

Original Article

The effect of oral pioglitazone on muscle protein breakdown in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial

Morakot Muthanugulwong, Bancha Satirapoj, Pamila Tasanavipas,
Narittaya Varothai, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata,
Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasyndh

*Division of Nephrology, Department of Medicine,
Phramongkutklao Hospital and College of Medicine*

Abstract

Background: Insulin resistance which occurs common in patients on chronic continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) plays an important role in decreasing available glucose and protein for muscle anabolism. Thiazolidinediones is a PPAR receptor agonist with a high ability to increase insulin sensitivity and possibly their anabolic effects on improve sarcopenia.

Methods: A randomized, placebo-controlled trial, 31 CAPD patients were randomly allocated into two groups: pioglitazone (15 mg/day) and placebo for 16 weeks. Sarcopenia biomarkers include serum myostatin level and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) were determined before and after the intervention.

Results: At baseline, serum myostatin level was 6.40 ± 3.14 ng/mL in pioglitazone group and 5.12 ± 3.53 ng/mL in placebo group and relative skeletal muscle index was 7.14 ± 1.18 kg/m² in pioglitazone group and 6.52 ± 1.33 kg/m² in placebo group. Serum myostatin level significantly decreased in the pioglitazone group compared to the placebo group at 8 weeks (-1.32 (95%CI -1.98 to -0.66) vs. 0.56 (95%CI -0.48 to 1.61) ng/mL; $P=0.003$) and at 16 weeks (-2.32 (95% CI -3.11 to -1.53) vs. 0.10 (95% CI -0.71 to 0.92) ng/mL; $P<0.001$). However, relative skeletal muscle index, fat mass and body weight did not change significantly in the both groups. No significant changes were observed in blood pressure, fasting plasma glucose, hemoglobinA1C, and serum creatinine concentrations compared with baseline in either group. No serious side-effects including hypoglycemia and heart failure was detected.

Conclusion: The study indicates that 16-weeks of pioglitazone treatment reduced the serum sarcopenia biomarkers but showed no effect on the muscle mass in no diabetic CAPD patients.

Keywords: pioglitazone, sarcopenia, myostatin, relative skeletal muscle index

ประสิทธิผลของการใช้ยา pioglitazone เพื่อป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง

มรกต มุทธานุกุลวงศ์, บัญชา สถิระพจน์, พามิลา ทรศนะวิภาส, นฤตยา วโรทัย, อำนาจ ชัยประเสริฐ, เนาวนิตย์ นาทา, ธีรศักดิ์ ตั้งวงศ์เลิศ, อุบลัมภ์ ศุภสินธุ์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ผ่านกลไกเมแทบอลิซึมของกลูโคสและโปรตีนภายในเซลล์กล้ามเนื้อ ยา pioglitazone ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับของ PPAR จึงสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ดังนั้นยาอาจมีผลป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยแบบสุ่มโดยใช้ยาหลอก ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน 31 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone 15 มก./วัน จำนวน 15 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก จำนวน 16 ราย ใช้เวลาศึกษา 16 สัปดาห์ ตรวจ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย ร่วมกับการวัด relative skeletal muscle index (RSMI) โดยใช้เครื่อง dual-energy X-ray absorptionmetry (DXA) ก่อนทำการศึกษา และสิ้นสุดการศึกษา

ผลการศึกษา: ก่อนทำการศึกษา ระดับ myostatin ในเลือดเฉลี่ย 6.40 ± 3.14 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่ม ยา pioglitazone และ 5.12 ± 3.53 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มยาหลอก พบว่า myostatin ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่ 8 สัปดาห์ (-1.32 (95%CI -1.98 ถึง -0.66) เทียบกับ 0.56 (95%CI -0.48 ถึง 1.61) นาโนกรัม/มล. $P=0.003$) และที่ 16 สัปดาห์ (-2.32 (95% CI -3.11 ถึง -1.53) เทียบกับ 0.10 (95% CI -0.71 ถึง 0.92) นาโนกรัม/มล. $P<0.001$) ส่วนค่า RSMI ปริมาณไขมันในร่างกาย และน้ำหนักตัว ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังไม่พบความเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต น้ำตาลในเลือด น้ำตาลสะสม และค่าครีเอตินินในทั้งสองกลุ่ม ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงรวมทั้งภาวะน้ำตาลต่ำและภาวะหัวใจล้มเหลว

สรุปผล: การศึกษาพบว่าให้ยา pioglitazone นาน 16 สัปดาห์ ช่วยลด myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ไม่เป็นเบาหวาน

คำสำคัญ: pioglitazone, sarcopenia, myostatin, relative skeletal muscle index

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. อุบลัมภ์ ศุภสินธุ์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: ouppatham@hotmail.com

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีภาวะแทรกซ้อนหลายประการ หนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญคือ ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักตัวเกิน ซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ลง การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง และพบมาก

ที่สุดในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ดังนั้นหากสามารถป้องกันหรือรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ส่งผลต่อการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นสำคัญ¹⁻⁴

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักตัวเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

คือ ภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดขึ้นทั้งในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังที่เป็นเบาหวานและไม่ใช่ว่าเบาหวาน ภาวะดื้อต่ออินซูลินมีผลต่อ PI3K (phosphatidyl inositol 3 kinase) และ ubiquitin-proteasome system activity ส่งผลทำให้กระบวนการ metabolism ของกล้ามเนื้อเปลี่ยนแปลง มีผลให้เกิดการสลาย glycogen และไขมันเพื่อเปลี่ยนเป็นพลังงานน้อยลง จึงกระตุ้นการสลายของโปรตีนในกล้ามเนื้อ และยับยั้งการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่อยู่ในกลุ่ม transforming growth factor β (TGF β) พบในกล้ามเนื้อลาย ทำให้กระตุ้นการสลายของโปรตีนในกล้ามเนื้อ และยับยั้งการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อ ทั้งสองปัจจัยส่งผลทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยทำให้การใช้พลังงานพื้นฐานลดลง ส่งผลให้มีการสะสมของพลังงานส่วนเกินในรูปแบบของไขมันในร่างกาย เกิดภาวะน้ำหนักตัวเกินและโรคอ้วน ซึ่งภาวะน้ำหนักตัวเกินจะเพิ่มภาวะดื้อต่ออินซูลิน ส่งผลต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อน้อยตามกลไกที่กล่าวมา กล่าวโดยสรุปว่าภาวะดื้อต่ออินซูลิน มีความสัมพันธ์กับภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักตัวเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^{4,5}

ยาในกลุ่ม thiazolidinedione (TZD) ออกฤทธิ์ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผ่านการทำงานของ PPAR- γ จึงนำมาใช้รักษาโรคตามข้อบ่งชี้ เช่น โรคเบาหวาน โรคตับอักเสบชนิด nonalcoholic fatty liver disease เป็นต้น หลายการศึกษาพบว่า ยา pioglitazone ลดการสลายของกล้ามเนื้อผ่านทางกลไกเพิ่มความไวของร่างกายต่ออินซูลิน ซึ่งมีผลต่อการทำงานของ tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate และกระตุ้น PI3K ที่กล้ามเนื้อ ส่งผลให้มีการใช้น้ำตาล สลายไขมันมาใช้เป็นพลังงาน และลดการสลายโปรตีน เพิ่มการสร้างโปรตีนที่กล้ามเนื้อ แต่ยังคงขาดการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง ยา pioglitazone ถูกทำลายที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 และขับออกจากร่างกายทางไตร้อยละ 20 ถึง 30 ในรูป conjugated form และทางน้ำดีในส่วนที่เหลือ รวมทั้งมีอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นน้อยมาก จึงสามารถใช้ได้ในผู้ที่มีไตเสื่อมรุนแรง มีการศึกษาว่ายา pioglitazone ขนาดต่ำ 7.5-15 มก./วัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและลดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้เท่ากับยา pioglitazone ในขนาดปกติและขนาดสูง แต่พบผลข้างเคียงเรื่องน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การบวม น้ำ และการเกิดหัวใจวายน้อยกว่า⁶⁻¹¹

จึงเป็นที่มาของการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน เทียบกับยาหลอกเป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่รับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มประชากรมาทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องทั้งเพศชายและหญิงที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และล้างไตทางช่องท้องมาไม่น้อยกว่า 3 เดือนก่อนเข้าทำการวิจัย เกณฑ์การคัดแยกกลุ่มประชากรออกจากการศึกษา คือ หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนหรือมีภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ผู้ป่วยที่มีอาการบวมมาก ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างไม่ดี (left ventricular ejection fraction < 40%) หรือมีประวัติโรคหัวใจล้มเหลวที่ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรับประทานอาหาร ผู้ป่วยโรคกระเพาะ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา pioglitazone ผู้ป่วยทุกรายต้องลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มแรกมีผู้ป่วยจำนวน 15 ราย ได้รับยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน กลุ่มที่สองมีผู้ป่วยจำนวน 16 ราย ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย โดยใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ตรวจวัด appendicular skeletal muscle (ASM) แล้วนำมาคำนวณเป็นค่า relative skeletal muscle index (RSMI) และปริมาณไขมันในร่างกาย โดยใช้วิธี dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานตามข้อกำหนดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งน้ำหนักวัดความดันโลหิต อาการบวม และสัปดาห์ที่ 8 หลังทำการวิจัยจะได้รับการตรวจเฉพาะ myostatin ในเลือดเพิ่มเติม ระหว่างการวิจัยจะติดตามความต่อเนื่องในการรับประทานยา และให้คำแนะนำด้านโภชนาการทั้งสองกลุ่ม การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก

ผลการศึกษาหลัก คือ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับ myostatin ในเลือด ทั้งสองกลุ่มที่ 8 และ 16 สัปดาห์ ผลการศึกษารอง คือ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า RSMI ทั้งสองกลุ่มที่ 16 สัปดาห์

การเฝ้าระวังด้านความปลอดภัย

มีเกณฑ์การถอนผู้ป่วยหลังเข้าร่วมการวิจัย คือ ผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีการแพ้ยา pioglitazone หรือมีผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากยา pioglitazone เช่น น้ำตาลในเลือดต่ำ อาการบวมที่รุนแรง ภาวะหัวใจล้มเหลว

เป็นต้น โดยที่ผู้ป่วยทุกรายจะถูกสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ และตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 8 และเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ผู้ป่วยทุกรายสามารถติดต่อกับผู้วิจัยได้ตลอดเวลา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ intention to treat การบรรยายข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t test และ chi square test เปรียบเทียบผลการศึกษาในกลุ่มเดียวกันด้วย paired t test ข้อมูลจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยของความแตกต่างและค่าความเชื่อมั่น [mean difference, 95% confidence interval (95%CI)] รายงานผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ค่า

p-value < 0.05

ผลการศึกษา

คัดกรองผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องจำนวนทั้งสิ้น 83 ราย ได้ผู้ป่วยมาเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 31 ราย ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 15 ราย ได้รับยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน กลุ่มที่สองจำนวน 16 ราย ได้รับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มได้ยาครบ 16 สัปดาห์ ไม่มีผู้ป่วยรายใดออกจากการศึกษาก่อนเวลา ลักษณะประชากรที่ศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1 ประกอบไปด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต โรคประจำตัว การประเมินภาวะโภชนาการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ระดับ myostatin ในเลือด ค่า RSMI และร้อยละของไขมันในร่างกายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรที่ศึกษา

	Pioglitazone (n=15)	Placebo (n=16)	P-value
Age (year)	57 ± 15.19	60.5 ± 15.36	0.529
Gender (n)			
female	6 (40%)	9 (56.3%)	0.480
male	9 (60%)	7 (43.8%)	0.480
Body mass index (kg/m ²)	23.8 ± 3.8	24.4 ± 4.01	0.720
Patient who still have urine (n)	10 (66.7%)	14 (87.5%)	0.220
Residual urine (mL/day)	830 ± 352.9	785.7 ± 341.6	0.760
Net ultrafiltration (mL/day)	807.7 ± 464.5	700 ± 300	0.489
Edema (n)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	1
Systolic blood pressure (mmHg)	144.2 ± 21.4	147.1 ± 23.4	0.726
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.1 ± 14.7	83 ± 12.9	0.979
Mean arterial pressure (mmHg)	103.5 ± 15.65	104.4 ± 15.42	0.878
Energy intake (kcal/kg/day)	31.0 ± 2.0	31.8 ± 1.5	0.143
Protein intake (gm/kg/day)	1.02 ± 0.1	1.04 ± 0.07	0.516
Underlying disease (n)			
Hypertension	15 (100%)	14 (87.5%)	0.484
Dyslipidemia	11 (73.3%)	5 (31.3%)	0.032
Coronary artery disease	1 (6.7%)	6 (37.5%)	0.083

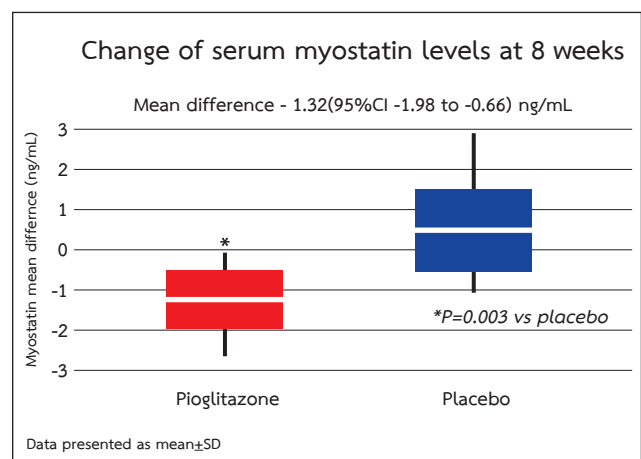
	Pioglitazone (n=15)	Placebo (n=16)	P-value
Anemia	4 (26.7%)	7 (43.8%)	0.458
Hemoglobin (g/dL)	10.5 ± 1.48	10 ± 1.3	0.335
BUN (mg/dL)	48.5 ± 18.4	39.3 ± 17.2	0.161
Creatinine (mg/dL)	10.1 ± 4	7.9 ± 3.8	0.125
Potassium (mEq/L)	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.7	0.539
Bicarbonate (mEq/L)	27.6 ± 2.5	26.4 ± 3	0.237
Calcium (mg/dL)	9 ± 0.5	8.9 ± 0.8	0.828
Inorganic phosphate (mg/dL)	4.6 ± 1.4	4.2 ± 1.2	0.355
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	329.5 ± 225.1	220.1 ± 144.8	0.116
25 (OH) vitamin D (ng/mL)	33.5 ± 10.9	33.3 ± 9	0.950
Weekly Kt/V	1.7 ± 0.4	2 ± 0.7	0.409
nPNA (g/kg)	53.9 ± 13.8	53.1 ± 17	0.914
Total cholesterol (mg/dL)	155 ± 37	154.8 ± 35.5	0.991
Fasting blood sugar (mg/dL)	98.25 ± 9.08	98.69 ± 12.45	0.913
Hemoglobin A1C (%)	5.52 ± 0.72	5.49 ± 0.67	0.897
Albumin (g/dL)	3.46 ± 0.47	3.57 ± 0.37	0.502
Serum myostatin (ng/mL)	6.4 ± 3.14	5.12 ± 3.53	0.295
Relative skeletal muscle index (kg/m ²)	7.13 ± 1.15	6.59 ± 1.31	0.257

nPNA ย่อจาก *normalized protein nitrogen appearance*

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวน (n) หรือค่าเฉลี่ย (mean) ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

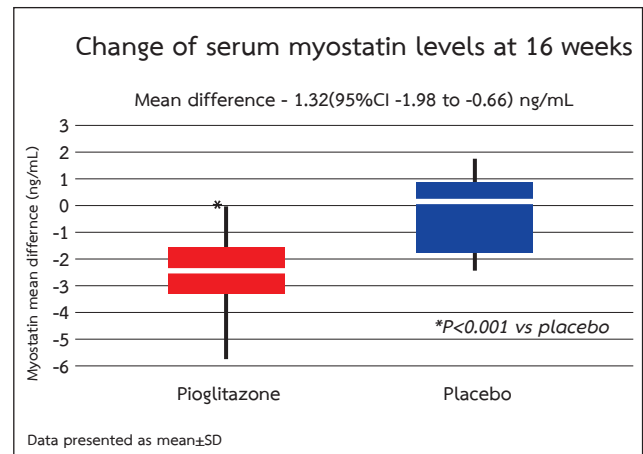
การเปลี่ยนแปลงของระดับ myostatin ในเลือด

ขณะทำการวิจัยที่ 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดลดลง 1.32 นาโนกรัม/มล. (95%CI -1.98 to -0.66, P-value =0.001) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดเพิ่มขึ้น 0.56 นาโนกรัม/มล. (95%CI -0.48 to 1.61, P-value=0.267) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย และเมื่อเทียบกันทั้งสองกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของระดับ myostatin ในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.003) ดังแสดงใน รูปที่ 1 และ ตารางที่ 2



รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของระดับ myostatin ในเลือดขณะทำการวิจัยสัปดาห์ที่ 8

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือด ลดลง 2.32 นาโนกรัม/มล. (95%CI -3.11 ถึง -1.53, P-value<0.001) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดเพิ่มขึ้น 0.1 นาโนกรัม/มล. (95%CI -0.71 to 0.92, P-value=0.789) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย และเมื่อเทียบกันทั้งสองกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของระดับ myostatin ในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value<0.001) ดังแสดงใน รูป 2 และ ตารางที่ 2



รูปที่ 2 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดเมื่อสิ้นสุดการวิจัยสัปดาห์ที่ 16

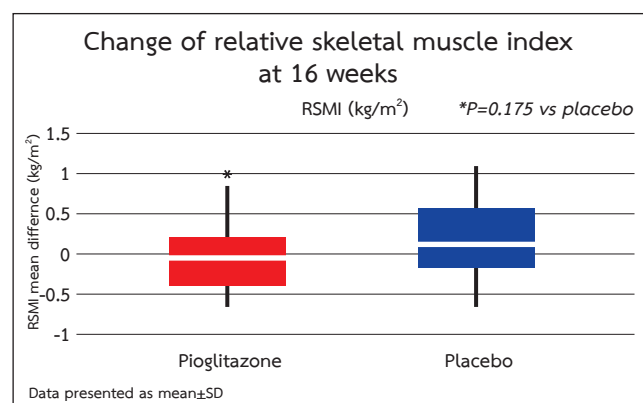
ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของระดับ myostatin ในเลือดทั้งกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone และยาหลอกเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

Serum myostatin	Pioglitazone	Placebo	P-value
Baseline	6.4 ± 3.14	5.12 ± 3.53	0.295
8 weeks	5.08 ± 3	5.68 ± 3.55	0.616
16 weeks	4.08 ± 2.71	5.22 ± 2.91	0.268
Mean difference at 8 weeks	-1.32 (-1.98, -0.66)	0.56 (-0.48, 1.61)	0.003
Mean difference at 16 weeks	-2.32 (-3.11, -1.53)	0.1 (-0.71, 0.92)	<0.001
Percentage change at 8 weeks	-26.12 (-41.32, -10.91)	22.73 (-8.02, 53.47)	0.006
Percentage change at 16 weeks	-41.1 (-55.78, -26.42)	28.11 (-19.23, 75.45)	0.007
P-value at 8 weeks	0.001	0.267	
P-value at 16 weeks	<0.001	0.789	

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน P-value วิเคราะห์โดย independent t test (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) และ paired t test (เปรียบเทียบภายในกลุ่ม)

การเปลี่ยนแปลงของค่า RSMI

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า RSMI เพิ่มขึ้น 0.02 กก.ต่อส่วนสูงยกกำลังสอง (95%CI -0.39 to 0.35, P-value=0.888) เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า RSMI เพิ่มขึ้น 0.07 กก.ต่อส่วนสูงยกกำลังสอง (95%CI -0.17 to 0.31, P-value=0.516) เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา และเมื่อเทียบกันทั้งสองกลุ่มหลังสิ้นสุดการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า RSMI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงใน รูป 3 และ ตารางที่ 3



รูปที่ 3 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ relative skeletal muscle index เมื่อสิ้นสุดการวิจัยสัปดาห์ที่ 16

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า RSMI ทั้งกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone และยาหลอกเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

Serum myostatin	Pioglitazone	Placebo	P-value
RSMI at baseline	7.14±1.18	6.52±1.33	0.229
RSMI at 16 weeks	6.95±1.57	6.60±1.34	0.632
Mean difference (95%CI)	0.02 (-0.39, 0.35)	0.07 (-0.17, 0.31)	0.640
Percentage change (95%CI)	0.65 (-5.97, 4.67)	1.02 (-2.56, 4.6)	0.565
P-value	0.888	0.516	

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน P-value วิเคราะห์โดย independent t test (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) และ paired t test (เปรียบเทียบภายในกลุ่ม)

การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ความดันโลหิต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และปริมาณไขมันของร่างกาย

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีระดับของแอลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.33 กรัม/ดล. (95%CI 0.11 to 0.54) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย และกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีระดับของแอลบูมินในเลือดลดลงเฉลี่ย 0.14 กรัม/ดล. (95%CI -0.48 to 0.2) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย พบว่ากลุ่ม

ที่ได้ยา pioglitazone มีระดับของแอลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.021) ส่วนการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ร้อยละของปริมาณไขมันในร่างกาย และปริมาณไขมันในช่องท้องของทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ความดันโลหิต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และปริมาณไขมันของร่างกาย เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์

Clinical outcomes	Pioglitazone	Placebo	P-value
Body weight (kg)	0.17 (-2.57, 2.91)	-0.74 (-2.17, 0.69)	0.524
Mean arterial pressure (mmHg)	2.2 (-6, 10.4)	-5.06 (-14.57, 4.44)	0.229
Fasting plasma glucose (mg/dL)	2.44 (-2.08, 6.96)	-2.32 (-6.85, 2.22)	0.124
Serum albumin (g/dL)	0.33 (0.11, 0.54)	-0.14 (-0.48, 0.2)	0.021
Total fat mass (%)	0.55 (-1.42, 2.52)	0.52 (-1.23, 2.28)	0.982
Visceral fat mass (kg)	0.02 (-0.03, 0.07)	-0.04 (-0.13, 0.05)	0.168

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน P-value วิเคราะห์โดย independent t test (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) และ paired t test (เปรียบเทียบภายในกลุ่ม)

ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone และยาหลอก ไม่พบผลข้างเคียงที่สำคัญ อันได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว และการตรวจพบกระดูกหัก ในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone ตรวจพบอาการบวมในผู้ป่วยหลังใช้ยา 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.7 ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกไม่พบอาการบวม แต่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแล้วไม่พบว่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ โดยลักษณะอาการบวมเป็นอาการบวมที่ขาทั้งสองข้าง ปริมาณน้อย และอาการบวมหายไปหลังจากหยุดยาไม่นาน

อภิปรายผลการศึกษา

การวิจัยนี้นับเป็นงานแรกๆที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการใช้ยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน เทียบกับยาหลอก เป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ ทำให้เกิดการลดลง myostatin ในเลือด

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน โดยไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง ระดับ myostatin ในเลือดถือเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในโรคเรื้อรัง โดยระดับที่เพิ่มขึ้นเมื่อตรวจติดตามในผู้ป่วยจะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยเพิ่มขึ้นและความรุนแรงสูงขึ้น ในขณะที่ myostatin ในเลือดลดลงหลังจากติดตามการรักษาพบว่า สัมพันธ์กับปริมาณกล้ามเนื้อที่เพิ่มขึ้น เนื่องจาก myostatin ในเลือดมีระดับแปรเปลี่ยนไปตามปัจจัยต่าง ๆ ในแต่ละบุคคล เช่น เพศ อายุ เป็นต้น ทำให้ไม่มีค่าจุดตัดบอกถึงความผิดปกติที่ชัดเจน จึงต้องอาศัยการตรวจเปรียบเทียบเพื่อดูแนวโน้มการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับ myostatin ในเลือด ในผู้ป่วยเด็กและสัตว์ทดลองที่มีการทำงานของ myostatin ลดลง จะพบการสร้างกล้ามเนื้อที่มากขึ้นกว่าปกติ ยา pioglitazone ทำให้ภาวะดื้อต่ออินซูลินดีขึ้นส่งผลให้เพิ่มมากขึ้นของโปรตีนในกล้ามเนื้อและลดการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อเป็นกรดอะมิโน โดยมีกลไกที่สัมพันธ์กับการลดลงของ myostatin จึงสามารถอธิบายได้ว่าระดับ myostatin ในเลือดที่ลดลงในการวิจัยนี้จะส่งผลต่อเนื่องทำให้การสลายของกล้ามเนื้อลดลงในผู้ป่วยไตเรื้อรังล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และอาจมีผลทำให้อุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักเกินลดลง¹²⁻²⁰

การตรวจปริมาณกล้ามเนื้อ DXA scan แล้วนำมาคำนวณเป็น RSMI ถือเป็นมาตรฐานและนำมาใช้ในการวิจัย เพราะค่า RSMI สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยตามแนวทางเวชปฏิบัติทั้งเอเชียและยุโรป และมีประโยชน์ในการติดตามการรักษา ข้อดีของการใช้ DXA scan คือ ให้ผลการวิเคราะห์ที่แม่นยำใกล้เคียงกับวิธี computerized tomography scan (CT scan) และ magnetic resonance imaging (MRI) โดยที่ราคาถูกกว่า และได้รับขนาดของรังสีน้อยกว่า รวมทั้งมีความแม่นยำกว่าวิธี bioelectrical impedance analysis (BIA) แต่การแปลผลมวลกล้ามเนื้ออาจถูกรบกวนหากมีภาวะบวมหรือขาดน้ำรุนแรง แต่ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการบวม และไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการขาดน้ำรุนแรง ดังนั้นปัจจัยนี้จึงส่งผลต่อการแปลผลน้อยในการวิจัย การประเมินโดยใช้วิธี DXA scan อาจมีความคลาดเคลื่อนเล็กน้อยขึ้นกับรุ่นของเครื่องที่ใช้และโปรแกรมในการคำนวณ ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงใช้เครื่องตรวจและโปรแกรมเดียวกันที่มีความแม่นยำในการคำนวณเปรียบเทียบกับก่อนและหลังสิ้นสุดการวิจัยเพื่อลดความคลาดเคลื่อน การพบระดับ myostatin ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone แต่ค่า RSMI กลับไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติไปในทิศทางเดียวกัน อธิบายจากระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย 16 สัปดาห์นั้นสั้นไป จึงยังไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงของ

มวลกล้ามเนื้อ มีการวิจัยเรื่องมวลกล้ามเนื้อที่ลดลงในโรคเรื้อรังพบว่ามวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่จะดีขึ้นหลังรักษาสาเหตุ และได้โภชนาบำบัดเป็นเวลานานกว่า 1 ปี²¹⁻²⁷

การวิจัยที่ผ่านมามักทำในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่รุนแรงและผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวาน ซึ่งไม่มีภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยโดยใช้ยา pioglitazone ขนาดสูงติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 10 ถึง 16 สัปดาห์ พบว่า น้ำหนักตัวที่ปราศจากไขมันของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการวิจัยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้ยา ต่างจากการวิจัยนี้ที่ทำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยสูงกว่า รวมทั้งยังมีอีกหลายปัจจัยนอกจากภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย จึงไม่เห็นการเพิ่มขึ้นของมวลของกล้ามเนื้อในระยะเวลาอันสั้น ส่วนขนาดของยา pioglitazone ในการวิจัยนี้ที่ใช้ในขนาดต่ำ เพราะมีการวิจัยที่พบว่าขนาดของยา pioglitazone ขนาดต่ำมีผลลดภาวะดื้อต่ออินซูลินไม่ต่างกับการให้ยาในขนาดสูงโดยที่เกิดผลข้างเคียงต่ำกว่า^{7,26-28}

หลังสิ้นสุดการวิจัยพบว่าระดับแอลบูมินในเลือดในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก อาจเป็นผลจากภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ลดลง มีผลต่อการทำงานของเซลล์ไตทำให้สามารถสลายไกลโคเจนและไขมันตามปกติ และทำให้สามารถเพิ่มการสังเคราะห์แอลบูมิน แต่จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีน้อยและระยะเวลาที่ทำการวิจัยสั้น ดังนั้นการสรุปผลเรื่องยา pioglitazone กับการเพิ่มขึ้นของระดับแอลบูมินในเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

ผลข้างเคียงพบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone จำนวน 1 ราย มีอาการชาบวมหลังจากได้ยา คิดเป็นร้อยละ 6.7 โดยอาการบวมที่เกิดขึ้นเป็นในช่วงประมาณ 12 สัปดาห์ อาการบวมที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง ตรวจสอบสาเหตุแล้วคิดว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยา จึงให้ผู้ป่วยหยุดยา พบว่าอาการบวมลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ โดยไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่ม ซึ่งตรงกับอาการบวมจากยาที่ถูกรายงานไว้ โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 4 ถึง 6 ส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรงและสามารถดีขึ้นหลังจากหยุดยา สำหรับผลข้างเคียงที่รุนแรงอย่างอื่นไม่พบในการวิจัยนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการให้ยาในขนาดต่ำ อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านความปลอดภัยอาจต้องใช้ระยะเวลาดูตามการรักษาที่นานกว่านี้^{11,29,30}

ข้อดีของการวิจัยนี้ คือ เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอกทำให้สามารถลดอคติ ในบางขั้นตอนของการวิจัย เช่น การให้ข้อมูล การติดตามผลข้างเคียง เป็นต้น มีการสุ่มเปรียบเทียบโดยที่ปัจจัยพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการนำ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดที่มี การเปลี่ยนแปลงรวดเร็วและสัมพันธ์กับภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย

มาใช้ร่วมกับค่า RSMI จาก DXA scan ที่มีความแม่นยำและใช้สำหรับวินิจฉัยภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยมาใช้ในการเปรียบเทียบผลการศึกษา รวมทั้งการวิจัยนี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่นำยา pioglitazone มาใช้เพื่อป้องกันการลดลงของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยไตเรื้อรังล่างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวานสามารถนำไปพัฒนาต่อยอดวิจัยเพิ่มเติมได้ รวมทั้งทำวิจัยต่อในผู้ป่วยเบาหวานหรือในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่พอกเลือด

ข้อจำกัดของการวิจัยข้อแรก คือ ขนาดประชากรที่เข้าร่วมการวิจัยมีน้อยและระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษาสั้น ทำให้เห็นผลลัพธ์ของการวิจัยที่ไม่ชัดเจน รวมทั้งไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ถึงสาเหตุอื่นที่มีผลต่อมวลกล้ามเนื้อที่ลดลงในโรคไตเรื้อรังที่อาจเกิดร่วมข้อถัดมา คือ ขาดการตรวจวัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ได้แก่ hyperinsulinemic euglycemic clamp และ modified insulin suppression test ซึ่งสามารถนำมาอธิบายกลไกของยาที่ส่งผลต่อกล้ามเนื้อได้โดยตรง

สรุป

ยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน เทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 16 สัปดาห์ สามารถลด myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล่างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน แต่ไม่มีผลต่อปริมาณกล้ามเนื้อและไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงในผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาจารย์แผนกโรคไต และเจ้าหน้าที่แผนกโรคไต กองอายุรกรรม และศูนย์วิจัยและพัฒนาทางชีววิทยาศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ทุกท่านที่ได้ให้การสนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1128S-32S.
2. Domanski M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res* 2012;2012:754739.
3. Chen CT, Lin SH, Chen JS, Hsu YJ. Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:643954.
4. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 2015;74:405-12.
5. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol* 2016; 229:R67-81.
6. Leonardini A, Laviola L, Perrini S, Natalicchio A, Giorgino F. Cross-Talk between PPARgamma and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity. *PPAR Res* 2009;2009:818945.
7. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, Aroda V, Andre M, Burke P, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:505-10.
8. Shadid S, Jensen MD. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes care* 2003;26:3148-52.
9. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2056-62.
10. Wang W, Zhou X, Kwong JSW, Li L, Li Y, Sun X. Efficacy and safety of thiazolidinediones in diabetes patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:1717.
11. Yanai H, Adachi H. The Low-Dose (7.5 mg/day) Pioglitazone Therapy. *J Clin Med Res* 2017;9:821-5.
12. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:180-90.
13. Manole E, Ceafalan LC, Popescu BO, Dumitru C, Bastian AE. Myokines as Possible Therapeutic Targets in Cancer Cachexia. *J Immunol Res* 2018;2018:8260742.
14. Smith RC, Lin BK. Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7:352-60.
15. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Tokumoto M, Ueki K, Ooboshi H, et al. Factors Associated with the Serum

- Myostatin Level in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Potential Effects of Skeletal Muscle Mass and Vitamin D Receptor Activator Use. *Calcif Tissue Int* 2016;99:13-22.
16. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:143-51.
 17. Han YQ, Ming SL, Wu HT, Zeng L, Ba G, Li J, et al. Myostatin knockout induces apoptosis in human cervical cancer cells via elevated reactive oxygen species generation. *Redox Biol* 2018;19:412-28.
 18. Mariot V, Joubert R, Hourde C, Feasson L, Hanna M, Muntoni F, et al. Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of anti-myostatin therapeutic approaches. *Nat Commun* 2017;8:1859.
 19. Bergen HR, 3rd, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle* 2015;5:21.
 20. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hubner C, Riebel T, Komen W, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350:2682-8.
 21. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:269-78.
 22. Han A, Bokshan SL, Marcaccio SE, DePasse JM, Daniels AH. Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review. *J Clin Med* 2018;7.
 23. Marsh AP, Shea MK, Vance Locke RM, Miller ME, Isom S, Miller GD, et al. Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:828-36.
 24. Shea MK, Nicklas BJ, Marsh AP, Houston DK, Miller GD, Isom S, et al. The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1636-46.
 25. Zanchi A, Tappy L, Le KA, Bortolotti M, Theumann N, Halabi G, et al. Pioglitazone improves fat distribution, the adipokine profile and hepatic insulin sensitivity in non-diabetic end-stage renal disease subjects on maintenance dialysis: a randomized cross-over pilot study. *PLoS One* 2014;9:e109134.
 26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
 27. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4:95-109.
 28. Rasouli N, Raue U, Miles LM, Lu T, Di Gregorio GB, Elbein SC, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E930-4.
 29. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
 30. Satirapoj B, Watanakijthavonkul K, Supasynndh O. Safety and efficacy of low dose pioglitazone compared with standard dose pioglitazone in type 2 diabetes with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0206722.