

# Papel de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en el tratamiento del síndrome metabólico

J. I. Botella Carretero<sup>a</sup>, J. Fresneda Moreno<sup>b</sup> y L. Manzano Espinosa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición.

<sup>b</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular del Anciano. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

El síndrome metabólico, definido como la asociación de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial, es una entidad muy prevalente. Además identifica individuos con alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, y el uso de dicho diagnóstico permite iniciar modificaciones en el estilo de vida y/o terapias farmacológicas dirigidas a disminuir dicho riesgo. En cuanto a las últimas, han cobrado gran interés, en los últimos años, los fármacos capaces de disminuir la resistencia a la insulina, hecho central y común en el síndrome metabólico, así como los fármacos que interrumpen el eje renina-angiotensina (como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II), dado que producen beneficios metabólicos. De especial interés son los denominados fármacos moduladores selectivos de los PPAR $\gamma$ , que como el telmisartán o el compuesto nTZDpa podrían demostrar un importante beneficio en el tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome metabólico, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, PPAR $\gamma$ .

Botella Carretero JI, Fresneda Moreno J, Manzano Espinosa L. Papel de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en el tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Clin Esp.* 2006; 206(6):284-8.

La asociación de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial fueron descritas por primera vez en el año 1988 por Reaven, acuñándose el término de síndrome metabólico o síndrome X para referirse a dicha asociación<sup>1</sup>. Posteriormente, en el año 2001 el síndrome metabólico fue definido de manera precisa por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III)<sup>2</sup>. Si bien dicha definición ha sido la más usa-

Role of angiotensin II receptor antagonists in the treatment of metabolic syndrome

The metabolic syndrome, defined as the association of abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension, is a very prevalent disorder. Moreover, it identifies patients with a high cardiovascular risk, and when diagnosed, life style modifications and/or drug therapy can be initiated in these patients with the aim to reduce their cardiovascular risk. In the last few years, there has been much interest on drugs that lower insulin resistance, a central component of the metabolic syndrome as well as drugs that interrupt the renin-angiotensin system (achieved by angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers), due to their beneficial metabolic effects. Of special interest are the so-called selective PPAR $\gamma$  modulators, such as telmisartan or the nTZDpa compound. In the future, they may show important benefits in the treatment of patients with the metabolic syndrome.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, angiotensin II receptor blockers, telmisartan, PPAR $\gamma$ .

da hasta la fecha, otras instituciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>3</sup> y, más recientemente, la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>4</sup> han elaborado sus propias clasificaciones para identificar el síndrome metabólico (tabla 1).

Aunque los criterios de las anteriores definiciones no son coincidentes, lo que sí ha quedado demostrado es que los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico, independientemente de la definición usada, presentan una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, o tienen un mayor riesgo de desarrollarla. En general, el riesgo cardiovascular de los pacientes con síndrome metabólico se ve aumentado entre un 30% y un 400% dependiendo de las definiciones usadas y las poblaciones estudiadas<sup>5-9</sup>.

Por tanto, los objetivos primarios al establecer los criterios que definen el síndrome metabólico son la iden-

Correspondencia: J. I. Botella Carretero. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal.

Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.

Correo electrónico: jbotella.hrc@salud.madrid.org

Aceptado para su publicación el 5 de abril de 2006.

TABLA 1  
**Definición del síndrome metabólico según las distintas clasificaciones**

---

**ATP III:** 3 criterios de los 5 siguientes:  
Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg  
Triglicéridos  $\geq 150$   
HDL  $< 40$  varón/ $< 50$  mujer  
Glucemia en ayunas  $\geq 110$   
Cintura  $> 102$  varón/ $> 88$  mujer

**OMS:** presencia de DM tipo 2 o intolerancia a la glucosa\* y 2 de los siguientes (si no hay alteración de la glucosa se precisan 3 criterios):  
Presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg  
Triglicéridos  $\geq 150$   
HDL  $< 35$  varón/ $< 39$  mujer  
IMC  $> 30$  y/o ICC  $> 0,9$  varón/ $> 0,85$  mujer

**IDF:** obesidad central (cintura  $\geq 94$  varón/ $\geq 80$  mujer europeos; para otras razas son distintos) y 2 de los siguientes:  
Presión arterial  $\geq 130/85$   
Triglicéridos  $\geq 150$   
HDL  $< 40$  varón/ $< 50$  mujer  
Glucemia en ayunas  $\geq 100$  o diagnóstico previo de DM tipo 2

---

\*También se considera la posibilidad de alteración de glucosa en ayunas (glucemia ayunas  $\geq 110$ ) o la existencia de resistencia a la insulina mediante un clamp euglicémico-hiperinsulinémico. ATP III: *Adult Treatment Panel III*; OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: *International Diabetes Federation*; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera.

tificación de individuos con alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y el uso de dicho diagnóstico para iniciar modificaciones en el estilo de vida y/o terapias farmacológicas dirigidas a disminuir dicho riesgo<sup>2</sup>. No obstante, la utilidad significativa para la práctica clínica del síndrome metabólico ha sido recientemente puesta en tela de juicio<sup>10</sup>, incluso por el propio Reaven<sup>11</sup>. Sin embargo, pensamos que no parece adecuado, al menos por ahora, eliminar este concepto nosológico, dado que es sencillo y fácil de aplicar en la práctica clínica habitual, siempre y cuando se tengan presentes algunas recomendaciones recientemente publicadas sobre su uso<sup>10,12,13</sup>.

### Tratamiento farmacológico del síndrome metabólico

Cuando un paciente es diagnosticado de síndrome metabólico, la dieta y el ejercicio físico constituyen dos elementos terapéuticos fundamentales<sup>2,14-17</sup>, ya que disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran el control de cada uno de los componentes del síndrome metabólico<sup>18</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico, está claramente establecido que aquellos pacientes que tengan factores de riesgo con cifras por encima de lo actualmente aceptado como indicación de intervención (criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2, presión arterial elevada, etc.) deben recibir medicación de acuerdo con los estándares actuales<sup>19,20</sup>. Sin embargo, dada la amplia variedad de fármacos disponibles para el tratamiento de los factores de riesgo convencionales, la elección de los mismos no siempre es fácil. De hecho, existen fármacos que pueden mejorar algunos

aspectos del síndrome metabólico y empeorar otros, como ocurre, por ejemplo, con algunos diuréticos o bloqueadores  $\beta$ , que aunque disminuyen la presión arterial pueden empeorar el perfil metabólico de los pacientes. Por otro lado, es interesante considerar la hipótesis sobre la posibilidad de que un determinado fármaco sea capaz de reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico, más allá de los efectos sobre alguno de sus componentes en particular. En este sentido se ha planteado que aquellos fármacos capaces de disminuir la resistencia a la insulina, hecho central y común en el síndrome metabólico, podrían tener un efecto beneficioso añadido sobre el mismo<sup>21</sup>.

### Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina a través de PPAR $\gamma$

El receptor de proliferador activado de los peroxisomas tipo gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*, PPAR $\gamma$ ) se localiza en el núcleo celular y desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos<sup>22</sup>. Se ha demostrado que determinadas mutaciones en el gen del PPAR $\gamma$  producen una marcada resistencia a la insulina y favorecen el desarrollo del síndrome metabólico<sup>23</sup>. Por tanto, es razonable sugerir que aquellos fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina a través de la activación de los PPAR $\gamma$ , como las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona), pueden ocupar una posición relevante en el tratamiento del síndrome metabólico<sup>21</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se evaluó la eficacia de la pioglitazona en la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 (estudio PROactive)<sup>24</sup>. Este estudio aleatorizado y controlado, que incluyó a 5.238 pacientes, muchos de ellos con criterios de definición de síndrome metabólico, demostró que la adición de pioglitazona a la medicación estándar para el control de cada uno de los factores de riesgo se asoció a una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular<sup>24</sup>. No obstante, han aparecido algunas críticas importantes respecto a este trabajo:

- 1) La pioglitazona también aumentó la tasa de insuficiencia cardíaca y edemas<sup>25,26</sup>.
  - 2) Los pacientes asignados a este fármaco tuvieron una mayor incidencia de cáncer vesical, lo que obliga a cuestionar su uso a las dosis empleadas en dicho estudio<sup>27</sup>.
  - 3) Los resultados no fueron ajustados para las diferencias en hemoglobina glicada y presión arterial entre los grupos que recibieron pioglitazona y placebo, lo cual puede haber favorecido el efecto beneficioso de la pioglitazona<sup>25,28</sup>.
  - 4) La reducción del riesgo relativo en un 10% para el objetivo primario no fue significativa, y sólo cuando se evaluaron los resultados para el objetivo secundario (no contemplado en la presentación del protocolo inicial) el resultado fue significativo<sup>29,30</sup>.
- Además de las consideraciones anteriores, las tiazolidinedionas tienen efectos limitados sobre la presión

arterial, presente en muchos pacientes diagnosticados de síndrome metabólico. Esto último, unido a que sus efectos secundarios producen retención hidrosalina, aumento de peso, edema e incluso insuficiencia cardíaca, determina que las tiazolidinedionas tengan un papel limitado en el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico en los que la hipertensión está presente o en aquellos en los que los efectos secundarios de estos fármacos puedan agravar su situación clínica<sup>31</sup>.

### Efectos metabólicos de la interrupción del eje renina-angiotensina

En general, los fármacos actualmente usados para el tratamiento de la hipertensión arterial no se consideran eficaces en el síndrome metabólico, circunstancia que no sorprende dado que la mayoría de los hipotensores se desarrollaron antes de establecer la definición de síndrome metabólico<sup>32</sup>. Posteriormente a su definición, se han introducido los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y, más recientemente, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

En los últimos años diversos estudios prospectivos con gran número de pacientes han comenzado a explorar los efectos metabólicos de los IECA, sobre todo en cuanto a disminuir el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Entre dichos estudios se encuentran el *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*<sup>33</sup> realizado con ramipril, el *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*<sup>34</sup> con lisinopril y el *CAPtopril Prevention Project (CAPPP)* con captopril<sup>35</sup>. En el primero, el ramipril disminuyó significativamente en un 3,6% el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 frente a placebo, mientras que en los dos últimos el uso de lisinopril o captopril también disminuyó el riesgo de diabetes frente al uso de diuréticos, bloqueadores  $\beta$  o calcioantagonistas. Se desconoce con precisión la base biológica de este efecto metabólico de los IECA. Algunos han postulado que podrían explicarse por vías fisiológicas independientes del eje renina-angiotensina-aldosterona, como la síntesis de bradiquininas o de óxido nítrico<sup>32</sup>.

Igualmente se han investigado los efectos metabólicos de los ARA II en ensayos clínicos recientes controlados y aleatorizados. El estudio *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)*<sup>36</sup> evaluó, como objetivo secundario, la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en 7.998 pacientes hipertensos. La incidencia fue de 1,3% en los que recibieron losartán frente a un 1,75% respecto a los que se administró atenolol. En el estudio *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)*<sup>37</sup> la incidencia de diabetes mellitus también fue menor en los pacientes tratados con valsartán frente a los que recibieron amlodipino. Asimismo, en el estudio *Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North Sweden efficacy Evaluation (ALPINE)*<sup>38</sup> los pacientes que recibieron hidroclorotiacida empeoraron su perfil metabólico frente a aquellos tratados con candesartán. Sin embargo, estos trabajos adolecen de la limi-

tación de que no se comparan frente a placebo, por lo que surge la duda sobre si los ARA II son capaces realmente de prevenir la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 o si son «metabólicamente neutros», a diferencia de los otros fármacos antihipertensivos empleados en dichos estudios. En este sentido, otros dos trabajos que examinaron la eficacia de candesartán en la disminución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 frente a placebo (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity - Preserved trial [CHARM-P]*<sup>39</sup> y el *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly [SCOPE]*<sup>40</sup>) han mostrado resultados contradictorios.

La mayoría de los estudios que han investigado los efectos metabólicos de los ARA II se han centrado en el uso de losartán u otros que, como el candesartán, tienen una homología estructural con aquél. Sin embargo, no todos los ARA II son estructuralmente similares. En particular, el telmisartán, un derivado no tetrazólico y altamente liposoluble, tiene unas propiedades químicas únicas que le hacen ser capaz de modular los PPAR $\gamma$ <sup>41</sup>.

### Fármacos moduladores selectivos de los PPAR $\gamma$

El concepto de fármaco modulador selectivo de los PPAR $\gamma$  (*Selective PPAR $\gamma$  Modulators, SPPARM*), hace referencia a aquellos compuestos con capacidad de agonismo parcial de dichos receptores, a diferencia de las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) que son agonistas completos<sup>41</sup>. Dentro de este grupo de moduladores selectivos se encuentran el telmisartán<sup>42</sup> y el compuesto nTZDpa<sup>43</sup>, todavía en fase experimental y no comercializado. Al actuar como agonista parcial de los PPAR $\gamma$ , el telmisartán es capaz de reducir la glucemia, la insulinemia y las concentraciones de triglicéridos en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas y carbohidratos<sup>42</sup>. Ningún otro ARA II, excepto el irbesartán a dosis muy elevadas y superiores a las farmacológicas, ha demostrado este efecto sobre la resistencia a la insulina y el perfil metabólico<sup>44</sup>.

La activación parcial de los PPAR $\gamma$  que producen los SPPARM produce un beneficio similar al conseguido con los agonistas completos, en cuanto a la disminución de la resistencia a la insulina y la mejoría de la glucemia y el perfil lipídico. Además estos fármacos carecen al mismo tiempo de los efectos secundarios típicos de las tiazolidinedionas, tales como el aumento de peso, la retención hidrosalina y el cúmulo de grasa visceral (tabla 2). Por tanto, los SPPARM pueden ser una alternativa interesante en el tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico hipertensos, o con insuficiencia cardíaca y/o riesgo de retención hidrosalina.

Por todo lo dicho hasta aquí se esperan con gran expectación los resultados de los estudios *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* y *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)*. Dichos estudios se encuentran actualmente en mar-

TABLA 2  
**Propiedades clínicas de los agonistas de PPAR $\gamma$**

	<b>Agonistas completos (tiazolidinedionas)</b>	<b>Agonistas parciales o moduladores selectivos</b>
Fármacos	Pioglitazona, rosiglitazona	Telmisartán, nTZDpa*
Mejoría de la glucemia	Sí	Sí
Mejoría del perfil lipídico	Sí	Sí
Adipogénesis	Intensa	Leve o despreciable
Retención hídrica	Sí	No
Aumento de peso	Sí	No

\*Fármaco experimental no comercializado.

cha (25.260 sujetos finalmente reclutados en mayo de 2003 en el ONTARGET y 5.926 sujetos finalmente reclutados en abril de 2004 en el TRANSCEND), y están diseñados para valorar los beneficios de telmisartán, asociado o no a ramipril, en la mortalidad cardiovascular y en el perfil metabólico<sup>45</sup>. Teniendo en cuenta que estos estudios podrán valorar la eficacia de telmisartán sobre la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular, será posible también conocer si dicho fármaco es eficaz en el tratamiento del síndrome metabólico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
3. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Org; 1999.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new world-wide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
5. Lempiäinen P, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*. 1999;100(2):123-8.
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Lathi K, Nissen M, Taskinen MR, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
7. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):309-14.
8. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italiani GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
9. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110(10):1251-7.
10. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-304.
11. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51(6):931-8.
12. Meigs JB. Metabolic syndrome: in search of a clinical role. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2761-3.
13. Botella Carretero JI, Cornide Santos L, Manzano Espinosa L. Significación clínica del síndrome metabólico. *Rev Clin Esp*. 2006; Extra. 1:14-7.
14. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: a practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation*. 2003;108(13):1537-40.

15. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1422-4.
16. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e19-24.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1329-30.
18. Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation*. 2004;109(25):3112-21.
19. Clinical Practice Recommendations 2005. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S1-79.
20. Screening for high blood pressure: recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2003;25(2):159-64.
21. Walcher D, Marx N. Insulin resistance and cardiovascular disease: the role of PPAR $\gamma$  activators beyond their anti-diabetic action. *Diab Vasc Dis Res*. 2004;1(2):76-81.
22. Lopez-Soriano J, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi PA, Argiles JM. Roles of skeletal muscle and PPARs in the development and treatment of obesity. *Endocr Rev*. 2006; Mar 23 [Epub ahead of print].
23. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes*. 2003;52(4):910-7.
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. 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*. 2005;366(9493):1279-89.
25. Holman RR, Retnakaran R, Farmer A, Stevens R. PROactive study. *Lancet*. 2006;367(9504):25-6; author reply 26-7.
26. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*. 2005;366(9493):1241-2.
27. Goldstein MR. PROactive study. *Lancet*. 2006;367(9504):23; author reply 26-7.
28. Guillausseau PJ. PROactive study. *Lancet*. 2006;367(9504):23; author reply 26-7.
29. Gaede P, Parving HH, Pedersen O. PROactive study. *Lancet*. 2006;367(9504):23-4; author reply 26-7.
30. Yudkin JS, Freemantle N. PROactive study. *Lancet*. 2006;367(9504):24-5; author reply 26-7.
31. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):256-63.
32. 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(12):2253-61.
33. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbutten BHR, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286(15):1882-5.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
35. Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients: a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens*. 2004;22(3):645-52.
36. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20(9):1879-86.
37. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31.
38. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003;21(8):1563-74.

39. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
40. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003; 21(5):875-86.
41. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol*. 2005;42 Suppl 1:S9-16.
42. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Prave-nec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004;43(5):993-1002.
43. Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, Kelly LJ, Zhang BB, Richards K, et al. Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein gamma selective modulator. *Mol Endocrinol*. 2003;17(4): 662-76
44. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleboid S, et al. Molecular Characterization of New Selective Peroxisome Proliferator-Acti-vated Receptor gamma Modulators With Angiotensin Receptor Blocking Ac-tivity. *Diabetes*. 2005;54(12):3442-52.
45. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomi-zed trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE In-tolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*. 2004;148(1):52-61.