

Revisión

PPARs - Receptores activados por proliferadores peroxisomales

Hugo Zelechower*, Alicia E. Elbert*

Centro de Estudios Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA)* - Villa Dominico (Prov. de Buenos Aires)

RESUMEN**RECEPTORES DE ACTIVACIÓN DE LOS PROLIFERADORES DE LOS PEROXISMAS:**

Los PPARs receptores de activación de los proliferadores de los peroxisomas son factores de transcripción pertenecientes a la superfamilia de los receptores nucleares. Existen tres subtipos PPAR α , PPAR β y PPAR γ .

Se encuentran distribuidos en todos los tejidos con alta actividad de catabolismo de ácidos grasos, incluyendo el riñón.

Participan en la regulación del metabolismo lipídico, en la adipogénesis, en el metabolismo glucídico, en la inflamación y el tono vascular.

La activación en el riñón por agonistas exógenos especialmente a nivel de los PPARs γ provoca un efecto antiproliferativo, antifibrótico y antiinflamatorio pudiendo de esta forma modificar el curso progresivo de la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial especialmente en los estados de hiperglucemia.

En el humano sus efectos se traducen con una disminución en la excreción de albúmina, atenuación del daño renal y mejoría en la función.

Sin embargo su presencia en los túbulo colectores favorece los efectos colaterales como retención hídrica, edemas y a consecuencia de estos efectos, aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca lo que debe tenerse en cuenta tanto en pacientes con proteinuria severa como con deterioro de la función renal.

Drogas hipolipemiantes como los fibratos y antihiperlipemiantes como las tiazolidinedionas agonistas PPAR α y PPAR γ respectivamente son actualmente utilizadas en nuestro medio y han permitido ampliar las posibilidades terapéuticas, así como la comprensión de la fisiopatología de enfermedades como la diabetes, obesidad y síndrome metabólico.

Palabras claves: receptores nucleares- receptores de

activación de los proliferadores de los peroxisomas, PPARs – enfermedad renal – fibratos – tiazolidinedionas.

ABSTRACT**PEROXISOME PROLIFERATOR - ACTIVATED RECEPTORS**

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are transcriptional factors from the nuclear receptor superfamily.

There are three PPAR subtypes, namely PPAR α , PPAR β , and PPAR γ .

Distribution patterns can be found in any tissue with high fatty acid catabolism activity, including the kidney.

PPARs take part in the regulation of lipid metabolism, in adipogenesis, in glucidic metabolism, in vascular tone and inflammation.

Activation in the kidney due to exogenous agonists, especially at PPAR γ level, causes anti-proliferative, anti-fibrotic, and anti-inflammatory effects capable of modifying the progressive course of both glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, particularly in hyperglucemic conditions.

In the human, effects result in a reduced albumin excretion, attenuated renal damage, and function improvement.

Presence in collecting ducts, however, favors such collateral effects as hydric retention, edema and, as a result, an increased risk of cardiac insufficiency, to be considered in patients presenting with severe proteinuria or deterioration of their renal function.

Hypolipemiant drugs with PPAR α effects such as fibrates and antihyperglycemics PPAR γ such as agonist thiazolidinediones respectively are currently used in our setting, resulting in an enhancement of therapeutic possibilities as well as an understanding of the physiopathology of diseases as diabetes, obesity, and

metabolic syndrome.

Key words : nuclear receptors-- Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs – kidney disease – fibrates - thiazolidinediones

INTRODUCCIÓN.

Los PPARs son factores de transcripción activados por diferentes ligandos endógenos y exógenos.

Su nombre deriva de la capacidad que presentan de activar la proliferación de los peroxisomas, organelas intracelulares que interviene en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, en los roedores¹

Recordamos brevemente que el proceso por el cual la información genética del ADN presente en el núcleo es transferida al ARN se llama transcripción, el ARN posteriormente es responsable de la síntesis de diferentes proteínas.

La transcripción requiere de múltiples moléculas entre las que se encuentran la ARN polimerasa y los factores de transcripción.

Han sido descriptos y listado cientos de factores de transcripción en los últimos años⁽¹⁾

Los PPARs pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares^(2,3) grupo que incluye a la vitamina D, los glucocorticoides, el ácido retinóico, así como a hormonas sexuales y tiroideas.

Esta superfamilia de receptores nucleares se caracteriza por su estructura compuesta por cuatro dominios: A/B, C o DBD, D y E/F. **Ver Figura 1**

- El A/B región amino terminal cumple con la función de transactivación independiente de ligandos y unión a correceptores.
- El C o DBD es responsable de la unión a los elementos de respuesta presentes en el ADN llamados PPRES.
- El D corresponde a la región de actividad de diferentes cofactores.
- El E/F carboxi terminal a la región de unión a

ligandos endógenos y exógenos, con sitios de unión a otras proteínas, donde se destaca la dimerización con otros receptores⁴ y el reclutamiento de cofactores necesarios para la transcripción.

La asociación de los ligandos a los PPARs, permite la heterodimerización con el receptor del ácido 9-sis retinóico (RXR)⁵ y su unión a los elementos de respuesta presentes en el ADN, llamados PPRES. Estos desencadenan numerosos genes que intervienen en varias vías metabólicas como la glucídica, la lipídica así como de otras a través de las cuales pueden controlar la proliferación y diferenciación celular.

La estimulación del ligando puede desencadenar respuestas de activación llamadas transactivación o de represión llamada transrepresión.

La respuesta de transrepresión interfiere negativamente a través de otras vías nucleares diferentes al ácido retinóico, un tipo podría ser la acción sobre el receptor del factor nuclear B, el ISGF RE (factor genético estimulante del interferón).

Algunos de los ejemplos de la transrepresión son la inhibición del reclutamiento, la migración de células inflamatorias, la atenuación de la vasoconstricción y disminución de la trombosis^(6,7)

TIPOS Y DISTRIBUCIÓN

Existen tres subtipos o isoformas de PPARs; PPARs α , PPARs β y PPARs γ

- Los PPARs α : se expresan en los humanos en los tejidos que presentan alta tasa de catabolismo de ácidos grasos como tejido adiposo, hígado, corazón, músculo, corteza renal y en menor cantidad en el pulmón, intestino, páncreas y placenta
- Los PPARs β tienen alta expresión en el tejido adiposo y menor expresión en la médula renal, vejiga, músculo esquelético, hígado y corazón.
- Los PPARs γ se expresan en todos los tejidos examinados.

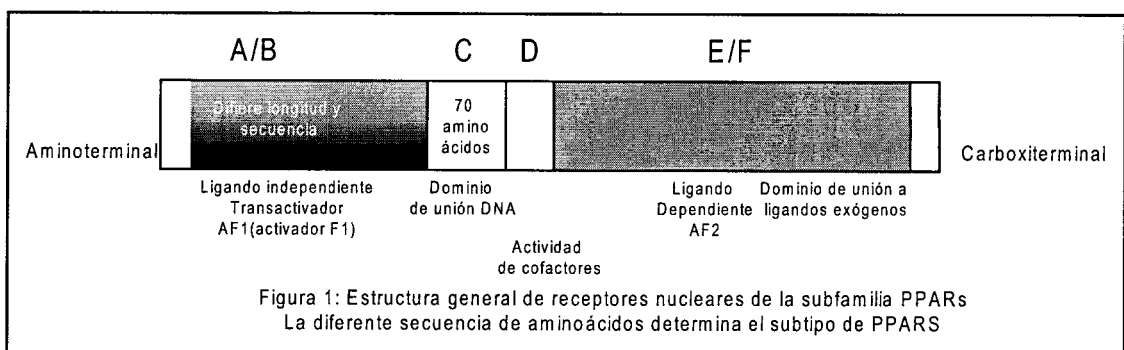


Figura 1: Estructura general de receptores nucleares de la subfamilia PPARs
La diferente secuencia de aminoácidos determina el subtipo de PPARs

Figura 1.

Las tres isoformas se encuentran también expresadas en varias células del sistema inmune modulando el proceso inflamatorio y a nivel de los vasos sanguíneos. ^(8,9)

ACTIVACIÓN

Los PPARs pueden ser activados por compuestos endógenos y exógenos; dentro de los compuestos endógenos se encuentran diferentes componentes del metabolismo de los ácidos grasos y prostaglandinas; ⁽¹⁰⁾ entre los compuestos exógenos se describen efectos de algunos agonistas químicos, por ejemplo, pesticidas y herbicidas. ⁽¹¹⁾

Además, contamos entre los factores exógenos algunas drogas sintéticas que son utilizadas en la práctica clínica en forma habitual.

Algunos ejemplos son los fibratos que tiene actividad sobre los receptores α , las tiazolinedionas con actividad sobre los receptores γ .

Se ha observado que el telmisartan probablemente por ser más liposoluble ⁽¹²⁾, que otros ARA II, tiene actividad sobre los receptores α a dosis terapéuticas, también presentan este efecto a concentraciones más elevadas que las habituales el irbersartan y algunos metabolitos del losartan. ⁽¹³⁾

El tesaglitazar droga aun en fase experimental tiene efecto dual sobre los receptores α y γ ⁽¹⁴⁾, existen además de esta, otros agonistas en estudio que actúan sobre los diferentes receptores.

EFFECTOS SISTÉMICOS

- PPAR

Metabolismo lipídico: Regulan la actividad de numerosas enzimas relacionadas con el metabolismo de las grasas ⁽¹⁵⁾ como acyl COA oxidasa, hidroximetilglutamil COA, sintetiza mitocondrial (MHMG-COAS), carnitina palmitol transferasa I, citocromo P 450, lipoprotein lipasa (LPL) y las apolipoproteína AV, Apo C III.

Aumenta el eflujo de colesterol por activación de las Apo AI, Apo AII, LPL, ABC I, CLA-I así como los SR-BI receptores para la LDL y la síntesis de HDL colesterol.

Las ratas con ablación de receptores PPAR α presentan elevados valores de colesterol y triglicéridos ⁽¹⁶⁾, además muestran acumulación hepática y gonadal de lípidos.

Sensibilidad a la insulina: disminuye la resistencia a la insulina así como el hiperinsulinismo. ⁽¹⁷⁾

Obesidad: en los roedores se observa disminución de peso por activación de estos receptores. ^(18,19)

Inflamación: al estar expresados en células endoteliales y musculares lisas su activación disminuye la expresión de genes implicados en la inflamación, el estrés oxidativo, crecimiento y migración celular. Efectos mediado a través de las vías de tranrepression NF B, disminución de TGF y MAPK. ^(20,21)

Su activación en los macrófagos disminuye la producción de citokinas proinflamatorias, síntesis de proteínas de fase aguda, fibrinógeno, proteína C reactiva, y amiloide ⁽²²⁾

Arteriosclerosis: la activación de los receptores y todas las modificaciones sobre el metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina, los efecto antiinflamatoria y posiblemente un cierto efecto antihipertensiva disminuye en su conjunto la progresión del daño vascular. ⁽²³⁾

- PPAR

Los PPAR α están implicados en la mayoría de los aspectos de los desordenes metabólicos asociados a la obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia, inflamación e hipertensión arterial.

Las diferentes tiazolinedionas (TZD) potentes agonistas de los PPAR α han facilitado el estudio y comprensión de los diferentes mecanismos de acción de dichos receptores.

Describiremos los múltiples efectos observados:

Incrementan la captación de glucosa en tejido adiposo, músculo esquelético e hígado.

Modifica el tejido adiposo por disminución de TNF, IL6, resistina y aumento de la adiponectina ^(24,25,26,27,28,29,30) Estimula la adipogénesis ⁽³¹⁾ y la redistribución del tejido graso con aumento de los depósitos subcutáneos.

Controla la expresión de genes asociados al metabolismo y almacenamiento de los triglicéridos como AFABP (proteína ligadora de ácido graso adipocitaria), fosfoenolpiruvato carboxikinasa, acyl COA sintetasa, FATP (ácido graso translocasa) y LPL.

Aumenta la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo esquelético ^(32,33)

Si bien aun hoy es discutido como actúan los PPAR sobre la presión arterial, se ha observado en numero

Los trabajos tanto animales como en humanos que su activación produce hipotensión. La acción hipotensiva esta ligada a disminución del tono vascular por su actividad sobre los receptores AT1 en las células musculares lisas y células endoteliales⁽³⁴⁾

Algunos estudios mostraron también cierta protección en el desarrollo de la hipertensión^(35,36,37) y disminución de la hiperactividad simpática⁽³⁸⁾

Esto contrasta con el aumento de la expresión de renina que pueden producir.⁽³⁹⁾

Se describen efectos beneficiosos sobre la evolución de las lesiones vasculares arterioscleróticas⁽⁴⁰⁾ al disminuir las moléculas de adhesión, la quimiotaxis leucocitaria la formación de células espumosas, la función plaquetaria lo que resulta en una mejoría en la disfunción endotelial.

Posee actividad antiinflamatoria por supresión de síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF, interleuquinas, moléculas de adhesión, PCR en tejido adiposo^(41,42), en los monocitos⁽⁴³⁾ así como en células endoteliales⁽⁴⁴⁾ e hígado.

La pérdida de la función de la actividad de los PPAR en los humanos se asocia a severa insulina resistencia, lipodistrofia, diabetes, dislipemia, hipertensión, e hígado graso^(45,46,47) con aumento de severo de los triglicéridos y disminución de HDL^(48,49)

- PPAR /

Si bien aun es escasa la información sobre el rol exacto de estos receptores, se conoce que están ligados también a la regulación del metabolismo lipídico, a la adipogénesis así como a la sensibilidad a la insulina y a la respuesta inflamatoria.⁽⁵⁰⁾

Su activación a través de ligandos exógenos abre nuevos horizontes en el tratamiento del síndrome metabólico (SM), ya que su activación se asocia a disminución de la obesidad inducida por dietas en alto contenido de grasa al favorecer el incremento de la oxidación de los ácidos grasos y disminución del tejido adiposo.⁽⁵¹⁾

Aumenta algunas enzimas como la LPL con disminución de la VLDL y aumento de HDL.⁽⁵²⁾

Disminuye la resistencia a la insulina mejorando la intolerancia a la glucosa, efecto mediado por la activación de genes ligados a la oxidación, a la actividad mitocondrial y la glucogénesis hepática, músculo esquelético y tejido adiposo^(53,54,51)

Tiene efecto antiinflamatorio, mediado por la disminución de expresión de factores inflamatorios como MCP-1, IL1, TNF y VCAM 1 en células endoteliales^(55,56)

En la actualidad son muchos los agonistas desarro-

llados y utilizados en modelos experimentales con resultados satisfactorios en el tratamiento de la dislipemia, obesidad, insulino resistencia, enfermedad arteriosclerótica^(50,57) pero aun falta experiencia en los humanos, para establecer claramente su rol tanto en la salud como en las diferentes patologías.

Se debe ser cuidadoso en su evaluación dado que ha surgido algunos elementos que hacen sospechar que su activación pudieran generar efectos nocivos carcinogénicos⁽⁵⁸⁾

LOCALIZACIÓN Y FUNCIÓN EN EL RIÑÓN

Se debe jerarquizar su conocimiento dado que su presencia se observa en casi todo los segmentos renales.

- PPARs :

Son abundantes a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) asa gruesa de Henle (AGH) y en menor cantidad en células mesangiales⁽⁵⁹⁾

Sus efectos a este nivel muestran que la activación de los PPARs :

- En el TCP aumentan la reabsorción y metabolismo de la albúmina por aumento de la actividad de los lisosomas.
- En el TCP⁽⁶⁰⁾ y AGH⁽⁶¹⁾ activan el citocromo P450 con aumento del 20 HETE (ácido hidroxieicosatetra-nóico) que bloquea la absorción de Na.
- En las células mesangiales favorece el eflujo de colesterol disminuyendo la lipotoxicidad por aumento de los receptores LXR y ABCA1⁽⁶²⁾
- Disminuye el TGF⁽⁶³⁾
- Poseen acción antiinflamatoria por disminución de la vía NF- B.

- PPARS

Los PPARS se encuentran distribuidos predominantemente en los túbulos colectores medulares, en la microvasculatura (22) y en menor grado en TCP.

Se han observado también en cultivos de células mesangiales y en podocitos⁽⁶⁴⁾

Describiremos los mecanismos involucrados en la activación de los PPARS

En las células mesangiales⁽⁶²⁾

- Inhibe la síntesis de matriz celular inducida por hiperglucemia o por el TGF-
- Detiene el crecimiento y bloquea la diferenciación celular
- Inhibe el PDGF (factor derivado del crecimiento plaquetario)

- Suprime la expresión de citoquinas proinflamatorias
- Atenúa la lipotoxicidad vía los receptores LXR-ABCA1
- Inhibe la iNOS-COX 2 y el PAI 1
- Induce efecto antifibrótico a través de la expresión del HGF (factor de crecimiento hepatocito)

En los podocitos

- restaura sus funciones⁽⁶⁵⁾

En las células del TCP

- Protege de la hiperglucemia vía disminución del TGF
- Disminuye de la producción de fibronectina^(66,67)

En los túbulos colectores (TC)

- Aumenta la reabsorción de Na por aumento del número de canales de Na amiloride sensible produciendo retención hídrica y edema.⁽⁶⁸⁾

Aumenta las sustancias vasodilatadoras disminuyendo la tensión arterial.⁽⁶⁹⁾

Numerosos trabajos demuestran el efecto renoprotector de las tiazolidinedionas (TZD) a través de la activación de los PPARs.^(70,71,72)

RESUMIENDO: la activación de los PPARs en el riñón provoca un efecto antiproliferativo, antifibrótico y antiinflamatorio pudiendo de esta forma modificar el curso progresivo de la glomerulosclerosis y la fibrosis tubulointerstitial especialmente en los estados de hiperglucemia, estos efectos fueron descritos tanto en estudios de cultivos celulares como en animales.

En el humano sus efectos se traducen con una disminución en la excreción de albúmina, atenuación del daño renal y mejoría en la función.⁽⁷³⁾

Sin embargo su presencia en los TC favorece los efectos colaterales como retención hídrica, edemas y a consecuencia de estos efectos, aumento de riesgo de insuficiencia cardiaca lo que debe tenerse en cuenta tanto en pacientes con proteinuria severa como con deterioro de la función renal.

- PPARS /

Se encuentran distribuidos en forma difusa en corteza, médula, intersticio y células mesangiales; estos cumplen un rol importante en la adaptación metabólica del riñón durante el ayuno y en la post ingesta.⁽⁷⁴⁾

A diferencia de los receptores y que poseen múlti-

ples agonistas aún no se han descrito agonistas para los /.

En estudios experimentales la supresión de estos receptores genera lipotoxicidad por disminución de la oxidación. En modelos de isquemia-reperfusión la sobreexpresión de los mismos provoca una rápida regeneración celular y mayor protección a la isquemia.⁽⁷⁵⁾

Hemos analizados someramente algunas características de los receptores lo que nos permitirá avanzar para conocer las drogas que actúan a través de los mismos.

- DROGAS

Las tiazolidinedionas (TZD) son drogas agonistas directos de los PPARs.

Poseen efectos generales relacionados con la disminución de la insulinoresistencia por lo que deben ser utilizadas en pacientes donde esta alteración sea manifiesta o sea pacientes con DM 2 obesos si bien se las ha usado en estudios con pacientes con intolerancia a la glucosa.

Se ha demostrado que disminuyen el grosor de la intima – media de la carótida en estos pacientes, pero su principal efecto es disminuir la glucemia, aumentar la HDL y el tamaño de la LDL, la pioglitazona disminuye débilmente los triglicéridos este efecto no se observa con la rosiglitazona.⁽⁷⁶⁾ Posee también efectos antiinflamatorios, antiproliferativo y otros mencionados en los apartados anteriores.

Las acciones de las TZD por la activación de los PPARs en el riñón, produce efectos metabólicos, hemodinámicos, antiproliferativos y antiinflamatorios.

- Han demostrado ser efectivas en la disminución de la excreción urinaria de la albúmina y presentar efectos de nefroprotección en modelos experimentales animales con DM 2.^(77,78)

- Estos efectos no sólo se expresan a través de la disminución de la excreción urinaria de la albúmina, sino que se observa reducción de la hiperfiltración, prevención de la glomerulosclerosis y la fibrosis túbulo interstitial.^(79,80;81;82;83)

- En humanos en diferentes estudios se observó en pacientes DM 2 normotensos con microalbuminuria reducción de la excreción urinaria de la albúmina,⁽⁸⁴⁾ así como disminución de la proteinuria en ER manifiesta^(65,85)

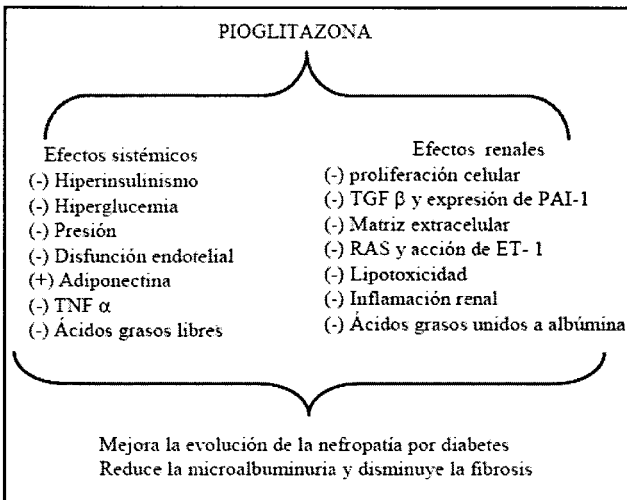
- En el estudio PROactive, se ha demostrado una disminución en los eventos cardiovasculares en los pa

cientes tratados con pioglitazona.⁽⁸⁶⁾

• Si bien aún no hay suficientes trabajos que confirmen la renoprotección en humanos, se debe considerar que las TZD, actúan sobre varios de los factores que interviene en la progresión de la ER, disminuyendo la hiperglucemia, el hiperinsulinemia, la dislipemia, la tensión arterial, las citoquinas, la actividad del sistema SRAA en la microvasculatura renal, además mejora la disfunción endotelial.⁽⁸⁷⁾ Ver Figura 2

Figura 2.

Efectos renales de las TZD en la ER por diabetes ⁽⁸⁸⁾



Las drogas que están aprobadas por su uso clínico en nuestro país son la rosiglitazona y la pioglitazona. Son drogas que se utiliza especialmente en los pacientes con diabetes tipo 2 con obesidad. Algunos estudios determinaron aumento de eventos cardiovasculares con la rosiglitazona, no observados por la pioglitazona. La ADA sugiere utilizar preferentemente la pioglitazona hasta tanto se rectifique o confirme dicha sospecha.⁽⁸⁹⁾

Siempre debe considerarse el riesgo de retención hídrica por lo que se desaconseja además de los pacientes con síndrome nefrótico o en riesgo de insuficiencia cardiaca ser cuidadoso en aquellos pacientes que simultáneamente estén tomando drogas con igual efecto como insulina, amlodipina etc..

Fibratos: varios de los mecanismos descriptos anteriormente y sus probables beneficios, fueron observados con los fibratos, a través de su efecto PPARs según los estudios DAIS ⁽⁹⁰⁾ y FIELD.⁽⁹¹⁾ o como la disminución de la microalbuminuria a través del estudio realizado por Smulders YM.⁽⁹²⁾ Se debería constatar estos beneficios sin embargo con mayor número de estudios en un futuro para confirmar estos hallaz-

gos.

Sin embargo es útil conocer que si bien aún es incierto que la activación de los PPAR puede ser beneficiosa, la deficiencia de los mismos se asocia a severa albuminuria y mayor injuria renal.⁽⁹³⁾

Los efectos adversos asociados a los fibratos son aumento de los niveles de homocisteína (observado especialmente con el fenofibrato), aumento de los valores de creatinina (revierte con la supresión del fármaco), riesgo incrementado a trombosis venosa, colestiasis y miopatía ⁽⁹⁴⁾

COMENTARIOS FINALES

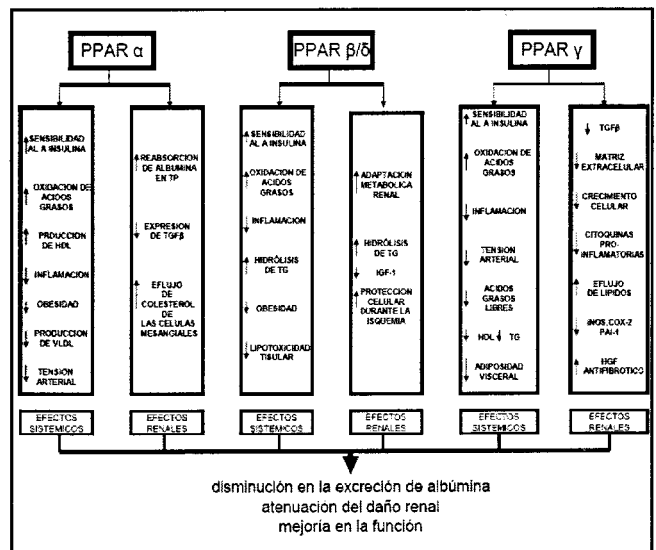
La desregulación de los PPARs se asocia a insulino resistencia, obesidad, hipertensión, dislipemia, esteatosis.

Mutaciones genéticas de los PPARs se han asociado a mayor progresión de ER en pacientes con DM tipo 2 ^(95,96)

Debemos tener en cuenta el impacto del síndrome metabólico, sobre la progresión de la ER, más allá de la presencia o no de DM y entender que el mayor conocimiento de los PPARs puede colaborar en su tratamiento. Ver Figura 3

Figura 3.

Efectos de los PPARs a nivel sistémico y renal ⁽¹¹⁾



Creemos que su importancia debe ser jerarquizada en el ámbito de la nefrología ya que los PPARs se encuentran distribuidos en casi todas las regiones del riñón, además presentan propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias y antifibróticas, resaltando el potencial

beneficio sobre la ER y su progresión. Consideramos que el avance de su conocimiento podrá dar la respuesta definitiva del lugar que ocuparan estos receptores en el tratamiento de las enfermedades renales en general y la nefropatía por diabetes en lo particular.

Bibliografía

1. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000 ;405:421-424
2. Heinemeyer, T, Wingender, E, Reuter, I, et al. Databases on transcriptional regulation: TRANSFAC, TRRD and COMPEL. *Nucleic Acids Res* 1998; 26:362.
3. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001 ;169 (3):453-9.
4. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int*. 2001 ; 60(1):14-30.
5. Shulman AL, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med*. 2005 ; 353(6):604-15.
6. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004 ;351(11):1106-18. .
7. Rodríguez Pérez JC, Rodríguez Esparragón F, Nóvoa J. PPAR-gamma, arterial hypertension and the kidney. *Nefrología*. 2007;27(1):6-11
8. Auboeuf D, Riessus J, Fajas L.. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 1319-1327.
9. Guan Y, Zhang Y, Davis L, Breyer MD. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in urinary tract of rabbits and humans. *Am J Physiol*. 1997 ;273: F1013-F1022
10. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int*. 2002 ; 61:354-355.
11. Ruan X, Zheng F, Guan Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294:F1032-F1047.
12. Tuck ML. *Curr Hypertens Rep*. 2005 Aug;7(4):240-3. Review. Angiotensin-receptor blocking agents and the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma system.
13. Schupp M., Janke J., Clasen R., Unger T., Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation*. 2004; 109:2054-2057.
14. Cha DR, Zhang X, Zhang Y, Wu J Peroxisome proliferator activated receptor alpha/gamma dual agonist tesaglitazar attenuates diabetic nephropathy in db/db mice. *Diabetes*. 2007 ;56(8):2036-45
15. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004 ;15(11):2801-16.
16. Akiyama TE, Nicol CJ, Fievet C Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha regulates lipid homeostasis, but is not associated with obesity: studies with congenic mouse lines. *J Biol Chem*. 2001 ;276(42):39088-93
17. Lalloyer F, Vandewalle B, Percevault F, Peroxisome proliferator-activated receptor alpha improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets. *Diabetes*. 2006 ;55(6):1605-13.
18. Sugiyama E, Tanaka N, Nakajima T Haploinsufficiency in the PPARalpha and LDL receptor genes leads to gender- and age-specific obesity and hyperinsulinemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 ;350(2):370-6.
19. Vázquez M, Merlos M, Adzet T, Laguna JC. Decreased susceptibility to copper-induced oxidation of rat-lipoproteins after fibrate treatment: influence of fatty acid composition. *Br J Pharmacol*. 1996 ;117(6):1155-62
20. Diep QN, Touyz RM, Schiffrin EL. Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension*. 2000 Nov;36(5):851-5.
21. Kintscher U, Lyon C, Wakino S PPARalpha inhibits TGF-beta-induced beta5 integrin transcription in vascular smooth muscle cells by interacting with Smad4. *Circ Res*. 2002; 91(11):e35-44.
22. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 ; 3(2):145-56
23. Duez H, Chao YS, Hernandez M. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem*. 2002 ; 277(50):48051-7
24. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M., Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*. 1998;273(40):25573-80
25. Fasshauer M, Paschke R Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003 ;46(12):1594-603.
26. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 ; 24(1):29-33
27. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001 ;50(10):2199-202
28. Schuldiner AR, Yang R, Gong DW Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*. 2001 ; 345(18):1345-6
29. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 ;409:307-12.
30. Yamauchi T, Kamon J, Waki H The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with

- both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7(8) :941-6.
31. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev.* 1996;10(8):974-84
32. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem.* 2006 ;281(5):2654-60.
33. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8(11):1288-95
34. Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Funakoshi Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators down-regulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2000;102(15):1834-9.
35. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect *J Clin Invest.* 1995 ;96(1):354-60
36. Dobrian AD, Schriver SD, Khraibi AA, Pioglitazone prevents hypertension and reduces oxidative stress in diet-induced obesity. *Hypertension.* 2004 ;43(1):48-56.
37. Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats *Diabetes.* 1999 ;48(7):1448-53.
38. Sarafidis PA, Ruilope LM Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):232-44.
39. Todorov VT, Desch M, Schmitt-Nilson N, Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is involved in the control of renin gene expression. *Hypertension.* 2007
40. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension.* 2004 Feb;43(2):297-305
41. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity *Nat Rev Immunol.* 2002 ;2(10):748-59..
42. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol.* 2001;169(3):453-9.
43. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature.* 1998 ;391:82-6.
44. Blaschke F, Spanheimer R, Khan M, Law RE. Vascular effects of TZDs: new implications. *Vascul Pharmacol.* 2006 ;45(1):3-18.
45. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880-3.
46. Hegele RA, Cao H, Frankowski C PPARG F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes.* 2002 ;51(12):3586-90
47. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006 ;116(3):581-9.
48. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension *Nature.* 1999 ;402(6764):880-3.
49. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes.* 2003 ;52(4):910-7
50. Kang K, Hatano B, Lee CH. PPAR delta agonists and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2007 ; 9(1):72-7
51. Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 ;100(26):15924-9.
52. Leibowitz MD, Fiévet C, Hennuyer N, Peinado-Onsurbe J, Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett.* 2000 ;473(3):333-6.
53. Lee CH, Olson P, Hevener A, Mehl I, PPARdelta regulates glucose metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 ;103(9):3444-9
54. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J.* 2003 ;17(15):2299-301
55. Rival Y, Benéteau N, Taillandier T, PPARalpha and PPARdelta activators inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappaB and expression of VCAM-1 in EAhy926 endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2002 ;435(2-3):143-51
56. Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science.* 2003 ;302(5644):453-7.
57. Takahashi S, Tanaka T, Kodama T. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta), a novel target site for drug discovery in metabolic syndrome. *Pharmacol Res.* 2006 ;53(6):501-7
58. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta.* 2007 ;1771(8):1065-81
59. Boulanger H, Mansouri R, Gautier JF, Glotz D. Are peroxisome proliferator-activated receptors new therapeutic targets in diabetic and non-diabetic nephropathies? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:2696-2702.
60. Quigley R, Baum M, Reddy KM, Griener JC, Falck JR. Effects of 20-HETE and 19(S)-HETE on rabbit proximal straight tubule volume transport. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278: F949- F953.
61. Escalante B, Elij D, Falck JR, McGiff JC Effect of cytochrome P450 arachidonate metabolites on ion transport in rabbit kidney loop of Henle. *Science.* 1991; 251:799-802
62. Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R, Wheeler DC, Powis SH, Varghese Z. PPAR agonists protect mesangial

- cells from interleukin 1beta-induced intracellular lipid accumulation by activating the ABCA1 cholesterol efflux pathway. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 593-600.
63. Wilmer WA, Dixon CL, Hebert C, Lu L, Rovin BH. PPAR-alpha ligands inhibit H₂O₂-mediated activation of transforming growth factor-beta1 in human mesangial cells. *Antioxid Redox Signal.* 2002; 4: 877-884.
64. Zhang Y, Guan Y. PPAR-gamma agonists and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2005; 5:470-475
65. Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney Int.* 2007; 71(12):1232- 1239
66. Panchapakesan U, Chen XM, Pollock CA. Drug insight: thiazolidinediones and diabetic nephropathy--relevance to renoprotection. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1:33-43.
67. Panchapakesan U, Sumual S, Pollock CA PPARgamma agonists exert antifibrotic effects in renal tubular cells exposed to high glucose. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1153-F1158
68. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption *Nat Med.* 2005; 11:861-866.
69. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract.* 2003; 9:406-416
70. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int.* 2006; 70:1223-1233
71. Szeto CC, Li PK. Antiproteinuric and anti-inflammatory effects of thiazolidinedione. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13(1):53-57.
72. Zheng F, Guan Y. Thiazolidinediones: a novel class of drugs for the prevention of diabetic nephropathy? *Kidney Int.* 2007; 72(11):1301-1303.
73. Xiongzong Ruan, Feng Zheng, Youfei Guan PPARs and the kidney in metabolic syndrome *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1032-F1047.
74. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55:2502-2509.
75. Letavernier E, Perez J, Joye E, Bellocq A Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta exerts a strong protection from ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:2395- 2402.
76. Wagenknecht LE., Zaccaro D., Espeland MA., et al. 76 Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1035-1041
77. Haneda M, Koya D, Kikkawa R. Cellular mechanisms in the development and progression of diabetic nephropathy: activation of the DAG-PKC-ERK pathway. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(Suppl 1):S178-181
78. Asano T, Wakisaka M, Yoshinari M, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 (PPARgamma1) expresses in rat mesangial cells and PPARgamma agonists modulate its differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1497:148-154.
79. Yoshimoto T, Naruse M, Nishikawa M. Antihypertensive and vasculo- and renoprotective effects of pioglitazone in genetically obese diabetic rats. *Am J Physiol.* 1997; 272: E989-996
80. Yamashita H, Nagai Y, Takamura T. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rat. *Metabolism.* 2002; 51:403-408.
81. Isshiki K, Haneda M, Koya D, Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. *Diabetes* 2000; 49 : 1022-1032
82. Tanimoto M, Fan Q, Gohda T, Effect of pioglitazone on the early stage of type 2 diabetic nephropathy in KK/Ta mice. *Metabolism* 2004; 53(11):1473-1479.
83. Baylis C, Atzpodien EA, Freshour G, Peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] agonist provides superior renal protection versus angiotensin-converting enzyme inhibition in a rat model of type 2 diabetes with obesity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307:854-860
84. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism.* 2001; 50:1193-1196.
85. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68(1):285-292.
86. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3:355-370. Review.
87. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; 351:1106-1118.
88. Zheng F, Guan Y. Thiazolidinediones: a novel class of drugs for the prevention of diabetic nephropathy? *Kidney Int.* 2007;72: 1301-1303
89. Nathan DM., Buse JB., Davidson MB., Ferrannini E., et al Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for initiation and adjustment of therapy A Consensus Statement of American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 193-203
90. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:485-493
91. Keech A, Simes RJ, Barter P Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1849- 1861.
92. Smulders YM., van Eeden AE., Stehouwer Cd., Weijers RN., Slaats EH et al Can reduction in hypertriglyceridaemia

mia show progresión of microalbuminuria in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus? Eur J Clin Invest 1997;27:997-1002

93. Park CW, Kim HW, Ko SH. Accelerated diabetic nephropathy in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. Diabetes. 2006; 55:885-93

94. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. Bio-

chim Biophys Acta. 2007 ;1771(8):1065-81

95. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR-gamma2 gene and body weight changes, insulin resistance and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes. Arch Med Res. 2006; 37:736-43

96. Stefa ski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, Frankow M. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. J Hum Hypertens. 2006; 20: 684-692

Recibido en forma original: 28 de Abril de 2009

En su forma corregida: 15 de Mayo de 2009

Aceptación Final: 27 de Mayo de 2009

Dr. Hugo Zelechower

Centro de Estudios Renales e Hipertensión Arterial (Cereha)

Dr. Casazza 49 (1872) Sarandí - Buenos Aires - Argentina

e-mail: hzelechow@gmail.com