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนและ free fatty acids ผ่านทางเซลล์ไขมันพบว่าระดับฮอร์โมน adiponectin และ free fatty acids ลดลง

3. การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีชี้วัดถึงความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดและหัวใจขาดเลือดพบว่าระดับสารต่างๆ เหล่านี้ลดลง เช่น MMP-9 interleukin-6 C-reactive protein urinary endothelium excretion plasminogen-activator inhibitor type 1

ประสิทธิภาพของ Thiazolidinediones ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ต่อการลดระดับน้ำตาลและการเปลี่ยนแปลงไขมัน

ยา Thiazolidinediones ที่มีการศึกษาในผู้ป่วย

เบาหวานชนิดที่ 2 ปัจจุบันมี 2 ชนิด คือ rosiglitazone และ pioglitazone ซึ่งผลของยากลุ่มนี้นอกจากลดระดับน้ำตาลแล้วยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันดังต่อไปนี้

1. ผลต่อการลดระดับน้ำตาล

ยา thiazolidinediones ทั้งสองชนิดสามารถใช้ลดระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยให้รับประทานเพียงอย่างเดียว หรือ ให้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลชนิดอื่น เช่น sulfonylureas หรือ metformin นอกจากนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยังยอมรับให้ใช้ยานี้ร่วมกับยาฉีดอินซูลินได้แต่ต้องติดตามภาวะหัวใจวายที่อาจพบได้เพิ่มขึ้นจากการใช้ยานี้

มีการศึกษาแบบ Placebo-controlled หลายการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพการลด ระดับระดับน้ำตาลและ HbA1c ได้โดยเฉลี่ย 1.0-1.5% ทั้งในกรณีที่ใช้เป็นยาชนิดเดียวหรือร่วมกับยาชนิดอื่น ดังแสดงในตารางที่ 1 ดังนั้น ยา thiazolidinediones ถือว่ามี

ตารางที่ 1 แสดงถึงประสิทธิภาพของยา Rosiglitazone (8 มก.) และ Pioglitazone (30 ถึง 45 มก.) ในการลดระดับน้ำตาลและ HbA1C ในกรณีใช้เป็นยาชนิดเดี่ยวหรือร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลชนิดอื่น (N Eng J Med 2004; 351:1112)

Type of therapy	Study	No. of Patients	Duration of study Wk	Decrease in Glycosylated Hemoglobin %	Weight Gain* kg
Pioglitazone					
Monotherapy	Aronoff et al. ⁽⁴⁶⁾	155	26	1.6	4.1
	Scherbaum and Göke ⁽⁴⁷⁾	162	26	0.7	1.9
	Rosenblatt et al. ⁽⁴⁸⁾	197	26	1.4	3.2
Combination therapy					
Metformin	Einhorn et al. ⁽⁴⁹⁾	328	16	0.8	2.3
Sulfonylurea	Kipnes et al. ⁽⁵⁰⁾	376	16	1.3	3.7
Insulin	Rosenstock et al. ⁽⁵¹⁾	358	16	1.0	3.7
Rosiglitazone					
Monotherapy	Lebovitz et al ⁽⁵²⁾	327	26	1.5	4.5
combination therapy					
Metformin	Fonseca et al. ⁽⁵³⁾	22	26	1.2	3.1
	Gomez-Perez et al. ⁽⁵⁴⁾	70	26	1.5	3.3
Sulfonylurea	Vongthavaravat et al. ⁽⁵⁵⁾	348	26	1.2	-
Insulin	Raskin et al. ⁽⁵⁶⁾	207	26	1.3	4.4

ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลได้ปานกลาง โดยพบว่าประสิทธิภาพดีกว่ายาในกลุ่ม neteglimide และ α -glucosidase inhibitors แต่ยังมีประสิทธิภาพด้อยกว่ายาในกลุ่ม glimepiride ขนาด 4 ถึง 6 มก. glibenclamide ขนาด 10 ถึง 15 มก. metformin ขนาด 2 ถึง 2.5 กรัม ⁴²⁻⁴⁴ อย่างไรก็ตามขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา rosiglitazone หรือ pioglitazone เทียบกับยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่น ในกรณีที่ใช้เป็นยาลดระดับน้ำตาลชนิดเดี่ยว ยกเว้นการศึกษาของ ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษา โดยการศึกษานี้จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลของยาชนิดต่างๆ กรณีใช้ยาเพียงชนิดเดียวในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 3 ชนิด คือ rosiglitazone glyburide และ metformin ⁴⁵

2. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงไขมัน

ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาใดที่เปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันระหว่าง pioglitazone และ rosiglitazone แต่มีข้อมูลจากหลายๆ การศึกษา ที่แสดงถึงผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันจากการใช้ยา thiazolidinediones ทั้ง 2 ชนิด ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (ดังแสดงในภาพที่ 4) การเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL ของยา pioglitazone เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว หรือร่วมกับยาชนิดอื่น พบว่าไม่ทำให้ระดับ LDL เพิ่มขึ้น ในขณะที่ยา rosiglitazone เพิ่มระดับ LDL ประมาณ 8 ถึง 16 เปอร์เซ็นต์ ส่วนการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL พบว่า ยา thiazolidinediones ทั้ง 2 ชนิด เพิ่มระดับ HDL ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ การเปลี่ยนแปลงระดับ triglycerides หลังจากใช้ยา thiazolidinediones พบว่ามีค่าความแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษา แต่โดยเฉลี่ยแล้วพบว่า pioglitazone ลดระดับ triglycerides ได้

มากกว่า rosiglitazone ผลของความแตกต่างต่อการเปลี่ยนแปลงไขมันระหว่าง pioglitazone และ rosiglitazone อาจอธิบายจากกลไกการออกฤทธิ์ของ pioglitazone ซึ่งมีผลต่อการกระตุ้นจับกับ PPAR- α บางส่วน นอกจากผลต่อ PPAR- γ ส่วน rosiglitazone จะมีผลกระตุ้นต่อ PPAR- γ อย่างเดียว⁵⁷

ประสิทธิภาพของ thiazolidinediones ในการรักษาภาวะอื่นๆ ที่เกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน

กลไกการออกฤทธิ์ของ thiazolidinediones ผ่าน PPAR- γ มีผลต่อเมตาบอลิซึมต่างๆ มากมาย ดังนั้นยาจึงมีผลต่อการรักษาภาวะดื้อต่ออินซูลินจากภาวะอื่นๆ นอกจากการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เช่น non alcoholic fatty liver disease⁵⁸ polycystic ovary syndrome⁵⁹ และ lipodystrophies⁶⁰

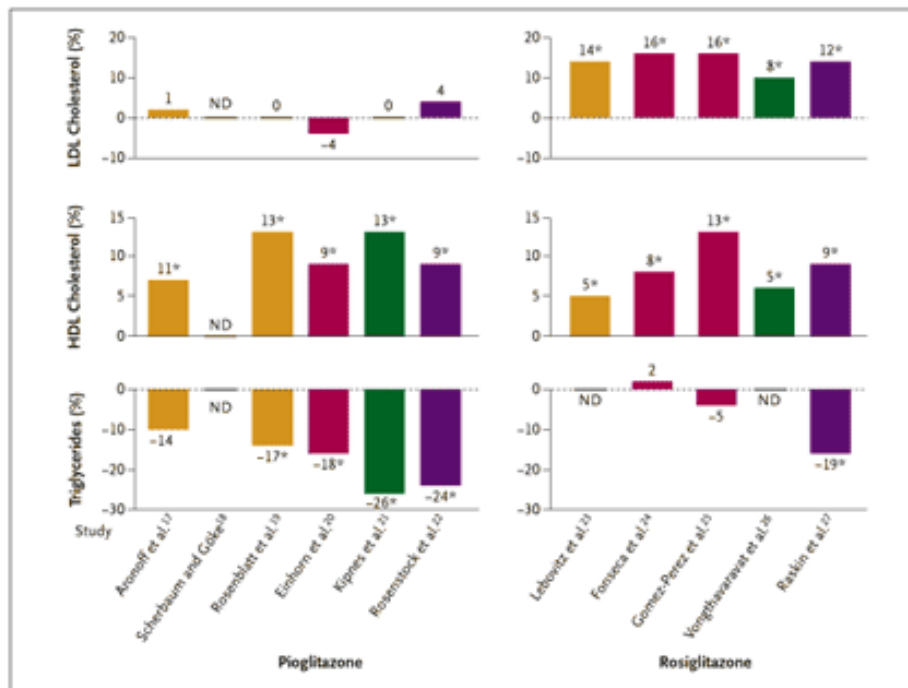
1. ผลต่อภาวะ non alcoholic fatty liver disease

มีหลักฐานแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กับภาวะ non alcoholic fatty

liver disease เนื่องจากปริมาณไขมันที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ตับทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทั้งโครงสร้างของเซลล์ตับ ตั้งแต่ระยะเบื้องต้นที่เรียกว่า hepatic steatosis จนถึงระยะท้ายๆ ที่เรียกว่า cirrhosis และมีผลทำให้ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นด้วย⁵⁸ การเกิด hepatic steatosis พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่อการตอบสนองของอินซูลินของเซลล์ตับ ทำให้มีความต้องการอินซูลินเพิ่มขึ้น⁶¹⁻⁶²

มีการศึกษาในคนหลายๆการศึกษาถึงผลของ thiazolidinediones ทั้ง pioglitazone และ rosiglitazone ในการรักษาภาวะ non alcoholic fatty liver disease ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ lipodystrophy จากการให้ยาด้านไวรัส พบว่าสามารถลดปริมาณไขมันในเซลล์ตับและลดระดับเอนไซม์ตับที่สูงลงได้ รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเซลล์ตับดีขึ้น^{25, 63-68}

2. ผลต่อภาวะ polycystic ovary syndrome ภาวะ polycystic ovary syndrome พบประมาณ 4% ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ส่วนพยาธิกำเนิด



ภาพที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของ pioglitazone (30-45 มก.) และ rosiglitazone (8 มก.) ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันชนิดต่างๆ ในแต่ละการศึกษา(N Eng J Med 2004; 351:1113)

โรคยังไม่ทราบแน่ชัด⁶⁹ แต่พบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน⁷⁰ ดังนั้นจึงมีสมมุติฐานของโรคว่าระดับอินซูลินที่เพิ่มขึ้นจากภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เกิดภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนเกิน ทำให้มีอาการและอาการแสดงของภาวะดื้อต่ออินซูลิน และฮอร์โมนแอนโดรเจนเกินในผู้ป่วยที่มีภาวะ polycystic ovary syndrome^{59, 71} นอกจากนี้ยังมีหลักฐานการใช้ยาที่มีผลต่อการลดระดับอินซูลินและน้ำหนักตัว เช่น metformin diazoxide หรือ somatostatin analogues จะลดระดับฮอร์โมนแอนโดรเจน และภาวะดื้อต่ออินซูลิน⁷² ยาในกลุ่ม thiazolidinediones พบว่า troglitazone ซึ่งปัจจุบันถูกยกเลิกการใช้ไปแล้วนั้น มีการศึกษา placebo-controlled ขนาดใหญ่ใช้ผู้ป่วยหญิงจำนวน 410 คน พบว่าผลของยา troglitazone สามารถเพิ่มการตกไข่ ลดภาวะ hirsutism ลดระดับฮอร์โมนแอนโดรเจน และลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน⁷³ ส่วนการศึกษาผลของยา rosiglitazone ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ placebo-controlled แต่ขนาดเล็ก ใช้จำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าพบว่าการใช้ยา clomiphene ร่วมกับ rosiglitazone จะเพิ่มการตกไข่ได้ดีกว่าการใช้ยาชนิดเดียว⁷⁴ สำหรับข้อมูลการใช้ยา thiazolidinediones ในผู้ป่วยท้องที่มีภาวะ polycystic ovary syndrome ยังไม่ปลอดภัยเนื่องจากมีหลักฐานของยาต่อผลการเจริญเติบโตของทารก ดังนั้นการใช้ยา metformin ในคนท้องที่มีภาวะนี้จะไม่ปลอดภัยกว่า ส่วนการใช้ยา thiazolidinediones รักษาภาวะ polycystic ovary syndrome ที่ไม่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินและความผิดปกติของระดับน้ำตาล ยังไม่มีข้อตกลงเบื้องต้นในการใช้สำหรับกรณีนี้

3.ผลต่อภาวะ lipodystrophies

ภาวะ lipodystrophies จากการใช้ยาด้านไวรัส รักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยสุด โดยพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ใช้ยาด้านไวรัสขนาดสูง หลังจากใช้ยาประมาณ 12 ถึง 18 เดือน จะเกิดภาวะนี้ ดังนั้น จากกลไกการออกฤทธิ์ของ thiazolidinediones ที่เพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

และไขมันใต้ผิวหนัง จึงน่าจะเป็นยาที่นำมาใช้รักษาภาวะนี้ได้ดี แต่การศึกษาผลของยา thiazolidinediones ในภาวะนี้ ขณะนี้ยังมีการศึกษาน้อย มีการศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone และ troglitazone 2 ชนิดเท่านั้น โดยการศึกษาแรกเป็นแบบ placebo-controlled โดยศึกษาผลของยา rosiglitazone ขนาด 8 มก. ในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าไม่มีผลต่อการเพิ่มไขมันใต้ผิวหนังและน้ำหนัก⁶⁶ การศึกษาที่สองเป็นการศึกษาผลของยา troglitazone ในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้เช่นกันเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มปริมาณไขมันใต้ผิวหนังเล็กน้อยประมาณ 2.4 เปอร์เซ็นต์⁷⁵

ประสิทธิภาพของ thiazolidinediones ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าดัชนีชี้วัดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด

สาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเป็นส่วนใหญ่⁷⁶ การศึกษาจาก UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวดจะลดภาวะแทรกซ้อนทาง microvascular ได้ ส่วนการลดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดพบในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin เท่านั้น⁷⁷⁻⁷⁸ ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลของยาลดระดับน้ำตาลตัวโดยยกเว้น thiazolidinediones ที่ลดค่าดัชนีชี้วัดความเสี่ยงต่อภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด ดังนั้นยา thiazolidinediones พบว่ามีการศึกษาถึงผลการลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและความดันโลหิต

ผลของ thiazolidinediones ในการลด HbA1c ทุก 1 เปอร์เซ็นต์ จะมีผลเพิ่มน้ำหนักตัว 2 ถึง 3 กก. ทั้งในกรณีที่ใช้เป็นยารักษาชนิดเดียวหรือร่วมกับยาฉีดอินซูลิน⁷⁹⁻⁸² ผลจากการเพิ่มน้ำหนักตัวเนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของไขมันชั้นใต้

ผิวหนังหรือการบวม น้ำที่เพิ่มขึ้นส่วนผลของยาต่อระดับความดันโลหิตพบว่าไม่มีเปลี่ยนแปลง⁸³

2. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสารเมตะบอลิซึมต่างๆที่มีผลต่อความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด

ยา thiazolidinediones ทั้ง 2 ตัว พบว่าลดปัจจัยเสี่ยงทางไขมันต่อโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด โดยลดระดับ TG และเพิ่มระดับ HDL นอกจากนี้ยังเพิ่มระดับ adiponectin ในผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน^{31, 84} ส่วนผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสารเมตะบอลิซึมอื่นๆ ที่มีผลต่อความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด ยังพบว่ามีการศึกษาน้อย เช่น การศึกษาแบบ placebo-controlled โดยใช้ยา rosiglitazone ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าสามารถลดอัตราส่วนของค่า urinary albumin ต่อ creatinine ได้⁸⁵ อีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาแบบ placebo-controlled โดยใช้ยา rosiglitazone ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ lipodystrophy จากการให้ยาต้านไวรัสขนาดสูงพบว่าสามารถลดระดับ PAI-1(Plasminogen-activator inhibitor type 1) ได้⁸⁶ นอกจากนี้ยังมีรายงานอื่นๆ ถึงผลของยา rosiglitazone ต่อการลดค่าดัชนีชี้วัดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดที่สำคัญ เช่น การลดระดับของ MMP-9 (Matrix metalloproteinase 9) C-reactive protein และ interleukin-6⁸⁷⁻⁸⁸

3. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหลอดเลือด

มีการศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled 2 การศึกษาที่ศึกษาผลของยา troglitazone ต่อการทำงานของหลอดเลือด โดยการศึกษาแรกพบว่าใช้ยา troglitazone ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินและอ้วนเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ไม่พบว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลง ของการทำงานของหลอดเลือด²⁴ ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าสามารถช่วยเพิ่มการขยายตัว และปริมาณเลือดของหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในระยะต้น⁸⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ placebo-controlled ของยา

rosiglitazone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าสามารถลดความหนาตัวของหลอดเลือดแดงคาโรติดได้⁹⁰ ส่วนผลของยา thiazolidinediones ต่อการลดความเสี่ยง ต่อการเกิดภาวะต่างๆ ของโรคหลอดเลือดหัวใจ ยังต้องรอผลการศึกษานขนาดใหญ่ (Two studies the Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events and the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes Trial) ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษารอผลของทั้งยา pioglitazone และ rosiglitazone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ต่อการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะต่างๆ ของโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด⁹¹

ขนาดของยาและการใช้ยากลับ Thiazolidinediones

Rosiglitazone มีขนาด 2 4 8 มก. ขนาดที่ให้ 2-8 มก. ต่อวัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

Pioglitazone มีขนาด 15 และ 30 มก. ขนาดที่ให้ 15-30 มก.ต่อวัน ให้วันละครั้ง

ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ ใช้เวลาประมาณ 1-4 สัปดาห์ ถึงจะเริ่มมีผลในการลดระดับน้ำตาลและอินซูลิน การตอบสนองสูงสุดมักจะเกิดหลังใช้ยาไปแล้วประมาณ 6-8 สัปดาห์

ข้อควรระวังและผลข้างเคียงจากการใช้ Thiazolidinediones

1. น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ภาวะคั่งน้ำและภาวะโลหิตจาง

ผลน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยาเป็นผลจากภาวะน้ำคั่งจากปริมาตรสารน้ำในร่างกายที่เพิ่มขึ้น ทำให้เนื้อเยื่อต่างๆ บวม น้ำ พบได้ 4 ถึง 6 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ใช้ยาเมื่อเทียบกับ 1 ถึง 2 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มควบคุมหรือใช้ยาลดน้ำตาลชนิดอื่น การใช้ยา thiazolidinediones ร่วมกับยาลดอินซูลิน พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจวายได้ 2.5 เท่า เมื่อเทียบกับใช้ยาอินซูลินอย่างเดียว

อาจเป็นผลจากภาวะบวมน้ำที่เพิ่มมากขึ้น ดังนั้น การใช้ thiazolidinediones ร่วมกับยาฉีดอินซูลินต้องระวังกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะหัวใจวายด้วย นอกจากนี้ยานี้ยังมีผลลดระดับ hemoglobin และ hematocrit เพียงเล็กน้อยมักไม่มีอาการแสดงสำคัญต่อภาวะซีด⁸³

2.ภาวะตับอักเสบ

การศึกษาแบบ placebo-blind จำนวน 13 การศึกษาได้แสดงถึงผลของยา thiazolidinediones ต่อภาวะตับอักเสบ โดยผลเอนไซม์การทำงานของตับมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ เป็นจำนวนเปอร์เซ็นต์ผู้ป่วยทั้งหมด ในจำนวนที่ได้รับยาแต่ละชนิดดังนี้ 1.91 เปอร์เซ็นต์ ในจำนวนผู้ป่วย 2,510 คน 0.26 เปอร์เซ็นต์ ในจำนวนผู้ป่วย 1,526 คน และ 0.17 เปอร์เซ็นต์ ในจำนวนผู้ป่วย 3,503 คน ที่ได้รับยา troglitazone pioglitazone และ rosiglitazone ตามลำดับ⁹² ส่วนกรณีที่มีภาวะตับอักเสบบรุนแรง โดยผลเอนไซม์การทำงานของตับมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติพบรายงานจำนวน 0.68 เปอร์เซ็นต์ ในผู้ป่วยที่ใช้ยา troglitazone แต่ยังไม่พบรายงานในผู้ป่วยที่ใช้ยา pioglitazone หรือ rosiglitazone ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจหน้าที่ของตับก่อนให้ยา และติดตามหน้าที่ของตับทุก 2 เดือนในปีแรก

3.ภาวะไตวาย

การใช้ยา thiazolidinediones ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อมลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา เนื่องจากค่าการกำจัดของ total และ unbound ของยารวมถึงค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดของยาเมตะบอไลต์ ไม่มีความสัมพันธ์กับการกำจัดของสาร creatinine และไม่พบว่ายาทำให้การทำงานของไตแย่ลงแต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาระยะยาวในการให้ยา thiazolidinediones ในผู้ป่วยไตวาย และยากลุ่มนี้ทำให้น้ำคั่ง ซึ่งเป็นข้อเสียในการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยไตวาย

สรุป

Thiazolidinediones เป็นยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ที่มีกลไกในการเพิ่มการ

ออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin sensitizers) ทำให้การทำงานของอินซูลินผ่านเนื้อเยื่อต่างๆ ดีขึ้น จึงทำให้ลดระดับน้ำตาลและอินซูลินในร่างกาย จึงสามารถรักษาภาวะคือต่ออินซูลินได้ นอกจากผลต่อการลดระดับน้ำตาลแล้ว ยังมีผลเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน และสารเมตะบอไลต์ต่างๆ ในร่างกาย ซึ่งส่งผลต่อการลดปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่การศึกษาถึงผลของยา thiazolidinediones ที่มีใช้ขณะนี้คือ pioglitazone และ rosiglitazone ต่อการลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด ยังต้องรอผลการศึกษาที่อยู่ระหว่างการศึกษาในขณะนี้

การใช้ยา thiazolidinediones เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด สามารถใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในกลุ่มอื่นได้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลให้มากขึ้น ส่วนการใช้ร่วมกับยาฉีดอินซูลิน ควรต้องระวังและติดตามใกล้ชิดเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลวมากขึ้น นอกจากนี้การใช้ยานี้ต้องระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ที่สำคัญคือ ภาวะตับอักเสบ การบวมน้ำ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และความเข้มข้นของเลือดลดลง ดังนั้น การใช้ยานี้ต้องมีการติดตามการทำงานของตับ ความเข้มข้นเลือด รวมทั้งอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวที่อาจเกิดขึ้นได้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Bloomgarden ZT. International diabetes federation meeting 1997 : type 2 diabetes, its prevalence, causes and therapy. Diabetes Care 1998;21:860-5.
2. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1994;343:91-5.
3. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
4. Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, et al. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 3[-4-(1-methylcylohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3870,U-63-287, ciglitazone), a new antidiabetic agent, Diabetes 1983;32:804-10.
5. Yoshioka T, Aizawa Y, Fujita T, et al. Studies on hindered phenols and analogues. V. Synthesis,

- identification and antidiabetic activity of the glucuronide of CS-045. *Chem Pharm Bull* 1991;39:2124-5.
6. Yoshioka T, Aizawa Y, Fujita T, et al. Studies on hindered phenols and analogues. I Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation. *J Med Chem* 1989;32:421-8.
 7. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-70.
 8. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409-35.
 9. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferators-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:717-26.
 10. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferators-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001;70:341-67.
 11. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000;49:497-505.
 12. Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferators-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:335-63.
 13. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance in type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661-9.
 14. Bahr M, Spelleken M, Bock M, et al. Acute and chronic effects of troglitazone (CS-045) on isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Diabetologia* 1996;39:766-74.
 15. Ciaraldi TP, Huber-Knudsens K, Hickman M, et al. Regulation of glucose transport in cultured muscle cells by novel hypoglycemic agents. *Metabolism* 1995;44:979-82.
 16. Szalkowski D, White-Carrington S, Berger J, et al. Antidiabetic thiazolidinediones block the inhibitory effect of tumor necrosis factor-alpha on differentiation, insulin-stimulated glucose uptake, and gene expression in 3T3-L1 cells. *Endocrinology* 1995;136:1474-81.
 17. De Vos P, Lefebvre A-M, Miller SG, et al. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferators-activated receptor. *J Clin Invest* 1996;98:1004-9.
 18. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994;331:1188-93.
 19. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CD-045 in NIDom subjects. *Diabetes Care* 1992;15:193-203.
 20. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001;44:2210-9.
 21. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:200-6.
 22. 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.
 23. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001;24:710-9.
 24. Tack CJ, Ong MK, Lutterman JA, Smits P. Insulin-induced vasodilatation and endothelial function in obesity/insulin resistance: effects of troglitazone. *Diabetologia* 1998; 41:569-76.
 25. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. *Obes Res* 2002;10:1008-15.
 26. Adams M, Montague CT, Prins JB, et al. Activators of peroxisome proliferators-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997;100:3149-53.
 27. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
 28. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
 29. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998;182:169-75.
 30. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
 31. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
 32. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
 33. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51:314-7.
 34. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2002;52:667-74.
 35. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-74.
 36. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
 37. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2395.
 38. Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA, Scherer PE, Komaroff E, Gelato MC. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:514-20.
 39. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:627-36.
 40. Sutinen J, Korshennikova E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nyman T, Yki-Javinen H. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1907-10.
 41. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.

42. Gale EA. Lessons from the glitazones; a story of drug development. *Lancet* 2001;357:1870-5.
43. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9.
44. DeFrozo RA, Goodman AM, Multi center Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
45. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1 7 3 7 - 4 3 .
46. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care* 2000;23:1605-1611.
47. 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;34:589-595.
48. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001;12:413-423.
49. 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. *Clin Ther* 2000;22:1395-1409.
50. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:10-17.
51. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251-257.
52. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-288.
53. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
54. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:127-134.
55. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002;18:456-461.
56. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1226-1232.
57. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. Activation of human peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278:704-11.
58. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.
59. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:361-78.
60. Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipotrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:410-6.
61. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2023-8.
62. Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:749-58.
63. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:797-802.
64. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1364-70.
65. Tikkinen M, Hakkinen A-M, Korsheninikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169-76.
66. Sutinen J, Hakkinen A-M, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther* 2003;8:199-207.
67. Neuchwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
68. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
69. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
70. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome: prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:247-63.
71. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-9.
72. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:153-64.
73. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multi center, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
74. Ghazeei G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate induced ovulation in woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:562-6.
75. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000;133:263-74.

76. Haffner SM, Lehto S, Ronnermaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
77. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-52.
78. Idem. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
79. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-67.
80. 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. *Clin Ther* 2000;22:1395-409.
81. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
82. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salman G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:127-34.
83. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Pshllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:1-91.
84. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
85. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:208-8.
86. Yki-Jarvinen H, Sutinen J, Silveira A, et al. Regulation of plasma PAI-1 concentrations in HAART-associated lipodystrophy during rosiglitazone therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:688-94.
87. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679-84.
88. Marx N, Froehlich J, Siam L, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:283-8.
89. Caballero AE, Saouaf R, Lim SC, et al. The effects of troglitazone, an insulin-sensitizing agent, on the endothelial function in early and late type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism* 2003;52:173-80.
90. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:930-4.
91. Charbonnel B, Dormandy JA, Erdmann E, Massi-Benedetti M. The Proactive study: preliminary baseline characteristics in 1843 patients. *Diabetologia* 2002;45:A107.
92. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence the rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002;25:815-21.