

Efectos Cardiovasculares de los Receptores Activadores del Proliferador de Peroxisomas (PPAR) en Hipertensión.

Ernesto L. Schiffrin MD, PhD, FRCPC
Professor of Medicine, University of Montreal.
CIHR Multidisciplinary Research Group on Hypertension,
Clinical Research Institute of Montreal.
Division of Internal Medicine, Hotel-Dieu Hospital of the University of Montreal,
Hospital Center Montreal, Quebec, Canada.

Dirección:
Clinical Research Institute of Montreal,
110 Pine Avenue West,
Montreal, Quebec, Canada H2W 1R7.
Tel: 1 (514) 987-5528 Fax: 1 (514) 987-5602
e-mail: ernesto.schiffrin@ircm.qc.ca

Resumen

Los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR) son receptores nucleares que actúan como factores de transcripción sobre numerosos genes "blanco" tras heterodimerización con el receptor de retinoides X (RXR). PPAR α y PPAR γ pueden ser activados por diferentes agonistas; sin embargo, los ligandos endógenos son desconocidos. No obstante que PPAR α participa principalmente en la oxidación de ácidos grasos y está expresado en el hígado, riñón y músculo esquelético, y que PPAR γ está vinculado con la diferenciación de adipocitos y con la sensibilidad a la insulina, ambos están expresados en las células musculares lisas de los vasos. Los activadores de PPAR α tales como los ácidos grasos y los fibratos, y de los PPAR γ como las tiazolidinedionas (glitazonas) han demostrado efectos antiproliferativos y, asimismo, antagonizan acciones de la angiotensina II tanto in vivo como in vitro y ejercen acciones antioxidantes inhibiendo tanto la generación de radicales libres como asimismo la activación de mediadores inflamatorios en las vasos y en el corazón. Estos agentes reducen la presión arterial en varios modelos de hipertensión y también corrigen la disfunción endotelial. También ejercen acciones antiinflamatorias y antifibróticas en los vasos y el corazón. Con el desarrollo de PPAR α/γ dobles, estos nuevos agentes pueden resultar interesantes en terapéutica para la prevención de las complicaciones de la hipertensión, como así también como tratamiento preventivo en otras enfermedades cardiovasculares y otras condiciones patológicas.

Introducción

Los receptores activadores del proliferador del peroxisoma (PPAR)⁽¹⁾ son factores nucleares descubiertos por su capacidad de responder a los xenobióticos con proliferación de peroxisomas en el hígado de los roedores. Los mismos están codificados por tres genes distintos, alfa, beta/delta, y gamma. Inicialmente se los asoció con genes reguladores del metabolismo de los lípidos y la glucosa pero, más recientemente, el papel de los PPARs

se ha extendido, ligados también con la regulación del crecimiento y la migración celular⁽²⁾, como asimismo con la inflamación.⁽³⁾ Los PPAR α pueden ser activados por los ácidos grasos, fibratos (como clobibrato o fenofibrato) y por el leucotrieno B4 para inducir transcripción de genes involucrados en la ω - y β -oxidación de los ácidos grasos. Están principalmente expresados en tejidos donde el catabolismo de estos últimos es importante, como el hígado, riñón, corazón y músculos. Poco después del descubrimiento de los PPAR α fueron identificados los PPAR β/δ y PPAR γ ⁽⁴⁾.

Los PPAR β/δ están expresados en numerosos tejidos^(5,6) y su función todavía no ha sido aclarada, no obstante que evidencias recientes sugieren su participación en el metabolismo de los ácidos grasos y los lípidos⁽⁷⁾ especialmente en el corazón⁽⁸⁾. El PPAR γ está altamente expresado en el tejido adiposo, donde controla la diferenciación de los adipocitos y el depósito de lípidos⁽⁹⁾ y modula la acción de la insulina. La estructura de los PPAR incluye un extremo N-terminal que regula la actividad del PPAR, una ligadura con el DNA que lo vincula con el elemento de respuesta del PPAR (PPRE) en la región promotora de genes blanco, una región para un cofactor y un extremo C-terminal con capacidad de unión para los ligandos. La especificidad de los ligandos está determinada por este último⁽¹⁰⁾. Cuando los activadores se unen a los PPAR, se heterodimerizan con receptores X de retinoides (RXR α) y entonces se pueden unir al PPRE de los genes blanco para modular la transcripción del gen⁽¹¹⁾. En el estado inactivo, los PPAR están unidos a proteínas co-represoras. Bajo los efectos de los activadores, los PPARs se disocian de los co-represoras y reclutan co-activadores, incluyendo la proteína de unión del PPAR y el co-activador 1 del receptor esteroide⁽¹²⁾.

El PPAR α es activado por ligandos naturales tales como ácidos grasos y eicosanoides y por ligandos sintéticos, los fibratos hipolipemiantes⁽¹³⁾. Los activadores selectivos de los PPAR γ son los sensibilizadores de la insulina, las tiazolidinedionas o glitazonas como la troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona.

Efectos vasculares de los PPAR

Como tanto los PPAR α y PPAR γ están expresados en el sistema cardiovascular⁽¹⁴⁾, en las células endoteliales^(15,16), el músculo liso vascular (VSMC)⁽¹⁷⁾ y los monocitos/macrófagos^(18,19). Numerosos estudios han intentado dilucidar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales PPAR actúan sobre el aparato circulatorio. Hemos identificado efectos proapoptóticos del ácido docosahexanoico (DHA), ligando del PPAR α en estudios sobre células musculares lisas cultivadas⁽²⁰⁾. Esta acción proapoptótica es mediada por la activación de la proteína quinasa p38⁽²¹⁾. Los ligandos del PPAR α inhiben la producción de interleukina-6 (IL-6) y prostaglandinas, y la expresión de ciclo-oxigenasa-2, como resultado de la represión de la señal de transcripción del PPAR α por el NFkappaB⁽¹⁸⁾. El activador del PPAR α fenofibrato redujo significativamente el interferon- γ plasmático y el factor de necrosis tumoral α (TNF α) en pacientes con hiperlipoproteinemia IIb⁽²²⁾, hecho demostrativo de su actividad anti-inflamatoria. Los activadores del PPAR α también producen inhibición de los genes inducidos por citoquinas, tales como moléculas de adhesión vascular (VCAM)-1 y factor tisular en las células endoteliales⁽²³⁾.

El ratón deficiente en PPAR α presenta respuestas inflamatorias exageradas a la estimulación de los lipopolisacáridos (LPS), y los fibratos son incapaces de afectar la transcripción de IL-6 inducida por LPS en esos ratones⁽²⁴⁾.

Los mecanismos moleculares de la acción anti-inflamatoria de los activadores del PPAR α podrían involucrar un antagonismo de la señal mediada por NFkappaB⁽²³⁻²⁵⁾. En este sentido investigamos el efecto del activador del PPAR α DHA en ratas que recibían una infusión de angiotensina II (Ang II). Demostramos que el activador del PPAR α redujo el estrés oxidativo inducido por AngII y asimismo los mediadores inflamatorios de los vasos sanguíneos⁽²⁶⁾. La presión arterial sistólica (PAS) elevada en las ratas infundidas con Ang II se redujo bajo acción del DHA. En pequeñas arterias mesentéricas estudiadas en un miógrafo presurizado, la relación media/luz se incrementó y la relajación inducida por acetilcolina empeoró en ratas infundidas con Ang II; ambos parámetros fueron normalizados por el DHA. La actividad de la oxidasa del nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADPH), medida por quimioluminiscencia, y la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y VCAM aumentaron significativamente en los vasos de ratas infundidas con Ang II, cambios que fueron anulados por acción de DHA. La activación de PPAR α fue por lo tanto capaz de atenuar el desarrollo de hipertensión arterial, corrigió las anormalidades estructurales y mejoró la disfunción endotelial de las arterias inducidas por Ang II, efectos que estuvieron asociados a una disminución del estrés oxidativo y la inflamación en la pared vascular.

El PPAR γ , como ya se mencionara, está involucrado en la diferenciación de los adipocitos y en la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, se ha demostrado su expresión en el músculo liso vascular^(27,28) y en los monocitos/macrófagos⁽¹⁹⁾. La activación del PPAR γ inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares^(2, 27).

El PPAR γ está sobreexpresado en macrófagos activados, e inhibe la expresión de la sintetasa inducible del

óxido nítrico (iNOS), de la metaloproteínasa de la matriz (MMP)-9 y de los genes del receptor *scavenger* A en respuesta a la 15-desoxi-(delta 12,14)-prostaglandina J2 (15 δ -PGJ2) y de los ligandos sintéticos del PPAR γ . La activación del PPAR γ inhibe la expresión de genes en parte antagonizando las actividades de los factores de transcripción AP-1, STAT y NFkappaB. En los monocitos, los activadores del PPAR γ inhiben la expresión del TNF α , IL-6, IL-1 β ⁽²⁹⁾, iNOS, MMP-9 y del receptor *scavenger* A⁽³⁰⁾. La expresión del PPAR γ ha sido demostrada en placas ateroscleróticas⁽³¹⁾ y en células endoteliales^(15,16) cuya función está alterada en la aterosclerosis, donde el PPAR γ podría desempeñar un papel anti-aterosclerótico. Los activadores del PPAR γ , troglitazona y 15 δ -PGJ2, atenuaron la expresión de VCAM-1 y ICAM-1, inducida por TNF, en las células endoteliales, y la troglitazona redujo la migración de monocitos/macrófagos a las placas ateroscleróticas en el ratón deficiente en apoE⁽³²⁾. No obstante, la 15 δ -PGJ2 puede estimular la síntesis de IL-8 en células endoteliales de una manera independiente de la intervención del PPAR γ ⁽³³⁾. El mecanismo del efecto antiinflamatorio puede depender de interacciones con diferentes vías de señalización. Entre éstas recientemente se demostró la interacción con la proteína incrementadora de ligadura de CCAAT, C/EBP δ y que está presente en tandem en el gen promotor de PPAR γ y sobrerregula la transcripción de citoquinas inflamatorias. La última está autorregulada en forma negativa por PPAR γ en el árbol vascular⁽³⁴⁾. La troglitazona, la pioglitazona, y la 15 δ -PGJ2, ligandos del PPAR γ , inhibieron a nivel transcripcional la expresión de IL-6 en células musculares lisas vasculares. Por lo tanto, C/EBP δ puede resultar autorregulado también negativamente vía la transactivación de PPAR γ , reduciendo así las respuestas inflamatorias. Los PPAR γ pueden también jugar un papel anti-inflamatorio en modelos de hipertensión, como las formas inducidas por Ang II.

Recientemente hemos demostrado que la rosiglitazona y la pioglitazona previenen el desarrollo de hipertensión en las ratas infundidas con Ang II y, asimismo, evitan los cambios estructurales, funcionales y moleculares inducidos por ésta en los vasos sanguíneos por medio de una acción directa sobre la pared vascular, la cual inhibe el crecimiento celular y la inflamación⁽³⁵⁾. En las pequeñas arterias del mesenterio de ratas infundidas con Ang II -estudiadas en un miógrafo presurizado-, la relación media/luz del vaso está incrementada y la relajación inducida por acetilcolina, perturbada. Ambos parámetros fueron normalizados por medio las tiazolidinedionas. En ratas infundidas con Ang II, la síntesis vascular de ADN (medida por medio de la incorporación de ³H-timidina) está incrementada, como también la expresión de proteínas del ciclo celular como la ciclina D1 y cdk4, los receptores de la Ang II tipo 1 (receptores AT₁), moléculas de adhesión como VCAM-1 y la molécula de adhesión celular plaquetaria y endotelial (PECAM), como asimismo la actividad del NFkappaB. Estos cambios fueron abolidos por la pioglitazona o por la rosiglitazona.

Los PPAR también pueden modular *in vitro* la producción vascular de péptidos vasoactivos como la endo-

telina-1 (ET-1). Hemos investigado la interacción - *in vivo* - entre los PPAR y la ET-1 en el modelo de ratas desoxicorticosterona (DOCA)-sal, las cuales sobreexpresan la ET-1 vascular⁽³⁶⁾. El aumento de la presión arterial fue prevenido parcialmente en las ratas hipertensas DOCA-sal por la co-administración de rosiglitazona, (activador del PPAR γ) pero no fenofibrato, (activador del PPAR α). Ambos activadores de los PPAR evitaron el aumento del contenido de preproET-1 ARNm en los vasos mesentéricos de las ratas DOCA-sal.

La rosiglitazona y el fenofibrato previnieron el remodelado hipertrófico en las ratas DOCA-sal pero no afectaron la mecánica vascular. Asimismo, la rosiglitazona, pero no el fenofibrato, previno la disfunción endotelial. Más aún, tanto la rosiglitazona como el fenofibrato previnieron el incremento de anión superóxido vascular que se puede detectar en los animales hipertensos en este modelo. Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) evidencian resistencia a la insulina, que ha sido asociada con la mutación de *cd36*, que codifica una translocasa de ácidos grasos. La disminución de la translocación de ácidos grasos contribuye a la resistencia insulínica⁽³⁷⁾. El *cd36* es uno de los blancos del PPAR γ . Hemos, por lo tanto, postulado que deberían existir cambios en la expresión de los PPAR en los vasos de las SHR que podrían producir disminución de la proliferación y migración celular, de la inflamación y de la fibrosis en este modelo de hipertensión. Sin embargo, cuando se intentó confirmar esta hipótesis, encontramos lo contrario, o sea un aumento y no disminución en la expresión de PPAR α y γ en los vasos y en el cultivo de células musculares lisas de SHR⁽²⁸⁾. Nuestra interpretación es una posible respuesta de retroalimentación a la disminución en la actividad del mutante *cd36* de las SHR.

Efectos cardíacos de los PPAR

Los PPAR α juegan un papel importante en la regulación de energía y metabolismo lipídico y, por lo tanto, en la fisiopatología de la enfermedad cardíaca. Los PPAR α están involucrados en la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, lo que constituye una fuente energética crítica del corazón⁽³⁸⁾. Los PPAR α también modulan la actividad del NFkappaB, VCAM-1, PECAM, ICAM-1 y la expresión de ED-1 (antígeno de macrófagos), e inducen una disminución de los receptores AT₁ y un aumento de los AT₂ de la angiotensina.

El papel desempeñado por los PPAR γ en el corazón no está suficientemente aclarado. Esto se complica por el hecho que la expresión de los PPAR γ en el corazón es muy reducida⁽⁴⁶⁾. Los PPAR γ pueden actuar como inhibidores de la hipertrofia cardíaca. Tanto la troglitazona como el ligando endógeno del PPAR γ 15 δ -PGJ₂ bloquearon la hipertrofia y la expresión del péptido natriurético cerebral en cultivo de cardiomiocitos⁽⁴⁷⁾. Los PPAR γ pueden funcionar como un transductor de la señal antihipertrófica en el corazón. En el ratón deficiente en PPAR γ heterocigota, se observó una exagerada respuesta hipertrófica ante la sobrecarga de presión

inducida por la ligadura aórtica⁽⁴⁸⁾. Por el contrario, la pioglitazona inhibió significativamente la hipertrofia miocárdica tanto en el ratón silvestre como en aquél en el que el gen del PPAR γ ha sido inactivado (PPAR γ -/-), aunque en diferente grado. El aumento en la expresión génica inducido por la Ang II, como también el incremento en el tamaño de los cardiomiocitos, pueden ser atenuados, *in vitro*, por las tiazolidinedionas. Estos resultados sugieren que los PPAR γ ejercen una influencia antihipertrófica. Además, los PPAR γ han mejorado la función diastólica del ventrículo izquierdo y han disminuido la acumulación de colágeno en ratas diabéticas^(49,50). También protegieron el miocardio de la injuria isquémica^(51,52). Sin embargo, recientes comunicaciones han advertido sobre el hecho que las glitazonas activadoras del PPAR γ pueden llevar a, o exacerbar, la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes diabéticos⁽⁵³⁾. Entre las adaptaciones moleculares del corazón hipertrófico existe un aumento en la utilización de la glucosa y una disminución de la oxidación de ácidos grasos. No está aclarado si los PPAR γ tienen efectos reguladores similares sobre el metabolismo de los ácidos grasos como el observado con los PPAR α . Como tanto los PPAR α como los PPAR γ tienen afinidad por todos los ligandos de los PPAR, los PPAR γ podrían jugar un papel en los cardiomiocitos en cierto grado similar a los PPAR α . La señal iniciada por activación de los PPAR γ podría atenuar el remodelado cardíaco por mecanismos no directamente relacionados con el control del metabolismo lipídico y energético, como la inflamación. La inflamación es un mecanismo importante en la progresión del remodelado y la disfunción miocárdica. En los macrófagos, los PPAR γ se vinculan con la regulación de las respuestas inflamatorias por medio del antagonismo de los factores de transcripción NFkappaB y AP-1⁽¹⁹⁾. El NFkappaB es necesario en el período neonatal *in vitro* para la respuesta hipertrófica de los cardiomiocitos de rata⁽⁵⁴⁾. Más aún, recientemente observamos que la pioglitazona tuvo efectos beneficiosos a largo plazo sobre la hipertrofia y la inflamación cardíacas sin afectar la función en ratas espontáneamente hipertensas propensas a los accidentes cerebrovasculares (stroke-prone SHR)⁽⁵⁵⁾. No obstante, todavía está por demostrar si los efectos de los PPAR γ sobre el corazón se ejercen en forma directa sobre los cardiomiocitos (en los que los PPAR γ son muy abundantes), si lo hacen por medio de la infiltración de macrófagos (que expresan PPAR γ) u otro tipo de células sanguíneas circulantes, o son el resultado de acciones endócrinas mediadas indirectamente por otros órganos⁽⁴⁶⁾.

Conclusión

Es evidente que, sobre la base de estudios *in vivo* e *in vitro* con diferentes tipos celulares, los PPAR α y los PPAR γ juegan un papel muy importante en la modulación de las respuestas inflamatorias, fibróticas y de hipertrofia. Sin embargo, nuestro conocimiento de los mecanismos reguladores y de señalización responsables

de los efectos antiinflamatorios de los PPAR, particularmente en el corazón, es todavía limitado. Es necesario profundizar la investigación en esta área. Además, es necesario aclarar la discrepancia entre los efectos beneficiosos de los activadores de los PPAR γ sobre el corazón en modelos experimentales y los estudios clínicos en escaso número de pacientes diabéticos tratados con activadores de PPAR γ en los que se demostró que se podía precipitar episodios de insuficiencia cardíaca. Es probable que en esos pacientes la retención hidrosalina inducida por la acción sensibilizadora de la insulina de los activadores de los PPAR γ desenmascaró una disfunción latente del ventrículo izquierdo, y precipitó la insuficiencia cardíaca no inducida directamente por los activadores de los PPAR γ (56).

Bibliografía

1. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990;347:645-650.
2. Law RE, Hsueh WA. PPAR γ and atherosclerosis: effects on cell growth and movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1891-1895
3. Delerive P, Fruchart C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*. 2001;169:453-459.
4. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*. 1992;68:879-887.
5. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:7355-7359.
6. Braissant O, Fufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology*. 1996;137:354-366.
7. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994; 79: 1147-1156.
8. Gilde AJ, van der Lee KAJM, Willemsen PHM, Chinetti G, van der Leij FR, van der Vusse GJ, Staels B, van Bilsen M. Peroxisome proliferators activated receptor (PPAR) α and PPAR β/δ , but not PPAR γ , modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res*. 2003;92:518-524.
9. Chawla A, Lee CH, Barak Y, He W, Rosenfeld J, Liao D, Han J, Kang H, Evans RM. PPAR δ is a very low-density lipoprotein sensor in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:1268-1273.
10. Tugwood JD, Issemann I, Anderson RG, Bundell KR, McPheat WL, Green S. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J*. 1992;11:433-439.
11. Ijpenberg A, Jeannin E, Wahli W, Desvergne B. Polarity and specific sequence requirements of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)/retinoid X receptor heterodimer binding to DNA. A functional analysis of the malic enzyme gene PPAR response element. *J Biol Chem*. 1997;272:20108-20117.
12. Llopis J, Westin S, Ricote M, Wang Z, Cho CY, Kurokawa R, Mullen TM, Rose DW, Rosenfeld MG, Tsien RY, Glass CK, Wang J. Ligand-dependent interactions of coactivators steroid receptor coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor binding protein with nuclear hormone receptors can be imaged in live cells and are required for transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:4363-4368.
13. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999; 20: 649-688.
14. Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2000;129:823-834.
15. 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.
16. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, Hashimoto N, Togo M, Hara M, Maekawa H, Isoo N, Kimura S, Watanabe T. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR γ on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254:757-763.
17. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, 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.
18. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*. 1998;273:25573-25580.
19. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*. 1998;391:79-82.
20. Diep QN, Intengan HD, Schiffrin EL. Endothelin-1 attenuates ω -3 fatty acid-induced apoptosis by inhibition of caspase 3. *Hypertension*. 2000;35(part 2):287-291.
21. Diep QN, Touyz RM, Schiffrin EL. Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor- α activator, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension*. 2000;36:851-855.
22. Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, Kalina Z, Herman ZS. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36:345-349.
23. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*. 1999;99:3125-3131.

24. 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.
25. Poynter ME, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor- κ B signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 1998;273:32833-32841.
26. 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.
27. Law RE, Goetze S, Xi X-P, Jackson S, Kawano Y, Demer L, Fishbein MC, Meehan WP, Hsueh WA. Expression and Function of PPAR γ in Rat and Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation*. 2000;101:1311-1318.
28. Diep QN, Schiffrin EL. Increased expression of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2001;38:249-254.
29. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391:82-86.
30. Ricote M, Huang JT, Welch JS, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) as a regulator of monocyte/macrophage function. *J Leukoc Biol* 1999;66:733-739.
31. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, Witztum JL, Auwerx J, Palinski W, Glass CK. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:7614-7619.
32. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators. *Circulation*. 2000;101:235-238.
33. Jozkowitz A, Dulak J, Prager M, Nanobashvili J, Nigisch A, Winter B, Weigel G, Huk I. Prostaglandin- I_2 induces synthesis of interleukin-8 by endothelial cells in a PPAR- γ -independent manner. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001;66:165-177.
34. Takata Y, Kitami Y, Yang ZH, Nakamura M, Okura T, Hiwada K. Vascular inflammation is negatively autoregulated by interaction between CCAAT/enhancer-binding protein- δ and peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Circ Res*. 2002;91:427-433.
35. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, Endemann D, Amiri F, Virdis A, Neves MF, Schiffrin EL. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Circulation* 2002;105:2296-2302.
36. Iglarz M, Touyz RM, Amiri F, Lavoie MF, Diep QN, Schiffrin EL. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ activators on vascular remodeling in endothelin-dependent hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:45-51.
37. Aitman TJ, Glazier AM, Wallace CA, Cooper LD, Norsworthy PJ, Wahid FN, Al-Majali KM, Trembling PM, Mann CJ, Shoulders CC, Graf D, St Lezin E, Kurtz TW, Kren V, Pravenec M, Ibrahim A, Abumrad NA, Stanton LW, Scott J. Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nature Genet*. 1999;21:76-83.
38. Brandt JM, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor α . *J Biol Chem* 1998;273:23786-23792.
39. Djouadi F, Brandt JM, Weinheimer CJ, Leone TC, Gonzalez FJ, Kelly DP. The role of the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the control of cardiac lipid metabolism. *Prostaglandins Leukotr Ess Fatty Acids*. 1999;60:339-343.
40. Watanabe K, Fujii H, Takahashi T, Kodama M, Aizawa Y, Ohta Y, Ono T, Hasegawa G, Naito M, Nakajima T, Kamijo Y, Gonzalez FJ, Aoyama T. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor α associated with age-dependent cardiac toxicity. *J Biol Chem* 2000;275:22293-22299.
41. Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor- α during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest*. 2000;105:1723-1730.
42. Takano H, Nagai T, Asakawa M, Toyozaki T, Oka T, Komuro I, Saito T, Masuda Y. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res*. 2000;87:596-602.
43. Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, Irukayama-Tomobe Y, Goto K, Yamaguchi I. Stimulation of peroxisome-proliferator-activated receptor α (PPAR α) attenuates cardiac fibrosis and endothelin-1 production in pressure-overloaded rat hearts. *Clin Sci* 2002;103 (Suppl 1):284S-288S
44. Maruyama S, Kato K, Kodama M, Hirono S, Fuse K, Nakagawa O, Nakazawa M, Miida T, Yamamoto T, Watanabe K, Aizawa Y. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha activator, suppresses experimental autoimmune myocarditis by stimulating the interleukin-10 pathway in rats. *J Atheroscl Thromb*. 2002;9:87-92.
45. Diep QN, Benkirane K, Schiffrin EL. PPAR α activator fenofibrate inhibits myocardial fibrosis and inflammation in angiotensin II-infused rats. *Hypertension*. 2002;40:388 (Abstract).
46. Kelly DP. PPARs of the heart. *Circ Res*. 2003;92:482-484.
47. Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 2001;104:1670-1675.
48. Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H, Kubota N, Saito T, Masuda Y, Kadowaki T, Komuro IF. Peroxisome proliferator-activated receptor γ plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Circulation*. 2002;105:1240-1246.
49. Tsuji T, Mizushige K, Noma T, Murakami K, Ohmori K, Miyatake A, Kohno M. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function and decreases collagen accumulation in pre-diabetic stage of a type II diabetic rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:868-874.
50. Zhu P, Lu L, Xu Y, Schwartz GG. Troglitazone improves recovery of left ventricular function after regional ischemia in pigs. *Circulation*. 2000;101:1165-1171.
51. Sidell RJ, Cole MA, Draper NJ, Desrois M, Buckingham RE, Clarke K. Thiazolidinedione treatment normalizes insulin resistance and ischemic injury in the Zucker fatty rat heart. *Diabetes*. 2002;51:1110-1117.
52. Yue TL, Chen J, Bao W, Narayanan PK, Bril A, Jiang W, Lysko PG, Gu JL, Boyce R, Zimmerman DM, Hart TK, Buckingham RE, Ohlstein EH. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone. *Circulation* 2001;104:2588-2594.
53. Woollerton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *Can Med Assoc J* 2002;166:219.
54. Purcell NH, Tang G, Yu C, Mercurio F, DiDonato JA, Lin A. Activation of NF- κ B is required for hypertrophic growth of primary rat neonatal ventricular cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6668-6673.
55. Diep QN, Benkirane K, Schiffrin EL. Long-term effects of pioglitazone on cardiac hypertrophy, inflammation and fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2002;40:412 (Abstract).
56. Wang C-H, Weisel RD, Liu PP, Fedak PWM, Verma S. Glitazones and heart failure: Critical appraisal for the clinician. *Circulation*. 2003;107:1350-1354.