

Hipertensão, diabetes e dislipidemia – mecanismos envolvidos

Hypertension, diabetes and dyslipidemia – mechanisms involved

Lilton Rodolfo Castellan Martinez^{1,2}, Neif Murad^{1,3}

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil. Consubstanciam-se a hipertensão (HAS), a diabetes *mellitus* (DM), a dislipidemia (DLP) e o tabagismo como fatores de risco cardiovasculares de maior importância. Indaga-se a relação entre a fisiopatologia da aterosclerose e os principais fatores de risco. A HAS, em sua fisiopatologia, relaciona-se com a DM; intrinsecamente, HAS e DM atuam na resistência vascular periférica (RVP). A obesidade, avaliada pelo índice de massa corpórea, têm relação linear com a ingestão de gorduras, que promove hiperinsulinemia, aumentando o risco de DM (principalmente em mulheres); a obesidade visceral, avaliada pela cintura abdominal, aumenta o risco de desenvolver a HAS, principalmente em homens. A fisiopatologia da HAS, relativa a esses marcadores, é descrita também por sua ação no sistema nervoso central (SNC) com hiperatividade simpática, atuando nos receptores tipo1 da angiotensina II e no acometimento na doença microvascular na DM principalmente com proteinúria. O endotélio, na gênese e formação da aterosclerose, modifica-se tanto na HAS quanto na DM, com o efeito vasodilatador (mediado pelo óxido nítrico). A ação antiaterogênica da insulina usualmente se dá por meio da liberação de óxido nítrico e pela via de ativação da proteína cinase (AKT). No entanto, na presença da resistência insulínica, ocorre a ativação da via da proteína ativada-rasmitogênio (ras-MAP cinase), consubstanciando-se a via pró-aterogênica. Embora esses mecanismos, intrinsecamente ligados, se sobreponham em pacientes com HAS, DM e DLP, o adequado controle de um desses fatores de risco, mesmo em menor escala, promoverá redução da morbimortalidade e, conseqüentemente, a adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diabetes *mellitus*; dislipidemias.

ABSTRACT

The cardiovascular diseases (CVD) are major causes of morbidity and mortality in Brazil. The major cardiovascular risk factors are hypertension (HYS), diabetes *mellitus* (DM), dyslipidemia (DYS) and smoking. There are inquires between the pathophysiology of atherosclerosis and the major risk factors. The HYS, in its pathophysiology, is related to DM; both of them inherently act in peripheral vascular resistance (RVP). Obesity, evaluated by body mass index, have linear relation to fat intake, which promotes hyperinsulinemia, increasing the risk of DM (mostly in women); the visceral obesity evaluated by waist circumference, increases the risk of developing HYS, mainly in men. The HYS pathophysiology, related to these markers, is also described by its action on the central nervous system (CNS) with sympathetic hyperactivity, acting on the angiotensin II type 1 receptor and in the involvement of DM microvascular disease, mostly with proteinuria. The endothelium in the genesis and formation of atherosclerosis is modified in HYS and DM, with a vasodilatation effect (mediated by nitric oxide). The antiatherogenic action of insulin usually takes place through releasing nitric oxide and via activation of protein kinase (AKT). Nevertheless, in the occurrence of insulin resistance, the protein-activated rasmitogen (ras-MAP kinase) is activated, resulting in the pro-atherogenic route. Even though these mechanisms intrinsically linked overlap in patients with HYS, DM and DYS, the appropriate control of these risk factors, even on a smaller scale, shall promote reduction of morbidity and mortality, and, consequently, treatment adherence.

KEYWORDS

Hypertension; diabetes *mellitus*; dyslipidemias.

Recebido em: 18/04/2014. Aprovado em: 05/05/2014.

¹Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo – São Paulo (SP), Brasil.

²Ambulatório de Cardiologia do Serviço de Cardiologia e Centro de Prevenção e Proteção à Saúde do Trabalhador (PREVENIR) do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE) do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – São Paulo (SP), Brasil.

³Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

Correspondência para: Lilton Rodolfo Castellan Martinez – Centro de Prevenção e Proteção à Saúde do Trabalhador (PREVENIR) – Avenida Ibirapuera, 981, 2º andar – CEP: 04029-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: martinezlil@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Responsabilizam-se as doenças cardiovasculares (DCV) por eventos agudos, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), evoluindo com elevada morbimortalidade que promove custos elevados decorrentes de procedimentos cirúrgicos, medicamentosos, além de exames de imagens invasivos ou não. Categorizam-se esses pacientes como prevenção secundária.

No Brasil, as DCV são a principal causa de morbimortalidade. Nos indivíduos de prevenção primária ou aterosclerose subclínica, utilizando-se ferramentas de avaliação do risco cardiovascular, entre elas o Escore de Risco de Framingham (ERF), de Rheyndolds, *Life Time Risk* ou Procarn, conseguimos categorizá-los em risco baixo, médio e alto de eventos cardiovasculares. A aplicação dessas ferramentas possibilita a antecipação da ocorrência desses eventos, focando em intervenções em estilo de vida, alimentares e, em indivíduos de médio e alto risco, em intervenções medicamentosas. Esse enfoque atua desonerando custos anteriormente referidos.

Tanto na prevenção primária quanto na secundária, avaliam-se os fatores e os marcadores de risco. Atribuem-se aos marcadores de risco a capacidade de diferenciar o risco de determinada população de apresentar eventos cardiovasculares, mas não demonstram se uma intervenção sobre o marcador altera os eventos fatais; quanto aos fatores de risco, uma vez controlados, diminuem a incidência de eventos, ou seja, a morbimortalidade.¹

É acrescido risco absoluto menor ao indivíduo de baixo risco e prevenção primária em comparação ao indivíduo de alto risco e/ou de prevenção secundária. Lembremo-nos dos princípios bayesianos, no qual a acurácia de um teste não repousa somente em sua sensibilidade e especificidade, mas também na prevalência da doença na população em questão.

Consustanciam-se hipertensão (HAS), diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia (DLP) e tabagismo como fatores de risco cardiovasculares de maior importância.

O termo correlação significa relação em dois sentidos (correlação = co + relação; usado em estatística, designa a força que mantém unidos dois conjuntos de valores, sendo visualizada em um diagrama de dispersão cartesiano). Indaga-se sobre a correlação entre a fisiopatologia da aterosclerose e os principais fatores de risco, bem como se o controle de um deles colabora para a melhora de outro fator de risco.

Responsabiliza-se a epidemiologia pela demonstração dessa relação. Em 1988, o estudo Procarn, em seguimento de quatro anos, relatou o risco de IAM em pacientes com os principais fatores de risco (HAS, DM, DLP) e evidenciou relação linear e crescente de risco à medida que somavam os fatores de risco.² O estudo caso-controle *Interheart* demonstrou que a presença isolada ou a associação de nove fatores de risco modificáveis, entre eles o tabagismo, a dislipidemia, a relação apolipoproteína B/apolipoproteína A1 e o diabetes

mellitus, são responsáveis por 87,7 a 96,5% do risco de infarto agudo do miocárdio.³

Avaliando a prevalência de HAS, DM e DLP como grupo de patologias, pode ocorrer a intersecção delas, talvez até por terem mecanismos fisiopatológicos subjacentes. A fisiopatologia da HAS é descrita como: HAS = débito cardíaco (DC) x resistência vascular periférica (RVP).

Na Figura 1, a RVP pode ser alterada na dependência do tônus vascular e/ou da estrutura do vaso (remodelamento, hipertrofia), sendo este último influenciado por fatores derivados do endotélio e pela hiperinsulinemia (que pode ser desencadeada pela obesidade), reportando a relação da HAS com a DM. Contudo, as dislipidemias fisiopatologicamente têm ação predominante no endotélio, na célula espumosa e na formação da placa na aterosclerose. A HAS e a DM atuando no endotélio promovem a sua disfunção, acrescida de processos inflamatórios (biomarcadores) e estresse oxidativo, relacionando-se com as dislipidemias.

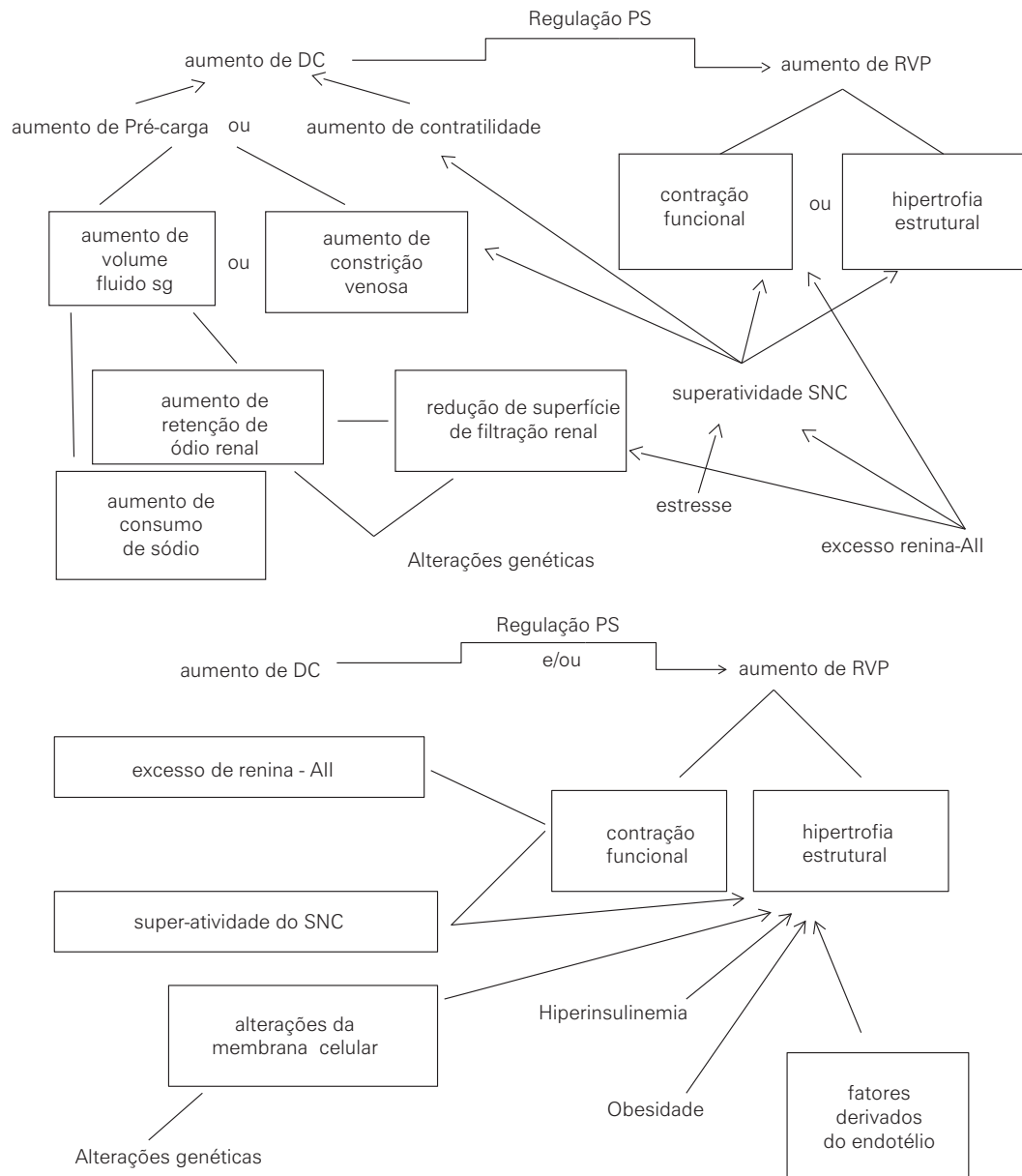
DIABETES MELLITUS

A Organização Mundial da Saúde classifica a obesidade em grau I, II e III, utilizando-se o índice de massa corpórea (IMC). É exponencial a relação entre IMC e mortalidade por DCV.⁴ Na avaliação clínica da obesidade, consideram-se os fatores predisponentes, a inter-relação da genética e o meio ambiente. Atribui-se aos fatores genéticos a variância do IMC em 24 a 40%, influenciados por alterações comportamentais de caráter alimentar e atividade física (a alimentação exagerada acarreta uma alteração do metabolismo basal) em indivíduos com genes suscetíveis.⁵

Contudo, quanto maior o IMC (ajustado para idade), maior a prevalência de HAS, mais notada em homens.⁶ Quanto maior o IMC (ajustado para idade), maior o risco para DM contudo, essa relação é mais acentuada em mulheres.^{7,8}

A relação exponencial entre a incidência de obesidade e o consumo de gordura, relatada pelos autores como período de refeições semanais com elevado teor de gorduras, propicia o consumo excessivo de energia, elevando o armazenamento de gordura; a elevação do peso acarreta a obesidade.⁹ No trabalho de Gallagher et al.¹⁰, em 2000, observou-se relação linear entre o IMC e o percentual de gordura corporal, notando-se na Figura 2 que a curva das mulheres é desviada para cima.

Na obesidade visceral, a maior biodisponibilidade de ácidos graxos para o metabolismo tecidual induz a resistência insulínica e a hiperinsulinemia que favorece a aterosclerose e a HAS. Como mecanismos envolvidos, podemos citar: a deficiência da atividade da lipase lipoproteica (LPL), o acúmulo dos triglicérides (TG) plasmáticos, a LDL rica em TG e a ação da colesterol ester transfer proteína (CETP), acarretando maior quantidade de LDL pequena e densa, esta última mais aterogênica. A obesidade, avaliada pela cintura abdominal, correlaciona-se com aumento do risco cardiovascular.¹¹



DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica; SNC: sistema nervoso central; All: angiotensina II.

Figura 1. Fisiopatologia da hipertensão.

Na Tabela 1, os autores demonstraram que homens com cintura abdominal entre 94 e 101,9 e mulheres com 80 a 87,5 apresentavam razão de risco (OR) duas vezes maior para desenvolver HAS, quando se comparou grupo de cintura abdominal limítrofe.¹¹

Em relação ao peso, engordar aumenta o risco de desenvolver DM, independentemente do sexo. Observamos o dobro do risco com o aumento de 5 kg, porém o aumento acima de 15 kg eleva em 6 vezes o risco relativo de DM.¹²

Stevens et al.¹³, em 2001, demonstraram que a redução de peso, em longo prazo, promove redução dos níveis pressóricos e do risco cardiovascular, mesmo que seja de pequena monta.

Comparando-se obesos normotensos e hipertensos, observou-se maior insulinemia nos hipertensos.¹⁴

A ação antiaterogênica da insulina usualmente se dá por meio da liberação de óxido nítrico, pela via de ativação da proteína cinase (AKT). No entanto, a concomitância de resistência insulínica promove a ativação da via da proteína ativada-rasmitogênio (ras-MAP cinase), transformando-se em via pró-aterogênica.¹⁵

A hiperinsulinemia promove ativação do sistema nervoso central (SNC), além do efeito direto no vaso (vasodilatador mediado pelo óxido nítrico). A hiperatividade simpática é facilitada pelos terminais nervosos simpáticos graças à existência de receptores AT1 na região pré-simpática, os quais, ativados, estimulam a liberação

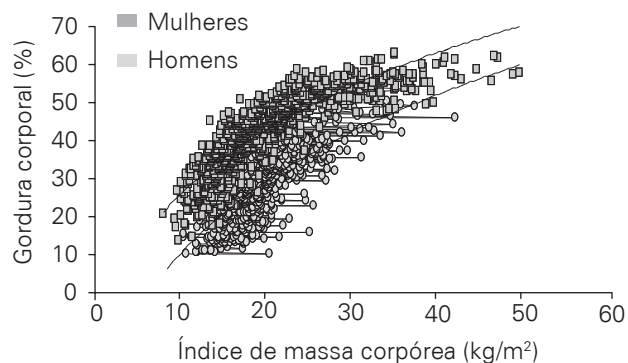


Figura 2. Relação entre o índice de massa corpórea e a gordura corporal.¹⁰

Tabela 1. Cintura abdominal e relação com risco cardiovascular em 5.887 homens e 7.018 Mulheres.¹¹

	Homens (5.887)		Mulheres (7.018)	
Circunferência abdominal (cm)	94 – 101,9	≥ 102	80 – 87,5	≥ 88
Colesterol total (≥ 250 mg/dL)	1,55	2,35	1,53	1,75
HDL-colesterol (≤ 35 mg/dL)	2,29	3,28	1,46	3,34
Hipertensão arterial	2,00	4,29	1,57	3,91
Diabetes mellitus	2,04	4,45	0,84	3,76

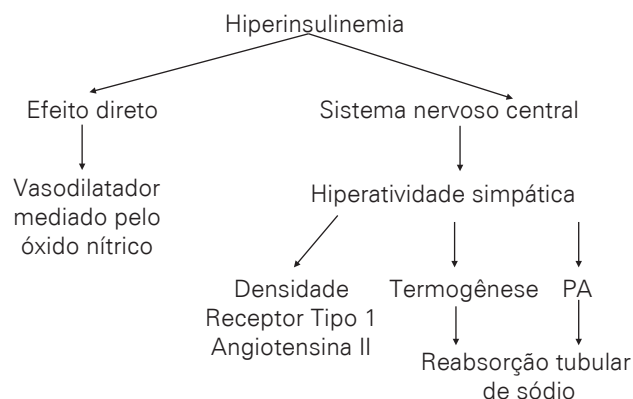
de noradrenalina, o que contribui para o aumento da densidade dos receptores tipo 1 da angiotensina II,¹⁶ na termogênese e na pressão arterial, ambas com reabsorção tubular de sódio (Figura 3).

Cotejando-se indivíduos com glicose normal, com tolerância glicêmica alterada ou com DM, observou-se maior incidência de dislipidemia nos dois primeiros grupos.¹⁷

A análise dos trabalhos de Adler e Stratton,^{18,19} visualizada na Figura 4, evidencia acometimento da doença microvascular nos diabéticos de maneira exponencial com a pressão arterial sistólica, cuja curva se acentua a partir dos níveis pressóricos de 160 mmHg, com evidência em indivíduos com doença coronária obstrutiva crônica (DAC).¹⁸ A hemoglobina glicada (HbA1) também apresenta curva ascendente de incidência de doença microvascular e DAC; contudo, em relação à HbA1 acima de 9,5 ou 10%, ocorre estabilização de incidência de DAC, embora persistindo aumento da doença microvascular.¹⁹

Em 1998, Haffner et al.,²⁰ após seguimento de 7 anos em indivíduos sem DCV, mostraram evidência consistente de risco aumentado em 6 vezes quando comparados indivíduos não diabéticos com diabéticos (Figura 5). A análise do subgrupo com DCV evidenciou duplicação do risco entre não diabéticos e diabéticos.²⁰

A incidência de HAS aumenta linearmente na DM, na dependência da existência de proteinúria e na insuficiência renal.²¹ A relação entre a mortalidade por DCV e pressão



PA: pressão arterial.

Figura 3. Efeitos da hiperinsulinemia.

arterial sistólica em diabéticos é exponencial e mais incidente em homens do que em mulheres, o que decorre da elevação da pressão arterial sistólica acima de 145 mmHg.²¹

Em relação à dislipidemia aterogênica no indivíduo com DM, observamos o desajuste entre as partículas antiaterogênica da lipoproteína de alta densidade (HDL ou apolipoproteína AI) e a pró-aterogênica apolipoproteína B, lipoproteínas ricas em triglicérides. A liberação de espécies livres de oxigênio pelos macrófagos promove menor biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) — diminuição da síntese ou degradação ON. A hiperglicemia estimula o radical superóxido aumentando a oxidação da LDL, estimulando o processo da formação das células espumosas e o aumento da agregação plaquetária.^{22,23}

DISLIPIDEMIAS

A análise do estudo de Framingham evidencia que aumentos crescentes da pressão arterial, associados à idade, promovem aumento de risco de DAC exponencialmente.²⁴ A análise isolada dos níveis colesterolêmicos mostrou relação positiva, com risco de eventos cardiovasculares, conclusivos a partir de níveis de 200 mg/dL.²⁵

A ação sinérgica desses dois fatores promove estresse oxidativo e disfunção endotelial. O remodelamento e a hipertrofia vascular promovida pelo desajuste entre o ON e a angiotensina II (All), sob a ação da dislipidemia, da DM e da hipertensão, estão na gênese da aterosclerose.

É evidente a ação do ON no tônus vascular, na adesividade plaquetária, na inibição do fator de crescimento, além dos efeitos antitrombóticos, anti-inflamatórios e antioxidantes. A All contrapõe-se às ações anteriormente enumeradas. O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), sob ação da angiotensina I nos sistemas ROS (espécies reativas de oxigênio), NFKB 9 (factor nuclear kappa B), TNF- α (factor de necrose tumoral alfa) e LOX-1 (receptor de 52 kD *lectina-like* de lipoproteínas de

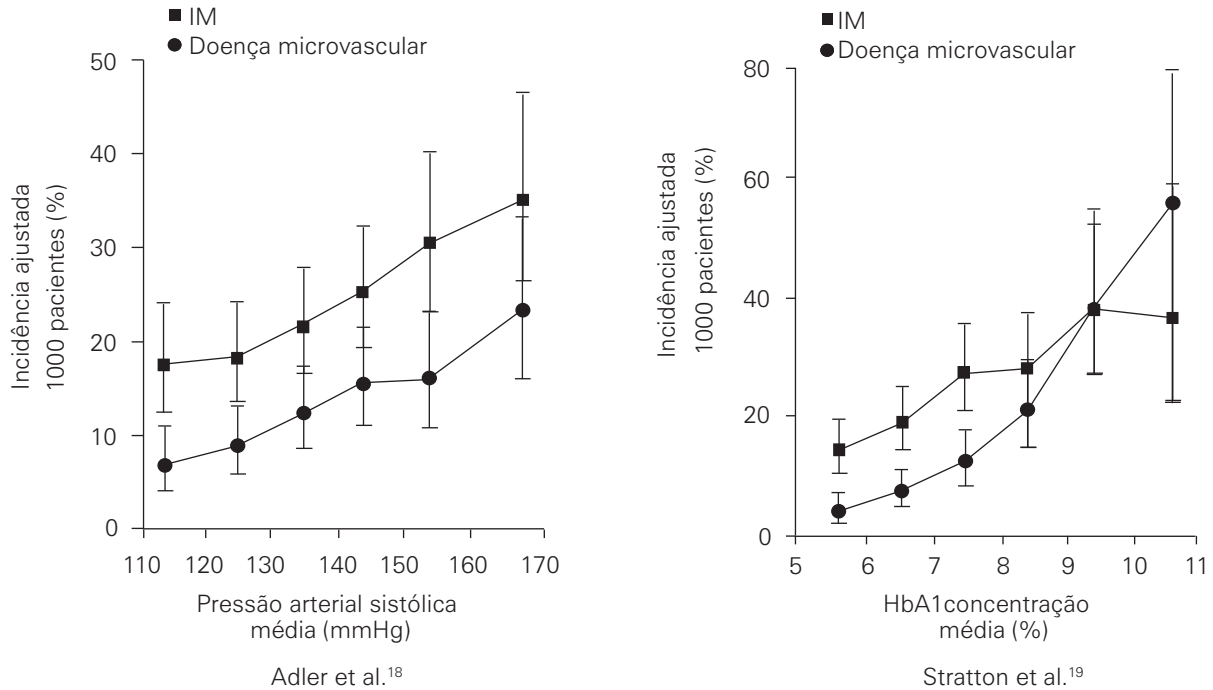
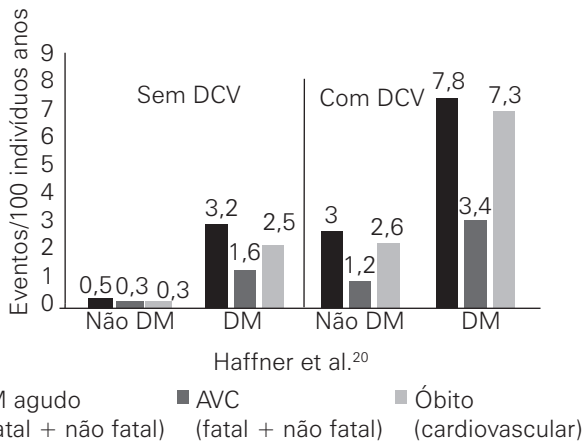


Figura 4. Incidência de infarto agudo do miocárdio e doença microvascular.



IM: infarto do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus.

Figura 5. Eventos cardiovasculares, seguimento de 7 anos.

baixa densidade oxidadas), atua na mesma via da ox-LDL (lipoproteína de baixa densidade oxidada), propiciando a adesão e a ativação do monócito, promotores da formação da célula espumosa com consequente formação da placa aterosclerótica.²⁶

Reportando-se ao risco e à mortalidade por DAC,²⁷ autores demonstraram em 1992, ao avaliarem 316 mil indivíduos, que a mortalidade aumenta linearmente com a elevação tanto da pressão arterial sistólica quanto do colesterol total. Os indivíduos situados no último quintil tanto do colesterol quanto da pressão arterial apresentam triplo risco de eventos por DAC. Contudo, os indivíduos com os dois fatores de risco no último quintil apresentam novamente duplo risco.

O efeito principal das estatinas é a diminuição dos níveis colesterolêmicos. Devemos lembrar os outros efeitos, ou efeitos pleiotróficos — dentre eles, na síntese do ON, está atuando no endotélio, em sua vasodilatação.²⁸

Associam-se DLP e HAS em 95% em homens e 80% em mulheres com probabilidade da calcificação coronária evidenciada na tomografia coronária.²⁹

Indaga-se se a dislipidemia promove aumento da pressão arterial ou, ao contrário, a HAS aumenta a aterogênese da lipoproteína rica em colesterol. Reportando-se inicialmente à aterogênese, propõem-se vários mecanismos: a associação de liberação da secreção de moléculas vasoativas, com a diminuição da biodisponibilidade do ON e aumento da AII,^{30,31} bem como atividade do receptor de endotelina 1.^{30,32}

Dentre os fatores que atuam na promoção do enriquecimento de colesterol da membrana celular, podemos citar a sensibilidade ao sal e ao influxo de cálcio na célula muscular lisa dos vasos.

O aumento da atividade simpática promove disfunção endotelial.³³

Na atualidade, a elucidação desses mecanismos não consegue definir a preponderância de qual fator de risco é mais importante.

Evidencia-se que o uso da estatina promove redução significativa da pressão arterial sistólica (2,5 mmHg) e diastólica (3,0 mmHg), níveis estes que retornam a valores basais após a interrupção por dois meses.³⁴

O tratamento da DLP, promove diminuições modestas dos níveis pressóricos, com alguma relevância clínica, colaborando também para o tratamento da HAS.

Em 2004, Nissen et al.³⁵ demonstraram o tratamento isoladamente da HAS e/ou da DLP, promovendo estabilização do volume do ateroma; contudo, o não controle dos fatores de risco acarreta aumento do volume do ateroma.

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial é promotora do remodelamento vascular, atuando na camada média. A hipercolesterolemia favorece a elevação da pressão arterial e o sinergismo da redução do colesterol e da pressão arterial abre nova perspectiva para o tratamento da DAC.

A cascata entre ingestão de gordura, hiperinsulinemia e obesidade visceral promove remodelamento vascular com desajuste da resistência vascular sistêmica.

A promoção conjunta do tratamento da HAS, DM e DLP acarreta diminuição da morbimortalidade por DAC.

REFERÊNCIAS

- Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):26.
- Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988;116:1713-24.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators: effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- Calle N, Thun MJ, Petrelli JM. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097-105.
- Coutinho WF. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(1):21-67.
- Pi-Sunyer FX, Dietz WH, Becker DM. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. National Institutes of Health. NHLBI Clinical Guidelines. 1998;98:4083.
- Chan J, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961-9.
- Colditz G, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481-6.
- Golay A, Bobbioni E. The role of dietary fat in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(Suppl 3):S2-11.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:694-701.
- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet*. 1998;351:853-6.
- Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999;341(6):427-34.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):1-11.
- Kunz I, Schorr U, Klaus S, Sharma AM. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension*. 2000;36(1):26-32.
- Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol*. 1999;83(4):21J-4J.
- Yonemochi H, Yasunaga S, Teshima Y, et al. Mechanism of β -adrenergic receptor upregulation induced by ACE inhibition in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation*. 1998;97(22):2268-73.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-9.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Haffner SM, Lehto S, Rönkä M, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
- Fuller JH, Head J. Blood pressure, proteinuria and their relationship with circulatory mortality: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetes Metab*. 1989;15:273-7.
- Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes*. 1996;45(Suppl 3):S84-6.
- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48(1):1-9.
- Kannel WB. Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In: Genest J, Koiw E, Kuchel O, editors. *Hypertension: pathophysiology and treatment*. New York: McGraw-Hill; 1977. p. 888-909.
- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1984;76:4-12.
- Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, et al. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc Res*. 2006;69:36-45.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
- Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2001;49(2):281-7.
- Hoff JA, Davíglus ML, Chomka EV, et al. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol*. 2003;13:163-9.
- Nickening G, Bäumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999;100:2131-4.
- Ichiki T, Usui M, Kato M, et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):342-8.
- Straznický NE, Howes LG, Lam W, Louis WJ. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(8):582-6.
- Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1524-34.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-26.