



FORMACIÓN CONTINUADA

PPAR-gamma, hipertensión arterial y riñón

J. C. Rodríguez Pérez^{1,2}, F. Rodríguez Esparragón² y J. Nóvoa³

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. ²Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. ³Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Numerosos estudios han demostrado que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) están implicados en varias vías metabólicas tales como la homeostasis glucídica y de lípidos y entre otras en el control de la proliferación y diferenciación celular¹⁻⁵.

Los PPARs son factores de transcripción dependientes de ligando que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares hormonales^{6,7}. El nombre de PPAR deriva en los roedores⁸ de su capacidad para estimular la proliferación de peroxisomas, organelas que intervienen en la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

De entre los tres subtipos caracterizados alfa (α), beta/delta (β/δ) y gamma (γ), éste último es el más estudiado. Los tres se caracterizan por la presencia estructural común de cuatro dominios funcionales y se diferencian particularmente en su patrón de expresión tisular y temporal. La divergencia en la secuencia de aminoácidos en el dominio de unión dependiente de ligando o LBD es la responsable de la selectividad por los diferentes ligandos⁹. PPAR- α se expresa fundamentalmente en el hígado, riñón y músculo esquelético e interviene en la oxidación de los ácidos grasos^{6,10}. PPAR- β/δ interviene, entre otros procesos, en el desarrollo, implantación del embrión, mielinización del cuerpo caloso, etc.¹¹. PPAR- γ se expresa principalmente en el tejido adiposo donde constituye un regulador principal de la diferenciación adipocitaria y participa en la homeostasis glucídica^{6,7}. Sin embargo, también se expresa en otros territorios como en el riñón y en los vasos sanguíneos por lo que se le ha supuesto un papel en la regulación del tono vascular¹². Algunas de las variantes alélicas y mutaciones caracterizadas

en el gen PPAR- γ humano se han asociado con la obesidad, la hipertensión arterial y la hipertensión arterial relacionada con la obesidad¹³⁻¹⁸.

La acción producida concomitante a la activación farmacológica de PPAR- γ depende de la unión del factor nuclear PPAR- γ a secuencias consenso en genes de respuesta específicos. El mecanismo es común para toda la familia PPARs y se produce tras la unión de ligandos específicos y su heterodimerización con el receptor del ácido retinoico. Los PPARs de forma semejante a otros receptores nucleares, interaccionan con un número de proteínas nucleares conocidas como co-activadoras o co-represoras para posteriormente heterodimerizarse con receptores retinoides X (RXR) formando complejos PPAR-RXR (fig. 1). Este complejo se une a secuencias de DNA originándose «elementos de respuesta PPAR» (PPRE) lo que provocaría la activación o represión de numerosos genes que intervienen en las vías metabólicas comentadas, impidiendo la expresi-

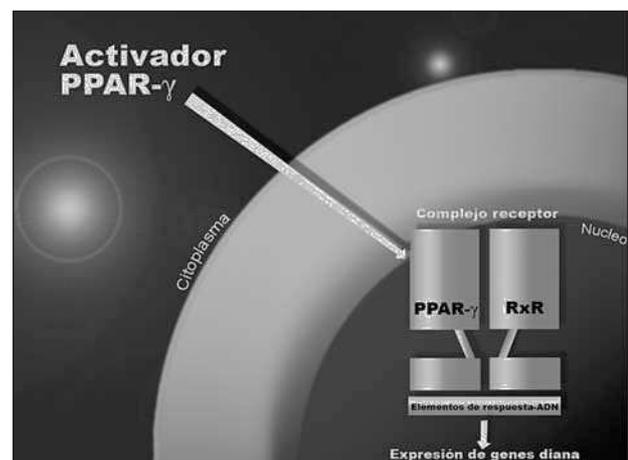


Fig. 1.:—Mecanismo de unión ligando dependiente de los receptores PPAR a la secuencia consenso PPRE tras la heterodimerización con el receptor RXR (con permiso de FMC: Nefrología e Hipertensión vol 2(6); 43-49, 2006).

Correspondencia: José Carlos Rodríguez Pérez
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Bco. la Ballena, s/n
35010 Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: jrodperd@gobiernodecanarias.org

sión de genes (fundamentalmente inflamatorios) y activando la transcripción de genes específicos. Este mecanismo denominado transrepresión impide como se ha comentado la transcripción de genes proinflamatorios, es competitivo y se produce fundamentalmente frente a genes de respuesta a los factores nucleares NF- κ B y AP-1¹⁹.

Existe un creciente interés en el hecho de que la activación farmacológica de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) mediante agonistas farmacológicos prostaglandinas, tiazolidinedionas (TZDs), y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) produzca efectos beneficiosos adicionales a los esperados²⁰⁻²⁴. Las evidencias obtenidas de pacientes con diabetes tipo 2 tratados con TZDs, señalan diversos efectos de renoprotección a través de mecanismos de mejora hemodinámicos, metabólicos y genéticos. Dichas evidencias han sido objeto de excelentes revisiones^{6,10}. Por otro lado, se han detectado propiedades a nivel molecular sobre la resistencia a la insulina y metabolismo lipídico de diversos ARAII que no son dependientes del bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA)^{21,23,25}.

ACTIVACIÓN FARMACOLÓGICA DE PPAR- γ

Las TZDs poseen modestos efectos antihipertensivos relacionados al menos en parte, con su capacidad de promover la vasodilatación periférica en distintos modelos animales, como en pacientes diabéticos^{10,26}. Estos agonistas de PPAR- γ poseen propiedades pleiotrópicas adicionales a su acción metabólica. Su potencial terapéutico en las enfermedades cardiovasculares y en la hipertensión parece ser tanto dependiente como independiente de estas acciones metabólicas, derivándose dicha independencia de la potencialidad antiinflamatoria y antioxidante características de las TZDs^{27,28}. Por lo tanto, a los efectos antiinflamatorios anteriormente comentados que no derivan de la acción metabólica directa de PPAR- γ habrían de sumarse los que se producen mediante transrepresión. La caracterización de inflamación de bajo grado en hipertensos ahonda en la interrelación que en este contexto pudieran tener los factores PPARs por activar genes antiinflamatorios²⁹⁻³¹.

Conocemos la vinculación de la hipertensión arterial con la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia, con la disfunción endotelial, el incremento de la actividad nerviosa simpática y el incremento de la reabsorción sódica. Numerosos estudios realizados en pacientes diabéticos tratados con rosiglitazona y troglitazona muestran una reducción de la

presión arterial sistólica y diastólica asociada a una disminución de la resistencia a la insulina^{10,32} o conjuntamente a una mejora en la resistencia a la insulina y una disminución de la actividad nerviosa simpática^{10,33}.

En humanos la presencia de mutaciones dominante negativas en el dominio dependiente de ligando del gen PPAR- γ en heterocigosis genera hipertensión arterial y resistencia a la insulina¹³. Sin embargo, la caracterización de fenotipos hipertensivos no ligados a la resistencia insulínica en ratones portadores, la mutación P465L sugiere la independencia de ambos fenómenos³⁴. Por lo tanto la vinculación de la activación por agonistas de PPAR- γ con un incremento de la sensibilidad a la insulina y una disminución de la presión arterial, precisa de más estudios por lo que es objeto de un interesante debate³⁵.

Algunas hipótesis mecanicísticas aportadas por estudios realizados tanto en animales como *in vitro* señalan a una inhibición de los canales de calcio de tipo-L asociada a los tratamientos con rosiglitazona y pioglitazona como la principal responsable de la disminución de presión¹⁰.

La estrecha vinculación entre la actividad PPAR- γ y el SRA (incremento en la formación de angiotensina II por adipocitos hipertrofiados *insulinorresistentes* debido al exceso de depósito de lípidos, impidiendo la diferenciación adipocitaria *de novo*) justifica también parte de los efectos beneficiosos sobre la reducción de la presión arterial. La administración de ligandos PPAR- γ o de troglitazona a cultivos de células musculares lisas (VSMCs) produce una disminución de la expresión del gen del receptor AT1 lo que podría explicar sus efectos vasculares. Además, la angiotensina II inhibe la señal mediada por insulina, vinculando por tanto la disminución de presión arterial y el aumento de sensibilidad a la insulina con el bloqueo farmacológico del SRA³⁶. Evidencias *in vivo* similares a las evidencias *in vitro* señaladas, han sido puestas recientemente de manifiesto en ratas sometidas a isquemia miocárdica³⁷.

No se descarta tampoco el papel del óxido nítrico en este proceso y así, se ha visto que de forma independiente a alteraciones de la expresión del receptor AT1 en células musculares lisas de rata e *in vivo* en el modelo de rata SHR, los tratamientos con agonistas de PPAR- γ alterarán, incrementando los niveles de la fosfatasa SHP-2 y a su vez la ruta Rho/Rho quinasa. Se hipotetiza que dicho efecto pudiera estar mediado por el incremento de NO tras estímulo de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)³⁸.

Los datos disponibles tanto *in vivo* como *in vitro* y, particularmente las conclusiones derivadas de la

creación de modelos knockout y knockout específicos de tejido, argumentan a favor de una activación moderada, conservada y tejido-específica de PPAR- γ . El agonismo completo provoca efectos secundarios como retención líquida, aumento de peso e insuficiencia cardíaca que habremos de tener en cuenta.

La interrupción farmacológica del SRA con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y/o con ARA II mejoraría el metabolismo de la glucosa al interferir la producción de angiotensina II (AII) o la activación del receptor de AII a través de mejorar las vías de señalización de la insulina, mejorar el flujo sanguíneo tisular, reducir la actividad simpática y la agresión oxidativa y mejorar la adipogénesis. ¿Qué importancia tiene este proceso? Ser capaces de poder evitar la aparición de diabetes mellitus 2 (DM2). Las vías de actuación de uno u otro tipo de bloqueantes del sistema no tienen que ser las mismas. De hecho, se ha indicado que los IECAs podrían intervenir aumentando los niveles de bradiquinina, de óxido nítrico y del transportador de glucosa GLUT4³⁹⁻⁴². El estudio LIFE mostró que los pacientes hipertensos tratados con Losartan presentaban un 25% menos de posibilidades de desarrollar diabetes *de novo* frente a los tratados con atenolol. Aunque los datos podrían sugerir propiedades antidiabéticas o de sensibilidad a la insulina de losartan, los mecanismos íntimos son desconocidos⁴³. En los últimos tres años se ha venido valorando la activación PPAR- γ por los diferentes ARA II. En particular el telmisartan es estructuralmente diferente de los otros ARA II utilizados habitualmente, se trata de un derivado bifenilo no tetrazólico sumamente liposoluble que parece poseer una actividad agonista parcial de PPAR- γ a la posología oral convencional. A concentraciones más elevadas irbesartan y el metabolito de losartan EXP3174 poseen también capacidad para activar PPAR- γ ⁴⁴. Esta capacidad parece ser independiente del bloqueo de receptor AT1, ya que estos mismos autores han señalado que estas moléculas pueden activar el PPAR- γ en células que carecen de receptores AT1 de la AII (células PC12W deficitarias de receptor AT1), la alta lipofilia del telmisartan pudiera ser un factor de importancia en la respuesta.

Mientras las TZDs actúan como agonistas completos de PPAR- γ y afectan a una expresión muy amplia de genes, los agonistas parciales como los ARA II citados, poseen efectos más restringidos sobre la expresión génica²⁵. Ello lleva consigo que su administración a pacientes hipertensos, diabéticos o con insuficiencia cardíaca sea de considerable interés clínico. Los resultados de ensayos clínicos en curso (ONTARGET, TRANSCEND) nos ayudarán a esclarecer los recientes datos experimentales.

RENOPROTECCIÓN Y ACTIVACIÓN DE PPAR- γ

Guan Y y cols.⁴⁵ mostraron que PPAR- γ se expresa *in vivo* en glomérulo e *in vitro* en células mesangiales. En estas, los tratamientos con TZDs disminuyen la expresión de citoquinas inflamatorias. Ghoss y cols.⁴⁶ realizaron un estudio en el que mostraron la inhibición dosis-dependiente que ejercía la ciglitazona frente a la proliferación de células mesangiales de ratón. Este trabajo mostró evidencias directas de la participación de PPAR- γ y de que su activación inhibía la proliferación celular afectando la señalización mediada por quinasas activadas por mitógenos (MAPK). En un modelo de isquemia-reperusión renal, se encontró un efecto de protección dosis-dependiente de la rosiglitazona y a dosis bajas de la ciglitazona. Los autores sugieren la dependencia directa de PPAR- γ en el efecto beneficioso observado⁴⁷.

Se han observado efectos beneficiosos tanto en proteinurias diabéticas como en no diabéticas en ratas. Si bien, en estos trabajos no se identificaron los mecanismos responsables se sugirió la independencia de los efectos de mejora de la glucemia^{48,49}.

En los pacientes diabéticos los agonistas de PPAR- γ parecen demostrar esta propiedad antiproteinúrica. Sin ahondar en la base de dicho fenómeno, que se comunica en multitud de estudios observacionales, la mayoría de ellos argumenta a favor de una mejora de la función endotelial o de la hemodinámica renal para justificar dichos efectos^{6,10}. La reducción de la resistencia a la insulina o la reducción de marcadores inflamatorios, ambos asociados de forma independiente a la presencia de microalbuminuria, justificaría el tratamiento con agonistas de PPAR- γ ⁴⁵. La diabetes es una de las principales causas de enfermedad renal crónica. El hecho de que las TZDs sean drogas cuya metabolización se produzca principalmente en el hígado las hace especialmente útiles en pacientes con diferente grado de enfermedad renal, pacientes en diálisis y en trasplantados renales⁶.

GEN PPAR- γ

En 1997 Yen y cols.⁵⁰ identifican una mutación en el gen PPAR- γ , una sustitución del aminoácido alanina (Ala) por prolina (Pro) en el codón 12, la cual se encontraba presente en diversos grupos poblacionales en tasas de al menos el 12% (caucásicos). Conociendo el papel de PPAR- γ en el metabolismo de la glucosa, varios autores han valorado la presencia de esta variación génica en la susceptibilidad de la población al desarrollo de DM2. Cuando el

tamaño poblacional era suficientemente importante la asociación con DM2 ha sido consistente. En estos estudios se ha abarcado un tamaño muestral importante, de al menos 1.000 sujetos y se ha podido demostrar un OR de 1.25 a favor de una más frecuente presencia del alelo Pro en diabéticos. Debido a que la presencia de este alelo desfavorable es tan abundante, la población mundial con riesgo atribuido al efecto del mismo sería del 25%. Este hecho ha sido confirmado en un análisis de varios estudios⁵¹. Por todo ello Pro12Ala parece convertirse en la primera variante génica asociada convincentemente a la DM2. Los estudios que analizan fenotipos intermedios de las complicaciones de la diabetes muestran que aquellos portadores del alelo Ala presentan menos complicaciones, sugiriendo que la presencia del alelo Ala se asocia con una mayor protección frente a la aparición de nefropatía (necesidad de diálisis, proteinuria, creatinina superior a 2 mg/dl). Hemos realizado el estudio genético de los sujetos incluidos en un estudio poblacional llevado a cabo en Canarias para analizar la prevalencia de la DM2 y los factores de riesgo vascular. El diseño, metodología y resultados del estudio se presenta en la bibliografía⁵². Como se desprende de la figura 2, el 94,3% de la población que se incluyó en el estudio era portadora del alelo Pro frente solo al 5,7% portadora del alelo Ala. Este porcentaje se mantiene en población con normoglucemia, intolerancia hidrocarbonada y en DM2. De este estudio, ¿podría sugerirse que el riesgo de la población para las complicaciones de la DM2 podría estar influenciada al

menos en parte por la presencia de la mutación de Pro12Ala del gen PPAR- γ ? Se necesitarían estudios similares en otras CCAA y países de nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 43: 527-550, 2000.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 53: 409-435, 2002.
- Picard F, Auwerx J. PPAR (gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr* 22: 167-197, 2002.
- Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPAR-gamma. *J Diabetes Complications* 16: 46-49, 2002.
- Schiffrin EL, Amiri F, Benkirane K, Iglarz M, Diep QN. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension* 42: 664-668, 2003.
- Iglesias P, Díez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol* 154: 613-621, 2006.
- Seemple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 116: 581-589, 2006.
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 405: 421-424, 2000.
- Moras D, Gronemeyer H. The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function. *Curr Opin Cell Biol* 10: 384-391, 1998.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *Am J Hypertens* 19: 646-653, 2006.
- Peters JM, Rusyn I, Rose ML, González FJ, Thurman RG. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is restricted to hepatic parenchymal cells, not Kupffer cells: implications for the mechanism of action of peroxisome proliferators in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 21: 823-826, 2000.
- Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 60: 14-30, 2001.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TD, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VK, O'Rahilly S. Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 402: 880-883, 1999.
- Jaziri R, Lobbens S, Aubert R, Pean F, Lahmidi S, Vaxillaire M, Porchay I, Bellili N, Tichet J, Balkau B, Froguel P, Marre M, Fumeron F. The PPARG Pro12Ala polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years and combines with the effect of the APM1 G-11391A single nucleotide polymorphism: the Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes* 55: 1157-1162, 2006.
- Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Association between peroxisome proliferator-activated receptor gamma haplotypes and the metabolic syndrome in French men and women. *Diabetes* 54: 3043-3048, 2005.
- Rodríguez-Esparragón FJ, Rodríguez-Pérez JC, Macías-Reyes A, Álamo-Santana F. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2-Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are associated with essential hypertension. *J Hypertens* 21: 1649-1655, 2003.

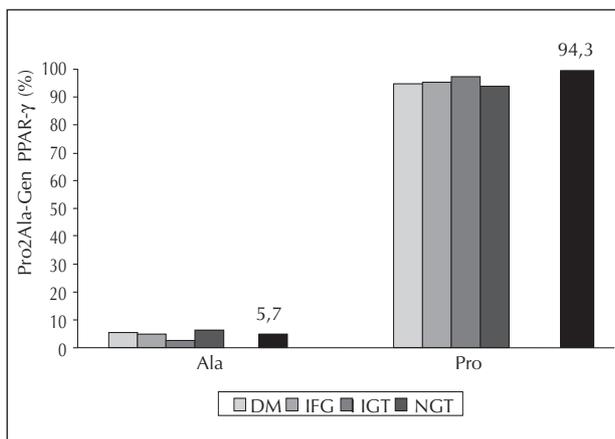


Fig. 2.—Frecuencias alélicas de la variante génica Pro12Ala del gen PPAR- γ en población total y según clasificación del estado del metabolismo hidrocarbonado en población canaria analizada. NGT: normoglucemia; DM: diabetes mellitus 2; IFG: glucosa alterada en ayunas; IGT: tolerancia oral a la glucosa alterada. Las barras en negro representan el total de la población.

17. Rodríguez-Esparragón FJ, Rodríguez-Pérez JC. Hipertensión arterial, riñón y PPAR-gamma. *FMC: Nefrología e Hipertensión* 2: 43-49, 2006.
18. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, Frankow M, Sfranow K, Parczewski M, Moleda P, Pilarska K. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 20: 684-692, 2006.
19. Yuan Z, Liu Y, Liu Y, Zhang J, Kishimoto C, Wang Y, Ma A, Liu Z. Cardioprotective effects of peroxisome proliferator activated receptor gamma activators on acute myocarditis: anti-inflammatory actions associated with nuclear factor kappaB blockade. *Heart* 91: 1203-1208, 2005.
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golley A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
21. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 22: 2253-2261, 2004.
22. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, Toikka J, Luotolahti M, Ball E, Borra R, Harkonen R, Iozzo P, Stewart M, Knuuti J, Nuutila P. Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes* 54: 2787-2794, 2005.
23. Schupp M, Lee LD, Frost N, Umbreen S, Schmidt B, Unger T, Kintscher U. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites. *Hypertension* 47: 586-589, 2006.
24. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 54: 2460-2470, 2005.
25. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-gamma-modulating activity. *Hypertension* 43: 993-1002, 2004.
26. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, Yang D, Chan TM, Nadler JL, Scott S, Rude RK, Hsueh WA. Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 96: 354-360, 1995.
27. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1903-1909, 2005.
28. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, Walcher D, Kratzer W, Hombach V, Haring HU, Koenig W, Marx N. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1804-1809, 2005.
29. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Sacca L, Ferrannini E. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 1133-1140, 2006.
30. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Rupérez M, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Carvajal G, Egido J. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 159-166, 2006.
31. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, Endemann D, Amiri F, Viridis A, Neves MF, Schiffrin EL. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 105: 2296-2302, 2002.
32. Negro R, Mangieri T, Dazzi D, Pezzarossa A, Hassan H. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 70: 20-25, 2005.
33. Watanabe K, Komatsu J, Kurata M, Inaba S, Ikeda S, Sueda S, Suzuki J, Kohara K, Hamada M. Improvement of insulin resistance by troglitazone ameliorates cardiac sympathetic nervous dysfunction in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 22: 1761-1768, 2004.
34. Tsai YS, Kim HJ, Takahashi N, Kim HS, Hagaman JR, Kim JK, Maeda N. Hypertension and abnormal fat distribution but not insulin resistance in mice with P465L PPAR-gamma. *J Clin Invest* 114: 240-249, 2004.
35. Savage DB, Agostini M, Barroso I, Gurnell M, Luan J, Meirhaeghe A, Harding AH, Ihrke G, Rajanayagam O, Soos MA, George S, Berger D, Thomas EL, Bell JD, Meeran K, Ross RJ, Vidal-Puig A, Wareham NJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Schaefer AJ. Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat Genet* 31: 379-384, 2002.
36. Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Funakoshi Y, Iino N, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 102: 1834-1839, 2000.
37. Molavi B, Chen J, Mehta JL. Cardioprotective effects of rosiglitazone are associated with selective overexpression of type 2 angiotensin receptors and inhibition of p42/44 MAPK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H687-H693, 2006.
38. Wakino S, Hayashi K, Kanda T, Tatematsu S, Homma K, Yoshioka K, Takamatsu I, Saruta T. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit Rho/Rho kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2. *Circ Res* 95: e45-e55, 2004.
39. Bernobich E, de Angelis L, Lerin C, Bellini G. The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: therapeutic implications. *Drugs* 62: 1295-1314, 2002.
40. Shiuchi T, Cui TX, Wu L, Nakagami H, Takeda-Matsubara Y, Iwai M, Horiuchi M. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertension* 40: 329-334, 2002.
41. Kudoh A, Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake. *Hypertension* 36: 239-244, 2000.
42. Duka I, Shenouda S, Johns C, Kintsurashvili E, Gavras I, Gavras H. Role of the B(2) receptor of bradykinin in insulin sensitivity. *Hypertension* 38: 1355-1360, 2001.
43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparril S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1003, 2002.
44. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 109: 2054-2057, 2004.
45. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15: 2801-2815, 2004.
46. Ghosh SS, Gehr TW, Ghosh S, Fakhry I, Sica DA, Lyall V, Schoolwerth AC. PPARgamma ligand attenuates PDGF-indu-

- ced mesangial cell proliferation: role of MAP kinase. *Kidney Int* 64: 52-62, 2003.
47. Sivarajah A, Chatterjee PK, Patel NS, Todorovic Z, Hattori Y, Brown PA, Stewart KN, Mota-Filipe H, Cuzzocrea S, Thiemermann C. Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury. *Am J Nephrol* 23: 267-276, 2003.
 48. Buckingham RE, Al Barazanji KA, Toseland CD, Slaughter M, Connor SC, West A, Bond B, Turner NC, Clapham JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. *Diabetes* 47: 1326-1334, 1998.
 49. Ma LJ, Marcantoni C, Linton MF, Fazio S, Fogo AB. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist troglitazone protects against nondiabetic glomerulosclerosis in rats. *Kidney Int* 59: 1899-1910, 2001.
 50. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 241: 270-274, 1997.
 51. Flórez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4: 257-291, 2003.
 52. Novoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Díaz-Cremades JM, Variñas VF, La Roche F, Alberiche MP, Carrillo A. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 28: 2388-2393, 2005.