

Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR γ -рецепторов?

А.В. Барсуков

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме

Взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, метаболических и сосудистых нарушений увеличивает риск общей смертности, почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома. Установлена четкая связь между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска. Интенсивно изучается роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом γ (PPAR γ), в жировом и углеводном обмене. Влияние тиазолидиндионов на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с метаболическим синдромом имеет противоречивый характер и требует дальнейшего изучения. Плейотропные эффекты средств-блокаторов РААС играют важную роль в лечении больных высокого сердечно-сосудистого риска. Наличие у телмисартана уникальных свойств частичного агониста PPAR γ -рецепторов расширяет перспективы рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии у пациентов с кардиометаболическим синдромом.

Ключевые слова: кардиометаболический синдром, инсулинорезистентность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, PPAR γ -рецептор, тиазолидиндион, телмисартан.

Cardiometabolic syndrome: How important is PPAR γ receptor activation for clinical practice?

A. V. Barsukov

Russian Military Medical Academy, St. Petersburg

Resume

Interaction of genetic and environmental factors, metabolic and vascular disturbances increases the risk of total mortality, renal dysfunction, cardiovascular complications. Insulin resistance plays the key role in metabolic syndrome development. Connection of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and metabolic risk factors has been carefully studied. Peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) role in fatty and carbohydrate metabolism is being studied intensively nowadays. Thiazolidinediones impact on cardio-vascular prognosis is controversial, and needs subsequent research. Pleiotropic effects of RAAS-blockers play important role in treatment of high risk patients. Telmisartan, being a partial PPAR γ -agonist, extends perspective rational pharmacotherapy of hypertension in patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, renin-angiotensin-aldosterone system, PPAR γ -receptor, thiazolidinedione, telmisartan.

Статья поступила в редакцию: 11.05.08. и принята к печати: 22.06.08.

Преемником и, в определенной степени, синонимом употреблявшегося в медицинской среде термина “метаболический синдром” стал широко используемый в последние годы термин “кардиометаболический синдром”, представляющий собой набор метаболических и сосудистых нарушений, ассоциируемых с патологической активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также достоверным риском сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек [75]. Несмотря на наличие разнообразных подходов к определению метаболического синдрома, наиболее принятым, по мнению экспертов, считается необходимое сочетание таких признаков, как ожирение, гипергликемия, гипертензия, дислипидемия [1]. Кардиометаболический синдром объединяет метаболические, почечные и сердечно-сосудистые факторы патогенеза и субклинические состояния, включающие инсулинорезистентность/гиперинсулинемию, эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, микроальбуминурию, оксидативный стресс, субклиническое воспаление, гиперкоагуляцию, нейрогуморальную дисрегуляцию кровообращения, гипертрофию левого желудочка, висцеральное ожирение, артериальную гипертензию (табл.). Взаимодействие

генетических и внешнесредовых факторов, метаболических и сосудистых нарушений увеличивает риск общей смертности, почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений, таких, как инфаркт миокарда, инсульт и застойная сердечная недостаточность [47].

Совокупность указанных признаков, объединенных понятием “кардиометаболический синдром”, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Однако, пока не вполне ясно, насколько каждый компонент по отдельности информативен с точки зрения прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти [21]. По данным Американской Ассоциации Сердца (АНА, 2004) в США насчитывается приблизительно 47 млн. человек, имеющих те или иные проявления рассматриваемого синдрома. В результате выполненного нами анализа 1024 архивных историй болезни пациентов с артериальной гипертензией (средний возраст 63 года), объединенных признаком обязательного наличия гипертрофии левого желудочка, оказалось, что 45,4% из них имели индекс массы тела ≥ 30 кг/м², 26,9% имели уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, а сочетание указанных признаков наблюдалось у 13,1% больных.

В исследовании PAMELA, продолжавшемся 11 лет и охватившем 20 000 человек из северо-итальянской популяции, было установлено, что метаболический синдром влечет за собой более чем двукратное увеличение риска общей смертности и более чем трехкратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [43]. Исследование Botnia, выполненное в скандинавской популяции, показало, что менее чем за 7-летний период наблюдения пациенты, имевшие метаболический синдром, продемонстрировали почти 6-ти кратное превосходство в показателе сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без метаболического синдрома [34].

Таблица

ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА И КОМПОНЕНТЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, КОТОРЫЕ УВЕЛИЧИВАЮТ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Воспаление/оксидативный стресс
Гиперкоагуляция
Эндотелиальная дисфункция
Преждевременный атеросклероз
Повышенная активность тканевой РААС
Повышенная чувствительность к поваренной соли
Отсутствие должного ночного снижения АД
Гипертрофия левого желудочка
Высокое пульсовое давление
*Микроальбуминурия
*Висцеральное ожирение
*Артериальная гипертензия
*Дислипидемия

*компоненты кардиометаболического синдрома (адаптировано из Adam Whaley-Connell et al., 2007).

Инсулинорезистентность как основа патогенеза метаболического синдрома

Разнообразие подходов к определению метаболического синдрома фактически отражает неоднозначность представлений о его патогенезе. Существующая на сегодняшний день концепция патогенеза предполагает наличие множества факторов, предрасполагающих к т.н. метаболической восприимчивости (уязвимости). Речь идет, например, о генетических дефектах инсулярных сигнальных путей, регулирующих транспорт глюкозы в клетку, различных нарушениях функционального состояния жировой ткани, малоподвижном образе жизни, митохондриальной дисфункции, пожилом возрасте, влиянии различных лекарственных препаратов [26].

Инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома. Доказано, что как инсулинорезистентность, так и гиперинсулинемия, наблюдаемые при ожирении, дислипидемии, АГ, сахарном диабете, могут выступать в качестве фактора патогенеза указанных заболеваний [68–69]. Инсулинорезистентность сопровождается изменением биологического ответа органов-мишеней на инсулин.

Наиболее ярким клиническим признаком метаболического синдрома является артериальная гипертензия, взаимосвязь которой с инсулинорезистентностью считается твердо установленной [20]. Отмечено, что лица с АГ по сравнению с нормотензивными субъектами имеют более высокие тощаковые и постпрандиальные уровни инсулинемии независимо от индекса массы тела или характера распределения жира в организме. Этот факт подчеркивает наличие прямой корреляции между

величиной секреции инсулина и уровнем артериального давления [65]. Однако, до настоящего времени остается не вполне ясным, посредством каких механизмов инсулинорезистентность вызывает развитие АГ [24]. Вместе с этим, установлены собственно эффекты инсулина в отношении гладкомышечных клеток сосудов, доказано наличие вазодилатирующих свойств этого гормона в отношении артерий и вен [6, 49]. Предполагается, что инсулинорезистентность сопряжена с ослаблением вазодилатирующих свойств инсулина [71]. В экспериментальных условиях было также обнаружено, что выраженная дислипидемия может способствовать хроническому повышению сосудистого тонуса и, следовательно, развитию АГ [4]. Выявлен вазоконстрикторный эффект у жирных кислот [72]. Таким образом, инсулинорезистентность, дислипидемия и АГ тесно взаимосвязаны. Лечение одной из этих составляющих приводит к улучшению течения другой.

Накапливаются данные о том, что система эндотелина вовлечена в развитие АГ, индуцированной гиперинсулинемией [57]. Имеются указания на то, что эндотелин-1 является одним из наиболее мощных природных вазоконстрикторов, опосредуя свои эффекты через ET-A и ET-B рецепторы сосудистой сети. Хотя вазоконстрикция — это наиболее важное свойство эндотелина, реализуемое через рецепторы ET-A, следует, однако, заметить, что его способность воздействовать на ET-B рецепторы в эндотелиоцитах и аутокринным путем стимулировать продукцию оксида азота и простагландинов с вазодилататорными свойствами позволяет рассматривать эндотелин-1 как гормон со сложным комплексным механизмом действия в отношении тонуса сосудов [41]. Не вызывает сомнений весомый вклад эндотелина-1 в развитие системной гипертензии, однако пока нет убедительных данных (in vitro & in vivo) о том, что инсулин стимулирует продукцию эндотелина-1 эндотелиоцитами и опосредует его констрикторные эффекты на гладкомышечную мускулатуру сосудов. Следует предположить, что увеличение продукции эндотелина-1 может играть важную роль в повышении АД, особенно в условиях инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность и РААС

Патофизиологическая роль РААС у пациентов с АГ вообще и тех, у кого таковая протекает в структуре метаболического синдрома, несомненна. Активность ренина плазмы (АРП) — мощный и независимый фактор сердечно-сосудистого риска [9]. Установлена четкая связь между активностью РААС и метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска [15, 37, 53]. В отличие от АРП, сывороточный уровень альдостерона не выступает в качестве столь строгого маркера неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза [38]. В нескольких исследованиях была обнаружена тесная связь между повышением уровня АРП и гиперинсулинемией [15, 53]. L. Lind et al. (1998), выполняя эугликемический клэмп-тест, показали, что у нелеченых лиц с АГ инсулинорезистентность ассоциирована с повышенными уровнями АРП. Механизмы, связывающие высокую АРП и инсулинорезистентность, изучены недостаточно. Напротив, установлена очевидная взаимозависимость инсулинорезистентности/ компенсаторной гиперинсу-

линемии и повышения АД. Механизмы, вовлеченные в эту взаимосвязь, включают инсулин-опосредованную задержку натрия, стимуляцию симпатической нервной системы, активацию роста гладкомышечных клеток сосудов, ухудшение продукции оксида азота эндотелиоцитами [59].

В развитии ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности важную роль играет функциональное состояние РААС. У субъектов с абдоминальным ожирением отмечена повышенная активность РААС, сопровождаемая задержкой натрия и увеличением объема циркулирующей жидкости и ассоциируемая с возрастанием сердечно-сосудистого риска.

Выраженный прирост массы тела ассоциирован с гиперсимпатикотонией, приводящей к увеличению продукции ренина и задержке натрия [48]. Ангиотензин-II также вовлечен в контроль адипогенеза в виде регуляции синтеза липидов и их накопления в адипоцитах [63]. Жировая ткань не является пассивной в регуляторном смысле системой. На поверхности адипоцитов происходит экспрессия элементов ренин-ангиотензиновой системы с образованием ангиотензина-II, который, в свою очередь, приводит к нарушению дифференцировки преадипоцитов до зрелых клеток, вызывая тем самым накопление липидов не в адипоцитах, а в висцеральных паренхиматозных органах и поперечно-полосатых мышцах.

Уровень альдостерона в плазме крови у лиц с ожирением превышает таковой у субъектов, имеющих нормальную массу тела [17]. Предполагается, что выделяемые жировой тканью жирные кислоты могут способствовать усилению синтеза альдостерона [24]. Имеются указания на существование в висцеральной жировой ткани собственной локальной ренин-ангиотензиновой системы, которая играет важную роль в жизнедеятельности адипоцитов. S. Engeli et al. (2002) установили, что экспрессия рибонуклеиновой кислоты mRNA ангиотензиногена в абдоминальной жировой ткани значительно выше, чем в подкожной. Адипоциты также экспрессируют рецепторы к ангиотензину-II, которые превращают жировые клетки в своеобразную мишень для паракринных влияний этого гормона. Предполагается, что ренин-ангиотензиновая система жировой ткани обладает прогипертензивными эффектами. В экспериментальных исследованиях было установлено, что искусственная экспрессия гена ангиотензиногена в жировой ткани трансгенной линии мышей приводит к увеличению содержания ангиотензина-II в крови на 20% и некоторому повышению АД, демонстрируя возможность наличия системных регуляторных эффектов у вырабатываемого в жировой ткани ангиотензина-II в отношении сосудистого тонуса и продукции альдостерона. Вполне логично предположить, что циркулирующий в кровотоке альдостерон в определенной мере обусловлен гиперпродукцией ангиотензина-II жировой тканью.

Некоторые авторы постулируют, что кардиометаболический синдром возникает в результате неспособности имеющейся жировой ткани справиться с избытком поступающих с пищей калорий. Висцеральное ожирение индуцирует целый ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых, почечных, метаболических, протромботических и воспалительных реакций. Висцеральная и

эпикардальная жировая ткань выступают в качестве самостоятельного эндокринного органа. Установлено, что при ожирении возрастает циркулирующий уровень свободных жирных кислот, содержание в плазме воспалительных маркеров (таких как фактор некроза опухоли — TNF- α , активатор плазминогена-1, интерлейкин-6, гомоцистеин), лептина, уменьшается уровень повышающего чувствительность к инсулину цитокина — адипонектина. Каждый из перечисленных “спутников” висцерального ожирения вносит вклад в возникновение и поддержание эндотелиальной дисфункции [68, 24].

По сравнению с подкожной, абдоминальная жировая ткань менее чувствительна к инсулину и более чувствительна к метаболическим эффектам глюкокортикоидов и катехоламинов [3]. Этот механизм приводит к увеличению высвобождения свободных жирных кислот в портальную систему и обеспечивает появление субстрата для печеночной продукции триглицеридов. Жировая ткань может быть прямо вовлечена в развитие повышенной метаболической восприимчивости, предрасполагающей к развитию метаболического синдрома в присутствии воспалительных стимулов.

Клинико-лабораторным подтверждением патологической взаимосвязи инсулинорезистентности и РААС является также микроальбуминурия. Последняя выступает в качестве признака прогрессирующей утраты функции почек, а также маркера высокого риска связанной с атеросклерозом сердечно-сосудистой патологии. Микроальбуминурия, являясь обратимым нарушением, рассматривается как компонент кардиометаболического синдрома, представляющий собой еще более грозный предиктор инфаркта миокарда и инсульта, чем ожирение или гипергликемия. Микроальбуминурия ассоциирована с отсутствием адекватного снижения систолического и диастолического АД в ночные часы, дислипидемией и гипертрофия левого желудочка ГЛЖ [16, 68]. В одном из субанализов исследования NHANES-III было установлено, что по мере увеличения числа компонентов кардиометаболического синдрома от 0 до 5, наблюдалось явное возрастание риска микроальбуминурии и развития хронической болезни почек [10].

Инсулинорезистентность и рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR)

В последнее время большое значение придается рецепторам, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR). Пролифераторы пероксисом представляют собой группу веществ, увеличивающих число и размер пероксисом (клеточных органелл). Они влияют на экспрессию большого числа пероксисомных, микросомальных, цитолитических и митохондриальных белков как *in vivo*, так и *in vitro* [39]. PPAR-рецепторы — это компактные белковые молекулы, имеющие в своем составе около 500 аминокислотных остатков. Они расположены вблизи ДНК внутри ядер клеток. PPAR-рецепторы рассматриваются в качестве центральных регуляторов энергетического гомеостаза организма животных и человека [14]. PPAR-рецепторы активируются, связываясь с соответствующими активаторами — “лигандами” и, соединившись с другим внутриядерным белком — ретиноид-Х-рецептором (RXR), присоединяются к специфическим участкам ДНК — пероксисом пролифератор-

реагирующим элементам. Последние непосредственно связаны с промоторами генов, транскрипцией которых они управляют.

PPAR-рецепторы относятся к семейству ядерных рецепторов, в число которых входят субтипы α , β/δ , γ . Все PPAR-рецепторы активируются свободными жирными кислотами. PPAR γ -рецепторы существуют в трех изоформах, из которых PPAR γ 1 и 3 имеют идентичную структуру и различаются на уровне синтеза. PPAR γ 1 и 2 являются результатом расщепления соответствующей иРНК, при этом PPAR γ 2 имеет дополнительно 28 аминокислот в N-терминале [13]. PPAR γ -рецепторы наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, эндотелии сосудов, толстой кишке и селезенке. Они найдены также в скелетной мускулатуре и миокарде, печени, мочевом пузыре. При этом PPAR γ 2 избирательно располагаются в жировой ткани и макрофагах [14]. PPAR γ -рецепторы, имея высокий уровень экспрессии в жировых клетках, выступают в качестве основного регулятора гена дифференцировки адипоцитов. Усиленная экспрессия PPAR γ -рецепторов в неадипогенных клетках способствует их трансформации в зрелые адипоциты. PPAR γ -рецептор — это фактор транскрипции, который взаимодействует с другими транскрипционными факторами, обеспечивая регуляцию ядерных и митохондриальных генов, вовлеченных в окислительное фосфорилирование и окисление липидов. Одним из таких ко-факторов является ко-активатор PPAR γ -рецепторов 1 α (PGC1 α), сниженная экспрессия которого может индуцировать возникновение инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Активация PPAR γ -рецепторов осуществляется производными простагландина (G2 и 15d-PGJ2) и окисленными формами ненасыщенных жирных кислот (олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая), являющимися природными лигандами для этих рецепторов [61]. Свойство эндогенных лигандов активировать PPAR γ -рецепторы, установленное *in vitro*, пока не нашло убедительного подтверждения *in vivo*. Синтетические лиганды, доступные сегодня для применения в клинической практике, включают тиазолидиндионы (пио- и розиглитазон). Глитазоны, функционирующие как PPAR γ -агонисты, играют важную роль в гомеостазе глюкозы, уменьшая инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2 типа [58]. PPAR γ -рецепторы регулируют экспрессию различных генов, например, таких, которые обеспечивают созревание преадипоцитов и поддерживают активность белка-переносчика глюкозы (GLUT-4).

PPAR γ -рецепторы — один из наиболее значимых факторов адипогенеза и резервирования триглицеридов. Прогресс в понимании патогенеза основных сердечно-сосудистых заболеваний во многом связан с изучением роли жировой ткани в энергетическом гомеостазе и PPAR γ -рецепторов в жировом и углеводном обмене [13]. Жировая ткань является ключевым регулятором уровня свободных жирных кислот, не только поглощая их избыток из циркуляции и поставляя в период голодания, но и путем секреции ряда гормонов, среди которых особое значение имеют TNF, адипонектин, лептин и резистин [73]. PPAR γ -рецепторы полностью контролируют клеточный цикл адипогенеза и осуществляют контроль за секрецией цитокинов. Мощный ингибитор дифферен-

цировки преадипоцитов TNF α является антагонистом PPAR γ -рецепторов. Его увеличение отмечено при многих моделях ожирения и сахарного диабета 2 типа. У мышей, генетически лишенных TNF α , существенно увеличивается чувствительность к инсулину [13].

Высокопенетрантные мутации гена PPAR γ -рецепторов индуцируют инсулинорезистентность даже у субъектов с нормальной массой тела. С этой точки зрения, кардиометаболический синдром может быть описан как синдром резистентности к агонистам PPAR γ -рецепторов. Ген PPAR γ -рецепторов кодирует лиганд-активированный фактор транскрипции, который контролирует метаболизм глюкозы, липидов, транспорт свободных жирных кислот, дифференцировку преадипоцитов, биоактивность митохондрий [66].

PPAR γ -агонисты в лечении пациентов с метаболическим синдромом

У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа наблюдаемая инсулинорезистентность, как правило, ассоциирована с гиперинсулинемией. Поиск лекарств, направленных на преодоление инсулинорезистентности, активно продолжается. Классический сахароснижающий препарат метформин, наряду с остальными эффектами, обладает способностью улучшать чувствительность тканей к инсулину. В последнее десятилетие наиболее широко применяемыми в этих целях препаратами стали тиазолидиндионы (глитазоны). Примечательно, что уже после внедрения в клиническую практику тиазолидиндионов как эффективных средств лечения сахарного диабета 2 типа стало ясно, что механизм действия препаратов этой группы основан на активации PPAR γ -рецепторов, которые, как оказалось, имеют прямое отношение к проблеме инсулинорезистентности и гомеостаза глюкозы [36].

Трозиглитазон — исторически первый агент в списке тиазолидиндионов — обладал выраженными гепатотоксичными свойствами, поэтому был снят с производства. В настоящее время в Европе зарегистрированы два препарата этого класса — пио- и розиглитазон, для которых не характерна гепатотоксичность. Глитазоны обладают свойствами задерживать жидкость, и по этой причине их не следует назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью [77].

Эксперименты с введением агонистов (лиганд) и антагонистов PPAR γ -рецепторов отражают необходимость полноценности их функции для зрелой жировой ткани, реагирующей увеличением размеров и количества адипоцитов в ответ на усиление активности PPAR γ -рецепторов и уменьшением — на ее снижение [28]. Угнетение PPAR γ -рецепторов приводит при избытке жира в диете к адипогенезу в печени и скелетных мышцах, что влечет за собой развитие стеатоза печени и инсулинорезистентности. С последней ассоциируется снижение продукции адипонектина — специфического белка жировой ткани. Активность PPAR γ -рецепторов тесно взаимосвязана с уровнем этого цитокина, что подтверждается драматичным снижением его образования у больных с мутантными формами PPAR γ 2-рецепторов [13, 60].

Действительно, основной механизм действия глитазонов состоит в способности стимулировать PPAR γ -

рецепторы и, тем самым, восстанавливать гомеостаз глюкозы. Однако, процессы, лежащие в основе повышения чувствительности к инсулину на фоне терапии тиазолидиндионами, имеют комплексный характер и до настоящего времени изучены недостаточно.

Каким образом фармакологическая активация PPAR γ -рецепторов в адипоцитах приводит к системному улучшению чувствительности к инсулину клеток печени и поперечно-полосатой мускулатуры? Предполагается, по меньшей мере, два возможных механизма [19]. Во-первых, PPAR γ -активация может улучшить способность жировой ткани к накоплению липидов, тем самым, уменьшая липотоксичность в мышцах и печени. В масштабах всего организма это приводит к перераспределению содержания липидов за счет увеличения содержания триглицеридов в жировой ткани и уменьшения содержания свободных жирных кислот и триглицеридов в кровотоке, печени и мышцах. Во-вторых, PPAR γ -стимулирующие лекарства уменьшают высвобождение некоторых цитокинов из жира, включая TNF α , резистин, но увеличивают секрецию адипонектина, что влечет за собой далеко идущие позитивные метаболические эффекты в других органах (например, в печени). Так, в частности, показано, что глитазоны (особенно пиоглитазон) эффективны в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом [22].

То обстоятельство, что уровень резистина и TNF α — веществ, усиливающих инсулинорезистентность — снижается на фоне применения лиганд PPAR γ -рецепторов, позволяет предположить наличие у синтетических PPAR γ -агонистов противовоспалительных свойств, посредством которых и осуществляется повышение чувствительности к инсулину [44]. Сочетание метаболических и противовоспалительных эффектов, присущих тиазолидиндионам, делает логичным их применение при метаболическом синдроме.

Тиазолидиндионы, в частности, розиглитазон, резко уменьшают продукцию адипоцитами лептина — белка, действующего через рецепторы гипоталамуса и контролирующего массу тела путем модуляции приема пищи и расхода энергии. Экспрессия лептина регулируется гормональными и пищевыми сигналами. У большинства тучных людей отмечается увеличение лептина в крови и резистентность к нему рецепторов гипоталамуса [74]. Тиазолидиндионы благоприятно воздействуют на дисфункцию эндотелия — ключевой фактор развития атеросклероза [76]. Например, экспрессия эндотелина 1, мощного вазоконстриктора, который влияет на развитие многих осложнений сахарного диабета 2 типа, регулируется глитазонами [30].

Как известно, микроальбуминурия является маркером нарушения функций эндотелия. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа розиглитазон обеспечивает стойкое снижение выраженности микроальбуминурии на 26% по сравнению с 9%, достигаемыми при терапии глибенкламидом. В субпопуляции пациентов с исходной микроальбуминурией на фоне терапии розиглитазоном было достигнуто снижение уровня экскреции альбумина с мочой на 54% по сравнению с 23% при терапии глибуридом, а также нормализация экскреции альбумина с мочой у 40% пациентов после одного года терапии [2].

К настоящему времени опубликовано несколько крупных многоцентровых исследований с участием

тиазолидиндионов в отношении сердечно-сосудистых конечных точек у больных с нарушениями углеводного обмена [56]. Исследование PROACTIVE охватило более 5200 больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ИБС или болезнью периферических артерий. В процессе 2,9-летнего наблюдения было установлено достоверное преимущество пиоглитазона по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки в виде сочетания инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин (11,6 vs 13,6%; $p=0,03$), вместе с этим, число вновь диагностированных случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) оказалось достоверно выше у лиц, получавших пиоглитазон (11% vs 8%; $p<0,0001$). В исследовании DREAM (более 5000 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, 3 года наблюдения) розиглитазон продемонстрировал явные преимущества по сравнению с плацебо в отношении возникновения сахарного диабета (10,6% vs 25%; $p<0,0001$). Терапия, основанная на приеме розиглитазона, не способствовала улучшению сердечно-сосудистого прогноза, о чем свидетельствовала сопоставимая частота возникновения комбинированной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смертность) у больных, получавших указанный глитазон или плацебо (1,2% vs 0,9%; $p=0,2$). Число новых случаев ХСН у лиц, получавших розиглитазон, значительно превосходило таковое у пациентов, получавших плацебо (0,5% vs 0,1%; $p=0,01$).

Мета-анализ 42 преимущественно небольших исследований с длительностью наблюдения не менее 24 недель [52] показал, что назначение розиглитазона сопровождалось увеличением риска инфаркта миокарда на 43% и сердечно-сосудистой смертности на 64% относительно других режимов терапии [55]. В исследовании RECORD (около 4500 пациентов с сахарным диабетом 2 типа; 3,75 лет наблюдения) было установлено, что назначение розиглитазона сопровождается сопоставимой частотой встречаемости первичной комбинированной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смертность) по сравнению с терапией, основанной на приеме метформина и/или производных сульфонилмочевины (4,9% vs 5,1%; $p=0,74$). Частота же выявления ХСН оказалась существенно выше у больных, получавших розиглитазон (2,1% vs 1,0%; $p=0,003$). Представляется сложным интерпретировать противоречивость кардиоваскулярных последствий терапии тиазолидиндионами. Можно ли отнести задержку жидкости на счет активации PPAR γ -рецепторов? Вопрос остается открытым. Не исключено, что степень полноты воздействия препарата на указанные рецепторы коррелирует с улучшением метаболических последствий, но является небезразличной (а может быть и излишней) применительно к состоянию органов-мишеней (сердце, почки).

Таким образом, по состоянию на настоящий момент, назначение пиоглитазона ассоциировано с некоторым уменьшением связанных с атеросклерозом событий у больных сахарным диабетом 2 типа. Розиглитазон, напротив, может увеличить риск осложнений, ассоциированных с атеросклерозом. Оба препарата данного класса увеличивают риск развития застойной сердечной недостаточности.

Плейотропные эффекты фармакологической блокады РААС

Пациенты с АГ склонны к инсулинорезистентности. Существует твердое соглашение о том, что РААС играет ключевую роль в патогенезе кардиоваскулярной патологии (в широком смысле слова) и инсулинорезистентности, подавляя физиологическое действие инсулина в тканях [68]. Инсулинорезистентность, в свою очередь, является фактором, способствующим активации РААС [12]. Ангиотензин-II обладает свойством стимулировать увеличение продукции глюкозы печенью и уменьшение чувствительности тканей к инсулину. По-видимому, фармакологическая блокада РААС обеспечивает не только антигипертензивные эффекты, но и эффекты, направленные на подавление инсулинорезистентности и улучшение метаболизма глюкозы. Отмеченное в эксперименте улучшение чувствительности культуры ткани к инсулину в результате добавления в нее ингибитора АПФ, возможно и не имеет прямого отношения к реализации его плейотропных эффектов, а обусловлено усилением микроциркуляции. Повышение чувствительности к инсулину на клеточном уровне вследствие блокады РААС ассоциировано с увеличением активности белка-переносчика глюкозы GLUT-4 и гексокиназы, которая является ключевым ферментом метаболизма глюкозы в скелетных мышцах особей с ожирением [33]. Предполагается, что лекарственное вмешательство в активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы может улучшить эффекты инсулина за счет подавления ингибиторных свойств ангиотензина-II на фосфатидил инозитол-3-киназу и протеин-киназу В. Ангиотензин-II, совместно с гиперинсулинемией и повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста оказывает мощное ремоделирующее действие на органы-мишени. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БРА) подавляют эти неблагоприятные эффекты ангиотензина-II и, тем самым, улучшают метаболический статус и функциональное состояние сосудов. Препараты этих групп продолжают оставаться в числе средств первой линии терапии метаболического синдрома, особенно у больных сахарным диабетом 2 типа или хронической болезнью почек. Вопрос о приоритете первоочередности назначения ингибиторов АПФ или сартанов при метаболическом синдроме остается дискуссионным. Существует консенсус о назначении БРА пациентам, имеющим непереносимость ингибиторов АПФ [5]. К настоящему моменту мы располагаем данными о том, что БРА, по крайней мере, не уступают ингибиторам АПФ по способности предупреждать возникновение сахарного диабета 2 типа. В отличие от ингибиторов АПФ сартаны прямо блокируют АТ1-рецепторы и, следовательно, ограничивают действие ангиотензина-II, продуцируемого через не-АПФ-зависимые пути.

Существует, по меньшей мере, два дополнительных фармакологических аргумента в пользу целесообразности применения БРА. Во-первых, назначение лекарств этого класса сопровождается значительным увеличением синтеза метаболита ангиотензина-II — ангиотензина 1–7, обладающего плейотропными и вазодилатирующими свойствами, которые потенцируют антигипертензивные эффекты, в то время как терапия ингибиторами АПФ приводит к увеличению уровня брадикинина,

не имеющего, по мнению некоторых авторов [61], достаточных полезных сосудистых эффектов в условиях инсулинорезистентности. Вторая позиция, поддерживающая первоочередность применения БРА, связана с метаболическими аспектами, поскольку, в частности, высоколипофильный препарат телмисартан, молекула которого имеет сходство с молекулой пиоглитазона, обладает свойствами частичного агониста PPAR γ -рецепторов со способностью к уменьшению уровней глюкозы, триглицеридов и инсулина в крови [62].

PPAR γ -рецепторы влияют на экспрессию гена, вовлеченного в регуляцию метаболизма углеводов и липидов. Предполагается, что телмисартан, являясь, в определенной мере, лигандом для PPAR γ -рецепторов, может способствовать уменьшению инсулинорезистентности у больных с нарушениями углеводного обмена [45]. Весьма важным является то, что PPAR γ -агонисты обладают противовоспалительными, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами в отношении клеток сосудов, что, в конечном итоге, связано с уменьшением риска развития атеросклероза.

Заслуживают внимания данные M. Shimabukuro et al. (2007), которые сопоставили в клинических условиях влияние амлодипина и телмисартана на площадь висцерального и подкожного жира, оцениваемую методом компьютерной томографии, у группы пациентов с метаболическим синдромом. Через 24 недели терапии было отмечено, что оба препарата обладают достаточным и сопоставимым воздействием на величины кровяного давления, но, вместе с этим, по-разному влияют на особенности адипогенеза: назначение телмисартана ассоциировалось с достоверным уменьшением площади висцерального жира ($p=0,008$), а терапия амлодипином, напротив, сопровождалась увеличением этого показателя ($p=0,046$). Оба препарата существенно не изменили площадь подкожного жира. При интерпретации полученных данных авторы исследования приняли во внимание факт увеличения уровня адипонектина в плазме крови у пациентов, получавших телмисартан (но не амлодипин). Активация PPAR γ -рецепторов, достигаемая при назначении телмисартана, имеет прямое отношение к увеличению синтеза адипонектина — регулятора соотношения висцерального и подкожного жира.

Эти наблюдения позволяют рассматривать телмисартан как многообещающий БРА с позитивными кардиометаболическими свойствами, реализующимися вследствие селективной блокады РААС и уменьшения инсулинорезистентности за счет связывания с внутриклеточным PPAR γ -комплексом. Предполагается, что лекарства, нацеленные на РААС, также могут обладать стратегически важными терапевтическими эффектами в лечении пациентов, страдающих висцеральным ожирением [64].

Обратимся к практике доказательной кардиологии. В исследовании LIFE блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов лозартан и β -блокатор атенолол у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продемонстрировали одинаковый антигипертензивный эффект. Лозартан оказался достоверно лучше атенолола в отношении влияния на первичную комбинированную конечную точку в виде сердечно-сосудистой смертности, инфарктов миокарда, инсультов, а также в отношении первичной

профилактики сахарного диабета 2 типа. Проект LIFE не был посвящен проблеме метаболического синдрома, однако, процент лиц-“носителей” этого синдрома среди участников исследования оказался достаточно высоким. У пациентов с метаболическим синдромом могут быть востребованными урикозурические свойства лозартана. В исследовании VALUE также удалось установить преимущество валсартана относительно амлодипина у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска с точки зрения выявления новых случаев сахарного диабета 2 типа. Исследование ALPINE, продолжавшееся всего 1 год и досрочно завершившееся, показало, что комбинация ателнолола и гидрохлортиазида ассоциировалась в 8-ми кратным (!) увеличением риска возникновения сахарного диабета 2 типа по сравнению с комбинацией кандесартана и фелодипина при одинаковой степени снижения АД [40].

Активация PPAR γ -рецепторов приводит к позитивным метаболическим сдвигам (уменьшение содержания в крови глюкозы, триглицеридов, инсулина). Сочетание гемодинамических и метаболических эффектов у телмисартана выглядит весьма многообещающим. Мега-исследование ONTARGET, выполненное у 25620 пациентов высокого церебро/кардиоваскулярного риска (средний возраст 66,4 года) и продолжавшееся в среднем в течение 5 лет, имело целью сопоставить органопротективные и метаболические эффекты комбинированной терапии, включавшей три ветви (одна из них была основана на приеме рамиприла, вторая — на приеме телмисартана, третья — на комбинации рамиприла и телмисартана). Первичный анализ полученных данных показал сопоставимость каждого из вариантов терапии в отношении частоты возникновения новых случаев сахарного диабета 2 типа (рамиприл — 6,7%; телмисартан — 7,5%; рамиприл+телмисартан — 6,1%). Вместе с этим, все же следует подчеркнуть определенную метаболическую выгоду комбинации рамиприла и телмисартана, поскольку к моменту завершения исследования именно в этой группе пациентов наблюдалось наименьшее число лиц, имеющих диагноз сахарного диабета 2 типа (32,1%) по сравнению с пациентами, получавшими рамиприл (36,6; $p=0,06$) и телмисартан (37,8%; $p<0,05$). Кроме того, на финальном этапе исследования ONTARGET пациенты, получавшие комбинацию рамиприла и телмисартана, имели значительно меньший процент встречаемости нарушенной гликемии натощак по сравнению с группой больных, получавших рамиприл (20,1% vs 22,3%; $p=0,012$). Ни одна из ветвей терапии не имела достоверных преимуществ по частоте возникновения комбинированной первичной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смертности, инфарктов миокарда, инсультов, госпитализаций по поводу ХСН (рамиприл — 16,46%; телмисартан — 16,64%; рамиприл+телмисартан — 16,3%) [78].

РААС играет весомую роль в ремоделировании органов-мишеней и возникновении ассоциированных с атеросклерозом событий у лиц с метаболическим синдромом. Ангиотензин-II, как полагают, ускоряет развитие атеросклеротических бляшек через индукцию таких процессов, как эндотелиальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, воспаление и фиброз сосудистой стенки [27]. Кроме того, ангиотензин-II усиливает образование неоинтимы после повреждения

стенки сосуда [22]. Именно поэтому вполне обоснованной считается концепция обязательного применения ингибиторов АПФ или сартанов с целью первичной и вторичной профилактики связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленными исследованиями показано, что в атеросклеротическом поражении сосудов важнейшую роль играют такие компоненты, как дисфункция эндотелия, макрофаги, нагруженные окисленными липопротеидами, и гладкомышечные элементы меди, пролиферирующие и мигрирующие в очаг липидоза и воспаления сосудистой стенки [50]. PPAR γ -рецепторы экспрессированы во всех этих элементах: клетках эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах [31]. Дисфункция эндотелия рассматривается как нарушение баланса между синтезом провоспалительных цитокинов, индуцируемых ангиотензином II, и производством оксида азота (NO). Установлено, что PPAR γ -агонисты препятствуют развитию дисфункции эндотелия, тормозя экспрессию рецептора 1 типа ангиотензина-II [35].

В ранних исследованиях (*in vitro*) было установлено, что активация PPAR γ -рецепторов уменьшает выделение макрофагами провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1, IL-2) путем угнетения транскрипции ядерного фактора κ B, усиливает продукцию синтазы оксида азота, желатиназы B1, сквенджер рецептора A. Агонисты PPAR γ -рецепторы подавляют присоединение к моноцитам молекул адгезии, находящихся на поверхности эндотелия, и проникновение макрофагов в субинтимальное пространство. Стимуляция PPAR γ -рецепторов снижает экспрессию эндотелием молекул адгезии [31], угнетает транскрипцию гена тромбоксан-синтазы, рецептора тромбоксана, тромбоцит-зависимого и базального факторов роста фибробластов [70]. Все это указывает на антиатерогенный эффект активации PPAR γ -рецепторов.

Установлено, что макрофаги накапливают окисленные липопротеиды низкой плотности и обеспечивают их катаболизм. Имеются указания на способность активации PPAR γ -рецепторов увеличивать отток липидов из макрофагов. Агонисты PPAR γ -рецепторов, участвуя в деградации ЛПНП посредством активации липопротеидлипазы, усиливают транспорт липидов в печень с образованием ЛПВП. Удаление холестерина из сосудистой стенки и подавление воспалительного процесса — основа ангиопротективного действия PPAR γ -агонистов. Фармакологические лиганды PPAR γ -рецепторов подавляют пролиферацию и миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов, блокируя повторное вхождение их в клеточный цикл и экспрессию металлопротеиназ и хемоаттрактантов [25].

Описаны различные плейотропные эффекты БРА, которые могут вносить определенный вклад в защиту органов-мишеней. В последние годы, учитывая предполагаемую гетерогенность препаратов внутри класса БРА, предпринимались скромные попытки в экспериментальных и клинических условиях сопоставить эффективность различных БРА (исследования типа head to head). RS Benson et al. (2008) сопоставили влияние нескольких БРА на пролиферацию клеток сердца и сосудов. Телмисартан (но не эпросартан, кандесартан и ирбесартан) подавил пролиферацию миокардиальных фибробластов и ГМК сосудов *in vitro*. Важность этого

экспериментального исследования состоит в том, что концентрации указанных препаратов были близки к таковым, которые используются в клинике. Поскольку ранее было установлено, что PPAR γ -рецепторы участвуют в контроле пролиферации сосудистых клеток, авторы попытались ответить на вопрос, обусловлено ли подавление пролиферации ГМК наличием у телмисартана свойств PPAR γ -агониста? Вопрос остался открытым, поскольку синтетический антагонист PPAR γ -рецепторов GW9662 не вызвал обратного развития индуцированных телмисартаном эффектов. В недавно опубликованном клиническом наблюдении, в котором авторы сопоставили эффекты телмисартана и валсартана в отношении темпов уменьшения величины просвета коронарных сосудов у больных ИБС и АГ, было показано, что телмисартан обладает преимуществом по сравнению с валсартаном при одинаковой степени снижения АД [29].

Антипролиферативные свойства телмисартана, возможно, окажутся полезными в профилактике и лечении микроваскулярных осложнений у больных диабетом, например, пролиферативной ретинопатии [7]. В эксперименте на моделях кроликов с генетически детерминированной дислипидемией Н. Ikejima et al. (2008) удалось показать превосходство телмисартана над кандесартаном в способности увеличить степень эндотелий зависимой вазодилатации в ответ на интраортальное введение ацетилхолина. Антагонист PPAR γ -рецепторов GW9662 ослабил вазодилатирующий и гиполлипидемический эффекты телмисартана, что позволило не только подтвердить наличие плейотропных свойств у телмисартана, но и уточнить степень причастности PPAR γ -рецепторов к эндотелиальной дисфункции и динамике атерогенеза.

Итак, несмотря на противоречивость взглядов относительно преимуществ и недостатков, присущих препаратам-полным агонистам PPAR γ -рецепторов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, следует отметить, что сбалансированность гемодинамических и плейотропных эффектов, наблюдаемая у средств, блокирующих активность РААС, является очень важной в лечении этой категории больных. Дискуссия о том, какие эффекты антигипертензивных препаратов в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска являются более важными — гемодинамические или плейотропные, далека от разрешения. Выявление новых механизмов действия у антигипертензивных средств, ассоциированных с позитивными влияниями на обменные процессы, представляется весьма востребованным, учитывая пандемический характер распространенности метаболических нарушений в современной популяции. Модификация сердечно-сосудистых и почечных факторов риска представляет собой основную цель в междисциплинарном лечении пациента с кардиометаболическим синдромом. Основу этих лечебных мероприятий составляет интеграция изменения образа жизни и медикаментозной терапии. Средства, блокирующие РААС, обладают необходимым церебро/кардио/нефропротективным потенциалом, значительно замедляя темпы развития патологического континуума.

Литература

1. Alberti KG et al. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.

2. Bakris G, Weston WM, Rappaport EB et al. Rosiglitazone produces long-term reductions in urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (suppl. 1): A230.

3. Banerji MA et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273: E425–432.

4. Banos G et al. Vascular reactivity and effect of serum in a rat model of hypertriglyceridemia and hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 379–388.

5. Barnett AH et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961.

6. Baron AD et al. Insulin and the vasculature — old actors, new roles. *J Invest Med* 1996; 44: 406–412.

7. Benndorf RA, Boger RH. Pleiotropic effects of telmisartan: still more to come? *J Hypertens* 2008; 26 (5): 854–856.

8. Benson SC, Igochi R, Ho Cl et al. Inhibition of cardiovascular cell proliferation by angiotensin receptor blockers: are all molecules the same? *J Hypertens* 2008; 26 (5): 973–980.

9. Brunner HR et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286: 441–449.

10. Chen J et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US Adults. *Annals Intern Med* 2004; 140 (3): 167–175.

11. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med.* 2005; 118: 939–947.

12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.

13. Desvergne B, Wahli W 1999 Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrinol Rev.* 1999;20:649–688.

14. Desvergne B., L. Michalik and W. Wahli. Be Fit or Be Sick: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Are Down the Road. *Molecular Endocrinol* 2004; 18 (6): 1321–1332.

15. Egan BM et al. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994; 7: 886–893.

16. El-Atat FA et al. Diabetes, hypertension and cardiovascular derangements: Update on the pathophysiology and management. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 215–223.

17. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mod Med* 2001; 79: 21–29.

18. Engeli S, Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 355–359.

19. Evans RM et al. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004; 10: 355–361.

20. Ferrannini E et al. Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med* 1987; 317: 350–357.

21. Franks PW, Olsson T. Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem. *Hypertension* 2007; 49: 10–12.

22. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *New Engl J Med* 1994; 330: 1431–1438.

23. Goodfriend TL et al. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 401–405.

24. Govindarajan G. et al. Obesity and hypertension: A clinical update. In eds, Ray R, Schiffrin E, Sowers JR. *Molecular Mechanisms in Hypertension*. Taylor and Francis Pub, London. 2006: 397–406.

25. Graf K, Xi XP, Hsueh WA, Law RE Troglitazone inhibits angiotensin II induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1997; 400:119–121.

26. Grundy SM et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.

27. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA et al. Role of T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449–2460.

28. He W, Barak Y, Hevener A et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor knockout causes insulin resistance in

fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15712–15717.

29. Hong SJ, Shim WJ, Choi JI et al. Comparison of effects of telmisartan and valsartan on late lumen loss and inflammatory markers after sirolimus-eluting stent implantation in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1625–1629.

30. Hopfner RL, Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia* 1999; 42: 1383–1394.

31. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator-activated receptor: implications for cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43: 297–305.

32. Ikejima H et al. Effects of telmisartan, a unique angiotensin receptor blocker with selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-modulating activity, on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change. *J Hypertens* 2008; 26 (5): 964–72

33. Jacob S et al. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism* 1996; 45: 535–541.

34. Kendall DM, Sobel BE, Coulson AM et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 335–348.

35. Kintscher U, Lyon CJ, Law RE Angiotensin II, PPAR-gamma and atherosclerosis. *Front Biosci.* 2004; 9: 359–369.

36. Lehmann JM., Moore LB. Smith-Oliver. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953–12956.

37. Lind L et al. Metabolic cardiovascular risk factors and the renin-aldosterone system in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 27–29.

38. Lind L et al. Insulin resistance in essential hypertension is related to plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 379–382.

39. Linden Daniel. Growth Hormone and PPARα in the Regulation of Lipoprotein Metabolism. Department of Physiology. Goteborg University. Goteborg. 2002.

40. Lindholm LH, Persson M, Alanpovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results in the antihypertensive treatment and lipid profile in the North of Sweden efficacy evaluation (ALPINE-study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–1574.

41. Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000; 102: 2434–2440.

42. Lutchman G et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007.

43. Mancia G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Lolo Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–47.

44. Marx N et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1954–1957.

45. Marx N et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells *Circ Res* 2004; 94: 1168–1178.

46. McFarlane SI et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713–718.

47. McFarlane SI et al. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 30H–37H.

48. Morgan DA et al. Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats. *Hypertension* 1995; 25: 834–843.

49. Morris RS et al. Prerenin is elevated in polycystic ovary syndrome and may reflect hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1995; 64: 1099–1103.

50. Nakamura Y, Ohya Y, Onaka U, Fujii K, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of insulin-sensitizing agents on calcium channels in smooth muscle cells from resistance arteries of guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 1998; 123: 675–682.

51. Nawano M et al. Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, improves insulin sensitivity by enhancing signal transduction via insulin receptor substrate proteins and improving vascular resistance in the Zucker fatty rat. *Metabolism* 1999; 48: 1248–1255.

52. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New Engl J Med* 2007; 356 (24): 2457–2471.

53. Phillips GB et al. Serum sex hormone levels and renin-sodium profile in men with hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 626–629.

54. Piatti PM et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996; 45: 316–321.

55. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *New Engl J Med* 2007; 356 (24): 2522–2524.

56. Robinson JG. Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk? *PPAR Res* 2008; 2008: 891425.

57. Safaridis PA, Bakris GL. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 379–385.

58. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661–1669.

59. Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens* 1999; 17: 1517–1525.

60. Savage DB, Tan GD, Acerini CL et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor PPAR. *Diabetes* 2003; 52: 910–917.

61. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1 (1): 7–26.

62. Schupp M et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–2057.

63. Sharma AM et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609–611.

64. Sharma AM et al. Is the a rational for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44: 12–19.

65. Shen DC et al. Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580–583.

66. Sookoian S, Pirola CJ. Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implication. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1 (1): 37–47.

67. Sowers JR et al. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053–1059.

68. Sowers JR et al. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1597–1602.

69. Sowers JR, Frolich ED. Insulin and Insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004; 88: 63–82.

70. Sugawara A, Takeuchi K, Urano A. et al. Negative regulation of rat thromboxane receptor gene by 15-deoxy-D12, 14-PGJ2 and troglitazone by activating PPAR-g in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 358A.

71. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425–431.

72. Tripathy D et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2882–2887.

73. Walczak R, Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR in the control of lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2002; 43: 177–186.

74. Wang XL, Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor C161 T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 1998; 44: 588–594

75. Whaley-Connell A, Pavey BS, Claudhary K et al. Renin-angiotensin-aldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1 (1): 27–35.

76. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149–1160.

77. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *New Engl J Med* 2004; 351: 1106–1118.

78. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358 (15): 1547–59.