

# Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial

## Dislipidemia and hypertension: physiopathology

Ana Paula Marte<sup>1</sup>, Raul Dias Santos<sup>2</sup>

### RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode estar associada ou mesmo fazer parte de um conjunto de fatores de risco metabolicamente interligados, os quais determinarão a presença futura de complicações cardiovasculares. É importante o conhecimento dos mecanismos envolvidos com o aumento da pressão arterial e os níveis elevados das lipoproteínas ricas em colesterol. Evidências sugerem que a hipercolesterolemia colabora para a progressão da hipertensão arterial por meio da ativação do sistema renina-angiotensina, da redução da disponibilidade de óxido nítrico e da disfunção endotelial. Outros mecanismos descritos são sensibilidade ao sal, secreção de substâncias vasoativas e enriquecimento das membranas celulares com excesso de colesterol. Esses mecanismos agem sinergicamente na exacerbação do processo aterosclerótico. A otimização terapêutica no controle pressórico e na redução dos níveis de colesterol deve ser alcançada, principalmente nos pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, hipercolesterolemia, óxido nítrico, disfunção endotelial, sistema renina-angiotensina.

### ABSTRACT

Hypertension frequently occurs in conjunction with metabolic disturbances, including hypercholesterolemia. It is important to know if there is any association between hypertension and hypercholesterolemia, and the mechanisms related to high levels of blood pressure and the cholesterol-rich lipoproteins metabolism. Evidences suggest that hypercholesterolemia contributes to hypertension through several mechanisms: enhanced activity of renin-angiotensin system, reduction of nitric oxide bioavailability, and endothelial dysfunction. Other mechanisms include salt sensitivity, the secretion of vasoconstrictive molecules and an enrichment of cholesterol in cellular membranes. All this mechanism involved in hypercholesterolemia and hypertension act synergistically to exacerbate the pathogenesis of cardiovascular disease. It is important to optimize treatment strategies to control both hypertension and hypercholesterolemia, particularly in high-risk patients.

### KEY WORDS

Hypertension, hypercholesterolemia, atherosclerosis, nitric oxide, endothelial dysfunction, renin-angiotensin system.

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode estar associada ou mesmo fazer parte de um conjunto de fatores de risco metabolicamente interligados, os quais irão determinar a presença futura de complicações cardiovasculares. Indivíduos hipertensos freqüentemente apresentam altos níveis de

colesterol, obesidade, freqüência cardíaca elevada, hipertrigliceridemia e *diabetes mellitus*. Apenas 13% de homens e 20% de mulheres cursam com hipertensão arterial isolada<sup>1</sup>. No estudo de Framingham, dentre os indivíduos com hipertensão arterial, os eventos cardiovasculares ocorreram com maior freqüência na presença de pelo menos dois fatores de

Recebido: 5/7/2007 Aceito: 31/8/2007

1 Assistente da Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP) e doutora em cardiologia pela FMUSP.  
2 Diretor da Unidade Clínica de Dislipidemias do InCor-FMUSP e professor livre-docente pela FMUSP.

Correspondência para: Ana Paula Marte, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco II, 2º andar, sala 4 – 05403-000 – Cerqueira César, São Paulo, SP, Instituto do Coração.

risco, demonstrando que o risco de eventos é proporcional à associação dos fatores de risco<sup>2,3</sup>.

Existem evidências da correlação entre o perfil lipídico e a pressão arterial sistêmica, como observado na síndrome metabólica. Esta contempla a presença invariável de HAS, associada à adiposidade abdominal, hipertrigliceridemia, HDL-C baixo e glicemia de jejum alterada. Esses achados se traduzem em risco maior de evolução para a *diabetes mellitus* e para doença cardiovascular<sup>4</sup>.

Estudos observacionais demonstraram associação positiva entre níveis de colesterol total e pressão arterial na população em geral e em pacientes hipertensos<sup>5-7</sup>. A relação causal entre esses dois fatores de risco ainda permanece não elucidada. Sabe-se que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da hipertensão e da dislipidemia compartilham anormalidades metabólicas comuns, que podem agir sinergicamente ou até mesmo acelerar processo de aterogênese. A hipercolesterolemia pode ter efeito primário nos vasos e tônus vascular, além de promover a disfunção endotelial, também presente de forma incipiente na hipertensão arterial<sup>8</sup>.

## DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Alguns dos aspectos fisiopatológicos que correlacionam a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial estão relacionados à disfunção endotelial<sup>8</sup>. As células endoteliais, que controlam o tônus vascular, liberam fatores que determinam a atividade contrátil das células musculares lisas<sup>9</sup>. O óxido nítrico (NO) é produzido continuamente pelas células endoteliais, por meio da oxidação do aminoácido L-arginina em L-citrulina. Esse processo é regulado pela ação de duas enzimas endoteliais: NO sintase (eNOS) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato 21 (NADPH) oxidase<sup>10</sup>. O NO está envolvido com mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo, os quais participam da modulação da pressão arterial em indivíduos normotensos e hipertensos<sup>9</sup>. Dentre estes estão o controle da resistência vascular, a adaptação do fluxo sanguíneo às demandas metabólicas e o remodelamento do diâmetro do vaso ao fluxo de volume circulante.

Na hipercolesterolemia se observa redução da biodisponibilidade de NO. A hipercolesterolemia promove maior produção de radicais livres pela ação da NADPH oxidase, os quais inativarão as moléculas de NO<sup>11</sup>. O aumento de radicais livres, nesse ambiente hipercolesterolêmico, também resulta em maior formação de LDL oxidada, que irá interferir com o processo de transcrição nuclear da enzima eNOS<sup>8</sup>, além de reduzir a estabilidade intracelular do RNA (ácido ribonucléico) mensageiro, que codifica essa enzima, o que diminui sua síntese e, conseqüentemente, a produção de NO<sup>12</sup>.

Elevações do colesterol plasmático se associam com maior concentração de dimetilarginina assimétrica, um análogo natural

da eNOS que, por competição, inibe a produção de NO<sup>8</sup>. Portanto, os níveis de colesterol plasmáticos estão intimamente correlacionados com a função endotelial e, por conseguinte, com a hipertensão arterial.

Em estudos experimentais da microcirculação, o aumento do fluxo das arteríolas induz à vasodilatação do lúmen arterial, proporcional ao aumento do fluxo local. Nos indivíduos normais, essa resposta é dependente da integridade do endotélio. Em hipertensos e hipercolesterolêmicos, que apresentam redução da atividade e biodisponibilidade do NO, essa vasodilatação não foi observada<sup>13</sup>.

Mesmo em indivíduos normais, fatores metabólicos como colesterol plasmático e resistência à insulina podem influenciar a pressão arterial, por aumento da reatividade vascular. Esses efeitos foram observados durante o exercício, em que aumentos da pressão diastólica se correlacionaram com os valores mais elevados de colesterol plasmático e de resistência à insulina<sup>14</sup>. Isso pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial observada em pacientes dislipidêmicos e com resistência à insulina.

A hiper-reatividade vascular foi avaliada em outras situações como na hipóxia sistêmica aguda, que corresponde ao evento fisiopatológico relacionado à apnéia noturna, a qual é frequentemente associada a desfechos cardiovasculares<sup>15</sup>. Durante a hipóxia aguda, são ativadas respostas respiratórias e cardiocirculatórias para compensar a queda de oxigênio sistêmico, as quais não dependem apenas da integridade dos sistemas neurais, mas também do endotélio, que sintetiza e libera substâncias vasoativas<sup>16-18</sup>. Na hipóxia aguda, em estudos em humanos, a liberação de óxido nítrico endotelial está associada tanto à vasodilatação dos vasos musculares quanto à modulação da resposta ventilatória dos corpos carotídeos<sup>19</sup>.

Os pacientes com apnéia noturna, frequentemente apresentam hipercolesterolemia<sup>15</sup>. Por causar disfunção endotelial, estudos *in vitro* demonstraram que a hipercolesterolemia impede o relaxamento da artéria carótida durante a hipóxia. No laboratório de hipertensão do InCor, foi avaliado se a disfunção endotelial poderia alterar a resposta ventilatória e vascular, durante a hipóxia, em pacientes hipercolesterolêmicos. Demonstrou-se o efeito da hipóxia aguda em 14 pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF), doença genética, autossômica dominante, que se caracteriza por valores muito elevados de LDL-colesterol. A saturação de oxigênio foi reduzida de 98% para 80%, a qual coincidiu com elevação da pressão sistólica em ambos os grupos, controle e HF. Entretanto, no grupo HF, o aumento da pressão arterial sistólica foi maior que no controle. No grupo HF, enquanto a resposta ventilatória permaneceu íntegra, a resposta cardiovascular foi alterada com hiper-reatividade pressórica. Esses achados reforçam a hipótese de que a hipercolesterolemia

lemia possa interferir com os mecanismos de homeostase da pressão arterial<sup>15</sup>.

Dada a variedade de funções fisiológicas do NO e de sua velocidade de ação e inativação nos sistemas celulares, é necessário um controle minucioso de sua produção e degradação, que atenda às demandas de suas funções. Neste contexto, a existência de variantes do gene funcional da eNOS pode influenciar no fenótipo e no prognóstico dos portadores dessas variações<sup>20</sup>.

No laboratório de genética do InCor, foi avaliado se uma variação genética da eNOS (Glu298Asp), que resulta em uma enzima mais instável, poderia se correlacionar com a pressão arterial e os lípides plasmáticos em uma amostra da população geral. Foram selecionados 1.500 pacientes, para verificação, na presença do polimorfismo Glu298Asp, perfil lipídico e pressão arterial. Na presença do polimorfismo, observou-se risco três vezes maior de desenvolver hipertensão arterial nos indivíduos com valores elevados de colesterol, quando comparados aos valores mais baixos. A hipercolesterolemia associada à susceptibilidade genética pode implicar efeito sinérgico no risco de desenvolver hipertensão arterial<sup>20</sup>.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

O sistema renina-angiotensina aldosterona participa dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem o remodelamento

vascular das artérias de resistência, envolvidos na gênese da hipertensão arterial<sup>21</sup>.

A angiotensina II é um peptídeo multifatorial com várias ações pleiotrópicas que incluem regulação do tônus vasomotor, crescimento celular, apoptose, migração de células e deposição de matrix extracelular<sup>22</sup>. Possui efeito pró-inflamatório que induz à produção de fatores de crescimento e substâncias vasoativas, além de ter propriedades aterogênicas<sup>23</sup>.

Quando ativada, a angiotensina II estimula o receptor do angiotensinogênio do tipo 1 (AT1), que ativa a enzima NADPH oxidase, em sua forma reduzida, na parede das células endoteliais<sup>24</sup>. Isso gera espécies reativas de oxigênio, como radicais superóxidos. O aumento intracelular desses radicais induz à ativação de fatores de transcrição nuclear, os quais irão promover a expressão de genes pró-inflamatórios, bem como hipertrofia e hiperplasia vascular, e maior oxidação da partícula de LDL-colesterol<sup>25, 26</sup>. A angiotensina II, além de estimular expressão e atividade da NADPH oxidase, participa da cadeia enzimática de sinalização intracelular, com ativação em cascata de quinases e fosforilases, que participam do remodelamento vascular (Figura 1). Na hipertensão, esses mecanismos estão amplificados, o que aumenta a ativação das oxidases, com maior estresse oxidativo e maior susceptibilidade à aterogênese<sup>27,28</sup>.

Em macacos hipercolesterolêmicos, os antagonistas do receptor AT1 inibiram a oxidação da LDL e a formação de estrias gordurosas<sup>29</sup>.

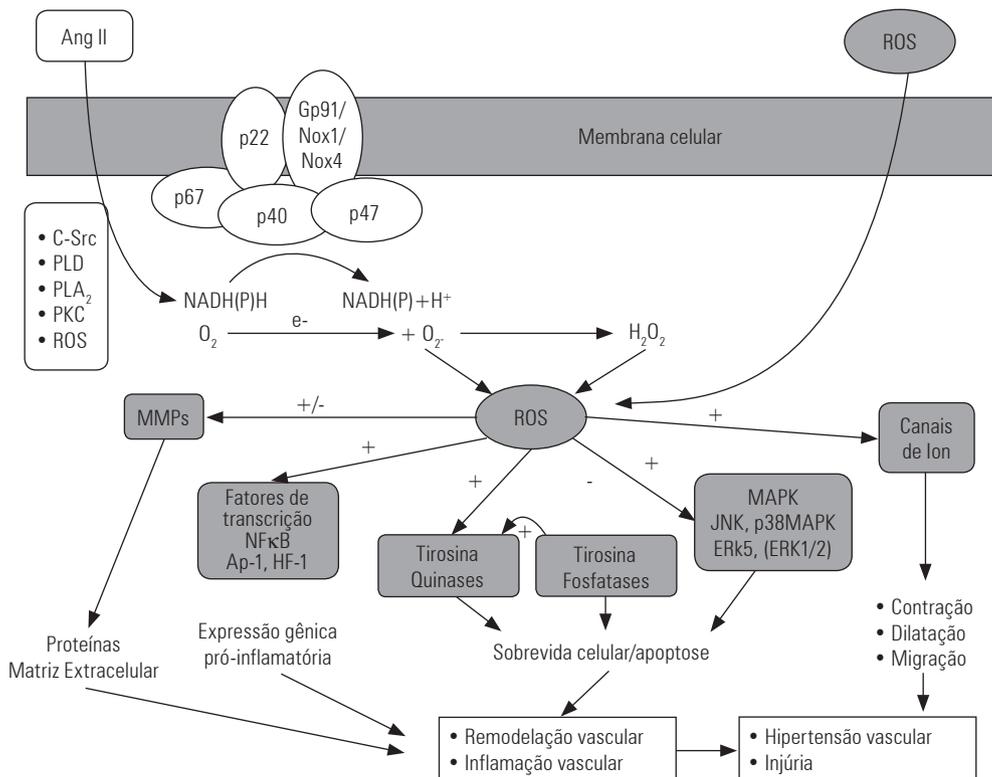


Figura 1. Papel da angiotensina II na geração de espécies reativas de oxigênio, pelos mecanismos de sinalização intracelular.

Estudos *in vitro* e em animais observaram que a elevação das concentrações de LDL-colesterol se associaram com aumento da expressão do gene do receptor AT1 nas células musculares dos vasos<sup>30,31</sup>. Há poucas evidências do efeito direto das altas concentrações de LDL-colesterol na sensibilidade à angiotensina II em humanos<sup>32</sup>. Em estudo em idosos, com fatores de risco adicionais como hipertensão arterial e síndrome metabólica, foi demonstrado aumento da sensibilidade à angiotensina II<sup>32-34</sup>. No estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, "cross-over" observou-se efeito da fluvastatina na sensibilidade da angiotensina II, em pacientes jovens, saudáveis, com hipercolesterolemia familiar<sup>35</sup>. Foram selecionados 30 pacientes, subdivididos em grupo placebo e grupo tratado com fluvastatina, durante dois meses. Também foi avaliado grupo-controle com 10 indivíduos normocolesterolêmicos. Houve redução média de 25% no LDL-colesterol após fluvastatina. Os pacientes hipercolesterolêmicos apresentaram valores maiores da pressão arterial sistólica e diastólica, induzido pela infusão venosa em doses crescentes de angiotensina II em relação aos pacientes normocolesterolêmicos. Com o tratamento com fluvastatina, os aumentos de pressão arterial sistólica e diastólica, após infusão de angiotensina II, foram significativamente menores. O tratamento com fluvastatina, além de reduzir os níveis de LDL-colesterol, atenuou a sensibilidade à angiotensina II, indicando uma influência direta dessa lipoproteína na sensibilidade à angiotensina II<sup>35</sup>.

O aumento dos receptores AT1, nas células musculares lisas, pode representar uma das conexões entre hipercolesterolemia e hipertensão. Somado a isto, o estresse oxidativo causado pelo estímulo de receptor AT1 favorece a fagocitose das partículas de LDL oxidada, o que induz à aterosclerose, à instabilidade da placa e às manifestações clínicas da doença cardiovascular<sup>35</sup>.

## SENSIBILIDADE AO SAL

Outro mecanismo que correlaciona hipercolesterolemia e hipertensão é a sensibilidade ao sal.

A hipertensão arterial, caracterizada por múltiplas alterações estruturais e funcionais da membrana celular, está frequentemente associada a anormalidades metabólicas que incluem hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e aumentos do LDL-colesterol. O aumento da microviscosidade das membranas celulares, observadas em indivíduos hipertensos, reflete as alterações de sua composição lipídica<sup>36</sup>. O enriquecimento *in vitro* das membranas celulares com triglicérides ou colesterol modifica seletivamente as propriedades de microviscosidade das células. Na hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia observa-se intensa troca entre os lipídios da circulação sanguínea e os que compõem as membranas celulares, o que resulta menor fluidez da membrana e interferência com o transporte dos íons<sup>36</sup>.

Em estudos *in vitro*, o enriquecimento de colesterol das membranas celulares se associou com menor atividade da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, diminuição do efluxo de Na<sup>+</sup> e maior afinidade pelo Na<sup>+</sup> intracelular<sup>37,38</sup>.

Nas células renais, o aumento do conteúdo de colesterol das membranas celulares associou-se com redução do efluxo de Na<sup>+</sup> ao longo do néfron, alterando a taxa de excreção de sódio, com maior retenção desse íon<sup>39</sup>.

Tem sido extensamente estudada a influência do colesterol das membranas celulares no transporte de íons, em pacientes hipercolesterolêmicos e após a modulação *in vitro* do conteúdo de colesterol das membranas. A depleção progressiva do colesterol da membrana celular aumentou a velocidade de transporte de íons da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup><sup>40, 41</sup>. De forma similar, a redução do conteúdo de colesterol da membrana celular de eritrócitos de pacientes tratados com pravastatina aumentou o efluxo de Na<sup>+</sup> e diminuiu o Na<sup>+</sup> intracelular<sup>42</sup>.

O tratamento com estatinas reduz o colesterol das membranas celulares e a concentração intracelular de Na<sup>+</sup>, por aumento da atividade da bomba de Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup><sup>42</sup>.

A relação entre sensibilidade ao sal, hipercolesterolemia e hipertensão foi avaliada em estudo experimental, no qual se dava dieta rica em sal para dois grupos de ratos: um grupo hipercolesterolêmico e outro normocolesterolêmico. Apesar do aumento significativo da pressão arterial sistólica em ambos os grupos, este foi mais evidente no grupo hipercolesterolêmico<sup>43</sup>.

## AS ESTATINAS REDUZEM A PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA?

### ESTUDOS EXPERIMENTAIS

O efeito das estatinas na pressão arterial foi avaliado em modelos animais, muitos dos quais não demonstraram efeito positivo. A maioria desses estudos utilizou ratos geneticamente hipertensos, os quais recebiam estatina durante um período médio de quatro semanas. Apesar da melhora da função endotelial e do aumento da disponibilidade de óxido nítrico, não se observou diminuição da pressão arterial com as várias estatinas utilizadas<sup>44</sup>.

Contudo, outros estudos experimentais mostraram redução da pressão arterial, bem como atenuação de seus aumentos<sup>44</sup>. Em ratos espontaneamente hipertensos, lovastatina nas doses de 10 mg/kg atenuou o desenvolvimento de hipertensão arterial, comparada ao grupo que não a recebeu<sup>45</sup>.

Reduções significativas da pressão arterial só foram observadas com doses muito elevadas de estatinas. Atorvastatina na dose de 50 mg/kg por dia diminuiu os níveis pressóricos e melhorou a função endotelial de ratos espontaneamente hipertensos<sup>46</sup>. Reduções concomitantes de pressão foram demonstradas com

pravastatina na dose de 70 mg/kg por dia, em ratos Dahl sensíveis a sal<sup>47</sup>. Nessa mesma linha, o uso de rosuvastatina 10 mg/kg por dia também corroborou para seu efeito anti-hipertensivo, em ratos espontaneamente hipertensos<sup>48</sup>.

## ESTUDOS CLÍNICOS

Um dos primeiros estudos que avaliaram o possível efeito anti-hipertensivo das estatinas foi publicado há 15 anos. Nesse estudo foram selecionados 20 pacientes idosos, normotensos e hipercolesterolêmicos, os quais receberam sinvastatina (10 mg/dia) por um ano. Apesar da melhora considerável do perfil lipídico, não se observou qualquer efeito na pressão arterial ou frequência cardíaca<sup>49</sup>. Em outro ensaio clínico, 25 pacientes hipercolesterolêmicos, com *diabetes mellitus* insulino-dependente e ausência de hipertensão arterial, o uso de sinvastatina na dose de 20 mg/dia por três meses não alterou os níveis de pressão arterial ou o controle glicêmico<sup>50</sup>.

Em contraste, outros estudos clínicos relataram o efeito positivo das estatinas na pressão arterial. O mesmo foi observado em 49 pacientes hipercolesterolêmicos com hipertensão arterial essencial, randomizados para receber sinvastatina 40 mg/dia ou placebo por três meses. O grupo sinvastatina foi associado à significativa redução na pressão arterial sistólica e diastólica, comparado ao placebo<sup>51</sup>. Estudos maiores, como o estudo multicêntrico aberto com lovastatina, em pacientes com hipercolesterolemia de causa não-genética, determinaram a eficácia e tolerabilidade da lovastatina, além de avaliar seu efeito na pressão arterial. Nesse estudo, no subgrupo de pacientes hipercolesterolêmicos e hipertensos (212 pacientes), tratados com lovastatina (20 a 80 mg/dia) durante seis meses, não foram observadas alterações da pressão arterial<sup>52</sup>.

Em contra partida, estudos menores testando outras estatinas (atorvastatina, sinvastatina, pravastatina e fluvastatina) mostraram redução variável dos níveis de pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica<sup>44</sup>.

A associação entre anti-hipertensivos e hipolipemiantes pode ter efeito sinérgico na redução da pressão arterial. Spósito *et al.* estudaram os efeitos dos inibidores da enzima de conversão (IECA) (enalapril ou lisinopril), usados isoladamente ou em combinação com estatinas (pravastatina ou lovastatina), na pressão arterial. A associação dos IECA com estatinas resultou em declínio significativo da pressão arterial diastólica<sup>53</sup>.

As estatinas aumentam a produção endotelial de óxido nítrico, restabelecendo a função endotelial. Isto ocorre precocemente, antes até da redução do colesterol plasmático, demonstrando que as estatinas melhoram a disfunção endotelial por mecanismos que vão além da redução do LDL-colesterol. Estes incluem menor produção de espécies reativas de oxigênio,

aumento da expressão endotelial de NO sintase e diminuição da caveolina plasmática<sup>44</sup>.

As estatinas atenuam as ações vasoconstrictoras da endotelina-1, possivelmente por inibir sua produção a partir de células endoteliais como demonstrado *in vitro*, e por diminuir seus níveis plasmáticos<sup>54</sup>.

Algumas estatinas induzem ao relaxamento das células musculares dos vasos, por redução das concentrações de cálcio intracelular<sup>55</sup>.

As estatinas podem reduzir a pressão arterial por interferência com o sistema renina-angiotensina. Estudos *in vitro* relataram que as estatinas diminuem a expressão dos receptores para angiotensina II do tipo I nas células musculares lisas dos vasos<sup>44</sup>.

Numerosos estudos experimentais e clínicos têm avaliado o efeito das estatinas em parâmetros cardiovasculares, além de sua ação hipolipemiente. O efeito na pressão arterial é, provavelmente, o menos estudado. Tanto os estudos em animais quanto humanos demonstraram resultados mais positivos que negativos, indicando uma possível tendência a favor dos efeitos hipotensores, das estatinas. São necessários ensaios clínicos a longo prazo, apropriadamente desenhados e com poder estatístico suficiente, para validar o real papel dessas drogas na pressão arterial.

## REFERÊNCIAS

1. Rudnichi A, Safar M, Asmar R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in a French population. *J Hypertens* 1998;16(Suppl):S85-S90.
2. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(pt 2):3S-10S.
3. Neutel JM, Smith D, Weber M. Is high blood pressure a late manifestation of hypertension syndrome? *Am J Hypertens* 1999;12:215S-223S.
4. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-61.
5. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease, overall findings and differences by age for 316099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
6. Castelli WP, Anderson A. A population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am J Med* 1986;80:23-32.
7. Bona KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population: the Tromso Study. *Circulation* 1991;83:1305-14.
8. Spósito AC. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies. *Eur Heart J* 2004;6(Suppl G):G8-G12.
9. Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1998;319:512-3.
10. Lassegue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;277-R297.
11. Jonh S, Schmieder RE. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep* 2003;5: 199-2007.
12. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol* 2005;90:49-55.
13. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86: 228-234.
14. Brett SE, Ritter JM, Chowieniczky PJ. Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation* 2000;101:611-5.

15. Barreto Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Guerra-Riccio GM, Santos RD, Chacra APM, Lopes HF, et al. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1660-6.
16. Heistad DD, Abboud FM, Dickinson W. Richards Lecture: circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980;61:463-70.
17. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994;74:543-94.
18. Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, Stamler JS, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:591-6.
19. Marshall JM. Roles of adenosine and nitric oxide in skeletal muscle in acute and chronic hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2001;502:349-63.
20. Pereira AC, Sposito AC, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variant modulates the relationship between serum cholesterol levels and blood pressure in the general population: new evidence for a direct effect of lipids in arterial blood pressure. *Atherosclerosis* 2006;184:193-200.
21. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol* 2005;90(4):449-55.
22. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991;351:233-6.
23. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium. Diverse signals and effects. *Hypertension* 2005;45:163-9.
24. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-8.
25. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:98-105.
26. Touyz RM, Chen X, He G, Quinn MT, Schiffrin EL. Expression of a gp91phox-containing leukocyte-type NADPH oxidase in human vascular smooth muscle cells – modulation by Ang II. *Circ Res* 2002;90:1205-13.
27. Tanoue T, Nishida E. Molecular recognitions in the MAP kinase cascades. *Cell Signal* 2003;15:455-62.
28. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42:1075-81.
29. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000;101:1586-93.
30. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelisen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997;95:473-8.
31. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, Linz W, Scholkens BA, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin ATI-receptor expression. *Am J Physiol* 1997;272:H2701-H2707.
32. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, et al. Statin-sensitive dysregulated ATI receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999;100:2131-4.
33. Straznicki 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;75:582-6.
34. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension* 2004;43:255-62.
35. van der Linde NAJ, Sijbrands EJJ, Boomsma F, van den Meiracker AH. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: a randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006;47:1125-30.
36. Dominiczak AF, Davidson AO, Bohr DF. Plasma membrane in hypertension: microviscosity and calcium stabilization. *Hypertens Res* 1994;17:79-86.
37. Lijnen P, Petrov V. Cholesterol modulation of trans-membrane cation transport systems in human erythrocytes. *Biochem Mol Med* 1995;56:52-62.
38. Levy R, Hevroni D, Cabantchik ZI, Livne A. Lii-Nao countertransport and Li leak in erythrocytes are differentially affected by membrane enrichment with cholesteryl hemisuccinate. *Biochim Biophys Acta* 1986;854:325-8.
39. Lijnen P, Petrov V. Cholesterol modulation of transmembrane cation transport systems in human erythrocytes. *Biochem Mol Med* 1995;56:459-67.
40. Giraud F, Claret M, Garay R. Interactions of cholesterol with the Na pump in red blood cells. *Nature* 1976;264:646-8.
41. Claret M, Garay R, Giraud F. The effect of membrane cholesterol on the sodium pump in red blood cells. *J Physiol Lond* 1978;274:247-63.
42. Lijnen P, Celis H, Fagard R, et al. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and cationic transport systems. *J Hypertens* 1994;12:59-64.
43. Hayakawa H, Raij L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens* 1999;17:611-9.
44. Sarafidis PA, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of statins on blood pressure: a review of the experimental and clinical evidence. *Current Vascular Pharmacology* 2007;5:155-61.
45. Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:968-74.
46. Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, Shimokawa H, Takeshita A. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003;21:379-86.
47. Wilson TW, Alonso-Galicia M, Roman RJ. Effects of lipid-lowering agents in the Dahl salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension* 2004;44:186-90.
48. Sicard P, Lauzier B, Oudot A, Busseuil D, Collin B, Duveillard L, et al. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Arch Mal Coeur Vais* 2005;98:804-8.
49. Antonicelli R, Onorato G, Pagelli P, Pierazzoli L, Paciaroni E. Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in elderly patients. *Clin. Ther* 1990;12:165-71.
50. Sartor G, Katzman P, Eizyk E, Kalen J, Nilsson A, Ugander L, et al. Simvastatin treatment of hypercholesterolemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33:3-6.
51. Morgan T, Anderson A, McDonald P, Hopper J, Macaskill G. Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8(Suppl):25-30.
52. D'Agostino RB, Kannel WB, Stepanians MN, D'Agostino LC. Efficacy and tolerability of lovastatin in hypercholesterolemia in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:82-7.
53. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999;83:1497-9.
54. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells. *In J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:270-2.
55. Bergdahl A, Persson E, Hellstrand P, Sward K. Lovastatin induces relaxation and inhibits L-type Ca<sup>2+</sup> current in the rat basilar artery. *Pharmacol Toxicol* 2003;93:128-34.