

Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPAR)

Control nuclear del metabolismo

La regulación del metabolismo de los lípidos y carbohidratos está centralizada a la homeostasis de la energía en muchos organismos multicelulares. Esto involucra el sistema del control el cual es sensible al estímulo como la disponibilidad de alimento, la actividad física, el estrés, la luz y la temperatura. La coordinación de las respuestas a las señales que disparan estos estímulos debe de ocurrir en diferentes niveles para asegurar una energía balanceada bien adaptada, variando de las funciones hipotálamicas del cerebro hasta el control directo de los lípidos y de los carbohidratos en su propia forma.

Otro factor muy importante para la producción de lípidos es la habilidad de algunos metabolitos, como los leucotrienos o las prostaglandinas, de ser secretadas y actuar como potentes mediadores de muchas funciones biológicas que participan en diversas respuestas endógenas y exógenas que producen cambios en el organismo.

La homeostasis de los lípidos depende de "factores" que son capaces de transducir parámetros metabólicos en eventos regulatorios representando los componentes fundamentales del control general del sistema.

Estos **factores** actúan modulando la actividad catalítica tanto de las enzimas individuales por interacciones alostericas, como también la actividad de el citrato y el palmitol-coenzima A (CoA) la cual activa la enzima lipogénica Acetil-CoA carboxilasa. También participan directamente en la transcripción genética de las proteínas involucradas en los niveles de lípidos en las células animales.

La "Determinación y Diferenciación de los Adipositos" (DDA) y el "Elemento-Unión de Proteínas de Esteroles" (EUPE) son factores de diferenciación en las uniones de la membrana intracelular cuya actividad esta regulada por el contenido de ésteres tipo intracelular. En situaciones de falta o disminución de esteroides, la actividad de la porción EUPE se libera por un proceso proteolítico, entra al núcleo de la célula y estimula la transcripción genética participando en tres diferentes formas de acción del metabolismo de los lípidos:

Primero, la biosíntesis de colesterol, incremento de la circulación de ácidos grasos y colesterol y de la biosíntesis de los ácidos grasos, en **segundo** término se involucra una transcripción de los X receptores hepáticos. (LXR_s, NR1H3) y en **tercero** estas uniones se manifiestan como oxidaciones derivadas del colesterol (oxisteroides). Está demostrado que cuando existe una deficiencia de LXRs en ratones, ésta señala una falla en el censor de colesterol dietética en el hígado y una falla en la regulación de la homeostasis de la regulación del colesterol.

Finalmente, otro **factor** y el más importante para lo señalado en este escrito, son los **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPAR)**, los



Las sustancias farmacoquímicas clasificadas como "Fibratos" reducen drásticamente la concentración y la infiltración grasa hepática y promueven la gluconeogénesis al activar a los receptores alfa de los peroxisomas (PPAR) y regular de esta forma la transcripción de un número de genes.

cuales regulan desde el núcleo celular, a través de actividad genética, la actividad lipídica de los receptores y controla una variedad de genes que están involucrados en varios procesos del metabolismo de los lípidos, incluyendo el transporte de ácidos grasos, el ingreso de lípidos a la célula, la unión y activación intracelular, así como en el catabolismo (β -oxidación y ω -oxidación) o almacenamiento de éstos.

PPAR:

Los Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPAR) son receptores nucleares ácido graso activados que juegan un papel determinante en la transcripción de la regulación de los

genes involucrados en los lípidos celulares y en el metabolismo de la energía. Se ha realizado un gran progreso sobre la biología de los **PPAR**, los cuales señalan nuevos mecanismos de regulación del metabolismo, la inflamación y las funciones de los lípidos.

Interacción de los PPAR α , los Fibratos y sustancias ligantes, el metabolismo lípido y la inflamación.

Los factores de Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPAR) son una subfamilia de los receptores nucleares, de los cuales se encuentran tres isotipos; los PPAR α , PPAR β y el PPAR γ , los cuales controlan una gran variedad de funciones celulares como los lípidos y el metabolismo lipoproteico, la oxidación de los ácidos grasos, el metabolismo de la glucosa, la adipogénesis y la diferenciación celular.

También los **PPARs** controlan la inflamación vascular asociada con la aterogénesis.

Los Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales *alfa*, denominado **PPAR α** son los más importantes y están involucrados en el control de la utilización celular de los lípidos, el **PPAR gama** (PPAR γ) son un componente necesario para la diferenciación de los adipositos y la función del **PPAR beta** (PPAR β) no es conocida aún.

Actualmente se conoce que los genes en donde actúa el PPAR α están involucrados en células de oxidación de ácidos grasos y el metabolismo de lípidos, de aquí su importancia en el control de lípidos.

Distribución tisular y enlaces del PPAR α

El PPAR α se produce principalmente en tejidos que tienen altos rangos de β oxidación como el hígado, corazón, riñones y el músculo, pero también en varios procesos y funciones inmunológicas



y en células con pared tipo vascular, como los monocitos-macrófagos y macrófagos celulares, linfocitos, células endoteliales y en células de músculo liso. También se encuentran los PPAR α en las placas ateroscleróticas.

Los PPAR α pueden ser activados por una gran variedad de compuestos que ocurren en forma natural. Estos se unen a los ácidos grasos y a los compuestos derivados de éstos, como los eicosanoides derivados del ácido araquidónico a través del metabolismo de la lipooxigenasa, entre los cuales se encuentran los leucotrienos B₄ (LTB₄) y el ácido 8-S-hidroxi-eicosatetraenoico (8-S-HETE), los mediadores de la inflamación como el ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE) que se produce vía el mecanismo de 12/15 lipooxigenasa o derivado de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. (oxLDL)

Finalmente, también las sustancias denominadas Fibratos, y ligantes, utilizadas en el tratamiento de dislipidemias, son uniones sintéticas de los PPAR α .

Mecanismo de acción molecular del PPAR α

El PPAR α es un factor de transcripción que una vez activado heterodimeriza con el receptor de X retinoico y regula la transcripción genética uniéndose a los elementos de respuesta de los PPAR localizados en las regiones de los genes. Sin embargo el PPAR α puede también reprimir la expresión en un DNA independientemente unido lo que produce una interferencia con diversos caminos metabólicos, como el Activador Proteico-1 (AP-1), con el Factor Nuclear Kappa B (NF κ B) y otros.

El PPAR α y la regulación del metabolismo lípido

Altos niveles de triglicéridos, elevación del colesterol de baja densidad y disminución del colesterol de alta densidad son factores encontrados en las vacas con problemas de hígado graso o desórdenes metabólicos hepáticos así como pueden ser también alterados por afectaciones en el metabolismo de la glucosa.

El PPAR α incrementa la entrada de los ácidos grasos (FA) a los hepatocitos y favorece su activación, transporte celular y el catabolismo vía el ciclo de la oxidación β , por lo que disminuye la concentración de ácidos grasos y la producción de triglicéridos. El PPAR α también incrementa la síntesis de cuerpos cetónicos y la eliminación de triglicéridos al modular la expresión de los genes implicados en la lipólisis de los triglicéridos. Además el PPAR α influye en la producción de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en el hepatocito al regular la apolipoproteína A-I y A-II. El PPAR α controla el transporte reversible de colesterol al incrementar el flujo de colesterol de los macrófagos. El efecto neto sobre la síntesis de los ácidos biliares no está todavía muy bien definido pero está demostrado que el PPAR α actúa evitando la absorción del colesterol a nivel intestinal.

El PPAR α y la inflamación vascular

Se ha demostrado que cuando existe una deficiencia de PPAR α se prolonga la inflamación inducida por leucotrieno B₄ (LTB₄) en ratones.

Esto demuestra que el PPAR α interfiere con los diferentes mecanismos de respuesta inflamatoria modulada por citoquinas, receptores de citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, adhesión molecular y proteínas de fase aguda. No está demostrado actualmente pero se puede inferir, debido al efecto en la liberación de PPAR α , producido por el Hepagen, el que este producto puede ser de ayuda en los procesos inflamatorios como mastitis, cólicos intestinales, laminitis, etc., es necesario el realizar más estudios clínicos para demostrar su eficacia en los procesos inflamatorios en glándula mamaria ya que actualmente este efecto se ha demostrado a nivel hepático y vascular.

Al inhibir estos caminos inflamatorios, el PPAR α puede reprimir la expresión inflamatoria de los mediadores, por ejemplo, el PPAR α inhibe la expresión de la citoquina sobre la adhesión celular de la molécula-1 (VCAM-1) y de la trombina inducida por la endotelina-1 en células endoteliales. También, en la aorta del humano, el PPAR α activado por los Fibratos previene la secreción de Interleucina-1 derivada de la Interleucina-6 y de la producción de 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ al inhibir la expresión del gen de la producción de la interleucina-6 y el COX-2.

Mas aún, en el caso de los T- linfocitos, el PPAR α disminuye la secreción de interleucina-2 y de TNF α . En conclusión, el PPAR α interfiere con diferentes pasos de la respuesta inflamatoria al modular la expresión genética de las citoquinas, los receptores de las citoquinas, las moléculas de adhesión y las proteínas de fase aguda.



PPAR α y el control de la respuesta inflamatoria.

El PPAR α interviene en la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y disminuye la expresión de los mediadores de la inflamación y/o de las citoquinas directamente en la pared vascular, provocando un efecto general en el sistema y en la inflamación local.

Utilización clínica del ligante de los receptores de PPAR α , formulado con fenoxil-2-metil-2-propiónico sódico (HEPAGEN) en veterinaria.

Hepagen es el único ligante de los receptores de PPAR α , que contiene fenoxil-2-metil-2-propiónico sódico (Acido propiónico sódico) en su formulación y que estimula a los receptores de PPAR α , el cual es comercializado en medicina veterinaria en México, y su uso terapéutico esta indicado para el tratamiento del hígado graso, hepatitis subclínica, intoxicaciones hepáticas, intoxicaciones amoniacaes, y estrés oxidativo en bovinos, ovinos, equinos y caninos..

Hígado graso: es la acumulación de grasa en el hígado como triglicéridos que es común en más del 50% de las vacas en alta producción. Esta enfermedad metabólica produce disminución del consumo alimenticio, disminución de la inmunidad y formación de cuerpos cetónicos. Estos últimos elementos que se forman a partir de los acidos grasos conducen a cetosis subclínicas o clínicas.

Intoxicación amoniaca: El amoniaco en sangre se duplica cuando se incrementa la concentración de triglicéridos en el hígado durante el pre-parto, ya que se reduce la capacidad ureogenica. Altos niveles de amoniaco se convierten en tóxicos y afecta al organismo intermedio, disminuye la capacidad del hígado para sintetizar glucosa, reduce la producción de leche y es tóxico para embriones y óvulos.

Estrés oxidativo: Es el resultado de sobrepasar los mecanismos antioxidantes del organismo. Los radicales libres que son productos intermedios del metabolismo oxidativo y son continuamente producidos por las células y neutralizados por los mecanismos antioxidantes, los cuales causan notable daño a las células y tejidos. La función mitocondrial, la respuesta inmune, la circulación, la actividad enzimática y el DNA se ven perjudicados.

El estrés oxidativo hace su aparición cuando los mecanismos antioxidantes son superados y esto ocurre en vacas lecheras de alta producción durante el periodo de transición. Además existe una alta relación entre el estrés oxidativo y el tratamiento y recuperación de enfermedades metabólicas.

Mecanismo de acción del fenoxil-2-metil-2-propiónico sódico

Existen estudios realizados en ratones y en humanos que implican diversos mecanismos mayores que regulan la modulación fenotípica de la lipoproteína con el uso de los ligandos de PPAR.

Hepagen es el nombre comercial del producto que contiene ácido propiónico sódico el cual pertenece a la clasificación de sustancias denominadas ligandos de los PPAR, los cuales pertenecen a una

clase de receptores intracelulares que modulan el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y la diferenciación del tejido adiposo. La activación del PPAR α en particular, provoca una transcripción del número de genes en el DNA que facilita el metabolismo lipídico, reduce la infiltración grasa hepática y combate el hígado graso reduciendo el daño causado por excesiva movilización de ácidos grasos. Hepagen es novedoso en el tratamiento de desórdenes metabólicos en ganado lechero, los cuales repercuten en todo el metabolismo en general incluyendo producción de leche, reproducción, producción, etc.

Hepagen actúa al:

1. Inducir la lipólisis lipoproteica. El incremento en la lipólisis puede ser un reflejo en la actividad de los cambios intrínsecos de la lipoproteína lipasa.
2. Inducir el incremento de los ácidos grasos hepáticos y la reducción de la producción de triglicéridos hepáticos.
3. Incrementar la remoción de las partículas de colesterol de baja densidad (LDL). El tratamiento con Hepagen resulta en la formación de LDL con alta afinidad por los receptores de LDL, los cuales se catabolizan más rápido disminuyendo en esta forma el total en plasma.
4. Ayudar a la reducción de lípidos neutros (ésteres de colesterol y triglicéridos) y al intercambio entre LDL y el HDL el cual es el resultado del decremento en plasma de los niveles de triglicéridos.
5. Incrementar la producción de colesterol de alta densidad (HDL) y la estimulación del transporte reversible de colesterol. Esto se lo-

Hepagen actúa a nivel de la expresión genética, a través de la activación intracelular de los receptores PPAR.



gra incrementando la producción de Apo A-I y Apo A-II en el hígado lo que contribuye al incremento en plasma de las concentraciones de HDL y a incrementar el transporte reversible de colesterol.

6. Incrementar la producción de bilis y la excreción de colesterol por esta vía.
7. Incrementar la excreción de bilis lo que ayuda a una mejor digestión y asimilación de nutrientes.
8. Potencializa los niveles de insulina, lo que mantiene los niveles de azúcar sanguíneos.

Indicaciones y usos clínicos del ligante de los receptores PPAR α en los desórdenes lipoproteicos

I.- Hipertrigliceremia primaria

El ligante y los fibratos, son la primera elección de sustancias para el tratamiento de las hipertrigliceremias primarias. En estos animales, el ligante disminuye los niveles de plasma de los triglicéridos (TRL's), también disminuye en una fuerte medida los niveles de colesterol total, y en la medida de que los niveles de Colesterol de alta densidad (HDL-C) se incrementan, se disminuyen los niveles de colesterol de muy baja densidad (VLDL).

La disminución de los TRL's y el colesterol total se debe a la disminución del VLDL, lo cual está acompañado de cambios en la composición del VLDL. El ligante reduce predominantemente las concentraciones de las sub-fracciones de cadena larga del VLDL, y además atenúa la repuesta lípida en los animales hipertriglicémicos.

La composición lípida del colesterol de baja densidad (LDL) se normaliza en animales hipertriglicémicos, que generalmente tienen bajos niveles de éste y una anormal composición de lípidos. El contenido de colesterol LDL se incrementa en todas las subclases de LDL, resultando en una gran concentración de partículas menos densas de LDL. Estos cambios conllevan a un incremento en la interacción de las partículas de LDL con los LDL receptores, con la consecuente mejoría en la eliminación del LDL.

Los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C), los cuales se encuentran bajos en animales con hipertrigliceremia, se incrementan después del tratamiento con el ligante. Al disminuir los TRL's en



los animales tratados se logra la reducción del ester colesteril neto al transferirse de HDL a TRL's, los cuales en asociación con la actividad de la lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT) intacta se produce un incremento del ester colesteril y un decremento en el contenido de los triglicéridos de los HDL.

La mejora en la lipólisis de los TRL's, mediados por los LPL y el incremento en la síntesis de los apoA-I y apoA-II contribuyen al incremento en los niveles de HDL al promover la formación de precursores de HDL en animales tratados.

II.- Hiperlipidemia combinada.

El ligante y los fibratos disminuyen la concentración plasmática de colesterol, de VLDL-C y de TRC's, e incrementan el HDL-C en hiperlipidemias combinadas.

La reducción en el colesterol total se debe a la disminución en el colesterol de baja densidad y la reducción en los triglicéridos esta asociada a la normalización de las subespecies del LDL cuando existen desordenes lípidos. El ácido propiónico sódico, reduce los niveles de LDL denso y del contenido de LDL-triglicéridos.

III.- Hipercolesterolemia primaria

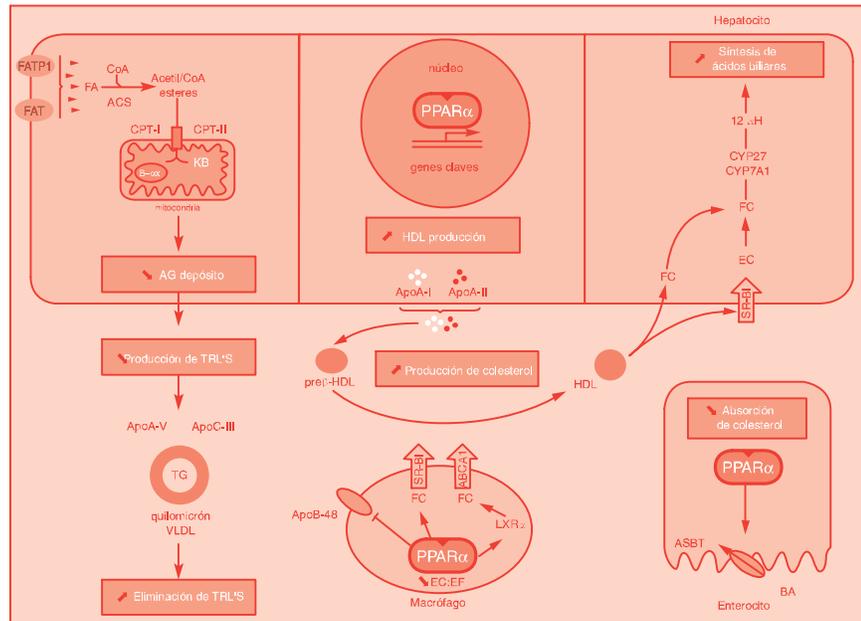
Aunque los Fibratos no están considerados como de uso primario en hipercolesterolemias, la nueva generación de ligantes de PPAR, como el ácido propiónico sódico, reducen en forma muy eficiente el colesterol plasmático y el LDL-C, e incrementan las concentraciones de HDL-C.

Sin embargo, se debe de aclarar que en algunos casos se puede observar una repuesta heterogenea y en algunos casos hasta paradójica incrementando el LDL, pero es muy rara y de muy baja presentación.

La reducción del colesterol total se deriva por la disminución del LDL-C ya que el ligante reduce al LDL denso pero no la fracción LDL ligera la cual es menos susceptible a la oxidación.

PPAR α y el control del metabolismo de los lípidos.

El PPAR α incrementa la entrada de ácidos grasos (AG) en el hepatocito y favorece su activación, su transporte celular y su catabolismo vía ciclo oxidación β por lo que disminuye el almacén de AG y la producción de triglicéridos (TRL'S). El PPAR α también incrementa la síntesis de los cuerpos cetónicos (KB) y la disminución de TRL'S al modular la expresión de genes implicados en la lipólisis de triglicéridos. Adicionalmente, la influencia de PPAR α el transporte reversible de colesterol al incrementar el flujo



de salida de colesterol de los macrófagos. El efecto neto sobre la síntesis de ácidos biliares (AB) por el hígado es menos claro. Finalmente, el PPAR α actúa en la absorción del colesterol en el intestino.

IV.- Síndrome de Hígado graso en bovinos:

El término de hígado graso es utilizado para describir los hígados que contienen lípidos más visibles de lo que uno espera ver en este órgano, en especial en los hepatocitos. Se incluye los fenómenos fisiológicos como es la excesiva acumulación de grasa en el hígado de las vacas lecheras, producto de la gran movilización de grasa de los depósitos del organismo al hígado.



A. Etiología

Es la infiltración de grasa en el hígado, producto de la gran movilización de grasa de los depósitos del organismo debido a las grandes demandas energéticas de la lactación. Prácticamente todas las vacas muestran algo de acumulación de grasa en el hígado a las 1 - 4 semanas post parto, que es el momento en el que están en mayor déficit de energía. El problema ocurre cuando las cantidades excesivas de grasa ósea (la grasa microscópica de mayor del 40%) infiltran al hígado, interrumpiendo muchas funciones metabólicas claves; como son la gluconeogénesis y la detoxificación del amoníaco, vía síntesis de la urea.

El colesterol y los ésteres de colesterol son lípidos importantes en la dieta y provienen de las grasas y fosfolípidos de las plantas.

El colesterol es el esteroide más abundante en los tejidos animales, tanto libre como esterificado. Es un derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno que posee el -OH del C₃ en posición beta y una doble ligadura entre el C₅₋₆.

Se presenta como un sólido de color blanco, insoluble en agua, muy soluble en cloroformo y benceno.

BIOSÍNTESIS

El acetil-CoA sirve como único precursor para la biosíntesis del colesterol. Aunque el hígado es el lugar principal de la síntesis del colesterol, se sabe que otros muchos tejidos sintetizan este esteroide, por ejemplo: intestino, piel, corteza adrenal, pared arterial y otros.

La biosíntesis está regulada en parte por el aporte de colesterol. Niveles dietéticos altos de colesterol o la presencia de precursores del mismo, dan lugar a una depresión de su síntesis hepática.

Los factores que causan disminución en los niveles de colesterol sirven para estímulo de la biosíntesis. En la regulación del nivel de colesterol tienen importancia las hormonas tiroideas ya que afectan a todos los aspectos del metabolismo de los lípidos, su efecto más acentuado es en la lipólisis. Uno de los efectos particulares de las hormonas tiroideas es la tendencia a disminuir el colesterol del plasma. Esto incluye dos efectos: por un lado hay un aumento en la absorción celular de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con las moléculas de colesterol relacionadas y por otro una tendencia para

incrementar la degradación del colesterol y las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Es usual que estos efectos sobre el metabolismo de los lípidos se observen en situaciones fisiopatológicas relacionadas con una hipersecreción de hormonas tiroideas o en estado de deficiencia tiroidea, en los cuales la hipercolesterolemia es una de las características de la misma.

HEPAGEN®

TRANSPORTE DE LÍPIDOS SANGUÍNEOS

La totalidad de los lípidos en plasma se encuentran asociados con proteínas formando complejos lipoproteicos que aseguran su transporte.

Existen diferentes tipos de lipoproteínas que difieren entre sí tanto en composición lipídica como proteica. De acuerdo a su densidad se distinguen cuatro tipos de lipoproteínas:

HEPAGEN®

Quilomicrón
Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)
Lipoproteína de baja densidad (LDL)
Lipoproteína de alta densidad (HDL)

HEPAGEN®

Refiriéndonos al colesterol, éste se halla principalmente formando la LDL junto a la apoproteína B-100 y la HDL con las proteínas Apo-A (I II), Apo-C, Apo-D y Apo-E. Ambas lipoproteínas están involucradas en el transporte de lípidos endógenos.

El colesterol procedente de las lipoproteínas captadas y degradadas por los hepatocitos es utilizado para la síntesis de ácidos biliares y secretado por la bilis hacia el intestino.

HEPAGEN®

CATABOLISMO

La desaparición del colesterol incluye:

HEPAGEN®

Excreción como esteroides en la bilis y conversión en ácidos biliares.

El principal destino del colesterol es su degradación para formar ácidos biliares y sus derivados, las sales biliares

Colesterol → Ácido Cólico (principal ácido biliar)

La adición de una molécula de acil-CoA trae consigo la formación de colil-CoA, molécula intermedia en la síntesis de las dos sales biliares mayoritarias, el ácido taurocólico y el ácido glicólico.

HEPAGEN®

Producción de hormonas esteroideas:

Tres clases principales

HEPAGEN®

Progestágenos
Corticoesteroides (GCC-MCC)
Hormonas sexuales

La pregnonolona es la primera hormona esteroidea derivada del colesterol y su síntesis es estimulada por la ACTH. A partir de ésta se obtiene progesterona, la cual a su vez le da origen a los corticoesteroides y a las hormonas sexuales.

Como precursor de la vitamina D₃ por acción de la luz solar sobre D⁵⁻⁷ colesterol en la piel. Y en ciertos depósitos patológicos como cálculos de colesterol en canalículos biliares y placas que contienen colesterol en arterias.



B. Epidemiología

El hígado graso se produce después del parto en vacas gordas y de alta producción, esto debido al déficit de energía, para lo cual la vaca moviliza sus depósitos de grasa corporal para mantener la producción lechera.

También el bajo consumo de alimento durante las dos últimas semanas antes del parto, induce a la presentación temprana del síndrome; aproximadamente de 4 a 12 días post parto y se inicia con los síntomas de cetosis.

El balance de energía negativo se da porque el consumo de los alimentos no supera los requerimientos de energía necesarios para la alta producción lechera, mientras que el pico de producción lechera se da 6 - 8 semanas post parto; el mayor consumo se da a 10 - 12 semanas post parto.

C. Patogenia

En el síndrome de las vacas gordas al inicio de la lactación con deficiencias nutricionales en los últimos meses al parto ocurren las remociones de grasa que se inician antes del parto debido a los cambios hormonales, que se preparan para el parto, y luego se amplifica después del parto. Ocurre la gran demanda de energía y que obliga a la vaca a depender de su almacenamiento corporal de energía. Las grasas movilizadas como son los ácidos grasos; que se transportan al hígado, donde se incorpora fácilmente en los triglicéridos.

Estos se acumulan porque la tasa de síntesis es más rápida que su secreción del hígado en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por alguna razón el hígado de los rumiantes no metaboliza las lipoproteínas de muy baja densidad eficientemente, tal vez debido a que su digestión es continua, y la enzima lipoproteína - lipasa actúa en las paredes de los capilares para el transporte de los quilomicrones y VLDL hacia el tejido adiposo. La insulina aumenta la actividad de la lipoproteína - lipasa, lo que concuerda con su función de fomentar el almacenamiento de energía.

HEPAGEN®



Corte Histológico: de un Hígado graso, se observa cambio en la estructura epitelial, hay presencia de quiste de grasa (se acumula en glóbulos pequeños en el citoplasma y muestra poca tendencia a fusionarse) o lipogranulomas, aumento de tamaño de los hepatocitos, hay compresión de los sinusoides hepáticos, el núcleo está desplazado y algunos casos distorsionados; en el puntero muestra acumulación de ceroides. Cuando las células mesenquimales sólo tienen una capacidad limitada para una digestión lisosómica completa de triglicéridos neutros; el resultado es una lipoperoxidación progresiva y desintegración de los ácidos grasos menores saturados, seguido por la polimerización de los residuos reactivos estos son compuestos variables y complejos llamados acumulación de ceroides.

En consecuencia; hay daño celular agudo se produce toxinas y la anoxia aguda, siendo su curso hacia la restitución o hacia la muerte de la célula, se produce la hipoxia de los hepatocitos por la acumulación de los lípidos; provocando anemia y la perfusión sinusoidal reducida en la congestión venosa pasiva. También la acumulación de lípidos en el hepatocito interfiere con la síntesis de

lipoproteínas y su transporte así como con la oxidación de los ácidos grasos. Provocando alteraciones en la estructura y función hepática, lo que causa una hipoglucemia y acetonemia.

Ocurre también una compresión de las sinusoides hepáticas, y disminución del volumen del retículo endoplásmico rugoso y una lesión mitocondrial evidente; estos cambios se reflejan en un descenso de los niveles de albúmina y un aumento de la actividad de las enzimas hepatoespecíficas en sangre.

En casos muy graves hay pérdida de peso y de tejido subcutáneo adiposo considerable. La acumulación de triglicéridos en el citoplasma se acompaña de alteraciones en la estructura y función hepática, lo que produce una hipoglucemia y acetonemia que se manifiestan con anorexia y depresión y pueden aparecer también signos nerviosos, hipoglucemia, cuerpos cetónicos, sustancias oxigenadas, encefalopatías hepáticas; y la funcionalidad hepática está muy disminuida, sin responder a la terapia con visible debilidad, dolor, posición de cúbito y presentando altas posibilidades de morir.

EL COLESTEROL Y SU RELACIÓN CON PATOLOGÍAS DE LA PRODUCCIÓN EN BOVINOS DE LECHE

En la producción lechera es fundamental cubrir las demandas energéticas para el mantenimiento y la producción. Debido a la fisiología especial que presentan los rumiantes, donde aproximadamente un **90% de la glucosa es producida por el hígado**, la existencia de un déficit energético en la ración puede ser compensada movilizandando las reservas energéticas almacenadas en el tejido lipídico.

Cabe señalar entonces la importancia que tienen:

- El nivel energético de la ración
- La actividad metabólica del hígado.

La puesta a disposición durante la fase de «vaca seca» de una ración fuertemente energética, es la condición necesaria y suficiente para la adquisición de un estado de esteatosis generalizado de numerosos tejidos (músculos) y órganos (hígado y riñones). Después del parto de un animal con alto potencial genético lechero, el rápido desequilibrio entre la energía disponible de origen alimentario y la energía exigible para la producción de leche, obliga a la movilización de las reservas lipídicas periféricas (lipomovilización). Se trata de una medida proteccionista impuesta por factores genéticos, ligados al carácter lechero, que refuerza la esteatosis anabólica preparto extrahepática. A continuación va seguido de una intensa lipólisis producida a partir de las grasas de reserva, liberando glicerol y ácidos grasos libres, precursores de triglicéridos en el hígado; esta lipólisis inhibe el centro de la alimentación determinando un síndrome de anorexia. Estos dos últimos síndromes se pueden deber además a la liberación de estrógenos en la cercanía del parto, insuficientemente metabolizados en hígado.

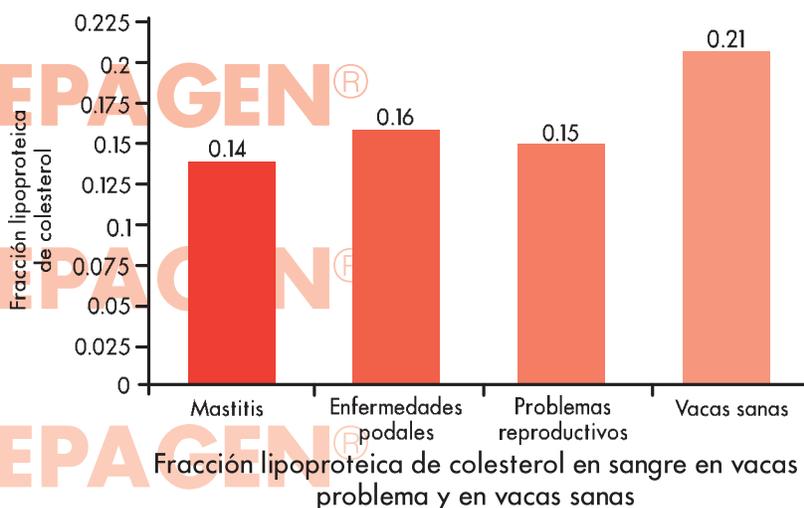
Las anomalías del racionamiento energético, antes y después del parto, son suficientes para desencadenar ciertos aspectos de los trastornos genitales, mamarios, digestivos, locomotores y otros.

Los animales que cursan con un déficit energético presentan una elevada concentración de lípidos en sangre y en leche; esto es uno de los síntomas más destacados del déficit de energía que padecen las vacas lecheras en los comienzos de la lactancia e indica la movilización lipídica compensatoria que se produce.

Los lípidos que se movilizan se acumulan en el hígado y llevan a una alta proporción de animales que padecen el síndrome de hígado graso, lo que influye en forma negativa en la salud del animal.

Debido a que en el transporte de los lípidos movilizados juegan un rol importante las lipoproteínas

y sus contenidos lipídicos, la Universidad de Zagreb realizó un estudio para determinar los cambios en el contenido de colesterol en los complejos lipoproteicos en la sangre en vacas en lactación temprana que experimentan un déficit energético debido a un manejo nutricional deficiente. Este estudio se basó en la investigación de la relación existente entre la concentración de grasa en leche y el colesterol plasmático en la incidencia de ciertas enfermedades de la producción.



Los resultados del estudio indican que vacas con patologías como nefritis, afecciones podales y problemas reproductivos presentan un porcentaje de grasa en leche superior al de vacas sanas

Paradójicamente, también se observó que la concentración de colesterol en sangre es menor en vacas con las patologías nombradas que en vacas sanas.

Esto se debe a que los animales que presentaron una baja concentración de colesterol en plasma, presentaron una acumulación grasa en hígado de leve a severa, presentando una elevada concentración de colesterol y triglicéridos en el hepatocito, pero no en plasma, en las etapas iniciales de la enfermedad.

Se puede asumir que la síntesis de lipoproteínas está limitada por la cantidad de apoproteínas disponibles y en el síndrome de hígado graso se registra una marcada disminución del retículo endoplásmico en el hepatocito lo que significa una reducción en la síntesis y secreción de lipoproteínas. Sintetizando lo anterior citado, se puede mencionar que los bajos niveles de la fracción lipoproteica de colesterol en suero que presentan las vacas con problemas de

reproducción y de producción, puede ser consecuencia de un mayor grado de acumulación lipídica en el hígado. A la inversa, vacas sin problemas de salud y expuestas a las mismas condiciones nutricionales presentan una mayor concentración de la fracción lipoproteica de colesterol en sangre y un menor porcentaje de grasa en leche, esto puede ser una consecuencia de una mejor habilidad individual para producir apoproteínas.

Otro estudio realizado en la Universidad de Michigan, Estados Unidos de Norteamérica, para

determinar la relación de los ácidos grasos no esterificados, la concentración de colesterol y las prácticas de manejo, con la ocurrencia de metritis, mastitis y retención de placenta en vacas Holstein, demostró lo siguiente:

1. Los eventos metabólicos asociados con la insuficiencia energética (movilización grasa aumentada y metabolismo lipoproteico), están relacionados con un riesgo aumentado de producir metritis y retención de placenta.
2. Un consumo óptimo de energía durante las últimas semanas del período seco, reduciría el riesgo de enfermedades al parto.
3. Las altas concentraciones séricas de colesterol y ácidos grasos no esterificados, son indicadores potenciales de riesgo de enfermedad en vacas lecheras.

La concentración de colesterol y de triglicéridos, fueron utilizados como indicadores metabólicos. Los últimos sirven como estimadores del balance energético, porque representan la forma en que la energía se moviliza desde los adipositos. El colesterol es un componente de las lipoproteínas séricas y su concentración en suero es un indicador de la concentración de las mismas.

Los mecanismos de asociación entre los eventos metabólicos y las enfermedades uterinas no están completamente aclarados, pero podrían estar mediados por las células inmunitarias. La función de los leucocitos, especialmente los neutrófilos, disminuye en el periparto y la misma podría estar suprimida en aquellas vacas que desarrollan metritis y/o retención de placenta.

Los cambios en la función leucocitaria durante el periparto probablemente se encuentran relacionados con los cambios metabólicos asociados al mismo, como los cambios en la concentración sérica de los ácidos grasos no esterificados y el colesterol. Estos cambios están asociados, directa o indirectamente, con la reducción de la función leucocitaria durante el periparto, esto podría explicar la asociación entre los metabolitos séricos y el riesgo de enfermedad uterina.



ALGUNOS DATOS DE LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE EL COLESTEROL Y LA DIETA

En un estudio realizado por Lammoglia, M.A. y col., se alimentaron 37 vacas con dietas de diferente concentración de ácidos grasos, una de ellas con 3.7% (baja concentración grasa), la segunda con 5.2% (mediana concentración grasa) y otra con 6.5% (alta concentración grasa). El colesterol medido postparto fue alto en aquellas vacas que recibieron la dieta con alta concentración de grasas respecto de las que recibieron las otras dos dietas.

En conclusión, la grasa de la dieta puede influir sobre la concentración de colesterol y a través de éste, sobre las hormonas esteroideas antes del parto. Además influiría sobre el peso del ternero al nacimiento y la población folicular postparto.

Un estudio similar fue realizado en la Universidad de Nebraska, llegando a las mismas conclusiones. Con respecto a la suplementación grasa en la dieta, la adición de la misma aumenta la energía, puede reducir el balance energético negativo y tiene un efecto positivo sobre la actividad reproductiva.

LA RESPUESTA POSITIVA INCLUYE

- Mayor concentración plasmática de progesterona
- Mayor tamaño del folículo ovulatorio
- Mayor número de folículos ováricos
- Control sobre la regresión del cuerpo lúteo
- Mejora los índices de concepción y preñez.

Se requiere progesterona para el establecimiento y mantenimiento de la preñez y el cuerpo lúteo es su principal fuente. El colesterol plasmático, precursor de la síntesis de progesterona, aumenta durante la lactación temprana cuando se suplementa con grasa, pudiendo ser suficiente para asegurar la concepción.

EL COLESTEROL RELACIONADO CON ALGUNOS ASPECTOS DE LA REPRODUCCIÓN

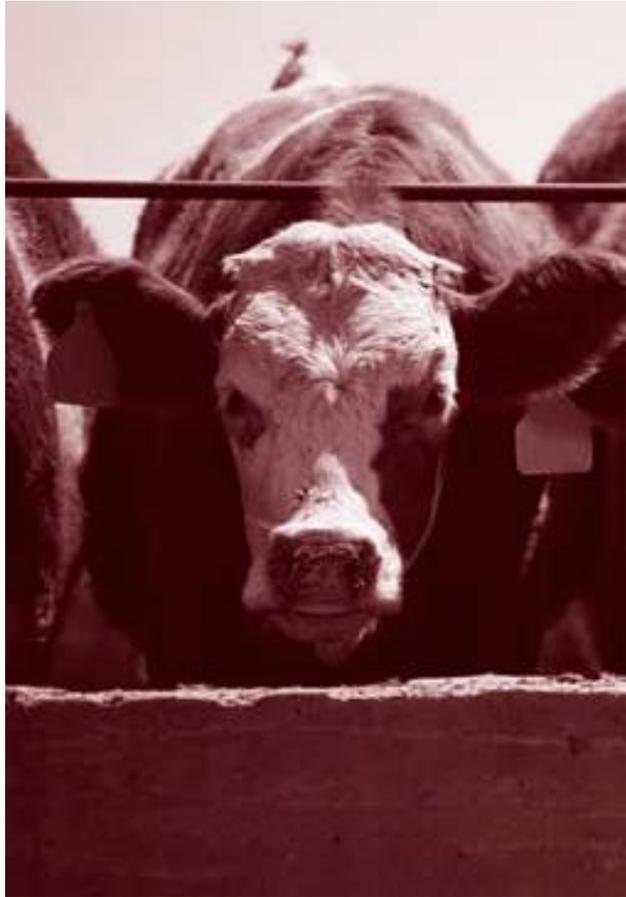
- El colesterol y los fosfolípidos afectan la estabilidad de membrana y tienen influencia en la capacidad fertilizante de los espermatozoides.
- El colesterol afecta la fertilidad porque al incorporarse a la membrana del espermatozoide aumenta su estabilidad, lo contrario ocurre con los fosfolípidos que al incorporarse a la membrana la desestabilizan.
- Una disminución en la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana plasmática del espermatozoide facilitarían su capacitación y la reacción acrosómica.
- Los fluidos en el oviducto proveen un microambiente para los gametos previo a la fertilización. Los componentes moleculares de este fluido son cruciales en la preparación del espermatozoide para la fertilización.

La Universidad del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de Norteamérica, realizó un estudio para determinar la concentración de colesterol y fosfolípidos en el fluido del oviducto de hembras bovinas durante el ciclo estral.

Los resultados del estudio demostraron una diferencia regional (istmo y ampolla tubárica) y cíclica en el fluido del oviducto. En el istmo el fluido presentó una alta concentración de colesterol y una baja concentración de fosfolípidos, en la ampolla la concentración de colesterol fue baja y la de

fosfolípidos alta, obteniéndose una relación colesterol/fosfolípidos mayor en el istmo que en la ampolla. **La relación colesterol/fosfolípidos en el oviducto sería uno de los factores más importantes que determina la estabilidad de la membrana espermática.**

En resumen, la mayor relación colesterol/fosfolípidos en el fluido del istmo estabilizaría la membrana plasmática del espermatozoide inhibiendo la reacción acrosómica; esto apoyaría el concepto de que el istmo funciona como un sitio de reserva de espermatozoides. La menor relación colesterol/fosfolípidos hallada en el fluido ampular desestabilizaría la membrana del espermatozoide promoviendo su capacitación y reacción acrosómica en el momento y lugar adecuado del ciclo estral para una fertilización exitosa.



D. Signos Clínicos

El dolor abdominal agudo, con la postración del animal y la falta de recuperación del animal posterior al tratamiento con borogluconato de calcio, (250 a 500 ml, solución al 25%), puede ser signo de estar frente a un caso de hígado graso. Este problema suele presentarse en forma aguda y violenta provocando la muerte del animal en forma rápida. A la necropsia se observa el hígado anaranjado o amarillo azafrán.

Algunos casos se presentan con trastornos nerviosos, prevaleciendo la furia, se han visto vacas que muerden todo lo que encuentran (Pica), otros dan vueltas en círculos y actitudes diversas. Cuando el grado de infiltración grasa es considerable, la vaca decae en su condición corporal, al no comer se acentúan el problema y en pocos días puede tener hasta los ojos hundidos por falta de consumo de agua debida a la severa depresión, mirada fija, elevación de la cabeza o temblores musculares en cabeza y el cuello.

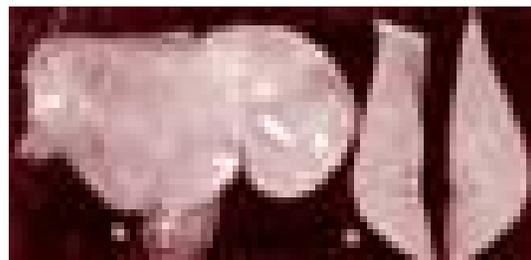
E. Diagnóstico Diferencial

Diferenciación con otros problemas post-parto.

1. El Desplazamiento del Abomaso al lado izquierdo; Se presenta cetosis secundaria, además la auscultación y percusión al lado izquierdo del abdomen, muestra el sonido metálico.
2. Retículo Peritonitis Traumática; Existe dolor abdominal, pero también existe fiebre, la vaca no está en decúbito y permanece arqueada.
3. Necropsia; el hígado se encuentran muy agrandado, de un color amarillo claro y pastoso, los bordes redondeados y la superficie está lisa. La superficie de corte es uniforme y grasienta o necrosis zonal.



Hígado graso de una vaca lechera, tamaño aumentado, color amarillo pálido, de consistencia blanda que lo normal; Aspecto grasoso.



Hígado graso de una vaca lechera, A: tamaño aumentado, color amarillo pálido, de consistencia blanda que lo normal; Aspecto grasoso. B: la superficie de corte es uniforme, grasienta y sin un diseño acinar hay necrosis zonal, los nódulos linfáticos portales que se vuelven algo agrandados de color amarillo verdoso y bastantes aceitosos al corte; las venulas hepáticas están prominentes y rodeadas por un halo amarillo.

F. Tratamiento

Los animales afectados en forma aguda requieren de la administración de una solución electrolítica glucosada a la vena y por goteo lento; también es recomendable la administración de Insulina (cinc protamina en dosis de 200 a 300 UI), que tiene la función de incrementar la actividad de la lipoproteína - lipasa y favorece la utilización periférica de la glucosa.

La administración de protectores hepáticos tipo ligante de los receptores de los PPAR α , en forma parenteral (Hepagen) ayudarán en forma rápida y eficiente al afectar la síntesis de los PPAR α tal y como se menciona en este documento.

También se puede usar Propionato de Sodio o Propilenglicol, ambos son glucogénicos, prefiriéndose el último por absorberse directamente, su función es favorecer el metabolismo de la glucosa.

G. Prevención y Control

Principalmente el método de control es de evitar que las gestantes engorden en el último trimestre de la gestación, sobre todo durante el período seco de las vacas lecheras. Estas vacas deben ser alimentadas con una ración más alta en energía (1,562 a 1,606 Mcal/kg), con más proteína (15 a 17%) y los carbohidratos no estructurales (35 a 40%) de las que se dan a las vacas en el inicio del período seco. Por esta razón ayudará a ajustar el la digestión del rumen y su microflora a la ración de inicio de lactancia.

También hay que considerar que las vacas deben parir con una calificación corporal de 3.5 - 3.7; se puede usarse los perfiles metabólicos para evaluar el estado nutricional para tener la probabilidad de que aparezca o no acetonemia o toxemia de la gestación; para eso se emplea los niveles sanguíneos de glucosa y los niveles sanguíneos de ácidos grasos volátiles o de ácido betahidroxibutírico.

Los amortiguadores, el suministro de levaduras, pueden estabilizar al rumen y promover el crecimiento bacteriano. Las respuestas a la suplementación con levaduras son variables; pero la alimentación con levadura puede mejorar la ingestión mientras que la flora ruminal se están ajustando a las nuevas raciones. La flora ruminal normalmente sintetizan dos a tres veces la cantidad de niacina suplementada típicamente (6 a 12 gr por vaca/día); sin embargo, la cantidad sintetizada puede ser limitada durante el inicio de la lactancia.

La niacina puede minimizar los problemas asociados con la pérdida rápida de peso al inicio de la lactancia. Por lo tanto, la suplementación con niacina puede ser efectiva en términos de costo - beneficio en vacas que están muy gordas al inicio de la lactancia y en vacas con reducciones severas de ingestión de alimento. La función de la niacina es para reducir la movilización de los ácidos grasos de los tejidos adiposos.

La aplicación al momento del parto y 15 días posterior de un ligante de los receptores de PPARα parenteral conteniendo ácido fenoxil-2-metil-2-propionico sódico (Hepagen) ayudará a la disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos, además de la correcta eliminación de estos por la bilis. La aplicación de ácido fenoxil-2-metil-2-propiónico por vía intramuscular demostró que disminuye la concentración de colesterol y triglicéridos en forma eficiente y rápida, ayudando a la recuperación y eliminación de colesterol del hepatocito a través de la formación de bilis. La síntesis y activación de los receptores PPAR es la clave en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Seguridad y tolerancia

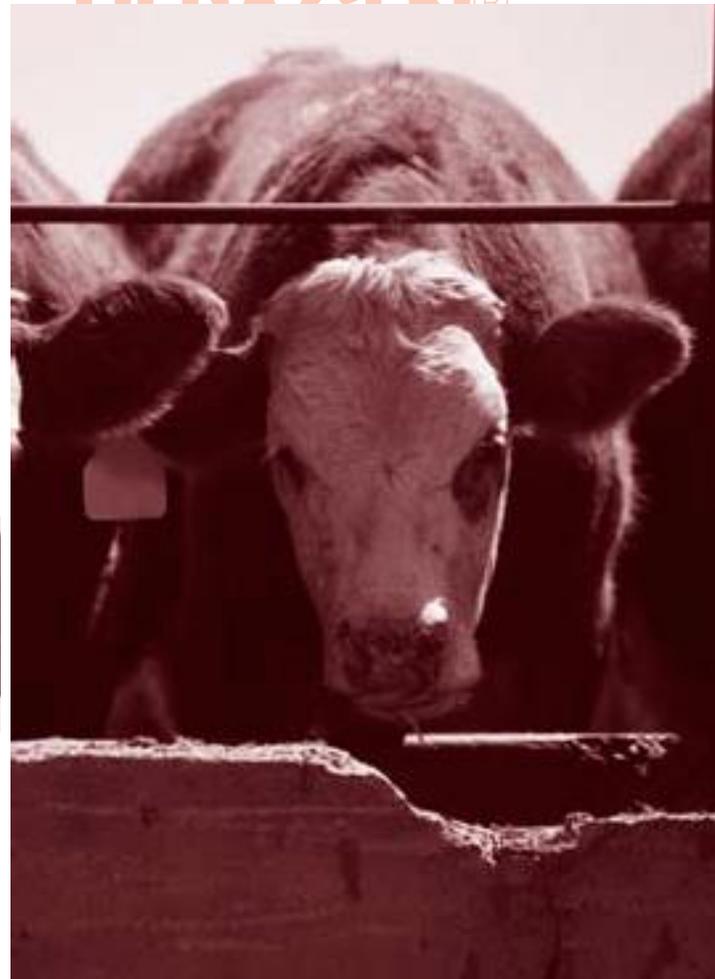
El ácido fenoxil-2-metil-2-propionico sódico (Hepagen) es un novedoso producto parenteral en medicina veterinaria en México, éste es bien tolerado, con un amplio margen de seguridad, sin efectos secundarios y sin residuos en leche ni carne.

Puede ser aplicado a cualquier animal doméstico.

En el sitio de aplicación no se presenta irritación ni alteraciones musculares.

En humanos, la administración a largo plazo de Fibratos no produce proliferación de peroxisomas desmedido o ningún cambio morfológico en el hígado, por lo que no es de esperar que en animales con tratamientos más cortos se presente ningún tipo de problema.

La dosis de ácido fenoxil-2-metil-2-propionico sódico (Hepagen) es de 10 mg por kilo de peso, aplicando hasta 50 ml a animales con un peso mayor a los 500 kg. Por vía intramuscular profunda, intraperitoneal o endovenosa muy lenta.

HEPAGEN®
HEPAGEN®
HEPAGEN®
HEPAGEN®


Bovinos:
Se recomienda aplicar 25 ml
30 días antes del parto
y 25 ml al momento del parto

Pruebas clínicas y resultados:

En 10 vacas que presentaban cuadro de hígado graso en la zona de La Laguna Coahuila¹ y que fueron tratadas con tres aplicaciones de Hepagen (50 ml por aplicación) se redujo la concentración de transaminasa glutámico acética (TGO) y la fosfatasa alcalina sérica. (FAS) en forma drástica.

Vaca	TGO		FAS		
	Identificación	Antes	Después	Antes	Después
127		117.7	63	167	49
572		92.8	70	118	39
1076		105.2	49	149	32
347		91.6	57	112	30
228		100.1	60	100.7	43
98		127.7	97	157	111
73		117.6	84	180	105
425		100.7	40	169.7	46
371		127.7	69	176	78
824		107	55	100.7	69

Niveles normales: TGO 42-70 u/dl, FAS 30-50u/dl

Datos otorgados por el MVZ Dipl. José Tomás Esguerra

Referencias

- Young J.W., Hippen, A.R., She, P., Linberg, G.L. Beitz, D.C., Understanding the Sequential Development of Lactation Ketosis by Use a Model Ketosis. Iowa State University, 1996 Dairy Report.
- Seven, M. Abdullah, B. Hazing., Lipid and Lipoprotein Levels in Dairy Cows with Fatty Liver. Turk J. Vet. Anim. Sci., 27 (2203) 295-299.
- Gerlof, B.J.; Dairy cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 2000; 16:283-292.
- Rukkamsuk, T., Wensing, T. Gleen M.J.H.; Effect of fatty liver on hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows. J.Dairy Sci. 1999; 82:500-505.
- Caslake M, Packard C, Gaw E, Murray E, Griffin B, Vallance B, Shepherd J. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb. 1993;13:702-711.
- Bruckert E, Dejager S, Chapman M. Ciprofibrate therapy normalises the atherogenic low-density lipoprotein subspecies profile in combined hyperlipidemia (published erratum appears in Atherosclerosis. 1993 102:129). Atherosclerosis. 1993;100:91-102.
- De Graaf J, Hendriks J, Demacker P, Stalenhoef A. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects: normalization after clofibrate treatment. Arterioscler Thromb. 1993;13:712-719.
- Lussier-Cacan S, Bard J-M, Boulet L, Nestruck A, Grothé A-M, Fruchart J-C, Davignon J. Lipoprotein composition changes induced by fenofibrate in dysbetalipoproteinemia type III. Atherosclerosis. 1989;78:167-182.
- Luc G, Fievet C, Arveiler D, Evans A, Bard J, Cambien F, Fruchart J, Ducimetiere P. Apolipoproteins C-III and E in apo-B and non apo B-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial

- infarction: the ECTIM study. *J Lipid Res.* 1996;37:508–517.
10. Martin G, Schoonjans K, Lefebvre A, Staels B, Auwerx J. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transporter protein (FATP) and acyl CoA synthetase (ACS) genes by PPAR and PPAR activators. *J Biol Chem.* 1997;272:28210–28217.
 11. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, Grimaldi P, Staels B, Yamamoto T, Auwerx J. 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;270:19269–19276.
 12. D'Costa MA, Angel A. Inhibition of hormone-stimulated lipolysis by clofibrate: a possible mechanism for its hypolipidemic action. *J Clin Invest.* 1975;55:138–148.
 13. Mann C, Yen F, Grant A, Bihain B. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J Clin Invest.* 1991;88:2059–2066.
 14. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart J, Staels B, Auwerx J. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest.* 1995;96:741–750.
 15. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res.* 1996;37:907–925.
 16. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1302:93–109.
 17. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, Laville M, Staels B, Auwerx J, Vidal H. Tissue distribution and quantification of the expression of the peroxisome proliferator activated receptors and of LXR mRNAs in human: effect of obesity and NIDDM in adipose tissue. *Diabetes.* 1997;46:1319–1327.
 18. Forman B, Tontonoz P, Chen J, Brun R, Spiegelman B, Evans R. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR. *Cell.* 1995;83:803–812.
 19. Kliewer S, Lenhard J, Willson T, Patel I, Morris D, Lehman J. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor and promotes adipocyte differentiation. *Cell.* 1995;83:813–819.
 20. Kliewer S, Sundseth S, Jones S, Brown P, Wisely G, Koble C, Devchand P, Wahli W, Willson T, Lenhard J, Lehmann J. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:4318–4323.
 21. Forman B, Chen J, Evans R. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors and . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:4312–4317.
 22. Devchand P, Keller H, Peters J, Vazquez M, Gonzalez F, Wahli W. The PPAR-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature.* 1996;384:39–43.
 23. Gulick T, Cresci S, Caira T, Moore D, Kelly D. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:11012–11016.
 24. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V, Saladin R, Fruchart JC, Dallongeville J, Auwerx J. Fibrates down-regulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl co-enzyme A oxidase. *J Clin Invest.* 1995;95:705–712.
 25. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre A-M, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B, Auwerx J. PPAR and PPAR activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J.* 1996;15:5336–5348.
 26. Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart J-C, Fievet C, Gonzalez FJ, Auwerx J. Alterations in lipoprotein metabolism in PPAR-deficient mice. *J Biol Chem.* 1997;272:27307–27312.
 27. Lamb R, Koch J, Bush S. An enzymatic explanation of the differential effects of oleate and gemfibrozil on cultured hepatocyte triacylglycerol and phosphatidylcholine biosynthesis and secretion. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1165:299–305.
 28. Maragandakis M, Hankin H. On the mode of action of lipid lowering agents, V: kinetics of the inhibition in vitro of rat acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem.* 1971;246:348–354.
 29. Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart J, Auwerx J, Staels B. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem.* 1994;269:31012–31018.
 30. Dacht C, Cavalero E, Martin C, Girardot G, Jacotot B. Effect of gemfibrozil on the concentration and composition of very low density and low density lipoprotein subfractions in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis.* 1995;113:1–9.
 31. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman M. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res.* 1991;32:1741–1753.
 32. Tilly-Kiesi M, Tikkanen M. Low density lipoprotein density and composition in hypercholesterolaemic men treated with HMG CoA reductase inhibitors and gemfibrozil. *J Intern Med.* 1991;229:427–434.
 33. Angelin B, Einarsson K, Leijed B. Effect of ciprofibrate treatment on biliary lipids in patients with hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Invest.* 1984;14:73–78.



Schütze-Segen

Sanctórum 86-A
Col. Nueva Argentina
C.P. 11230 México, D.F.
Tel.: 53991751
Fax: 5399 3702
schutze@terra.com.mx