

Rassegne

“Peroxisome proliferator activated receptors” e patologie cardiovascolari

Giuseppe Danilo Norata, Fabio Pellegatta, Alberico Luigi Catapano

Laboratorio del Metabolismo Lipoproteico e Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano

Key words:
Atherosclerosis;
Diabetes mellitus;
Obesity.

Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are transcription factors only recently discovered. Nevertheless, the interest surrounding their study has involved and involves a continuously growing number of researchers. This is due to the role that PPARs play in the understanding of the pathophysiology of clinical conditions such as obesity, diabetes, atherosclerosis, and angiogenesis. Lipid and glucidic metabolism, synthesis of cytokines, adhesion molecules, coagulation factors, fibrinolysis, are only few of the several processes controlled by PPARs.

In this review the more recent acquisitions on PPAR mechanisms of action will be described. The clinical implications that their activation/deactivation induce will be also evaluated. Particular emphasis will be placed on their role in the control of the physiology of lipid and glucidic metabolism, as well as in the pathophysiology of inflammatory and atherosclerotic processes.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (1): 8-18)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 3 ottobre
2002; accettato il 30
ottobre 2002.

Per la corrispondenza:

Prof. Alberico Luigi
Catapano

Laboratorio del
Metabolismo Lipoproteico
e Centro per lo Studio
dell'Aterosclerosi
Dipartimento di Scienze
Farmacologiche
Università degli Studi
Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail:
alberico.catapano@
unimi.it

Peroxisome proliferator activated receptors

I “peroxisome proliferator activated receptors” (PPARs) sono una famiglia di recettori ormonali nucleari implicati nella regolazione del metabolismo lipidico e glucidico; sono anche coinvolti nel controllo di fenomeni infiammatori che accompagnano l'evoluzione dell'aterosclerosi¹⁻⁷. Il nome attribuito a questi recettori deriva dalle osservazioni iniziali con farmaci quali i fibrati che portavano, nei roditori, alla proliferazione dei perossisomi, corpuscoli intracellulari adibiti all'ossidazione di vari xenobiotici e degli acidi grassi. Sono stati identificati tre tipi di recettori (α , β/δ e γ), ognuno codificato da un gene specifico e con una differente distribuzione tissutale. Il PPAR α è espresso nel fegato, nel rene, nel cuore e nel tessuto adiposo bruno. I primi studi negli anni '90 ne hanno evidenziato il ruolo fondamentale nella regolazione dei geni coinvolti nei processi metabolici cellulari come la β -ossidazione e la ω -ossidazione. I più importanti ligandi naturali del PPAR α sono il leucotriene B₄ e alcuni metaboliti delle prostaglandine come la dPGJ₂, mentre i fibrati, soprattutto gemfibrozil e fenofibrato, sono dei ligandi sintetici⁸. PPAR γ è presente in tre diverse isoforme γ 1, γ 2 e γ 3 (lo stesso gene viene trascritto in tre differenti mRNA). PPAR γ 1

è espresso in tutte le cellule, PPAR γ 2 è implicato nella differenziazione degli adipociti, mentre non si conoscono ancora in dettaglio la localizzazione ed il ruolo del PPAR γ 3²⁻⁵. I metaboliti dell'acido arachidonico come la dPGJ₂ e alcuni eicosanoidi, costituiscono i principali ligandi naturali del PPAR γ mentre una nuova classe di antidiabetici, i tiazolidinedioni, e alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei agiscono da agonisti sintetici. Il recettore PPAR β/δ è ubiquitario, il suo ruolo è ancora poco chiaro, ma è noto che la sua espressione è fondamentale durante l'embriogenesi. I ligandi naturali per il PPAR β/δ sono gli eicosanoidi, e non esistono ancora ligandi sintetici.

Una volta attivati, per l'interazione con i loro ligandi, i PPARs eterodimerizzano con un altro recettore nucleare, il recettore X dell'acido retinoico, e modulano la trascrizione genica attraverso il legame con uno specifico elemento di risposta localizzato nell'area di regolazione del gene, a monte della zona codificante (PPRE) (Fig. 1)¹⁻⁸.

Peroxisome proliferator activated receptor- α e metabolismo lipoproteico

Numerosi geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine e nei processi infiammatori vengono regolati dagli agonisti

PPARs e regolazione genica

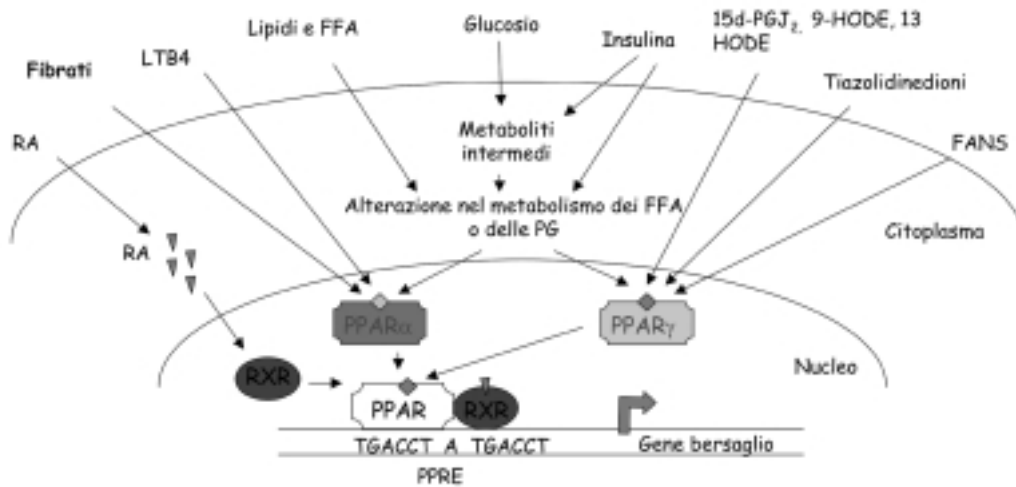


Figura 1. Regolazione dei “peroxisome proliferator activated receptors” (PPARs). Numerosi ligandi naturali o sintetici sono in grado di attivare selettivamente PPAR α e PPAR γ , altri metaboliti degli acidi grassi o delle prostaglandine possono attivare entrambi i recettori. Una volta attivati i recettori PPARs eterodimerizzano con il recettore X dell’acido retinoico (RXR), e si legano ad una specifica sequenza responsiva (PPRE) sul promotore del gene bersaglio, modulandone la trascrizione. FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; FFA = acidi grassi liberi; PG = prostaglandine; RA = acido retinoico.

di PPAR α . In seguito all’attivazione di questo recettore si assiste sia ad un miglioramento del quadro lipidico, sia ad una diminuzione dei fenomeni infiammatori a livello della parete vasale. Globalmente si può quindi parlare di un’azione antiaterogena da parte degli agonisti di PPAR α .

Basi molecolari. *Peroxisome proliferator activated receptors e metabolismo delle lipoproteine ad alta densità.* Almeno cinque geni principali che modulano l’espressione di proteine chiave coinvolte nel metabolismo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) sono, almeno in parte, controllati dal PPAR α (Fig. 2)⁹:

- apolipoproteina A-I (Apo A-I) e apolipoproteina A-II (Apo A-II). I fibrati aumentano i livelli di Apo A-I circolante del 13-20% e di Apo A-II del 30%. L’effetto di questi farmaci è dovuto ad un’aumentata trascrizione dei geni che codificano per queste apolipoproteine a livello epatico, infatti il trattamento di epatociti con fibrati aumenta sia i livelli di mRNA sia la secrezione di Apo A-I nel fegato portando ad un aumento dei livelli plasmatici di Apo A-I e di conseguenza delle HDL. I fibrati modulano anche l’espressione dell’Apo A-II, l’altra apolipoproteina fondamentale delle HDL. È stato infatti dimostrato che, sia in epatociti umani che in una linea di epatoblastoma umano, i fibrati sono in grado di attivare PPAR α che si lega al PPRE, situato nel promotore dell’Apo A-II, modulando positivamente la trascrizione del gene dell’Apo A-II¹⁰;
- lipoproteinlipasi (LPL). L’attivazione di PPAR α induce anche l’espressione dell’enzima LPL nei tessuti pe-

riferici, portando ad un aumento della lipolisi. PPRE è presente nel promotore della LPL sia nell’uomo che nel topo. Questo si riflette in una riduzione dei trigliceridi circolanti. Inoltre l’aumento della lipolisi porta ad un incremento delle lipoproteine pre- β -HDL, coinvolte nel processo di trasporto inverso di colesterolo dalle cellule periferiche al fegato¹¹ migliorando quindi il turnover globale del colesterolo nell’organismo;

- recettore scavenger classe B tipo 1 (SR-B1). SR-B1 e il suo omologo umano CLA-1 sono recettori, presenti sulla superficie cellulare, in grado di legare le HDL con elevata affinità e di mediare da parte del fegato e dei tessuti steroidogenici la captazione di esteri del colesterolo dalle HDL. Numerosi studi hanno dimostrato che l’efflusso di colesterolo mediato dalle HDL è correlato con i livelli di espressione di SR-B1 suggerendo che SR-B1 potrebbe promuovere la rimozione di colesterolo dalle cellule periferiche. Questo recettore gioca quindi un ruolo fondamentale nei processi di trasporto inverso di colesterolo. *In vitro* l’incubazione di macrofagi umani con attivatori dei PPARs porta ad un’induzione dell’espressione di CLA-1; inoltre SR-B1 può essere indotto nelle aorte di topi privi del gene dell’apolipoproteina E (un modello animale di aterosclerosi) in seguito a trattamento con fibrati¹²;
- ATP-binding cassette transporter-1 (ABCA-1). ABCA-1 svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo delle HDL, favorendo l’efflusso di colesterolo non esterificato e fosfolipidi dalle cellule¹³ come dimostrato dalla carenza di questa proteina nella malattia di Tangier. Recentemente è stato dimostrato che l’attivazione di PPAR α da

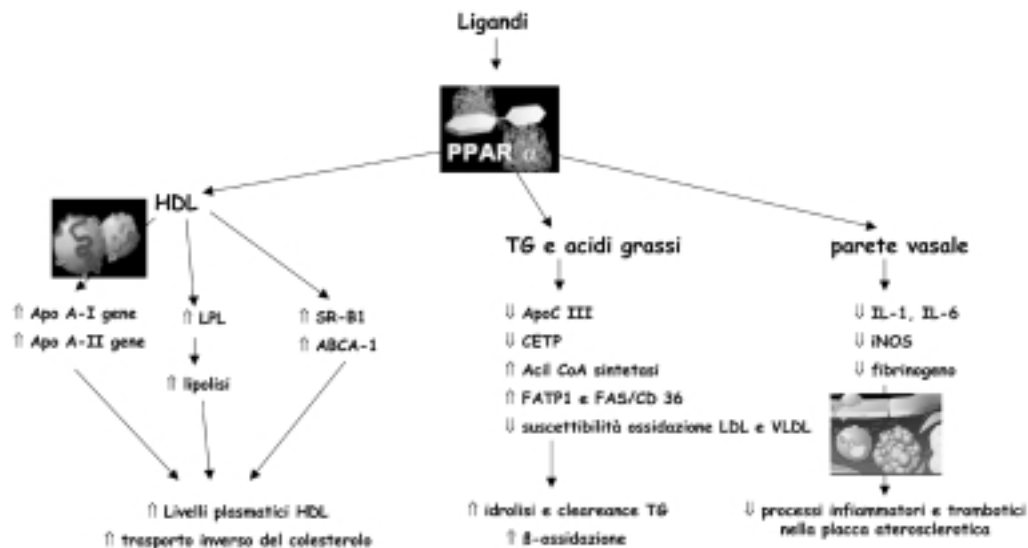


Figura 2. Vie metaboliche modulate dai ligandi di "peroxisome proliferator activated receptor- α " (PPAR α). I ligandi di PPAR α sono in grado di modulare numerosi geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) e dei trigliceridi (TG), portando ad un miglioramento del quadro dei lipidi plasmatici; svolgono inoltre un ruolo antinfiammatorio e antitrombotico a livello della parete vasale. ABCA-1 = ATP-binding cassette transporter-1; Apo = apolipoproteina; CETP = proteina di trasporto degli esteri del colesterolo; FAT/CD36 = traslocasi degli acidi grassi; FATP1 = proteina trasportatrice degli acidi grassi 1; IL = interleuchina; iNOS = ossido nitrico-sintetasi inducibile; LDL = lipoproteine a bassa densità; LPL = lipoproteinlipasi; SR-B1 = recettore scavenger classe B tipo 1; VLDL = lipoproteine a densità molto bassa.

parte del fenofibrato induce l'espressione dell'mRNA di ABCA-1 e della proteina nei macrofagi umani¹³.

La modulazione dei geni sopraelencati spiega, in larga parte, l'effetto dei fibrati sul metabolismo delle HDL. Questi farmaci, infatti, aumentano la sintesi delle HDL inducendo l'espressione dell'Apo A-I, dell'Apo A-II e della LPL. Inoltre aumentando l'espressione dei recettori delle HDL, ABCA-1 e SR-B1/CLA-1 influenzano i processi di trasporto inverso di colesterolo favorendo i processi di efflusso dalle cellule periferiche e l'uptake nel fegato. Gli effetti dei fibrati sul profilo lipidico attraverso l'attivazione dei PPARs favorisce quindi un maggior turnover delle HDL, che si ritiene sia protettivo, con conseguente aumento dei benefici clinici.

Peroxisome proliferator activated receptors e lipoproteine ricche in trigliceridi. L'attivazione di PPAR α con i fibrati aumenta l'uptake e il catabolismo di acidi grassi portando ad una diminuzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL)^{8,14,15}.

I livelli intracellulari di acidi grassi sono controllati dai livelli di uptake cellulare; i fibrati aumentano l'espressione della proteina trasportatrice degli acidi grassi 1 (FATP1) e della traslocasi degli acidi grassi (FAT/CD36). L'induzione dell'acil-CoA-sintetasi catalizza l'esterificazione degli acidi grassi favorendone l'accumulo cellulare sottoforma di trigliceridi. Anche le proteine mitocondriali come la carnitina palmitoil-trasferasi I e II, e diversi enzimi coinvolti nella β -ossidazione, coinvolte nell'uptake e metabolismo degli acidi grassi, vengono regolate dai fibrati¹⁶.

La lipolisi intravascolare è regolata dalla LPL. I fibrati controllano l'attività della LPL sia inducendone

l'espressione e portando quindi ad un aumentato catabolismo delle VLDL e dei chilomicroni, sia inibendo l'espressione dell'apolipoproteina CIII, proteina che inibisce l'attività della LPL, migliorando ulteriormente l'attività lipolitica.

Altre proprietà antiaterogene degli agonisti di peroxisome proliferator activated receptor- α . I fibrati modulano numerosi altri geni coinvolti nei processi aterogeni a livello della parete vasale e nei meccanismi di coagulazione e fibrinolisi^{9,10,17}.

In particolare la terapia con fibrati porta a:

- riduzione dell'attività della proteina di trasporto degli esteri del colesterolo (CETP) e alla variazione della composizione delle lipoproteine a bassa densità (LDL). La CETP facilita, infatti, lo scambio di lipidi neutri tra le lipoproteine circolanti. La riduzione dell'attività della CETP determina un aumento del colesterolo HDL e la diminuzione del colesterolo presente nelle LDL piccole e dense, probabilmente dovuto all'aumento del loro catabolismo. L'attività della CETP diminuisce in seguito a trattamento con fibrati, probabilmente come conseguenza della diminuzione dei livelli circolanti di lipoproteine plasmatiche ricche in trigliceridi;
- diminuzione della suscettibilità delle LDL, delle VLDL e dei "remnants" all'ossidazione. Questo effetto correla sia con la riduzione del substrato lipidico disponibile per l'ossidazione sia con modificazioni della composizione in acidi grassi delle particelle lipoproteiche che le rendono più resistenti allo stress ossidativo. Gli effetti sui livelli di lipoproteina(a) sono generalmente modesti o nulli;

- riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno del 12-25% (il gemfibrozil provoca un lieve aumento). Le variazioni del fibrinogeno plasmatico non sembrano correlare con le variazioni dei lipidi plasmatici e della proteina C reattiva;
- effetti diretti sulle lesioni aterosclerotiche. I fibrati, attivando i PPARs espressi nell'endotelio, nelle cellule muscolari lisce e nei macrofagi, sono in grado di modulare in senso antinfiammatorio le risposte della parete vasale. Nelle cellule muscolari lisce fenofibrato e gemfibrozil riducono la produzione di interleuchina (IL)-6 e di IL-1, citochine immunomodulatorie coinvolte nella risposta infiammatoria proliferativa e di prostaciclina un metabolita dell'acido arachidonico con potente attività vasodilatatoria. *In vitro* un agonista sintetico dei PPAR α inibisce la produzione di ossido nitrico-sintetasi nei macrofagi. Anche i ligandi di PPAR γ hanno un effetto antinfiammatorio nell'aterogenesi portando ad un ripristino della funzione endoteliale. I ligandi dei PPARs quali i fibrati hanno probabilmente una serie di effetti pleiotropici potenzialmente paragonabili a quelli delle statine.

Peroxisome proliferator activated receptor- α : studi clinici. L'efficacia clinica dei fibrati, principali agonisti di PPAR α , è stata documentata da numerosi studi sia di prevenzione primaria che secondaria¹⁸⁻²⁴.

*Helsinki Heart Study (HHS)*¹⁸. Lo studio ha previsto il trattamento randomizzato, della durata di 5 anni, con gemfibrozil e placebo di 4081 pazienti maschi di età compresa fra 40 e 55 anni. Si è dimostrata nei soggetti in trattamento una riduzione del 10% dei livelli di colesterolo plasmatico, dell'11% del colesterolo LDL e un aumento dell'11% del colesterolo HDL. Queste modificazioni del profilo lipoproteico erano associate ad una riduzione del 34% della mortalità per malattia cardiaca, dei casi di infarto miocardico non fatale e fatale. Non si sono evidenziate differenze nella mortalità per tutte le cause.

*The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)*¹⁹. Si tratta di uno studio di prevenzione secondaria, condotto in doppio cieco (placebo-controlli), su giovani pazienti maschi (età < 45 anni al momento dell'evento coronarico) infartuati con iperlipemia mista e bassi livelli di colesterolo HDL.

Nel gruppo trattato con bezafibrato, i controlli angiografici (eseguiti all'inizio dello studio e dopo 2 e 5 anni) evidenziavano una ridotta progressione delle lesioni aterosclerotiche coronariche. Tale quadro angiografico era accompagnato da una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari e dei livelli serici di colesterolo, trigliceridi e delle VLDL rispetto al gruppo placebo, nel quale invece si osservava un aumento moderato dei trigliceridi.

Il trattamento con bezafibrato aumentava inoltre i livelli di colesterolo HDL anche se tale risposta non si era mantenuta per tutta la durata dello studio. I livelli di

colesterolo LDL non subivano variazioni significative in entrambi i gruppi.

*Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT)*²⁰. Sono stati studiati pazienti coronaropatici sottoposti a bypass coronarico con bassi livelli di colesterolo HDL (0.8 mmol/l) come difetto metabolico primario e con livelli moderatamente elevati di colesterolo LDL (circa 3.6 mmol/l) e trigliceridi (1.6 mmol/l). Lo studio presentava un disegno in doppio cieco (placebo-controlli).

La terapia con gemfibrozil per un periodo di 32 mesi è risultata associata ad una ridotta progressione dell'aterosclerosi coronarica rispetto al gruppo controllo. Inaspettatamente, il trattamento con gemfibrozil in combinazione con altri agenti ipolipemizzanti non ha modificato la funzione endoteliale dell'arteria brachiale valutata con ultrasonografia; un dato che si discosta da quanto si verifica normalmente in seguito a terapia ipolipemizzante.

*The Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP)*²¹. Si tratta di uno studio di prevenzione secondaria randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo sull'effetto del bezafibrato (400 mg/die) sull'incidenza di infarto miocardico fatale, non fatale e di morte per malattia cardiocoronarica della durata di 6.2 anni in 3090 pazienti con malattia coronarica. Il profilo lipidico dei soggetti arruolati era: colesterolo totale 4.7-6.5 mmol/l, colesterolo HDL 1.18 mmol/l, colesterolo LDL < 4.7 mmol/l, trigliceridi < 3.37 mmol/l. Il quadro di base è quindi simile ai pazienti partecipanti allo studio LOCAT²⁰ e AFCAPS/TexCAPS²². Il bezafibrato ha diminuito i livelli dei trigliceridi del 21%, il colesterolo del 4%, il colesterolo LDL del 6% ed ha aumentato i livelli del colesterolo HDL del 18%.

È stata osservata una riduzione del rischio di eventi del 9% (non statisticamente significativo). Dopo 5 anni la riduzione di tale endpoint primario è stata del 16.3% (p = 0.09) diminuita a 5.7% (p = 0.27) dopo 7 anni soprattutto a causa di una diminuzione dell'incidenza degli eventi nel gruppo placebo. Le analisi *post-hoc* hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio relativo del 40% (p = 0.03) nei pazienti con livelli di trigliceridi di partenza > 225 mg/dl, risultato corrispondente a quello dello studio BECAIT¹⁹. L'effetto del bezafibrato in questo gruppo è risultato indipendente da età, sesso, livelli di colesterolo HDL o dalla presenza di coronaropatia sintomatica. Non si sono notate differenze per mortalità totale e per ictus.

*The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)*²³. Lo studio VA-HIT è stato disegnato per valutare l'ipotesi che un farmaco, in grado di aumentare i livelli di colesterolo HDL, fosse anche in grado di diminuire l'incidenza degli eventi cardiovascolari: 2531 uomini con malattie cardiovascolari e bassi livelli di colesterolo HDL sono stati trattati con gemfibrozil o placebo. I criteri di inclusione

prevedevano livelli di colesterolo LDL < 140 mg/dl (3.63 mmol/l) e livelli di colesterolo HDL < 40 mg/dl (1.04 mmol/l). I livelli di trigliceridi erano compresi in un ampio range ma < 300 mg/dl (3.38 mmol/l), il quadro lipidico risultante rappresentativo del 75-80% di uomini con malattie cardiovascolari negli Stati Uniti. Il trattamento con gemfibrozil al dosaggio di 1200 mg/die ha portato ad una riduzione del 22% dell'endpoint primario: l'incidenza combinata di infarto miocardico e morte per eventi cardiovascolari durante un follow-up di 5.1 anni. La riduzione negli infarti miocardici non fatali e nella morte per eventi cardiovascolari è risultata correlare con i livelli di colesterolo HDL ma non con le concentrazioni di colesterolo LDL o trigliceridi. All'analisi multivariata corretta per i fattori di rischio come diabete, ipertensione, fumo di sigaretta, età e indice di massa corporea, l'unico valore lipidico in grado di predire una significativa diminuzione negli eventi cardiovascolari è stato quello delle HDL. La stessa analisi ha evidenziato che né i livelli basali di trigliceridi né i livelli dopo il trattamento erano in grado di predire un evento cardiovascolare. Un risultato simile era stato evidenziato nell'HHS¹⁸. Gli eventi cardiovascolari sono risultati ridotti dell'11% con gemfibrozil per ogni 5 mg/dl (0.13 mmol/l) di aumento delle HDL ($p = 0.02$). Tuttavia il gemfibrozil ha ridotto gli eventi cardiovascolari maggiormente rispetto a quelli spiegabili in seguito all'aumento dei livelli di colesterolo HDL, presupponendo una varietà di effetti da parte dei fibrati potenzialmente simili agli effetti pleiotropici osservati con le statine.

*The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)*²⁴. Lo studio DAIS è stato disegnato per valutare gli effetti della modificazione delle alterazioni lipoproteiche sull'aterosclerosi coronarica in pazienti con diabete di tipo 2: 731 uomini e donne con diabete di tipo 2 sono stati selezionati in conformità a criteri metabolici e angiografici predefiniti; 418 sono stati assegnati a trattamento con fibrato 200 mg/die o a placebo per 3 anni. I pazienti presentavano livelli di glicemia controllati, valori di emoglobina glicata pari al 7.5%, e mostravano un quadro lipoproteico mediamente alterato (rapporto colesterolo totale su colesterolo HDL ≥ 4 , con livelli di colesterolo LDL compresi tra 3.5 e 4.5 mmol/l e livelli di trigliceridi ≤ 5.2 mmol/l oppure una concentrazione di trigliceridi compresa tra 1.7-5.2 mmol/l e livelli di colesterolo LDL ≤ 4.5 mmol/l), condizione tipiche del diabete di tipo 2; inoltre avevano almeno una lesione coronarica osservabile alla coronarografia (rendendo possibile lo studio della progressione o regressione della lesione). I livelli di colesterolo totale, colesterolo HDL ed LDL e trigliceridi sono stati significativamente modificati nel gruppo trattato con fenofibrato rispetto al controllo. Il gruppo trattato con fenofibrato ha mostrato inoltre un minore aumento nella percentuale del diametro

di stenosi, risultato significativo rispetto a quello del gruppo controllo (2.11 ± 0.6 vs $3.65 \pm 0.6\%$, $p = 0.02$), una minore diminuzione nel diametro minimo del lume (-0.06 ± 0.02 vs -0.10 ± 0.16 mm, $p = 0.029$) e una minore diminuzione nel diametro medio ($p = \text{NS}$).

I risultati dello studio DAIS suggeriscono, pertanto, che il trattamento con fenofibrato diminuisce la progressione angiografica della malattia coronarica nei soggetti affetti da diabete di tipo 2. Questi effetti sono legati, almeno in parte, alla correzione delle anomalie lipoproteiche anche nei pazienti in precedenza giudicati non bisognosi di intervento terapeutico.

Il trial in corso Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) fornirà in futuro ulteriori dati relativi ai benefici cardiovascolari degli agonisti PPAR α nei pazienti diabetici.

Peroxisome proliferator activated receptor- α : aspetti terapeutici. Rispetto alle statine, i fibrati hanno un impatto superiore sui livelli di trigliceridi e colesterolo HDL mentre l'attività sui livelli di colesterolo LDL è modesto: essi infatti riducono i livelli delle VLDL del 40%, e aumentano i livelli del colesterolo HDL di circa il 10%. Le VLDL di diametro più elevato si riducono in modo marcato del 50% mentre le VLDL più piccole sono ridotte del 30%. L'apolipoproteina B viene ridotta dello 0-13%, mentre l'Apo A-I aumenta di solo il 2-4%. I fibrati possono essere associati alle statine, anche se con attenzione; in questo modo i trigliceridi si possono abbassare del 50% e le HDL possono aumentare del 19-24% ottenendo inoltre una marcata riduzione del colesterolo LDL.

Effetti a livello muscolare (mialgia, aumento di creatinfosfochinasi, miosite e rhabdomiolisi) si osservano raramente in monoterapia con fibrati mentre in pazienti trattati con l'associazione fibrati-statine la presenza degli effetti tossici si osserva nel 2% dei casi ma è spessissimo reversibile in seguito ad interruzione della terapia. Solo in rari casi può sfociare in miositi o rhabdomiolisi, che se tempestivamente riconosciute non portano a gravi conseguenze. Inoltre i fibrati sono legati alle proteine plasmatiche e possono interferire con la warfarina. La comparsa di rash cutanei è rara.

I fibrati si possono utilizzare come terapia di scelta nelle ipertrigliceridemie primarie oppure nell'iperlipidemia mista e in combinazione con le statine nelle forme di ipercolesterolemia familiare e/o nella familiare combinata.

Le dislipidemie secondarie nelle quali i fibrati possono avere indicazioni particolari sono: diabete, sindrome metabolica legata all'insulino-resistenza, obesità, insufficienza renale (pazienti con macroproteinuria, nefropatici, emodializzati post-trapianto), controllo dell'ipertrigliceridemia indotta dall'uso di inibitori delle proteasi in pazienti positivi per HIV.

Peroxisome proliferator activated receptor- γ , metabolismo lipidico e glucidico, infiammazione e cancerogenesi

Basi molecolari. L'attivazione di PPAR γ modula importanti processi fisiologici. Metabolismo glucidico e lipidico, differenziazione e proliferazione cellulare, tono vascolare, adesione leucocitaria, coagulazione, infiammazione ed immunità, sono alcuni tra i più importanti processi controllati da PPAR γ . Da qui ne risulta che patologie come diabete, aterosclerosi, infiammazione, trombosi, fino alla cancerogenesi, possono essere modulate dagli attivatori di PPAR γ (Fig. 3).

Anche se le azioni svolte dai PPAR γ possono essere descritte separatamente, risulta più organico e più vicino alla realtà fisiologica considerarle ed analizzarle assieme. Ad esempio, come si vedrà in seguito, il controllo del metabolismo glucidico è esplicato principalmente attraverso la modulazione di quello lipidico, mentre l'effetto antidiabetico complessivo dipende dalle azioni appena menzionate associate agli effetti su vasi sanguigni, sui processi infiammatori, coagulatori ed immunitari.

Da un punto di vista clinico generale, l'attivazione dei PPAR γ comporta una riduzione significativa dell'incidenza delle malattie cardiovascolari. Tale effetto è esplicato grazie al fatto che diversi fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ipercoagulabilità, iperinsulinemia ed un basso grado di infiammazione) sono migliorati dalla somministrazione degli attivatori dei PPARs. Siccome questi stessi sintomi sono

spesso raggruppati nelle condizioni cliniche di insulino-resistenza^{1,2}, descrivere i processi associati a questa condizione permette di inquadrare gran parte delle azioni svolte dagli attivatori dei PPAR γ .

Infatti, uno degli effetti più importanti conseguenti all'attivazione dei PPAR γ è quello antidiabetico. I tiazolidinidioni, ligandi sintetici dei PPAR γ erano già noti come agenti antidiabetici anni prima della clonazione dei PPARs. La successiva scoperta dei PPARs ha permesso di chiarirne il meccanismo d'azione^{8,25-29}.

La sperimentazione clinica con i tiazolidinidioni è iniziata nel 1997 con l'immissione sul mercato americano del troglitazone, ritirato successivamente dal commercio nel 2000 per gravi episodi di tossicità epatica. Dal 1999, in alcune nazioni, sono disponibili per uso clinico, il rosiglitazone ed il pioglitazone³⁰. Ciò ha permesso di iniziare alcuni trial clinici utili per la comprensione della reale efficacia di tali farmaci. In ragione della loro recente disponibilità, tali sperimentazioni mancano ancora di dati a lungo termine. D'altro canto, nonostante l'innumerabile massa di dati sinora prodotti, molti aspetti del loro meccanismo d'azione, sono ancora poco conosciuti.

La somministrazione di tiazolidinidionici migliora la sensibilità all'insulina, riduce la glicemia, migliora i livelli di emoglobina glicosilata, riduce la pressione sanguigna, i livelli circolanti di acidi grassi e di trigliceridi, aumenta l'attività fibrinolitica, migliora la funzione endoteliale, riduce i processi infiammatori e riduce l'ispessimento dell'intima-media a livello delle arterie carotidi³⁰⁻³⁶. Tutto questo senza che geni diretta-

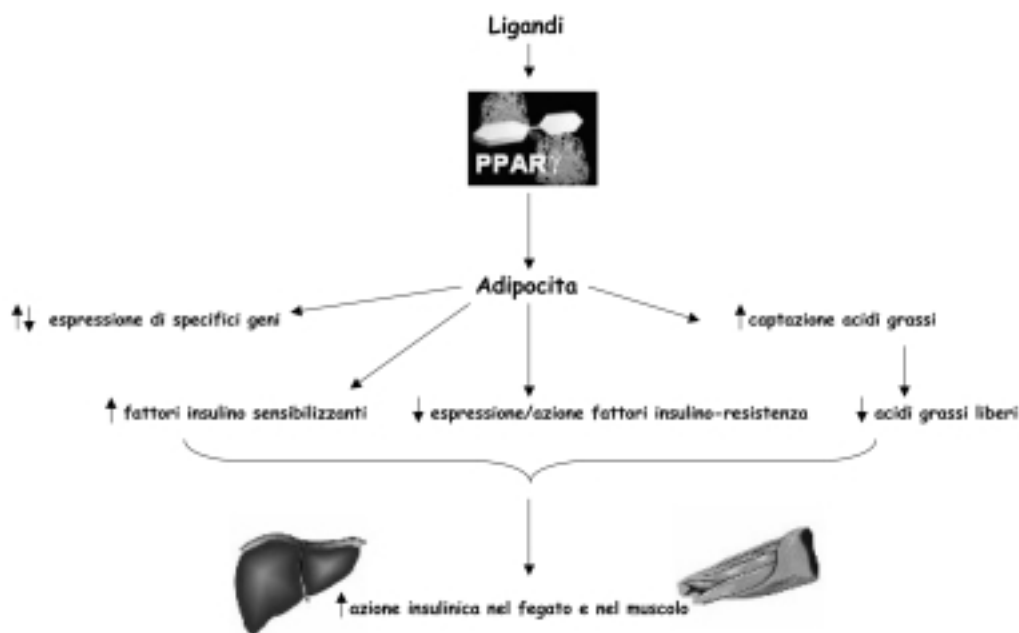


Figura 3. Vie metaboliche modulate dai ligandi di "peroxisome proliferator activated receptor- γ " (PPAR γ). I ligandi di PPAR γ svolgono la loro attività principale a livello dell'adipocita, aumentando sia la captazione degli acidi grassi che l'espressione di fattori insulino-sensibilizzanti; questi fattori insieme ad una diminuzione dell'espressione e dell'azione di fattori di insulino-resistenza porta ad un miglioramento dell'azione insulinica nel muscolo e nel fegato.

mente coinvolti nel metabolismo glucidico siano direttamente attivati.

I PPAR γ sono prevalentemente espressi a livello intestinale e nel tessuto adiposo. Sono inoltre presenti nelle cellule della parete vascolare: monociti/macrofagi, endotelio, cellule muscolari lisce⁴.

Il fatto che importanti organi bersaglio dell'azione insulinica come fegato e tessuto muscolare scheletrico non presentino un contenuto abbondante di PPAR γ suggerisce che gran parte dell'azione antidiabetica deve esplicarsi in altri organi e solo di riflesso agire su questi. Inoltre, il loro effetto a livello delle cellule della parete vascolare può in parte spiegare alcuni degli effetti metabolici osservati. Infatti, sebbene dal punto di vista quantitativo, fegato, tessuto muscolare scheletrico e tessuto adiposo, rappresentino i bersagli principali dell'azione dell'insulina, altri organi, come l'albero vascolare appunto, possono modularne qualitativamente tale azione^{6,7,25}. Il riscontro, in condizioni di insulino-resistenza, di alterazioni vascolari quali ridotto utilizzo periferico di trigliceridi, ipertensione, ridotta capacità vasorilassante endoteliale, propensione all'aterosclerosi, conferma questa analisi³⁷.

Mentre gli attivatori del PPAR α esplicano a livello del fegato gran parte dei loro effetti grazie alla trascrizione di geni connessi con il metabolismo ossidativo lipidico, l'attivazione del PPAR γ , in questa sede, modula solo indirettamente il metabolismo glucidico^{28,38}.

Analogo discorso è valido per il tessuto muscolare scheletrico. Esperimenti *in vitro* non hanno dimostrato un'azione diretta su geni coinvolti nel metabolismo glucidico. Infatti, solo in esperimenti *in vivo* e solo tardivamente si sono dimostrati effetti indiretti. In tali condizioni si è infatti riscontrato un aumento della captazione di glucosio nelle cellule muscolari ed un aumento del loro metabolismo³⁸⁻⁴¹.

Gran parte dell'effetto degli attivatori dei PPAR γ e PPAR α si esplica a livello del tessuto adiposo. Essi inducono la trascrizione di geni in grado di indurre differenziazione degli adipociti⁴², aumentare l'assorbimento e l'accumulo dei lipidi circolanti, inibire i processi di lipolisi. Tra i geni attivati si possono ricordare, l'acil-CoA-ossidasi¹⁴, l'"adipocyte fatty acid-binding protein aP2"¹⁴, la PEPCK⁴³, la LPL¹¹ e la FATP1¹⁵.

L'attivazione di tali geni comporta un aumento della captazione e un accumulo di trigliceridi a livello cellulare. Conseguenza invece dell'inibizione della lipolisi è la riduzione degli acidi grassi liberi circolanti. Dato il ruolo degli acidi grassi liberi nella genesi dei fenomeni di insulino-resistenza, risulta evidente il ruolo benefico che tale riduzione svolge^{13,44}.

Il tessuto adiposo è altresì una sede importante nella produzione del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α ^{45,46}. Questa citochina è in grado di indurre sia *in vitro* che *in vivo* insulino-resistenza. L'attivazione del PPAR γ riduce la sintesi di TNF α e concorre in questo modo a migliorare la sensibilità insulinica⁴⁷. Discorso analogo è valido per l'ormone "resistina", prodotto

sempre dal tessuto adiposo e per la leptina, modulanti in senso negativo la sensibilità tissutale all'insulina^{48,49}. Altro meccanismo recentemente dimostrato è l'effetto insulino-sensibilizzante svolto dagli aumentati livelli plasmatici di "adipocyte-related complement protein" 30 prodotto dal tessuto adiposo ed indotti dagli attivatori del PPAR γ ⁵⁰⁻⁵².

La modulazione del metabolismo glucidico ad opera dei tiazolidinidioni avverrebbe quindi non per attivazione diretta di geni connessi con tale metabolismo, ma per azione indiretta: essi agirebbero sul tessuto adiposo modulandone alcune funzioni (metabolismo lipidico, livelli circolanti di lipidi, citochine ed altro) le quali a loro volta regolerebbero l'insulino-sensibilità a livello del fegato e del tessuto muscolare (Fig. 3). L'assenza di effetto antidiabetico osservato in animali privi di tessuto adiposo confermerebbe questa ipotesi⁵³.

Il diabete aumenta di quasi 5 volte il rischio aterosclerotico⁵⁴. È opinione consolidata che l'attivazione di processi infiammatori sia coinvolta nella genesi di tale danno⁵. L'attivazione del PPAR γ è stata dimostrata essere in grado di inibire la sintesi di importanti citochine coinvolte in questo processo come l'IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , proteina C reattiva, citochine chemiotattiche per i monociti e proteine importanti nei processi di invasione tissutale e nella rottura della placca aterosclerotica come le metalloproteasi, ed in particolare la MMP-9^{34,55}. L'attivazione dei PPAR γ inibisce inoltre l'attività di altri fattori di trascrizione importanti nei processi infiammatori ed immunitari, come il sistema NF-kB, AP-1 e STAT^{5,56,57}. Ricerche recenti hanno dimostrato la capacità di attivatori del PPAR γ di inibire l'espressione degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II nelle cellule presenti nelle placche aterosclerotiche, condizionando così i processi immunitari in tale sede⁵⁸.

Tutte queste azioni, sommate a quelle sul tessuto adiposo, sul fegato e sul tessuto muscolare scheletrico, sarebbero responsabili dell'effetto antidiabetico osservato.

Il meccanismo attraverso cui i tiazolidinidioni abbassano la pressione arteriosa non è ancora chiaro. Alcuni studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità del rosiglitazone di ridurre la disfunzione endoteliale indotta dall'angiotensina II^{3,59}, ma il preciso meccanismo attraverso cui il farmaco esplica tale azione non è noto. Una possibile spiegazione potrebbe essere che l'aumentata attività della PI-3K, osservata dopo somministrazione con tiazolidinidioni, possa influenzare l'attività del recettore dell'angiotensina. Quest'ultima è infatti connessa funzionalmente con l'attività della PI-3K⁶⁰.

Alcune vie metaboliche connesse con la trasduzione del segnale insulinico potrebbero inoltre essere coinvolte. Pur non essendo dimostrata un'azione diretta degli attivatori del PPAR γ sull'espressione genica di tali proteine, in alcuni sistemi cellulari il rosiglitazone aumenterebbe il trasporto intracellulare del glucosio, au-

mentando l'espressione del GLUT4⁴¹ e attivando PI-3K, PDK-1, PKB/AKT e PKC-I attraverso un aumento dell'attività di IRS-1, IRS-2 e dell'ubiquitina Cbl⁶¹. È stata altresì dimostrata la capacità del rosiglitazone di attivare la proteinchinasi AMP-dipendente⁶². Va ribadito che molte di queste modulazioni sono conseguenza indiretta di altri processi.

A causa del fatto che gran parte dell'effetto degli attivatori del PPAR γ si esplica attraverso la stimolazione della deposizione dei lipidi plasmatici a livello del tessuto adiposo, si osserva frequentemente un aumento di peso nei pazienti trattati^{63,64}. D'altro canto, poiché un aumento di peso riduce la sensibilità all'insulina, le sperimentazioni future a lungo termine dovranno chiarire il risultato finale dei tiazolidinidioni nei confronti della sensibilità insulinica. Sperimentazioni a lungo termine dovranno inoltre escludere definitivamente un'eventuale tossicità epatica di questi farmaci, già individuata per il troglitazone.

Inoltre, essendo tra gli effetti collaterali osservati con l'uso di tali farmaci la comparsa di edemi, va ponderato il loro uso in pazienti con scompenso cardiaco^{63,64}. Infine è opportuno menzionare che la terapia con tiazolidinidioni comporta frequentemente un'alterazione del quadro lipoproteico con aumento del colesterolo LDL e HDL. Tale effetto è stato osservato più frequentemente con il rosiglitazone che non con il pioglitazone^{38,63,64}.

Un ultimo importante aspetto della connessione tra PPAR e diabete, è che alcuni polimorfismi genetici dei PPARs o di cofattori, possano essere in qualche modo connessi con la genesi del diabete mellito di tipo 2. Questa ipotesi, basata sul fatto che 1) alcuni polimorfismi sono stati inizialmente trovati associati a condizioni cliniche con differente sensibilità insulinica, 2) i tiazolidinidioni esplicano attività antidiabetica, e 3) i geni connessi con la genesi diabete di tipo 2 sono collocati nello stesso segmento cromosomico in cui stanno i geni per il recettore X dell'acido retinoico (cofattore con cui i PPAR eterodimerizzano prima di legarsi ai PPRE) (Fig. 1), non ha avuto per i dati sinora ottenuti alcuna conferma⁶⁵⁻⁶⁷.

I tiazolidinidionici sono ligandi non fisiologici dei PPAR γ . Esistono ovviamente dei ligandi naturali che esplicano importanti effetti sia fisiologici sia fisiopatologici. Tra questi, meritano menzione, la PGJ2 e soprattutto i componenti delle LDL ossidate, il 9- e il 13-HODE²⁵. Questi ultimi svolgono una funzione chiave nella genesi delle cellule schiumose a livello delle placche ateromasiche. Nella fattispecie, i macrofagi presenti a livello della placca aterosclerotica interiorizzano le lipoproteine ossidate prevalentemente attraverso i recettori scavenger. I lipidi ossidati presenti attivano il PPAR γ con conseguente controllo della trascrizione genica. Si induce differenziazione in senso adipocitico dei macrofagi ed un ulteriore aumento della captazione e accumulo di lipidi. È da notare che tra i geni attivati ve ne sono alcuni che facilitano un'ulteriore entrata di

lipoproteine ossidate, come ad esempio il recettore scavenger CD36¹⁶.

La capacità di indurre differenziazione in alcuni sistemi cellulari, così come la loro capacità di influenzare sopravvivenza cellulare ed apoptosi, rendono gli attivatori del PPAR γ dei potenziali farmaci antitumorali^{57,68}. È stato dimostrato che i tiazolidinidioni sono in grado di indurre differenziazione cellulare e riduzione della crescita di alcuni tumori, specialmente quelli del colon^{69,70}. Ulteriori studi sono necessari per appurarne appieno l'efficacia.

In questi 10 anni di studio dei PPARs un numero enorme di dati è stato ottenuto. Risultati contrastanti sono talvolta emersi. Sicuramente molti aspetti dovranno ancora essere chiariti, ed in particolar modo la loro interazione con i vari cofattori. È fuori discussione comunque che i PPARs hanno rappresentato e rappresentano tuttora una delle scoperte più interessanti e più informative che la ricerca degli ultimi anni ci ha regalato.

Peroxisome proliferator activated receptor- γ : studi clinici. La sperimentazione clinica con i tiazolidinidionici è iniziata nel 1997 con l'immissione sul mercato americano del troglitazone, ritirato dal commercio nel 2000 per gravi episodi di tossicità epatica. Dal 1999 sono disponibili per uso clinico, il rosiglitazone ed il pioglitazone; recentemente sono stati pubblicati i risultati di quattro studi clinici pilota con questi agonisti PPAR γ ^{63,64,71,72}.

Raskin et al.⁷¹ hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con rosiglitazone in pazienti diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla sola terapia insulinica. Sono stati studiati 319 pazienti diabetici per 26 settimane con placebo o con rosiglitazone 4 o 8 mg/die, in associazione al trattamento insulinico. Il trattamento con rosiglitazone migliorava significativamente il controllo glicemico, riduceva i valori di HbA1C di 1.2% nonostante una riduzione media del 12% della dose di insulina somministrata. I valori del colesterolo HDL né del rapporto LDL/HDL sono stati modificati.

Khan et al.⁶⁴ hanno valutato l'effetto del trattamento con pioglitazone o rosiglitazone, sul controllo glicemico, sui livelli di lipidi circolanti, e sul peso, in pazienti precedentemente trattati con troglitazone. Sono stati studiati 186 pazienti, precedentemente trattati con troglitazone, e sottoposti per 4 mesi a terapia con pioglitazone o rosiglitazone. Non si sono dimostrate differenze significative tra il controllo glicemico, l'HbA1C, il peso corporeo ottenuto con pioglitazone/rosiglitazone rispetto quello ottenuto precedentemente con troglitazone. Solo il profilo lipidico è stato migliorato con il trattamento con pioglitazone. Il colesterolo plasmatico totale è risultato ridotto del 20%.

Boyle et al.⁶³ hanno valutato le possibili differenze tra il trattamento con rosiglitazone rispetto quello con pioglitazone, sul controllo glicemico e sui valori di li-

pidi circolanti, in pazienti diabetici di tipo 2. Sono stati analizzati 6 mesi di terapia in 605 pazienti. Il controllo glicemico ottenuto è risultato identico con i due farmaci. Per quanto riguarda invece i profili plasmatici delle lipoproteine, un effetto più benefico (riduzione dei trigliceridi, del colesterolo totale ed aumento di quello HDL) è stato riscontrato con il pioglitazone.

Gomez-Perez et al.⁷² hanno studiato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con rosiglitazone in combinazione con metformina 2.5 mg/die in pazienti diabetici di tipo 2: 116 pazienti sono stati trattati con rosiglitazone 2 o 4 mg/die o placebo più metformina e studiati dopo 26 settimane di terapia. Il rosiglitazone 2 e 4 mg/die riduceva i valori di HbA1C dello 0.7 e 1.2% rispettivamente. I valori di peptide C così come quelli dell'insulina plasmatica sono stati diminuiti. I valori di colesterolo LDL e HDL sono stati aumentati mentre il rapporto LDL/HDL è rimasto inalterato.

È evidente che ulteriori dati sono necessari per gli agonisti PPAR γ per poter trarre delle conclusioni definitive sul loro ruolo nella prevenzione e terapia delle malattie cardiovascolari anche se sarà necessario seguire con la dovuta attenzione le modificazioni dei livelli di lipoproteine plasmatiche indotte dai farmaci, effetti che potrebbe controbattere, in alcuni casi, quelli positivi sulla glicemia.

Conclusioni

I PPARs modulano l'espressione di numerosi geni coinvolti nei processi metabolici ed infiammatori in diversi distretti dell'organismo. I fibrati, principali agonisti sintetici di PPAR α hanno evidenziato importanti effetti ipotrigliceridemizzanti oltre ad aumentare i livelli di colesterolo HDL. Studi clinici controllati hanno evidenziato l'efficacia dei fibrati nel ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare, oltre a ridurre la progressione delle lesioni coronariche. L'uso degli attivatori del PPAR γ è risultato efficace nel trattamento delle condizioni di insulino-resistenza così come nel ridurre i processi aterosclerotici. Gli studi sinora condotti, pur avendo evidenziato che l'effetto antiaterosclerotico si esplica in parte attraverso la loro azione antidiabetica, hanno altresì evidenziato un loro ruolo diretto nel controllo dei processi infiammatori ed immunitari. Tuttavia resta da chiarire se un intervento con agonisti dei PPAR γ sia accettabile in soggetti che non mostrano resistenza periferica all'azione dell'insulina. Studi approfonditi sono necessari prima di potere generalizzare questo tipo di approccio terapeutico al paziente a rischio cardiovascolare. A tale scopo è importante sottolineare come solo di recente sia stato documentato che gli agonisti dei PPAR γ siano in grado di indurre la sintesi di trigliceridi a livello del tessuto adiposo⁷³. Il fatto che in alcuni casi si osservi anche un aumento del colesterolo LDL andrebbe confermato da ulteriori studi e potrebbe, comunque, essere riconducibile a modificazioni della composizione delle LDL. È co-

munque fuori di dubbio che gli agonisti dei PPAR γ inducano un sensibile aumento ponderale; per tale motivo, ed in ragione dell'utilità degli attivatori del PPAR α nel migliorare il profilo lipidico, sono attualmente in studio e in sperimentazione farmaci aventi la capacità di attivare sia PPAR α che PPAR γ , offrendo così la possibilità di agire contemporaneamente su più fronti nel controllo dei vari processi che sostengono i processi aterosclerotici.

Riassunto

I "peroxisome proliferator activated receptors" (PPARs) sono fattori di trascrizione la cui scoperta è abbastanza recente. Nonostante ciò, l'interesse che circonda il loro studio ha coinvolto e continua ad attrarre un numero sempre maggiore di ricercatori. Questo dipende in parte dal fatto che attraverso il loro studio sono stati chiariti nuovi aspetti della fisiopatologia di condizioni cliniche come obesità, diabete, aterosclerosi ed angiogenesi. Metabolismo lipidico e glucidico, sintesi di citochine, di molecole di adesione, di fattori della coagulazione e della fibrinolisi, sono solo alcuni dei più importanti processi controllati dai PPARs.

In questa rassegna verranno descritte le più recenti acquisizioni inerenti ai meccanismi d'azione dei PPARs. Si valuteranno inoltre le implicazioni cliniche che la loro attivazione/inibizione comporta. Particolare enfasi verrà posta al loro ruolo nel controllo della fisiologia del metabolismo lipidico e glucidico oltre che nella fisiopatologia dei processi infiammatori ed aterosclerotici.

Parole chiave: Aterosclerosi; Diabete mellito; Obesità.

Bibliografia

1. Elangbam CS, Tyler RD, Lightfoot RM. Peroxisome proliferator-activated receptors in atherosclerosis and inflammation - an update. *Toxicol Pathol* 2001; 29: 224-31.
2. Jones AB. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) modulators: diabetes and beyond. *Med Res Rev* 2001; 21: 540-52.
3. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, et al. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 2002; 105: 2296-302.
4. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
5. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001; 169: 453-9.
6. Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors in endothelial cell biology. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 511-8.
7. Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 203-10.
8. Qi C, Zhu Y, Reddy JK. Peroxisome proliferator-activated

- receptors, coactivators, and downstream targets. *Cell Biochem Biophys* 2000; 32: 187-204.
9. Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart JC, Staels B. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 7-18.
 10. 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: 2088-93.
 11. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, et al. PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996; 15: 5336-48.
 12. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000; 101: 2411-7.
 13. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7: 53-8.
 14. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J Biol Chem* 1995; 270: 19269-76.
 15. Martin G, Schoonjans K, Lefebvre AM, Staels B, Auwerx J. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPAR-alpha and PPARgamma activators. *J Biol Chem* 1997; 272: 28210-7.
 16. Sfeir Z, Ibrahim A, Amri E, Grimaldi P, Abumrad N. Regulation of FAT/CD36 gene expression: further evidence in support of a role of the protein in fatty acid binding/transport. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57: 17-21.
 17. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of IkappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J Biol Chem* 2000; 275: 36703-7.
 18. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and the decline in incidence of coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-51.
 19. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low-density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1648-56.
 20. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 2137-43.
 21. Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H, et al. Low total cholesterol is associated with high total mortality in patients with coronary heart disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 52-9.
 22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
 23. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT, a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-91.
 24. 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.
 25. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors with functions in the vascular wall. *Z Kardiol* 2001; 90 (Suppl 3): 125-32.
 26. Cheng-Lai A, Levine A. Rosiglitazone: an agent from the thiazolidinedione class for the treatment of type 2 diabetes. *Heart Dis* 2000; 2: 326-33.
 27. Pittas AG, Greenberg AS. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 529-40.
 28. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-80.
 29. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805-37.
 30. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61-71.
 31. Yue TL, Chen J, Bao W, et al. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 2001; 104: 2588-94.
 32. Werner AL, Travaglini MT. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1082-99.
 33. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-84.
 34. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 365-71.
 35. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 523-31.
 36. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 372-7.
 37. Tomas E, Lin YS, Dagher Z, et al. Hyperglycemia and insulin resistance: possible mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 43-51.
 38. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 797-802.
 39. Jucker BM, Schaeffer TR, Haimbach RE, et al. Normalization of skeletal muscle glycogen synthesis and glycolysis in rosiglitazone-treated Zucker fatty rats: an in vivo nuclear magnetic resonance study. *Diabetes* 2002; 51: 2066-73.
 40. Zierath JR, Ryder JW, Doebber T, et al. Role of skeletal muscle in thiazolidinedione insulin sensitizer (PPARgamma agonist) action. *Endocrinology* 1998; 139: 5034-41.
 41. Kramer D, Shapiro R, Adler A, Bush E, Rondinone CM. Insulin-sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) by regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats. *Metabolism* 2001; 50: 1294-300.
 42. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.

43. Tontonoz P, Hu E, Devine J, Beale EG, Spiegelman BM. PPAR gamma 2 regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 351-7.
44. Oakes ND, Thalen PG, Jacinto SM, Ljung B. Thiazolidinediones increase plasma-adipose tissue FFA exchange capacity and enhance insulin-mediated control of systemic FFA availability. *Diabetes* 2001; 50: 1158-65.
45. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
46. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854-8.
47. Miles PD, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Razaat K, Olefsky JM. TNF-alpha-induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997; 46: 1678-83.
48. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
49. Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5793-6.
50. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-10.
51. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-53.
52. Combs TP, Wagner JA, Berger J, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143: 998-1007.
53. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106: 1221-8.
54. Muller-Wieland D, Knebel B, Avci H, et al. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (Suppl 1): S35-S37.
55. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
56. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation* 2000; 101: 235-8.
57. 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.
58. Kwak BR, Myit S, Mulhaupt F, et al. PPARgamma but not PPARalpha ligands are potent repressors of major histocompatibility complex class II induction in atheroma-associated cells. *Circ Res* 2002; 90: 356-62.
59. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K. Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8: 316-20.
60. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12490-5.
61. Standaert ML, Kanoh Y, Sajan MP, Bandyopadhyay G, Farese RV. Cbl, IRS-1, and IRS-2 mediate effects of rosiglitazone on PI3K, PKC-lambda, and glucose transport in 3T3/L1 adipocytes. *Endocrinology* 2002; 143: 1705-16.
62. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 25226-32.
63. Boyle PJ, King AB, Olansky L, et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24: 378-96.
64. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25: 708-11.
65. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-7.
66. Wang H, Chu W, Hemphill C, Hasstedt SJ, Elbein SC. Mutation screening and association of human retinoid X receptor gamma variation with lipid levels in familial type 2 diabetes. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 14-22.
67. Sramkova D, Kunesova M, Hainer V, Hill M, Vcelak J, Bendlova B. Is a Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 gene related to obesity and type 2 diabetes mellitus in the Czech population? *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 265-73.
68. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998; 273: 25573-80.
69. Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E, et al. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3951-6.
70. Sarraf P, Mueller E, Jones D, et al. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. *Nat Med* 1998; 4: 1046-52.
71. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J, the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-32.
72. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 127-34.
73. Guan HP, Li Y, Jensen MV, Newgard CB, Stepan CM, Lazar MA. A futile metabolic cycle activated in adipocytes by antidiabetic agents. *Nat Med* 2002; 8: 1122-8.