

Papel del receptor alpha activado por proliferadores de peroxisoma en la fisiopatología del sistema cardiovascular

José Illnait-Ferrer

Grupo de Clínica, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba.

Recibido: 12 de agosto de 2013.

Aceptado: 23 de enero de 2013.

Palabras clave: PPAR α , sistema cardiovascular, metabolismo, VLCFA.

Key words: PPAR α cardiovascular system, metabolism, VLCFA.

RESUMEN. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas del inglés (PPARs) pertenecen a una superfamilia de receptores que funcionan como factores de transcripción que regulan la función de los genes y que mediante la formación de peroxisomas, intervienen en importantes procesos tales como la diferenciación celular, la organogénesis, el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y en la tumorigénesis. El PPAR α se expresa principalmente en órganos y tejidos donde es muy importante el catabolismo de ácidos grasos y de glucosa para la producción de energía como el hígado y los músculos. El participa PPAR α en la regulación de los procesos inflamatorios, de oxidación-reducción en la angiogénesis, el metabolismo energético del músculo cardíaco, del hígado y los vasos sanguíneos, los son la base para el desarrollo de algunas enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes y la aterosclerosis. Tomando en consideración la importancia que el PPAR α tiene el metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como en algunos aspectos de la fisiopatología y farmacología del sistema cardiovascular, el propósito de esta breve reseña bibliográfica es hacer un análisis de los aspectos más sobresalientes del papel del PPAR α en la fisiopatología de este sistema, ya que, a pesar de los significativos avances en el manejo terapéutico de las enfermedades cardiovasculares, estas se encuentran entre las primeras causas de mortalidad en todo el mundo. Aún existen algunos aspectos en relación con el papel del PPAR α que requieren de mayor profundización y estudio, pero sin duda el tema ofrece una perspectiva interesante en la investigación de su utilidad como objetivo terapéutico de diversas alteraciones metabólicas relacionadas con enfermedades de elevada frecuencia.

ABSTRACT. PPARs belong to a superfamily of hormone receptors that function as transcription factors to regulate the function of genes through the formation of peroxisomes involved in important processes such as cell differentiation, the development of organs and tissues, metabolism of carbohydrates, lipids, proteins, and in tumorigenesis. In particular, PPAR α is expressed primarily in organs such as liver, muscle and the cardiovascular system, where the catabolism of fatty acids and glucose for energy production is very important. PPAR α participates in the regulation of inflammatory and redox processes, angiogenesis, energy metabolism of the heart muscle, liver and the blood vessels which are the patho-physiological basis of mayor non communicable diseases such as diabetes and atherosclerosis. Taking into consideration the importance of the PPAR α in the lipid and carbohydrate metabolism as well as some aspects of the pathophysiology and pharmacology of the cardiovascular system, the purpose of this brief review is to analyze the most remarkable aspects of the role of PPAR α in the pathophysiology of this system, since, despite the significant advances in the therapeutic management of cardiovascular diseases, these are among the leading causes of death worldwide. There are still some aspects regarding the role of PPAR α that require further analysis and research, but certainly the issue provides an interesting perspective on the investigation of its usefulness as a therapeutic target of various high frequency .metabolic diseases.

INTRODUCCION.

En el núcleo celular existe un número de receptores de naturaleza proteínica, que al unirse a ciertas sustancias naturales o sintéticas, adquieren la capacidad de activar genes para la síntesis de diversas enzimas y otras proteínas. Estas enzimas intervienen en la formación de los peroxisomas y como consecuencia el número y volumen de estos organelos celulares se incrementa en el citosol. Por ese motivo, dichas sustancias naturales o sintéticas que se unen a los receptores nucleares son llamados proliferadores de peroxisoma mientras que a dichos receptores nucleares se les denomina receptores activados por proliferadores de peroxisomas, conocidos como PPARs (del inglés, peroxisome-proliferators activated receptors).^{1,2}

El peroxisoma, es un compartimiento intracelular que incrementa la velocidad y la eficiencia del metabolismo de los lípidos y define el nivel de distintos lípidos fuera del peroxisoma, tales como los ácidos retinoico, fitánico y de cadena larga con funciones metabólicas específicas.³

Los peroxisomas, llevan a cabo los pasos iniciales de un conjunto de vías, tanto degradativas como sintéticas, de un grupo de compuestos que tienen un papel determinante en el desarrollo, los programas de diferenciación y el metabolismo en distintos órganos y tejidos.⁴

Los PPARs pertenecen a una superfamilia de receptores que funcionan como factores de transcripción que regulan la función de los genes, los que a través de la formación de peroxisomas intervienen en importantes procesos tales como la diferenciación celular, el desarrollo de órganos y tejidos, el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas y en la tumorigénesis.⁴

Los PPARs existen en tres isoformas (α , β y γ), que se expresan con predominio de unas u otras en dependencia del tejido que se trate. Cada isoforma es activada preferentemente por algún proliferador específico e interviene en procesos metabólicos diferentes, acorde con la fisiología y el metabolismo de los tejidos donde se expresan.⁵ La activación de este tipo de receptores por ciertos medicamentos hipolipemiantes,⁶ los ácidos grasos en concentraciones fisiológicas, por los icosanoides⁷ y por las tiazolidindionas,⁸ ha incrementado enormemente el interés en el papel fisiopatológico de los PPARs, así como su potencial como objetivo terapéutico.

En particular, el PPAR α se expresa principalmente en tejidos donde es muy importante el catabolismo de ácidos grasos y de glucosa para la producción de energía como el tejido hepático, músculo estriado y cardíaco, así como en otros tejidos del sistema cardiovascular, pero también su presencia es importante en riñón, tejido adiposo, intestino delgado y cerebro.⁹⁻¹¹

Entre sus ligandos naturales se encuentran, por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena muy larga, en especial, icosapentanoico (EPA) (ácido timodónico) (20:5n-3) y docosaheptanoico (DHA) (ácido cervónico) (22:6n-3) y el leucotrieno B₄, mientras que entre los principales ligandos sintéticos se encuentran los fibratos y el ácido pirinixico (un antiinflamatorio no esteroideo)¹².

El PPAR α incrementa la expresión de genes que codifican enzimas que participan en la β oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma así como la ω oxidación en el retículo endoplásmico.

El PPAR α participa además, en la producción de cuerpos cetónicos, la entrada de ácidos grasos a la mitocondria vía carnitina palmitoiltransferasa en varios tejidos y por tanto, la deficiencia de este PPAR determina un defecto en la captación y oxidación de ácidos grasos en esos tejidos. Sus genes diana son los que codifican para la síntesis de: acil-CoA oxidasa (ACO-OX); acil-coA sintasa (ACS); enoil CoA hidratasa, enzima málica, hidroximetilglutarilcoenzima A sintasa (HMG CoA sintasa); enzimas mitocondriales; proteína hepática de unión a ácidos grasos (HFATP - sigla en inglés), proteína transportadora de ácidos grasos (FATP-siglas en inglés) y lipoproteína lipasa (LPL).¹³

Tomando en consideración la relación que tiene el metabolismo de lípidos y carbohidratos en la fisiopatología y farmacología del sistema cardiovascular, el propósito de esta breve reseña bibliográfica es hacer un análisis de los aspectos más sobresalientes del papel del PPAR α en la fisiopatología de este sistema, ya que, a pesar de los significativos avances en el manejo terapéutico de las enfermedades cardiovasculares,^{14,15} estas se encuentran entre las primeras causas de mortalidad en todo el mundo.¹⁶⁻¹⁷

DESARROLLO

Vasos sanguíneos y presión arterial

El PPAR α se expresa ampliamente en distintos tipos de células que componen el sistema cardiovascular, como son: las endoteliales y células musculares lisas vasculares, leucocitos y en el cardiomiocito.¹⁸⁻²⁰

El PPAR α tiene efecto sobre la fisiopatología de la presión arterial, uno de los más importantes factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Así, el DHA inhibe el efecto inflamatorio de la angiotensina II sobre los vasos mediante la activación del PPAR α .^{21,22}

Además, los activadores de PPAR α son capaces de inhibir la producción de endotelinas en el endotelio vascular, las cuales constituyen un grupo de proteínas vaso-constrictoras que tienden a aumentar la presión arterial y por tanto, los activadores del PPAR α tienen un efecto beneficioso en la hipertensión^{23,24}.

El PPAR α , también estimula la expresión de NO sintasa endotelial, por consiguiente, tiene actividad antioxidante y vasodilatadora. Por este mecanismo, también inhibe la actividad de mediadores inflamatorios y es capaz de corregir la disfunción endotelial.²⁵

El macrófago y la lesión aterosclerótica.

Los macrófagos participan en el mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos. Ellos tienen la capacidad de ingresar en la íntima del vaso, fagocitar partículas lipoproteicas presentes y retornar al torrente sanguíneo, donde se inicia el transporte reverso del colesterol²⁶.

Sin embargo, cuando el macrófago resulta incapaz de oxidar el exceso de grasa depositada, se transforma en células cebadas, incapaces de regresar al torrente sanguíneo, que resulta en su estacionamiento en la pared vascular, contribuyendo de este modo a la acumulación de lípidos y al crecimiento de la lesión ateromatosa. En estas circunstancias, el PPAR α , parece estar involucrado en la síntesis de la LPL. Esta enzima, es capaz de hidrolizar los lípidos de las lipoproteínas²⁷.

Se conoce que los procesos inflamatorios están en la base de los procesos cardiovasculares. En este sentido, el PPAR α es capaz de inhibir la expresión genética de moléculas de adhesión vascular (VCAM)-1 en células endoteliales inducidos por ciertas citosinas.^{28,29} Así, el PPAR α actúa como parte de un complejo factor de transcripción que regula la expresión de un número de genes involucrados en la aterogénesis y la estabilidad de la placa.

Células musculares lisas vasculares (CMLV)

La activación de los PPAR α por el ácido docosaexanoico (DHA) induce la apoptosis de las CMLV de modo que participa la remodelación vascular en las enfermedades cardiovasculares³⁰.

Los ligandos de PPAR α inhiben la proliferación y migración de las CMLV³¹, uno de los procesos que tienen lugar durante el desarrollo de la placa ateromatosa.

Angiogénesis.

Las células madres endoteliales derivadas de la médula ósea, tienen la capacidad de proliferar, migrar y diferenciarse³². A partir de la médula ósea, estas células entran en la circulación y se anidan en los sitios de neovascularización postnatal, participando en la regeneración del endotelio³³.

Se ha reportado que cuando el nivel de las células madres circulantes disminuye, aumenta la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares³⁴⁻³⁶, lo que sugiere su relación con la incidencia de estas enfermedades.

El proceso angiogénico trae además otros muchos efectos beneficiosos, como por ejemplo, la disminución de la isquemia en la piel, aumento del suministro de sangre al corazón, disminución del tamaño del infarto cardíaco y disminución de la isquemia cerebral.³⁷

El PPAR α (y ningún otro PPAR) participa en el aumento de la diferenciación de las células madres en el corazón e induce la neovascularización, estimulando la formación del tubo endotelial asociado a la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)³⁴.

Aunque se reporta que el uso de fibratos como activadores del PPAR α , induce, por el contrario, la inhibición de la angiogénesis³⁸⁻⁴⁰, cuando se utilizan otros agonistas naturales de PPAR α , se observa una promoción de la angiogénesis^{35,41-43}.

Otros estudios indican que la angiogénesis también puede tener efectos dañinos tales como el aumento de la retinopatía proliferativa, aumento de la posibilidad de la ruptura e inestabilidad de la placa de ateroma, aumento de las neuropatías e incluso, aumento del tamaño de los tumores y aparición de metástasis⁵.

Esta contradicción se atribuye a que los fibratos y otros agonistas sintéticos utilizados pudieran tener efectos pleiotrópicos ajenos a la acción del PPAR α ⁴³.

Miocardio

Experimentos en ratas han demostrado que, por intermedio del PPAR α , el entrenamiento físico es capaz de revertir el efecto de la edad avanzada sobre la reducción de la capacidad del corazón para metabolizar los ácidos grasos, mejorando la actividad metabólica de enzimas que actúan en la su oxidación⁴⁴.

Actualmente se reconoce que la inflamación juega un papel decisivo en la patofisiología de los eventos agudos de miocardio. El PPAR α , participa en la modulación de la respuesta inflamatoria, fibrótica e hipertrófica de miocardio^{45,46}.

La ruptura de una lesión ateromatosa inestable puede dar lugar a la formación de un coágulo y a la oclusión del vaso sanguíneo *in situ* o a distancia. Se ha sugerido que el PPAR α regula la expresión del gen de fibrinógeno⁴⁷, lo que

plantea la posibilidad de que en la fase aguda del proceso de oclusión arterial, este PPAR pudiera estar relacionado la prevención dicho proceso.

PAPEL DEL PPAR α EN EL METABOLISMO HEPÁTICO Y SU REPERCUSIÓN SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS EN EL SUERO.

Está bien establecido que ciertas anomalías del perfil de los lípidos séricos constituyen un indicador de riesgo vascular. Ciertamente, el aumento del colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como la disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), constituyen factores de riesgo de aterosclerosis y enfermedades vasculares coronarias y del sistema nervioso central (SNC)⁴⁸.

El hígado es un órgano determinante en la regulación del perfil de los lípidos séricos y el PPAR α está involucrado en los procesos metabólicos lipídicos que tienen lugar en ese órgano⁴⁸.

Normalmente, los ácidos grasos (AG), que entran al tejido hepático se utilizan en la formación de los triacilgliceroles (TG) que junto con el colesterol y varias apolipoproteínas forman las VLDL y en esa forma se liberan al plasma⁴⁸.

La secreción hepática de VLDL depende de la disponibilidad que tenga el tejido tanto de triacilgliceroles, como de colesterol y de la eficiencia del mecanismo mediante el cual, se transfieren estos elementos a la Apolipoproteína B₁₀₀ (Apo B₁₀₀)⁵¹, que participa en la composición de las VLDL⁴⁹.

La principal fuente de AG del hígado es el tejido adiposo, pero estos también pueden provenir de la dieta en forma de quilomicrones o formarse en el propio tejido hepático.

En condiciones normales la insulina promueve la degradación intracelular de la ApoB₁₀₀ y por tanto disminuye la secreción de VLDL-ApoB₁₀₀^{50,51}.

La obesidad, la resistencia a la insulina, un alto aporte dietético de calorías a partir de carbohidratos y grasas o el ayuno prolongado pueden determinar una acumulación de AG en el hígado superior a las posibilidades metabólicas de ese órgano, lo que promueve la disminución de la degradación de ApoB₁₀₀, y aumento de la secreción de VLDL⁵².

En estas condiciones, el exceso de AG en el hígado hace decrecer la β -oxidación mitocondrial y esto constituye riesgo de esteatosis hepática.

Como respuesta al exceso de AG, se pone en marcha un mecanismo alternativo mediante el cual se incrementa la expresión de las enzimas de la β -oxidación peroxisomal dependiente de PPAR α , que remueve dicho exceso de AG y facilitar la β -oxidación mitocondrial¹³.

Durante la fase de ayuno normal, la activación del PPAR α previene la esteatosis, disminuye la glicemia, el aumento de los cuerpos cetónicos y de ácidos grasos en plasma, así como la hipotermia¹³.

El PPAR α también inhibe la síntesis de Apo CIII (apoproteína que también entra en composición de las VLDL) y por otro lado induce la síntesis de lipoproteína lipasa (LPL), por lo que disminuyen los triglicéridos plasmáticos a la vez que se incrementa la síntesis de Apo AI y AII, que se requieren para la formación de HDL^{13,52-55}.

El PPAR α incrementa también la expresión del receptor de LDL por un mecanismo relacionado con la proteína de unión al elemento regulador de esteroides conocida como SREBP2 (del inglés Sterol Regulatory Element Binding Protein),⁵⁴ y de esta manera aumenta la captación de LDL-Colesterol, disminuyendo así su concentración plasmática.

El mejoramiento de los indicadores bioquímicos de la esteatosis hepática en suero sanguíneo en un modelo de rata tratadas con agonistas de PPAR α pudiera ser explicado mediante los mecanismos anteriormente descritos⁵⁴.

LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA Y MUY LARGA COMO AGONISTAS DEL PPAR α

Aunque los ácidos grasos en general se consideran agonistas de PPAR α , y particular los ácidos grasos poliinsaturados se consideran muy efectivos, los ácidos grasos saturados de cadena larga y muy larga (LCFA y VLCFA – siglas en inglés) han sido menos estudiados⁵⁶.

Los LCFA y VLCFA saturados no activan el PPAR α o lo hacen muy pobremente pero, paradójicamente, se ha observado que el aumento de estos ácidos grasos incrementa la actividad de los genes que son diana para PPAR α ⁵⁶. Se ha evidenciado que esta paradoja se debe a que los LCFA y los VLCFA pueden ser ligandos de alta afinidad para PPAR α solo cuando están unidos a Acil-CoA⁵⁶. Ello indica que su actividad como activadores del PPAR α está condicionada al metabolismo peroxisomal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El conjunto de acciones del PPAR α sobre la angiotensina II, la endotelina, la citosina, el metabolismo del NO en las células endoteliales y sobre el propio músculo cardíaco favorece el control de la presión arterial. Si se tiene en cuenta que el control de la hipertensión arterial no es un problema resuelto⁵⁷, que continúa siendo considerada un enemigo peligroso⁵⁸ y que una disminución de 5 mm. Hg. de la presión arterial sistólica (PAS) reduce significativamente la mortalidad por cualquier causa⁵⁹ se puede apreciar la importancia de este efecto.

Se puede comprender mejor el efecto de la activación que el PPAR α tiene cuando se conoce que además posee un efecto anti - inflamatorio que ocurre mediante la reducción de la expresión de genes pro - inflamatorios en distintos órganos y tejidos relacionados con el sistema cardiovascular^{60,63} que se considera la base de los procesos patológicos que tienen lugar en este sistema.

Por otro lado, el PPAR α tiene también un efecto anti-oxidante que se expresa por la disminución plasmática de malondialdehído, y por la expresión de superóxido dismutasa, una de las moléculas que participan en la defensa antioxidante, lo que sustenta su papel en el control de la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la diabetes.⁶⁴⁻⁶⁶

En los macrófagos humanos el PPAR α participa en la prevención de la formación de la lesión ateromatosa y de la reacción inflamatoria implicada en el proceso. Cuando el PPAR α es activado por leucotrieno B₄ se expresan enzimas que degradan los ácidos grasos lo que interrumpe la señalización inflamatoria,⁶⁷ además del mejoramiento del metabolismo de los lípidos que induce en el macrófago, reduciendo su carga lipídica^{68,71} lo que facilita su participación en el transporte reverso del colesterol y en la protección contra la aterosclerosis⁷².

El PPAR α también se expresa en la CMLV.^{73,74} Suprime la síntesis de una serie de mediadores inflamatorios³¹ y promueve la apoptosis de las CMLV, lo cual tiene también repercusión en la prevención de la lesión aterosclerótica, ya que estas células se multiplican, se transforman, cambian su funcionamiento, migran hacia la lesión ateromatosa en formación, participa en su desarrollo.

Tomando en conjunto las investigaciones realizadas al respecto, se podría suponer que una vez producida la isquemia en el miocardio o en el cerebro, el PPAR α promueve revascularización (angiogénesis) de la zona afectada. De este modo, el PPAR α no solo previene la aparición de las lesiones ateroscleróticas sino que, según se plantea, también repara las zonas de isquemia que se producen como consecuencia de dichas lesiones.

La angiogénesis parece tener, junto a sus funciones beneficiosas, otras que pueden ser perjudiciales, lo que resulta un aspecto muy debatido. Así, por una parte, se plantea que la angiogénesis podría afectar la estabilidad de la placa de ateroma,⁶ pero por otro lado, se plantea que el PPAR α , que promueve, la angiogénesis, estimula al mismo tiempo la estabilidad de la placa.^{31,33,38}

Algunos estudios indican que los fibratos inhiben, la angiogénesis y el crecimiento tumoral^{38,41} y disminuyen la necesidad de tratamiento con láser en la retinopatía diabética y amputaciones⁴⁰. Estos resultados clínicos son consistentes con resultados experimentales en los que se observa que el tratamiento con ligandos de PPAR α disminuye marcadamente el crecimiento tumoral y la vascularización; mientras que en aquellos ratones donde se anula el gen del PPAR α no se observa dicha respuesta, lo que sugiere que dicha respuesta es mediada por el PPAR α .⁴³ Por el contrario, estudios recientes, con diferentes modelos experimentales, que utilizan agonistas sintéticos no fibratos, señalan que la activación del PPAR α promueve la angiogénesis.^{35,41-43} Según la opinión de algunos expertos, los modelos experimentales utilizados en uno y otro sentido, no permiten aclarar estas contradicciones.⁵ Ello plantea una cierta contradicción entre los distintos criterios que sugiere la necesidad de más investigación.

En el músculo cardiaco, la activación del PPAR α tiene un efecto cardioprotector contra la hipertensión arterial y la dislipoproteinemia.⁷³ Por otro lado, participa en la adaptación del músculo cardiaco a la sobrecarga, mediante el uso alternativo de energía obtenida predominantemente de glucosa o de ácidos grasos según las necesidades.^{74,75} La mortalidad de los ratones con PPAR α genéticamente abolido resulta de un 100 %, a causa de la acumulación de lípidos que se produce en el miocardio debido a que se bloquea la entrada de ácidos grasos a la mitocondria,⁷⁵ todo lo cual le confiere una relevancia especial al PPAR α en el metabolismo energético del corazón.

El hígado es un órgano clave en la homeostasis de las grasas y su integridad determina la salud del individuo como un todo, por este motivo, no puede negarse el efecto beneficioso de los agonistas del PPAR α , demostrado en la esteatohepatitis alcohólica,⁷⁶ en la disfunción endotelial hepática y en la cirrosis provocada por tetracloruro de carbono.⁷⁷

Aún existen algunos aspectos en relación con el papel del PPAR α que requieren de mayor profundización y estudio, no obstante, el tema ofrece una perspectiva interesante en la investigación de su utilidad como objetivo terapéutico de diversas alteraciones metabólicas relacionadas con enfermedades de elevada frecuencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*. 1992;68: 879–87.
2. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990; 347: 645–50.
3. Titorenko VI, Rachubinski RA. The peroxisome: Orchestrating important developmental decisions from inside the cell. *The J of Cell Biol*. 2004; 164: 641-45.
4. Ahmed W, Ziouzenkova O, Brown J, *et al*. PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation? *J. of Inter Med*. 2007; 262:184–198.
5. Desouza CV, Rentschler L, Fonseca V. Peroxisome proliferator-activated receptors as stimulants of angiogenesis in cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2009; 2: 165–172.
6. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998; 98: 2088-2093.

7. Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP, McMahon G, *et al.* Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem.* 1995; 270: 23975-23983.
8. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer S. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem.* 1995; 70:953-956.
9. Braissant O, Foulle 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; 137:354-366.
10. Su JL, Simmons CJ, Wisely B, Ellis B, Winegar DA: Monitoring of PPAR alpha protein expression in human tissue by the use of monoclonal antibodies. *Hybridoma.* 1998;17:47-53.
11. Kainu T, Wikström AC, Gustafsson JA, Peltö-Huikko M Localization of the peroxisome proliferator-activated receptor in the brain. *Neuroreport.* 1994, 5:2481-5.
12. Yoon M. The role of PPAR α in lipid metabolism and obesity: focusing on the effects of estrogen on PPAR α actions. *Pharmacological Research.* 2009; 60:151-159.
13. López-Velázquez JA, Carrillo-Córdova LD, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Nuclear receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *J. of Lipids*, 2012 (2012), Article ID 139875, [Consultado el 19 de marzo de 2013] Disponible en: www.hindawi.com/journals/jl/2012/139875/.
14. Plump AS, Lum PY. Genomics and cardiovascular drug development. *J. Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1089-1100.
15. Weiner SD, Rabbani LE. Secondary prevention strategies for coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29:8-24.
16. Rosamond W, Flegal K, Furie K, *et al.* Heart disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008; 117:e25-e146.
17. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119:480-486.
18. Bishop-Bailey, D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 129: 823-864.
19. Buchan K.W, Hassall D.G. PPAR agonists as direct modulators of the vessel wall in cardiovascular disease. *Med Res Rev.* 2000; 20, 350-366.
20. Inoue I, Shino K, Noji S, Awata T, Katayama S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary cultures of human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 246: 370-374.
21. Diep QN, Amiri F, Touyz RM, Cohn JS, Endemann D, Schiffrin EL. PPAR α activator effects on Ang II-induced vascular oxidative stress and inflammation. *Hypertension.* 2002;40:866-871.
22. Schiffrin EL, Farhad A, Karim B, Marc I, Quy D. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Vascular and Cardiac Effects in Hypertension. *Hypertension.* 2003;42:664-668.
23. Iglarz M, Touyz RM, Amiri F, Lavoie M-F, Diep QN, Schiffrin EL. Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors- α and - γ activators on vascular remodeling in Endothelium-Dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:45-51.
24. Kandoussi A, Martin F, Hazzan M, Noel C, Fruchard J-C, Staels B, Duriez P. HMG-CoA reductase inhibition and PPAR alpha activation both inhibit cyclosporine A induced endothelin-I secretion in cultured endothelial cells. *Clinical Science.* 2002, 103:815-35.
25. Goya K, Sumitani S, Xu X, Kitamura T, Yamamoto H, Kurebayashi S, Saito H, Kouhara H, Kasayama S, and Kawase I. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:658-663.
26. Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol.* 2003;92:42J-49J.
27. Michaud SE, Renier G. Direct regulatory effect of fatty acids on macrophage lipoprotein lipase: potential role of PPARs. *Diabetes.* 2001;50:660-666.
28. Max N, Skhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J, PPAR activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion expression in human endothelial cells. *Circulation.* 1999; 99:3125-31.
29. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, Fruchart JC, Tedgui A, Haegeman G, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- κ B and AP-1. *J Biol Chem.* 1999;274 : 32048-32054.
30. Diep Q N, Touyz R M, Schiffrin E L. Docosahexaenoic Acid, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Ligand, Induces Apoptosis in Vascular Smooth Muscle Cells by Stimulation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Hypertension. 2000; 36: 851-855.
31. Nigro J, Dilley RJ, and Little PJ. Differential effects of gemfibrozil on migration, proliferation and proteoglycan production in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2002; 162: 119-129.

32. Asahara T, Kawamoto A. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 287: C572–C579.
33. Jin H, Aiyer A, Su J, Borgstrom P, Stupack D. A homing mechanism for bone marrow-derived progenitor cell recruitment to the neovasculature. *J Clin Invest*. 2006; 116: 652–662.
34. Benameur T, Tual-Chalot S, Andriantsitohaina R, Martínez MC. PPAR α Is Essential for Microparticle-Induced Differentiation of Mouse Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells and Angiogenesis. *PLoS ONE*. [Consultado 3 de Julio de 2013]. Disponible en 2010;5(8):e12392. doi:10.1371/journal.pone.001239.
35. Biscetti F, Gaetanil E, Flexl A, Aprhanian T Hopkins T, Straface G. *et al* Seletive activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR γ induces neoangiogenesis through a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism. *Nutr, Metab and Cardio Dis*. 2009;19:751–759 .
36. Szmítko PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation*. 2003; 107:3093–3100.
37. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation*. 2001; 104: 1046–1052.
38. Pozzi A, Ibanez MR, Gatica AE, *et al*. Peroxisomal proliferator-activated receptor-alpha-dependent inhibition of endothelial cell proliferation and tumorigenesis. *J Biol Chem*. 2007;282:17685–17695.
39. Grabacka M, Reiss K. Anticancer properties of PPARalpha – effects on cellular metabolism and inflammation. *PPAR Res*. 2008;93: 07-05.
40. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, *et al*. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009; 32:493–498.
41. Kasai T, Miyauchi K, Yokoyama T, Aihara K, Daida H. Efficacy of peroxisome proliferative activated receptor (PPAR)-alpha ligands, fenofibrate, on intimal hyperplasia and constrictive remodeling after coronary angioplasty in porcine models. *Atherosclerosis*. 2006; 188: 274–280.
42. Biscetti F, Gaetani E, Flex A. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is crucial for iloprost-induced *in vivo* angiogenesis and vascular endothelial growth factor upregulation. *J Vasc Res*. 2009; 46:103–108.
43. Fauconnet S, Lascombe I, Chabannes E. Differential regulation of vascular endothelial growth factor expression by peroxisome proliferator-activated receptors in bladder cancer cells. *J Biol Chem*. 2002;277:23534-43.
44. Motoyuki Iemitsu, Takashi Miyauchi, Seiji Maeda, Takumi Tanabe, Masakatsu Takanashi, Yoko Irukayama-Tomobe, Satoshi Sakai, Hajime Ohmori, Mitsuo Matsuda, And Iwao Yamaguchi. Aging-induced decrease in the PPAR- α level in hearts is improved by exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283: H1750-H1760.
45. Schiffring EL, Amiri F, Benkirane K, Iglarz M, Diep QN. peroxisome activated receptors: vascular and cardiac effect in hipertensión. *Hipertensión*. 2003; 42:664-68.
46. Smeets PJ, Teunissen BE, Planavila A, De Vogel-van den Bosch H, Willemsen PH, van der Vusse GJ, and Van Bilsen M. Inflammatory pathways are activated during cardiomyocyte hypertrophy and attenuated by peroxisome proliferator-activated receptors PPAR{alpha} and PPAR{delta}. *J Biol Chem*. 2008; 283: 29109-18.
47. Kockx M, Princen HM, Kooistra T. Fibrate modulated expression of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein A-I in cultured cynomolgus monkey hepatocytes -role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 942-948.
48. Dixon JL, Ginsberg HN.: Regulation of hepatic secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins: information obtained from cultured liver cells. *J Lipid Res*. 1993; 34:167–179.
49. M, Mulvihill EE, Barrett PH, Edwards JY, Carter LP, Huff MW. Inhibition of apoB secretion from HepG2 cells by insulin is amplified by naringenin, independent of the insulin receptor. *J Lipid Res*. 2008; 49:2218–2229.
50. Sparks JD, Sparks CE. Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1215:9-32.
51. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002 Jun; 32 (Suppl. 3):14-23.
52. Duval C, Muller M, Kersten S. PPAR α and dyslipidemia. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771:961-71.
53. Huang Z, Zhou X, Nicholson AC, Gotto AM Jr, Hajjar DP Han J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-a in mice induces expression of the hepatic low-density lipoprotein receptor *British Journal of Pharmacology*. 2008; 155, 596–605.
54. Seo YS, Kim JH, Jo NY, Choi KM, Baik SH, Park J-J. PPAR agonists treatment is effective in nonalcoholic fatty liver disease animal model by modulating fatty acid metabolic enzymes. *Journal of gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23, 102-109.

55. Alfonso JEF, Sierra-Ariza ID. Elevando colesterol HDL: ¿Cuál es la mejor estrategia? *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(4): 369-76.
56. Hardwick JP and Chiang JYL, PPARs, RXRs, and Drug-Metabolizing Enzymes. *PPAR Research.* vol. 2009, Article ID 589626, [Consultado el 3 de julio de 2013. Disponible en: doi:10.1155/2009/589626.,
57. Pérez Caballero M.D León Álvarez JL, Fernández Arias M.A. El control de la hipertensión arterial: un problema no resuelto. *Revista Cubana de Medicina.* 2011;50:311-323.
58. Soca P.E.M; Sarmiento Teruel Y. Hipertensión arterial, un enemigo peligroso. *ACIMED.* 2009; 20:92-100.
59. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002; 288:1882-8.
60. Olukman M, Sezer ED, Ulker S, Sozmen EY, Cionar GM. Fenofibrate treatment enhanced antioxidant status and attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Diabetes* 2010; 828531. Published online 2010 December 27.[Consultado el 3 de Julio de 2013]. Disponible en: doi: 10.1155/2010/828531
61. Mandard S, Patsouris D, Nuclear Control of the Inflammatory Response in Mammals by Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *PPAR Research,* vol. 2013, Article ID 613864, 23 pages, 2013. Consultado 27.06.13. Disponible en: doi:10.1155/2013/613864.
62. Ryu SL, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Park S-H, Lee J, Lee W-Y, Shim JY. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α and PPAR- γ in the lung tissue of obese mice and the effect of rosiglitazone on proinflammatory cytokine expressions in the lung tissue. *Korean J Pediatr.* 2013; 56:151-58.
63. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, and Wahli W. The PPAR α -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature.* 1996; 384: 39-43.
64. Kim T, Yang Q. Peroxisome-proliferator-activated receptors regulate redox signalling in the cardiovascular system. *World J Cardiol.* 2013; 26, 5: 164-13.
65. Silswal N, Parekar N, Wacker MJ, Bard M, Andersen J. PPAR-Independent Arterial Smooth Muscle Relaxant Effects of PPAR Agonists. *PPAR Research,* vol. 2012, Article ID 302495, [Consultado 27 de junio de 2013] Disponible en: doi:10.1155/2012/302495.
66. Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, and Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ Res.* 2003; 92: 212-217.
67. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB, Fruchart JC, Clavey V, and Staels B. PPAR α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med.* 2001;7: 53-58.
68. Gbaguidi FG, Chinetti G, Milosavljevic D, Teissier E, Chapman J, Olivecrona G, Fruchart JC, Griglio S, Fruchart-Najib J, and Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists decrease lipoprotein lipase secretion and glycated LDL uptake by human macrophages. *FEBS Lett.* 2002;512: 85-90.
69. Hraguchi G, Kobayashi Y, Brown ML, Tanaka A, Isobe M, Gianturco SH, and Bradley WA. PPAR(α) and PPAR(γ) activators suppress the monocyte-macrophage apoB-48 receptor. *J Lipid Res.* 2003;44: 1224-1231.
70. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, and Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1998; 83: 1097-1103.
71. Hulsmans M, Geeraert B, Arnault T, Tsatsainis, Hovoet P. PPAR agonist-induced reduction of Mcp1 in atherosclerotic plaques of obese, insulin resistant mice depends on adiponectin-induced Irak3 expression. *PloS One* 2013; [Consultado 27 de junio de 2013]. Disponible en 8(4):e62253. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC363170/
72. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, and Tedgui A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature.* 1998;393: 790-793.
73. Erol A. PPAR α activators may play role for the regression of ventricular hypertrophy in hypertensive and hyperlipidemic patients. *Med Hypoth.* 2006; 66: 1044-1045.
74. Campbell FM, Kozak R, Wagner A, Altarejos JY, Dyck JR, Belke DD, Severson DL, Kelly DP, and Lopaschuk GD. A role for peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the control of cardiac malonyl-CoA levels: reduced fatty acid oxidation rates and increased glucose oxidation rates in the hearts of mice lacking PPAR α are associated with higher concentrations of malonyl-CoA and reduced expression of malonyl-CoA decarboxylase. *J Biol Chem.* 2002; 277: 4098-4103.
75. Brandt J.M, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via peroxisome proliferator-activated receptor α *J Biol Chem.* 1998; 273:23786-23792.

76. Lingbo K, Weiguang R, Wecong Li, Suxian Z, Hongmei M, Rongqi Wang, Yuguo Z Activation of peroxisome proliferators activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice. *Lipids in Health and Disease*. 2011, 10: 246 [Consultado 16 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/246>.
77. Rodríguez-Vlarrupla A, Laviña B, García-Calderó H, Russo L, Rosado E, Bosch J, García-Pagán JC. PPAR α activation improves endothelial dysfunction and reduces fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2012, 56:5 1039-9