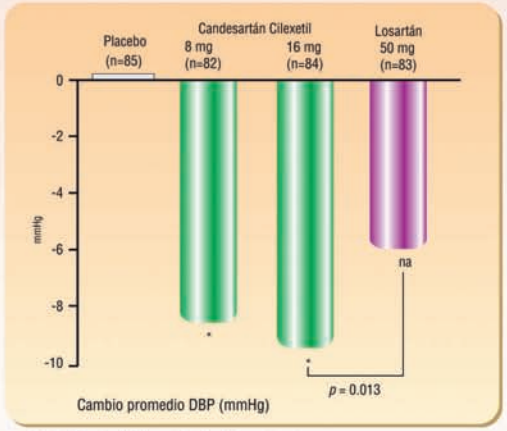
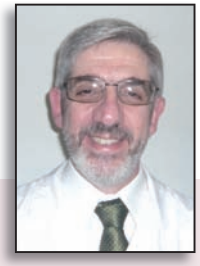
Diapresán
CANDESARTAN
ANTIHIPERTENSIVO MÁS ALLÁ DE 24 HORAS
- Es más eficaz y seguro
- Diapresán mantiene los niveles de la PA más allá de las 24 horas de la última dosis
1 COMPRIMIDO AL DÍA
Superior eficacia
de Candesartán vs. Losartán


Extraído de: Gradman AH: AT1 receptor blockers: differences that matter. J Human Hypertension 2002;16(suppl): S9-S16
Gramón Bagó

Hipertensión e inflamación

-una nueva perspectiva-

Dr. Ernesto M Ylarri
Profesor Adjunto de Medicina,
Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires
Docente Adscripto, 1a Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA) - Argentina



- *Cada vez hay más evidencias de que tanto la **hipertensión** arterial, como la enfermedad **vascular** y **renal** asociadas a la hipertensión, son un fenómeno **dependiente de la inflamación,** incluyendo mecanismos que parecerían estar relacionados con una menor elasticidad y mayor rigidez arterial.*
- *Considerando sus efectos **proinflamatorios**, los antagonistas de los mediadores podrían producir beneficios más allá del logrado por el descenso de la presión arterial.*
- *Se han demostrado estas acciones beneficiosas con los **inhibidores de la enzima convertidora**, los **antagonistas del receptor de angiotensina** e incluso posiblemente con otros grupos de fármacos como las **estatinas**.*

Introducción

Son ya bien conocidos los estímulos humorales y neurales que producen hipertensión arterial (HTA) a través de cambios estructurales y hemodinámicos.

Más recientemente se han reconocido mecanismos ***inmunopatológicos vasculares*** involucrados en la ***génesis de la hipertensión***, fundamentalmente a través de las células T.[1] La generación local de ***angiotensina*** induce ***remodelado e inflamación en la pared vascular*** al aumentar la expresión de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), moléculas de adhesión, factores de crecimiento y especies reactivas de oxígeno (ROS). Igualmente la ***aldosterona*** es causa de ***stress oxidativo e inflamación vascular*** y la endotelina aumenta la infiltración de macrófagos y la transcripción del activador de proteína 1 (AP-1) y del factor nuclear kappa B (NF-κB).

La ***proteína C reactiva*** de alta sensibilidad (PCRas), de valor pronóstico en síndromes coronarios agudos, ha demostrado también una muy elevada correlación con la presencia de hipertensión, siendo propuesta tanto como ***marcador*** y como su ***mediador***. Estos mecanismos inflamatorios parecerían estar relacionados con una menor elasticidad y mayor rigidez arterial. Considerando estos efectos proinflamatorios, los antagonistas de los mediadores mencionados podrían producir beneficios más allá del logrado por el descenso de la presión arterial. Se han demostrado esas acciones con los ***inhibidores de la enzima convertidora***, los ***antagonistas del receptor de angiotensina*** e incluso es posible con otros grupos de fármacos como las ***estatinas.***

No hay dudas de que el incremento de la presión arterial aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto es válido aún para pequeños incrementos de los niveles tensionales. Sin embargo, la reducción de la presión arterial por

OMRON®
Calidad Certificada
Tecnologia Japonesa para mejorar la calidad de vida
Omron Healtcare es una empresa japonesa que se dedica al desarrollo y produccion de equipos y monitores para mejorar la calidad de vida humana. Las ultimas tecnologias que surgen dentro de nuestro Centro de Desarrollo Tecnologia de Japon pasan a ser concretadas a los productos de ultima generacion. Procuramos la exelencia al proporcionar productos de calidad y seguros, entregando un servicio superior al al cliente y usando la ultima tecnologia en nuestros productos. Omron Healtcare provee tanto a clientes como a la comunidad medico profecional ofreciendo productos en las categorias de presion arterial, condicion respiratoria, termometria y control de peso.
Omron posee la validación clínica de la sociedad Británica de Hipertensión(BHS) y de la Asociación Americana del Avance de la Inttrumentación Médica (AAMI)
American Heart Association
Fighting Heart Disease and stroke
Representante Exclusivo En Uruguay
FANIO S.A.
Liga de la Hipertencion Mundial
Durazno 1426.
Tel: 901 96 08
Fax: 908 85 42
WWW.OMRONURUGUAY.COM

el tratamiento antihipertensivo no siempre reduce el riesgo en forma simétrica a aquellos, si bien es el principal parámetro a modificar. Por ello cabe que nos formulemos algunas preguntas:

- ¿cómo obtener mejores resultados de la terapéutica antihipertensiva?
- ¿es indistinto utilizar un fármaco u otro mientras logremos el objetivo de disminuir la presión arterial?
- ¿todos los efectos de los fármacos antihipertensivos se deben sólo al descenso de la presión arterial?

Hoy sabemos que para reducir el riesgo debemos considerar otros factores, otras propiedades de los fármacos que tienen un rol secundario y variable en la reducción de ese riesgo:

- es importante corregir el trastorno hemodinámico o fisiopatológico subyacente: por ejemplo los ancianos presentan un incremento de la rigidez ("stiffness") arterial, que puede disminuirse con algunos fármacos y no con otros,
- se deben disminuir o al menos no inducir modificaciones metabólicas: un ejemplo es el caso de los betabloqueantes convencionales, que aumentan la incidencia de diabetes y pueden provocar hipertrigliceridemia,
- se procurará disminuir la "inflamación de bajo grado" que caracteriza a la hipertensión, y cuya presentación es el objetivo de esta revisión.

En el presente trabajo se analizarán:

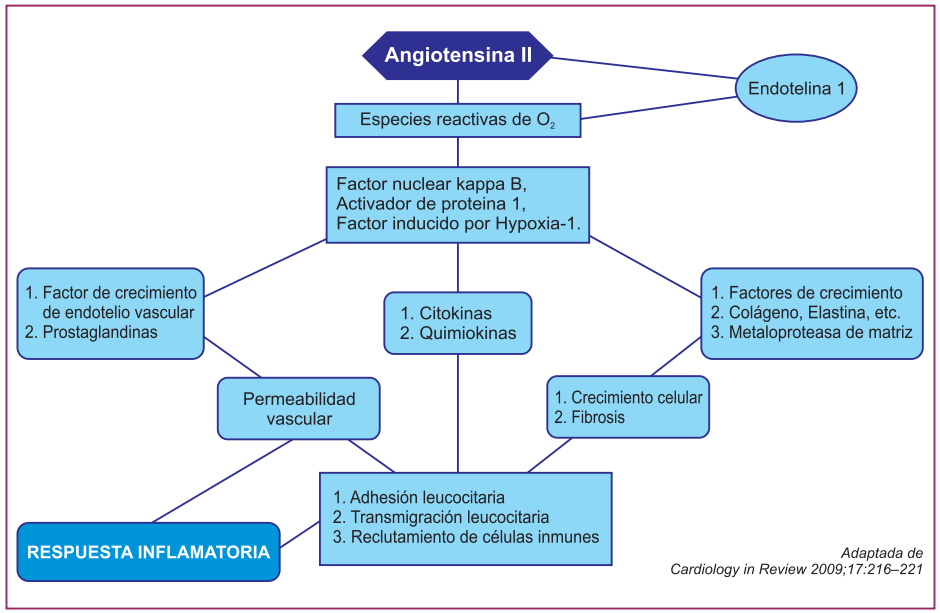
- la fisiopatología de la inflamación en la HTA,
- algunos de los daños provocados por la inflamación en la HTA,
- los efectos antiinflamatorios de algunas de las intervenciones antihipertensivas.

Fisiopatologia de la "inflamación de bajo grado" de la HTA

La inflamación es un proceso de interacciones complejas entre diversos tipos de células, que llevan a un aumento de la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas, metaloproteasas de matriz y factores de crecimiento.[2] La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el aumento de la producción local de Angiotensina II (Ang II) están implicados en este proceso, pues causan ***inflamación vascular y stress oxidativo***.[3, 4]

Un ejemplo de cómo estos marcadores actúan ya se conoce hace tiempo. Existe una relación paralela entre severidad de la presión arterial y los niveles de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intracelular 1 (iCAM) y también las citoquinas.[5, 6] Es decir que en sujetos aparentemente sanos, el ***aumento de la presión arterial*** es un ***estímulo para la inflamación***, posible mecanismo también de producción de aterosclerosis como consecuencia de la HTA.[7]

Figura 1. **Mecanismos de acción inflamatorio de Ang II y endotelina**



En estos procesos, además de otros factores juegan un papel importante las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la proteína C reactiva (PCR).

ROS y stress oxidativo

La producción de especies reactivas de oxígeno es una de las vías más importantes en los mecanismos inflamatorios de Ang II y endotelina.[8] En el endotelio normal, la producción de óxido nítrico (ON) requiere de l-arginina y cofactores reducidos como el NADPH. La l-arginina es degradada por el sitio catalítico de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS); compite por este sitio con la dimetilarginina asimétrica, formada por metilación de la arginina en los procesos catabólicos de proteínas.

También la dimetilarginina consume cofactores reducidos. Si los cofactores reducidos están disminuidos o bien oxidados, la eNOS produce anión superóxido (O-) en lugar de NO. Esto puede ocurrir en condiciones de endotelio disfuncionante, como en la diabetes, HTA, aterosclerosis, tabaquismo y aún en obesos. A su vez, el O- interactúa con el NO, en una reacción catalizada por la enzima superoxido dismutasa, para producir más ROS, como el peroxinitrilo (ONOOH), peróxido de hidrógeno (H2O2) y aún radical (oxidrilo) OH-, que pueden oxidar los cofactores reducidos requeridos, produciendo un "círculo vicioso" de disfunción endotelial y stress oxidativo.[9]

Este último (la disminución del ON y el incremento de ROS) provoca problemas biológicos como disminución de la vasodilatación inducida por el endotelio, incremento de la presión arterial, aceleración de aterosclerosis y daño de órgano blanco.[10]

La Ang II y la endotelina, por diversas vías de señalización intracelular que incluyen las especies reactivas de oxígeno por oxidación del NADH (stress oxidativo), activan pequeñas proteínas que actúan como transcriptores de la respuesta inflamatoria, como el factor nuclear kB (NF-kB), el activador de proteína 1 (AP-1) y el factor inducible por hipoxia (HIF–1), tanto en el endotelio como en las células musculares lisas, fibroblastos y monocitos/macrófagos. (*Ver Figura 1*)

Los hipertensos además, presentan una upregulation de los receptores de Ang II tipo 1 (AT1) en células musculares lisas, lo que lleva a una activación de la NADPH oxidasa.

Es decir, todas las etapas de la inflamación pueden ser afectadas por la Ang II y la endotelina, a través de diversos mediadores que incluyen prostaglandinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento o metaloproteasas de matriz. La consecuencia es la activación de varios fenómenos inflamatorios, incluyendo el aumento de la permeabilidad vascular, el reclutamiento de leucocitos y el crecimiento celular y fibrosis.

PCR: ¿mediador o simple marcador?

El nivel elevado de PCR de alta sensibilidad es un ***predictor*** independiente en varias enfermedades, como el síndrome metabólico, eventos isquémicos, eventos cardiovasculares en pacientes de bajo riesgo, en la evaluación del riesgo en pacientes de mediano riesgo y en la hipertensión arterial.

Sin embargo, existe sobrada evidencia de que la PCR ***no es sólo un marcador de aterosclerosis*** sino que es parte activa de la formación de la placa y de la inflamación vascular a través de la activación leucocitaria y la disfunción endotelial.

La PCR se localiza en la íntima de lesiones ateroscleróticas y no en el endotelio normal y allí puede:[11]

- disminuir la síntesis de NO y la vasodilatación mediada por el endotelio,
- aumentar la producción de ROS al activar la NADHP oxidasa,
- aumentar la liberación de endotelina y el número de receptores AT1,
- aumentar las moléculas de adhesión e interleuquinas y reclutar monocitos, permitiendo la manifestación de un fenotipo proinflamatorio y proaterosclerótico,
- aumentar los fenómenos protrombóticos al aumentar el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) y disminuir el t-PA,
- facilitar la apoptosis de células endoteliales,
- inhibir la angiogénesis promoviendo la activación de NF-B endotelial.

Manifestaciones de inflamación en la HTA

Un primer ejemplo donde se manifiesta la inflamación en la HTA es el ***daño renal***. (*Ver Figura 2*) Independientemente de las causas multifactoriales de la hipertensión, una de las primeras alteraciones es la vasoconstricción renal inducida por angiotensina, noradrenalina u otros factores. Esto provoca isquemia e inflamación túbulo-intersticial, con generación de especies reactivas de oxígeno que afectan la producción de NADH, la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral y

NUEVO

EXFORGE®

amlodipina/valsartán

LA SINERGIA DE EFICACIA Y PROTECCIÓN (1,2)

Múltiples opciones de dosis

Gramón Bagó

Gramón Bagó de Uruguay S.A.
Av. J. Suárez 3359, Montevideo
www.gramonbago.com.uy
☎ 0800 1856

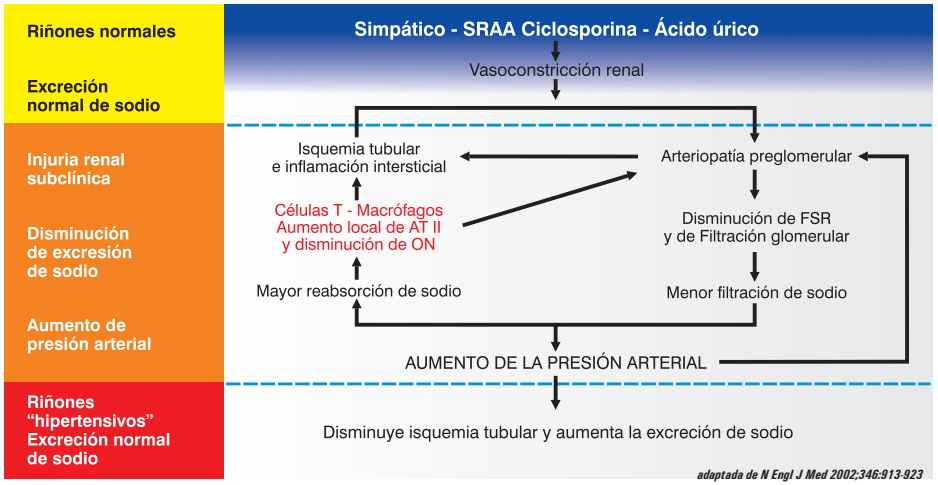
NOVARTIS

Este producto y su marca son propiedad de Novartis y es comercializado en exclusividad por Gramón Bagó de Uruguay S.A.

1) Mistry NB, et al. The angiotensin receptor valsartan: a review of the literature with a focus on clinical trials. Expert Opin Pharmacother 2006; 7(5):575-581. 2) Julius S, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet 2004;363:2022-2031.

DIOVAN®
VALSARTAN
DIOVAN® D
VALSARTAN + HCTZ
80 mg 160 mg
Poderosamente Eficaz....
Cardioprotección Comprobada
Gramón Bagó
NOVARTIS

Figura 2. Mecanismo de daño renal en la hipertensión arterial



adaptada de N Engl J Med 2002;346:913-923

moléculas de adhesión e infiltrados de células T y macrófagos.

Estos factores, además de la generación local de angiotensina y la disminución del NO, producen enfermedad vascular preglomerular (con engrosamiento y vasoconstricción de la arteriola aferente) y vasoconstricción intra-renal. Esto produce un cambio en el balance vasoconstricción-vasodilatación lo que favorece la retención de sodio, además de perpetuar la isquemia y disminuir la filtración renal.

Todos estos cambios llevan a mayor hipertensión arterial, lo que ayuda a mantener la filtración glomerular, a mejorar la isquemia y a reducir la reabsorción de sodio, pero todo a través de un corrimiento de la curva presión-natriuresis hacia la derecha. Todo lo descripto es una situación inestable que tiende a generar persistencia de la arteriolopatía y es el comienzo de un círculo vicioso.

Otro ejemplo es que la inflamación provoca ***hipertrofia vascular***. Como se dijo más arriba, la angiotensina II induce la producción de ROS por vía de la NADPH oxidasa en varias células incluyendo las inmunes. También aumenta la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo periadventicial y adventicial vascular, lo que aumenta la liberación del TNF e iCAM. Todo esto lleva a un incremento del espesor parietal aórtico y aumento de la rigidez. Los ratones que carecen de células T y B (RAG 1 mice) no desarrollan hipertrofia aórtica luego de la infusión de angiotensina 2, defecto que es corregido por la transferencia de células T pero no de las B[12]. Además, en forma interesante, el tratamiento con etanercept, un antagonista del TNF previene

CON RECETA 40% DE DESCUENTO EN FARMACIAS
Nebibloc®
Nebivolol 5 mg
Nebibloc® Nebivolol 5 mg 20 Comprimidos CELSIUS
BETABLOQUEANTE DE TERCERA GENERACIÓN CON MEJOR CALIDAD DE VIDA.
ALTA EFICACIA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
INCLUIDO EN LAS GUÍAS EUROPEAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.
CELSIUS

la HTA y la producción de ROS por angiotensina. *Las células T pueden constituir así un target novedoso para tratar la HTA*.

En otro estudio[13] se demostró que la PCR puede inducir aumento de la relación íntima/media y aumentar la migración y proliferación arterial. Estos efectos en forma significativa son inhibidos por losartán, lo que indica el papel de los receptores AT1 en estos. De esta forma, es muy importante el rol del sistema inmune en la HTA dependiente de angiotensina. En este sentido, algunos trabajos demuestran una asociación clínica entre los niveles de PCR y la reducción en la presión de pulso, que se manifiesta con las intervenciones que reducen la rigidez arterial.[13]

Sin embargo, no está claro si la respuesta linfocitaria depende de la estimulación de receptores AT1 en linfocitos o en otras líneas celulares. Aparentemente los receptores AT1 de células de la médula ósea juegan un rol protector limitando las consecuencias del aumento de la presión arterial. En un trabajo reciente, la transferencia de médula ósea de animales KO de receptores AT1 a recipientes irradiados ("Bone marrow chimeras") no modifica la homeostasis de regulación de la PA, en el animal sin receptores AT1 aumenta la respuesta hipertensiva a la infusión de Ang II, tiene mayor proteinuria y mayor acúmulo de células mononucleares y de liberación de citoquinas en el riñón. Esto hablaría de un rol "protector" de receptores AT1 de ciertas estirpes celulares en la médula ósea.[14]

Estos hechos se ven reflejados en que aunque el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) enlentece la progresión de enfermedad renal, no previene completamente este daño, por lo que sería importante determinar qué pool de receptores tisulares AT1 son responsables del daño renal. Sorprendentemente estos receptores de células de la médula ósea parecen ser protectores de la HTA y del daño renal.

El desarrollo de bloqueantes selectivos de receptores AT1 que no involucren a estos de las células inmunes sería de interés en el futuro.

Fármacos antihipertensivos ¿también antiinflamatorios?

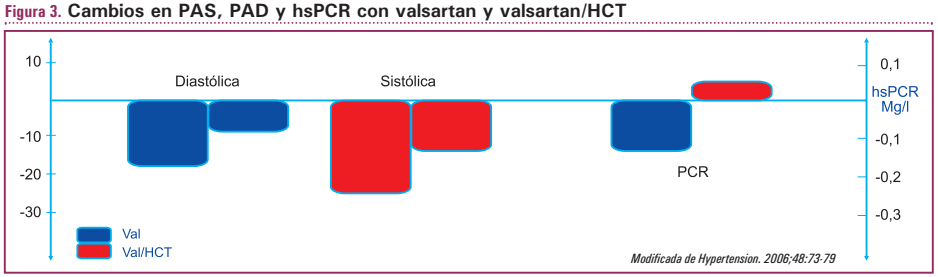
IECA y ARA

La mejoría de los parámetros inflamatorios con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) ha sido variable. Aparentemente los resultados son mejores cuando se utilizan iECA de gran especificidad tisular. Cuando se comparan los efectos de iECA con diferente liposolubilidad y por lo tanto especificidad tisular, se demuestra que para un mismo descenso de la presión arterial, los efectos sobre diversos marcadores inflamatorios son mayores para los que presentan estas características como es el caso del perindopril.[15] Aparentemente los efectos se manifiestan también precozmente en el curso del tratamiento.

Estudios con otro iECA de propiedades liposolubles, como el ramipril, no demostraron efectos concluyentes, aunque cuando se asoció con estatinas, la reducción de marcadores de inflamación como la mejoría de otros de medición de ***función endotelial*** fue muy significativa. [16] Como se verá más adelante, el uso de ***estatinas***, no solo por la reducción del LDL-c sino por sus ***efectos pleiotrópicos***, podría tener una enorme importancia en el manejo de la HTA.

Otro trabajo interesante en la evaluación de este tipo de fármacos es un ensayo clínico controlado que compara monoterapia con valsartán vs. valsartán/hidroclorotiazida (HCTZ) como tratamiento inicial de HTA grado 2. El valsartán como monodroga redujo la PCRas a las 6 semanas, efecto que se mantuvo en el tiempo. En contraste, la combinación de HCTZ con valsartán parece neutralizar este efecto, una observación curiosa, pues este grupo logró mayor reducción de la PA que el grupo solo con

Figura 3. **Cambios en PAS, PAD y hsPCR con valsartan y valsartan/HCT**



valsartán *(Ver figura 3)* . Estos efectos se manifestaron en todos los subgrupos analizados, incluso en el grupo que tomaba estatinas. No hubo correlación entre los niveles de PA y el descenso de PCR, lo que lleva a la conclusión de que el valsartán puede disminuir la inflamación vascular por mecanismos diferentes del descenso de PA.[17]

Un mecanismo diferente de los mencionados más arriba para el grupo de fármacos que modifica el SRAA, es el postulado para uno de los metabolitos inactivos del ARA losartán. [18] Este metabolito (el EXP3179) es capaz de inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en forma directa, independientemente del receptor AT-1, disminuyendo la "upregulation" del ARNm de iCAM-1, la COX-2 y la síntesis de prostaglandinas protrombóticas y vasoconstrictoras como la PGF2a, y el tromboxano. De esta forma puede tener efectos antiinflamatorios y antiagregantes plaquetarios.

Estatinas

Muchos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas son dependientes de la disminución de LDL y otros no lo son. Muchos de estos efectos se deben a la ***mejoría de la función endotelial***. Aunque muchos de los efectos no dependen de la disminución del LDL-c, sí dependen de la inhibición de la hidroximetil-glutaril CoA reductasa (HMGCoA reductasa), paso limitante de la síntesis de colesterol que cataliza el paso de HMGCoA a ácido mevalónico[19]. Este último es precursor del farnesil pirofosfato, de isoprenoides y de geranigeranil pirofosfato que juegan un rol en la modificación de pequeñas proteínas G como ras y rho. Estas proteínas G producen un aumento de la biodisponibilidad de NO, aumentando la expresión de eNOS (mejoría de la función endotelial).

Además, en las células musculares lisas, las estatinas disminuyen el crecimiento y la diferenciación celular. Los mecanismos probablemente involucren isoprenilación, que puede ser prevenida por la administración de isoprenoides y se deban a la inhibición de unas proteínas G como las rho. La célula "desdiferenciada", inmadura, es incapaz de contraerse y es propensa a sufrir injuria, y a secretar citoquinas y factores de crecimiento. Por otra parte, la célula del músculo liso vascular diferenciada es capaz de contraerse adecuadamente, no puede secretar marcadores de inflamación y una observación muy interesante es que parece sobre expresar canales de calcio tipo L, sensibles a los antago-

nistas de canales de calcio. Debido a ello, se ha postulado que así como los efectos protectores vasculares de los bloqueantes cálcicos en las primeras etapas de la enfermedad, sería posible por la diferenciación de las células musculares lisas con los cambios fisiológicos mencionados. En pacientes con enfermedad más avanzada, la asociación de estatinas favorecería los efectos de aquellos.

Dieta

En un conocido estudio publicado en el 2004[20], el consumo de una dieta mediterránea por pacientes con síndrome metabólico fue asociado con mejoría de la función endotelial y con una reducción significativa de marcadores de inflamación vascular, y de la "inflamación de bajo grado" de los pacientes hipertensos. Esto puede disminuir el riesgo de estos pacientes, si bien son aún poco claros los mecanismos. Aparentemente los macronutrientes producen stress oxidativo mientras que vitaminas o alimentos antioxidantes mejoran la disfunción endotelial en individuos sanos luego de una comida rica en grasas. También el incremento del contenido de fibras puede aumentar las concentraciones de citoquinas antiinflamatorias como la interleuquina IL-18.

En este sentido, parece ser importante no solo el tipo de dieta sino también la pérdida de peso asociada, que independientemente de otros parámetros, disminuye la IL-6 y la PCR, con incremento de algunas antiinflamatorias como la adiponectina.[21, 22]

Conclusiones

En la HTA se evidencia un estado inflamatorio de bajo grado, de daño y disfunción endotelial que puede contribuir a sus efectos aterogénicos.

Muchas intervenciones que disminuyen el riesgo cardiovascular disminuyen la PCR-as que parece ser no solo un marcador sino tener importancia en la patogenia de la PA.

Los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona parecen tener los mayores efectos antiinflamatorios, que no están relacionados a los cambios de presión arterial.

La asociación con estatinas parece potenciar estos efectos antinflamatorios.

El mejor conocimiento de estos aspectos probablemente logre una reducción mayor de la morbilidad cardiovascular relacionada a la hipertensión que la que puede lograrse con el tratamiento empírico actual.13

Bibliografía

1. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Essential Hypertension Is There a Role for Inflammatory Mechanisms? Cardiology in Review 2009;17:216–221.
2. Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions Clinical Science 2007;112: 375–384.
3. Ferrario C and Strawn WB Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Proinflammatory Mediators in Cardiovascular Disease. Am J Cardiol 2006;98:121–128
4. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2003;35:881–900.
5. Madej A, Okopień b, Kowalski j, et al. Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension. Pharmacological Reports 2005;57:878-81.
6. Chae CU, Lee RT, Rifai N et al. Blood Pressure and Inflammation in Apparently Healthy Men. Hypertension 2001;38:399-403.
7. Savoia C, Schiffrin EL Inflammation in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 15:152–158.
8. Michiels C Endothelial Cell Functions. J. Cell. Physiol. 2003;196:430–443.
9. Malinski T Understanding Nitric Oxide Physiology in the Heart: A Nanomedical Approach Am J Cardiol 2005;96[suppl]:13i–24i.
10. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular infl ammation Med Sci Monit 2005;11:194-205.
11. Savoia C and Schiffrin EL. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensivesVascular Health and Risk Management 2007;3:975–983.
12. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. J Exp Med. 2007;204:2449-2460.
13. Amar J, Ruidavets JB, Peyrieux JC et al. C-Reactive Protein Elevation Predicts Pulse Pressure Reduction in Hypertensive Subjects Hypertension. 2005;46:151-155.
14. Crowley SD, Song YS, Sprung GS, et al. Angiotensin II Type 1 Receptors on Bone Marrow-Derived Cells in the Pathogenesis of Angiotensin II–Dependent Hypertension Hypertension 2010;55:99-108.
15. Krysiak R, Okopień B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease Pharmacological reports 2008;60:514-523.
16. Koh KK, Quon MJ, Han MS, et al Vascular and Metabolic Effects of Combined Therapy With Ramipril and Simvastatin in Patients With Type 2 Diabetes Hypertension. 2005;45:1088-1093.
17. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, et al. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein Primary Report of the Val-MARC Trial. Hypertension 2006;48:73-79.
18. Krämer C, Sunkomat j, Witte J, et al. Angiotensin II Receptor–Independent Antiinflammatory and Antiaggregatory Properties of Losartan Role of the Active Metabolite EXP3179 Circ Res 2002;90:770-776.
19. Clunn GF, Sever PS, Hughes AD Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: Synergistic effects of statins and calcium channel blockers. International Journal of Cardiology 2010; 139:2-6.
20. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome A Randomized Trial JAMA 2004;292:1440-1446.
21. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of Weight loss and Lyfestyle changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Women A Randolized Trial JAMA 2003;289:1799-1804.
22. Ito H, Ohshima A, Inoue M, et al. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2002;29:399–404.