

## Importancia del factor lipídico en la falla del tratamiento antihipertensivo para prevenir la cardiopatía isquémica

CARLOS A. FELDSTEIN

Departamento de Medicina, Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 11/91. Aceptado: 5/91

Dirección para separatas: Rivadavia 4243, 6º "B", (1205) Buenos Aires, Argentina

Los resultados de once estudios epidemiológicos prospectivos<sup>1-11</sup> efectuados en la década del 80 mostraron que el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) produjo una reducción de la morbilidad y de la mortalidad cardiovascular total. Esto se debió a la prevención de los accidentes cerebrovasculares (ACV) y de la insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>12</sup> Sin embargo, la incidencia de cardiopatía coronaria (CC), definida por criterios diagnósticos indubitables, como el infarto de miocardio fatal o la aparición de un nuevo infarto transmural, no tuvo reducciones significativas en ninguno de los ensayos clínicos efectuados hasta el presente. Aun el descenso en la incidencia de CC observado en el Hypertension Detection and Follow-up Program no fue significativo cuando se consideraron esos criterios anatomoclínicos y electrocardiográficos de infarto agudo de miocardio.<sup>5</sup> En el European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial, la suma de accidentes coronarios fatales y no fatales no se redujo.<sup>13</sup>

Los factores de riesgo de coronariopatía en los pacientes con HTA se encuentran en la Tabla 1. Es bien conocido que en la HTA la incidencia de CC es más frecuente que la de ACV. Se ha sostenido que el efecto diferente del tratamiento antihipertensivo sobre ambas complicaciones podría deberse a que, en el caso de los ACV, la HTA es el factor causal más importante, mientras que en la coronariopatía existen otras causas de tanta o mayor significación.<sup>14, 15</sup> La alta incidencia de cardiopatía isquémica en los hipertensos, observada en los estudios internacionales, tanto en los grupos tratados como en los controles, se ha intentado explicar teniendo en cuenta las siguientes hipótesis: 1) el tratamiento antihipertensivo usual-

mente comienza en forma relativamente tardía, en la edad media de la vida, cuando la coronariopatía ya tiene cierto desarrollo; 2) el riesgo aterogénico de la terapia antihipertensiva puede deberse a los efectos desfavorables que ejercen ciertas drogas (precisamente las utilizadas en los estudios prospectivos mencionados previamente) sobre el metabolismo lipídico;<sup>16-19</sup> 3) la perfusión coronaria sería más vulnerable que la cerebral ante una reducción intensa de la presión arterial. Diversos estudios efectuados en hipertensos con cardiopatía isquémica<sup>20, 21</sup> demostraron un aumento de la incidencia de eventos coronarios cuando la presión arterial diastólica disminuyó a niveles inferiores a 85 mmHg. Se ha señalado que cuando la presión arterial desciende por debajo del límite inferior de autorregulación del flujo sanguíneo, la extracción de oxígeno por el miocardio no puede incrementarse, con el consiguiente riesgo de injuria, mientras que en el cerebro puede aumentar hasta un 30%, lo que permitiría cierta protección.<sup>22</sup>

Tabla 1  
Factores de riesgo de cardiopatía coronaria en pacientes con hipertensión arterial

- Hiperlipidemia
- Tabaquismo
- Diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucosa
- Obesidad
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Sedentarismo
- Estrés
- Historia familiar de cardiopatía coronaria temprana
- Personalidad tipo A

Aunque ninguna de estas hipótesis permite explicar *per se* la falla del tratamiento antihipertensivo en prevenir el desarrollo de coronariopatía, tal como fuera observado en los estudios prospectivos,<sup>1-11</sup> es probable que la asociación de esos factores tenga un papel importante.

El presente artículo efectúa una revisión de las alteraciones lipídicas provocadas por las drogas antihipertensivas, proponiendo en este aspecto una clasificación de esos agentes. Asimismo, plantea la necesidad de considerar la presencia de dislipidemia, previo a la iniciación de la terapia antihipertensiva, como un criterio de selección entre las drogas a utilizarse, y la de un plan de seguimiento que permita efectuar las correcciones necesarias (dietéticas y medicamentosas).

### EFFECTOS DE LOS DIURETICOS

Cinco de los estudios prospectivos que evaluaron la eficacia de la terapia antihipertensiva<sup>1, 2, 4, 5, 10</sup> en la prevención de las enfermedades cardiovasculares utilizaron los diuréticos como primera droga.

Los efectos sobre el perfil lipídico sanguíneo de la administración a corto plazo de los diuréticos (duración del tratamiento inferior a un año), son una elevación del colesterol total, de los triglicéridos, del colesterol LDL y del colesterol VLDL. El colesterol HDL no se altera significativamente (Fig. 1). Aunque el aumento en el colesterol total es pequeño (7 %- 10 %),<sup>23, 24</sup> resulta equivalente a la magnitud del cambio obtenido en el Lipid Research Clinics Program (aunque en dirección opuesta),<sup>25</sup> que se acompañó con una significativa reducción en la incidencia de cardiopatía coronaria. Así, el beneficio que pudiera esperarse en la incidencia de CC

por la reducción de las cifras tensionales quedaría absolutamente neutralizado por el aumento en el colesterol total.

Las dosis de los diuréticos utilizadas en la mayoría de los estudios que mostraron esas modificaciones de las fracciones lipídicas del plasma son consideradas altas para los actuales estándares. Se ha sugerido que las alteraciones lipídicas, entre otros efectos adversos metabólicos, podrían ser evitadas utilizando dosis menores.<sup>26</sup> Este es un punto muy importante para tener en cuenta en futuros estudios prospectivos, pues es bien conocido que el incremento de la dosis de las tiazidas por encima de ciertos límites no aumenta sus efectos antihipertensivos, pero sí lo hace con sus acciones bioquímicas adversas.<sup>27</sup> El único análisis prospectivo hasta el presente del efecto dosis-respuesta de los diuréticos sobre los lípidos séricos se efectuó en el MRFIT,<sup>8</sup> en el que, al reducir la dosis de hidroclorotiazida y de clortalidona de 100 mg a 50 mg/día, no se produjo una disminución significativa del colesterol total ni de los triglicéridos séricos. No obstante, sería útil estudiar los efectos metabólicos de dosis aun menores de los diuréticos (25 mg/día de hidroclorotiazida o sus equivalentes de otras tiazidas) conjuntamente con su eficacia antihipertensiva. Algunos estudios consideran que el descenso de la presión arterial obtenido con dosis bajas de tiazidas es pequeño;<sup>28</sup> otros han probado lo contrario.<sup>13, 29, 30</sup> El diurético indolínico indapamida parece carecer de efectos lipídicos adversos cuando se administra en dosis de 2,5 mg/día;<sup>30, 31</sup> sin embargo, su empleo con dosis de 5 mg/día produjo un incremento del 8 % en el colesterol total.<sup>32</sup>

Los efectos lipídicos a largo plazo de las tia-

Tabla 2  
Clasificación de las drogas antihipertensivas por sus efectos sobre el perfil lipídico

<i>Prodislipidémicas</i>	<i>Sin efectos</i>	<i>Con efectos favorables</i>
Diuréticos tiazídicos	Inhibidores de la ECA	Bloqueantes de receptores alfa1 postinápticos
Betabloqueantes sin ASI	Calcioantagonistas*	Urapidil**
Drogas de acción central	Betabloqueantes con ASI	Drogas de acción central
Metildopa	Simpaticolítics	Clonidina
	Reserpina	Guanabenz
	Combinaciones de bloqueo beta y alfa	Guanfacina
	Labetalol	Beta 2 agonistas con antagonismo beta no selectivo
	Carvedilol	Dilevalol

\* Retardan el desarrollo de aterosclerosis. \*\* Antagonista de receptores alfa 1 postsinápticos periféricos con efectos centrales.



zidas (más de un año de duración) han sido objeto de pocos estudios. Aquí los datos son controvertidos; la mayoría de los ensayos clínicos demostraron un retorno de los niveles de colesterol total a los valores basales o aún más bajos.<sup>1, 33, 34</sup> Con excepción de un informe,<sup>35</sup> no se efectuaron las determinaciones del perfil lipídico completo y en la mayoría de los casos no se determinó el colesterol HDL. En dos ensayos a largo plazo efectuados con dosis elevadas de diuréticos,<sup>36, 37</sup> la alteración del perfil lipídico persistió después de uno y dos años de tratamiento, respectivamente.

Para discernir si el retorno del colesterol total y de los triglicéridos a los niveles basales representa una desaparición real de los efectos deletéreos de los diuréticos sobre el perfil lipídico con su uso prolongado o es sólo una tendencia natural de la población estudiada a disminuir los niveles de colesterol total, debiera efectuarse un estudio comparativo con un grupo de individuos controles no tratados.

Puede afirmarse que, aun cuando se requieren estudios más completos, de los efectos a largo plazo de las tiazidas sobre el perfil lipídico, si se emplean dosis elevadas (50-100 mg/día), las alteraciones metabólicas observadas en el corto plazo (ver más arriba) pueden persistir.

### Posibles mecanismos

Los pacientes con HTA esencial sufren una disminución de la sensibilidad a la insulina,<sup>38, 39</sup> que se reduce aún más cuando son tratados con tiazidas. La hiperinsulinemia basal, que es una característica de la disminución de la sensibilidad a la insulina, se considera un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y especialmente para la cardiopatía coronaria.<sup>40</sup> La resistencia a la insulina se asocia con hipertrigliceridemia. Este efecto de las tiazidas es prolongado; así, en el MRC el 40% de aquellos pacientes en que se desarrolló intolerancia a la glucosa durante la administración de bendroflumetiazida mostró persistencia de esa alteración aun seis meses después de la discontinuación del tratamiento. Las tiazidas pueden producir una activación simpática leve, con aumento de las concentraciones de catecolaminas circulantes, lo que podría contribuir a una disminución de la sensibilidad a la insulina.<sup>41</sup> El aumento de triglicéridos séricos y de VLDL se acompaña con un incremento de LDL sérica (por efecto de la lipoproteinlipasa).

### EFFECTOS DE LOS BETABLOQUEANTES

Estos agentes no producen modificaciones sig-

nificativas del colesterol total ni del colesterol LDL, cualesquiera que sean sus cualidades farmacológicas particulares (ausencia o presencia de selectividad o de actividad simpaticomimética intrínseca -ASI-). Sin embargo, sus efectos sobre otras fracciones lipídicas del plasma difieren, pues dependen de las propiedades del betabloqueante. Así, los no selectivos sin ASI (como el propranolol, timolol, nadolol y sotalol) producen los cambios más acentuados: aumentan los niveles de triglicéridos plasmáticos entre el 20% al 50%, la fracción de triglicéridos de las VLDL en el 40%, el colesterol VLDL en el 24% con elevación de la apoproteína B en un 6%.<sup>42</sup> El tratamiento con propranolol produce una reducción del colesterol HDL (antiaterogénico) del 13%, de carácter persistente (esto se ha observado en los estudios a largo plazo). Ese descenso en los valores de colesterol HDL puede resultar significativo, más aún si se considera que en el estudio de Helsinki<sup>43</sup> el porcentaje de incremento de esa fracción antiaterogénica del colesterol logrado con gemfibrozil fue del 11%. De esa manera podría contrabalancearse el beneficio logrado por el descenso de la presión arterial al disminuir conjuntamente la fracción protectora del colesterol plasmático (colesterol HDL). Las alteraciones lipídicas son menos pronunciadas con el empleo de los betabloqueantes cardioselectivos, como atenolol, metoprolol y betaxolol (aumento de triglicéridos séricos entre 16% y 29%; de triglicéridos VLDL entre 19% y 27%; de colesterol VLDL entre 9% y 15%, y reducción del colesterol HDL entre 7% y 10%). Estas modificaciones lipídicas son mucho menores con la utilización de los betabloqueantes con ASI (pindolol, oxprenolol, acebutolol, penbutolol, mepindolol, bopindolol y bunitrolol), que producen una elevación del 4% en triglicéridos y una reducción del 1% en el colesterol HDL. El análisis de los estudios efectuados con pindolol (el agente que posee la mayor potencia de ASI) muestra que su administración puede producir una elevación del colesterol HDL.<sup>31</sup> La Figura 2 muestra los efectos lipídicos de los betabloqueantes.

### Posibles mecanismos

Investigaciones sobre el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas<sup>41, 42, 44, 45</sup> sugieren que los triglicéridos séricos y el colesterol HDL están regulados por estímulos adrenérgicos (alfa y beta) que modulan la actividad de lipasas específicas. Los estímulos betaadrenérgicos activan la producción de AMPc de los hepatocitos, células endoteliales y adipocitos. Estos, a su vez,

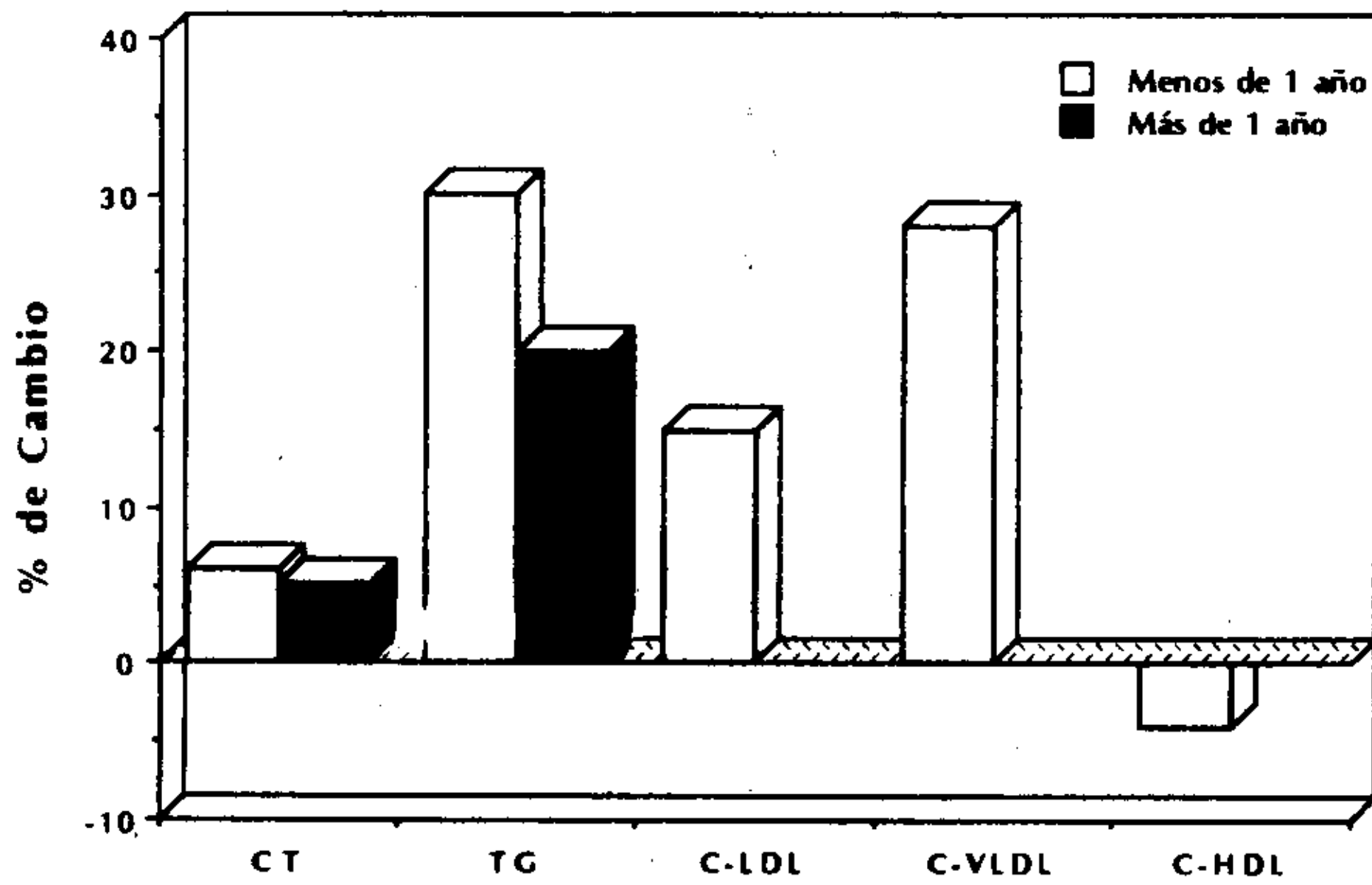


Figura 1. Cambios porcentuales en los niveles de los lípidos en sangre en hipertensos por efecto de los diuréticos tiazídicos, considerando la duración de la terapia antihipertensiva (ver explicación en el texto).

estimulan la actividad de las lipasas celulares y plasmáticas, que hidrolizan los triglicéridos a ácidos grasos libres. Por efecto de los betabloqueantes se reduce la actividad de la lipoproteín-lipasa, lo que causa la acumulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos como las VLDL. El aumento de la concentración de las VLDL reduce la de las HDL.<sup>45</sup> La concentración de ácidos grasos, glucosa e insulina, fundamentales para la producción de las lipoproteínas hepáticas, no se alteró.<sup>46</sup>

El bloqueo de los receptores betaadrenérgicos aumenta el tono de los receptores alfaadrenérgicos; estas modificaciones reducen la actividad de la adenilciclase,<sup>47,48</sup> la que por activación de la lipasa hormonosensitiva del adipocito<sup>49</sup> y por bloqueo de la síntesis hepática de triglicéridos<sup>50</sup> regula directamente el metabolismo lipídico.

La hidrolasa de los esteres neutros de colesterol es la responsable del aumento del colesterol libre intracelular; su actividad es estimulada en forma directa por las catecolaminas. La lecitín-colesterol-acil-transferasa (LCAT) esterifica el colesterol que es transportado por las HDL desde las células periféricas hacia el hígado. Los betabloqueantes, al reducir la actividad de la hidrolasa, inducen una disminución de la concentración del colesterol libre intracelular y, en consecuencia, del acople de HDL a la superficie celular y del eflujo del colesterol desde el interior de las células. La supresión de la actividad de la LCAT impide por su parte la producción adecuada de HDL.

En resumen, los efectos de los betabloqueantes sobre las lipasas específicas y las enzimas LCAT e hidrolasas de esteres neutros de coles-

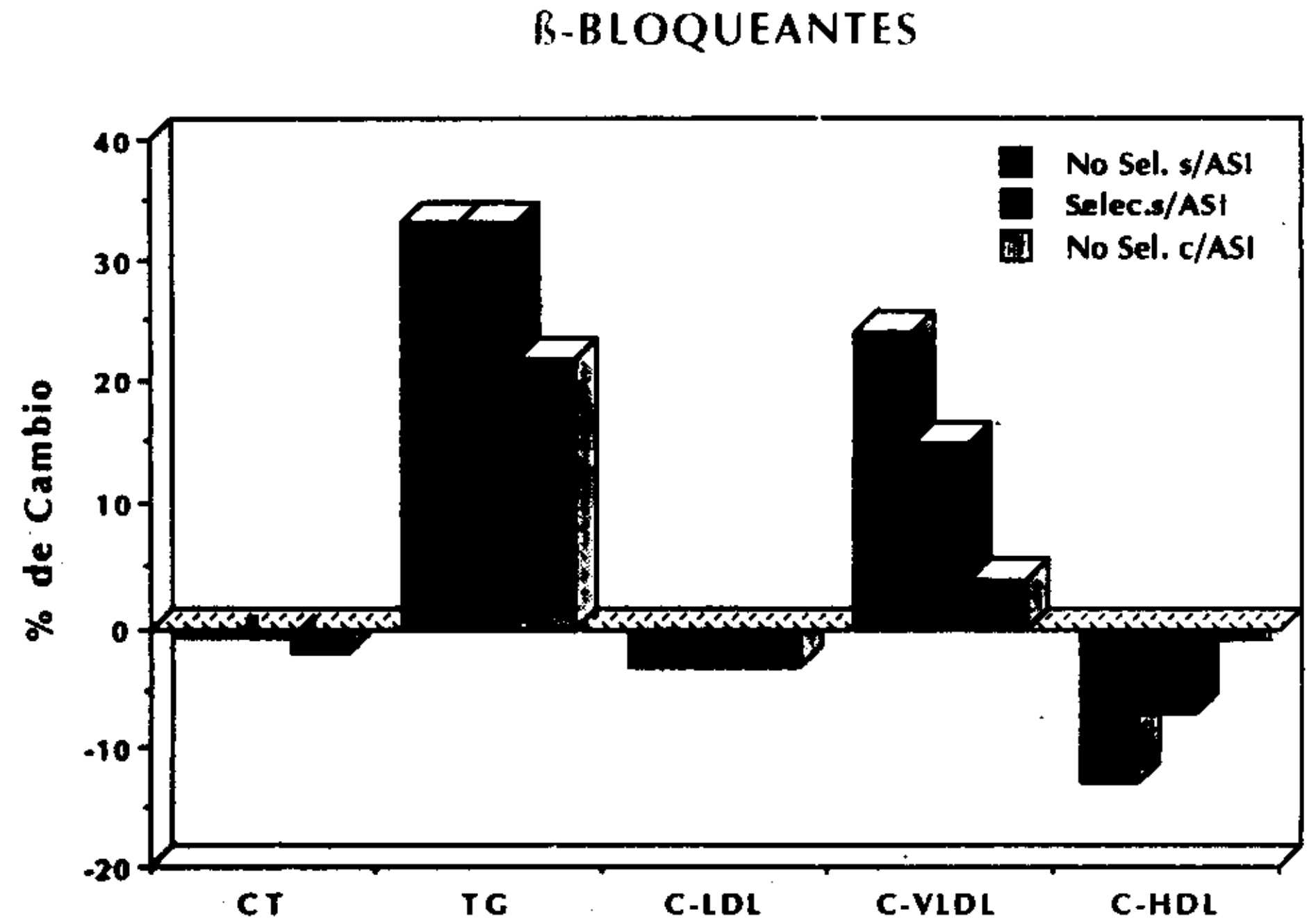


Figura 2. Cambios porcentuales de los niveles lipídicos en sangre de pacientes hipertensos por efecto del tratamiento con betabloqueantes. Se advierte una elevación de los triglicéridos y un descenso del colesterol HDL después del tratamiento con betabloqueantes sin ASI; estos efectos son mucho menos marcados con los agentes que poseen ASI.

terol explican por qué estos agentes producen una elevación de los triglicéridos plasmáticos y la reducción de las HDL. Por otra parte, los betabloqueantes aumentan la actividad de los receptores de LDL,<sup>51</sup> lo que explica la razón por la cual durante el tratamiento con estos agentes se producen sólo pequeños cambios en los niveles plasmáticos de LDL.

El labetalol, que es un betabloqueante que posee también acción inhibitoria de los receptores alfaadrenérgicos, ejerce pocos efectos sobre el perfil lipídico.<sup>19,52</sup>

El dilevalol, un agonista beta2 con efectos bloqueantes beta-no selectivos, produce un aumento en el colesterol HDL.<sup>53</sup>

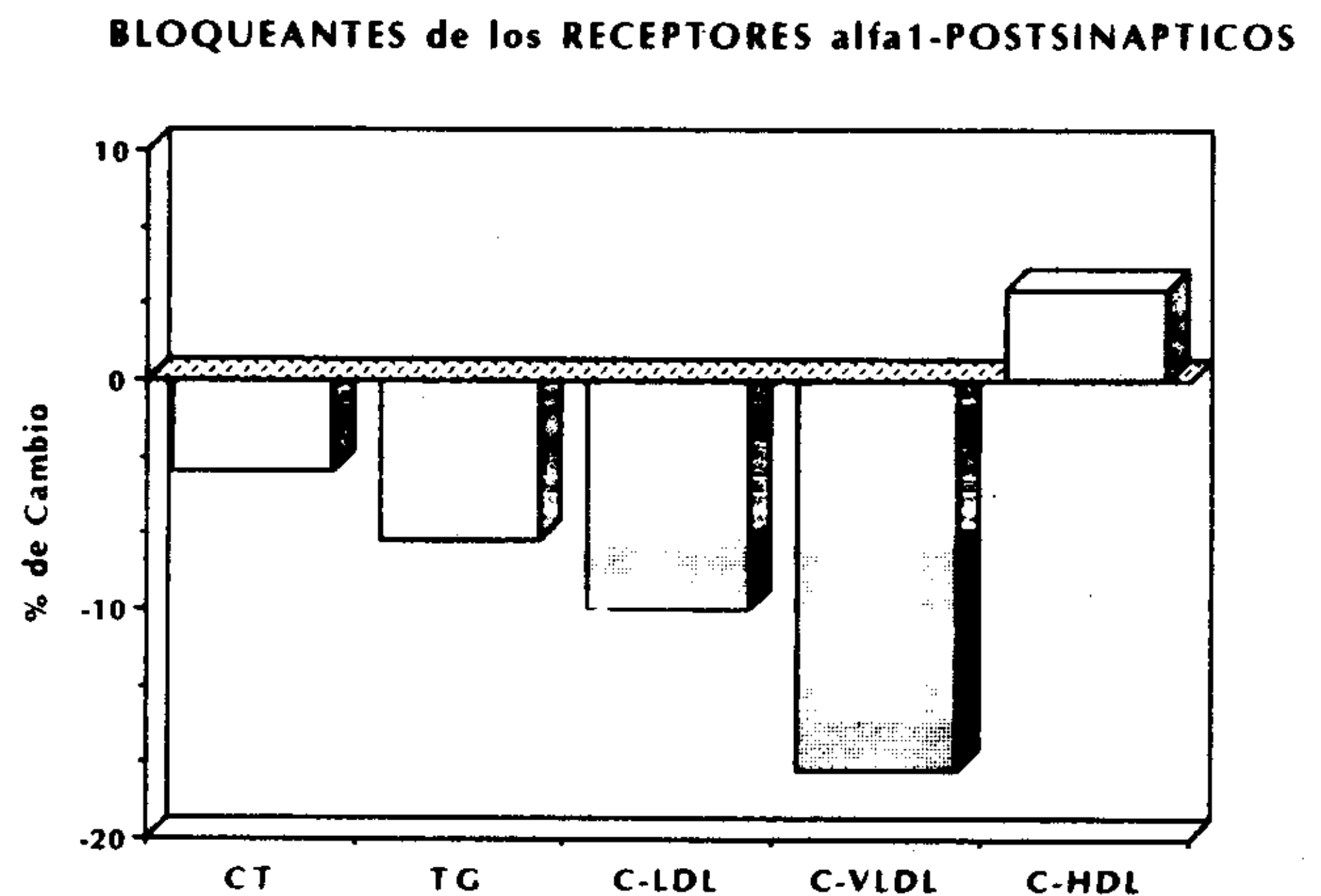


Figura 3. Cambios porcentuales de los niveles lipídicos en sangre por efecto de la administración de inhibidores de los receptores alfa1 postsinápticos (ver explicación en el texto).



## EFFECTOS DE OTROS SIMPATICOLITICOS

### A. Bloqueantes de los receptores alfa1 postsinápticos

Estos agentes (prazosín, doxazosín, terazosín y trimazosín) tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico plasmático,<sup>41</sup> con disminución de los triglicéridos (del 7%) y de los niveles de colesterol total (entre 4% y 12%), en los de triglicéridos de VLDL (del 5%), colesterol VLDL (del 17%) y del colesterol LDL (10%) (Fig. 3). El tratamiento con prazosín produce elevaciones en los niveles de colesterol HDL (del 3,4%). Los nuevos agentes bloqueantes de los receptores alfa1 postsinápticos —terazosín, doxazosín y trimazosín— tienen efectos similares al del prazosín sobre el perfil lipídico.<sup>54</sup>

El urapidil, un antagonista de los receptores alfa1 postsinápticos periféricos con un efecto central, no parece modificar los lípidos totales ni la composición de las lipoproteínas ni otras variables metabólicas durante el tratamiento por períodos menores de un año.<sup>55</sup>

**Posibles mecanismos:** La activación de los receptores alfa1 postsinápticos puede inhibir la actividad de la lipoproteinlipasa endotelial, lo que sería mediado por la vasoconstricción y por la reducción del flujo sanguíneo capilar.

Por otra parte, el catabolismo de las LDL mediado por receptores puede ser regulado por los receptores alfa1 adrenérgicos (que lo disminuyen).<sup>42</sup> Por estos mecanismos, la administración de bloqueantes de los receptores alfa1 postsinápticos reduce los niveles de VLDL por estimulación de la lipoproteinlipasa, que también transfiere componentes de VDL a las HDL (por lo que el nivel de estas últimas se incrementa) y disminuye los niveles de LDL.

### B. Drogas de acción central

Estas drogas —metildopa, reserpina, clonidina, guanabenz y guanfacina— difieren en relación con sus efectos sobre el perfil lipídico. La metildopa disminuye los niveles de HDL y aumenta la relación colesterol total : colesterol HDL;<sup>56</sup> la reserpina no produce cambios en el perfil lipídico.<sup>57</sup> Se han observado disminuciones del colesterol total con el empleo de clonidina, guanfacina y guanabenz.<sup>58-60</sup> El colesterol LDL descendió en los ensayos con guanabenz y guanfacina.<sup>59, 60</sup>

tran que estos agentes no inducen cambios en el perfil lipídico.<sup>61, 62</sup>

## EFFECTOS DE LOS CALCIOANTAGONISTAS

Aunque con estos agentes no se han comprobado efectos significativos sobre el perfil lipídico plasmático,<sup>63, 64</sup> se ha señalado que producen un aumento en la actividad de los receptores celulares de LDL.<sup>65, 66</sup>

Estos agentes retardan el desarrollo de aterosclerosis en animales alimentados con dietas ricas en colesterol,<sup>67, 68</sup> sin modificar los niveles plasmáticos de lípidos. En un estudio internacional controlado contra placebo<sup>69</sup> en pacientes con coronariopatía, la administración de nifedipina redujo la progresión de las lesiones en la coronariografía cuantitativa.

## EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION COMBINADA DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS

Las modificaciones del perfil lipídico son desfavorables cuando la asociación es de un diurético con un betabloqueante sin ASI; por el contrario, cuando se agregó prazosín a la terapia con tiazidas se observaron modificaciones favorables de similar magnitud a las que se comprueban con el empleo aislado del inhibidor de los receptores alfa1 postsinápticos.<sup>70</sup>

En la Tabla 2 proponemos una clasificación de las drogas antihipertensivas según sus efectos favorables, neutros o desfavorables sobre el perfil lipídico sanguíneo.

## PERSPECTIVAS

La aparición de nuevas drogas en las últimas décadas ha permitido lograr un control cada vez más adecuado de la hipertensión arterial. Su empleo obtiene, con un grado similar de eficacia, a dosis equipotenciales, el descenso de la presión arterial sistémica previamente elevada.

Aun cuando el "factor lipídico" no sea la única explicación de por qué no se ha observado una prevención de la morbilidad y de la mortalidad por CC en los hipertensos tratados seguidos en los estudios epidemiológicos prospectivos, dicho "factor" debe ser tenido muy en cuenta, pues una alteración del perfil lipídico puede neutralizar los beneficios que pudieran obtenerse con el mero control de las cifras tensionales. Como medida general, es aconsejable efectuar la determinación de los niveles de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos en todos los pacientes hipertensos, previo a la prescripción de la terapia antihipertensiva, y repetir esas mediciones en forma periódica (semestral

## EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA

Los estudios realizados hasta el presente mues-



o anualmente, según los casos). Si los valores basales de colesterol total fueran  $\geq$  de 200 mg/dl y/o de triglicéridos  $\geq$  200 mg/dl y/o de colesterol HDL  $<$  40 mg/dl, se prescribirán medidas dietéticas y se alentará el desarrollo de ejercicio programado, conjuntamente con la terapia antihipertensiva.<sup>71, 72</sup> Si con estas medidas no lograra corregirse la dislipidemia, deberá prescribirse además medicación hipolipemiente.

Las relativamente nuevas drogas antihipertensivas, que no producen cambios deletéreos en el perfil lipídico, y más aún, aquellas cuya administración prolongada se acompaña de elevación de las HDL, poseen ventajas indudables, que hace que sean las más apropiadas para lograr la prevención de la cardiopatía coronaria por la terapia antihipertensiva.

#### BIBLIOGRAFIA

- Helgeland A: Treatment of mild hypertension: a five-year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 69: 725-732, 1980.
- Management Committee of the Australian Blood Pressure Study: Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. *Circulation* 69: 668-676, 1984.
- Medical Research Council Working Party: MRC trial on treatment of mild hypertension: a principal results. *Brit Med J* 291: 97-104, 1985.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 248: 1465-1477, 1982.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA* 259: 2113-2122, 1988.
- Samuelson O, Wilhelmsen L, Anderson O, Pennert K, Berglund G: Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. *JAMA* 258: 1768-1776, 1987.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Firsimens T: Beta-blockers vs diuretics in hypertensive men. Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertension* 5: 561-572, 1987.
- IPPPSH Collaborative Group: Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. *J Hypertens* 3: 379-392, 1985.
- Wikstrand J, Warnold I, Olsson G: Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY Study. *JAMA* 259: 1976-1982, 1988.
- Amery A, Birkenhager W, Bulpitt C: Influence of anti-hypertensive therapy on serum cholesterol in elderly hypertensive patients. *Acta Cardiolog* 37: 235-244, 1982.
- Coope J, Warrender T: Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Brit Med J* 293: 1145-1151, 1986.
- Mac Mahon S, Cutler J, Furber C, Payne G: The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: A review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 29 (Suppl 1): 99-118, 1986.
- European Working Party: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1: 1349-1354, 1985.
- Dyken M, Wolf P, Barnett H: Risk factors in stroke: A statement for physicians by the Subcommittee on Risk Factors and Stroke of the Stroke Council. *Stroke* 15: 1105-1111, 1984.
- Kannel W: On the cardiovascular hazards of hypertension. In: Onesti G, Klimt C (eds): Hypertension: determinants, complications and intervention. Grune & Stratton, New York, 1979, p 143.
- Ames R: Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 51: 632-638, 1983.
- Weinberger M: Antihypertensive therapy and lipids: evidence, mechanisms, and implications. *Arch Intern Med* 145: 1102-1105, 1985.
- Howes L, Louis W: Effect of antihypertensive drugs on cardiovascular risk factors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 15: 199-202, 1988.
- Ames R: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. *Drugs* 32: 260-278, 1986.
- Berglund G, Samuelson O: Lowered blood pressure and the J-shaped curve. *Lancet* i: 1154-1155, 1987.
- Cruickshank J: Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *Br Med J* 297: 1227-1230, 1988.
- Strandgaard S, Hanso S: Why does antihypertensive treatment prevent stroke but not myocardial infarction. *Lancet* i: 658-661, 1987.
- Ames R: Antihypertensive drugs and lipid profiles. *Am J Hypert* 1: 421-427, 1988.
- Grimm J, Leon A, Hunninghake D: Effect of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients. *Ann Intern Med* 94: 7-11, 1981.
- Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351-364, 1984.
- Carlsen J, Kober L, Top-Pedersen C, Johansen P: Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *Br Med J* 300: 975-978, 1990.
- McCarron D: Diuretic therapy for mild hypertension: the "real" cost of treatment. *Am J Cardiol* 53: 9-11, 1984.
- Magee P, Freis E: Is low-dose hydrochlorothiazide effective? *Hypertension* 8 (Suppl II): 135-139, 1986.
- Wikstrand J, Westergren G, Berglund G, Bracchetti D, Van Couter A, Feldstein C: Antihypertensive treatment with metoprolol or hydrochlorothiazide in patients aged 60 to 75 years. *JAMA* 255: 1304-1310, 1986.
- Louis W, Howes L, Straznicki N: Role of metabolic risk factors in cardiovascular prognosis of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 65: 43H-45H, 1990.
- Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 35 (Suppl 6): 118-134, 1988.
- Morledge J: Clinical efficacy and safety of indapamide in essential hypertension. *Am Heart J* 106: 229-232, 1983.
- Amery A, Birkenhager W, Bulpitt C: Influence of anti-hypertensive therapy on serum cholesterol in elderly hypertensive patients. *Acta Cardiolog* 37: 235-244, 1982.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide in the initial treatment of hypertension. II: Results of longterm therapy. *JAMA* 248: 2004-2011, 1982.
- Lasser N, Grandits G, Caggiulla A: Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Med* 76 (2A): 52-66, 1984.
- Scalabrino A, Galeone F, Giuntoli F: Clinical investigation on long-term effects of indapamide in patients with essential hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 35: 17-22, 1984.
- Middeke M, Weisweiler P, Schwandt P: Serum lipoproteins during antihypertensive therapy with beta blockers and diuretics: A controlled longterm comparative trial. *Clin Cardiol* 10: 94-98, 1987.
- Ferrannini E, Buzzigoli R, Bonadonna R et al: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:



- 350-377, 1987.
39. Pollare T, Lithell H, Selinus I: Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 31: 415-420, 1988.
  40. Pyorala K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2: 131-141, 1979.
  41. Himms-Hagen A: Effects of catecholamines on metabolism. In: Blashki R et al (eds): *Catecholamines (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 33)*. Springer, Heidelberg, pp 363-364, 1972.
  42. Leren P: Comparison of effects on lipid metabolism of antihypertensive drugs with alpha- and beta-adrenergic antagonist properties. *Am J Med* 82 (Suppl 1A): 31-35, 1987.
  43. Manninen V, Elo M, Frick M: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in Helsinki Heart Study. *JAMA* 260: 641-651, 1988.
  44. Sachs F, Dzau V: Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism. *Am J Med* 80 (Suppl 2A): 71-81, 1986.
  45. Bagdade J, Albers J: Plasma high-density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal-transplant patients. *New Engl J Med* 296: 1436-1439, 1977.
  46. Day J, Betcalfe J, Simpson C: Adrenergic mechanism in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J* 284: 1145-1148, 1982.
  47. Day J, Simpson C, Metcalfe J: Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. *British Med J* 1: 77-80, 1979.
  48. Hooper P, Woo W, Visconti L: Terbutaline raises high-density-lipoprotein-cholesterol levels. *New Engl J Med* 305: 1455-1457, 1981.
  49. Butcher R, Ho R, Meng H: Adenosine 3' 5' monophosphate in tissues and the role of the cyclic nucleotide in the lipolytic response of fat to epinephrine. *J of Biological Chem* 240: 4515-4523, 1965.
  50. Watkins P, Tarlow D, Lane M: Mechanism for acute control of fatty acid synthesis by glucagon and 3', 5' cyclic AMP in the liver cell. *Proceedings of the Nat Ac of Sci of the USA* 74: 1497-1501, 1977.
  51. Krone W, Muller-Wieland D, Nagele H: Effects of calcium antagonists and adrenergic antihypertensive drugs on plasma lipids and cellular cholesterol metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 10): S199-S202, 1987.
  52. Flamenbaum W, Weber M, Mc Mahon F: Monotherapy with labetalol compared with propranolol: Differential effects by race. *J Clin Hypertens* 1: 56-69, 1985.
  53. Materson B, Veachakis N, Glasser S, Lucas C: Influence of beta2 agonism and beta1 and beta2 antagonism on adverse effects and plasma lipoproteins: results of a multicenter comparison of dilevalol and metoprolol. *Am J Cardiol* 63: 581-631, 1989.
  54. Deger B: Effect of terazosin on serum lipids. *Am J Med* 80 (Suppl 5B): 82-85, 1986.
  55. Gerber A, Weidmann P, Marone C, Riesen W: Cardiovascular and metabolic profile during intervention with urapidil in humans. *Hypertension* 7: 963-971, 1985.
  56. Leon A, Agre J, Mc Nally C: Blood lipid effects of antihypertensive therapy: a double-blind comparison of the effects of methyldopa and propranolol. *J Clin Pharmacol* 24: 209-217, 1984.
  57. Ames R, Hilla P: Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *Journal of Cardio Pharmacol* 4 (Suppl 2): S206-S212, 1982.
  58. Mc Carron D: Step-one antihypertensive therapy: A comparison of a centrally-acting agent and a diuretic. *J Cardiovasc Pharmacol* 6: S853-S858, 1984.
  59. Kaplan N: Effects of guanabenz on plasma lipid levels in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 (Suppl 5): S841-S846, 1984.
  60. Hauger-Klevene J, Balossi E, Scornavacchi J: Effects of guanfacine on growth hormone, prolactin, renin, lipoproteins and glucose in essential hypertension. *Am J Cardiol* 57: 27E-31E, 1986.
  61. Ohman P, Amell M, Asplund J et al: A long-term follow-up of patients with essential hypertension treated with captopril. *Acta Med Scand* 216: 53-56, 1984.
  62. Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *New Engl J of Med* 321: 868-873, 1989.
  63. Vessby B, Abelin J, Finnson M: Effects of nifedipine treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Curr Ther Res Clin Exp* 33: 1075-1081, 1983.
  64. Ohman K, Weiner L, Von Schenk, Karlberg B: Antihypertensive and metabolic effects of nifedipine and labetalol alone and in combination in primary hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 29: 149-154, 1985.
  65. Filipovic I, Buddecke E: Calcium channel blockers stimulate LDL receptor synthesis in human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Comm* 136: 845-850, 1986.
  66. Stein O, Leitersdorf E, Stein J: Verapamil enhances receptor-mediated endocytosis of low density lipoproteins by aortic cells in culture. *Arteriosclerosis* 5: 35-44, 1985.
  67. Henry P, Bentley K: Suppression of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits treated with nifedipine. *J Clin Invest* 68: 1366-1369, 1981.
  68. Henry P: Calcium antagonists as antiatherogenic agents. *Ann NY Acad Sci* 522: 411-419, 1988.
  69. Lichtlen P, Hugenholtz P, Rafflenbeul W: Retardation on angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 355: 1109-1113, 1990.
  70. Ames R: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II: Non-diuretic drugs. *Drugs* 32: 335-357, 1986.
  71. National Cholesterol Education Program, Expert Panel, National Heart, Lung and Blood Institute: NCEP report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Bethesda, Md NHLBI, 1987.
  72. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Study Group, European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 8: 77-88, 1987.