

Udział węglowodanów i tłuszczów zawartych w diecie w rozwoju przerostu serca

Potential impact of carbohydrate and fat intake on cardiac hypertrophy

Monika Duda^{1,3}, Andrzej Beręsewicz³, Naveen Sharma², Isidore C. Okere¹,
David J. Chess¹, Karen M. O'Shea², William C. Stanley^{1,2}

¹Departments of Physiology and Biophysics, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

²Departments of Nutrition, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

³Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Obecne standardy zalecają stosowanie u pacjentów z niewydolnością i/lub nadciśnieniem diety wysokowęglowodanowej i niskotłuszczowej, jednak potencjalny wpływ kompozycji diety na rozwój przerostu lewej komory serca (LVH), a następnie niewydolności serca pozostaje niejasny. Ostatnie badania sugerują, że czynniki dietetyczno-metaboliczne mogą być przyczyną rozwoju LVH i niewydolności serca, a pośredniczą w tym insulina, adiponektyny oraz receptory PPAR. U pacjentów z nadciśnieniem i hiperinsulinemią lub zespołem metabolicznym częściej występuje LVH, co ma związek z aktywacją receptora insulinowego, a następnie serynowo-treoninowej kinazy Akt (Akt). Również aktywacja receptorów PPAR przez kwasy tłuszczowe i wysokotłuszczową dietę prowadzi do wzrostu ekspresji genów i przerostu kardiomiocytów. Węglowodany i tłuszcze zawarte w diecie, poprzez wpływ na poziom insuliny, adiponektyn i kwasów tłuszczowych, mogą regulować wzrost, metabolizm i czynność serca. Niniejszy artykuł pokazuje, że również węglowodany i tłuszcze zawarte w diecie są regulatorami wzrostu, metabolizmu i czynności mięśnia sercowego poddanego przeciążeniu ciśnieniowemu.

Słowa kluczowe: dieta, kwasy tłuszczowe, glukoza, nadciśnienie, przerost mięśnia sercowego, metabolizm

Abstract

Currently, a high carbohydrate/low fat diet is recommended for patients with heart failure and/or hypertension; however, the potentially important role that the composition of dietary fat and carbohydrate might play in the development of LVH and heart failure has not been well characterized. Recent studies demonstrate that cardiomyocyte hypertrophy can also be triggered by activation of insulin signalling pathways, altered adipokine levels or the activity of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), suggesting that metabolic alterations play a role in the pathophysiology of LVH and heart failure. Hypertensive patients with high plasma insulin or metabolic syndrome have a greater occurrence of LVH, which could be due to insulin activation of the serine-threonine kinase Akt and its downstream targets in the heart, resulting in cellular hypertrophy. PPARs also activate cardiac gene expression and growth, and are stimulated by fatty acids and consumption of a high fat diet. Dietary intake of fats and carbohydrate, the resultant effects of plasma insulin, adipokine, and lipid concentrations, may affect cardiomyocyte size and function, particularly following cardiac injury or with chronic hypertension. This review discusses potential mechanisms by which dietary carbohydrates and fats can affect cardiac growth, metabolism and function, particularly in the context of pressure overload LVH.

Key words: diet, fat, glucose, hypertension, hypertrophy, metabolism

Kardiologia Pol 2006; 64: 10 (supl. 6): 572–577

Adres do korespondencji:

Monika Duda, Department of Physiology and Biophysics, School of Medicine, Case Western Reserve University, 10900 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106-4970, USA, tel. +12 16 368 33 76, faks: +12 16 368 39 52, e-mail: m1onika@wp.pl

Wstęp

Do niedawna obowiązywał pogląd, że przerost mięśnia sercowego w odpowiedzi na jego zwiększone obciążenie jest procesem korzystnym (przynajmniej początkowo), gdyż umożliwia normalizację naprężenia w ścianie komory poprzez wzrost jej grubości [1]. Obecnie pogląd ten jest kwestionowany, ponieważ wykazano, że kurczliwość serca i przeżywalność zwierząt są większe u myszy transgenicznych, pozbawionych zdolności reagowania przerostem na obciążenie ciśnieniowe, niż u myszy kontrolnych [2]. Obserwacja ta wskazuje na potrzebę możliwie wczesnego zapobiegania przerostowi serca.

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną przerostu lewej komory serca (LVH), a następnie niewydolności serca. Molekularny mechanizm przerostu jest bardzo złożony i tylko częściowo poznany. W klasycznym ujęciu w nadciśnieniu dochodzi do zwiększonego uwalniania mediatorów (noradrenalina, angiotensyna, endotelina), które aktywują kaskadę kinaz Ras/MAPK/ERK, co prowadzi do przerostu kardiomiocytów [3, 4]. Zjawisku temu zapobiegają stosowane w klinice inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptorów adrenergicznych i angiotensyny. Mimo to, niestety, u wielu pacjentów LVH nadal postępuje.

Ostatnio przeprowadzono badania sugerujące, że obok powyższych mediatorów również czynniki dietetyczno-metaboliczne są przyczyną nadciśnienia tętniczego, LVH, a następnie niewydolności serca. Przykładem takich dietetycznych oddziaływań jest znana zależność między konsumpcją soli kuchennej i rozwojem nadciśnienia tętniczego. W obecnym artykule pokazujemy, że również węglowodany i tłuszcze zawarte w diecie są regulatorami wzrostu, metabolizmu i czynności mięśnia sercowego poddanego przeciążeniu ciśnieniowemu. Pośrednikami w tych oddziaływaniach są: insulina [5–7], adipokiny [8–10] oraz receptory PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) [11, 12], aktywowane przez kwasy tłuszczowe [13, 14] i dietę wysokotłuszczową [15, 16]. Dzieje się tak dlatego, że zawartość w diecie tłuszczów i węglowodanów, szczególnie cukrów prostych, wpływa na produkcję insuliny i adipokin, a także poziom aktywacji PPAR. Rzeczywiście, u pacjentów z nadciśnieniem i hiperinsulinemią lub zespołem metabolicznym częściej występuje LVH, co ma związek z aktywacją receptora insulinowego, a następnie serynowo-treoninowej kinazy Akt (Akt) [5, 6, 17]. Podobnie, zaburzenia produkcji adipokin biorą udział w rozwoju LVH w sposób niezależny od otyłości [8, 9].

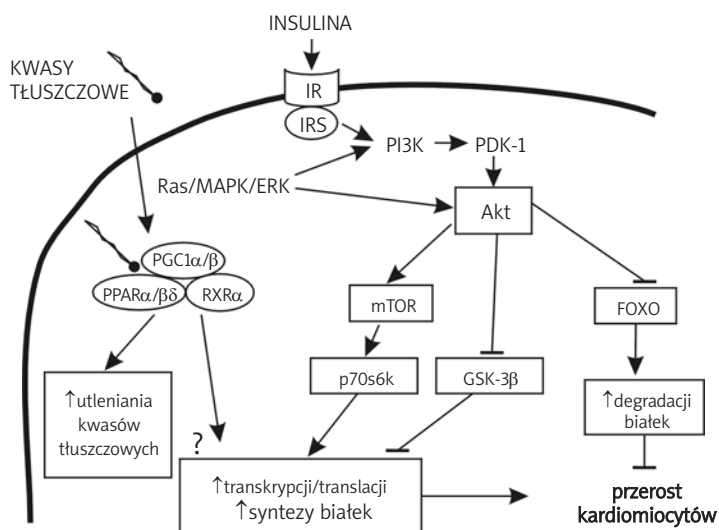
Szlak insulinowy w przeroście mięśnia sercowego

Jak pokazuje to rycina 1, pobudzenie receptora insulinowego prowadzi do aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), a następnie fosforylacji i aktywacji kinazy

Akt [18]. Ponieważ PI3K i Akt mogą być aktywowane także przez różne proprzerostowe mediatory (angiotensyna, noradrenalina, endotelina), Akt pełni rolę integratora oddziaływań czynników pro- i antyprzerostowych. Aktywacja Akt powoduje wzrost syntezy białek i przerost kardiomiocytów w trzech mechanizmach: (a) poprzez fosforylację kinazy mTOR [18–20] i aktywację kinazy p70s6k [5, 21]; (b) poprzez inaktywację kinazy syntazy glikogenu (GSK-3 β) [20], co skutkuje aktywacją procesu transkrypcji odpowiednich genów i wzrostem syntezy białek, oraz (c) poprzez inaktywację czynników transkrypcyjnych FOXO, co skutkuje zahamowaniem degradacji białek [22].

Następujące argumenty, pochodzące głównie z badań z użyciem zwierząt transgenicznych, wskazują na istotną rolę szlaku insulina–Akt–mTOR–p70s6k w regulacji wzrostu kardiomiocytów i rozwoju LVH.

1. Myszy pozbawione receptora insulinowego mają mniejsze serce [6] oraz niższą aktywność kinaz Akt i p70s6k [5]. Natomiast nadekspresja Akt skutkuje wzrostem stymulowanej insuliną syntezy białek w izolowanych kardiomiocytach [5].
2. Wykazano, że aktywność szlaku Akt–mTOR–p70s6k wzrasta wielokrotnie po posiłku w stosunku do okresu „nocnego postu” i że efekt ten nie występuje u zwierząt pozbawionych receptora insulinowego [5]. Obserwacja ta sugeruje, że poposiłkowa hiperinsulinemia jest przyczyną aktywacji szlaku Akt–mTOR–p70s6k, czemu prawdopodobnie towarzyszy zwiększona synteza białek w sercu.
3. Akt ma trzy izoformy, z których jedynie Akt1 i Akt2 są obecne w sercu; Akt3 występuje w mózgu. Dla prawidłowego wzrostu serca istotna jest aktywność Akt1 [23, 24]. Myszy pozbawione genu dla Akt (Akt1-/-) mają upośledzony embrionalny i popłodowy wzrost serca [23]. Dodatkowo, nie dochodzi u nich do LVH pod wpływem treningu fizycznego [7]. Natomiast nadekspresja Akt1 prowadzi do rozwoju LVH [24]. Interesujące, że myszy Akt2-/- mają także upośledzony wzrost, ale dodatkowo rozwijają insulinooporność, hiperinsulinemię, hiperglikemię i nietolerancję glukozy [25].
4. Przerostowi kardiomiocytów spowodowanemu angiotensyną II [26] lub stymulacją receptorów α_1 -adrenergicznych [27] towarzyszy aktywacja kinazy mTOR. Wykazano, że do aktywacji mTOR i p70s6k dochodzi także w modelu LVH spowodowanym nadciśnieniem [28] lub zwężeniem aorty [17, 29], a efektem tym zapobiega inhibitor mTOR rapamycyna. [28, 29]. Natomiast rapamycyna zastosowana po rozwinięciu LVH powoduje redukcję masy lewej komory [17] i spadek aktywności p70s6k [17, 29]. Wyniki te dowodzą, że aktywacja mTOR jest elementem mechanizmu prowadzącego do rozwoju LVH w odpowiedzi na przeciążenie komory. Natomiast udział mTOR w przeroście spowodowanym insuliną jest słabo poznany.



Rycina 1. Schemat mechanizmu przerostu mięśnia sercowego w odpowiedzi na aktywację szlaku insulinowego i receptorów PPAR. Pobudzenie receptora insulinowego (IR) prowadzi do fosforylacji i aktywacji kinazy Akt. Akt stymuluje syntezę białek i przerost kardiomiocytów przez aktywację mTOR i p70s6k oraz hamowanie GSK-3 β . Dodatkowo Akt zapobiega degradacji białek przez hamowanie FOXO. Zaktywowane przez kwasy tłuszczowe PPAR tworzą z receptorem RXR α i kofaktorem PGC-1 kompleks, który aktywuje ekspresję genów odpowiedzialnych za metabolizm tłuszczów i może stymulować przerost kardiomiocytów. Objaśnienia skrótów w tekście

Udział receptorów PPAR w przerostie serca

PPAR α , PPAR β/δ i PPAR γ są jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi, które w połączeniu z receptorem dla kwasu retinowego (RXR α) regulują aktywność genów kodujących syntezę licznych enzymów zaangażowanych w metabolizm komórkowy (rycina 1). Aktywność kompleksów PPAR/RXR α rośnie pod wpływem kwasów tłuszczowych i eikozanoidów. W ten sposób PPAR pełni rolę sensorów lipidowych, a ich aktywacja, spowodowana zwiększoną ekspozycją komórek na lipidy, skutkuje wzrostem syntezy i aktywności systemów odpowiedzialnych za katabolizm lipidów. W sercu obecne są głównie PPAR α i PPAR β/δ [13, 30].

Coraz więcej danych wskazuje, że obok metabolizmu także wzrost komórek sercowych znajduje się pod kontrolą receptorów PPAR, choć wyniki są ciągle niejednoznaczne.

W wielu badaniach obserwowano zmniejszoną sercową ekspresję PPAR α i enzymów odpowiedzialnych za katabolizm lipidów w sercach ludzi i zwierząt z zaawansowanym przerostem i niewydolnością serca oraz w izolowanych kardiomiocytach z farmakologicznie stymulowanym przerostem [14].

U myszy pozbawionych receptorów PPAR β/δ dochodzi do akumulacji lipidów w kardiomiocytach oraz przerostu serca [31]. Natomiast aktywatory PPAR α (fenofibrat i Wy-14643) hamują wzrost izolowanych kardiomiocytów stymulowany endoteliną [32]. Podobne antyprzerostowe działanie ma aktywacja RXR α przy pomocy 1,25-dihydroksy-witaminy D i kwasu retinowego [33]. Jednak inne badania pokazują sprzeczne wyniki. Myszy z nadekspresją PPAR α rozwijają LVH [12]. U szczurów Fisher karmionych Wy-14643 dochodzi do 23-procentowego wzrostu wielkości kardiomiocytów i wzrostu stosunku masy serca do masy ciała [11]. Aktywacja RXR α przez kwas retinowy u szczurów z prawidłowym ciśnie-

niem krwi powoduje 10-procentowy wzrost współczynnika masy lewej komory do masy ciała [34].

Wpływ diety wysokotłuszczowej na LVH, potencjalnie aktywującej PPAR, także pozostaje niejasny. U szczurów karmionych dietą wysokotłuszczową obserwowano wzrost ekspresji mRNA dla genów regulowanych przez PPAR, ale wielkość serca była u nich podobna jak u zwierząt karmionych dietą wysokowęglowodanową [15]. Należy jednak pamiętać, że dieta wysokotłuszczowa powoduje spadek poziomu insuliny, co mogło osłabić proprzerostowe działanie aktywacji PPAR.

Podsumowując, wydaje się, że w zaawansowanym przerostie i/lub niewydolności serca dochodzi do inaktywacji szlaków zależnych od PPAR α i PPAR β/δ , co skutkuje obniżeniem zdolności serca do utleniania kwasów tłuszczowych. Natomiast ciągle nie wiadomo, czy aktywacja PPAR α i PPAR β/δ – bądź poprzez naturalne ligandy (co ma miejsce pod wpływem diety wysokotłuszczowej), bądź farmakologicznie – jest korzystna czy niekorzystna dla przerostu i/lub niewydolności serca.

Wpływ adipokyn na mięsień sercowy

Wiadomo obecnie, że tkanka tłuszczowa jest narządem wydzielania wewnętrznego i że produkowane przez nią substancje czynne (m.in. leptyna, adiponektyna, resystyna i ghrelina) są regulatorami łaknienia i ustrojowego metabolizmu substratów energetycznych, ale jak się okazuje, także wzrostu i czynności serca.

Leptyna

Stężenie leptyny wzrasta we krwi osób otyłych; jest to hormon, który obniża łaknienie oraz stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych i hamuje gromadzenie trójglicerydów w komórkach, także kardiomiocytów [35]. Leptyna może być również mediatorem LVH, po pierw-

sze, poprzez pobudzenie układu współczulnego [36]. Po drugie, Pasalisso i wsp. [37] pokazali silną, niezależną od ciśnienia krwi, korelację między poziomem leptyny a grubością ściany lewej komory, co sugeruje, że leptyna może działać bezpośrednio na kardiomiocyty. Potwierdzają to obserwacje, że leptyna stymuluje wzrost syntezy białek i wielkość komórek w kardiomiocytach noworodków [10, 38].

Adiponektyna

Spadek poziomu adiponektyny w krążeniu obserwuje się u zdrowych otyłych osób [39] i jest on niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia [40]. U myszy pozbawionych genu adiponektyny hormon ten normalizuje wzrost ciśnienia, spowodowany dietą wysokosodową [8]. U myszy pozbawionych genu adiponektyny zwężenie aorty skutkuje zwiększonym LVH i śmiertelnością w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Efektowi temu zapobiega terapia genowa mająca na celu zwiększenie produkcji adiponektyny [9]. Dane te sugerują, że adiponektyna działa kardioprotekcyjnie i antyprzerostowo.

Wpływ diety na przerost mięśnia sercowego

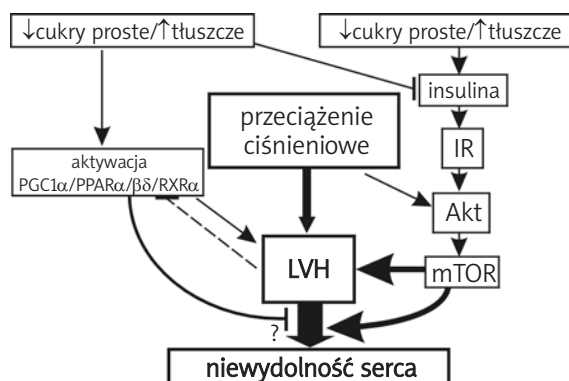
Prześlanki teoretyczne sugerują, że kompozycja diety (np. wysokowęglowodanowa vs wysokotłuszczowa) może mieć wpływ na rozwój przerostu mięśnia sercowego. Jednak wiedza na ten temat jest ciągle bardzo mała.

Wzrost zawartości cukrów prostych (fruktozy, sacharozy) w diecie mieszkańców krajów rozwiniętych jest jedną z prawdopodobnych przyczyn epidemii cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego, otyłości czy miażdżycy w tych krajach [41, 42]. Wszystkim tym stanom często towarzyszy insulinooporność, o której wiadomo, że występuje także u ludzi i zwierząt karmionych cukrami prostymi [43, 44]. Insulinooporność dotyczy przede wszystkim tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych i paradoksalnie jest znikoma w mięśniu sercowym [45, 46]. Konsekwencją insulinooporności jest wzrost poziomu insuliny i kwasów tłuszczowych we krwi [47]. Stwarza to sprzyjające warunki do przerostu kardiomiocytów (rycina 1), których wrażliwość na insulinę jest normalna.

Powyższe rozumowanie potwierdzają obserwacje kliniczne. Nadciśnieniu często towarzyszą zaburzenia metabolizmu glukozy [45]. U osób z nadciśnieniem i hiperinsulinemią lub zespołem metabolicznym częściej występuje LVH [48, 49] i koreluje on z poziomem insuliny w osoczu [50]. Echokardiograficzne badanie 1388 amerykańskich Indian bez cukrzycy pokazuje pozytywną korelację między wielkością lewej komory a poziomem insuliny [48]. Choć wiadomo, że hiperinsulinemia jest odpowiedzią na cukry proste, to nie jest pewne, czy dieta wysokowęglowodanowa rzeczywiście ma udział w rozwoju LVH u osób z nadciśnieniem.

Dane epidemiologiczne pokazują, że dieta wysokotłuszczowa, szczególnie bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol, zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [51]. W tym kontekście zwraca uwagę fakt, że tzw. dieta Atkinsa (w zmodyfikowanej postaci znana w Polsce jako dieta Kwaśniewskiego) stosowana w leczeniu otyłości jest dietą wysokotłuszczową i niskowęglowodanową [52]. Jej wpływ na funkcję, przerost i przebudowę serca u pacjentów z nadciśnieniem nie został zbadany. Niemniej jednak w naszych własnych badaniach na szczurach z sodozależnym nadciśnieniem wykazaliśmy, że dieta wysokotłuszczowa zapobiega rozwojowi LVH i poprawia funkcję skurczową w porównaniu ze standardową dietą wysokowęglowodanową (bogata w skrobię) [53]. W tym samym modelu obserwowaliśmy także, że dieta bogata we fruktozę (cukier prosty) zwiększa śmiertelność i prowadzi do wzrostu grubości ściany lewej komory w porównaniu ze standardową dietą wysokowęglowodanową i dietą wysokotłuszczową [54].

Podsumowując, manipulacje kompozycją diety mogą powodować zmianę aktywności szlaków przekazywania sygnałów poprzez insulinę i lipidy, w ten sposób korzystnie modyfikując procesy prowadzące do przerostu i niewydolności serca (rycina 2).



Rycina 2. Proponowany mechanizm, w jakim składniki diety wpływają na rozwój LVH i niewydolność serca w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe. Przeciążenie ciśnieniowe aktywuje mechanizmy prowadzące do LVH i niewydolności serca, zależne i niezależne od aktywacji szlaku Akt–mTOR. Dieta wysokowęglowodanowa (szczególnie bogata w cukry proste) i niskotłuszczowa, zwiększając poziom insuliny, aktywuje szlak Akt–mTOR, co prowadzi do przerostu kardiomiocytów. Dieta niskowęglowodanowej i wysokotłuszczowej towarzyszy niski poziom insuliny i wysoki kwasów tłuszczowych, co prowadzi do aktywacji PPAR. Objasnienia skrótów w tekście

ω -3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Dane epidemiologiczne sugerują, że dieta bogata w wielonienasycone kwasy tłuszczowe (zwłaszcza kwasy ω -3, ω -3PUFA) zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [55]. Mechanizm tego działania pozostaje niewyjaśniony [65]. U szczurów z nadciśnieniem indukowanym fruktozą i deksametazonem ω -3PUFA zapobiegają hiperinsulinemii i hiperglikemii oraz nadciśnieniu [56, 57]. Ponadto zmniejszają one poziom reaktywnych form tlenu i zwiększają aktywność enzymów antyoksydacyjnych [58, 59], a także zapobiegają rozwojowi LVH [60, 61] w modelach zwierzęcych.

Najnowsze badania pokazują, że ω -3PUFA zwiększają ekspresję adiponektyny w tkance tłuszczowej i zwiększają jej poziom w osoczu gryzoni [62, 63] zależnie od dawki [64]. Również u szczurów z insulinoopornością wywołaną dietą bogatą w sacharozę tran zwiększa poziom adiponektyny w osoczu [63]. Badania na myszach transgenicznych wskazują, że efekt ten ω -3PUFA mogą wywołać przez stymulację PPAR γ . Wzrost poziomu adiponektyny wywołany wzrostem spożycia ω -3PUFA [62, 63] może wyjaśnić poprawę stanu u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi w badaniach klinicznych [55].

Podsumowanie

Obecne standardy *American Heart Association* zalecają stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca i/lub nadciśnieniem diety wysokowęglowodanowej, niskotłuszczowej i niskocholesterolowej [66]. W świetle przedstawionych w tym artykule badań wydaje się jednak, że rekomendacja ta może nie być właściwa. Dieta bogata w cukry proste może bowiem prowadzić do indukowanego insuliną przerostu kardiomiocytów i LVH, szczególnie u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem. Wydaje się, że tłuszcze zawarte w diecie wpływają korzystnie na wielkość i funkcję kardiomiocytów, działając przez aktywację PPAR lub pośrednio przez adipokiny. Rozstrzygnięcie tych dietetycznych wątpliwości wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

- Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 551–71.
- Esposito G, Rapacciuolo A, Naga Prasad SV, et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002; 1: 85–92.
- Olson EN. A decade of discoveries in cardiac biology. *Nat Med* 2004; 5: 467–74.
- Sugden PH. An overview of endothelin signaling in the cardiac myocyte. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 8: 871–86.
- Shiojima I, Yefremashvili M, Luo Z, et al. Akt signaling mediates postnatal heart growth in response to insulin and nutritional status. *J Biol Chem* 2002; 40: 37670–7.
- Belke DD, Betuing S, Tuttle MJ, et al. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest* 2002; 5: 629–39.
- DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, et al. Akt1 Is Required for Physiological Cardiac Growth. *Circulation* 2006; 17: 2097–104.
- Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin Replenishment Ameliorates Obesity-Related Hypertension. *Hypertension* 2006; 6: 1108–16.
- Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10: 1384–9.
- Xu FP, Chen MS, Wang YZ, et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1- reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004; 10: 1269–75.
- Hamano T, Kobayashi K, Sakairi T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) agonist, WY-14,643, increased transcription of myosin light chain-2 in cardiomyocytes. *J Toxicol Sci* 2001; 5: 275–84.
- Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2002; 1: 121–30.
- Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 2004; 6: 568–78.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 3: 1093–129.
- Okere IC, Chandler MP, McElfresh TA, et al. Differential Effects of Saturated and Unsaturated Fatty Acid Diets on Cardiomyocyte Apoptosis, Adipose Distribution, and Serum Leptin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 1: H38–44.
- Young ME, Patil S, Ying J, et al. Uncoupling protein 3 transcription is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor (alpha) in the adult rodent heart. *FASEB J* 2001; 3: 833–45.
- McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, et al. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation* 2004; 24: 3050–5.
- Matsui T, Rosenzweig A. Convergent signal transduction pathways controlling cardiomyocyte survival and function: the role of PI 3-kinase and Akt. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 1: 63–71.
- Dorn GW, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2005; 3: 527–37.
- Latronico MV, Costinean S, Lavitrano ML, et al. Regulation of cell size and contractile function by AKT in cardiomyocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1015: 250–60.
- Proud CG. Ras, PI3-kinase and mTOR signaling in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2004; 3: 403–13.
- Skurk C, Izumiya Y, Maatz H, et al. The FOXO3a Transcription Factor Regulates Cardiac Myocyte Size Downstream of AKT Signaling. *J Biol Chem* 2005; 21: 20814–23.
- Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q, et al. Akt1/PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem* 2001; 42: 38349–52.
- Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest* 2005; 8: 2108–18.
- Cho H, Mu J, Kim JK, et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase PKB2 (PKB beta). *Science* 2001; 292: 1728–31.
- Sadoshima J, Izumo S. Rapamycin selectively inhibits angiotensin II-induced increase in protein synthesis in cardiac myocytes in vitro. Potential role of 70-kD S6 kinase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1995; 6: 1040–52.

27. Boluyt MO, Zheng JS, Younes A, et al. Rapamycin inhibits alpha 1-adrenergic receptor-stimulated cardiac myocyte hypertrophy but not activation of hypertrophy-associated genes. Evidence for involvement of p70 S6 kinase. *Circ Res* 1997; 2: 176–86.
28. Sanada S, Node K, Minamino T, et al. Long-acting Ca²⁺ blockers prevent myocardial remodeling induced by chronic NO inhibition in rats. *Hypertension* 2003; 4: 963–7.
29. Shioi T, McMullen JR, Tarnavski O, et al. Rapamycin attenuates load-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 2003; 12: 1664–70.
30. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409–35.
31. Cheng L, Ding G, Qin Q, et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. *Nat Med* 2004; 10: 1245–50.
32. Liang F, Wang F, Zhang S, Gardner DG. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) alpha agonists inhibit hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 2003; 9: 4187–94.
33. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25 (OH) 2 Vitamin D3 and Retinoic Acid Antagonize Endothelin-stimulated Hypertrophy of Neonatal Rat Cardiac Myocytes. *J Clin Invest* 1996; 7: 1577–88.
34. de Paiva SA, Zornoff LA, Okoshi MP, et al. Ventricular remodeling induced by retinoic acid supplementation in adult rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 6: H2242–6.
35. Atkinson LL, Fischer MA, Lopaschuk GD. Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis. *J Biol Chem* 2002; 33: 29424–30.
36. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–14.
37. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma Leptin Level Is Associated With Myocardial Wall Thickness in Hypertensive Insulin-Resistant Men. *Hypertension* 1999; 5: 1047–52.
38. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The Obesity- Associated Peptide Leptin Induces Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes. *Circ Res* 2003; 4: 277–9.
39. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 28: 10434–9.
40. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia Is an Independent Risk Factor for Hypertension. *Hypertension* 2004; 6: 1318–23.
41. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2: 5.
42. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 4: 537–43.
43. Catena C, Giacchetti G, Novello M, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 973–8.
44. Daly M. Sugars, insulin sensitivity, and the postprandial state. *Am J Clin Nutr* 2003; 4: 865S–72.
45. Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M, et al. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006; 4: 318–26.
46. Abel ED. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005; 2: 219–26.
47. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799–806.
48. Ilteric A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; 5: 1543–7.
49. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 6: 503–13.
50. Shigematsu Y, Hara Y, Ohtsuka T, et al. Relation of genetic predisposition and insulin resistance to left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 457–63.
51. Kuller LH. Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2006; 64: S15–26.
52. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 1: 43–53.
53. Okere IC, Chess DJ, McElfresh TA, et al. High-fat diet prevents cardiac hypertrophy and improves contractile function in the hypertensive dahl salt sensitive rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 10: 825–31.
54. Sharma N, Okere IC, Duda MK, et al. High fructose diet increases mortality in hypertensive rats compared to a complex carbohydrate or high fat diet. *Cardiovasc Res* 2006.
55. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, et al. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 12: 2015–21.
56. Rousseau D, Helies-Toussaint C, Moreau D, et al. Dietary n-3 PUFAs affect the blood pressure rise and cardiac impairments in a hyperinsulinemia rat model in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 3: H1294–302.
57. Wyrwoll CS, Mark PJ, Mori TA, et al. Prevention of Programmed Hyperleptinemia and Hypertension by Postnatal Dietary {omega}-3 Fatty Acids. *Endocrinology* 2006; 1: 599–606.
58. Nyby MD, Matsumoto K, Yamamoto K, et al. Dietary fish oil prevents vascular dysfunction and oxidative stress in hyperinsulinemic rats. *Am J Hypertens* 2005; 18: 213–9.
59. Wang HH, Hung TM, Wei J, Chiang AN. Fish oil increases antioxidant enzyme activities in macrophages and reduces atherosclerotic lesions in apoE-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2004; 1: 169–76.
60. Takahashi R, Okumura K, Asai T, et al. Dietary fish oil attenuates cardiac hypertrophy in lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency. *Cardiovasc Res* 2005; 2: 213–23.
61. Siddiqui RA, Shaikh SR, Kovacs R, et al. Inhibition of phenylephrine-induced cardiac hypertrophy by docosahexaenoic acid. *J Cell Biochem* 2004; 6: 1141–59.
62. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2006; 2: 394–97.
63. Rossi AS, Lombardo YB, Lacorte JM, et al. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 2: R486–94.
64. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes* 2006; 4: 924–8.
65. Stanley WC, Recchia FA, Okere IC. Metabolic therapies for heart disease: fish for prevention and treatment of cardiac failure? *Cardiovasc Res* 2005; 2: 75–177.
66. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 18: 2284–99.