

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) α/γ 작용제

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이 지 현

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) α/γ Agonist

Jihyun Lee

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists improve glucose control and insulin sensitivity, reduce concentrations of atherogenic lipoproteins, and decrease circulating levels of inflammatory mediators. PPAR activation is considered an important pharmacologic target for patients with type 2 diabetes. However, the PPAR agonists in clinical use have undesirable side effects, including weight gain, heart failure, and bone fractures. PPAR α/γ dual agonists each target one or more of the key cardiometabolic risk factors of diabetic dyslipidemia, insulin resistance, hyperglycemia, and inflammation; thus, combining their benefits to provide glucose control and ameliorate cardiovascular risks has emerged as an attractive treatment option. Aleglitazar, which was designed to balance the activation of PPAR α/γ , proved efficacious in improving glycemic control and lipid homeostasis and is anticipated to minimize PPAR-related side effects. Whether the effects of aleglitazar on cardiometabolic risk factors translate into improved cardiovascular outcomes, particularly in high-risk patients, is currently being evaluated by AleCardio, a large, long-term, time-, and event-driven outcome study of type 2 diabetics with recent acute coronary syndrome. (Korean J Med 2014;87:19-25)

Keywords: PPAR α/γ agonist; Diabetic dyslipidemia; Insulin resistance; Aleglitazar

서 론

제2형 당뇨병은 인슐린저항성으로 인하여 고혈당이 발생하는 대사성 질환이며 고혈압, 이상지질혈증이 잘 동반되므로 당뇨병 치료는 혈당 조절뿐만 아니라 혈압 및 지질대사 관리도 중요하다[1,2]. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 연구를 비롯한 기존의 많은 연구에서 당뇨병

환자의 지질대사 이상은 심혈관 질환 발생에 있어 고혈당 이상으로 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 그러므로 인슐린감수성을 증가시켜 혈당을 낮추어 주면서 지질대사를 개선하는 효과가 있는 약제는 당뇨병 환자에서 심혈관 질환 발생을 예방할 수 있으므로 새로운 당뇨병 약제로의 가능성이 있음을 시사한다[3,4]. 최근 새로이 개발되고 있는 당뇨병 약제 중에서 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)

Correspondence to Jihyun Lee, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology-Metabolism, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4051, Fax: +82-53-651-4009, E-mail: jhlee9@cu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

를 활성화하여 포도당 및 지질대사의 개선을 보임과 동시에 심혈관 질환 발생을 예방할 수 있는 약제가 개발되고 있다.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)

PPAR는 핵 호르몬 수용체로서 스테로이드 호르몬 수용체와 구조가 유사하며 포도당 대사, 지방산 산화 및 지질대사에 관여하는 여러 유전자들의 발현을 조절한다. 또한 염증반응과 동맥경화증의 진행에 관여하는 것으로 알려져 있다 [5-7]. 현재까지 α , β/δ , γ 세 가지 종류가 보고되어 있다. PPAR α 는 근육과 간세포에서 발현되며 지방산의 산화를 조절하는 역할을 하며 PPAR α 활성화 물질인 fibrate는 중성지방을 낮추고 고밀도 지단백 콜레스테롤을 상승시키는 효과가 있다. 또한 혈관 평활근, 내피세포, 단핵구 및 대식세포와 T-세포에도 존재하여 염증과 동맥경화 반응을 감소시킨다[8]. PPAR γ 는 지방세포에 존재하여 지방분화의 주된 조절자이며 혈관 내피세포와 염증세포에도 존재하여 염증반응과 동맥경화증 진행을 감소시키는 기능을 한다[9-11]. 실제 임상에서는 PPAR γ 작용제인 티아졸리디네디온은 인슐린저항성을 개선시키고 혈당을 조절하는 약제로 임상에서 사용되고 있다. 그러므로 PPAR α 와 γ 모두를 활성화시키는 약제는 제2형 당뇨병 환자에서 나타나는 고혈당과 지질대사 이상을 동시에 개선시킬 수 있다[3,4].

PPAR α/γ 작용제

PPAR α 와 γ 모두를 활성화시키는 이중 작용제(dual agonist)로 가장 먼저 개발된 약제는 muraglitazar이다. 약제 복용의 병력이 없는 제2형 당뇨병 환자 1,477명의 환자를 대상으로 24주간 muraglitazar 약제 용량 0.5-20 mg (0.5, 1.5, 5, 10, 20)의 효과와 안정성을 pioglitazone 15 mg과 비교한 임상연구를 실시하였다. Pioglitazone은 0.57%의 당화혈색소 감소를 보였지만 muraglitazar는 약제 용량에 비례하여 당화혈색소의 감소(0.25-1.76%)를 보였다. Muraglitazar 투여군에서 중성지방은 12주 때부터 용량에 비례하여 4.41%의 감소를 보였고 고밀도 지단백 콜레스테롤은 6-23% 증가하였지만 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 변화가 없었다. 한편 용량에 비례하여 부종이 관찰되었으며 그 빈도는 9-40%였다. 혈청 인슐린

농도도 5 mg부터 시작하여 용량 의존적으로 감소하여 muraglitazar 약제가 인슐린감수성을 증가시킴을 알 수 있었다. 주된 부작용인 체중증가는 지방생성의 증가, 내장지방에서 피하지방으로의 지방 재분포 및 지방을 저장하는 능력의 증가 때문으로 생각된다. 또한 나트륨과 수분의 저류로 인한 부종도 관찰되었다. 치료와 관련된 부작용 발생 및 부작용으로 인한 약제 복용 중단 비율은 5 mg 용량에서 pioglitazone 15 mg 용량과 유사하였다. 고용량을 복용한 환자에서는 비치명적 심부전이 발생하였는데 이 환자의 상당수는 기존에 심장 질환이 있는 환자였으며 약제 복용을 중단하거나 이노제의 투여로 심부전의 증상은 호전되었다[12]. 하지만 이후에 연구 결과를 토대로 한 여러 분석에서 muraglitazar는 부종, 심부전의 발생이 문제가 되었고 사망, 심근경색증 그리고 뇌졸중의 발생이 1.47%로 위약군과 pioglitazone군보다 2.23배 더 많이 발생하여 약제 개발은 중지되었다[13-16].

다음으로 개발된 약제가 tesaglitazar이며 tesaglitazar 1 mg은 pioglitazone 45 mg 용량과 당화혈색소를 감소시키는 효과가 유사하였으며 인슐린감수성을 호전시키는 효과는 더 우수하였고 지질대사 개선 효과도 좋았다. 용량에 비례하여 부종 발생이 증가하였고 혈청 크레아티닌 수치도 상승하였다. 하지만 약물 투여 후 발생한 지속적인 크레아티닌의 상승과 약물 중단에도 불구하고 정상으로 회복되지 않는 크레아티닌 수치로 인하여 더 이상 임상이 진행되지 못하였다[17,18]. 이후 다른 약제인 ragaglitazar/KRP-297, KRP 0767/MK-0767 등은 전 임상 실험에서 발암성으로 인하여 개발이 중지되었다[6].

PPAR α/γ 작용제-Aleglitazar

각각의 PPAR α/γ 작용제들은 유전자 조절에 있어서는 비슷한 양상을 보여주지만 대사과정은 서로 다르게 나타나고 있다[17]. 그러므로 동일 계열의 PPAR α/γ 작용제 약물이라 하더라도 상당히 다른 치료 결과를 보여주고 있으며[5] 특히 aleglitazar는 유전자를 발현시키는 과정이 기존의 이중 작용제와는 달리 pioglitazone과 fibrate에 복합하여 나타나는 양상과는 다르게 나타난다(Tables 1 and 2) [16,19].

약력학

공복혈당의 감소는 약물 투여 2주 뒤에 나타나고 8주에 공복혈당 저하와 고밀도 지단백 콜레스테롤 상승 효과가 최

Table 1. Metabolic and anti-inflammatory effects of PPAR α and γ agonists and aleglitazar, a dual PPAR α/γ agonist

Target tissues	PPAR- α Liver, heart, skeletal muscle, kidney, small intestine, components of vasculature	PPAR- γ Adipose tissue, components of vasculature	Alegli tazar Liver, heart, skeletal muscle, kidney, small intestine, adipose tissue, components of vasculature
HbA1c	↔	↓	↓
Fasting plasma glucose	↔	↓	↓
Insulin resistance	↔/↓	↓↓	↓↓
HDL-C	↑↑	↑	↑↑
LDL-C	↑/↓	↑/↓	↓↓
Triglycerides	↓↓	↓	↓↓
Inflammation/atherogenesis			
C-reactive protein	↓	↓	↓
Plasminogen activator inhibitor-1	↓	↓	↓
Fibrinogen	↔/↓	↓	↓
Blood pressure	↔	↓	↓

Arrows denote semi-quantitative comparisons among PPAR- α agonists, PPAR- γ agonists and aleglitazar (↔ = no change).

PPAR, Peroxisome proliferator-activated receptor; HbA1c, Hemoglobin A1c; HDL-C, High-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, Low-density lipoprotein-cholesterol.

Table 2. Side effects of PPAR α and γ agonists and aleglitazar, a dual PPAR α/γ agonist.

	PPAR- α	PPAR- γ	Aleglitazar
Serum creatinine	↑	↔/↑	↑↑
Creatinine phosphokinase	↑	↔	↑↑
Cystatin	↑	↔	↑
Glomerular filtration rate	↔	↔	↓
Hemoglobin	↔	↓	↓
Fluid retention/peripheral edema	↔	↑↑	↑↑
Weight gain	↔	↑↑	↑↑
Congestive heart failure	↔	↑	↔/↑

Arrows denote semi-quantitative comparisons among PPAR- α agonists, PPAR- γ agonists and aleglitazar (↔ = no change).

PPAR, Peroxisome proliferator-activated receptor.

고로 나타난다. 저밀도 지단백 콜레스테롤과 중성지방에 대한 효과는 약물 투여 4주 후에 최고가 된다. 혈당 강하 효과는 16주까지 지속된다. 이외에도 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)이 호전되며 혈청 인슐린과 C-펩타이드, 아포프로테인 B, 아디포넥틴, 유리지방산, 혈압 및 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)이 감소한다[20].

약동학 및 약물 대사

Aleglitazar 약제 용량 20, 50, 100, 300, 600, 900 μg 로 하여 43일간의 치료 동안 약물 시작 시점과 종결 시점 모두에서

약물 최고 농도시간은 3시간이었고 약물 농도의 반감기는 5-9시간이었다. 체내 24시간 약물 농도는 약물 용량에 비례하여 8.66, 26, 41.8, 141, 204 402 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 였다. 약물이 체내에 축적되지는 않으며 대사되지 않고 소변으로 배설되는 물질은 없었다[20].

약물 간 상호작용

약물 간 상호작용에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않았다. 일부 임상에서 고혈압 약제(이노제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제)와 스타틴 약제의 약

물 상호작용에 대한 연구가 진행되었다. 스타틴과 동시 투여 하였을 때 서로 간에 약물농도 변화는 관찰되지 않았다[20].

동물실험

비만, 지질대사 이상 및 인슐린 저항성 동물 모델인 rhesus monkeys를 대상으로 135일간 aleglitazar의 효과를 보았다. 첫 28일간은 위약을 투여하였고 42일 동안은 0.03 mg/kg/day를 주었고 이후 63일간 약제를 중단하고 경과관찰을 하였다. 연구 시작 시점과 비교하여 연구 종결 시점에서는 중성지방이 89% 감소되었고 고밀도 지단백 콜레스테롤은 125% 상승되었다. 저밀도 지단백 콜레스테롤은 41% 감소하였고 아포지단백 A-I와 A-II는 각각 17% 증가하였다. 또한 인슐린 감수성을 60% 증가시켰으며 체중도 5.9% 감소시켰다. 결론적으로 aleglitazar는 지질대사뿐만 아니라 포도당 대사에도 좋은 효과가 있음을 알 수 있었고 혈당 조절과 더불어 심혈관 질환의 위험인자를 조절할 수 있는 가능성을 보여주는 연구 결과를 발표하였다[21].

비만한 당뇨병 모델 쥐를 대상으로 aleglitazar의 효과를 본 연구에서 13주 동안 aleglitazar 0.3 mg/kg/day를 경구로 투여하였다. 대조군으로는 비만한 당뇨병 쥐를 대상으로 하였다. 연구 종료 시점에서 당화혈색소는 aleglitazar를 투여한 치료군에서 5.4%로 대조군 9.2%와 비교하여 현저하게 차이가 있었다. 치료군에서 혈청 인슐린 농도는 거의 정상 범위로 유지되었으며, 혈청 중성지방 농도도 치료군에서 1.4 ± 0.1 mmol/L로 대조군인 비만한 당뇨병 쥐 8.5 ± 0.9 mmol/L 비하여 현저히 감소하였다.

소변 포도당 및 단백 농도는 치료군에서 월등하게 감소하였다. 또한 베타세포의 병리학적 및 면역학적 조직 소견에서 치료군에서는 췌도세포의 구조가 그대로 유지되었고 베타세포의 자멸사 및 섬유화도 감소하였다. 신장 조직 소견에서 사구체 비대, 사구체 경화 및 세뇨관 간질세포 병변의 발생을 예방하였으며 안구에서 백내장의 발생을 예방하는 결과를 보여주었다. 결론적으로 aleglitazar는 혈당 및 지질대사를 호전시키고 당뇨병으로 인하여 구조와 기능의 장애가 발생하는 주된 장기인 췌장, 신장 그리고 안구에서의 조직 변화를 막을 수 있음을 알 수 있었다[22].

1상 임상연구

1상 임상연구에서는 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약-

대조군으로 다양한 약물 농도로 하여 진행하였다. 18-70세 환자 65명을 대상으로 하였으며 연구 시작 최소 3개월 전에 당뇨병을 진단받고 식사 조절 또는 2개 이하의 약물로 혈당을 관리하는 사람들이었다. 당화혈색소는 식사군에서는 7-10%, 약물군에서는 6.5-9.5%이었다. 신체질량 지수는 $22-35 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 약물 투여 중지 3주 후 aleglitazar 치료군(20, 50, 100, 300, 600 or 900 µg)과 대조군으로 배정하여 6주간 비교하였다. 연구 종결시점에서 300 µg 이상의 용량에서 용량에 비례한 혈당강화 효과를 보였고, HOMA-IR도 호전되었다. 또한 300 µg 이상의 용량에서 혈청 지질대사의 호전과 혈압 감소의 소견을 보였다. 하지만 혈청 인슐린, C-펩타이드, 아디포넥틴은 감소하는 경향을 보였지만 통계학적으로는 유의하지 않았다[23].

SYNCHRONY (ClinicalTrials.gov NCT00388518)

2상 임상연구이며 심혈관 질환 발생의 위험인자를 가지고 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조군 연구로 최적의 혈당 강하 효과와 지질대사의 효과를 볼 수 있는 약물의 용량을 결정하기 위한 임상연구였다[24]. 총 332명의 환자를 대상으로 16주 동안 aleglitazar 약제를 50 µg (n = 55), 150 µg (n = 55), 300 µg (n = 55), 600 µg (n = 55)을 매일 투여하였고 대조군으로 pioglitazone 45 mg과 위약군으로 나누어 실시하였다. Aleglitazar 치료군은 위약군에 비하여 용량에 비례하여 당화혈색소의 감소를 보였으며(150 µg 용량에서 0.36%, 300 µg 용량에서 0.60%, 600 µg 용량 1.35%) 기저치에 비하여 0.30% 감소한 pioglitazone보다 더 좋은 혈당 강하 효과를 보였다. 치료군은 위약군에 비하여 모든 용량군에서 혈청 중성지방 농도는 감소하였고 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 증가하였다. Aleglitazar 50 µg 투여군에서는 고밀도 지단백 콜레스테롤이 13% 증가하였고 고용량군에서는 25% 이상 증가되었다. 혈청 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 50 µg 용량에서 4% 감소하였고 고용량에서는 20%까지 감소되었다. 또한 아포지단백 B 농도는 모든 약제 투여군에서 10-30% 감소되었다. 반면에 pioglitazone 군에서의 혈청 지질의 변화는 미미하였다. 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 감소하였으며 C-반응성 단백질(CRP), PAI-1과 파이프록젠이 감소하는 경향을 보였다. 이 연구 결과에서 150 µg에서 가장 좋은 혈당강화 효과와 더불어 지질대사가 개선되는 결과가 관찰되었다.

안정성의 측면에서 볼 때 aleglitazar 약제의 순응도는 높았으며 pioglitazone 투여군에 비교하여 부작용도 유사하였다. 고용량의 aleglitazar를 투여한 환자에서 부종 발생이 pioglitazone 투여군에 비하여 증가하였지만 통계학적인 유의성은 없었다. 체중증가는 pioglitazone 투여군에 비하여 적었다. (150 μ g: 0.52 kg, pioglitazone군: 1.06 kg). 일부의 환자에서 혈색소의 감소가 있었으며 2명의 환자에서는 심부전이 발생하였다. 혈청 크레아티닌은 약물 용량에 비례하여 5-16% 상승하였으며 사구체여과율은 4-14% 감소하였다. 이러한 현상은 약물 복용 4주에서 가장 높게 나타났으며 약물 투여를 중지한 후에는 사라졌다.

신장기능 안정성에 대한 연구

혈청 크레아티닌 상승과 사구체여과율 감소의 우려로 인하여 600 μ g 이상의 치료 용량 이상을 투여하여 신장 기능의 안전성을 알아보는 SESTA-R (the Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Aleglitazar Renal) 연구가 36개 기관에서 다기관, 무작위배정, 이중맹검 방법으로 시행되었다. 연구는 26주간 시행되었고 연구 대상자는 사구체여과율이 정상 또는 정도의 기능 장애가 있는 환자들이었다(사구체여과율이 60-120 mL/min/1.73 m²인 18-60세, 사구체여과율이 60-90 mL/min/1.73 m²인 61-75세). 174명의 환자가 연구를 종료하였으며 신장 기능에 대한 평가는 118명의 환자에서 실시되었다. 51명의 환자에서 부작용이 관찰되었는데 5명의 환자는 신장 기능의 안정성의 문제로 인하여 연구를 중단하였다. 22%에서 부종이 관찰되었으며 사구체여과율은 16.9% 정도 감소하였고 혈청 크레아티닌 농도도 21.9% 증가하였다. 사구체여과율은 약물 투여 4주 후에 최고로 증가하였으며 마지막 약제 투여 후 4-8주 후에 정상으로 회복하였다. 평균 체중증가는 3.45 kg이었으며 31%에서는 5 kg 이상의 체중증가가 있었다. 3명의 환자에서 심부전이 발생하였는데 한 명은 체중증가가 심하였고 비안전성 심근허혈이 발생하였다[25]. 신장 기능의 변화는 일시적인 혈액동학적 변화이지 신장 장애는 아니었다.

또 다른 연구에서는 만성 신장 질환 3기 환자(eGFR, estimated glomerular filtration rate, 30-60 mL/min per 1.73 m²) 302명을 대상으로 aleglitazar 150 μ g과 pioglitazone 45 mg을 52주간 투여하고 8주 동안 치료를 중단한 후 경과를 관찰하였다. Aleglitazar는 치료 기간에는 사구체여과율의 15% 감소가 있

었으며 치료 8주 때 최저치를 보였다. 치료 52주 동안의 사구체여과율 감소 정도와 치료 종료 후 8주 동안의 회복 정도는 pioglitazone과 동등하게 나타났다[26].

ALECARDIO (ClinicalTrials.gov NCT01042769)

최근에 관상동맥 질환이 발생한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 기존 치료에 고지혈증과 혈당 치료를 위해 aleglitazar를 추가로 투여하여 심혈관 질환 사망의 위험도와 유병률을 낮출 수 있는가를 연구한 3상 임상연구이며 무작위 다기관 위약-대조군 임상연구이다. 이 연구는 미국 FDA의 요구사항인 새로운 당뇨병 약제의 심혈관 질환의 주요 사망률과 유병률 정도를 조사하는 내용을 포함하는 연구이다. 총 7,228명의 환자가 연구에 참여했으며 26국 722개의 연구기관에서 최소 2.5년 동안 950여건의 심혈관 질환이 발생할 때까지 진행될 예정이며 2010년에 시작하여 2015년에 연구가 종료될 것으로 기대하고 있다. Aleglitazar 150 μ g 투여받은 군과 대조군으로 진행되며 일차 연구 목적은 사망, 심근경색증, 뇌졸중 및 심혈관 질환 발생이며 이차 연구 목적은 혈당 조절 정도, 지질대사 변화, 혈압 및 심혈관 질환 위험인자의 변화와 함께 약제의 장기간의 투약 정도와 안정성을 보고 있다. 안정성에 대한 이슈는 심부전으로 인한 입원 그리고 말기 신부전의 발생과 혈청 크레아티닌의 2배 상승을 포함하는 모든 신장 기능의 종말점을 포함하고 있다. 그 외에도 PPAR 계열 약물로 인하여 발생할 수 있는 수분저류와 이로 인한 부종, 심부전, 골절, 신장 기능 이상, 골격근 질환 발생, 간장 장애 및 암 발생, 혈뇨 등의 부작용을 주의 깊게 관찰할 예정이다[5].

요 약

PPAR을 활성화시키는 약제는 혈당을 낮추고 인슐린저항성을 감소시키며 동맥경화증 발생에 관여하는 지질대사를 개선하고 염증 반응을 줄여주는 효과가 있어 중요한 당뇨병 치료약제로 생각된다. 하지만 기존의 약제들은 체중증가, 심부전 발생, 심혈관 질환 발생과 골절 등이 증가하여 임상에서의 사용에 제약이 많다.

새로운 PPAR α/γ 이중 작용제는 당뇨병성 이상지질혈증, 인슐린저항성, 고혈당, 염증반응 등과 같은 심혈관 질환 발생 위험인자를 주 치료 타겟으로 하는 약제이므로 이들 약제의

복합적인 효과는 혈당 조절과 더불어 심혈관 질환 발생을 줄여줄 수 있는 새로운 흥미로운 치료 약제로 기대해 볼 수 있다. 현재 임상연구가 진행되고 있는 약제인 *aleglitazar*의 최근 연구 결과는 적절한 용량에서 충분한 혈당 조절과 지질대사의 효과가 있으며 상대적으로 부작용의 발생을 최소화하는 결과를 보여주고 있다. 최근에는 급성 관상동맥 질환이 발생한 고위험군의 당뇨병 환자를 대상으로 *aleglitazar* 약제가 심혈관 질환 발생에 미치는 영향에 대한 연구가 진행되고 있으며 연구 결과에 따라 새로운 약제에 대한 임상 적용이 가능해질 것으로 기대된다.

중심 단어: PPAR α/γ 작용제; 인슐린저항성; 당뇨병성 이상지질혈증; *Aleglitazar*

REFERENCES

- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160-178.
- 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;341:410-418.
- Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:244-251.
- Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care* 2004;27:2253-2259.
- Lincoff AM, Tardif JC, Neal B, et al. Evaluation of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/γ agonist *aleglitazar* to reduce cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the AleCardio trial. *Am Heart J* 2013;166:429-434.
- Rosenson RS, Wright RS, Farkouh M, Plutzky J. Modulating peroxisome proliferator-activated receptors for therapeutic benefit? biology, clinical experience, and future prospects. *Am Heart J* 2012;164:672-680.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409-435.
- Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al. Fibrates down-regulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase: a potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995;95:705-712.
- Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83:1097-1103.
- 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;366:1849-1861.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
- Rubin CJ, Viraswami-Appanna K, Fiedorek FT. Efficacy and safety of *muraglitazar*: a double-blind, 24-week, dose-ranging study in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:205-215.
- Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of *muraglitazar* on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005;294:2581-2586.
- Food and Drug Administration. Advisory Committees [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration, c2012 [cited 2012 Oct 8]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html>.
- Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen P, et al. Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with *muraglitazar*, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes Care* 2006;29:1016-1023.
- Dietz M, Mohr P, Kuhn B, et al. Comparative molecular profiling of the PPAR α/γ activator *aleglitazar*: PPAR selectivity, activity and interaction with cofactors. *Chem-MedChem* 2012;7:1101-1111.
- Hsiao A, Worrall DS, Olefsky JM, Subramaniam S. Variance-modeled posterior inference of microarray data: detecting gene-expression changes in 3T3-L1 adipocytes. *Bioinformatics* 2004;20:3108-3127.
- Bays H, McElhattan J, GALLANT 6 Study Group. A double-blind, randomised trial of *tesaglitazar* versus *pioglitazone* in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:181-193.
- Deehan R, Maerz-Weiss P, Catlett NL, et al. Comparative transcriptional network modeling of three PPAR- α/γ co-agonists reveals distinct metabolic gene signatures in primary human hepatocytes. *PLoS One* 2012;7:e35012.
- Younk LM, Uhl L, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of *aleglitazar* for the treatment of type 2 diabetes with high cardiovascular risk. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:753-763.
- Hansen BC, Tigno XT, Bénardeau A, Meyer M, Sebkova

- E, Mizrahi J. Effects of aleglitazar, a balanced dual peroxisome proliferator-activated receptor α/γ agonist on glycaemic and lipid parameters in a primate model of the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:7.
22. Bénardeau A, Verry P, Atzpodien EA, et al. Effects of the dual PPAR- α/γ agonist aleglitazar on glycaemic control and organ protection in the Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:164-174.
23. Sanwald-Ducray P, Liogier D'ardhuy X, Jamois C, Banken L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of aleglitazar in patients with type 2 diabetes: results from a randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:197-203.
24. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, Rabbia M, Chognot C, Herz M. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2009;374:126-135.
25. Herz M, Gaspari F, Perico N, et al. Effects of high dose aleglitazar on renal function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2011;151:136-142.
26. Ruilope L, Hanefeld M, Lincoff AM, et al. Effects of aleglitazar on renal function in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes (ABSTR). 26th Annual General Meeting of the European Diabetic Nephropathy Study Group (EDNSG) 2013; SA-3