

Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo

Arterial hypertension, atherosclerosis and inflammation: the endothelium as target organ

Sílvia Elaine S. F. C. Melo¹, Juan Carlos Yugar-Toledo², Antonio P. Coca³, Heitor Moreno Júnior^{2,3}

RESUMO

O endotélio vascular contribui para processo inflamatório, assim como é afetado por ele. Alterações na função do endotélio em resposta a ações mecânicas (hipertensão arterial e *shear stress*), imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico da ativação da aterosclerose. Crescem as evidências que indicam que a inflamação vascular possa estar envolvida, tanto no início quanto no desenvolvimento da hipertensão arterial, em conjunto com outros fatores bem estabelecidos. Esses dados têm levado à revisão da fisiopatologia da hipertensão arterial. É provável que haja potencialização ou para-efeitos de anti-hipertensivos, antiinflamatórios e antiateroscleróticos já conhecidos na normalização da função endotelial ou novos fármacos com mecanismos distintos com o mesmo efeito. Medicamentos citados com ações pleomórficas reforçam a importância de mecanismos de disfunção endotelial, conhecidos que, por ainda não serem bem esclarecidos, merecem revisão.

PALAVRAS-CHAVE

Endotélio, óxido nítrico, hipertensão refratária, hipertensão resistente, combinação de fármacos, anti-hipertensivos, aterosclerose.

ABSTRACT

The vascular endothelium contributes for and it is affected by inflammatory phenomena. Alterations in the endothelial function in response to mechanical forces (arterial hypertension and shear stress) as well as immunological and biochemical factors reflect the first physiopathologic step for the activation of atherosclerosis. There is an increase of evidences indicating that the vascular inflammation can be involved in the beginning and in the development of the arterial hypertension, together with other very well established factors. Those data have been taking to the revision of the physiopathology of the arterial hypertension and its therapeutic basis. Also, it is probable that there is a potencialization of the anti-hypertensive drugs when combined as well as of its anti-inflammatory and anti-atherosclerotic "parallel" effects to improve the endothelial function. Other new drugs, not necessarily anti-hypertensive, with different mechanisms may cause similar effects. Thus, pleomorphic actions of some anti-hypertensive drugs, combined or not, reinforce the importance of these mechanisms of endothelial dysfunction and deserve revision.

KEY WORDS

Endothelium, nitric oxide, refractory hypertension, resistant hypertension, combined drugs, antihypertensive drugs, atherosclerosis.

Recebido: 9/8/2007 Aceito: 26/9/2007

1 Clinical Pharmacology Department – Hospital Clinic, Universidade de Barcelona (IDIBAPS), Barcelona, Cataluña, Espanha.

2 Farmacologia Cardiovascular e Hipertensão – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

3 Unidad de Hipertensión, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidade de Barcelona (IDIBAPS), Barcelona, Espanha.

Correspondência para: Heitor Moreno Jr., MD, PhD. Cardiovascular Pharmacology and Hypertension Unit Faculty of Medical School. Universidade de Campinas (Unicamp) – 13083-970 – Campinas, SP. E-mail: hmoreno@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Onde há vasos sanguíneos, há endotélio. Por tal motivo, costumamos dizer que o endotélio, pelo peso e pela superfície totais, constitui o maior órgão-alvo na hipertensão arterial. Há cerca de duas décadas, já bem conhecida a importância do endotélio, ainda colocávamos coração, rins e cérebro como os maiores órgãos-alvos da hipertensão. Talvez, por não entendermos ainda que o acometimento desses órgãos tivesse início em seus vasos arteriais mais especificamente no endotélio deles mesmos. Como na evolução de comprometimento de órgãos em todas as patologias, esse “acontecimento” teria por início a disfunção endotelial e, posteriormente, alterações estruturais em todas as outras camadas dos vasos. Conseqüentemente, outras manifestações em “órgãos-alvos secundários” como isquemia e necrose teciduais tornariam a disfunção endotelial mais nítida.

Recentemente, cresceram as evidências indicando que a inflamação vascular possa estar envolvida, tanto no início quanto no desenvolvimento da hipertensão arterial, em conjunto com outros fatores bem estabelecidos¹⁻⁴. Esses dados levaram à revisão da fisiopatologia da hipertensão arterial. Por outro lado, estudos atuais têm reforçado a associação de lesões ateroscleróticas precoces e tardias com sinais de inflamação local e sistêmica⁵. Finalmente, na década passada, alguns autores já sugeriam a própria hipertensão arterial como causa de alterações pró-inflamatórias através de vários mediadores, inclusive moléculas de adesão leucocitárias, citocinas, fatores específicos de crescimento, além de endotelina-1 e angiotensina II⁶⁻¹⁰.

Diante da complexidade do assunto e do parcial desconhecimento dessa integração dos eventos supracitados, abordaremos, a seguir, alguns tópicos com repercussões clínicas atuais e futuras.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

HIPERTENSÃO: UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA?

Há evidências crescentes para afirmar a relação entre hipertensão arterial e elevação de marcadores inflamatórios^{11,12}.

Infelizmente, a maioria dos estudos que identificaram a associação entre esses marcadores e hipertensão foi desenhada com o objetivo primário de testar somente a associação de marcadores e hipertensão, com espaço amostral (n) pequeno e sem qualquer ou poucos ajustes para potenciais condições que pudessem alterar os resultados¹².

A proteína C reativa (PCR), quantificada por ensaios bioenzimáticos (hsPCR), é colocada como o mais forte e reprodutível marcador de inflamação vascular^{13,14}. A relação entre pressão arterial e hsPCR parece ser gradativa e contínua⁴. Além disso, níveis elevados de hsPCR podem ser preditivos para o desenvolvimento de hipertensão futura em indivíduos aparentemente

normotensos, o que sugere que a inflamação possa até mesmo preceder o desenvolvimento subsequente da hipertensão¹⁵. Contudo, até o momento atual não nos parece razoável utilizar esse marcador como *screening* em normotensos na assistência preventiva primária à hipertensão, em razão da falta de maiores conhecimentos sobre a eficácia e o custo do teste, embora esta permaneça uma área promissora para futuras investigações.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA HIPERTENSÃO, INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE “OVO E GALINHA”

Vale a pena lembrar que a hsPCR elevada associa-se também com placas ateromatosas na parede vascular¹⁶. Esse aumento também estimula a liberação de IL-1 β , IL-6 e TNF- α por parte de monócitos ativadas, bem como a expressão de ICAM-1 (*in-tracelular adhesion molecule-1*) e VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) pelas células endoteliais^{17,18}. Além disso, hsPCR causa potente *down-regulation* à transcrição de eNOS [sintase do óxido nítrico (NO)] nas células endoteliais e desestabiliza a função do RNA mensageiro da eNOS, tendo por resultado a redução na liberação de NO basal (NO constitutivo) e estimulado (NO induzível) pelo endotélio¹⁹. Essa diminuição de NO parece ser o passo crítico no desenvolvimento da aterosclerose e da hipertensão arterial, com seus conseqüentes eventos vasculares²⁰. Também a hsPCR ativa a via do complemento e induz a expressão do fator de coagulação tissular, um potente pró-coagulante. O aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) além de ter importante papel na inativação do NO, também aumentam a expressão gênica de agentes pró-inflamatórios²¹⁻²⁴. Há que se lembrar da atividade pró-inflamatória e proliferativa da angiotensina II com a ativação do SRAA. De fato, estudos clínicos demonstraram que a redução da formação/atividade de angiotensina II, tanto por inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueio de receptores de angiotensina II significativamente melhora a função endotelial e diminui a microinflamação vascular (TNF- α ; IL-6 e hsPCR) em pacientes com hipertensão arterial²⁵⁻²⁷. Resultados semelhantes foram obtidos no estudo EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatina in Inflammation and Atherosclerosis) em hipertensos essenciais em uso de antagonista de receptores de angiotensina II²⁸.

Assim, hipertensão, inflamação e aterosclerose associadas potencializam a disfunção endotelial, que por sua vez perpetua a ação lesiva dos mesmos mecanismos citados, agravando a própria disfunção do endotélio. Essa situação reafirma nosso controvertido conceito histórico de que a aterosclerose é uma doença terminal. Para diagnosticá-la, preveni-la e tratá-la precocemente, devemos atuar nos estádios iniciais a disfunção endotelial.

"DIAGNÓSTICO" DE INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Alterações na função do endotélio em resposta a ações mecânicas (hipertensão arterial e *shear stress*), imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico da ativação da aterosclerose. No local da agressão ao endotélio, células inflamatórias invasivas produzem vários fatores pró-inflamatórios que aumentam o grau de inflamação tanto local quanto sistêmica. Essas alterações precoces em nível celular e subcelular que precedem as manifestações clínicas da aterosclerose estão associadas a perdas importantes das múltiplas funções fisiológicas do endotélio. Uma função primordial do endotélio é a regulação do tono e do fluxo vasculares mediada pelo NO de acordo com as necessidades locais. A avaliação da função endotelial mediada pelo NO por diferentes métodos mostra uma nítida relação entre a atividade inflamatória e a disfunção endotelial em indivíduos saudáveis, pacientes com fatores de risco e pacientes com doença cardiovascular estabelecida²⁹.

AValiação Funcional do Endotélio

A função endotelial pode ser avaliada, basicamente, por meio da técnica de hiperemia reativa ou vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF, método indireto – ultra-som de alta resolução da artéria braquial; não-invasiva)^{30,31}. Esta é baseada na resposta vascular à estimulação física do endotélio (*shear stress*) ou à administração aguda de substâncias doadoras de óxido nítrico (nitroglicerina sublingual). Através de estímulos no endotélio (reatividade dependente de produção/liberação de NO) ou da oferta direta de NO (reatividade não-dependente de NO exógeno) é possível inferir-se o grau de acometimento funcional das células endoteliais e dos demais componentes da parede vascular (principalmente as fibras musculares lisas), isoladamente ou associados^{32,33}. A importância primordial dessa avaliação está ligada à investigação do comprometimento funcional e/ou remodelamento precoce do sistema vascular, o que em ambas as condições têm repercussões na regulação do fluxo sanguíneo em diversos órgãos. Em poucas palavras, o teste consiste na interrupção do fluxo na artéria braquial por insuflação de manguito pneumático por 5 minutos com posterior desinsuflação, o que resulta deste hiperemia reativa ao *shear stress* (força de cisalhamento), e conseqüentemente posterior vasodilatação dependente do endotélio. Após o retorno ao diâmetro inicial do vaso, administra-se nitroglicerina sublingual, com nova medida de diâmetro. A variação do diâmetro do segmento da artéria braquial é quantificada pela ultra-sonografia vascular de alta resolução³⁴. A disfunção endotelial avaliada por essa técnica tem excelente correlação com testes de função endotelial realizadas em leitos coronarianos³⁵. Atualmente, são inúmeras as condições clínicas em que a reatividade vascular avaliada por esse método encontra-se alterada de forma diversa e em

graus variáveis, entre elas a hipertensão arterial, o tabagismo, o diabetes melito e a apnéia obstrutiva do sono^{36,37}, insuficiências renal³⁸ e cardíaca³⁹.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Vários marcadores circulantes de inflamação vascular e disfunção endotelial têm sido estudados na última década. A associação entre as moléculas de adesão celular (P-selectina, L-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e PECAM-1), integrinas e proteína C reativa (hsPCR) e a disfunção endotelial (VMF) mostra-se importante em estudos populacionais. Outros marcadores plasmáticos/séricos relacionados à disfunção endotelial são: fator von de Willbebrand, PAI-1, fibrinogênio e substância amilóide-1. Em seu conjunto, também não tem valor diagnóstico ou prognóstico individual estabelecido para as doenças cardiovasculares.

O YKL-40 é uma citocina pró-inflamatória que recentemente vem sendo investigada como marcador, relacionado às doenças inflamatórias agudas e crônicas elevadas em pacientes diabéticos tipo II e com resistência à insulina. O enfoque mais recente é o possível papel do YRC-40 também na disfunção endotelial e aterosclerose⁴⁰.

Outra investigação recente demonstrou que a quantidade de células progenitoras endoteliais circulantes correlaciona-se com a disfunção endotelial (método da hiperemia reativa) e a graduação do escore de Framingham para riscos cardiovasculares⁴¹.

Assim, a maior sensibilidade e a facilidade de execução desses testes para avaliação da função endotelial (vascular) em artérias dependem da crescente experiência com as técnicas conhecidas e do desenvolvimento tecnológico para aquisição de imagens e marcadores bioquímicos séricos com sensibilidade e especificidade crescentes.

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

É óbvio que o tratamento da disfunção endotelial, primariamente, deve incluir o controle dos já bem conhecidos fatores de risco cardiovascular.

Há vários indícios de que suplementos dietéticos possam ser utilizados para manutenção da função endotelial, porém essas investigações realizadas por diversos estudos são de difícil abordagem em populações maiores pela diversidade alimentar. Alimentos ricos em vitamina E ou suplementos dessa vitamina não mostram qualquer benefício, assim como outros antioxidantes^{42,43}, podendo até aumentar a morbidade e a mortalidade cardiovascular⁴⁴. Até o presente momento não há estudos clínicos demonstrando os benefícios da vitamina C na função endotelial em humanos, embora se trate de potente antioxidante *in vitro*.

Os inibidores da vaso-peptidase neutra (omopatrilato) poderiam ser um anti-hipertensivo útil também por diminuir a angiotensina II (pró-inflamatória), mas por causar angioedema grave teve sua aprovação para uso clínico rejeitada em 2002⁴⁵.

Ainda dentro de anti-hipertensivos, novos antagonistas de endotelina-1 (darusentana) e inibidores da renina (alisquireno) podem ter efeitos na redução das atividades do SRAA e do endotélio vascular. Esses fármacos, possivelmente, agiriam na redução da produção de All e seus efeitos pró-inflamatórios e proliferativos. Os antagonistas de endotelinas (darusentana) são ativos por via oral, possuindo efeito anti-hipertensivo fraco, não tendo sido descritos outros efeitos na disfunção endotelial⁴⁶. O alisquireno, um inibidor de renina, testado como anti-hipertensivo, por interferir no início da cascata do SRAA, talvez possa ter outros efeitos vasculares (anti-inflamatório e antiaterosclerótico)⁴⁷. Entretanto, ainda não há dados sobre esses outros possíveis efeitos do fármaco.

Biomarcadores circulantes relacionados ao endotélio encontram-se elevados em indivíduos com resistência à insulina. Assim, fármacos utilizados para o controle da obesidade podem melhorar a disfunção endotelial por alterar citocinas pró-inflamatórias⁴⁸. Assim os bloqueadores seletivos de receptores CB1 do sistema endocanabinóides (rimonabanto) podem ser úteis na recuperação da função endotelial⁴⁹.

Os inibidores da HMG Co-a (estatinas) possuem atividade anti-inflamatória e podem de forma clara melhorar a função endotelial. A terapia com estatinas causa significantes diminuições nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6), assim como na ICAM-1 e hsPCR⁵⁰⁻⁵². As estatinas também inibem a expressão de receptores da superfície celular de monócitos, moléculas de adesão e adesão de integrinas aos leucócitos⁵³, além de se mostrarem capazes de melhorar a rigidez arterial em hipertensos⁵⁴. Esses dados preliminares sugerem que os efeitos hipotensores observados das estatinas estejam, em parte, relacionados com as propriedades anti-inflamatórias bem como com a melhora da disfunção endotelial⁵⁵.

REALIDADES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS FUTURAS

Com objetivo de melhorar a disfunção endotelial, fármacos tidos como anti-hipertensivos puros que atuem na redução da produção/atividade de angiotensina II, como antagonistas de receptores de angiotensina (ARA II), inibidores da enzima conversora e betabloqueadores podem ser utilizados por sua ação anti-inflamatória, além de sua inerente redução dos fatores mecânicos (a própria hipertensão e a *shear stress*). Esses para-efeitos desses fármacos anti-hipertensivos certamente reduziram ou retardariam o estabelecimento da disfunção endotelial e da aterosclerose. Também por efeitos antiproliferativos dos IECA e ARA II, a espessura íntima

média vascular e a distensibilidade de vasos arteriais de grande calibre seriam positivamente afetadas, interferindo no remodelamento e na rigidez vasculares.

Por fim, estimulantes da síntese de peptídeo relacionada à calcitonina (rutaecarpina)⁵⁶, inibidores do SRAA específicos neuronais⁵⁷ e outros fármacos que reduzem os produtos finais de glicação avançada⁵⁸ podem vir a constituir futuras ferramentas na manutenção e recuperação da função endotelial em humanos diante de diversos agressores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Revisões importantes e recentes têm abordado e fundamentado algumas assertivas abaixo:

1. A hipertensão arterial é um processo inflamatório vascular¹².
2. A inflamação vascular e sistêmica pode ser a ponte que conecta a hipertensão arterial e a aterosclerose⁵⁹.
3. Hipertensão, inflamação vascular e aterosclerose progressiva conjuntamente potencializam seus efeitos deletérios isolados, tendo como órgão-alvo comum o endotélio⁶⁰.
4. A disfunção endotelial (vascular) é um distúrbio multifacetado não devendo mais ser visto como causa ou efeito de outras condições⁶¹.

Assim, o endotélio vascular contribui para processo inflamatório e por ele é afetado. Alterações na função do endotélio em resposta a ações mecânicas (hipertensão arterial e *shear stress*), imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico da ativação da aterosclerose.

Inflamação vascular, hipertensão arterial, aterosclerose e disfunção endotelial constituem uma síndrome. Associadas às outras condições como dislipemias, obesidade, diabetes ou resistência à insulina, poderiam propor uma nova composição de achados na síndrome plurimetabólica clássica. Ou ainda, englobamos esse complexo fisiopatológico e seus sinais e sintomas em uma nova e única nomenclatura: *Síndrome totimetabólica*.

A nosso ver, não estaríamos totalmente errados. Inseguros talvez (mais um nome ao mesmo quadro?), mas certos de que mais conhecimentos serão inseridos em um só diagnóstico sintomático na complexidade da doença cardiovascular vascular.

REFERÊNCIAS

1. Bautista LE, *et al*. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001;19(5):857-61.
2. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003;290(22):3000-2.
3. Schillaci G, *et al*. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens* 2003;21(10):1841-6.
4. Sesso HD, *et al*. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-51.

5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
6. Bush E, et al. CC chemokine receptor 2 is required for macrophage infiltration and vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2000;36(3):360-3.
7. Clozel M, et al. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991;18(2):132-41.
8. Hilgers KF, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage infiltration in hypertensive kidney injury. *Kidney Int* 2000;58(6):2408-19.
9. Johnson RJ, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19(5):464-74.
10. Schmid-Schonbein GW, et al. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension* 1991;17(3):323-30.
11. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens* 2003;17(4):223-30.
12. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006;12(13):1623-35.
13. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S.
14. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(1):33-7.
15. Saito M, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003;167(1):73-9.
16. Torzewski J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1386-92.
17. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4(5):361-8.
18. Pasceri V, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
19. Verma S, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-9.
20. Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. C-reactive protein directly inhibits nitric oxide production by cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42(5):607-11.
21. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87(10):840-4.
22. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42(6):1075-81.
23. Touyz RM. Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1(1):91-106.
24. Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30(11):860-6.
25. Hlubocka Z, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002;16(8):557-62.
26. Koh KK, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):905-10.
27. Schieffer B, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):362-8.
28. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110(9):1103-7.
29. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium* 2006;13(6):423-9.
30. Moreno H Jr., et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275(3 Pt 2):H1040-5.
31. Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25(7-8):640-3.
32. Joannides R, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91(5):1314-9.
33. Kinlay S, et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001;38(5):1049-53.
34. Corretti MC, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
35. Neunteufl T, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129(1):111-8.
36. Yugar-Toledo JC, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest* 2004;125(3):823-30.
37. Duchna HW, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):187-91.
38. Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):744-8.
39. Elkayam U, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in heart failure: clinical evidence and the potential for therapy. *J Card Fail* 2002;8(1):15-20.
40. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res* 2006;55(6):221-7.
41. Hill JM, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348(7):593-600.
42. John JH, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9322):1969-74.
43. Palumbo G, et al. Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)-Hypertension study. *Am J Hypertens* 2000;13(5 Pt 1):564-7.
44. Miller ER, 3rd, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):37-46.
45. Pickering TG. Effects of stress and behavioral interventions in hypertension: the rise and fall of omapatrilat. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2002;4(5):371-3.
46. Anand I, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):347-54.
47. Bloch MJ, Basile J. Aliskerin, an oral renin inhibitor, in combination with a thiazide diuretic, ace inhibitor, or angiotensin receptor antagonist reduces 24-hour blood pressure and suppresses plasma renin activity. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2007;9(4):297-9.
48. Lee S, et al. Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007.
49. Xie S, et al. The endocannabinoid system and rimonabant: a new drug with a novel mechanism of action involving cannabinoid CB(1) receptor antagonism - or inverse agonism - as potential obesity treatment and other therapeutic use. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(3):209-31.
50. Ascer E, et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2004;177(1):161-6.
51. Hognestad A, et al. Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004;27(4):199-203.
52. Kinlay S, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108(13):1560-6.
53. Ichihara A, et al. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005;19(2):103-9.
54. Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Drugs Today* (Barc) 2003;39(2):137-43.
55. Wierzbicki AS. Lipid lowering: another method of reducing blood pressure? *J Hum Hypertens* 2002;16(11):753-60.
56. Deng PY, et al. Stimulation of calcitonin gene-related peptide synthesis and release: mechanisms for a novel antihypertensive drug, rutaecarpine. *J Hypertens* 2004;22(9):1819-29.
57. Fournie-Zaluski MC, et al. Brain renin-angiotensin system blockade by systemically active aminopeptidase A inhibitors: a potential treatment of salt-dependent hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(20):7775-80.
58. Bakris GL, et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004;17(12 Pt 2):23S-30S.
59. Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005;64(5):925-9.
60. Schiffrin EL. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 2):115S-122S.
61. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(3):H985-1002.