

Receptores activados por proliferadores peroxisómicos tipo gamma en el síndrome metabólico: ¿amigos o enemigos?

M. Vázquez Carrera

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Las tizolidindionas o glitazonas, fármacos que activan los denominados receptores activados por proliferadores peroxisómicos (*peroxisome proliferator-activated receptors* [PPAR]) de tipo gamma (γ), parecen actuar sobre diferentes factores de riesgo asociados al síndrome metabólico, lo que los ha convertido en una firme promesa para combatir esta enfermedad. En esta revisión se repasa el mecanismo de acción de estos fármacos y sus efectos sobre cada una de las alteraciones asociadas con la presencia del síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipemia y estado protrombótico). Además, también se comentan los efectos adversos de estos fármacos y las nuevas estrategias desarrolladas para conseguir fármacos activadores de PPAR γ más eficaces y con menos efectos adversos que las tizolidindionas actualmente comercializadas.

Palabras clave:

Tiazolidindionas. Glitazonas. Síndrome metabólico. PPAR.

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS (PPAR) –GAMMA IN METABOLIC SYNDROME: FRIENDS OR FOES?

Thiazolidinediones (TZD), or glitazones, drugs that activate peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)-gamma, seem to act on various risk factors associated to metabolic syndrome, which makes them promising agents with which to combat this disease. The present review describes

the mechanism of action of these drugs and their effects on each of the alterations associated with metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia and prothrombotic state). Moreover, the adverse effects of these new drugs, and the new strategies developed to achieve more effective PPAR-gamma activating drugs and with fewer adverse effects than currently available TZDs are discussed.

Key words:

Thiazolidinediones. Glitazones. Metabolic syndrome. PPAR.

Introducción

A medida que la epidemia de la obesidad ha ido avanzando en las últimas décadas en los países industrializados, se ha constatado de una manera evidente la estrecha asociación entre la acumulación de grasa abdominal visceral y el desarrollo de resistencia a la insulina, por un lado, y una nueva alteración clínica heterogénea, por el otro, identificada con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y que se denomina síndrome metabólico. Esta alteración clínica, que inicialmente también fue denominada «síndrome X»¹ y «síndrome de resistencia a la insulina», supone la presencia de una serie de alteraciones clínicas relacionadas, tales como obesidad (especialmente obesidad visceral), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia (hipertrigliceridemia y valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL]) y estado protrombótico. La presencia de este síndrome metabólico en un paciente se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que cada una de las alteraciones por separado. Actualmente, el diagnóstico del síndrome metabólico se realiza en función de una serie de criterios cuyos límites han sido definidos por la NCEP ATPIII (National Coles-

Correspondencia: Dr. M. Vázquez Carrera.
Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia.
Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: mvazquezcarrera@ub.edu

terol Education Program Adult Treatment Panel III)² y la OMS³, entre otras organizaciones (tabla 1). Estas definiciones proporcionan una herramienta muy valiosa para identificar a los individuos con un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), aterosclerosis y muerte cardiovascular. A través de los criterios de la NCEP ATPIII, los últimos datos disponibles indican que la prevalencia del síndrome metabólico en la población de Estados Unidos adulta (≥ 20 años) se estima en casi el 24%⁴ y, si se considera la población de 60-69 años, la prevalencia aumenta hasta el 43%.

Las causas del síndrome metabólico se han de buscar en el estilo de vida de las sociedades occidentales, que favorecen el sedentarismo y la obesidad. Estos dos factores están estrechamente asociados con la resistencia a la insulina, cuya aparición se considera relacionada con el desarrollo del síndrome metabólico^{2,5}. Finalmente, la resistencia a la insulina precede y predice la aparición de DM2.

El tratamiento del síndrome metabólico se basa en combatir las causas que lo originan: la inactividad física y la obesidad. De hecho, la pérdida de peso y el incremento de la actividad física mejoran todas las alteraciones asociadas con la presencia del síndrome metabólico, incluida la resistencia a la insulina y, en algunos casos, previenen o retrasan la aparición de la DM2⁶. Sin embargo, es necesario disponer de fármacos que combatan la resistencia a la insulina en los individuos que no consiguen modificar su estilo de vida. Los fármacos disponibles hasta hace poco para tratar las alteraciones asociadas con la resistencia a la insulina (hiperglucemia, dislipemia, estado protrombótico e hipertensión) no conseguían reducirlas de forma

eficaz, por lo que el desarrollo de nuevos fármacos para tratar la resistencia a la insulina era prioritario. Las tizolidindionas (TZD) o glitazonas, fármacos que activan los denominados receptores activados por proliferadores peroxisómicos (*peroxisome proliferator-activated receptors* [PPAR]) de tipo gamma (γ), son los primeros que actúan directamente sobre la resistencia a la insulina. En la actualidad se dispone de 2 de estos fármacos comercializados: la rosiglitazona y la pioglitazona. Sin embargo, la primera TZD comercializada fue la troglitazona, en 1997, pero fue posteriormente retirada por problemas de toxicidad hepática. Estos fármacos, que actúan como agonistas totales del receptor PPAR γ , presentan una serie de efectos adversos (incremento de peso, retención de fluidos) que pueden limitar su utilización en algunos pacientes. En esta revisión se abarcará de forma resumida los efectos de las TZD sobre las alteraciones asociadas con la presencia del síndrome metabólico. Además, también se comentarán los efectos adversos de estos fármacos y las nuevas estrategias desarrolladas para conseguir fármacos activadores de PPAR γ más eficaces y con menos efectos adversos que las TZD actualmente comercializadas.

Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR)

Los PPAR son miembros de la familia de los receptores nucleares, en los que también se incluyen las hormonas esteroideas y tiroideas⁷. Actualmente, se conoce la existencia de 3 PPAR, designados PPAR α , PPAR δ (también conocido como PPAR β) y PPAR γ . PPAR α se expresa mayoritariamente en tejidos con una gran capacidad de catabolizar ácidos grasos, como es el caso del hígado, el riñón, el corazón y el músculo esquelético^{8,9}. Además, este

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

Clínica	Criterios NCEP ATP ² ≥ 3 de los criterios inferiores	Criterios OMS ³ Deterioro regulación glucosa/ resistencia insulina y ≥ 2 otros criterios
Deterioro regulación glucosa/ insulina	Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl	DM2 o alteración glucemia en ayunas ($\geq 6,1$ resistencia mmol/l, 110 mg/dl) o intolerancia a la glucosa o captación de glucosa por debajo del cuartil inferior en condiciones hiperinsulinémicas, euglicémicas
Obesidad abdominal	Circunferencia cintura: > 102 cm en varones > 88 cm en mujeres	Cociente cintura/cadera: > 0,90 en varones > 0,85 en mujeres o IMC > 30
Hipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dl	$\geq 1,7$ mmol (150 mg/dl)
Valores bajos cHDL	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres	< 0,9 mmol/l (35 mg/dl) en varones < 1,0 mmol/l (39 mg/dl) en mujeres
Presión arterial elevada	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg
Microalbuminuria	No incluido	≥ 20 μ g/min o relación albúmina:creatinina ≥ 30 mg/g

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

subtipo de PPAR también se expresa en la pared arterial y en los macrófagos^{10,11}. Los fibratos (fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo) son agonistas del receptor PPAR α . La activación de este receptor por los fibratos provoca cambios en la expresión de genes implicados en la regulación de los valores de lipoproteínas plasmáticas, la utilización de ácidos grasos, causa efectos antiinflamatorios y reduce la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos. Como consecuencia de estos efectos, la activación de PPAR α previene o retrasa la aterosclerosis en animales de laboratorio y humanos¹²⁻¹⁴. El PPAR δ/β es el subtipo de PPAR sobre el que poseemos menos información. Se encuentra ampliamente distribuido en el organismo⁸, sobre todo en el músculo esquelético y el corazón, el intestino, el tejido adiposo y el cerebro. La disponibilidad en los últimos años de agonistas específicos para este PPAR ha aportado luz sobre los efectos producidos por la activación de este receptor. Según estos estudios, el receptor PPAR δ/β puede desempeñar un papel similar al de PPAR α en tejidos como el músculo y el corazón, especialmente en el control de la utilización de los ácidos grasos y el proceso inflamatorio¹⁵⁻¹⁷. PPAR γ presenta un patrón de expresión restringido, expresándose de forma abundante en el tejido adiposo, pero también en células betapancreáticas, en células del endotelio vascular y en macrófagos/células espumosas^{18,19}. Los ligandos endógenos del receptor PPAR γ incluyen ácidos grasos poliinsaturados (p. ej., el ácido linoleico y el araquidónico), la 15-deoxi- $\Delta^{12,14}$ prostaglandina J₂ y eicosanoides como el ácido hidroxiocetadecadienoico (HODE) y el ácido hidroxiieicosatetraenoico (HETA)²⁰⁻²². Los primeros compuestos sintéticos citados como agonistas de alta afinidad de PPAR γ fueron las TZD antidiabéticas. Más recientemente se han sintetizado agonistas PPAR γ basados en la L-tirosina con una mayor afinidad y actividad^{7,23}. Además de estos potentes ligandos de PPAR γ , algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina, fenoprofeno e ibuprofeno, también poseen actividad PPAR γ , aunque mucho más débil²⁴.

Igual que otros miembros de la familia de los receptores nucleares, los PPAR constan de una estructura en la que destacan un dominio de unión al ADN y un dominio de unión al ligando. Muchas de las acciones biológicas de estos receptores son consecuencia de la regulación de la transcripción de sus genes diana tras la unión del ligando a los PPAR. Los ácidos grasos son considerados los ligandos endógenos de estos receptores y su unión a los PPAR induce un cambio conformacional en su

estructura que les permite reclutar diversas proteínas coactivadoras. Actualmente, se considera que las diferencias en las respuestas biológicas obtenidas por los diferentes ligandos de los PPAR son consecuencia de la diferente capacidad que presentan estos ligandos para reclutar los coactivadores²⁵⁻²⁸. Las acciones de los PPAR se producen a través de dos mecanismos: la transactivación y la transrepresión (fig. 1). En el primero de estos mecanismos, los PPAR forman un heterodímero con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR) que es capaz de reconocer y unirse a secuencias específicas situadas en los promotores de los genes diana de PPAR, denominadas elementos de respuesta a los proliferadores peroxisómicos (*peroxisome proliferator-response elements* [PPRE]) y formadas por la repetición directa imperfecta de la secuencia AGGTCA separada por un nucleótido. Como consecuencia de este mecanismo, PPAR regula la transcripción de sus genes diana. Sin embargo, la regulación de la transcripción génica por los PPAR se extiende más allá de su capacidad para transactivar sus genes diana. Estos receptores también pueden regular la transcripción génica independientemente de su unión a los PPRE del ADN. Esto se debe a que los PPAR también pueden interaccionar físicamente con otros factores de transcripción e influir en su función sin unirse al ADN, a través de un mecanismo denominado transrepresión²⁹. La mayor parte de los efectos antiinflamatorios de los PPAR se producen mediante este segundo mecanismo. De esta forma, los PPAR suprimen la actividad de diferentes factores de transcripción (fig. 1).

PPAR γ y adipogénesis

PPAR γ es fundamental para el desarrollo de la adipogénesis, el proceso de formación del tejido adiposo^{30,31}. Su expresión es muy abundante en el tejido adiposo blanco en animales de laboratorio y en la especie humana^{8,9} y la adición a preadipocitos humanos de agonistas PPAR γ , como las TZD rosiglitazona y pioglitazona, induce su diferenciación a adipocitos^{31,32}. Este hecho se debe, en parte, a que la activación de PPAR γ incrementa la expresión de genes que promueven la acumulación de ácidos grasos en los adipocitos, mientras que reprime genes que inducen la lipólisis en estas células³³. Por esta razón, el incremento de la adipogénesis que producen las TZD favorece el desplazamiento de los ácidos grasos libres circulantes hacia el tejido adiposo, liberando a otros tejidos, como el músculo y las células beta del páncreas, de sus efectos tóxicos. Puesto que el aumento de los ácidos grasos libres circulantes es uno de los factores más estre-

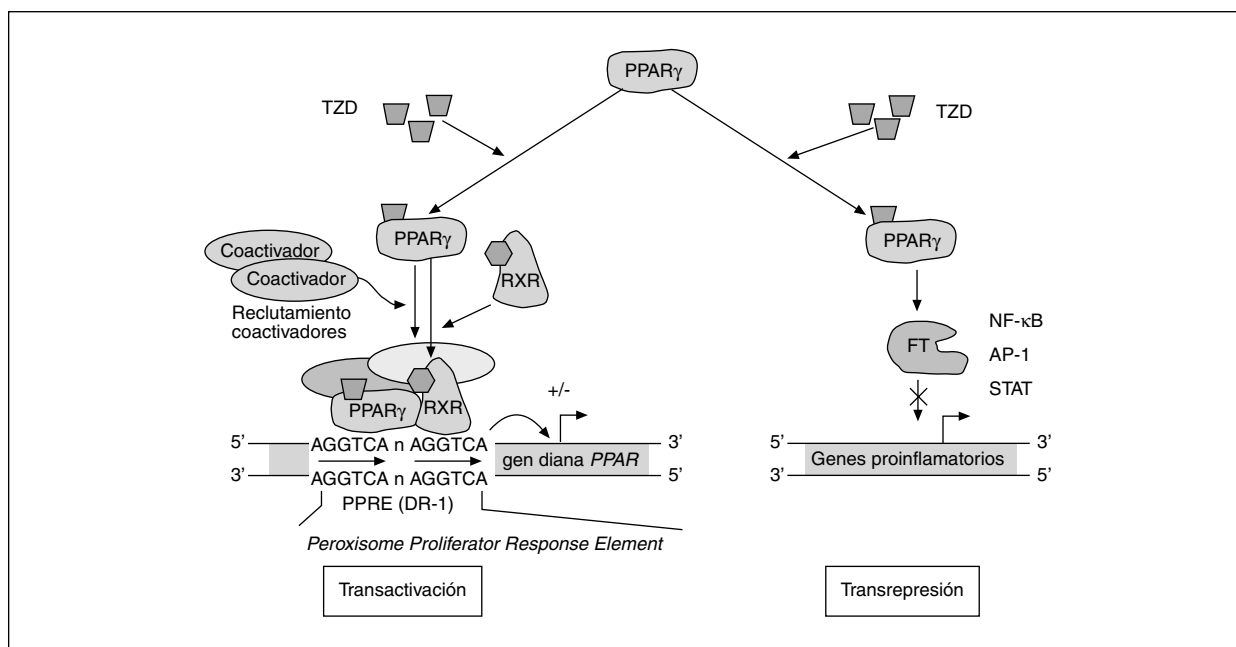


Figura 1. Mecanismos de acción molecular causantes de los efectos de las tizolindindionas.

Las tizolindindionas pueden actuar a través de dos mecanismos: la transactivación y la transrepresión. El primero de estos mecanismos es ADN-dependiente y se inicia cuando PPAR γ , una vez activado por las tizolindindionas, forma un heterodímero con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR), capaz de reconocer secuencias específicas (elementos de respuesta a los PPAR denominados PPRE) situadas en los promotores de los genes diana de PPAR. Como consecuencia de este mecanismo, las tizolindindionas modifican la expresión de diferentes genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. La unión de los ligandos a PPAR γ produce una serie de cambios conformacionales que le permiten liberarse de correpresores, que reprimen la actividad basal PPAR γ , y reclutar coactivadores, que facilitan la interacción con la maquinaria transcripcional. El segundo mecanismo, la transrepresión, es independiente de la unión al ADN. A través de este segundo mecanismo, PPAR γ interfiere la actividad de otros factores de transcripción (FT), como el factor nuclear κ B (NF- κ B), AP-1 (Fos/Jun) y STAT (signal transducers and activators of transcription). Gran parte de las acciones antiinflamatorias de las tizolindindionas son debidas a este segundo mecanismo.

chamente relacionados con la aparición de resistencia a la insulina en el músculo, la reducción producida por el tratamiento con TZD se considera uno de las acciones que más contribuye al efecto antidiabético de estos fármacos. De hecho, la reducción de los ácidos grasos circulantes precede al descenso en las concentraciones de glucosa y de triglicéridos que producen las TZD³³, y el nivel de sensibilización a la insulina que producen las TZD está inversamente correlacionado con la acumulación de lípidos en el músculo esquelético³⁴. En cualquier caso, actualmente se acepta que las TZD mejoran la sensibilidad a la insulina, al menos en parte, gracias a su capacidad para incrementar la adipogénesis. De hecho, el tejido adiposo es necesario para un correcto control de la glucemia, ya que la lipodistrofia se asocia con la presencia de resistencia a la insulina severa³⁵. Como consecuencia de este incremento en la adipogénesis, el tratamiento con TZD en humanos incrementa el depósi-

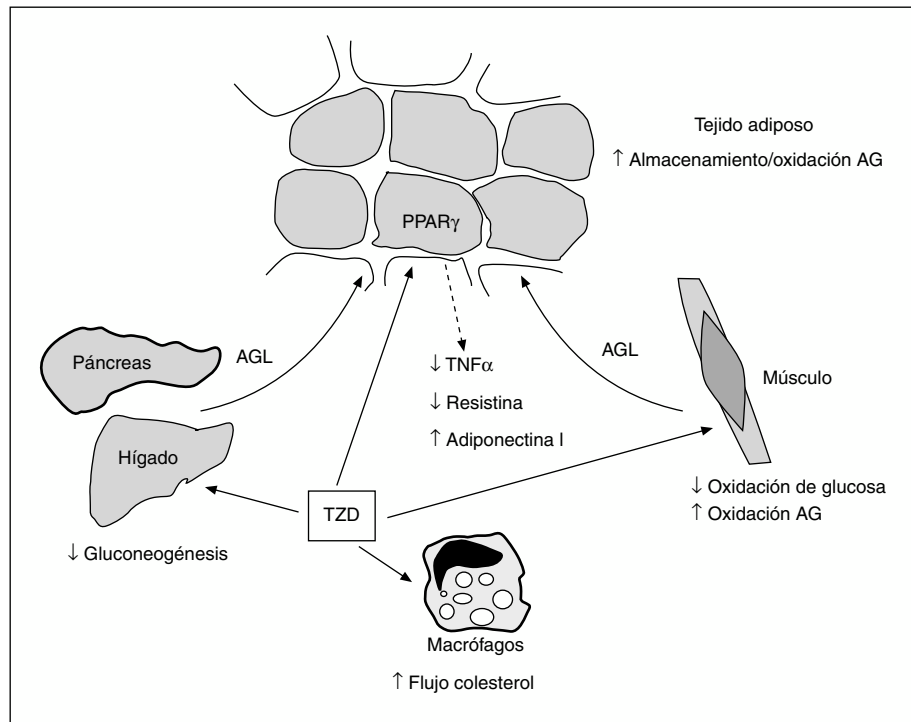
to de tejido adiposo, produciendo un incremento del peso. Este hecho puede parecer paradójico, puesto que el incremento de los depósitos de tejido adiposo es uno de los factores que más directamente se correlaciona con la DM2. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el incremento de peso asociado al tratamiento con TZD afecta sobre todo a la acumulación del tejido adiposo subcutáneo, mientras que el tejido adiposo visceral no se modifica o se reduce.

PPAR γ y sensibilidad a la insulina

El tejido adiposo es una importante fuente de hormonas, que reciben el nombre de adipocitocinas, entre las que se incluyen: el factor de necrosis tumoral α (TNF α)³⁶, la resistina³⁷ y la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1^{38,39}, todas ellas sustancias que inducen resistencia a la insulina, y la adiponectina⁴⁰, que aumenta la sensibilidad a la insulina. La obesidad, especialmente la obesidad vis-

Figura 2. Efectos de las tizolindionas en los principales tejidos.

PPAR γ se expresa de forma abundante en el tejido adiposo, donde se producen principalmente sus efectos transcripcionales. La activación de PPAR γ por las tizolindionas en el tejido adiposo favorece la acumulación de ácidos grasos libres en este tejido, reduciéndose los efectos tóxicos de estos lípidos sobre otros tejidos. La alteración en la secreción de adipocitocinas (TNF α , resistina, adiponectina) por el tejido adiposo también contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina. También pueden aparecer efectos directos sobre el músculo y el hígado, aunque se desconoce la contribución de estas acciones al efecto antidiabético de las tizolindionas.



ceral, contribuye a la aparición de resistencia a la insulina al alterar los valores de estas adipocitocinas. El aumento de las concentraciones de TNF α produce resistencia a la insulina, mientras que las TZD reducen la expresión de esta adipocitocina^{41,42}. Los valores de la adiponectina, que presenta efectos sensibilizantes a la acción de la insulina y efectos antiaterogénicos en ratones^{43,44}, están reducidos en los pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico⁴⁵. Las TZD incrementan la expresión de adiponectina, lo que sugiere que esta adipocitocina puede ser clave para mediar los efectos sensibilizantes a la acción de la insulina de las TZD^{46,47}. La resistina, que recibió este nombre por su capacidad para producir resistencia a la insulina, parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina, puesto que cuando se antagoniza su acción con anticuerpos contra esta proteína mejora la sensibilidad a la insulina y se reducen los valores de glucosa³⁷. La activación de PPAR γ también regula las concentraciones de resistina⁴⁸⁻⁵⁰. Finalmente, la sobreexpresión en el tejido adiposo de ratones de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, la enzima que produce cortisol localmente en este tejido³⁹, desencadena la aparición de síndrome metabólico caracterizado por obesidad y la acumulación de grasa visceral. Las TZD reducen la expresión de esta enzima y, por tanto, pueden aliviar la aparición de

este síndrome metabólico³⁸. Sin embargo, no hay datos en humanos que confirmen los efectos de las TZD sobre la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1.

A pesar de que los efectos sobre la resistencia a la insulina de las TZD se atribuyen mayoritariamente a las acciones sobre el tejido adiposo, también se ha demostrado que las TZD presentan efectos en el músculo⁵¹⁻⁵³, las células β del páncreas^{54,55} y el hígado^{56,57}. Sin embargo, en estos estudios no se pudo asegurar una completa especificidad sobre PPAR γ , dada su baja expresión en estos tejidos. En cualquier caso, aunque la expresión de PPAR γ es muy baja en el músculo y el hígado, su presencia parece ser muy importante en el control de la homeostasis metabólica, puesto que se han generado ratones transgénicos deficientes en PPAR γ en estos tejidos que así lo demuestran⁵⁸⁻⁶⁰.

PPAR γ , dislipemia y aterosclerosis

El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica asociado al síndrome metabólico se debe, en parte, a la aparición de un patrón lipoproteico alterado inducido por la presencia de obesidad visceral y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina provoca una reducción de los efectos antilipolíticos de la insulina, liberándose una gran cantidad de ácidos grasos libres desde la grasa visceral que, a través de la vena porta, alcanzan rápidamente el hígado. Este gran aporte de

ácidos grasos obliga al hígado a incrementar la síntesis de triglicéridos y su secreción en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) al torrente sanguíneo^{61,62}. Por otra parte, la presencia de resistencia a la insulina se acompaña de una reducción de la actividad de la lipoproteinlipasa, la enzima encargada de metabolizar las VLDL, cuya actividad es controlada por la insulina. Este hecho contribuye a mantener unos valores elevados de triglicéridos en el plasma⁶³. Además, en los pacientes obesos también se ha observado un aumento de la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), que transfiere triglicéridos desde las VLDL hacia las lipoproteínas de alta (HDL) y de baja (LDL) densidad, intercambiándolos por ésteres de colesterol. Como resultado del incremento de la actividad CETP aparecen en estos pacientes LDL y HDL enriquecidas en triglicéridos. Estas lipoproteínas ricas en triglicéridos son un sustrato muy adecuado para la posterior acción de la lipasa hepática, que reduce los valores de cHDL en estos pacientes⁶². Además, el enriquecimiento en triglicéridos causa la formación en estos pacientes de LDL pequeñas y densas, que son más fácilmente oxidadas y, por tanto, más aterogénicas, y que presentan un mayor tiempo de residencia en el plasma⁶³. El exceso de triglicéridos también favorece la formación de lipoproteínas remanentes muy aterogénicas. Por lo tanto, con mucha frecuencia, los pacientes con resistencia a la insulina presentan una dislipemia, caracterizada por hipertrigliceridemia, valores bajos de cHDL y LDL pequeñas y densas, que se asocia con una mayor presencia de eventos cardiovasculares adversos⁶⁴. En principio, el hecho de que personas con mutaciones en el gen *PPARγ* que suponen una pérdida de su función presenten niveles elevados de triglicéridos, reducidos de cHDL y francamente elevados de cLDL⁶⁵⁻⁶⁸ podría llevar a pensar que la activación de este receptor mejoraría el perfil dislipidémico en personas con síndrome metabólico. Sin embargo, la pioglitazona no modifica las concentraciones de cLDL⁶⁹⁻⁷⁴, mientras que la rosiglitazona aumenta los valores de colesterol entre un 8 y un 16%⁷⁵⁻⁷⁹, aunque este aumento podría deberse a la formación de LDL grandes, menos aterogénicas que las LDL pequeñas y densas, lo que retrasaría la aparición de la aterosclerosis⁸⁰. Ambos fármacos incrementan alrededor de un 10% los valores de cHDL. Finalmente, los efectos de las TZD sobre los valores de triglicéridos son más variables y las reducciones son más frecuentes con pioglitazona (habitualmente entre un 14 y un 26% de descenso) que con rosiglitazona (en general no se modifican)⁶⁹⁻⁷⁹.

Las alteraciones en los valores de glucosa y de lípidos que producen las TZD pueden afectar al desarrollo de la aterosclerosis de manera indirecta pero, además, *PPARγ* también parece ejercer un papel directo en la patogenia de la aterosclerosis por sus efectos sobre las funciones de los macrófagos y la formación de las células espumosas⁸¹. El receptor *PPARγ* se expresa de forma abundante en las células espumosas de las lesiones ateroscleróticas^{11,82} y ciertos componentes de las LDL oxidadas (el 9 y el 13-HODE) activan *PPARγ* e inducen la expresión de CD36, uno de los receptores *scavenger* para las LDL. Teniendo en cuenta estos datos, se propuso un modelo en el cual las LDL oxidadas y los ácidos grasos oxidados derivados de éstas, 9 y 13-HODE, activaban *PPARγ*, provocando la inducción del receptor *scavenger* CD36. De esta forma se iniciaría un sistema de retroalimentación positivo que facilitaría la formación de células espumosas a través de la activación de este receptor⁸³.

Sin embargo, este modelo contrastaba con los resultados obtenidos en los estudios realizados con activadores de *PPARγ* en modelos animales de aterogénesis^{84,85} y en humanos⁸⁶, en los que la incidencia de aterosclerosis no sólo no aumentaba, sino que se reducía. Por tanto, los activadores de *PPARγ*, a pesar de incrementar la expresión de un factor proaterogénico como es CD36, debían producir otros efectos que, finalmente, causaran una acción antiaterogénica. Estudios posteriores confirmaron que ni la activación de *PPARγ*, ni tampoco la de *PPARα*, inducía la formación de células espumosas en macrófagos humanos derivados de monocitos^{87,88}, lo que indicaba que los activadores de *PPARγ* no incrementaban la formación de células espumosas. Estos resultados pueden ser explicados en parte por la diferente regulación de CD36 y SR-A (*scavenger receptor-A*) por ligandos de *PPARγ*^{11,89}. Moore et al (2001)⁹⁰ descubrieron que las TZD estimulaban la expresión de CD36 y reducían la de SR-A, compensándose ambas acciones. Además, otros estudios han establecido un mecanismo adicional de los *PPAR* sobre la homeostasis del colesterol en los macrófagos. Chinetti et al⁹¹ demostraron que los activadores de *PPARα* y *PPARγ* inducían la expresión de ABCA1 y estimulaban la salida de colesterol en macrófagos a través de un mecanismo mediado por la inducción de LXRα (liver X receptor α). Resultados similares fueron obtenidos por Chawla et al⁸⁷, quienes demostraron que el tratamiento de monocitos con activadores de *PPARγ* inducía la expresión de ABCA1 y ABCG1 por un mecanismo que implicaba a LXRα. Todos estos datos indican que los fárma-

cos activadores de PPAR γ regulan el flujo de colesterol en las células espumosas, contrarrestando su potencial efecto proaterogénico debido a la inducción de la expresión de CD36 con otras acciones antiaterogénicas.

PPAR γ e hipertensión

Las TZD reducen la presión arterial en pacientes con DM2 e hipertensión, con DM2 no hipertensos, obesos sin diabetes e hipertensos no diabéticos⁹². Además, los pacientes con mutaciones en el gen *PPAR γ* presentan hipertensión de inicio precoz^{65,66}. Diversos estudios han puesto de manifiesto que PPAR γ puede presentar acciones directas sobre el tono vascular por su bloqueo de la actividad de los canales de calcio en la musculatura lisa⁹³, la inhibición de la liberación de endotelina^{194,95} y el aumento de la liberación del péptido natriurético de tipo C⁹⁶. Sin embargo, dada la estrecha relación entre la hipertensión y la resistencia a la insulina, resulta difícil separar los efectos de las TZD sobre la presión arterial del incremento de la sensibilidad a la insulina que producen. En cualquier caso, ya sea de forma directa o indirecta, PPAR γ parece ejercer un papel importante en el control de la presión arterial.

PPAR γ y estado protrombótico

El aumento del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor type-1* [PAI-1]) está considerado como parte del síndrome metabólico y se correlaciona con los valores plasmáticos de insulina y triglicéridos⁹⁷. Además, el PAI-1 es el inhibidor principal del sistema de fibrinólisis endógeno⁹⁸. Estudios *in vitro* han demostrado que la troglitazona, además de reducir de forma directa la síntesis de PAI-1 en la pared de los vasos, también presenta efectos indirectos sobre la síntesis hepática de PAI-1, secundaria a la atenuación de la hiperinsulinemia⁹⁹. La pioglitazona también presenta un efecto similar sobre PAI-1. Finalmente, estudios realizados en pacientes con DM2 han demostrado que troglitazona y rosiglitazona reducen los valores plasmáticos de PAI-1^{100,101}.

PPAR γ e inflamación

El síndrome metabólico se acompaña de un estado inflamatorio moderado¹⁰². Este proceso inflamatorio se caracteriza por la presencia de un aumento de los valores de proteína C reactiva (PCR), un reconocido marcador del proceso inflamatorio y factor de riesgo cardiovascular¹⁰³, producido por el hígado cuando es estimulado por citocinas como el TNF α , la interleucina 1 y la interleucina 6^{104,105}. La rosiglitazona reduce de forma significativa los valores de

PCR, lo que sugiere que los agonistas PPAR γ pueden reducir los marcadores del proceso inflamatorio subclínico^{106,107}. De hecho, estos fármacos han demostrado efectos antiinflamatorios en células endoteliales, monocitos y células de la musculatura lisa vascular. En las células endoteliales, la expresión de factor quimioatrayente de monocitos ([MCP-1] *monocyte chemoattracting protein-1*), responsable de la quimiotaxis de los monocitos que inician el desarrollo de la enfermedad inflamatoria, es inhibida por los agonistas PPAR γ . Estos fármacos también reducen la expresión inducida por citocinas de la ICAM-1 (*intercellular adhesión molecule-1*), la VCAM-1 (*vascular cell adhesión molecule-1*) y de otras moléculas causantes de la acumulación de los monocitos y macrófagos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Los agonistas PPAR γ también inhiben la actividad de factores de transcripción clave en monocitos (AP-1 y NF- κ B)¹¹¹, suprimiendo como resultado de esta acción la producción de la óxido nítrico sintasa inducible, superóxido dismutasa, gelatinasas, metaloproteinasas de matriz y ciertas interleucinas^{29,112-114}. Algunos de estos efectos se consiguen *in vitro* únicamente a elevadas concentraciones de ligando (superiores a 50 μ mol/l, que no concuerdan con los datos de afinidad de unión a PPAR γ), y en ausencia de PPAR γ , lo que indica que son efectos independientes de este receptor¹¹⁵. Se ha postulado que estos efectos antiinflamatorios de los agonistas PPAR γ obtenidos a elevadas concentraciones podrían ser mediados por la activación de otro miembro de la familia, el receptor PPAR β/δ . En los monocitos las TZD reducen la producción de la CCR2, el receptor transmembrana para la MCP-1¹¹⁶. Por otro lado, en las células musculares lisas vasculares, los agonistas PPAR γ reducen la expresión del gen *egr-1* (*early growth response-1*), que dirige la actividad inflamatoria en estas células^{111,112}. Esta reducción de *egr-1* después del tratamiento con TZD se asocia con la reducción en la expresión de TNF α , ICAM-1 y MCP-1¹¹⁷.

Además de estas acciones directas, las TZD también pueden producir efectos indirectos antiinflamatorios a través de la regulación génica en el tejido adiposo. De hecho, el tejido adiposo es una de las principales fuentes de factores proinflamatorios circulantes, especialmente en presencia de obesidad¹¹⁸. El tejido adiposo produce adipocitocinas proinflamatorias como el TNF α , la leptina, el PAI-1, la interleucina 6 y el angiotensinógeno¹¹⁸. Todos estos factores se encuentran elevados en sujetos con resistencia a la insulina con presencia de grasa visceral, creando un estado proinflamatorio. Este estado es atenuado por las TZD, ya que disminuyen la expresión de TNF α , PAI-1 e interleucina 6^{29,114,119}.

Seguridad y tolerancia de las TZD

Los efectos beneficiosos de las TZD sobre la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular han convertido estos compuestos en fármacos esperanzadores para el tratamiento de pacientes con DM2 con un elevado riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el tratamiento con TZD se asocia con la aparición, en algunos pacientes, de dos efectos adversos principales: un aumento de peso por acumulación de tejido adiposo subcutáneo y, sobre todo, la aparición de edema periférico como consecuencia de la retención de líquidos que producen estos compuestos¹¹⁹. El edema aparece en el 4-6% de los pacientes tratados con TZD comparado con el 1-2% de los pacientes que reciben placebo, y es mucho más frecuente en los pacientes que, además de las TZD, reciben insulina. La aparición de edema y el aumento de peso se han asociado con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con TZD e insulina. Por esta razón, la Food and Drug Administration ha incluido un aviso en la información que acompaña a las dos TZD comercializadas, rosiglitazona y pioglitazona, mientras que su equivalente europea considera una contraindicación el uso conjunto de TZD e insulina. Según esta última agencia, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva era 2,5 veces mayor en los pacientes tratados con TZD e insulina que en los que recibían únicamente insulina. Por este motivo, la American Heart Association y la American Diabetes Association publicaron una declaración conjunta con una serie de recomendaciones para el uso de las TZD en aquellos pacientes diabéticos con enfermedad cardíaca^{120,121}. La aparición de edema en los pacientes diabéticos tratados con TZD puede llegar a ser preocupante, ya que presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y muchos de ellos tienen una enfermedad cardíaca preexistente. En los pacientes tratados con TZD, la aparición de edema puede ser un presagio o un signo de insuficiencia cardíaca congestiva, que puede obligar a retirar el tratamiento con estos fármacos.

Finalmente, los problemas de toxicidad hepática idiosincrática que aparecieron con la troglitazona, motivando su retirada del mercado, parece que no son un efecto de clase que afecte a las dos TZD actualmente comercializadas.

Desarrollo de nuevos agonistas PPAR γ

Las TZD son agonistas totales del receptor PPAR γ que aumentan la sensibilidad a la insulina, ejerciendo efectos antidiabéticos. Sin embargo, tal como ya se ha comentado, la utilización de estos agonistas

totales puede ir acompañada de efectos adversos, como el aumento de peso, causado por el incremento de la masa de tejido adiposo, y la presencia de edema. Además, algunos autores se han mostrado muy críticos con el desarrollo y la eficacia de las TZD en comparación con las otras terapias disponibles para tratar la DM2¹²². Para reducir la aparición de estos efectos adversos y conseguir un mejor perfil metabólico y eficacia se han desarrollado diversas estrategias. La primera de estas estrategias es la utilización de moduladores selectivos de PPAR γ (de manera análoga a los moduladores selectivos del receptor estrogénico) que se comportan como agonistas parciales del receptor PPAR γ , que son los que, a concentraciones saturantes, presentan una actividad menor que un agonista total. Estos compuestos no producen incremento de la masa de tejido adiposo, pero reducen más los valores de glucosa que los agonistas totales¹²³. También se han desarrollado agonistas PPAR γ con estructura no tiazolidindiónica, mucho más potentes que las TZD¹²⁴. Finalmente, para mejorar los efectos sobre el perfil lipídico de los pacientes, también están en fase de ensayos clínicos fármacos agonistas duales PPAR α /PPAR γ .

Conclusiones

La reducción de peso y la actividad física pueden disminuir todos los componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, es necesario disponer de tratamientos farmacológicos para tratar esta enfermedad cuando estas medidas no tienen éxito. La TZD o glitazonas son activadores de PPAR γ que parecen actuar sobre diferentes factores de riesgo asociados al síndrome metabólico, lo que los ha convertido en una firme promesa para combatir esta enfermedad. Sin embargo, al igual que sucede con cualquier nuevo fármaco, es necesario esperar un tiempo para conocer más datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de estos fármacos.

Bibliografía

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human-disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-21.
3. Mannucci E, De Bellis A, Cernigoi AM, Tortol C, Rotella CM, Velussi H. Further data on the comparison between World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 1999;22:1755-6.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
5. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Court. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:25-44.

6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
7. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Ann Rev Physiol*. 2003;65:261-311.
8. Braissant O, Fufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*. 1996;137:354-66.
9. VidalPuig AJ, Considine RV, Jiménez Linan M, Werman A, Porries WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues: effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clinical Invest*. 1997;99:2416-22.
10. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR alpha but not by PPAR gamma activators. *Nature*. 1998;393: 790-3.
11. Tontonoz P, Nagy L, Álvarez JGA, Thomazy VA, Evans RM. PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. 1998;93:241-52.
12. Duez H, Chao YS, Hernández M, Torpier G, Poulain P, Mundt S, et al. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem*. 2002;277:48051-7.
13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
14. Steiner G, Hamsten A, Hosking J, Stewart D, McLaughlin P, Gladstone P, et al. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357: 905-10.
15. Muoio DM, MacLean PS, Lang DB, Li S, Houmar JA, Way JM, et al. Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulatory genes in skeletal muscles of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha knock-out mice: evidence for compensatory regulation by PPAR delta. *J Biological Chem*. 2002;277:26089-97.
16. Gilde AJ, Van der Lee KAJM, Willemsen PHM, Chinetti G, Van der Leij FR, Van der Vusse GJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPAR beta/delta, but not PPAR gamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res*. 2003;92:518-24.
17. Cheng LH, Ding GL, Qin QH, Huang Y, Lewis W, He N, et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. *Nature Med*. 2004;10:1245-50.
18. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Ann Rev Biochem*. 2001;70:341-67.
19. Dubois M, Pattou F, Kerr-Conte J, Gmyr V, Vandewalle B, Desreumaux P, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) in normal human pancreatic islet cells. *Diabetologia*. 2000;43:1165-9.
20. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J(2) is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR-gamma. *Cell*. 1995;83: 803-12.
21. Huang JT, Welch JS, Ricote M, Binder CJ, Willson TM, Kelly C, et al. Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature*. 1999;400: 378-82.
22. Lehmann JM, Moore LB, Smitholiver 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.
23. 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.
24. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*. 1997;272:3406-10.
25. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Ann Rev Med*. 2002;53:409-35.
26. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2002;22:717-26.
27. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res*. 2000;49: 497-505.
28. 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.
29. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPAR in inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol*. 2002;2:748-59.
30. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Develop*. 2000;14: 1293-307.
31. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR gamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*. 2001; 276:37731-4.
32. Rosen ED, Hsu CH, Wang XZ, Sakai S, Freeman MW, González FJ, et al. C/EBP alpha induces adipogenesis through PPAR gamma: a unified pathway. *Genes Develop*. 2002;16:22-6.
33. Auwerx J. PPAR gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*. 1999;42:1033-49.
34. Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, Watson DG, Cooney GJ, Kraegen EW. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes*. 2001;50:411-7.
35. Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilo O, Marcus-Samuels B, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Develop*. 1998;12:3168-81.
36. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor-necrosis-factor-alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43: 1271-8.
37. 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.
38. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller DE, Wright SD, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem*. 2001;276: 12629-35.
39. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001;294:2166-70.
40. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum-protein similar to c1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746-9.
41. Miles PDG, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Rafaat K, Olefsky JM. TNF-alpha-induced insulin resistance *in vivo* and its prevention by troglitazone. *Diabetes*. 1997;46:1678-83.
42. Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest*. 1997;100:1863-9.
43. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Med*. 2002;8:731-7.
44. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002;277: 37487-91.
45. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*. 2004;24:29-33.
46. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001;50:2094-9.

47. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279:12152-62.
48. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumptre C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300:472-6.
49. Song HY, Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, et al. Resistin is regulated by C/EBPs, PPARs, and signal-transducing molecules. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;299:291-8.
50. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001;50:2199-202.
51. Cha BS, Ciaraldi TP, Carter L, Nikoulina SE, Mudaliar S, Mukherjee R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and retinoid X receptor (RXR) agonists have complementary effects on glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle. *Diabetologia*. 2001;44:444-52.
52. 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.
53. Yonemitsu S, Nishimura H, Shintani M, Inoue R, Yamamoto Y, Masuzaki H, et al. Troglitazone induces GLUT4 translocation in L6 myotubes. *Diabetes*. 2001;50:1093-101.
54. Jia DM, Otsuki M. Troglitazone stimulates pancreatic growth in normal rats. *Pancreas*. 2002;24:303-12.
55. Kim HI, Cha JY, Kim SY, Kim JW, Roh KJ, Seong JK, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma upregulates glucokinase gene expression in beta-cells. *Diabetes*. 2002;51:676-85.
56. 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.
57. 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.
58. Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Gavrilova O, Ward JM, et al. Liver-specific disruption of PPAR gamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest*. 2003;111:737-47.
59. Norris AW, Chen LH, Fisher SJ, Szanto I, Ristow M, Jozsi AC, et al. Muscle-specific PPAR gamma-deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J Clin Invest*. 2003;112:608-18.
60. Gavrilova O, Haluzik M, Matsusue K, Cutson JJ, Johnson L, Dietz KR, et al. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *J Biol Chem*. 2003;278:34268-76.
61. Stout RW. Diabetes and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 1993;47:1-2.
62. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-8.
63. Howard BV, Howard WJ. Dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Rev*. 1994;15:263-74.
64. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1999;22:562-8.
65. Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402:880-3.
66. Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2002;87:408-11.
67. Hegele RA, Cao HN, Frankowski C, Mathews ST, Leff T. PPARG F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;51:3586-90.
68. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes*. 2003;52:910-7.
69. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-11.
70. Scherbaum WA, Goke B. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Hormone Metabol Res*. 2002;34:589-95.
71. 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. *Coronary Artery Dis*. 2001;12:413-23.
72. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2000;22:1395-409.
73. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2001;111:10-7.
74. Rosenstock J, Einhorn D, Hershen K, Glazer NB, Yu S. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract*. 2002;56:251-7.
75. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001;86:280-8.
76. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:1695-702.
77. Gómez-Pérez FJ, Fanghanel-Salmon G, Barbosa JA, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes-Metabol Res Rev*. 2002;18:127-34.
78. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, Quimpo JA, Menon PS, Ben Khalifa F, et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Op*. 2002;18:456-61.
79. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1226-32.
80. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26:177-90.
81. Lee CH, Evans RM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in macrophage lipid homeostasis. *Trends Endocrinol Metabol*. 2002;13:331-5.
82. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1998;95:7614-9.
83. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JGA, Chen HW, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR gamma. *Cell*. 1998;93:229-40.
84. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;106:523-31.
85. Claudel T, Leibowitz MD, Fievet C, Tailleux A, Wagner B, Repa JJ, et al. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2001;98:2610-5.
86. 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.

87. 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. *Nature Med.* 2001;7:48-52.
88. Chinetti G, Lestavel S, Remaley A, Neve B, Torra IP, Minnich A, et al. PPAR alpha and PPAR gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABC-1 pathway. *Circulation.* 2000;102:311-21.
89. 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.
90. 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. *Nature Med.* 2001;7:41-7.
91. 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. *Nature Med.* 2001;7:53-8.
92. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonthypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Int Med.* 2001;134:61-71.
93. Nakamura Y, Ohya Y, Onaka U, Fujii K, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of insulin-sensitizing agents on calcium channels in smooth muscle cells from resistance arteries of guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 1998;123:675-82.
94. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, Hashimoto N, Togo M, Hara M, et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR gamma on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;254:757-63.
95. Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPAR gamma in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;258:431-5.
96. Itoh H, Doi K, Tanaka T, Fukunaga Y, Hosoda K, Inoue G, et al. Hypertension and insulin resistance: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26:558-60.
97. Davidson MB. Clinical Implications of Insulin-Resistance Syndromes. *Am J Med.* 1995;99:420-6.
98. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, Manoussakis S, Handanis S, Zairis M, et al. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an acute coronary event in diabetic patients. *Clin Cardiol.* 2000;23:160-4.
99. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997;82:2108-16.
100. Fonseca VA, Reynolds T, Hemphill D, Randolph C, Wall J, Valiquet TR, et al. Effect of troglitazone on fibrinolysis and activated coagulation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat.* 1998;12:181-6.
101. Freed M, Fuell D, Menci L, Heise M, Goldstein B. Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity, and tPA in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2000;43:A267-77.
102. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Beh Immun.* 2003;17:350-64.
103. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88:2422-9.
104. Smith JW, McDonald TL. Production of serum amyloid-a and C-reactive protein by HepG2 cells stimulated with combinations of cytokines or monocyte conditioned media: the effects of prednisolone. *Clin Exp Immunol.* 1992;90:293-9.
105. Mora S, Blumenthal RS, Yanek LR, Moy TF, Becker LC, Becker DM. Elevated C-reactive protein in high-risk asymptomatic individuals is strongly associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:A292A-3.
106. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen HZ, 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.
107. 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.
108. Jiang CY, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature.* 1998;391:82-6.
109. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2094-104.
110. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ETH. Modulation of vascular inflammation *in vitro* and *in vivo* by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation.* 2000;101:235-8.
111. 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.
112. Inoue I, Goto S, Matsunaga T, Nakajima T, Awata T, Hokari S, et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma increase Cu2+, Zn2+-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells. *Metabolism.* 2001;50:3-11.
113. Wakino S, Collins AR, Kintscher U, Kim S, Yin F, Noh G, et al. PPAR gamma ligands inhibit angiotensin II-induced EGR-1 expression *in vivo* and *in vitro*. *Circulation.* 2001;104:180-90.
114. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol.* 2001;169:453-9.
115. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, González FJ, Glass CK. PPAR gamma and PPAR delta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:6712-7.
116. Han KH, Quehenberger O. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor inhibit monocyte CCR2 expression stimulated by plasma lipoproteins. *Trends Cardiovasc Med.* 2000;10:209-6.
117. McCaffrey TA, Fu CZ, Du BH, Eksinar S, Kent KC, Bush H, et al. High-level expression of Egr-1 and Egr-1-inducible genes in mouse and human atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2000;105:653-62.
118. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metabol.* 2000;11:327-32.
119. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber 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.
120. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2003;108:2941-8.
121. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. *Diabetes Care.* 2004;27:256-63.
122. Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet.* 2001;357:1870-5.
123. Picard F, Auwerx J. PPAR (gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:167-97.
124. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, Brown KK, Cobb JE, Collins JL, et al. N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR gamma agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem.* 1998;41:5020-36.