

Efectos metabólicos del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Pilar Mazón Ramos

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

El objetivo del tratamiento de los pacientes hipertensos no sólo es reducir las cifras de presión arterial, sino también disminuir su riesgo cardiovascular total. Es importante, por lo tanto, que los fármacos utilizados, además de su acción hipotensora, posean un perfil metabólico beneficioso. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) son de demostrada eficacia antihipertensiva y también tienen efectos beneficiosos en cuanto al metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono y en la prevención de nuevos casos de diabetes mellitus. Estas acciones se deben al bloqueo de los receptores AT₁, pero en algunos ARA-II, aunque no parece que se trate de un efecto de clase, también a través de una acción parcialmente agonista de los receptores nucleares PPAR γ . Si estos efectos metabólicos beneficiosos, demostrados hasta ahora experimentalmente y en algunos estudios, se corroboran en ensayos clínicos más amplios, los convertirían en los fármacos ideales para el tratamiento de los pacientes hipertensos con otros factores de riesgo cardiovascular y/o con síndrome metabólico.

Palabras clave: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. Efectos metabólicos. Receptores PPAR γ . Prevención de diabetes mellitus. Síndrome metabólico.

Metabolic Effect of Treatment With Angiotensin-II Receptor Antagonists

The aim of treatment in hypertensive patients is not only to reduce blood pressure but also to minimize the overall cardiovascular risk. It is important, therefore, that the drugs administered have a beneficial influence on metabolic parameters as well as an antihypertensive effect. It has been shown that angiotensin-II receptor antagonists (ARA IIs) are effective antihypertensives that also have a positive influence on lipid and carbohydrate metabolism. Moreover, they can help prevent the development of new-onset diabetes. These actions arise from the blockade of angiotensin-II type-1 (AT-1) receptors, while some ARA IIs, though this does not appear to be a class effect, are also able to act like partial agonists of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ). If these beneficial metabolic effects, which have been found in experimental studies and in a few clinical studies, are confirmed in larger clinical trials, ARA IIs will become the ideal drugs for treating hypertensive patients with other cardiovascular risk factors or with metabolic syndrome.

Key words: Angiotensin-II receptor antagonist. Metabolic effects. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. Diabetes prevention. Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La participación de la angiotensina II en las diferentes etapas del continuo cardiovascular la ha convertido en una de las principales dianas terapéuticas en el tratamiento tanto de la hipertensión arterial como de algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular. Entre los diferentes grupos farmacológi-

cos que bloquean el sistema renina-angiotensina-alosterona, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) tienen, además de su efecto antihipertensivo, diferentes grados de capacidad para mejorar el perfil metabólico de los pacientes hipertensos. Estos beneficios en el metabolismo de los hidratos de carbono y también de los lípidos los convertirían en los fármacos antihipertensivos ideales para los pacientes hipertensos con otros factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo, los diabéticos, los obesos o los que cumplen criterios de síndrome metabólico, cuya prevalencia, por desgracia, actualmente amenaza con alcanzar proporciones epidémicas en España.

Correspondencia: Dra. P. Mazón Ramos.
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario.
Travesía de A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
España.
Correo electrónico: pilarmazon@yahoo.es

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.
 IDF: International Diabetes Federation.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
 PA: presión arterial.
 PPAR: receptor activado por el proliferador de peroxisomas.
 SM: síndrome metabólico.
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ARA-II

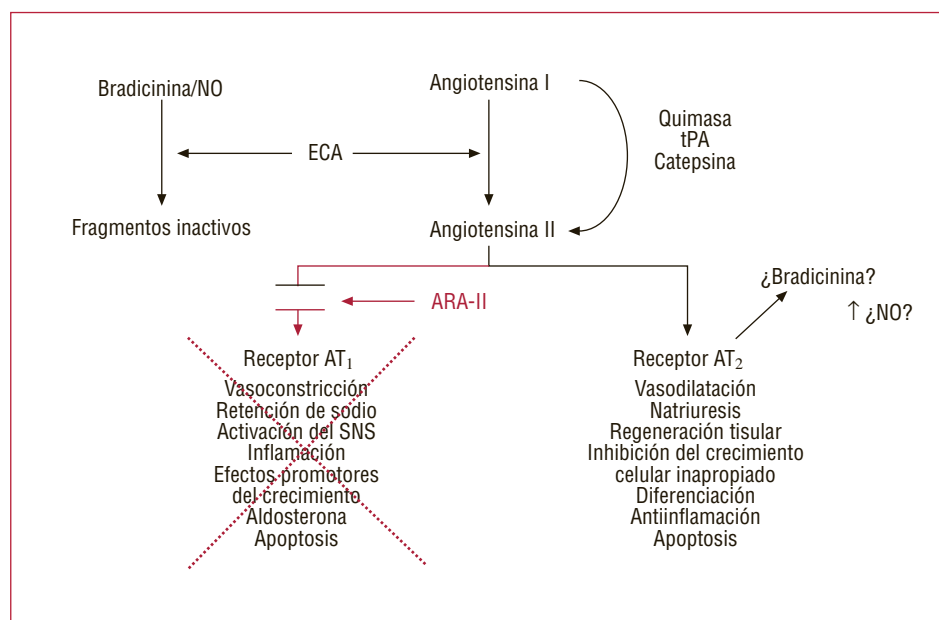
La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se considera clave en la estrategia terapéutica de la patología cardiovascular. Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), utilizados desde hace aproximadamente tres décadas, se han demostrado eficaces en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca, así como en la prevención de la aparición de diabetes mellitus y de la nefropatía diabética. Pero la evidencia de que no ejercen un bloqueo completo, pues hay también síntesis de angiotensina II a través de otras vías enzimáticas, ha favorecido el desarrollo de agentes farmacológicos con una acción más específica; es el caso de los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II¹.

Estos fármacos inhiben de forma selectiva la acción de la angiotensina II a través de los receptores

AT1, origen de muchos de sus efectos patológicos, entre los que se encuentran la vasoconstricción, la secreción de aldosterona y la liberación de catecolaminas o la hipertrofia y la fibrosis cardíacas. No están bien definidas las funciones de la angiotensina II a través de los receptores AT2, pero al favorecerse su unión mediante el bloqueo de los AT1, se cree que se ejercerían acciones beneficiosas vasodilatadoras, antiinflamatorias y de inhibición del crecimiento celular inapropiado (fig. 1)².

Uno de los ARA-II utilizados en la actualidad, el telmisartán, posee una estructura química que le permite actuar también como un agonista parcial de PPAR γ , receptor nuclear cuya expresión influye en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, y se ha demostrado en animales de experimentación una reducción en los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos. Ninguno de los demás ARA-II disponibles comercialmente presenta propiedades de activación PPAR γ a las dosis utilizadas en clínica (fig. 2)³. A diferencia de las glitazonas, fármacos antidiabéticos que aumentan la sensibilidad a la insulina precisamente por activación PPAR γ , el telmisartán no causa aumento de peso ni aparición de edemas. Se han identificado otros receptores PPAR cuya participación en la regulación del metabolismo de las grasas y los hidratos de carbono los puede convertir en dianas terapéuticas ideales para la prevención cardiovascular (fig. 3)⁴. Por lo tanto, el telmisartán, a través de su doble mecanismo de acción como ARA-II y como agonista parcial PPAR γ , tendría un papel beneficioso en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular en población de alto riesgo (fig. 4)⁵.

Fig. 1. Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II). ECA: enzima de conversión de angiotensina; NO: óxido nítrico; SNS: sistema nervioso simpático; tPA: activador del plasminógeno tisular. Modificada de Steckelings et al².



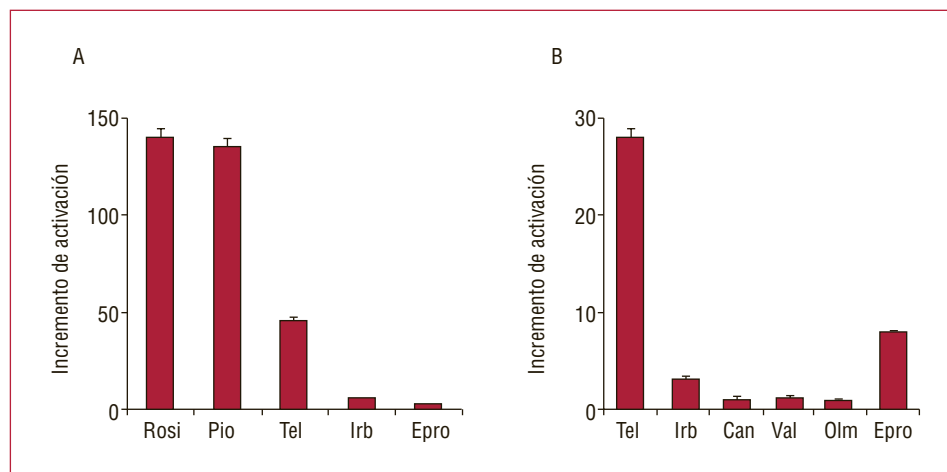


Fig. 2. Incremento de la activación de PPAR γ con diferentes fármacos antidiabéticos y antihipertensivos, a las dosis utilizadas en clínica. A: se comparan fármacos antidiabéticos (glitazonas) con algunos antihipertensivos, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II). B: se compara telmisartán con otros ARA-II. Can: candesartán; Epro: eprosartán; Irb: irbesartán; Olm: olmesartán; Pio: pioglitazona; Rosi: rosiglitazona; Tel: telmisartán; Val: valsartán. Modificado de Benson et al³.

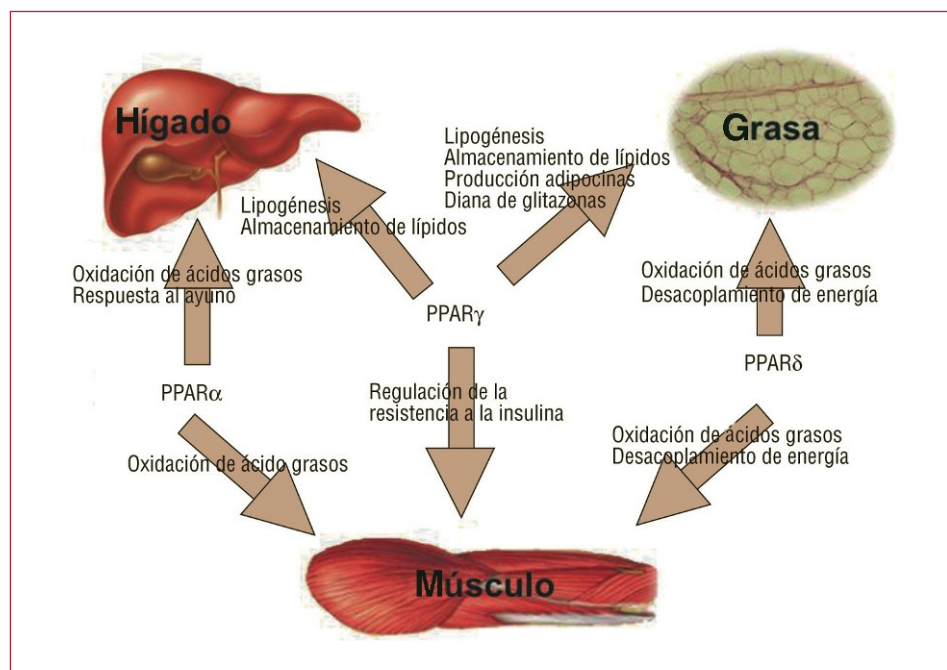


Fig. 3. Acciones mediadas por los diferentes PPAR en los tejidos. Modificado de Evans et al⁴.

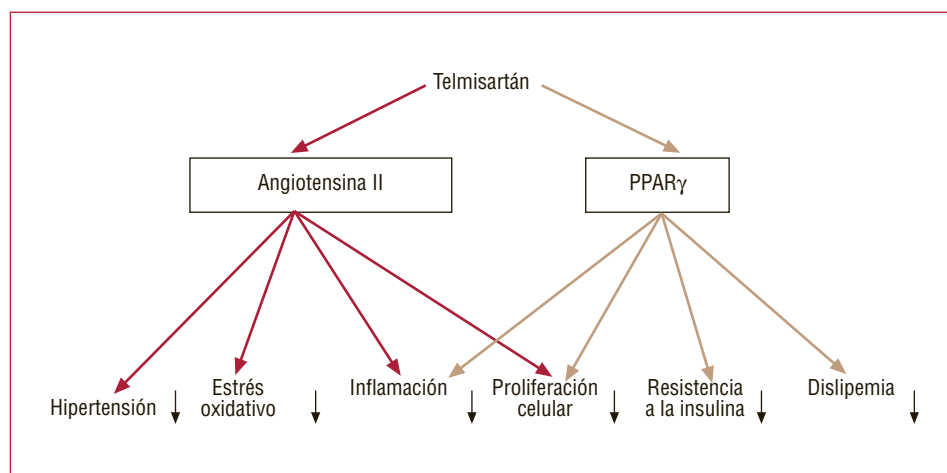
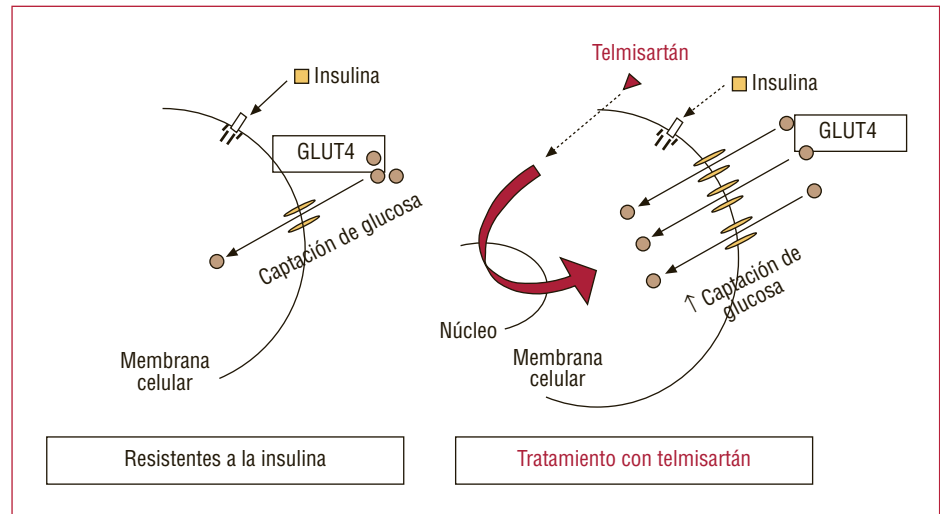


Fig. 4. Efecto pluripotencial de telmisartán en el riesgo cardiovascular. Modificado de Kurtz et al⁵.

Fig. 5. Captación de glucosa en tejidos periféricos resistentes a la insulina. El tratamiento con telmisartán aumenta la captación de 2-desoxiglucosa, al incrementar la expresión de la proteína GLUT4. Modificado de Fugimoto et al⁶.



EFFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Resistencia a la insulina

Hay varias evidencias sobre la capacidad de algunos ARA-II, especialmente telmisartán, de aumentar la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Experimentalmente, en adipocitos de cultivo que no poseen receptores AT1 para la angiotensina II, el telmisartán actúa directamente sobre estas células haciéndolas sensibles a la insulina y aumentando la captación de 2-desoxiglucosa, al incrementar la expresión de la proteína GLUT4 (fig. 5)⁶. En estudios realizados en ratas que reciben una alimentación rica en grasas e hidratos de carbono, la administración de telmisartán (5 mg/kg) redujo de forma significativa los valores plasmáticos de glucosa al cabo de 5 semanas respecto a un grupo control y otro que había recibido la misma dosis de losartán; se redujo también la insulinemia ($p = 0,09$); cuando se realizó en estos animales el test de sobrecarga oral de glucosa, la glucemia alcanzada fue equivalente en los tres grupos, pero la insulina plasmática fue significativamente menos en el que recibió telmisartán (fig. 6)³.

Las primeras investigaciones en clínica corroboraron estos hallazgos. En un paciente de 52 años, hipertenso, obeso y con intolerancia a la glucosa, la administración de 80 mg de telmisartán durante 10 semanas se acompañó de normalización de la presión arterial (PA), una mejoría en la resistencia a la insulina y una disminución significativa de la glucemia y la insulinemia respecto a las basales; pero tras cambiar el tratamiento a 160 mg diarios de valsartán, al cabo de 5 semanas habían desaparecido estos efectos metabólicos beneficiosos (sin cambios significativos en las cifras de PA), que se recuperaron tras volver a administrar telmisartán durante las siguientes 4 semanas⁷. También

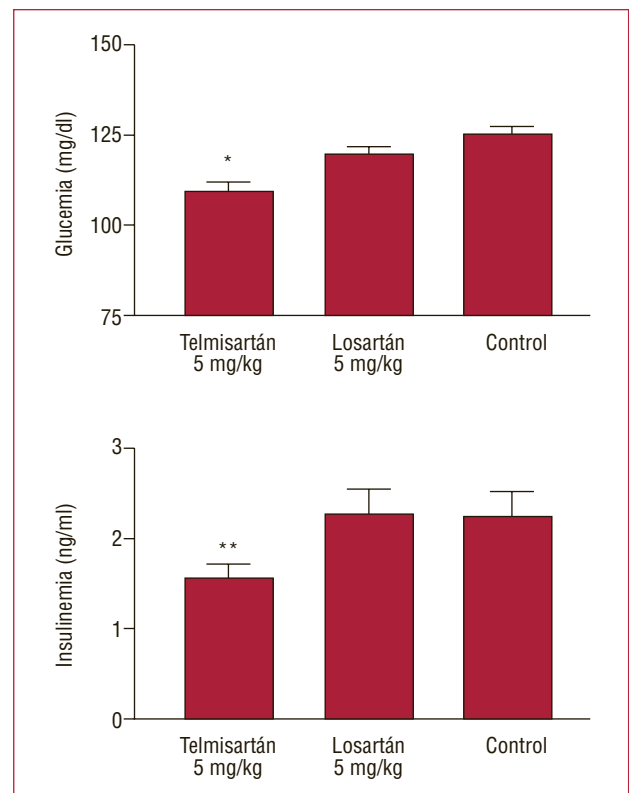


Fig. 6. Efecto del tratamiento con telmisartán y losartán en la glucemia y la insulinemia en ratas que reciben una alimentación rica en grasas e hidratos de carbono, al cabo de 5 semanas. * $p < 0,01$. ** $p = 0,025$. Modificado de Benson et al³.

se demostró reducción de la insulinemia basal en un grupo de 18 pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, tratados previamente con 80 mg de valsartán u 8 mg de candesartán, cuando se sustituyó esos fármacos por telmisartán (40 mg), sin cambios en la PA ni en la glucemia basal y la glucohemoglobina⁸.

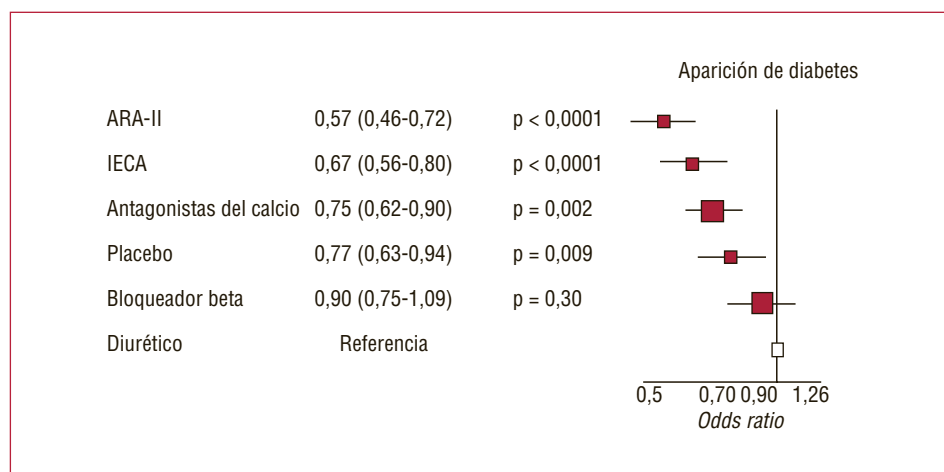


Fig. 7. Metaanálisis con más de 143.000 pacientes que comparó los principales agentes antihipertensivos con los diuréticos, que inducen mayor propensión a la aparición de diabetes. Modificado de Elliot et al¹³.

Los ensayos clínicos más recientes en pacientes hipertensos, la mayoría diabéticos o con síndrome metabólico, que compararon varios fármacos ARA-II, han mostrado resultados discrepantes; así, en 42 pacientes hipertensos con síndrome metabólico, el tratamiento con 80 mg de telmisartán comparado con 50 mg de losartán durante 8 semanas consiguió similar reducción de la PA y ningún cambio en la resistencia a la insulina, pero sí un descenso significativo en la glucemia basal ($p < 0,0001$)⁹. Estos datos contrastan con los hallazgos de un estudio muy parecido en 53 japoneses hipertensos con síndrome metabólico, en los que una dosis tan baja como 20 mg de telmisartán durante 4 semanas redujo la PA lo mismo que 40 mg de valsartán, pero sólo en los primeros hubo cambios significativos en la resistencia a la insulina¹⁰. También en 188 diabéticos con síndrome metabólico tratados con 4 mg de rosiglitazona, el tratamiento con 40 mg de telmisartán, comparado con 150 mg de irbesartán, se acompañó de una mejoría más marcada y más precoz del perfil glucémico y la resistencia a la insulina¹¹.

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2

La propiedad de los fármacos que bloquean el SRAA de prevenir o retrasar la aparición de diabetes, como se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos en pacientes hipertensos, se ha justificado básicamente por su capacidad de interferir los efectos metabólicos adversos de la angiotensina II¹². También, en el caso de los IECA, se han invocado efectos a través de la vía óxido nítrico-quininas. Otro de los mecanismos de acción de los ARA-II y de telmisartán en particular es su función parcialmente agonista del PPAR γ , que mejora la resistencia a la insulina⁵. En un metaanálisis que incluyó más de 143.000 pacientes y comparó los principales agentes antihipertensivos con los diuréticos, grupo con mayor propensión a la aparición de diabetes, los ARA-II fueron los que mayor protección ejercieron

contra su aparición (fig. 7)¹³. Entre otras limitaciones, debemos considerar que, en la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis, estos datos se obtuvieron post hoc. Recientemente, hemos conocido los resultados del estudio ONTARGET, uno de cuyos objetivos secundarios era la aparición de nuevos casos de diabetes: no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron ramipril (6,7%), telmisartán (7,5%) o la combinación de ambos (6,1%), y se descartó la superioridad de un grupo frente al otro, sin haberse podido demostrar una mayor influencia de vías diferentes del bloqueo SRAA como causantes del efecto¹⁴.

EFFECTOS EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

De la misma manera que se ha demostrado una acción beneficiosa de telmisartán en el metabolismo de la glucosa, hay evidencia experimental y de estudios clínicos de que causa una mejoría de las concentraciones de lípidos en plasma³. En este sentido, uno de los primeros trabajos publicados fue el de Derosa et al¹⁵, realizado en 119 pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión ligera, aleatorizados a recibir telmisartán (40 mg/día), eprosartán (600 mg/día) o placebo durante 1 año. Al inicio del estudio, se les aconsejó también sobre medidas dietéticas y de ejercicio físico. Al cabo de 12 meses, hubo una reducción significativa de la PA con ambos ARA-II, aunque fue mayor con telmisartán. No hubo cambios en el índice de masa corporal ni en los parámetros que evaluaron el metabolismo de la glucosa (glucemia e insulinemia basales, glucohemoglobina y resistencia a insulina) en ninguno de los 3 grupos. El telmisartán, pero no el eprosartán, produjo un descenso significativo de los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos (fig. 8). Además del efecto parcialmente agonista PPAR γ (y quizá también PPAR α), los autores especulaban con la posible

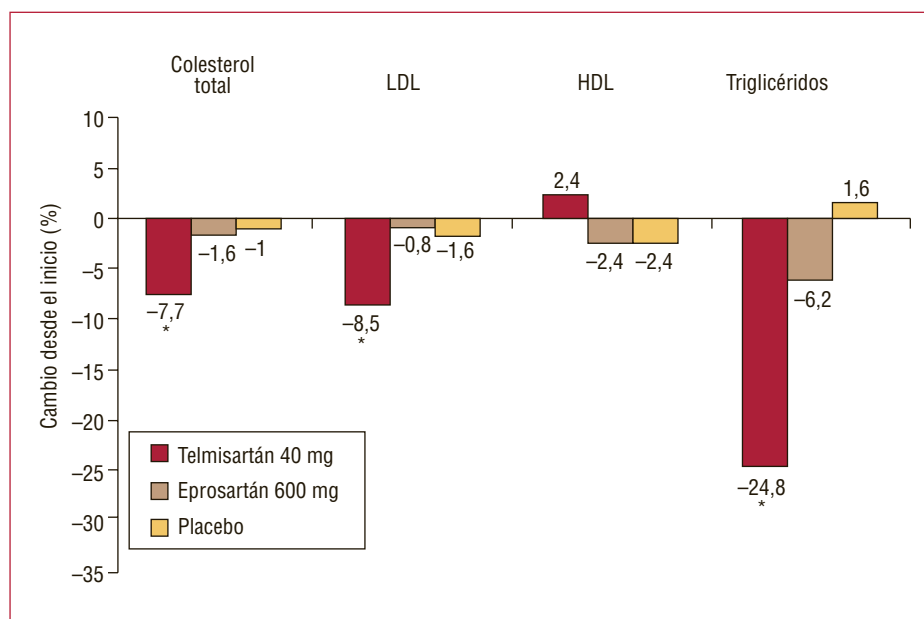


Fig. 8. Cambio en la concentración de lípidos en diabéticos hipertensos tras 1 año de tratamiento. * $p < 0,05$. Modificado de Derosa et al¹⁵.

influencia de otras propiedades farmacológicas del telmisartán, como su larga duración de acción y su alto poder lipofílico, e incluso con una hipotética relación entre el bloqueo de los receptores de angiotensina II y la inhibición de la HMGCoA reductasa.

Se han publicado otros estudios de pocos casos en que se demuestra que el tratamiento con telmisartán en hipertensos diabéticos se acompaña de una reducción significativa de los triglicéridos en plasma; mejoría que no se mantiene cuando se utilizan en los mismos pacientes valsartán y candesartán, a pesar de obtenerse similares reducciones de la PA^{7,8}. Al igual que sucedía respecto al metabolismo de la glucosa, otros autores no han encontrado diferencias entre los distintos ARA-II en lo que respecta a lípidos en plasma, aunque hay que tener en cuenta que se utilizan distintas dosis, en poblaciones no siempre comparables y con diferentes tiempos de seguimiento^{9-11,16}. Aún no se conocen los resultados del estudio ONTARGET¹⁴ en cuanto a lípidos; se trata del mayor ensayo clínico con telmisartán, tanto por el gran número de pacientes como por la duración del estudio, por lo que se espera que esos datos aporten una valiosa información respecto a la importancia clínica de los hallazgos de laboratorio.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Las características específicas del telmisartán en cuanto a sus efectos metabólicos, no compartidos de forma generalizada por todos los ARA-II, lo convierten, teóricamente, en el candidato ideal para el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico (SM), según los criterios de la International Diabetes Federation (IDF) (tabla 1)^{17,18}.

TABLA 1. Diagnóstico de síndrome metabólico según la International Diabetes Federation

- I Obesidad abdominal (Europa), circunferencia abdominal:
Varones > 94 cm
Mujeres > 80 cm
- II Glucemia = 100 mg/dl
o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- III Triglicéridos = 150 mg/dl
o tratamiento hipolipemiante
- IV Colesterol de las HDL:
Varones < 40 mg/dl
Mujeres < 50 mg/dl
- V Presión arterial = 130/85 mmHg
o tratamiento antihipertensivo

Además del aumento de la circunferencia abdominal, deben cumplirse otros dos criterios. Modificado de Alberti et al¹⁷.

Como ya hemos comentado, se han descrito casos de pacientes que cumplen criterios de SM en los que el tratamiento con telmisartán, pero no con otros ARA-II a dosis equivalentes, se acompañó de una mejoría evidente en la glucemia, la resistencia a la insulina y los triglicéridos, pero manteniendo el mismo grado de control tensional⁷, aunque estos resultados se han reproducido sólo parcialmente en otros estudios con pacientes de las mismas características⁹⁻¹¹.

El tratamiento con telmisartán en pacientes con SM se ha acompañado de un aumento en la concentración de adiponectina y reducciones de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), efecto beneficioso en dos marcadores relacionados con la progresión de la aterosclerosis (tabla 2)⁸. También se ha reproducido en diferentes modelos experimentales el aumento de la

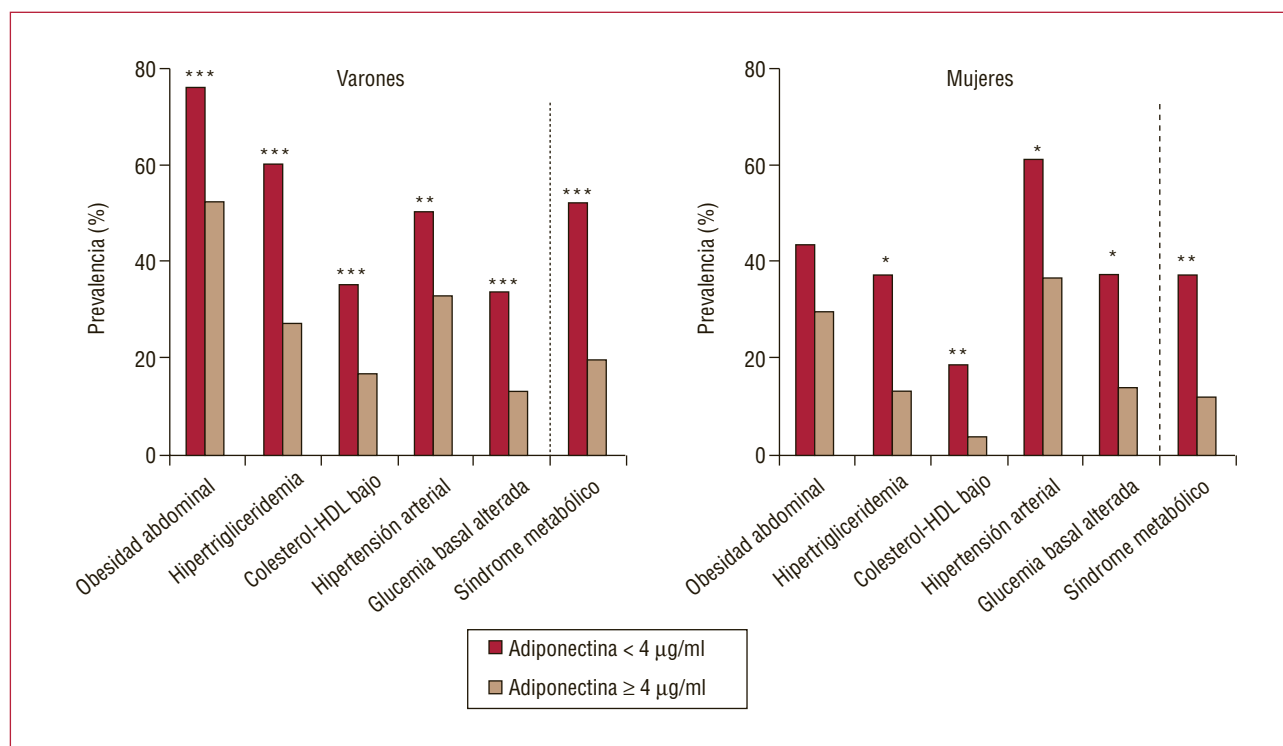


Fig. 9. Relación entre las concentraciones de adiponectina y los diferentes componentes del síndrome metabólico en ambos sexos. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$. Modificado de Ryo et al²¹.

TABLA 2. Valores de insulinemia, triglicéridos, adiponectina y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) en pacientes con síndrome metabólico tratados con candesartán o valsartán tras cambiarlos a telmisartán

	Candesartán o valsartán	Telmisartán	
Insulinemia en ayunas (mU/l)	10,7	8,6	$p < 0,01$
Triglicéridos (mg/dl)	133,6	118,7	$p < 0,05$
Adiponectina (mg/l)	6,95	7,97	$p < 0,05$
PCRus	0,154	0,109	$p < 0,05$

Modificado de Miura et al⁹.

adiponectina y la reducción de peso tras la administración de telmisartán^{19,20}. Precisamente, algunos autores defienden la utilización de adiponectina como biomarcador para el diagnóstico de SM porque está muy relacionada con el fenotipo clínico y los factores de riesgo que lo componen (fig. 9)²¹.

CONCLUSIONES

Los ARA-II, además de su efecto antihipertensivo, han mostrado un perfil metabólico favorable, una de cuyas principales manifestaciones es la prevención de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2. Hay múltiples evidencias experimentales y de algunos estudios

realizados en pacientes hipertensos, aunque con resultados desiguales, en parte debido a los distintos protocolos de investigación empleados. En el caso de telmisartán, además del bloqueo de los receptores AT1, parece que la capacidad parcialmente agonista de los receptores nucleares PPAR γ produce efectos beneficiosos en la resistencia a la insulina y el metabolismo de los lípidos.

Las propiedades de telmisartán demostradas hasta la fecha lo convertirían en el fármaco antihipertensivo ideal para los pacientes hipertensos que cumplan criterios de síndrome metabólico y también, teóricamente, para los obesos.

Resultados aún pendientes del estudio ONTARGET y de otros estudios en marcha completarán la información disponible y permitirán conocer si esos efectos metabólicos beneficiosos se traducen en la práctica clínica en beneficios en la morbimortalidad de los pacientes hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nickenig G, Östergren J, Struijker-Boudier H. Clinical evidence for the cardiovascular benefits of angiotensin receptor blockers. JRAAS. 2006;7 Suppl 1:S1-7.
2. Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT2 receptor —a matter of love and hate. Peptides. 2005;26:1401-9.
3. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique

- angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity. *Hypertension*. 2004;43:993-1002.
4. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*. 2004;10:355-61.
5. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2004;22:2253-61.
6. Fugimoto M, Masukazi H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2004;576:492-7.
7. Pershad Singh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan. Implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2004;27:1015.
8. Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, Taguchi S, Eguchi Y, Ozaki N, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes. Metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care*. 2005;28:757-8.
9. Bahadir O, Uzunlulu M, Oguz A, Bahadir MA. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2007;30:49-53.
10. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern Med*. 2007;46:1331-6.
11. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Salvadeo SA, Ragonesi PD, et al. Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:261-8.
12. McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2008;5:59-66.
13. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
14. The Ontarget Investigators. Ramipril, telmisartan or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
15. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res*. 2004;27:457-64.
16. Nakayama S, Watada H, Mita T, Ikeda F, Shimizu T, Uchino H, et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31:7-13.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome —a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
18. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: Telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol*. 2005;42 Suppl 1:S9-16.
19. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Sprang C, Clemenz M, Krikov M, et al. PPAR γ -activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension*. 2005;46:137-43.
20. Araki K, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Telmisartan prevents obesity and increases the expression of uncoupling protein 1 in diet-induced obese mice. *Hypertension*. 2006;48:51-7.
21. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68:975-8.