

Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ

Xavier Palomer Tarridas

Unitat de Farmacología. Departament de Farmacología i Química Terapèutica. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona (UB) - Institut de Biomedicina de la UB (IBUB). Barcelona. España.

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), la obesidad, la hipertensión y la dislipemia son procesos fisiopatológicos que configuran el síndrome metabólico y que suelen caracterizarse por la presencia de resistencia a la insulina. Como consecuencia, uno de los objetivos terapéuticos prioritarios en el tratamiento del síndrome metabólico consiste en mejorar esta resistencia a la insulina. El receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ (PPAR γ) es un receptor nuclear que desempeña un papel crucial en la homeostasis de los lípidos y de la glucosa. Las tiazolidinedionas (TZD) son agonistas de PPAR γ que se utilizan clínicamente para el tratamiento de la resistencia a la insulina e hiperglucemia, que además presentan una cierta actividad antiinflamatoria potencialmente útil en el tratamiento y prevención de la arteriosclerosis. No obstante, los numerosos efectos secundarios que presentan las TZD han impulsado el desarrollo de nuevos fármacos moduladores de PPAR γ . En esta revisión se analizan algunos de los distintos compuestos con capacidad para modular la actividad de PPAR γ , incluyendo las TZD, y sus potenciales beneficios para la terapia de enfermedades metabólicas.

Palabras clave:

PPAR γ . Resistencia a la insulina. Receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo γ . Síndrome metabólico. Tratamiento farmacológico.

Xavier Palomer está financiado por un contrato del Programa Juan de la Cierva, del Ministerio de Educación y Ciencia, España.

Correspondencia: X. Palomer.

Unitat de Farmacología. Facultat de Farmàcia.
Universitat de Barcelona. Institut de Biomedicina de la UB.
Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: xpalomer@ub.edu

TREATING METABOLIC DISEASES THROUGH PPAR γ MODULATION

Metabolic syndrome and related disorders, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia, are characterized by a progressive resistance of glucose metabolism to the action of insulin, termed insulin resistance. Consequently, improving insulin resistance is a major therapeutic goal. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) is a nuclear receptor, which plays a key role in lipid and glucose homeostasis. The PPAR γ agonists, thiazolidinediones (TZD), are powerful drugs that are clinically used to treat insulin resistance and hyperglycemia. Moreover, these compounds have additional lipid-independent anti-inflammatory effects, suggesting that they might also be useful for the treatment and prevention of atherosclerosis. However, given the numerous side effects observed with TZD treatment, novel classes of PPAR γ modulators have been designed and developed. The present review will focus on the different compounds that have been shown to bind and modulate PPAR γ activity, especially TZD, and the potential benefits of pharmacological modulation of PPAR γ to treat human metabolic disease.

Key words:

PPAR γ . Insulin resistance. Peroxisome proliferator-activated receptor γ . Metabolic syndrome. Pharmacological modulation.

Distintos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia y la hipertensión con un mayor riesgo de desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y la enfermedad cardiovascular. Este conjunto de procesos fisiopatológicos se ha agrupado con el nombre de síndrome metabólico.

El progresivo y constante aumento del síndrome metabólico en países desarrollados ha impulsado la investigación de nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de sus distintos componentes.

El receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ (PPAR γ) es un receptor nuclear que regula distintos procesos fisiológicos y celulares, además de presentar actividad antiinflamatoria independiente de lípidos. Es por ello que este receptor se ha convertido en una diana terapéutica muy atractiva para prevenir y controlar distintos componentes del síndrome metabólico. Las tiazolidinedionas (TZD) son ligandos sintéticos de PPAR γ que unen y activan el receptor γ , y, en consecuencia, producen un incremento modesto de la masa de tejido adiposo subcutánea y mejoran la acción de la insulina. Es por ello que en pacientes con DM2 la administración de TZD mejora las anomalías lipídicas y la resistencia a la insulina asociadas a la obesidad. Más recientemente se ha abierto un nuevo campo en el desarrollo farmacológico de las TZD para su aplicación en la arteriosclerosis, pues se ha descrito que son capaces de corregir la disfunción endotelial en pacientes insulinorresistentes. Además de las clásicas TZD, distintos compuestos son capaces de activar PPAR γ y mejorar la sensibilidad a la insulina. Dentro de estos nuevos ligandos de PPAR γ se encuentran compuestos derivados de L-tirosina, derivados de los ácidos fenilacético y propiónico, y antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, las TZD y otros compuestos que activan completamente PPAR γ presentan numerosos efectos secundarios no deseados debido principalmente a la amplia distribución tisular de PPAR γ , que dificulta su aplicación terapéutica. Esta problemática ha impulsado la búsqueda de nuevos compuestos que activen PPAR γ de manera selectiva en tejidos específicos, como son por ejemplo los moduladores selectivos de PPAR γ (SPPARM). En esta revisión se examina el potencial y la eficacia de distintos ligandos de PPAR γ para el tratamiento de los distintos trastornos patológicos asociados con el síndrome metabólico.

Receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son factores de transcripción hormonal nucleares activados por ligando. Actualmente se conocen 3 subtipos distintos de PPAR: PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) y PPAR γ (NR1C3). Cada uno de ellos se caracteriza por presentar un patrón de expresión tisular diferencial, una sensibilidad y afinidad variables para distintos ligandos, y un reclutamiento de cofactores específico, que les confiere un perfil de actividad biológica divergente. Como norma

general se puede afirmar que PPAR α regula la oxidación y la captación de ácidos grasos, PPAR γ regula la homeostasis de la glucosa y el almacenamiento de ácidos grasos, mientras que PPAR β/δ regula el metabolismo de los ácidos grasos y la homeostasis lipídica.

Los PPAR comparten 4 dominios estructurales (fig. 1A)¹⁻³:

1. Dominio aminoterminal A/B, que contiene la función de activación-1 (AF-1) independiente de ligando, responsable de la transactivación intrínseca del receptor.
2. Dominio C, con el dominio altamente conservado de unión a ADN (DBD).
3. Dominio D, implicado en la interacción con los distintos cofactores que controlan la actividad transcripcional.
4. Dominio C-terminal E/F. Este dominio E/F contiene los dominios de unión a ligando (LBD) y de transactivación AF-2, responsables de la actividad de transactivación del receptor dependiente de ligando.

El gen que codifica para PPAR γ en humanos se localiza en el cromosoma 3p25⁴ y se transcribe en 3 distintos ARN mensajeros, denominados *PPAR γ 1*, *PPAR γ 2* y *PPAR γ 3*, que difieren principalmente en su extremo 5'^{3,5}. Curiosamente, *PPAR γ 1* y *PPAR γ 3* se traducen en una proteína idéntica, mientras que *PPAR γ 2* codifica para una proteína distinta, con 28 aminoácidos adicionales en el extremo N-terminal⁶, que le confiere una especificidad tisular característica⁷. No obstante, ambas proteínas presentan idéntica actividad biológica³. *PPAR γ 1* se expresa en el intestino grueso y en células hematopoyéticas, pero sobre todo en tejido adiposo blanco (TAB)^{1,8}. *PPAR γ 1* también es la forma predominante en el riñón, el hígado, el músculo, el páncreas y el intestino delgado, aunque su expresión es menor^{1,9}. La isoforma *PPAR γ 2* es casi exclusiva del TAB, aunque también se detecta su expresión en el tejido adiposo marrón (TAM) y el músculo esquelético¹⁰. Finalmente, *PPAR γ 3* se ha detectado únicamente en el intestino delgado y en macrófagos⁵.

PPAR γ puede ser activado por múltiples ligandos, entre los que destacan los ácidos grasos mono y poliinsaturados y sus derivados eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos). No obstante, los ácidos grasos poliinsaturados (p. ej., los ácidos grasos esenciales γ -linoleico, α -linolénico y araquidónico) se consideran activadores débiles de PPAR γ ¹¹⁻¹³. El ligando más estudiado con respecto a su capacidad de activación de PPAR γ es el derivado

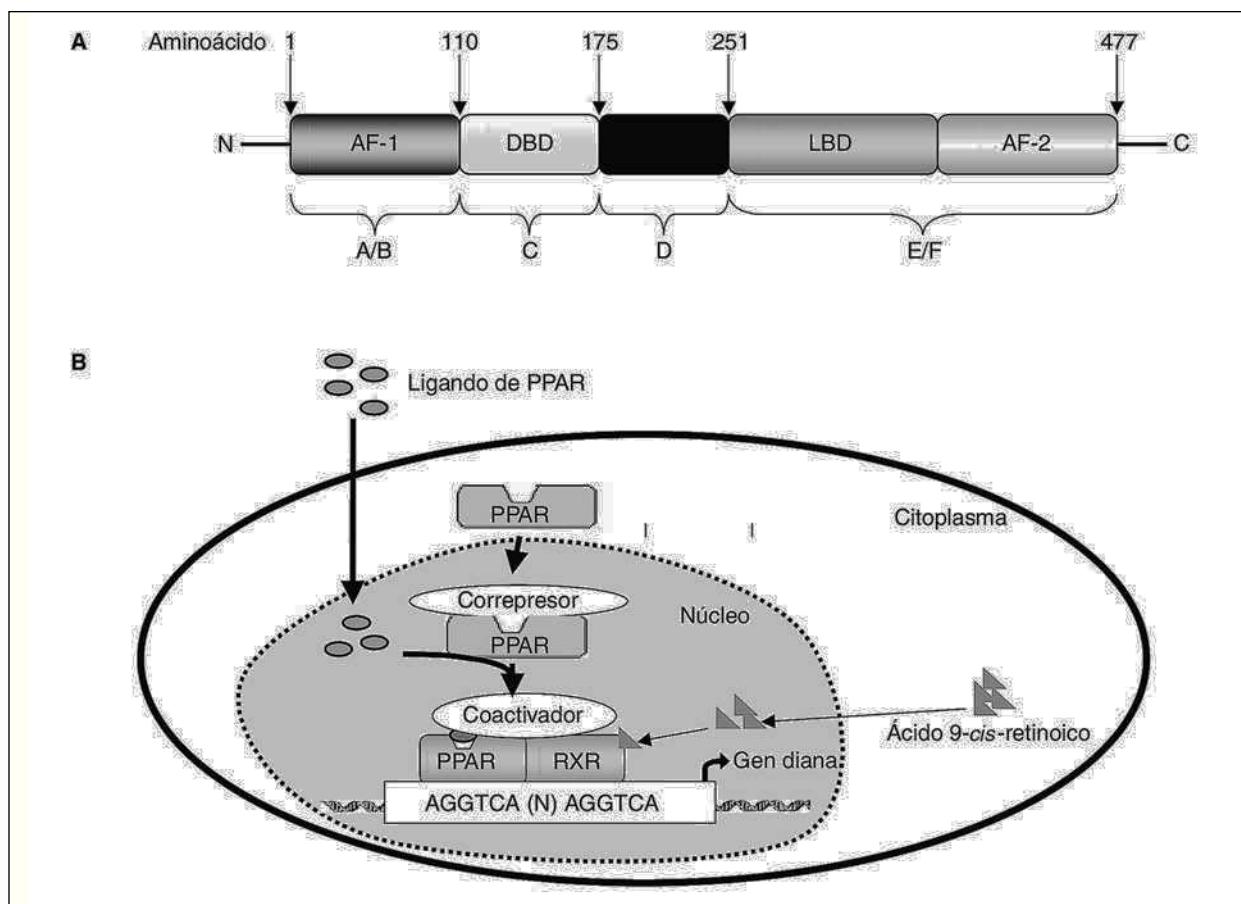


Figura 1. A) Estructura general del gen *PPAR γ* humano. *PPAR γ* consta de 4 regiones distintas: dominio aminoterinal A/B, que contiene la función de activación-1 independiente de ligando (AF-1); dominio C, con el dominio de unión a ADN (DBD); dominio D, implicado en la interacción con los distintos cofactores; dominio C-terminal E/F, que contiene los dominios de unión a ligando (LBD) y de transactivación AF-2. Las formas *PPAR γ 1* y *PPAR γ 3* se traducen en una proteína idéntica (477 aminoácidos), mientras que *PPAR γ 2* contiene 28 aminoácidos adicionales en su extremo N-terminal (505 aminoácidos). B) Mecanismo de activación de la transcripción génica mediada por *PPAR γ* . *PPAR γ* puede ser activado por múltiples ligandos naturales y sintéticos. Cuando se une al ligando, el LBD de *PPAR γ* experimenta una serie de cambios conformacionales que estimulan la disociación de correpresores y la formación de un heterodímero entre *PPAR* y el receptor de retinóide X (RXR). Este heterodímero *PPAR γ /RXR* es capaz de unirse a coactivadores específicos y promover la transcripción génica mediante el reconocimiento y unión a motivos específicos dentro del promotor del gen diana (PPRE).

de la prostaglandina D2, 15-deoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂), cuya potencia como agonista es relativamente elevada (2-5 μ M)¹⁴. No obstante, se desconoce su relevancia en mamíferos, pues su concentración fisiológica raramente alcanza los valores necesarios para activar *PPAR γ* ^{14,15}. Sea cual sea el ligando activador unido, el LBD de *PPAR γ* experimenta una serie de cambios conformacionales que estimulan la disociación de correpresores y la formación de un heterodímero entre *PPAR* y otro receptor nuclear, el receptor de retinóide X (RXR o NR2B) (fig. 1B)². Este heterodímero *PPAR γ /RXR* es capaz de unirse a coactivadores específicos y promover la transcripción génica mediante el reco-

nocimiento y unión a motivos específicos dentro del promotor del gen diana. Estos motivos específicos se denominan elementos de respuesta a proliferadores peroxisómicos (PPRE)^{16,17}, y consisten en 2 hexámeros nucleotídicos (5'-AGGTCA-3') separados por un único nucleótido (DR1) o, más raramente, 2 nucleótidos (DR2)^{3,9}. Estos PPRE se han identificado en un gran número de genes regulados por *PPAR γ* ¹⁷. La identidad de los cofactores reclutados por *PPAR γ* depende del tipo de ligando unido. Hay distintos coactivadores cuya actividad sobre *PPAR γ* se ha demostrado experimentalmente, y entre ellos destaca el coactivador del receptor esteroideo-1 (SRC-1), la proteína de unión a CREB (CBP)/p300

y el coactivador-1 de PPAR γ (PGC-1)^{1,2,18}. Cabe destacar que ninguno de estos cofactores parece ser específico del subtipo PPAR γ . En ausencia de ligandos, PPAR γ interactúa con correpresores transcripcionales, como son N-CoR (correpresor del receptor nuclear) o SMRT (mediador-silenciador de receptores de retinóide y hormona tiroidea), y así silencian la transcripción del gen al cual están unidos^{13,18}. Los PPAR también pueden regular negativamente la expresión génica de otros factores de transcripción, como es el caso del factor nuclear κ B (NF- κ B), mediante un proceso de antagonización dependiente de ligando pero independiente de PPRE⁹. Este fenómeno se conoce como transrepresión, y se cree que es el responsable de las propiedades antiinflamatorias de los PPAR⁹.

Funciones fisiopatológicas de PPAR γ

PPAR γ en la diferenciación y función adipocitaria

El papel principal del TAB es la síntesis y acumulación de lípidos a partir de ácidos grasos y triglicéridos (TG) plasmáticos, mientras que el TAM funciona como órgano termogénico. En ambos casos PPAR γ interviene de manera importante, y esto es consistente con el hecho que PPAR γ es el subtipo principal de PPAR expresado en tejido adiposo¹⁹ y que, además, sea en este tejido donde se encuentran los valores máximos de expresión de PPAR γ ¹⁸. En realidad, PPAR γ es suficiente para inducir la diferenciación adipocitaria, pues la simple sobreexpresión ectópica de PPAR γ en fibroblastos o mioblastos es capaz de inducir la diferenciación de adipocitos *in vitro*²⁰. Igualmente, el tratamiento de preadipocitos murinos con agonistas sintéticos de PPAR γ promueve su diferenciación a adipocitos maduros²¹, y la administración de TZD a ratas estimula la diferenciación de preadipocitos marrones y causa la hipertrofia del TAM^{21,22}. PPAR γ también regula la homeostasis energética celular mediante la estimulación de la expresión de las proteínas desacopladoras mitocondriales UCP-1, UCP-2 y UCP-3²⁰. Por ejemplo, UCP-1 es fuertemente inducida en TAB de ratones obesos KKA y después del tratamiento con ligandos de PPAR γ ²³. Paralelamente a la estimulación de la diferenciación adipocitaria, la activación de UCP-1 en TAB puede afectar el catabolismo lipídico y limitar la acumulación intracellular de TG, de manera similar a como sucede en el TAM. Además de su actividad estimuladora de la adipogénesis, PPAR γ desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo lipídico en adipocitos maduros. Diferentes estudios han descrito un aumento mediado por PPAR γ de los genes que controlan la captación y el almacenaje de ácidos grasos (acilcoen-

zima A sintetasa [ACS], proteína de tejido adiposo 2 [aP2], proteína de unión a ácidos grasos [FABP], lipoproteína lipasa [LPL] y fosfoenolpiruvato carboxicinasa [PEPCK]^{7,20} y, por el contrario, la represión de genes que inducen la lipólisis y la liberación de ácidos grasos (receptor adrenérgico β_3 , leptina y factor de necrosis tumoral [TNF]- α). Por todo ello, la activación de PPAR γ incrementa el peso corporal en humanos, especialmente por la estimulación de la formación de depósitos de grasa subcutánea.

PPAR γ e insulinoresistencia

La resistencia a la insulina, que se define como la capacidad reducida de la insulina para actuar de manera efectiva en tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo, hígado), se asocia frecuentemente con la obesidad visceral y suele conducir a un aumento de los valores plasmáticos de glucosa, ácidos grasos libres (AGL), TG y lipoproteínas ricas en TG (lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas [sdLDL] y lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL])²⁴. En sujetos obesos, los adipocitos se vuelven hipertrofiados y menos sensibles a la insulina y, en consecuencia, liberan más AGL en sangre, por que son resistentes a la acción antilipolítica de la insulina. Esto conllevará la acumulación de AGL en los adipocitos y la acumulación ectópica de grasa en el músculo esquelético y en el hígado¹⁸, donde provocará una mayor producción de VLDL y, por lo tanto, una mayor presencia de TG en plasma²⁴. La acumulación de lípidos también inducirá insulinoresistencia debido a la estimulación de la gluconeogénesis hepática y a la reducción de la captación de glucosa por inhibición del principal transportador de éste, GLUT4, en el músculo esquelético²⁵. Cuando los valores elevados de glucosa no se puedan compensar por la secreción de insulina, ocurrirá un fallo en las células β pancreáticas que acabará provocando insulinoresistencia y DM2.

En el cruce entre la obesidad y la resistencia a la insulina se encuentra PPAR γ . Se ha descrito que en ratones heterocigotos PPAR $\gamma^{+/-}$, con una deficiencia parcial de este receptor, se produce una protección parcial frente a la resistencia a la insulina inducida²⁶. Otras evidencias han sugerido un papel insulino-sensibilizador para PPAR γ . Primero, la buena correlación encontrada entre la potencia *in vivo* de distintos agonistas de PPAR γ como sensibilizadores a insulina y su afinidad de unión al receptor *in vitro*²⁷. Segundo, los agonistas de RXR, que activan el heterodímero PPAR γ /RXR, también mejoran la sensibilidad a insulina en ratones²⁷. Tercero, se ha descrito una mutación en el gen PPAR γ 2 de ratón que incrementa la actividad de PPAR γ y que protege de la resistencia a la

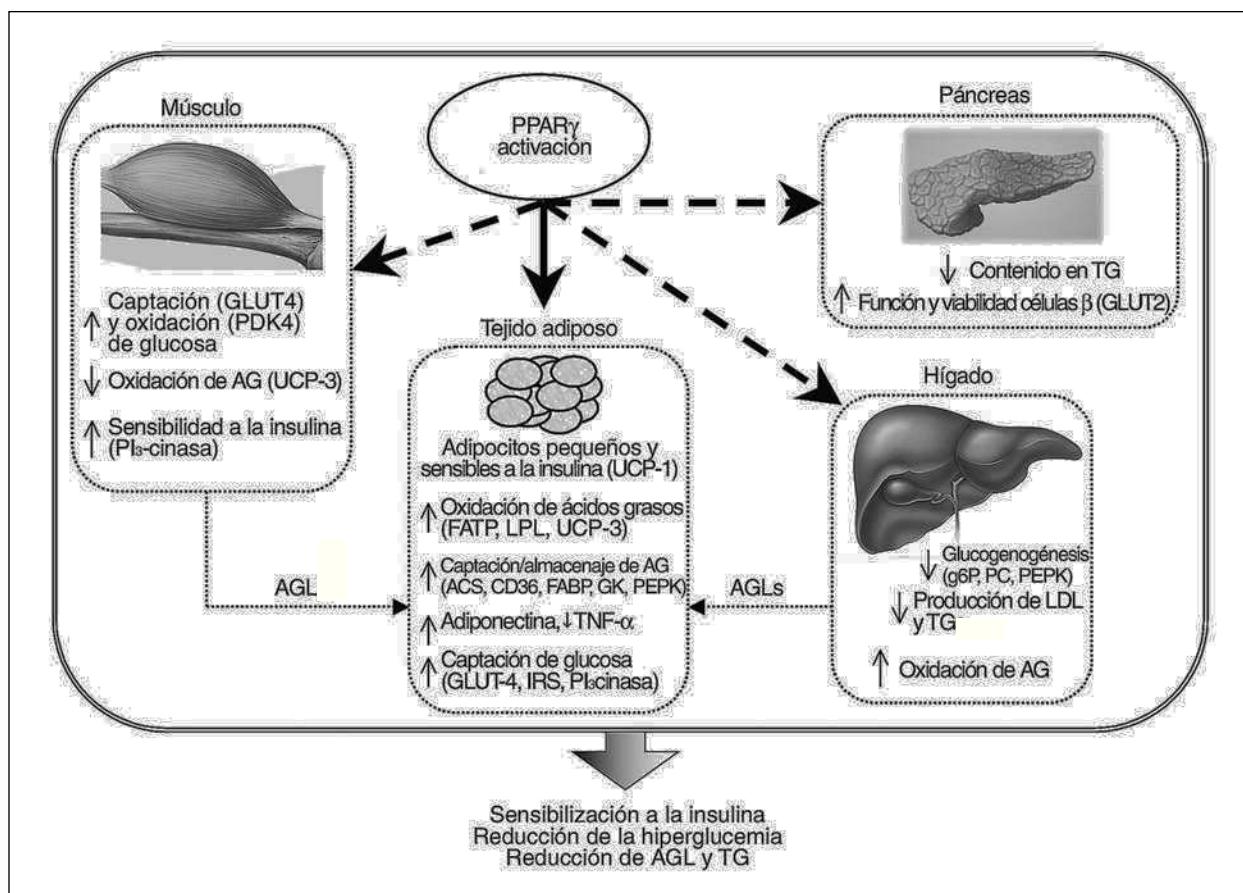


Figura 2. Representación esquemática de los mecanismos mediante los cuales la regulación de PPAR γ puede mejorar la sensibilidad a la insulina. La activación de PPAR γ en tejido adiposo estimula la diferenciación adipocitaria, aumentando el número de adipocitos pequeños más sensibles a la insulina y, reprime (\downarrow) o induce (\uparrow) vías metabólicas claves en distintos tejidos (páncreas, tejido adiposo, músculo esquelético e hígado). PPAR γ promueve la migración de ácidos grasos libres (AGL) desde el músculo y el hígado para su acumulación en el tejido adiposo, reduciendo así su liberación a la sangre. Una reducción en la expresión de factor de necrosis tumoral (TNF) α y una estimulación de la secreción de adiponectina aumenta aún más los efectos beneficiosos de la reducción de los AGL. Esto se produce concomitantemente a un aumento de la expresión de genes implicados en la captación de glucosa y la señalización de la insulina en tejido adiposo. Por otro lado, la activación de PPAR γ estimula la captación y oxidación de glucosa en el músculo, decreciendo además la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis). Finalmente, PPAR γ parece prevenir la acumulación de triglicéridos (TG) en células β pancreáticas y, por lo tanto, su activación mejora la función de las células β . Los efectos de los ligandos de PPAR γ pueden ser directos (flecha continua) en tejido adiposo o directos/indirectos (flecha discontinua) en el músculo esquelético y el hígado. Los principales genes implicados en los efectos mediados por PPAR γ también se incluyen en la figura: ACS, acil CoA sintetasa; FABP, proteína de unión ácidos grasos; FATP, proteína transportadora de ácidos grasos; G6P, glucosa-6-fosfatasa; GK, glicerol cinasa; GLUT, transportador de glucosa; IRS, sustrato receptor de insulina; LPL, lipoproteína lipasa; PC, piruvato carboxilasa; PDK4, piruvato deshidrogenasa cinasa 4; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxicinasa; UCP-1 y UCP-3, proteínas desacopladoras 1 y 3, respectivamente.

insulina asociada a la obesidad²⁸, mientras que en ratones sin expresión de PPAR γ en tejido adiposo, músculo o hígado se produce una mayor predisposición al desarrollo de resistencia a la insulina^{18,29}. Finalmente, estudios recientes realizados en humanos han demostrado que mutaciones en el gen de PPAR γ provocan resistencia grave a la insulina y síndrome metabólico³⁰. Los individuos portadores del polimorfismo Pro12Ala en el gen *PPAR γ 2*, que reduce ligeramente la actividad de este subtipo de PPAR en el tejido adiposo, muestran un incremento de la sen-

sibilidad a la insulina, una mejora en la homeostasis de la glucosa y un índice de masa corporal menor³¹. Se ha sugerido que en estos sujetos los adipocitos son menores y más sensibles a la insulina debido a la menor actividad de PPAR γ .

La activación de PPAR γ aumenta el flujo neto de AGL hacia el tejido adiposo debido al aumento del número de adipocitos, la mayor generación de AGL como resultado de la estimulación de la actividad LPL³² y la inducción de PEPCK³³ y glicerol cinasa³⁴, que estimulan la utilización de precursores de la

gluconeogénesis (fig. 2). PPAR γ también regula la expresión de genes que estimulan la captación y metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo, como por ejemplo GLUT4 (fig. 2)³⁵. Una mayor captación de glucosa en los adipocitos estimula la incorporación de AGL a TG, puesto que la glucosa puede ser convertida a glicerol-3-fosfato vía glucólisis⁸. Por otro lado, el tejido adiposo también actúa como órgano endocrino y secreta múltiples adipocitocinas, incluyendo leptina, resistina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), TNF- α y ácidos grasos, entre otras. La masa de tejido adiposo determina parcialmente el nivel de secreción de estas adipocitocinas, que a su vez controlan la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo³⁶. En adipocitos disfuncionales, el patrón de secreción de adipocitocinas se encuentra alterado. La activación de PPAR γ en el tejido adiposo regula la secreción de adipocitocinas, pues se ha descrito que reduce la expresión de leptina³⁷, resistina³⁸, PAI-1³⁹, TNF- α ⁴⁰ e IL-6⁴¹, mientras que induce la adiponectina, una adipocitocina que presenta actividad sensibilizadora a la insulina y mejora el metabolismo de la glucosa⁴². Aunque la represión de la leptina por parte de PPAR γ podría contribuir a la resistencia a la insulina, la mayoría de estudios *in vivo* han demostrado que la leptina incrementa la sensibilidad a la insulina^{43,44}. Por otro lado, el TNF- α reduce la captación de glucosa dependiente de insulina y, por lo tanto, su inhibición podría contribuir a mejorar el control glucémico¹.

No obstante, a pesar de la elevada expresión de PPAR γ en el tejido adiposo, éste sólo interviene en una pequeña fracción del aclarado de la glucosa dependiente de la insulina⁸. La expresión, aunque menor, de PPAR γ en otros tejidos esenciales para la homeostasis de la glucosa, como son el músculo esquelético, el hígado y las células β pancreáticas, sugieren otros mecanismos. De hecho, el músculo esquelético contribuye mayoritariamente (70%) a la utilización de la glucosa estimulada por insulina y es, consecuentemente, la principal diana de la resistencia a la insulina⁴⁵. Probablemente, debido a ello, la supresión específica de PPAR γ en músculo de ratón produce resistencia a la insulina a causa de una alteración en la captación de glucosa en este tejido⁴⁶. Con respecto al hígado, se ha observado que en distintos modelos animales de resistencia a la insulina y diabetes con esteatosis hepática la expresión de PPAR γ en hígado se encuentra marcadamente elevada⁷. Puesto que las TZD reducen la esteatosis hepática no alcohólica en humanos⁴⁷, se ha sugerido que PPAR γ podría ser un mediador clave en la acumulación hepática de lípidos.

En resumen, diferentes mecanismos intervienen en la acción sensibilizadora a la insulina por parte de la activación de PPAR γ : estimulación de la captación de glucosa; inducción de la liberación de ácidos grasos de lipoproteínas ricas en TG; activación de genes implicados en la captación, síntesis y esterificación de ácidos grasos; inhibición de la expresión de TNF- α y leptina, e inducción de la adiponectina. Curiosamente, la acción antidiabética de los ligandos de PPAR γ en ratones obesos⁴⁸ y en pacientes humanos⁴⁹ se relaciona con la adipogénesis, la cual permite aumentar la capacidad de almacenamiento de lípidos y el restablecimiento de la secreción de adipocitocinas a valores normales.

PPAR γ y arteriosclerosis

La arteriosclerosis resulta de un complejo proceso inflamatorio crónico que implica la acumulación de lípidos en la pared arterial, con la consiguiente formación de células espumosas, migración de células mononucleadas, proliferación de células musculares lisas y formación de tejido fibroso⁹. Durante el proceso arteriosclerótico, los receptores de macrófagos tipo CD36 y el receptor *scavenger* de clase A (SR-A) unen lipoproteínas nativas y modificadas (p. ej., las LDL oxidadas), lo que conduce a la deposición intracelular de ésteres de colesterol y a la conversión de macrófagos en células espumosas⁵⁰. La resistencia a la insulina contribuye a la disfunción endotelial, porque altera la vasodilatación mediada por óxido nítrico y aumenta la expresión de PAI-1 y la proliferación de células musculares lisas^{9,51}. PPAR γ , cuya expresión es elevada en macrófagos, se ha asociado con el proceso de arteriosclerosis (fig. 3), pues se puede activar por distintos componentes de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, como son los derivados metabólicos del ácido linolénico y los ácidos 9 y 13-hidroxioctadeca-9Z,11E-dienoico (9- y 13-HODE)¹⁷. La activación de PPAR γ con 15d-PGJ₂ y otros agonistas estimula la expresión de CD36 en macrófagos^{50,52,53}, y por lo tanto se esperaría que la activación de PPAR γ fuera proaterogénica por estimulación de la formación de células espumosas. No obstante, distintos estudios han demostrado lo contrario. Esta aparente paradoja se explicaría en parte por la inducción mediada por PPAR γ de la expresión del transportador ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter A1*)^{54,55}, implicado en el transporte reverso de colesterol y el flujo de colesterol desde los macrófagos, y a la supresión de la expresión del receptor SR-A⁵⁶, que podrían compensar la inducción de la expresión de CD36.

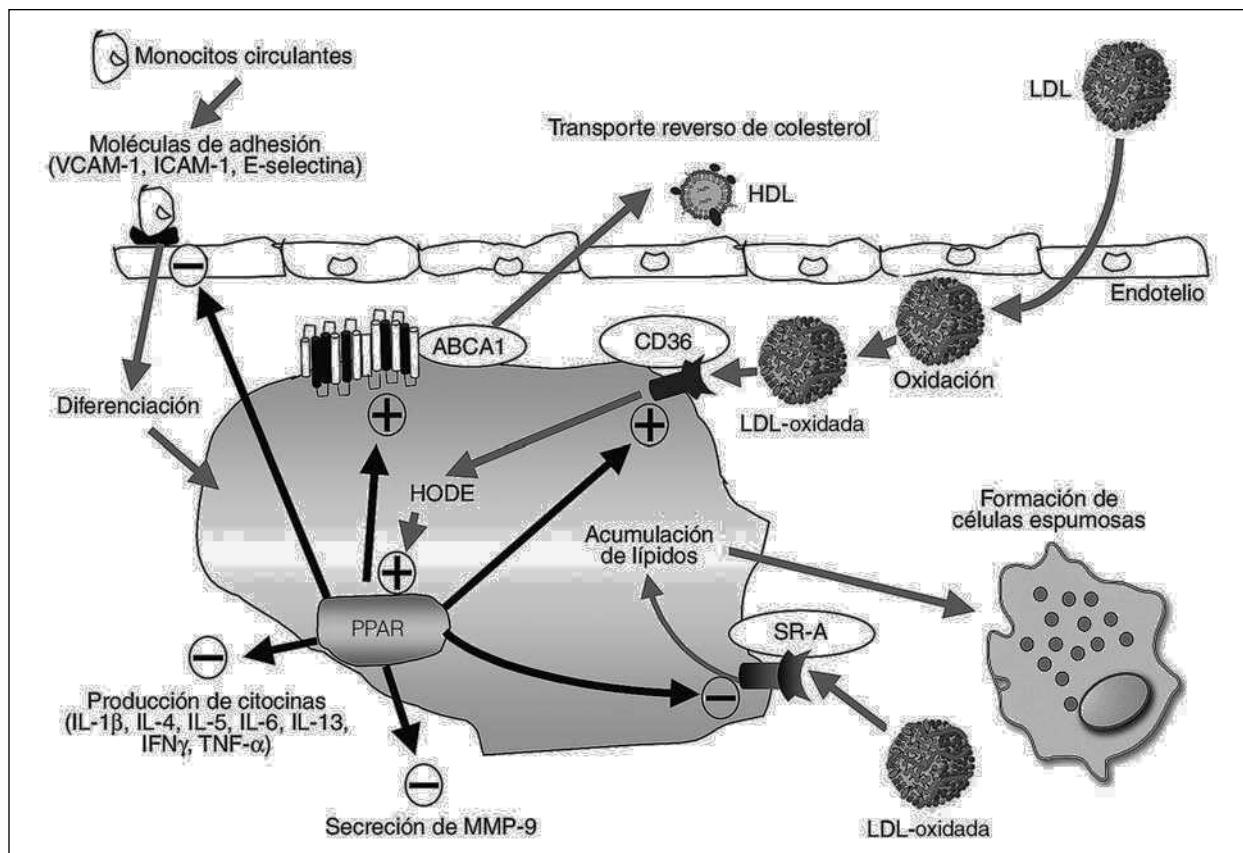


Figura 3. La activación de PPAR γ tiene efectos antiaterogénicos. PPAR γ puede ser activado por distintos componentes de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, como son los derivados metabólicos del ácido linolénico 9 y 13-HODE. La activación de PPAR γ estimula la expresión de CD36 en los macrófagos. PPAR γ también induce la expresión del transportador ABCA1, implicado en el transporte inverso de colesterol y el flujo de colesterol desde los macrófagos, y suprime la expresión del receptor SR-A, disminuyendo por tanto la formación de células espumosas. La activación de PPAR γ también provoca efectos antiinflamatorios debido a su capacidad de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL]-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IFN γ y factor de necrosis tumoral [TNF- α]). También reduce la expresión de metaloproteasa de matriz (MMP), sintetasa de óxido nítrico inducible, ciclooxygenasa 2, proteína de atracción de monocitos-1 y moléculas de adhesión en distintos modelos, reduciendo así el reclutamiento de monocitos y macrófagos y mejorando la función endotelial.

La activación de PPAR γ también provoca efectos antiinflamatorios debido a su capacidad de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias y de estimular la producción de adiponectina³. Estos efectos antiinflamatorios parecen ser independientes de su efecto sobre la acumulación lipídica. Esto es especialmente importante si se tiene en cuenta que PPAR γ , y particularmente *PPARγ1*, se expresa en muchas de las células presentes en la lesión arteriosclerótica, como son células endoteliales, musculares lisas y macrófagos. Distintos ligandos específicos de PPAR γ reducen la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, interferón γ [IFN- γ], TNF- α , metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9), sintetasa de óxido nítrico inducible, ciclooxygenasa 2, proteína de atracción de mo-

nocitos-1 y moléculas de adhesión en distintos modelos in vivo y tipos celulares, reduciendo así el reclutamiento de monocitos y macrófagos y mejorando la función endotelial^{3,9,13,17,50,57,58}. Algunos de los mecanismos propuestos mediante los cuales la activación de PPAR γ interfería con el proceso inflamatorio serían la transrepresión de factores de transcripción tipo NF- κ B, AP-1 y STAT-1⁵⁹, o la competición por los mismos coactivadores que estos factores de transcripción proinflamatorios^{3,18,50}. También se ha sugerido que PPAR γ podría inhibir la respuesta inflamatoria mediada por la vía fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt mediante la activación de la expresión de PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*)⁶⁰. Otro mecanismo posible implicaría la inhibición

de la ciclooxigenasa 2, enzima necesaria para la biosíntesis de las prostaglandinas desde el ácido araquidónico. En conjunto, estos datos sugieren que la activación de PPAR γ podría tener una aplicación terapéutica debido a sus efectos antiaterogénicos, ya sea evitando la formación de células espumosas o debido a sus efectos antiinflamatorios. No obstante, algunos datos contradicen estas propiedades beneficiosas y por lo tanto aún se requieren muchos más estudios para elucidar la viabilidad de esta propuesta⁶¹.

PPAR γ , hipertensión e hipertrofia cardíaca

Estudios en pacientes humanos con mutaciones dominantes negativas de PPAR γ han relacionado este receptor con la hipertensión grave². Además, algunos agonistas de PPAR γ reducen la presión sanguínea en pacientes diabéticos y en distintos modelos animales de hipertensión⁶². El mecanismo responsable del efecto antihipertensivo de los agonistas de PPAR γ todavía se desconoce, aunque como posibilidades se han sugerido la inhibición de los canales vasculares de calcio, la regulación del sistema renina-angiotensina o la reducción de péptidos vasoactivos (endotelina)^{7,63}. Por otro lado, también se ha sugerido un papel de PPAR γ en la regulación de la respuesta hipertrófica del corazón, pero existen ciertas divergencias al respecto⁶⁴. Aunque PPAR γ se expresa poco en el corazón⁶⁵, la hipertrofia cardíaca inducida por estrés mecánico, angiotensina II o fenilefrina en cardiomiocitos natales es inhibida por activadores de PPAR γ como la TZD troglitazona o 15d-PGJ₂. La prevención de la actividad de NF- κ B podría explicar parcialmente la inhibición de la hipertrofia cardíaca por parte de algunos agonistas de PPAR γ ⁶⁵.

Modulación farmacológica de PPAR γ

Los agonistas de PPAR γ pueden diferenciarse, según su actividad, en agonistas totales o agonistas parciales. Un agonista total es aquel compuesto que después de unirse a PPAR γ causa un reclutamiento completo de coactivadores, facilitando así una actividad transcripcional máxima. Por el contrario, un agonista parcial es capaz sólo de reclutar un subconjunto específico de coactivadores y, como resultado, únicamente activa parcialmente el receptor nuclear¹⁷. Por lo tanto, un agonista parcial también podrá presentar actividad antagonista sobre PPAR, pues podrá inhibir la actividad de un agonista total en función del contexto tisular y temporal del gen diana. Según su estructura química, los agonistas sintéticos de PPAR γ pueden clasificarse en TZD, derivados del ácido fenilacetíti-

co o propiónico, derivados de L-tirosina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En la actualidad también se están desarrollando agentes con capacidad para activar distintas isoformas de PPAR, conocidos como agonistas duales o panagonistas, según activen 2 o 3 subtipos distintos, respectivamente.

Tiazolidinedionas

El primer compuesto desarrollado del grupo de TZD fue la cigitazona, que se vio que mejoraba la resistencia a la insulina y reducía la hiperglucemia sin estimular la secreción de insulina¹⁷. Posteriormente se han identificado otras TZD, como son la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona. Mediante ensayos *in vitro* se ha demostrado que las TZD se unen al PPAR γ con elevada afinidad y que son capaces de transactivar los genes diana a concentraciones del orden nanomolar^{52,66,67}. La TZD clásica más potente es la rosiglitazona, pues se une al receptor con elevada afinidad ($K_d \sim 40$ nM)²⁰. Las TZD se caracterizan por poseer la estructura tiazolidina-2-4-diona, pero difieren en sus cadenas laterales, que confieren el perfil farmacológico específico de cada compuesto⁶⁸. La primera TZD introducida en la práctica clínica fue la troglitazona, aunque rápidamente se retiró del mercado debido a su hepatotoxicidad idiosincrásica rara pero grave⁸. Actualmente, sólo la rosiglitazona y la pioglitazona han sido aprobadas en Europa para el tratamiento de la DM2. Ambas se absorben rápidamente después de su administración por vía oral, y alcanzan su máxima concentración plasmática entre 1 h (rosiglitazona) y 2 h (pioglitazona) después de su administración⁶⁹. En general, su farmacocinética no se altera después de la ingestión de alimentos, aunque en el caso de la pioglitazona el pico de máxima concentración se puede llegar a retrasar hasta las 4 h⁶⁹. La rosiglitazona se metaboliza principalmente por los citocromos CYP2C9 y, sobre todo, CYP2C8, mientras que la pioglitazona se hidroliza y oxida por los citocromos CYP2C8 y CYP3A4⁶⁹. Aunque los metabolitos de la rosiglitazona son poco activos, los metabolitos de la pioglitazona conocidos como M-II y M-IV (derivados hidroxilados) y M-III (derivado cetónico) todavía son farmacológicamente activos⁶⁹. La vida plasmática media depende de cada TZD, pero oscila entre las 4 h para la rosiglitazona y las 3-7 h o 16-24 h para la pioglitazona y sus metabolitos, respectivamente.

TZD en el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Las TZD son agentes antidiabéticos orales

que mejoran la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa. La cigitazona redujo de manera importante la resistencia a la insulina en ratones obesos y diabéticos KKAY y mejoró sensiblemente la tolerancia a glucosa en ratas Zucker obesas y diabéticas (ZDF)^{17,70}. Por otro lado, la cigitazona y la rosiglitazona fueron capaces de moderar la resistencia a la insulina y de corregir la mayoría de alteraciones metabólicas asociadas con el envejecimiento en ratas Sprague-Dawley, a pesar de provocar un incremento de peso significativo^{71,72}. Igualmente, la troglitazona y la rosiglitazona revirtieron la resistencia a la insulina y la DM2 inducidas mediante factores ambientales en distintos modelos murinos⁷³⁻⁷⁵.

El éxito de la terapia con TZD en pacientes de DM2 es contradictorio, puesto que al ser un factor estimulador de la adipogénesis se esperaría que la activación de PPAR γ incrementara la adiposidad y, en consecuencia, la captación de ácidos grasos por parte del tejido adiposo. Es por ello que uno de los efectos secundarios del tratamiento con TZD es un incremento de peso moderado¹⁸. Sin embargo, esta aparente paradoja se puede explicar parcialmente por los efectos colaterales de la activación de PPAR γ en el propio tejido adiposo y también en otros tejidos periféricos. En realidad, la activación de PPAR γ por las TZD favorece la redistribución del TAB, con una disminución de los depósitos viscerales en relación con los del área subcutánea. Probablemente esto es consecuencia de la mayor sensibilidad de los preadipocitos subcutáneos al efecto de las TZD⁷. Como PPAR γ se expresa predominantemente en tejido adiposo, este tejido debe desempeñar un papel importante en los efectos hipoglucemiantes de las TZD. Esto se ha demostrado en ratones sin tejido adiposo⁷⁶ o sin actividad de PPAR γ en tejido adiposo⁷⁷, que son refractarios a los efectos sensibilizadores a la insulina de las TZD. Las TZD mejoran la dislipemia diabética porque reducen los AGL y los TG plasmáticos mediante la estimulación de la captación de AGL por el adipocito, proveyendo así el sustrato necesario para la síntesis y acumulación de TG en el adipocito¹⁹. Numerosos genes implicados en el metabolismo lipídico son modulados por las TZD en adipocitos, como por ejemplo la proteína de tejido adiposo 2, la proteína transportadora de ácidos grasos, CD36 y el receptor de LDL oxidadas, que estimulan la captación de ácidos grasos; y LPL, ACS, PEPCK o glicerol cinasa, que promueven la hidrólisis de TG y la conversión de AGL a TG^{18,32-34}. Además, las TZD inducen el coactivador PGC-1 α , que promueve la biogénesis mitocondrial y, por tanto, estimulan la oxidación de ácidos grasos¹⁸. Las TZD también

pueden modular directamente en adipocitos la expresión de genes implicados en la señalización de la insulina y la homeostasis de la glucosa, como son el sustrato 2 del receptor de insulina⁷⁸, la subunidad p85 de PI3K⁷⁹ y el transportador de glucosa dependiente de insulina GLUT4³⁵. El tratamiento con TZD provoca la formación de adipocitos más pequeños debido a un incremento de la diferenciación celular¹⁸ y una reducción en el número de adipocitos maduros, probablemente como consecuencia de la inducción de la apoptosis¹, que causan globalmente un flujo de ácidos grasos hacia el tejido adiposo subcutáneo desde otros tejidos. Estos adipocitos pequeños, al ser más numerosos y más activos metabólicamente, responderán mejor a la insulina y producirán una respuesta más eficiente sobre la captación y posterior metabolismo de la glucosa en tejido adiposo¹⁷.

Otro mecanismo mediante el cual las TZD ejercen su influencia sobre el metabolismo de la glucosa es mediante la alteración del perfil de adipocinas secretadas. Las TZD reducen los valores de TNF- α , leptina y resistina^{2,38}, mientras que inducen la secreción de adiponectina¹⁷. La adiponectina parece ser el mejor candidato para mediar los efectos sensibilizadores a la insulina de las TZD⁸⁰, pues los valores de adiponectina plasmática se correlacionan directamente con la sensibilidad a la insulina e inversamente con la masa de tejido adiposo⁷, y además el tratamiento de ratones diabéticos con rosiglitazona normaliza los valores de adiponectina²⁰. Por el contrario, la resistina, una hormona que altera la acción de la insulina y la tolerancia a la glucosa en el ratón, se reduce después de un tratamiento con TZD³⁸.

Tradicionalmente se había considerado el incremento de sensibilidad a la insulina en el músculo y el hígado como un efecto colateral secundario de la reducción de los lípidos sistémicos mediante su acción en el tejido adiposo. No obstante, posteriormente se ha descrito que las TZD reducen la captación de AGL en el hígado y, como consecuencia, la tasa de gluconeogénesis también disminuye². La administración de TZD también redujo la salida hepática de glucosa en la mayoría^{81,82}, aunque no todos⁸³, de los estudios clínicos realizados en humanos, y esto a pesar de los bajos valores de expresión de PPAR γ detectada en hígado humano⁷. Igualmente, también se han descrito efectos directos de las TZD sobre el tejido muscular, como por ejemplo en miotubos L6⁸⁴ y en células musculares esqueléticas humanas en cultivo *in vitro*⁸⁵. El músculo esquelético, que es el sitio principal de utilización de glucosa, también parece ser la principal diana de acción

de las TZD, aunque la expresión de PPAR γ es de 10 a 100 veces menor que en tejido adiposo^{17,86}. En el músculo esquelético el mecanismo de sensibilización a la insulina de las TZD parece ser mediado por la inhibición de la síntesis de novo de ceramidas, así se evita la degradación de la proteína Akt⁸⁷. Akt puede entonces ser fosforilada y activada por la insulina, promoviendo la captación y el metabolismo de la glucosa, además de reducir la oxidación de ácidos grasos mediante la reducción de la actividad de la proteincinasa dependiente de AMP (AMPK)⁸⁷. La activación de PPAR γ por TZD (troglitazona y rosiglitazona) también puede proteger, e incluso restablecer, la función de las células β pancreáticas durante el desarrollo de la DM2⁸⁸⁻⁹⁰, contribuyendo también a su efecto insulino-sensibilizador global. El tratamiento con TZD inhibe la acumulación intracelular de TG en células β pancreáticas mediante la estimulación de la oxidación de ácidos grasos, retrasando así la disfunción de las células β . Además, se ha encontrado un PPRE funcional en la región promotora de GLUT2, la proteína responsable del transporte de glucosa en células β ¹. Efectivamente, la rosiglitazona revirtió la alteración de la secreción de insulina en islotes pancréaticos de ratas Sprague-Dawley derivada de la exposición a altas concentraciones de ácidos grasos⁹¹.

Eficacia clínica de las TZD. La rosiglitazona redujo la glucosa plasmática y la concentración de insulina en pacientes diabéticos, independientemente de la presencia de obesidad^{29,92}. En estos pacientes se vio que la rosiglitazona reducía los valores de hemoglobina glucosilada, la glucosa plasmática e insulina en ayuno, los TG y AGL en plasma, además de incrementar la sensibilidad a la insulina⁹³. La rosiglitazona también se mostró efectiva sobre la sensibilidad a la insulina y la protección contra la DM2 en mujeres con diabetes gestacional previa⁹⁴. De manera similar, la pioglitazona disminuyó la hemoglobina glucosilada, la glucosa plasmática en ayuno, los AGL y los TG en pacientes con DM2⁹⁵⁻⁹⁷. Igualmente, la rosiglitazona mejoró el metabolismo de la glucosa dependiente de insulina en pacientes con DM2 y redujo la concentración plasmática de glucosa y AGL y los valores hepáticos de TG⁹⁸.

TZD en la arteriosclerosis e inflamación. La utilización de TZD para prevenir la arteriosclerosis en poblaciones de alto riesgo es controvertida, pues inicialmente se sugirió que la activación de PPAR γ podría estimular la formación de células espumosas. No obstante, diversos estudios apuntan a un

efecto contrario. Recientemente se ha demostrado que la cigitazona y la troglitazona reducen la acumulación de ésteres de colesterol en macrófagos cultivados *in vitro*^{99,100}, contribuyendo así a reducir la formación de células espumosas. La troglitazona y la rosiglitazona también inducen la regresión de la placa y atenúan la arteriosclerosis entre un 20 y un 40% en modelos animales propensos a la enfermedad¹⁰¹⁻¹⁰³. En estos animales, el contenido lipídico de los macrófagos después del tratamiento con TZD estaba compuesto principalmente de TG, a pesar de observarse un aumento de expresión de CD36¹⁷. La estimulación de la expresión de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I) podría explicar la reducción de los valores de ésteres de colesterol y de la formación de células espumosas, ya que CPT-I reduce la disponibilidad de ácidos grasos de cadena larga para su esterificación a colesterol y facilita el transporte reversible de colesterol¹⁰⁰.

Aunque las TZD pueden mejorar la función endotelial mediante la supresión de la lipólisis, la mayoría de estudios también sugieren un efecto antiaterogénico alternativo e independiente de los cambios de insulina, glucosa o lípidos en circulación. En este sentido, las TZD ejercen múltiples efectos antiinflamatorios que podrían contribuir a su actividad antiaterogénica. La troglitazona y la rosiglitazona inhiben la proliferación, la hipertrofia y la migración de células musculares lisas vasculares^{104,105}, y la formación de la placa en pacientes humanos^{54,106} y ratas ZDF¹⁰⁷. Asimismo, las TZD inhiben la expresión de proteínas inflamatorias como IL-6, TNF- α , y MMP9 en macrófagos¹⁰⁸ y reducen el PAI-1 en preadipocitos y adipocitos humanos^{109,110}. No obstante, debido a las concentraciones elevadas de ligando necesarias para observar estos efectos se ha sugerido que éstos podrían ser mediados por mecanismos independientes de PPAR γ ³⁶. El bloqueo de la producción de citocinas por parte de la rosiglitazona en macrófagos derivados tanto de células embrionarias derivadas de PPAR $\gamma^{+/+}$ como de PPAR $\gamma^{-/-}$ apoyan esta teoría¹¹¹. La inducción de la expresión de caveolina-1, un inhibidor de la sintasa endotelial de óxido nítrico, por parte de la rosiglitazona^{112,113}, o la inducción de enzimas con actividad antioxidante como la superóxido dismutasa de Cu/Zn por parte de la troglitazona y la pioglitazona¹¹⁴, podrían también explicar los efectos beneficiosos de la activación de PPAR γ sobre la arteriosclerosis. Igualmente, diversos estudios han demostrado que la troglitazona y la rosiglitazona reducen la generación de especies reactivas al oxígeno en pacientes obesos con o sin diabetes^{115,116}, y que la rosiglitazona reduce de manera significativa

la proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, MMP9 y E-selectina en pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria arterial¹⁰⁶ y en pacientes diabéticos^{117,118}. Sea como sea, e independientemente de los mecanismos implicados, estudios retrospectivos en humanos¹¹⁹ y ensayos clínicos prospectivos en pacientes con DM2¹²⁰ han demostrado un efecto ateroprotector para la activación de PPAR γ por parte de las TZD.

TZD en la hipertensión y la hipertrofia cardíaca. Las TZD reducen la presión sanguínea tanto en modelos murinos de hipertensión⁶⁵ como en pacientes diabéticos¹²¹, sujetos insulinorresistentes²⁹ o pacientes hipertensos¹²². Esta reducción en la presión sanguínea se correlaciona con una disminución en los valores de insulina, lo que sugiere que este efecto antihipertensivo de las TZD deriva del efecto indirecto de la insulina sobre la vasodilatación. Sin embargo, dado que las TZD también reducen la presión sanguínea en individuos hipertensos no diabéticos o en modelos animales hipertensos sin resistencia a la insulina, se ha sugerido la presencia de algún mecanismo antihipertensivo independiente de la acción de la insulina². Por ejemplo, las TZD pueden revertir la hipertensión por medio de la regulación transcripcional de genes implicados en el mantenimiento del tono vascular en células endoteliales, donde también se expresa PPAR γ como por ejemplo el péptido natriurético de tipo C, endotelina y PAI-1¹²³. Estudios experimentales también han sugerido que la troglitazona podría reducir la presión sanguínea mediante el bloqueo de canales de calcio¹²⁴.

Las TZD también se han asociado con la hipertrofia cardíaca en distintos modelos animales, aunque a concentraciones superiores a las recomendadas a nivel terapéutico^{64,125}. Muchas de las consecuencias del tratamiento con TZD sobre la hipertrofia cardíaca dependen de la concentración de fármaco usada. Por ejemplo, se ha demostrado que la troglitazona a bajas concentraciones antagoniza la actividad de NF- κ B en el corazón⁴, el cual se requiere para el crecimiento hipertrófico de los cardiomiocitos, mientras que a concentraciones elevadas induce la activación de NF- κ B¹²⁵. Por otro lado, la ciglitazona y la rosiglitazona no tienen ningún efecto sobre la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico cardíaco, como son ACS, FAT/CD36, CPT-I muscular, deshidrogenasas de acil-coenzima A de cadenas larga y media, proteínas desacopladoras 2 y 3 (UCP-2/3), ni tampoco sobre la tasa de oxidación de AGL^{125,126}. Esto no haría sino reforzar los argumentos en contra de la regulación del metabolismo lipí-

dico en el corazón mediado por PPAR γ . Existen algunos estudios que han demostrado que las TZD inhiben la hipertrofia cardíaca^{65,127}. No obstante, también se ha sugerido que la troglitazona podría causar hipertrofia cardíaca a través de un ajuste en la expresión de genes implicados en la β -oxidación peroxisómica de ácidos grasos, en un mecanismo mediado por COUP-TF II¹²⁵.

Efectos secundarios. A pesar de los beneficios clínicos de las TZD en el tratamiento de la DM2, su aplicación está limitada por sus numerosos efectos secundarios. Valores elevados de alanina aminotransferasa y alteraciones en la función mitocondrial hepática debidas a interacciones del fármaco con el citocromo CYP3A4 podrían contribuir a la toxicidad de estos compuestos¹. Por ejemplo, la troglitazona fue retirada del mercado en el año 2000 debido a su hepatotoxicidad rara pero muy grave⁹. Independientemente de los efectos adversos detectados con la troglitazona, las otras TZD se consideran fármacos seguros y su uso aumenta progresivamente para tratar pacientes diabéticos²⁵, pues parece que esta hepatotoxicidad no es un efecto de clase¹²⁸. Algunos efectos específicos de clase observados en humanos, especialmente cuando se combinan con insulina, son edema sistémico, incremento de peso e infiltración de lípidos en la médula ósea^{2,8,9,69}. El incremento de peso, aunque puede atribuirse en parte a la retención de líquidos, es consecuencia principalmente del aumento de la masa de tejido adiposo y suele ser proporcional a la afinidad para PPAR γ del ligando¹. Con respecto a la retención de líquidos causada por las TZD, ésta deriva posiblemente de un aumento de la reabsorción renal de sodio y agua^{9,128,129}. Tampoco se puede menospreciar la hipertrofia cardíaca observada en algunos pacientes después del tratamiento con TZD, que puede derivar en fallo cardíaco, o el aumento de la concentración de LDL en plasma provocada por la rosiglitazona al estimular la hidrólisis de lipoproteínas ricas en TG¹. Aunque estos efectos adversos son poco frecuentes, sí son peligrosos, particularmente en individuos diabéticos con enfermedad cardiovascular². Por esta razón se han dedicado esfuerzos ingentes en el diseño y el desarrollo de nuevos agonistas de PPAR γ con actividad sensibilizadora a la insulina pero sin los efectos adversos relacionados con las TZD.

Otros ligandos de PPAR γ

Ligandos de PPAR γ derivados de L-tirosina. El compuesto prototípico dentro de este grupo es

GI262570, que une y activa PPAR γ con mayor afinidad y potencia (hasta 30-100 veces mayor) que las TZD, aunque su efecto antidiabético es equivalente. Un estudio clínico en fase II demostró que GI262570 tiene una potente actividad reductora de glucosa, y además es capaz de reducir los TG y aumentar el colesterol HDL en pacientes diabéticos². Otros enantiómeros derivados del aminoácido L-tirosina y que unen PPAR γ humano a concentración nanomolar son GW1929 y GW7845130. GW7845 presenta un efecto similar a la troglitazona y la rosiglitazona con respecto a su efecto antiaterogénico en modelos animales¹⁰¹. Este grupo de compuestos se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la diabetes y la insulinorresistencia en modelos animales, pero son muy potentes en la inducción de la adipogénesis y, por lo tanto, presentan los mismos efectos secundarios que las TZD^{131,132}.

Derivados de los ácidos fenilacético y propiónico. Diversos derivados de los ácidos fenilacético y propiónico son capaces de unir y activar PPAR γ in vitro e in vivo: L-805645 (Ki 2 nM), L-165461 (Ki 15 nM), L-783483 (Ki 14 nM) y L-796449 (Ki 5 nM), este último un agonista PPAR γ/δ dual muy potente^{128,133}. Estos nuevos agonistas de PPAR γ fueron eficazmente utilizados como agentes insulino-sensibilizadores cuando se administraron oralmente a ratones diabéticos *db/db*, puesto que redujeron las concentraciones plasmáticas de glucosa y de TG¹³³.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Algunos compuestos del subgrupo de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (FAINE), entre los que destacan la indometacina, el diclofenaco, el fenoprofeno, el ibuprofeno y el ácido flufenámico, tienen actividad agonista sobre PPAR γ . Los FAINE son ligandos de baja afinidad que activan PPAR γ a concentraciones elevadas (50-500 μ M), claramente superiores a las requeridas para la inhibición terapéutica de la ciclooxigenasa y la producción de citocinas inflamatorias¹³⁴. En consecuencia, los FAINE son menos potente que las TZD con respecto a su capacidad de inducción de la diferenciación adipocitaria¹³⁴ y, debido probablemente a ello, los FAINE también pueden actuar como antagonistas parciales de PPAR γ . Por ejemplo, la indometacina y el diclofenaco a concentraciones terapéuticas pueden inhibir la transactivación génica derivada de la inducción de PPAR γ mediada por TZD en células vasculares musculares lisas¹³⁴. En conjunto, estos datos sugieren que los FAINE podrían actuar como agonistas de baja potencia o antagonistas parciales, dependiendo del contexto específico.

Otros compuestos. En la bibliografía hay numerosos ejemplos de extractos vegetales con actividad agonista de PPAR γ . Dos ejemplos clásicos son el extracto acuoso de la planta usada en medicina tradicional china *Ginseng radix*, que estimula la expresión de PPAR γ en tejido adiposo y es capaz de mejorar la hiperglucemia en ratones KKAY¹³⁵, y el extracto orgánico de *Momordica charantia*, que activa PPAR α y PPAR γ en células CHO-K1¹³⁶. El saurufurano A, un furanoditerpeno acíclico obtenido de *Saururus chinensis*, activa PPAR γ con una potencia similar a la cigitazona¹³⁷. También el ácido dehidrotramenólico, un compuesto triterpenoide procedente de la planta medicinal china *Poria cocos*, estimula PPAR γ e incrementa la sensibilidad a la insulina en ratones *db/db* obesos¹³⁸. Otros compuestos que son capaces de activar PPAR γ y promover la adipogénesis son la genisteína, derivado flavonoide de la planta de soja¹³⁹, y los isoprenoides farnesol y geranilgeraniol, que activan tanto PPAR α como PPAR γ ¹⁴⁰, y por lo tanto podrían regular la resistencia a la insulina y los valores plasmáticos de lípidos simultáneamente. El ácido ajulémico, un análogo sintético del ácido tetrahidrocannabinol-11-oico derivado de la planta *Cannabis sativa*, presenta actividad agonista selectiva sobre PPAR γ ¹⁴¹ y modula profundamente el metabolismo lipídico¹⁴². Dado que es bien tolerado en humanos^{141,143}, se ha sugerido que esta molécula podría ser útil para el tratamiento de DM2 así como de distintas enfermedades del metabolismo lipídico¹⁴². Finalmente, destaca el compuesto YM440, que une y activa PPAR γ y es capaz de reducir la glucosa e insulina plasmáticas en ratas ZDF sin inducir obesidad¹⁴⁴. YM440 se une a PPAR γ con una afinidad similar a la pioglitazona (EC₅₀ 110 μ M), aunque no induce la transactivación de PPAR γ o la diferenciación adipocitaria in vitro¹⁴⁴. Esta actividad diferenciada de YM440 con respecto a las TZD podría ser consecuencia de los distintos cambios conformacionales producidos sobre la proteína PPAR γ , así como a un reclutamiento diferencial de cofactores. El principal órgano diana de YM440 es probablemente el hígado, a diferencia de otros agonistas de PPAR γ , pues mejora la resistencia a la insulina hepática pero no la periférica¹⁴⁴.

Moduladores selectivos de PPAR γ

Los agonistas parciales modulan selectivamente la actividad PPAR γ mediante su unión diferencial a distintos cofactores, ya sea de manera cualitativa o cuantitativa, o bien evitando la fosforilación de PPAR γ . Los moduladores selectivos o parciales de PPAR γ (SPPARM) se han diseñado para mejorar la sensibilidad a la insulina sin provocar los efectos

colaterales adversos no deseados. El primero de ellos que fue descrito es la acetamida GW0072, que presentaba actividad sensibilizadora a la insulina en ratas ZDF, pues reducía la insulina plasmática y los TG hasta valores comparables a los obtenidos con agonistas totales de PPAR γ , y sin causar tanto incremento de peso². Esto último probablemente se debe a la menor capacidad de diferenciación adipocitaria in vivo de GW0072 en comparación con la rosiglitazona, pues la unión de GW0072 a PPAR γ reduce considerablemente el reclutamiento de CBP y SRC-1¹⁴⁵. Además, GW0072 puede comportarse como antagonista total de la inducción adipocitaria inducida por la rosiglitazona¹⁴⁵. Recientemente también se ha descrito otro potente SPPARM, FK614, un derivado benzimidazol¹⁴⁶ que estimula la sensibilidad a la insulina en modelos animales de diabetes sin los efectos adversos derivados de un incremento de peso, una mayor adiposidad o la hipertrofia cardíaca¹⁴⁷.

Otro ejemplo de agonista parcial de PPAR γ es FMOC-L-leucina (F-L-Leu), capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina en ratones diabéticos *ob/ob* con menor potencia que las TZD¹⁴⁸, y sin inducir ningún incremento de peso debido a su menor actividad estimuladora de la adipogénesis. Después de unirse a F-L-Leu, PPAR γ une el coactivador SRC-1, mientras que las TZD promueven la asociación con el factor intermediario de transcripción 2 (TIF-2), un regulador clave de la adiposidad, la termogénesis y la oxidación lipídica¹³⁴. Este reclutamiento diferencial de cofactores contribuye probablemente a los efectos biológicos distintos entre F-L-Leu y las TZD. CLX-0921, un compuesto derivado del género *Pterocarpus* y usado antiguamente para tratar la diabetes en medicina indoamericana, es otro activador débil de PPAR γ . Resulta interesante observar que CLX-0921 presenta una actividad hipoglucemiante similar a la rosiglitazona en ratones C57/BL6, pero muestra una capacidad estimuladora de la adipogénesis 10 veces menor¹³⁴. Esta reducción en la glucosa plasmática se acompaña de un incremento en la síntesis de glucógeno, característica no observada en otros agonistas de PPAR γ ¹³⁴. Además, CLX-0921 inhibe la biosíntesis de colesterol y de ácidos grasos¹³⁴. La principal razón de esta actividad diferencial con respecto a las TZD podría residir otra vez en el perfil de reclutamiento de cofactores diferencial que presentan. Así, CLX-0921 recluta menos SRC-1 con respecto a la rosiglitazona¹³⁴. El halofenato reduce los TG plasmáticos en pacientes dislipémicos, pero además también actúa como SPPARM, pues reduce la glucemia en pacientes de DM2 y es capaz de

antagonizar la actividad de la rosiglitazona¹⁴⁹. Este agonismo parcial se explicaría por el desplazamiento de los correpresores N-CoR y SMRT, combinado con un reclutamiento ineficaz de los coactivadores p300, CBP y TRAP220¹⁴⁹. En ratas ZDF y ratones *ob/ob*, el halofenato mostró propiedades antidiabéticas sin incrementar el peso corporal y, además, mejoró la sensibilidad a la insulina en estudios a largo término¹⁴⁹.

Otro grupo de compuestos con actividad selectiva sobre PPAR γ son los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB), que se usan clínicamente como antihipertensivos. Los ARB ejercen su actividad antihipertensiva mediante el bloqueo del receptor de angiotensina II de tipo 1 (AT1) y la activación del receptor de angiotensina II de tipo 2 (AT2). Estudios recientes han sugerido una reducción del riesgo de diabetes de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con ARB en comparación con otros fármacos antihipertensivos. Anteriormente, diversos estudios in vitro e in vivo ya habían sugerido esta capacidad para los ARB. Por ejemplo, el telmisartán y el irbesartán estimularon la diferenciación adipocitaria in vitro en células 3T3-L1¹⁵⁰. In vivo, los ARB estimularon la captación de glucosa mediada por insulina en tejido muscular esquelético de ratas ZDF, conjuntamente con una mayor expresión de GLUT4 y una mejora en la tolerancia a la glucosa¹⁵¹. Resultados similares se obtuvieron cuando se administró olmesartán¹⁵². Se vio que el telmisartán también era capaz de modular selectivamente la expresión de genes diana claves de PPAR γ , como por ejemplo *PEPCK* y *GLUT4*^{153,154}. En ratas alimentadas con dietas ricas en grasas e hidratos de carbono, el telmisartán redujo la hiperinsulinemia y provocó una reducción significativa de la glucosa y los TG plasmáticos, y atenuó significativamente el incremento de peso¹⁵³. Finalmente, el telmisartán disminuyó la resistencia a la insulina derivada de la obesidad inducida con la dieta en ratones y, a diferencia de la pioglitazona, redujo el peso corporal debido a una disminución de la grasa corporal total¹⁵⁵.

En humanos, el telmisartán mejoró la sensibilidad a la insulina en pacientes no diabéticos hipertensos¹⁵⁶, y también mejoró el metabolismo de la glucosa y la función de las células β en sujetos insulinorresistentes¹⁵⁷. No obstante, la adipogénesis en humanos depende de cada ARB. Mientras que el eprosartán no presentó actividad estimuladora de la adipogénesis ni activación de PPAR γ y el losartán sólo indujo la adipogénesis a dosis muy elevadas (100 μ M), el irbesartán y el telmisartán eran efectivos a bajas concentraciones (1 y 0,1 μ M, res-

pectivamente)¹⁵⁸. Las diferencias de actividad entre ARB y TZD probablemente dependen del reclutamiento específico de cofactores. Así, por ejemplo, la liberación del correpresor NCoR es menos acusada con ARB que con TZD, lo que explica su menor adipogénesis, mientras que el reclutamiento de TIF-2, coactivador implicado en la estimulación de la adipogénesis y de la lipogénesis por parte de PPAR γ , está reducida¹⁵⁹. Los ARB presentan una potencia de activación de PPAR γ dependiente de la dosis: el telmisartán tiene una EC₅₀ = 5,02 μ M, que es similar al de la pioglitzazona (EC₅₀ = 1,5 μ M); el irbesartán EC₅₀ = 26,97 μ M, y el losartán, EC₅₀ > 50 μ M^{150,153,154}. En realidad, el telmisartán parece ser el único ARB capaz de activar PPAR γ a las dosis terapéuticas usadas habitualmente¹⁵⁰. Esto probablemente se debe a:

1. Su estructura química, pues el telmisartán es bastante distinto de los otros ARB aprobados para su uso clínico y comparte cierta homología estructural con la pioglitzazona.
2. Su elevada lipofilia, que facilita su mayor difusión a través de las membranas celulares y hasta el compartimiento nuclear.
3. Su capacidad específica para interaccionar con residuos aminoacídicos específicos del LBD de PPAR γ ^{153,154}.

En resumen, los ARB, y particularmente el telmisartán, podrían ser útiles para el tratamiento del síndrome metabólico, debido a su efecto dual sobre la inhibición del receptor de angiotensina y la activación de PPAR γ . Estudios clínicos a pequeña escala y estudios retrospectivos han indicado que la administración de telmisartán mejora el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, sin los efectos adversos provocados por los agonistas de PPAR γ totales. En pacientes con DM2 hipertensos, la administración diaria de 40-80 mg de telmisartán redujo la glucosa y los TG en plasma después del tratamiento^{160,161}. No obstante, aún se requieren estudios adicionales a mayor escala, algunos de ellos ya en desarrollo, para comprender completamente el impacto de los ARB sobre el perfil metabólico de pacientes con elevado riesgo cardiovascular y también para elucidar la razón de las diferencias observadas in vitro entre los distintos ARB.

Antagonistas de PPAR γ

Aunque inicialmente se esperaría que los antagonistas de PPAR γ produjeran diabetes y lipodistrofia, podrían ser útiles para el tratamiento del síndrome metabólico debido a su potencial capacidad para in-

hibir la diferenciación adipocitaria. Como ya se ha descrito anteriormente, el SPPARM GW0072 puede bloquear los efectos inductores de la adipogénesis de la rosiglitazona sin alterar sus efectos sobre la insulina, demostrándose así una cierta actividad antagonista de PPAR γ ¹⁴⁵. El CDDO, o ácido 2-ciano-3,12-dioxolean-1,9-dien-28-oico, es otro SPPARM que inhibe la diferenciación adipocitaria a bajas concentraciones (< 1 μ M)¹⁶². El inhibidor de la ciclooxigenasa diclofenaco (10 μ M) y el derivado plástico BADGE (100 μ M) son antagonistas de PPAR γ que bloquean la adipogénesis mediada por rosiglitazona e insulina^{50,163}. Recientemente se han descrito otros antagonistas de PPAR γ : LG100641 y SR-202. LG100641 incrementa la captación de glucosa e inhibe la diferenciación adipocitaria inducida por TZD en adipocitos 3T3-L1¹⁶⁴, y SR-202 inhibe la activación de PPAR γ por parte de las TZD, así como el reclutamiento de SRC-1. SR-202 reduce la hipertrofia adipocitaria y la resistencia a la insulina inducidas mediante la dieta en ratones C57/BL6, y mejora la sensibilidad a insulina en ratones *ob/ob*^{134,165}.

Agonistas de PPAR duales y panagonistas

Aunque las TZD suprimen la hiperglucemia en pacientes con DM2, no presentan efectos importantes sobre los parámetros lipídicos. Por el contrario, los fibratos, que son agonistas de PPAR α , mejoran la hipertrigliceridemia y los bajos valores de colesterol HDL pero no mejoran la hiperglucemia. Los efectos beneficiosos de una activación conjunta de PPAR α y PPAR γ ya se ha demostrado mediante la administración combinada de un agonista de PPAR γ , la rosiglitazona, con un agonista de PPAR α como es el fenofibrato¹. En este estudio, la activación de PPAR γ mejoró la sensibilidad a la insulina, mientras que la activación de PPAR α incrementó el catabolismo lipídico, mejorando el perfil lipídico más allá del efecto observado a través de la activación de las 2 isoformas de PPAR por separado. En consecuencia, los agonistas PPAR α/γ duales podrían ser útiles para mejorar simultáneamente la hiperglucemia y el perfil lipídico patológico en pacientes con DM2. Basándose en esta premisa, la modulación de PPAR mediante coagonistas o agonistas duales (PPAR γ/α y PPAR γ/δ) y, potencialmente, pan-agonistas PPAR $\alpha/\gamma/\delta$, debería, en teoría, mejorar los beneficios terapéuticos. Los agonistas PPAR duales con actividad PPAR γ/δ incluyen L-165461, L-783483 y L-796449. Pocos datos se tienen acerca de estos coagonistas PPAR γ/δ , aunque en principio se esperaría que tuvieran efectos beneficiosos similares a los de los coagonistas PPAR α/γ .

Compuestos representativos con actividad agonista dual PPAR γ/α son O325H, LSN862 y los glitazars (ragaglitazar, muraglitazar y tesaglitazar). Todos los glitazars muestran mayor afinidad para PPAR γ que para PPAR α , y su afinidad para PPAR α es aún mayor que la de los fibratos. El ragaglitazar, cuando se administra a ratas ZDF, es capaz de reducir la glucosa en plasma, los TG y la insulina, en comparación con la rosiglitazona, y mejorar el aclarado de TG y de colesterol en comparación con el agonista de PPAR α fenofibrato¹⁶⁶. En este mismo modelo, tanto el ragaglitazar como la pioglitazona mejoraron la sensibilidad a la insulina y la hiper-glucemia, y redujeron los lípidos plasmáticos al mismo nivel¹⁶⁷. Por otro lado, el ragaglitazar y la pioglitazona también mejoraron la función de las células β , pero el primero fue más efectivo como terapia preventiva para la diabetes¹⁶⁷. Ambos tratamientos causaron incremento de peso y de masa de tejido adiposo, así como mayor secreción de leptina, contradiciendo estudios previos que sugerían un efecto negativo del ragaglitazar sobre el peso corporal¹⁶⁷. El mantenimiento de la respuesta secretora de insulina en ratas ZDF parecería el mecanismo más probable mediante el cual los glitazars mejoran la sensibilidad a la insulina. Estudios clínicos realizados con pacientes con DM2 o insulino-irresistentes han demostrado que el muraglitazar, ya sea como monoterapia o en combinación con la metformina, mejora el control glucémico y estimula la sensibilidad a la insulina^{168,169}, mientras que el tesaglitazar mejora la homeostasis de la glucosa y el perfil lipídico en ayuno¹⁷⁰. Desafortunadamente, el ragaglitazar se ha retirado de estos estudios a consecuencia de sus peligrosos efectos adversos^{25,146}. De la misma manera, se ha recomendado que el muraglitazar no se apruebe para el tratamiento de la diabetes hasta que no se realicen estudios de seguridad en ensayos donde se analicen los episodios cardiovasculares¹⁷¹.

O325H es un derivado del ácido propiónico con actividad agonista dual PPAR γ/α que se obtuvo por cribado computacional. Su administración en ratones *db/db* redujo los valores plasmáticos de TG, de colesterol total y de glucosa, sugiriendo que podría mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la hiperlipemia mediante la activación de ambos receptores nucleares, PPAR γ y PPAR α ¹⁷². LSN862, derivado del ácido 2-metoxidihidrocinámico, es un agonista dual PPAR γ/α de alta afinidad que también redujo la glucosa y los TG en modelos murinos de DM2 y dislipemia (ratas ZDF y ratones *db/db*)¹⁷³. Asimismo, LSN862 incrementó la secreción de adiponectina en comparación con la rosi-

glitazona sin estimular el aumento de peso¹⁷³. Puesto que LSN862 es un agonista parcial PPAR γ con menor, aunque significativa, actividad agonista de PPAR α , podría ser un agente terapéutico muy útil para el tratamiento de la DM2 y su dislipemia asociada.

Conclusiones y perspectivas

El estudio de los efectos coordinados de las TZD sobre la activación de PPAR γ ha aumentado considerablemente el conocimiento de la función, de la selectividad y de la importancia biológica de este receptor nuclear. El descubrimiento y síntesis de nuevas clases de compuestos con actividad agonista sobre PPAR γ ha mejorado aún más nuestro conocimiento sobre su activación, reclutamiento selectivo de coactivadores y especificidad tisular. De hecho, PPAR γ tiene múltiples papeles fisiológicos en otros tantos tejidos: regula la diferenciación y la funcionalidad del tejido adiposo, promueve la sensibilidad a la insulina, estimula el flujo de colesterol y la captación de lípidos en macrófagos y presenta propiedades antiinflamatorias. La activación de PPAR γ conduce a la formación de adipocitos blancos más pequeños y sensibles a la insulina, así como a la diferenciación de adipocitos marrones, que regulan la homeostasis energética. Asimismo, PPAR γ activa la expresión de muchos genes implicados en la captación, el almacenamiento y la oxidación de ácidos grasos en adipocitos, lo que contribuye a la acción sensibilizadora a la insulina de los agonistas de PPAR γ . PPAR γ también regula la secreción de las adipocitocinas derivadas del tejido adiposo, como por ejemplo IL-6, TNF- α , leptina, resistina y adiponectina, que funcionan como reguladores hormonales de la sensibilidad a la insulina en otros tejidos. En consecuencia, la activación de PPAR γ presenta múltiples beneficios sobre el síndrome metabólico.

Las TZD son fármacos usados actualmente como sensibilizadores a la insulina para el tratamiento y la prevención de la resistencia a la insulina y DM2, pues estimulan el consumo de glucosa en el músculo esquelético y reducen la gluconeogénesis hepática. Además, las TZD no sólo mejoran la sensibilidad periférica a la insulina y el metabolismo lipídico, sino que también mejoran la función endotelial y reducen la aterogénesis y la fibrinólisis. No obstante, el amplio espectro de acción de PPAR γ dificulta su aplicación como herramienta terapéutica, debido al gran número de efectos colaterales que afloran debido a su estimulación. La modulación selectiva de PPAR γ debería solventar este problema, permitiendo la optimización de la

especificidad génica y tisular. Florecientes áreas de interés en el desarrollo de nuevos fármacos incluyen los SPPARM. Los SPPARM podrían ser útiles para el tratamiento de la DM2 y otras enfermedades metabólicas como la obesidad, la arteriosclerosis y la hipertensión, pues mantienen el efecto reductor de glucosa y lípidos de las TZD sin promover la adipogénesis, incremento de peso corporal o edema. Los ARB, por ejemplo, actúan no sólo como antagonistas del receptor de angiotensina II, sino también como moduladores selectivos de PPAR γ cuando se administran en las dosis terapéuticas requeridas para el tratamiento de la hipertensión. Esta modulación parcial de la activación de PPAR γ por parte de los ARB comprende el reclutamiento selectivo de cofactores y un perfil de expresión génica distinto, con un modesto efecto sobre el patrón de adipogénesis. Otra aproximación terapéutica prometedora son los agonistas duales PPAR γ/α y los agonistas pan-PPAR, que permiten corregir la hiperglucemia y la dislipemia atrofágica asociadas con la diabetes y, por lo tanto, ampliar el espectro de beneficios terapéuticos de los agonistas PPAR γ puros. La caracterización molecular de estos compuestos abrirá nuevas perspectivas en el desarrollo de sustancias futuras que actúen sobre PPAR γ . De hecho, los SPPARM podrían erigirse en terapias útiles para el tratamiento de la DM2, mientras que los agonistas duales de PPAR α/γ podrían ser útiles para el tratamiento simultáneo de la hiperglucemia y la dislipemia diabéticas. Curiosamente, la reducción de la actividad PPAR γ mediante antagonistas también podría resultar beneficiosa para mejorar el perfil metabólico en sujetos enfermos, por medio de la promoción de la β -oxidación de ácidos grasos a través de la modulación de la secreción de adipocitocinas. No obstante, todavía se necesitan muchos esfuerzos para definir la fisiología, la farmacología y la funcionalidad de PPAR γ , con el fin de comprender y mejorar los beneficios y los efectos adversos de la modulación de la actividad de PPAR γ .

Tampoco se debe excluir el uso de otras dianas terapéuticas potenciales para la regulación de los efectos mediados por PPAR γ , como son PGC-1 α o receptor retinoide X (RXR). PGC-1 α es un cofactor específico que regula la termogénesis mediada por PPAR γ en el TAM, promueve la biogénesis y la respiración mitocondrial en el músculo esquelético, lo que sugiere un papel en el metabolismo oxidativo, y también participa en la gluconeogénesis hepática. En consecuencia, PGC-1 α podría ser un objetivo terapéutico importante, especialmente como fármaco antiobesidad y antidiabético. Por otro

lado, los agonistas selectivos de RXR, que activan el heterodímero PPAR γ /RXR, aunque no son estrictamente activadores de PPAR γ podrían ser útiles para reducir la resistencia a la insulina, pues promueven la diferenciación adipocitaria y la sensibilidad a la insulina en ratones *in vivo*. En ambos casos, el amplio espectro de acciones fisiológicas y la ausencia de especificidad tisular dificultarían de nuevo su eficacia clínica.

Bibliografía

- Picard F, Auwerx J. PPAR(gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:167-97.
- Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:341-67.
- Cabrero A, Laguna JC, Vázquez M. Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002;1:243-8.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20: 649-88.
- Fajias L, Fruchart JC, Auwerx J. PPARgamma3 mRNA: a distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett*. 1998;438:55-60.
- Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS, et al. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:7921-5.
- Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest*. 2006;116:581-9.
- Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:331-6.
- Li AC, Palinski W. Peroxisome proliferator-activated receptors: how their effects on macrophages can lead to the development of a new drug therapy against atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:1-39.
- Escher P, Braissant O, Basu-Modak S, Michalik L, Wahli W, Desvergne B. Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology*. 2001;142:4195-202.
- Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP, McMahon G, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem*. 1995;270: 23975-83.
- Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell*. 1999;3:397-403.
- Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:748-59.
- Bell-Pastrik LC, Ide T, Lawson JA, McNamara P, Reilly M, Fitzgerald GA. Biosynthesis of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and the ligand of PPARgamma. *J Clin Invest*. 2003;112:945-55.
- Straus DS, Pascual G, Li M, Welch JS, Ricote M, Hsiang CH, et al. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:4844-9.
- Maezawa K, Emi M, Tachibana M. Nuclear receptors as targets for drug development: peroxisome proliferator-activated receptor gamma in mast cells: its roles in proliferation and differentiation. *J Pharmacol Sci*. 2005;97:190-4.
- Wang M, Tafuri S. Modulation of PPARgamma activity with pharmaceutical agents: treatment of insulin resistance and atherosclerosis. *J Cell Biochem*. 2003;89:38-47.
- Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell*. 2005;123:993-9.

19. Vázquez M, Roglans N, Cabrero A, Rodríguez C, Adzet T, Alegret M, et al. Bezafibrate induces acyl-CoA oxidase mRNA levels and fatty acid peroxisomal beta-oxidation in rat white adipose tissue. *Mol Cell Biochem.* 2001;216:71-8.
20. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-35.
21. Tai TA, Jennermann C, Brown KK, Oliver BB, MacGinnitie MA, Wilkison WO, et al. Activation of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes brown adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 1996;271:29909-14.
22. Foellmi-Adams LA, Wyse BM, Herron D, Nedergaard J, Kletzien RF. Induction of uncoupling protein in brown adipose tissue. Synergy between norepinephrine and pioglitazone, an insulin-sensitizing agent. *Biochem Pharmacol.* 1996;52:693-701.
23. Fukui Y, Masui S, Osada S, Umesono K, Motojima K. A new thiazolidinedione, NC-2100, which is a weak PPAR-gamma activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KKAY obese mice. *Diabetes.* 2000;49:759-67.
24. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J.* 2005;150:859-70.
25. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes.* 2005;54:2460-70.
26. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell.* 1999;4:597-609.
27. Willson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wieth RW, Correa ID, Prakash SR, et al. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem.* 1996;39:665-8.
28. Rangwala SM, Rhoades B, Shapiro JS, Rich AS, Kim JK, Shulman GI, et al. Genetic modulation of PPARgamma phosphorylation regulates insulin sensitivity. *Dev Cell.* 2003;5:657-63.
29. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdse 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.
30. Savage DB, Agostini M, Barroso I, Gurnell M, Luan J, Meirhaeghe A, et al. Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat Genet.* 2002;31:379-84.
31. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000;26:76-80.
32. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, et al. PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J.* 1996;15:5336-48.
33. Tordjman J, Chauvet G, Quette J, Beale EG, Forest C, Antoine B. Thiazolidinediones block fatty acid release by inducing glyceroneogenesis in fat cells. *J Biol Chem.* 2003;278:18785-90.
34. Guan HP, Li Y, Jensen MV, Newgard CB, Steppan CM, Lazar MA. A futile metabolic cycle activated in adipocytes by antidiabetic agents. *Nat Med.* 2002;8:1122-8.
35. Wu Z, Xie Y, Morrison RF, Bucher NL, Farmer SR. PPARgamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest.* 1998;101:22-32.
36. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:3J-9J.
37. Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:5793-6.
38. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307-12.
39. Gottschling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Troglitazone reduces plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in cultured human adipocytes. *Diabetologia.* 2000;43:377-83.
40. Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest.* 1997;100:1863-9.
41. Sigrist S, Bedoucha M, Boelsterli UA. Down-regulation by troglitazone of hepatic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 mRNA expression in a murine model of non-insulin-dependent diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2000;60:67-75.
42. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001;50:2094-9.
43. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature.* 1997;389:374-7.
44. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabino-witz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995;269:543-6.
45. Jové M, Salla J, Planavila A, Cabrero A, Michalik L, Wahli W, et al. Impaired expression of NADH dehydrogenase subunit 1 and PPARgamma coactivator-1 in skeletal muscle of ZDF rats: restoration by troglitazone. *J Lipid Res.* 2004;45:113-23.
46. Norris AW, Chen L, Fisher SJ, Szanto I, Ristow M, Jozsi AC, et al. Muscle-specific PPARgamma-deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2003;112:608-18.
47. Neuschwander-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.
48. Kadokawa T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228:1111-7.
49. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:147-61.
50. Viñals M, Bermudez I, Llaverias G, Alegret M, Sanchez RM, Vázquez-Carrera M, et al. Aspirin increases CD36, SR-BI, and ABCA1 expression in human THP-1 macrophages. *Cardiovasc Res.* 2005;66:141-9.
51. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:135-42.
52. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR-gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 1998;93:241-52.
53. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell.* 1998;93:229-40.
54. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherosclerosis. *Mol Cell.* 2001;7:161-71.
55. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med.* 2001;7:53-8.
56. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med.* 2001;7:41-7.
57. Lee KS, Park SJ, Hwang PH, Yi HK, Song CH, Chai OH, et al. PPAR-gamma modulates allergic inflammation through upregulation of PTEN. *FASEB J.* 2005;19:1033-5.
58. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation.* 2000;101:235-8.
59. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK. PPAR-gamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:6712-7.
60. Patel L, Pass I, Coxon P, Downes CP, Smith SA, Macphee CH. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARgamma agonists are mediated via upregulation of PTEN. *Curr Biol.* 2001;11:764-8.
61. Thieringer R, Fenyk-Melody JE, Le Grand CB, Shelton BA, Detmers PA, Somers EP, et al. Activation of peroxisome proliferator-

- activated receptor gamma does not inhibit IL-6 or TNF-alpha responses of macrophages to lipopolysaccharide in vitro or in vivo. *J Immunol.* 2000;164:1046-54.
62. Tsai YS, Kim HJ, Takahashi N, Kim HS, Hagaman JR, Kim JK, et al. Hypertension and abnormal fat distribution but not insulin resistance in mice with P465L PPAR_{gamma}. *J Clin Invest.* 2004;114:240-9.
63. Sugawara A, Takeuchi K, Urano A, Ikeda Y, Arima S, Kudo M, et al. Transcriptional suppression of type 1 angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology.* 2001;142:3125-34.
64. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes.* 1997;46:433-9.
65. Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation.* 2001;104:1670-5.
66. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem.* 1995;270:12953-6.
67. Ibrahim A, Teboul L, Gaillard D, Amri EZ, Ailhaud G, Young P, et al. Evidence for a common mechanism of action for fatty acids and thiazolidinedione antidiabetic agents on gene expression in preadipose cells. *Mol Pharmacol.* 1994;46:1070-6.
68. Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1982;30:3580-600.
69. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med.* 2001;52:239-57.
70. Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, Sohda T, Kawamatsu Y, Iwatsuka H, et al. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes.* 1983;32:804-10.
71. Sanguino E, Roglans N, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Laguna JC. Different response of senescent female Sprague-Dawley rats to gemfibrozil and rosiglitazone administration. *Exp Gerontol.* 2005;40:588-98.
72. Fujiwara T, Yoshioka S, Yoshioka T, Ushiyama I, Horikoshi H. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes.* 1988;37:1549-58.
73. Lee MK, Miles PD, Khourshed M, Gao KM, Moossa AR, Olefsky JM. Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes.* 1994;43:1435-9.
74. Khourshed M, Miles PD, Gao KM, Lee MK, Moossa AR, Olefsky JM. Metabolic effects of troglitazone on fat-induced insulin resistance in the rat. *Metabolism.* 1995;44:1489-94.
75. Watkins SM, Reifsnyder PR, Pan HJ, German JB, Leiter EH. Lipid metabolome-wide effects of the PPAR_{gamma} agonist rosiglitazone. *J Lipid Res.* 2002;43:1809-17.
76. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2000;106:1221-8.
77. He W, Barak Y, Hevener A, Olson P, Liao D, Le J, et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:15712-7.
78. Smith U, Gogg S, Johansson A, Olausson T, Rotter V, Svalstedt B. Thiazolidinediones (PPAR_{gamma} agonists) but not PPAR_{alpha} agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes. *FASEB J.* 2001;15:215-20.
79. Rieusset J, Auwerx J, Vidal H. Regulation of gene expression by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma with rosiglitazone (BRL 49653) in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;265:265-71.
80. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doepper T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR_{gamma} agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology.* 2002;143:998-1007.
81. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1992;15:193-203.
82. Sironi AM, Vichi S, Gastaldelli A, Pecori N, Anichini R, Foot E, et al. Effects of troglitazone on insulin action and cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:194-202.
83. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1998;338:867-72.
84. Ciaraldi TP, Gilmore A, Olefsky JM, Goldberg M, Heidenreich KA. In vitro studies on the action of CS-045, a new antidiabetic agent. *Metabolism.* 1990;39:1056-62.
85. Kausch C, Krutzfeldt J, Witke A, Rettig A, Bachmann O, Rett K, et al. Effects of troglitazone on cellular differentiation, insulin signaling, and glucose metabolism in cultured human skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280:664-74.
86. Camp HS, Li O, Wise SC, Hong YH, Frankowski CL, Shen X, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by troglitazone and rosiglitazone. *Diabetes.* 2000;49:539-47.
87. Planavila A, Alegret M, Sánchez RM, Rodríguez-Calvo R, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Increased Akt protein expression is associated with decreased ceramide content in skeletal muscle of troglitazone-treated mice. *Biochem Pharmacol.* 2005;69:1195-204.
88. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes.* 2001;50:1021-9.
89. Higa M, Zhou YT, Ravazzola M, Baetens D, Orci L, Unger RH. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:11513-8.
90. Shimabukuro M, Zhou YT, Lee Y, Unger RH. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem.* 1998;273:3547-50.
91. Tian JY, Li G, Gu YY, Zhang HL, Zhou WZ, Wang X, et al. Role and mechanism of rosiglitazone on the impairment of insulin secretion induced by free fatty acids on isolated rat islets. *Chin Med J (Engl).* 2006;119:574-80.
92. Johnson MD, Campbell LK, Campbell RK. Troglitazone: review and assessment of its role in the treatment of patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 1998;32:337-48.
93. Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezenne F, Muggeo M, Persson B, et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Troglitazone Study Group. Diabetologia.* 1996;39:701-9.
94. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes.* 2002;51:2796-803.
95. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care.* 2001;24:710-9.
96. 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;12:413-23.
97. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005;28:1547-54.
98. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline GW, 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.
99. Argmann CA, Sawyez CG, McNeil CJ, Hegel RA, Huff MW. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor results in net depletion of cellular cholesterol esters in macrophages exposed to oxidized lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:475-82.
100. Cabrero A, Cubero M, Llaverías G, Jové M, Planavila A, Alegret M, et al. Differential effects of peroxisome proliferator-activated

- receptor activators on the mRNA levels of genes involved in lipid metabolism in primary human monocyte-derived macrophages. *Metabolism*. 2003;52:652-7.
101. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;106:523-31.
 102. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga J, Gotoda T, Kitamine T, et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:372-7.
 103. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, Jackson S, Wakino S, Noh G, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:365-71.
 104. Graf K, Xi XP, Hsueh WA, Law RE. Troglitazone inhibits angiotensin II-induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. 1997;400:119-21.
 105. Law RE, Meehan WP, Xi XP, Graf K, Wuthrich DA, Coats W, et al. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest*. 1996;98:1897-905.
 106. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1757-63.
 107. Shinohara E, Kihara S, Ouchi N, Funahashi T, Nakamura T, Yamashita S, et al. Troglitazone suppresses intimal formation following balloon injury in insulin-resistant Zucker fatty rats. *Atherosclerosis*. 1998;136:275-9.
 108. Li M, Pascual G, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of the inducible nitric oxide synthase gene. *Mol Cell Biol*. 2000;20:4699-707.
 109. Zirlik A, Leugers A, Lohrmann J, Ernst S, Sobel BE, Bode C, et al. Direct attenuation of plasminogen activator inhibitor type-1 expression in human adipose tissue by thiazolidinediones. *Thromb Haemost*. 2004;91:674-82.
 110. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*. 1998;391:79-82.
 111. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med*. 2001;7:48-52.
 112. Llaverías G, Vázquez-Carrera M, Sánchez RM, Noe V, Ciudad CJ, Laguna JC, et al. Rosiglitazone upregulates caveolin-1 expression in THP-1 cells through a PPAR-dependent mechanism. *J Lipid Res*. 2004;45:2015-24.
 113. Burgermeister E, Tencer L, Liscovitch M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulates caveolin-1 and caveolin-2 expression in human carcinoma cells. *Oncogene*. 2003;22:3888-900.
 114. Pesant M, Sueur S, Dutarte P, Tallandier M, Grimaldi PA, Ruchette L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) activation protects H9c2 cardiomyoblasts from oxidative stress-induced apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2006;69:440-9.
 115. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2728-35.
 116. Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, et al. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow-mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension*. 2000;36:430-5.
 117. 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.
 118. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, 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.
 119. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1818-20.
 120. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
 121. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K. Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens*. 1995;8:316-20.
 122. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003;26:172-8.
 123. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res*. 1999;85:394-402.
 124. Panunti B, Fonseca V. Effects of PPAR gamma agonists on cardiovascular function in obese, non-diabetic patients. *Vascul Pharmacol*. 2006;45:29-35.
 125. Cabrero A, Jové M, Planavila A, Merlos M, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Down-regulation of acyl-CoA oxidase gene expression in heart of troglitazone-treated mice through a mechanism involving chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II. *Mol Pharmacol*. 2003;64:764-72.
 126. Gilde AJ, van der Lee KA, Willemsen PH, Chinetti G, van der Leij FR, van der Vusse GJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res*. 2003;92:518-24.
 127. Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H, Kubota N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation*. 2002;105:1240-6.
 128. Chittiboyina AG, Venkatraman MS, Mizuno CS, Desai PV, Patny A, Benson SC, et al. Design and synthesis of the first generation of dithiolane thiazolidinedione- and phenylacetic acid-based PPARgamma agonists. *J Med Chem*. 2006;49:4072-84.
 129. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005;11:861-6.
 130. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, Brown KK, Cobb JE, Collins JL, et al. N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPARgamma agonists. I. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem*. 1998;41: 5020-36.
 131. Brown KK, Henke BR, Blanchard SG, Cobb JE, Mook R, Kaldor I, et al. A novel N-aryl tyrosine activator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma reverses the diabetic phenotype of the Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes*. 1999;48:1415-24.
 132. Way JM, Harrington WW, Brown KK, Gottschalk WK, Sundseth SS, Mansfield TA, et al. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology*. 2001;142:1269-77.
 133. Berger J, Leibowitz MD, Doeber TW, Elbrecht A, Zhang B, Zhou G, et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem*. 1999;274:6718-25.
 134. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev*. 2004;25:899-918.
 135. Chung SH, Choi CG, Park SH. Comparisons between white ginseng radix and rootlet for antidiabetic activity and mechanism in KKAY mice. *Arch Pharm Res*. 2001;24:214-8.
 136. Chao CY, Huang CJ. Bitter gourd (*Momordica charantia*) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and upregulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells. *J Biomed Sci*. 2003;10:782-91.
 137. Hwang BY, Lee JH, Nam JB, Kim HS, Hong YS, Lee JJ. Two new furanoditerpenes from *Saururus chinensis* and their effects on the activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Nat Prod*. 2002;65:616-7.

138. Sato M, Tai T, Nunoura Y, Yajima Y, Kawashima S, Tanaka K. Dehydrotrametenolic acid induces preadipocyte differentiation and sensitizes animal models of noninsulin-dependent diabetes mellitus to insulin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:81-6.
139. Dang ZC, Audinot V, Papapoulos SE, Boutin JA, Lowik CW. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J Biol Chem.* 2003;278:962-7.
140. Takahashi N, Kawada T, Goto T, Yamamoto T, Tajimatsu A, Matsui N, et al. Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes. *FEBS Lett.* 2002;514:315-22.
141. Liu J, Li H, Burstein SH, Zurier RB, Chen JD. Activation and binding of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by synthetic cannabinoid ajulemic acid. *Mol Pharmacol.* 2003;63:983-92.
142. Burstein S. PPAR-gamma: a nuclear receptor with affinity for cannabinoids. *Life Sci.* 2005;77:1674-84.
143. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analytic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1757-62.
144. Nakano R, Kurosaki E, Shimaya A, Shibasaki M. The novel hypoglycemic agent YM440 improves hepatic insulin resistance in obese Zucker fatty rats. *J Pharmacol Sci.* 2006;101:311-7.
145. Oberfield JL, Collins JL, Holmes CP, Goreham DM, Cooper JP, Cobb JE, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:6102-6.
146. Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:244-51.
147. Minoura H, Takeshita S, Ita M, Hirosumi J, Mabuchi M, Kawamura I, et al. Pharmacological characteristics of a novel nonthiazolidinedione insulin sensitizer, FK614. *Eur J Pharmacol.* 2004;494:273-81.
148. Rocchi S, Picard F, Vamecq J, Gelman L, Potier N, Zeyer D, et al. A unique PPAR γ ligand with potent insulin-sensitizing yet weak adipogenic activity. *Mol Cell.* 2001;8:737-47.
149. Allen T, Zhang F, Moodie SA, Clemens LE, Smith A, Gregoire F, et al. Halofenate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator with antidiabetic activity. *Diabetes.* 2006;55:2523-33.
150. Kintscher U, Unger T. Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol.* 2005;42 Suppl 1:S26-32.
151. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonist reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension.* 2001;38:884-90.
152. Okada K, Hirano T, Ran J, Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats. *Hypertens Res.* 2004;27:293-9.
153. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Praveneec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension.* 2004;43:993-1002.
154. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol.* 2005;42 Suppl 1:S9-16.
155. Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, Kelly LJ, Zhang BB, Richards K, et al. Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein [gamma] selective modulator. *Mol Endocrinol.* 2003;17:662-76.
156. Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulz F, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with essential hypertension. *Metabolism.* 2006;55:1159-64.
157. Nagel JM, Tietz AB, Goke B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism.* 2006;55:1149-54.
158. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleböld S, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes.* 2005;54:3442-52.
159. Yu C, Markan K, Temple KA, Deplewski D, Brady MJ, Cohen RN. The nuclear receptor corepressors NCoR and SMRT decrease peroxisome proliferator-activated receptor gamma transcriptional activity and repress 3T3-L1 adipogenesis. *J Biol Chem.* 2005;280:13600-5.
160. Michel MC, Bohner H, Koster J, Schafers R, Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: an open-label observational study. *Drug Saf.* 2004;27:335-44.
161. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with losartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27:457-64.
162. Wang Y, Porter WW, Suh N, Honda T, Gribble GW, Leesnitzer LM, et al. A synthetic triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid (CDDO), is a ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Endocrinol.* 2000;14:1550-6.
163. Wright HM, Clish CB, Mikami T, Hauser S, Yanagi K, Hiramatsu R, et al. A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2000;275:1873-7.
164. Mukherjee R, Hoener PA, Jow L, Bilakovics J, Klausing K, Mais DE, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) modulator blocks adipocyte differentiation but stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2000;14:1425-33.
165. Rieusset J, Touri F, Michalik L, Escher P, Desvergne B, Nieser E, et al. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antidiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol.* 2002;16:2628-44.
166. Chakrabarti R, Vikramadithyan RK, Misra P, Hiriyam J, Raichur S, Damarla RK, et al. Ragaglitzar: a novel PPAR alpha PPAR gamma agonist with potent lipid-lowering and insulin-sensitizing efficacy in animal models. *Br J Pharmacol.* 2003;140:527-37.
167. Pickavance LC, Brand CL, Wassermann K, Wilding JP. The dual PPAR α/γ agonist, ragaglitzar, improves insulin sensitivity and metabolic profile equally with pioglitazone in diabetic and dietary obese ZDF rats. *Br J Pharmacol.* 2005;144:308-16.
168. Buse JB, Rubin CJ, Frederick R, Viraswami-Appanna K, Lin KC, Montoro R, et al. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2005;27:1181-95.
169. Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen P, Ledeine JM, Belder R, Gross J, 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;29:1016-23.
170. Fagerberg B, Edwards S, Halmos T, Lopatynski J, Schuster H, Stender S, et al. Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. *Diabetologia.* 2005;48:1716-25.
171. 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;294:2581-6.
172. Xu C, Wang LL, Liu HY, Ruan CM, Zhou XB, Cao YL, et al. A novel dual peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma agonist with beneficial effects on insulin resistance and lipid metabolism. *Biotechnol Lett.* 2006;28:863-8.
173. Reifel-Miller A, Otto K, Hawkins E, Barr R, Bensch WR, Bull C, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonist with a unique in vitro profile and potent glucose and lipid effects in rodent models of type 2 diabetes and dyslipidemia. *Mol Endocrinol.* 2005;19:1593-605.