

Sistema renina angiotensina y enfermedad isquémica del corazón

Manuel Alfonso Baños González,⁽¹⁾ Alejandra Rosado-Bosque,⁽²⁾ Bruno Escalante-Acosta⁽³⁾

manuel.banos@ujat.mx

RESUMEN

El Sistema renina angiotensina (SRA) es un sistema neurohumoral que interviene en la regulación de la presión arterial y la homeostasis de líquidos corporales. La Angiotensina II (ANG II), quien representa el metabolito final de la cascada metabólica, es el principal efector del SRA. Los efectos biológicos de la ANG II son mediados a través de la activación de diferentes receptores, de los cuales los más estudiados son el AT1 y el AT2, los cuales modulan efectos celulares entre los que predomina la proliferación de células de musculo liso vascular, apoptosis y liberación de especies reactivas de oxígeno en células vasculares. Estas acciones han sido relacionadas con el desarrollo de procesos patológicos como hipertensión, nefropatía, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, y más recientemente como un importante modulador para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y enfermedad isquémica del corazón. Por tal razón la inhibición del SRA ha representado en los últimos años un blanco importante como mecanismo terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares. Por esta razón, una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la génesis de la enfermedad isquémica del corazón es fundamental para una aplicación racional y educada del arsenal terapéutico disponible en la actualidad y contrarrestar estas enfermedades cardiovasculares que representan un gran impacto en la salud pública mundial.

Esta revisión pretende contribuir a un mejor entendimiento de los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad isquémica del corazón y resalta el papel del bloqueo del sistema renina angiotensina como parte del régimen terapéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria.

Palabras claves: *Sistema renina angiotensina, enfermedad isquémica del corazón.*

SUMMARY

The renin angiotensin system (RAS) is a neurohumoral system involved in regulating blood pressure and body fluid homeostasis. Angiotensin II (ANG II), representing the final metabolite of the metabolic cascade is the main effector of the RAS. The biological effects of ANG II are mediated through the activation of different receptors, of which the most studied are the AT1 and AT2, which modulate cellular effects including cell proliferation predominantly vascular smooth muscle, apoptosis and release of reactive oxygen species in vascular cells. These actions have been related to the development of pathological processes including hypertension, renal disease, left ventricular hypertrophy and heart failure, and more recently as an important modulator for the development and progression of atherosclerosis and ischemic heart disease. For this reason, inhibition of the RAS has been represented in recent years as an important target for therapeutic mechanism in the treatment of various cardiovascular diseases. For this reason, a better understanding of the mechanisms involved in the genesis of ischemic heart disease is essential for a rational and educated application of the therapeutic arsenal available today and counteract these cardiovascular diseases represent a major impact on global public health.

This review aims to contribute to a better understanding of the pathophysiology of ischemic heart disease and highlights the role of the renin angiotensin system blockade as part of the therapeutic regimen for the prevention and treatment of coronary artery disease.

Keywords: *Renin angiotensin system, ischemic heart disease.*

⁽¹⁾ Profesor Investigador, División de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Cardiólogo, Adscrito al Servicio de Cardiología del Hospital Regional de Alta Especialidad "Juan Graham Casasús". Villahermosa, Tabasco, México.

⁽²⁾ Cardiólogo Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, México, Distrito Federal.

⁽³⁾ Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Monterrey, Nuevo León, México.

INTRODUCCION

La enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como países en vías de desarrollo como México, siendo esta enfermedad responsable de aproximadamente el 30 por ciento de todas las muertes anuales.¹ En nuestro país, la cardiopatía isquémica es el principal contribuyente de muerte ocasionando más de 105 mil muertes al año.² El sistema renina angiotensina (SRA) participa activamente en la génesis y desarrollo de la enfermedad cardiovascular. El SRA es un sistema neurohumoral que, en condiciones fisiológicas, interviene en la regulación de la presión arterial y la homeostasis de líquidos corporales, este sistema tiene diversas acciones en el sistema cardiovascular, incluyendo un potente efecto vasoconstrictor, síntesis y secreción de aldosterona en las glándulas suprarrenales con lo que aumenta la reabsorción tubular de sodio renal, el volumen plasmático circulante efectivo y por ende la presión arterial. Por otro lado, la Angiotensina II (ANG II), quien representa el metabolito final de la cascada metabólica y el principal efector del SRA produce varios efectos celulares entre los que predomina la proliferación de células de musculo liso vascular, apoptosis y liberación de especies reactivas de oxígeno en células vasculares.³ Estas acciones han sido relacionadas con el desarrollo de procesos patológicos como hipertensión, nefropatía, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca, y más recientemente como un importante modulador para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y enfermedad isquémica del corazón.⁴

Cascada Metabólica del Sistema Renina Angiotensina.

La síntesis de ANG II es una secuencia de reacciones

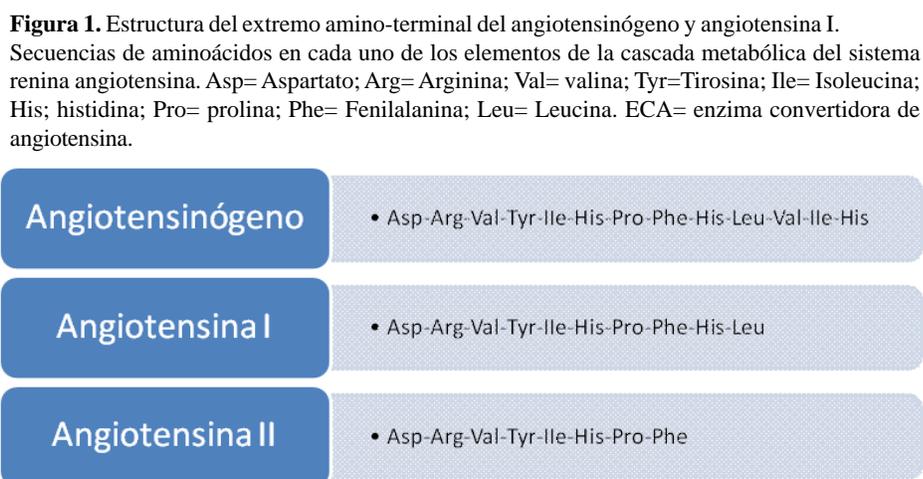
proteolíticas que se inicia con la liberación en los riñones de la enzima renina, la cual libera un decapeptido, la angiotensina I, a partir de la porción amino-terminal del angiotensinógeno, sintetizado a nivel hepático. Entonces la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producida a nivel del endotelio vascular pulmonar, elimina un dipéptido a partir del carboxilo-terminal de Angiotensina I para formar un octapéptido, la ANG II⁵ (Figura 1).

Secuencias de aminoácidos en cada uno de los elementos de la cascada metabólica del sistema renina angiotensina. Asp= Aspartato; Arg= Arginina; Val= valina; Tyr=Tirosina; Ile= Isoleucina; His; histidina; Pro= prolina; Phe= Fenilalanina; Leu= Leucina. ECA= enzima convertidora de angiotensina.

Se han descritas vías alternas para la formación de ANG II, y otros productos con acciones biológicas semejantes a la ANG II, sin embargo, escapan a los propósitos de la presente revisión.

Los efectos biológicos de la ANG II son mediados a través de la activación de diferentes receptores a nivel celular, de los cuales los más estudiados son el AT1 y el AT2. Sin embargo, la mayoría de los efectos fisiológicos conocidos de ANG II son mediados a través del receptor AT1 de angiotensina (AT1), los cuales son ampliamente distribuidos en todos los órganos, incluyendo hígado, glándulas suprarrenales, cerebro, pulmones, riñones, corazón y vasculatura. El aumento en los niveles de Angiotensina II guía a un aumento en los niveles de activación del AT1, pero también puede incrementarse por acciones de otros factores como citocinas.^{6,7}

La regulación de receptores AT1 puede proveer una conexión



entre la hipertensión y varias alteraciones tales como dislipidemia e hiperinsulinemia. El colesterol de baja densidad (LDL) ha mostrado aumentar la expresión de los receptores AT1 vía estabilización post-transcripcional. La expresión de receptores AT1 está aumentada en plaquetas. Las estatinas (inhibidores de Hidroxi-metil-glutaril Coenzima A reductasa) disminuyen la densidad y función de receptores AT1, a través de inhibición de la traducción de señales de Angiotensina II. La insulina aumenta la expresión genética de receptores AT1 por estabilización post-transcripcional del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), proporcionando evidencia molecular de una asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión.

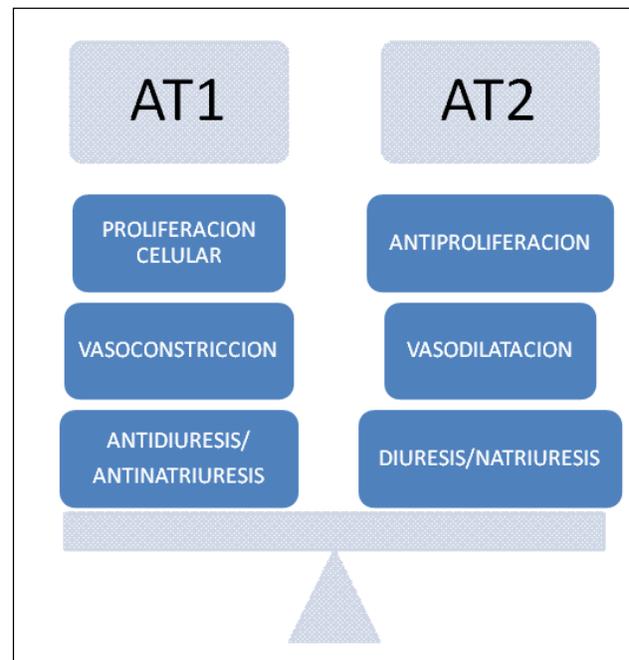
Los receptores AT2 son abundantes en tejido fetal incluyendo aorta fetal, mesénquima gastrointestinal, conectivo, sistema esquelético, cerebro y médula. La expresión de AT2 declina después del nacimiento, lo que ha planteado la hipótesis de que los receptores AT2 juegan un papel importante durante el desarrollo fetal. Sin embargo, recientemente se ha reportado que la expresión del receptor AT2 puede ser inducida más tarde en la vida adulta en condiciones patológicas. Por ejemplo, en un paciente con enfermedad cardiovascular pero sin falla cardíaca se ha demostrado que el tejido cardíaco tiene aproximadamente el 50% de receptores AT2. En varios estudios se ha demostrado que los receptores AT2 son expresados en niveles reducidos en tejidos de riñón, pulmón e hígado. Sin embargo, el mecanismo funcional exacto de angiotensina mediado por receptores permanece poco claro. Los receptores AT1 han mostrado efectos anti-proliferativos y cambios apoptóticos en las células de músculo liso vascular (CMLV) principalmente antagonizando los efectos del receptor AT2 (Figura 2).

Sistema Renina Angiotensina y Aterosclerosis.

Se ha demostrado que la estimulación sostenida del SRA promueve la hiperplasia e hipertrofia de células de músculo liso vascular participando activamente en el proceso de proliferación celular. Estas acciones han sugerido que ANG II podría favorecer el desarrollo de la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva caracterizada por acumulación de lípidos, células inflamatorias y elementos fibrosos en arterias de medianos y gran calibre.⁸⁻⁹ Las lesiones tempranas de la aterosclerosis (estría grasa) consisten en la acumulación subendotelial de células espumosas (macrófagos con lípidos en su interior) y puede ser encontrada en cualquier territorio del árbol vascular pero tiene predilección por la aorta, arterias coronarias y arterias cerebrales, inclusive desde las primeras décadas de la vida. La estría grasa es precursora de lesiones más avanzadas

(placa aterosclerótica) caracterizadas por mayor acumulación de lípidos, células espumosas (macrófagos con alto contenido lipídico), zonas de tejido necrótico, CMLV, y matriz extracelular. Las lesiones dentro de la luz del vaso pueden crecer lo suficiente como para alterar el flujo sanguíneo y ocasionar disminución de la circulación de la sangre en el músculo cardíaco (isquemia) y eventualmente puede romperse o fisurarse la placa aterosclerótica, ocasionando la formación súbita de trombo (coágulo) y oclusión parcial o total de la luz del vaso, resultando en infarto y/o muerte.¹⁰

Figura 2. Efectos antagónicos de los receptores AT1 y AT2.



Se han descrito varios mecanismos por los cuales ANG II puede favorecer el desarrollo de aterosclerosis. Estos mecanismos se caracterizan por la alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio, apoptosis de células endoteliales, cambios en la expresión de moléculas de adhesión vascular, activación y reclutamiento de monocitos, migración y crecimiento de células de músculo liso vascular y fibroblastos, e incremento en la oxidación de LDL, susceptible a la fagocitosis por macrófagos.^{11,12} Adicionalmente, ANG II puede alterar el remodelamiento de la matriz extracelular vía activación de metaloproteinasas (MMP-2, MMP-9).^{13,14} Aunado a este efecto directo de la angiotensina en la pared vascular, ANG II puede inducir una potente respuesta inflamatoria en células vasculares estimulando la liberación de factores de crecimiento, citocinas

y quimiocinas.^{15,16} lo cual estaría facilitando los mecanismos antes mencionados.

El potencial aterogénico de ANG II ha sido ampliamente demostrado en animales de experimentación. En los cuales ha quedado demostrado que ANG II favorece el desarrollo de aterosclerosis independientemente de los efectos de angiotensina en la presión arterial. Esta caracterización de los efectos directos de angiotensina en la pared vascular fue demostrada por Weiss y cols,¹⁷ quienes usaron ratones deficientes en apo E (cofactor requerido para depuración de partículas de colesterol LDL y transporte reverso de colesterol de alta densidad del tejido al plasma), en dichos animales la administración de ANG II durante 8 semanas aumento la presión sanguínea aproximadamente 60 mmHg y produjo un aumento del 70% de las lesiones ateroscleróticas en comparación con animales control en los que no se administro angiotensina. Además, demostraron que el aumento de la presión arterial no estaba relacionado con la aparición de lesiones ateroscleróticas mediante el uso de noradrenalina la cual aumento la presión arterial a niveles semejantes a los aumentados por angiotensina pero fue incapaz de acelerar el proceso aterosclerótico. Estos resultados permitieron concluir que los efectos directos de la angiotensina en la pared vascular son los responsables del desarrollo de la placa ateromatosa.

También ha quedado establecido, en modelos animales, la relación del incremento en receptores de angiotensina con la enfermedad cardiovascular y son consistentes con los hallazgos en pacientes con diferentes grados de enfermedad coronaria.¹⁸

Con el objeto de caracterizar los mecanismos de señalización de este efecto de angiotensina. Daugherty y cols,¹⁹ utilizando ratones con deficiencia de receptor AT1 observaron una disminución importante en el tamaño de la lesión aterosclerótica aórtica. La especificidad del efecto de angiotensina por medio del receptor AT1 fue demostrada por el hecho de que La expresión del ARNm de los receptores AT2 no fue alterada en estos ratones y por experimentos utilizando ratones con deficiencia de receptores AT2 en los cuales no se apreciaron efectos en el desarrollo de la placa ateromatosa y no tuvo efecto sobre el área de la lesión ni la composición celular. Estos resultados apoyaron la hipótesis de que angiotensina a través de los receptores AT1 produce directamente en la pared vascular la generación de la placa ateromatosa.

Sin embargo estudios por Masahiro y cols,²⁰ demostraron aumento en el tamaño de la lesión neointimal y mayor proliferación de células de musculo liso vascular en ratones deficientes en el receptor AT2. Lo cual los llevo a plantear la posibilidad de que el perfil de expresión de los receptores AT2 representa un proceso de respuesta a daño vascular y/o mecanismos adaptativos. Por tal razón se ha sugerido que

AT2 desempeña un papel antiaterogénico. Las evidencias en animales de experimentación demuestran que después de que se origina un daño vascular, la expresión del receptor AT2 aumenta de manera importante en tejido intersticial y neointimal. Las funciones mediadas por este aumento del receptor AT2 parecen estar asociadas con la regulación en el remodelamiento tisular a través de efecto inhibitorio sobre señalamiento mitogénico y apoptosis inducido por ANG II, contrarrestando los efectos mediados por el receptor AT1.²¹ Esta conclusión se basa en estudios en ratones transgénicos en los cuales se ha demostrado que la sobre activación del receptor AT2 produce efectos inhibitorios de proliferación de musculo liso vascular, antifibróticos, y pro-apoptóticos. Por otro lado la delección del receptor AT2 aumenta el desarrollo de aterosclerosis en ratones carentes de apo E además de aumentar la acumulación de CMLV, macrófagos, células inflamatorias y colágeno.²² Sugiriendo la importancia del receptor AT2 para proteger contra el daño producido por la aterosclerosis. Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios descritos por Hu, y cols, quienes demostraron que el aumento en la expresión de receptores AT2 reduce el proceso de aterogénesis posiblemente mediante la modulación de estrés oxidativo.²³ Datos similares han sido publicados recientemente por Dandapat y cols, que reportaron reducción los depósitos de colágeno, la expresión y actividad de metaloproteinasas y el estrés oxidativo en animales propensos a desarrollar aterosclerosis y que presentaron un aumento en la expresión de receptores AT2.²⁴

Nuestro grupo,²⁵ analizó la expresión de receptores de angiotensina AT1 y AT2 en aorta de paciente mexicanos con enfermedad arterial coronaria, observando mayor expresión de receptores AT1 vascular en pacientes comparado con controles y una correlación directa entre la expresión de receptores con el número de factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes. Estas observaciones no fueron demostradas para receptores AT2.

Estudios en pacientes realizados por Johansson y cols,²⁶ demostraron por primera vez la expresión de receptores AT2 en lesiones ateroscleróticas de la arteria carótida en humanos. En 14 pacientes sometidos a aterectomía observaron que los niveles de receptores AT2 correlacionaron con la presencia de macrófagos. El tratamiento previo con bloqueadores AT1 no modificó la expresión de receptores AT2 ni la composición de la placa aterosclerótica. Los pacientes que recibían tratamiento con bloqueadores de receptores AT1 presentaron menos placa complicada comparada con los que no recibieron tratamiento. Sin embargo, a pesar de la evidencia sobre el papel de AT2 en aterosclerosis, algunos autores no han encontrado esta asociación,²⁰ lo cual plantea que, la importancia de estos receptores en humanos no está bien establecida.

Bloqueo farmacológico del sistema renina angiotensina

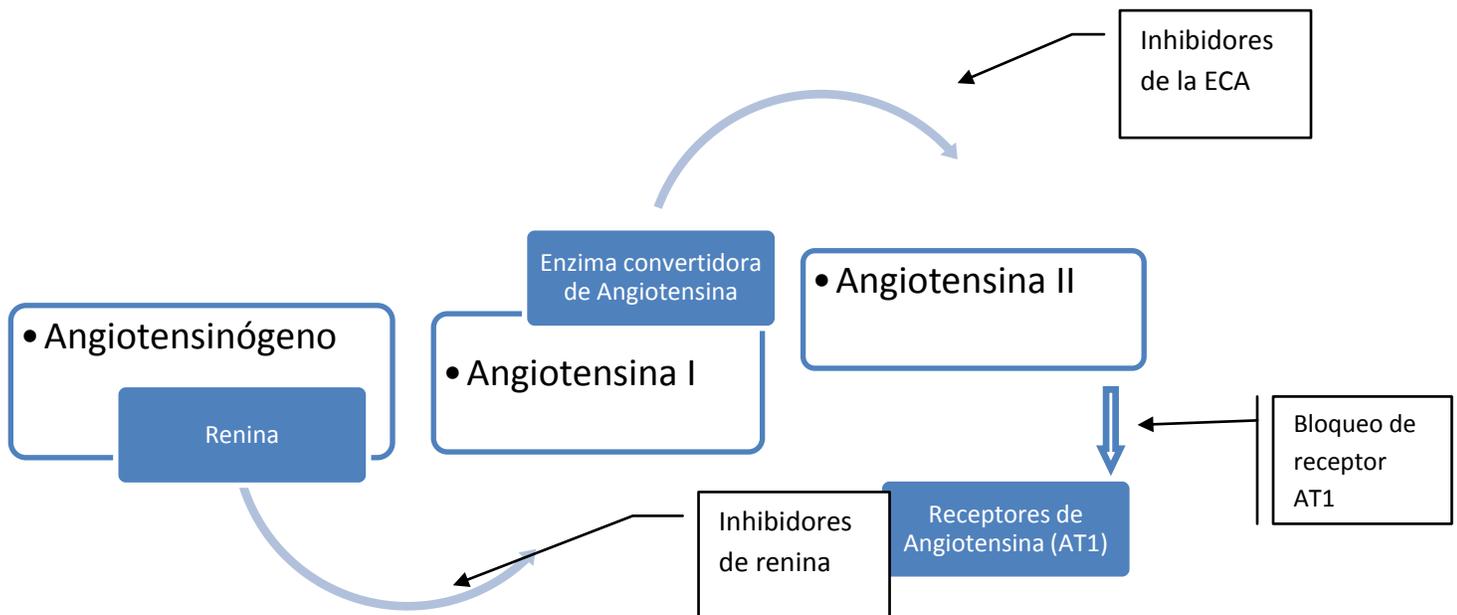
Como la renina cataliza el primer paso de la cascada de síntesis de angiotensina y representa el paso limitante de la reacción, de manera natural desde el descubrimiento de la renina se pensó que la inhibición de la renina representaba la mejor estrategia para inhibir la cascada del sistema renina angiotensina. Esta idea fue fortalecida por observaciones que asociaron un mayor riesgo de infarto, derrame cerebral y muerte en los pacientes con concentraciones elevadas de renina.²⁷ Sin embargo a pesar de que el desarrollo inicial de péptidos miméticos de la renina que funcionaban como inhibidores directos de la renina dio resultados muy prometedores, como lo fue el hecho de que la administración de estos compuestos reducía la presión arterial con pocos efectos colaterales,²⁸ su desarrollo a nivel clínico se vio postpuesto como consecuencia de dos hechos importantes que favorecieron la búsqueda de la inhibición del sistema renina angiotensina en pasos más debajo de la cascada metabólica; B) Los inhibidores directos de renina tenían una pobre biodisponibilidad, su efecto antihipertensivo era de corta duración y el costo para su síntesis era muy elevado,²⁹ B) El descubrimiento de un polipéptido complejo extraído del veneno de una víbora llamada *Bothrops jararacá* que producía hipotensión arterial³⁰ trajo como consecuencia el descubrimiento de los inhibidores de la ECA (iECA) cuyo desarrollo y utilización como agente antihipertensivo creció de manera exponencial en los últimos 30 años. Aunado a

este último evento se produjo el descubrimiento y caracterización de los este último evento se produjo el descubrimiento y caracterización de los receptores AT1 a principios de la década de los 90, lo cual propició el desarrollo de una nueva clase de fármacos, los antagonistas o bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA), y de manera muy similar a lo sucedido con los inhibidores de la ECA el desarrollo de estos compuesto también ha sido muy rápido y sorprendente. Este éxito en la caracterización de los iECA y los ARA se ha acompañado de un éxito en la terapia antihipertensiva como se puede deducir de los reportes del JNC (Joint National Committee, por sus siglas en inglés) que claramente demuestran que a partir de la incorporación de los iECA o ARA en el arsenal de la terapia antihipertensiva el porcentaje de pacientes hipertensos controlados ha aumentado hasta cifras de un 50% (JNC 5,6,7).³¹ Figura 3.

Importancia del bloqueo farmacológico del sistema renina angiotensina en la enfermedad isquémica del corazón.

La manipulación farmacológica actual del sistema de renina angiotensina está enfocada al bloqueo del SRA mediante una variedad de formas. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina y los bloqueadores beta adrenérgicos, como propranolol han demostrado ser capaces de reducir la secreción de renina. Los inhibidores de la renina recientemente desarrollados, tales como aliskiren cuyo mecanismo de acción es unirse directamente a la

Figura 3. Cascada metabólica del sistema renina angiotensina y su bloqueo farmacológico. Los inhibidores de renina bloquean el primer paso de la cascada al inhibir directamente a la renina. La iECA bloquea el segundo paso de esta cascada. Los ARA bloquean a nivel de receptor AT1.



renina por lo que previenen la generación de la angiotensina I por la renina. Los inhibidores de la ECA como captopril y ramipril, evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II. El losartán y otros fármacos similares bloquean selectivamente receptores AT1. El beneficio de estos fármacos para el control de la presión arterial ha quedado ya demostrado.

Por otro lado, El bloqueo del SRA mediante algunos de los fármacos antes mencionados han mostrado ser útiles en el proceso aterosclerótico. Como lo han demostrado estudios en modelos de experimentación donde los iECA,^{32,33} y el bloqueo selectivo de receptor AT1,^{34,35} atenúan el proceso aterosclerótico. Se ha sugerido que los mecanismos de disminución de la aterosclerosis producida por el uso de estos fármacos están asociados con la disminución en la formación de ANG II e inhibición de receptores AT1, otros mecanismos ateroprotectores como la estimulación de receptores AT2 debido al bloqueo de AT1 han sido sugeridos.³⁶

La importancia de estos estudios en modelos animales ha sido confirmada en varios estudios clínicos a gran escala que han demostrado reducción del riesgo de muerte e infarto de miocardio con iECA en pacientes con factores de riesgo y patología cardiovascular previa.^{37,38}

La primera evidencia clínica de que el SRA puede favorecer proceso aterosclerótico fue sugerida por el hallazgo que niveles altos de renina en una población hipertensa se asociaron de manera independiente con la presencia de infarto de miocardio.³⁹ Posteriormente 2 estudios clínicos, demostraron que el tratamiento con iECA reduce el riesgo de infarto en pacientes con función cardíaca disminuida.^{40,41} Aun mas, el estudio HOPE,⁴² que incluyó más de 9000 pacientes con enfermedad vascular sin alteración de la función cardíaca, demostró una disminución de 22% en riesgo de infarto de miocardio, enfermedad vascular cerebral y muerte cardiovascular, independiente de las cifras de presión arterial en pacientes tratados con ramipril. Más recientemente, el estudio ONTARGET,⁴³ mediante bloqueo de SRA en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, (diabéticos y con enfermedad coronaria establecida) demostró beneficio en reducción de riesgo cardiovascular durante el seguimiento a 5 años. La asociación entre SRA y la enfermedad isquémica del corazón ha sido confirmada por múltiples estudios.

CONCLUSIÓN

A pesar de la extensa investigación a cerca del sistema renina angiotensina y su relación con la aterosclerosis muchas interrogantes están sin resolverse. Tanto factores genéticos como ambientales pueden sobreactivar el sistema renina

angiotensina y generar enfermedad cardiovascular. La ANG II se relaciona con prácticamente todos los procesos de formación y desarrollo de la placa aterosclerótica, mientras que el bloqueo de este sistema con cualquiera de los fármacos actualmente disponibles puede disminuir la progresión de la enfermedad. Por lo anterior, tanto la inhibición en la síntesis de ANG II como el bloqueo de su receptor representa un blanco terapéutico fundamental para el tratamiento de la aterosclerosis y la enfermedad isquémica del corazón.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO; 2002.
2. Causas de mortalidad en México 2008. Estadísticas de mortalidad, Secretaria de Salud. <http://www.ssa.gob.mx>
3. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 2000;52: 11-34.
4. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2001;87(suppl):25C-32C.
5. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H: Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition: <http://www.accessmedicine.com>
6. Aldigier JC, Ghannad E. Exploring AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in humans. *Drugs* 2002; 62: 11-19.
7. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C82-C97.
8. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch* 1992; 421: 277 - 290.
9. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74: 213-220.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407 : 233-241.
11. Grafe M, Auch-Schwelk W, Zakrzewicz A, Regitz-Zagrosek V, Bartsch P, Graf K, Loebe M, Gaehtgens P, Fleck E. Angiotensin II-induced leukocyte adhesion on human coronary endothelial cells is mediated by E-selectin. *Circ Res.* 1997;81:804-811.
12. Hahn AW, Jonas U, Buhler FR, Resink TJ. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett.* 1994;347:178-180.
13. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro: implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572-2579.
14. Brassard P, Amiri F, Schiffrin EL. Combined Angiotensin II Type 1 and Type 2 Receptor Blockade on Vascular Remodeling and Matrix Metalloproteinases in Resistance

Arteries Hypertension. 2005;46:598-606.

15. Schmidt-Ott KM, Kagiya S, Phillips MI. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Regul Pept* 2000;93:65-77.

28. Kobrin I., Viskoper RJ., Laszt A., Bok J., Weber C., Charlton V. Effects of an orally active renin inhibitor Ro 42-5892 in patients with essential hypertension *Am J Hypertens* 6;349-358,1993.

29. Fisher ND., Hollenberg NK. Is there a future for renin inhibitors? *Exp Op Invest Drugs* 10;417-426,2001.

30. Ondetti MA. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents *Science* 196;441-444,1977.

31. Chobanian AV., Bakris GL., Black HR et al Joint National Committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure .Seventh report Joint National Committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure *Hypertension* 42;1206-1252,2003.

32. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990;15:327-331.

33. Hayek T, Attias J, Smith J, Breslow JL, Keidar S. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:540-544.

34. Johnstone M, Perez A, Nasser I, Stewart R, Vaidya A, Ammary F, Schmidt B, et al. Angiotensin receptor blockade with candesartan attenuates atherosclerosis, plaque disruption, and macrophage accumulation within the plaque in a rabbit model. *Circulation*. 2004;110:2060-2065.

35. Blessing E, et al., Anti-atherosclerotic properties of telmisartan in advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice, *Atherosclerosis* (2007), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.037

36. Zulli A, Burrell L, Widdop R, Black J, Buxton B, Hare D. Immunolocalization of ACE2 and AT2 receptors in rabbit

atherosclerotic plaques. *J Histochem Cytochem* 2006; 54:147-150.

37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators *N Engl J Med* 2000;342:145-153.

38. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-1178.

39. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1991;324:1098-1104.

40. Yusuf S, Pepine C, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bournassa M, Pitt B. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet*. 1992;340:1173-1178.

41. Rutherford J, Pfeffer M, Moye LA, Davis B, Flaker G, Kowey PR, Lamas GA, Miller HS, Packer M, Rouleau JL, Braunwald E. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial: SAVE Investigators. *Circulation*. 1994;90:1731-1738.

42. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.

43. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al. Rationale design and base line characteristics of 2 large simple randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high risk patients (ONTARGET/TRANSCEND). *Am Heart J*. 2004;148:52-61.