

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην αρτηριακή υπέρταση: Μέθοδοι εκτίμησης, προγνωστική αξία και δυνατότητες παρέμβασης

Κ. Τζιόμαλος
Χ. Ζαμπούλης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ενδοθήλιο αποτελεί ένα δυναμικό σύστημα που διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του καρδιαγγειακού συστήματος μέσω της ρύθμισης της ροής του αίματος και των μηχανισμών φλεγμονής και πήξης. Οι φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλίου διαταράσσονται υπό την επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η αρτηριακή υπέρταση είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση συχνά εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης της αθηροσκλήρωσης. Περιγράφονται οι κύριες μέθοδοι μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και σχολιάζεται η προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με ιδιαίτερη έμφαση στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Επίσης συζητείται η δυνατότητα αποκατάστασης της ενδοθηλιακής λειτουργίας με χορήγηση αντιπερτασικών φαρμάκων. Η ανίχνευση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η παρέμβαση στο πρώιμο αυτό στάδιο θα μπορούσε να είναι πολύ αποτελεσματική στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, πέρα από τα μεθοδολογικά και άλλα μειονεκτήματα των υπάρχουσών μεθόδων μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω ευρήματα και για να καθορίσουν τις ομάδες ασθενών που θα ωφεληθούν από τη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας πριν τη γενικευμένη εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδοθήλιο αποτελεί ένα δυναμικό σύστημα που διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του καρδιαγγειακού συστήματος μέσω της ρύθμισης της ροής του αίματος και των μηχανισμών φλεγμονής και πήξης^{1,2}. Το ενδοθήλιο ασκεί τις πολύπλοκες δράσεις του κυρίως μέσω της σύνθεσης και απελευθέρωσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO)^{1,2}. Οι φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλίου διαταράσσονται υπό την επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας². Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης της αθηροσκλήρωσης³⁻⁵.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι σημαντικός παράγοντας κινδύ-

Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Α.Π.Θ.,
Γεν. Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»,
Θεσσαλονίκη

νου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων⁶. Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση συχνά εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁷⁻¹⁸. Επιπλέον, η παραγωγή NO από το ενδοθήλιο συμμετέχει σε σημαντικό βαθμό στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης¹⁹ και νορμοτασικά άτομα με οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία²⁰⁻²². Ορισμένες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε νορμοτασικά άτομα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στο μέλλον²³.

Περιγράφονται οι κύριες μέθοδοι μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και σχολιάζεται η προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με ιδιαίτερη έμφαση στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Επίσης συζητείται η δυνατότητα αποκατάστασης της ενδοθηλιακής λειτουργίας με χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Με δεδομένο ότι το ενδοθήλιο ασκεί τις δράσεις του κατά κύριο λόγο μέσω της απελευθέρωσης NO, η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμάται κυρίως μέσω της μελέτης της παραγωγής NO. Το NO έχει βραχεία ημιπερίοδο ζωής και η άμεση μέτρηση της συγκέντρωσής του παρουσιάζει σημαντικές τεχνικές δυσκολίες^{24,25}. Οι μεταβολίτες του NO, NO₂⁻ και NO₃⁻, είναι πιο σταθεροί από το NO αλλά η συγκέντρωσή τους δεν σχετίζεται απόλυτα με την παραγωγή NO και επηρεάζεται από τη λήψη τροφής, τη νεφρική λειτουργία και την ύπαρξη φλεγμονής²⁵⁻²⁸. Έτσι, η εκτίμηση της παραγωγής του NO πραγματοποιείται κυρίως με έμμεσες τεχνικές. Πιο συγκεκριμένα, διεγείρεται η παραγωγή NO από το ενδοθήλιο και στη συνέχεια προσδιορίζεται η προκαλούμενη από το NO μεταβολή της αιματικής ροής ή της διαμέτρου του μελετούμενου αγγείου²⁵. Η διεγερση της παραγωγής NO πραγματοποιείται με ενδαρτηριακή έγχυση ουσιών (ακετυλοχολίνη, βραδυκινίνη, ουσία P, σεροτονίνη) που όταν το ενδοθήλιο είναι φυσιολογικό προκαλούν παραγωγή NO²⁵. Κυρίως χρησιμοποιείται η ακετυλοχολίνη, η οποία διεγείρει τους μουσκαρινικούς υποδοχείς της και μέσω ενεργοποίησης των πρωτεϊνών G προκαλεί την απελευθέρωση NO²⁵. Επιπλέον, η ακετυλοχολίνη ασκεί και άμεση αγγειοσυσπαστική δράση²⁵. Σε άτομα με φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία η ακετυλοχολίνη

προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της παραγωγής NO. Αντίθετα, σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η ελαττωμένη παραγωγή NO δεν μπορεί να αντισταθμίσει την άμεση αγγειοσυσπαστική δράση της ακετυλοχολίνης με αποτέλεσμα να παρατηρείται μειωμένη αγγειοδιαστολή ή και παράδοξη αγγειοσύσπαση²⁵. Ένας άλλος σημαντικός τρόπος διεγερσης της παραγωγής NO είναι η πρόκληση αυξημένης αιματικής ροής στο υπό μελέτη αγγείο, η οποία αυξάνει τη διατμητική τάση (shear stress), η οποία επί φυσιολογικού ενδοθηλίου διεγείρει την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO και οδηγεί σε παραγωγή NO και αγγειοδιαστολή (αγγειοδιαστολή λόγω αυξημένης ροής, flow-mediated vasodilation)²⁵. Απαραίτητες συμπληρωματικές δοκιμασίες είναι η μέτρηση της ενδοθηλιακής παραγωγής NO υπό βασικές συνθήκες και η εκτίμηση της ικανότητας των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος να υφίστανται χάλαση από το NO²⁵. Η βασική παραγωγή NO από το ενδοθήλιο ελέγχεται με την έγχυση ουσιών που αναστέλλουν την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO [κυρίως χρησιμοποιείται η N^G-μονομεθυλ-L-αργινίνη (L-NMMA)], οι οποίες προκαλούν αγγειοσύσπαση όταν το ενδοθήλιο είναι φυσιολογικό²⁵. Η ικανότητα των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος να υφίστανται χάλαση από το NO ελέγχεται με χορήγηση νιτρωδών τα οποία είναι άμεσοι δότες NO²⁵. Η εμφάνιση αγγειοδιαστολής μόνο με τη χορήγηση νιτρωδών αλλά όχι με τη χορήγηση ουσιών που διεγείρουν την ενδοθηλιακή παραγωγή NO ή με την αύξηση της αιματικής ροής υποδηλώνει την εκλεκτική ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και όχι γενικευμένης βλάβης του αγγειακού τοιχώματος²⁵.

Οι έμμεσες αυτές τεχνικές εφαρμόζονται είτε στη στεφανιαία κυκλοφορία είτε στα αγγεία των άκρων²⁵.

Α. Μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη στεφανιαία κυκλοφορία

Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να μελετηθεί στα στεφανιαία αγγεία αγωγής (μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες) και στα στεφανιαία αγγεία αντίστασης (στεφανιαία μικροκυκλοφορία). Η ενδοθηλιακή λειτουργία στις στεφανιαίες αρτηρίες αγωγής ελέγχεται κυρίως με ενδοστεφανιαία έγχυση ακετυλοχολίνης και στη συνέχεια προσδιορίζεται η μεταβολή της διαμέτρου του αγγείου με ποσοτική στεφανιαία αγγειογραφία²⁹. Η τεχνική αυτή

περιγράφηκε από το Ludmer το 1986²⁹ και θεωρείται μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας^{30,31}. Η ενδοθηλιακή λειτουργία στις στεφανιαίες αρτηρίες αγωγής μπορεί να ελεγχθεί και με πρόκληση αύξησης της αιματικής ροής με έγχυση αδενοσίνης ή παπαβερίνης οι οποίες προκαλούν άμεσα αγγειοδιαστολή στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία³². Οι ουσίες αυτές εγχέονται στο μέσο του μελετούμενου αγγείου και στη συνέχεια προσδιορίζεται η μεταβολή της διαμέτρου του εν λόγω αγγείου στο εγγύς τμήμα του³². Η ενδοθηλιακή λειτουργία στα στεφανιαία αγγεία αντίστασης εκτιμάται με τη μέτρηση των μεταβολών της στεφανιαίας αιματικής ροής μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση συνήθως ακετυλοχολίνης^{25,32}.

Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν συχνά ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα στεφανιαία αγγεία⁷⁻¹¹. Επιπλέον, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σχετίζονται με τη βαρύτητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{8,9}.

Το κυριότερο μειονέκτημα της εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη στεφανιαία κυκλοφορία είναι ότι πρόκειται για επεμβατική τεχνική, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της σε ασθενείς με κλινική ένδειξη υποβολής σε καρδιακό καθετηριασμό και δυσχεραίνει τη διενέργεια επανειλημμένων εξετάσεων²⁵. Επιπλέον, πρόκειται για τεχνική δαπανηρή και χρονοβόρα, που μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια^{25,33}.

B. Μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας στα αγγεία των άκρων

Οι περιορισμοί των μεθόδων μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη στεφανιαία κυκλοφορία οδήγησαν στην ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στα αγγεία των άκρων^{13,34-36}. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι η υπερηχογραφική μελέτη της μεταβολής της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από πρόκληση αντιδραστικής υπεραϊμίας στο αντιβράχιο ή στην άκρη χείρα. Η τεχνική αυτή αρχικά περιγράφηκε το 1989 ανεξάρτητα από τον Sinoway³⁴ και από τους Anderson και Mark³⁵ και εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε ευρεία κλίμακα από τον Celermajer το 1992¹³. Στη μέθοδο αυτή προκαλείται ισχαιμία στο αντιβράχιο ή στην άκρη χείρα με εφαρμογή περιχειρίδας στο βραχίονα ή το αντιβράχιο αντίστοιχα και άσκηση πίεσης υψηλότερης της συστολικής αρτηριακής πίεσης για 5 λεπτά^{13,32}. Η αφαίρεση της

περιχειρίδας προκαλεί αντιδραστική υπεραϊμία με αύξηση της αιματικής ροής η οποία με τη σειρά της, όταν το ενδοθήλιο είναι φυσιολογικό, διεγείρει την παραγωγή NO και προκαλεί διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας^{25,32}. Η μέτρηση της ποσοστιαίας μεταβολής της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας επιτρέπει την ποσοτική εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας^{25,32}. Ο έλεγχος για την παρουσία εκλεκτικά ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ή γενικευμένης βλάβης του αγγειακού τοιχώματος γίνεται στη συνέχεια με υπογλώσσια λήψη νιτρώδους^{25,32}. Εκτός από τη βραχιόνια αρτηρία, με παρόμοια τεχνική μπορούν να μελετηθούν η κερκιδική αρτηρία και η επιπολής μηριαία αρτηρία³².

Με βάση την τεχνική αυτή, συχνά διαπιστώνεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στους υπεραστικούς ασθενείς^{12,13}. Επιπλέον, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σχετίζονται με το βαθμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{12,37}. Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται ακόμα και σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης που θεωρούνται φυσιολογικά³⁷.

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν είναι επεμβατική και επιτρέπει τη μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών αλλά και ασυμπτωματικών ατόμων, καθώς και την πραγματοποίηση επανειλημμένων μετρήσεων στο ίδιο άτομο²⁵. Τα αποτελέσματα της τεχνικής αυτής σχετίζονται στενά με τα ευρήματα της μελέτης του ενδοθηλίου στη στεφανιαία κυκλοφορία^{38,39}. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή έχει καλή αναπαραγωγιμότητα⁴⁰. Ωστόσο, η υπερηχογραφική μέτρηση είναι αρκετά υποκειμενική και απαιτεί σημαντική εμπειρία^{25,32,41}. Επιπλέον, παρατηρούνται και διαφορές στη μεθοδολογία μεταξύ των ερευνητικών κέντρων στη θέση της περιχειρίδας, στη διάρκεια της ισχαιμίας και στο χρόνο διενέργειας των μετρήσεων της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά την αφαίρεση της περιχειρίδας^{25,32,41}. Τα μειονεκτήματα αυτά δυσκολεύουν τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών κέντρων³². Πρόσφατα πάντως εκδόθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες με στόχο την τυποποίηση της μεθοδολογίας της τεχνικής αυτής^{41,42}.

Η υπερηχογραφική μέθοδος επιτρέπει τη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας μόνο σε μεγάλες αρτηρίες αγωγής. Η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στις αρτηρίες αντίστασης γίνεται με την τεχνική της πληθυσμογραφίας, η οποία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Vallance το 1989³⁶. Πιο συγκεκριμένα, κατά αντιστοιχία με την τεχνική ελέγχου της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη

στεφανιαία κυκλοφορία, γίνεται ενδαρτηριακή έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών στη βραχιόνια αρτηρία (ακετυλοχολίνη, I-NMMA και νιτρώδη) και προσδιορίζεται με πληθυσμογραφία η προκαλούμενη μεταβολή του όγκου του αντιβραχίου, η οποία αντανάκλα την απάντηση του ενδοθηλίου της μικροκυκλοφορίας του αντιβραχίου^{25,32,36}. Με την τοπική ενδαρτηριακή έγχυση αποφεύγονται οι συστηματικές επιδράσεις των αγγειοδραστικών ουσιών^{25,32}.

Η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αρτηριακή υπέρταση έχει επιβεβαιωθεί και με την πληθυσμογραφική τεχνική¹⁴⁻¹⁸. Επίσης, διαπιστώθηκε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με δευτεροπαθείς μορφές αρτηριακής υπέρτασης (φαιοχρωμοκύτωμα, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, νεφραγγειακή υπέρταση)⁴³⁻⁴⁶. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή λειτουργία βελτιώθηκε μετά την αφαίρεση του φαιοχρωμοκυτώματος ή την αγγειοπλαστική της νεφρικής αρτηρίας^{43,44}. Τα αποτελέσματα της τεχνικής αυτής σχετίζονται στενά με τα αποτελέσματα της μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη στεφανιαία κυκλοφορία⁴⁷. Επιπλέον, έχει άριστη αναπαραγωγικότητα^{32,48} και επιτρέπει τη διενέργεια επανειλημμένων μετρήσεων σε οξεία πειράματα³³. Ωστόσο, η γενικευμένη εφαρμογή της περιορίζεται από τον επεμβατικό της χαρακτήρα^{31,49}.

Γ. Ορολογικοί δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους μια μεγάλη ποικιλία μορίων προσκόλλησης, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο και τη διείσδυσή τους στο αγγειακό τοίχωμα⁵⁰. Καθώς η έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνεται κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τα μόρια προσκόλλησης χρησιμοποιούνται ως δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁵⁰. Κυρίως χρησιμοποιούνται τα VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) και η E-σελεκτίνη⁵⁰. Επειδή η *in vivo* μέτρηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι δυσχερής, προσδιορίζονται οι διαλυτές (soluble) ισομορφές τους (sICAM-1, sVCAM-1 και διαλυτή E-σελεκτίνη) οι οποίες κυκλοφορούν στο αίμα και μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια⁵⁰. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης εμφανίζει

στενή συσχέτιση με το βαθμό διαταραχής της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του ενδοθηλίου⁵¹.

Ορισμένοι παράγοντες πήξης και αιμόστασης χρησιμοποιούνται επίσης ως δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁵². Ο παράγοντας von Willebrand (vWF) είναι ίσως ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος, καθώς κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται αυξημένη παραγωγή και έκκριση του από τα ενδοθηλιακά κύτταρα^{25,52}. Η συγκέντρωση του vWF σχετίζεται με το βαθμό διαταραχής της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του ενδοθηλίου⁵³ και με τη συγκέντρωση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης⁵⁴. Επίσης, ως δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας χρησιμοποιούνται η θρομβομοντουλίνη⁵⁵, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου και ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου⁵².

Οι ορολογικοί δείκτες έχουν τα σημαντικά πλεονεκτήματα ότι είναι ευρύτατα διαθέσιμοι, έχουν σχετικά χαμηλό κόστος και γενικά καλή αναπαραγωγικότητα^{25,33}. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί στην αξία των μορίων προσκόλλησης και των παραγόντων πήξης και ινωδολύσης ως δεικτών της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Ο κυριότερος είναι η παραγωγή των μορίων αυτών και από άλλα είδη κυττάρων^{25,50}. Όσον αφορά τα μόρια προσκόλλησης, λοιμώδη, χρόνια φλεγμονώδη, αυτοάνοσα και κακοήθη νοσήματα μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της συγκέντρωσής τους και περιορίζουν την ειδικότητά τους στην εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας⁵⁶.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Σε πολλές προοπτικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στις στεφανιαίες αρτηρίες προβλέπει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{4,5,57}. Λόγω του επεμβατικού χαρακτήρα της στεφανιογραφίας, οι μελέτες αυτές διενεργήθηκαν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε στεφανιαία αγγειογραφία για διερεύνηση στηθαγικών ενοχλημάτων^{4,5,57}. Ωστόσο, η προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ήταν εξίσου σημαντική και στους ασθενείς στους οποίους δε διαπιστώθηκε παρουσία στεφανιαίας νόσου^{4,5,57}.

Η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα αγγεία των άκρων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο επίσης προβλέπει την εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας⁵⁸⁻⁶⁰. Επιπλέον,

ον, η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την υπερηχογραφική μελέτη προβλέπει την εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας και σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, όπως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁶¹ και σε ηλικιωμένα άτομα⁶². Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της ανεύρεσης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την υπερηχογραφική μέθοδο στο γενικό πληθυσμό ή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ή πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁶³⁻⁶⁵.

Η προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχει επιβεβαιωθεί και σε υπερτασικούς ασθενείς^{66,67}. Σε μια προοπτική μελέτη σε 225 ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση μελετήθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία με την πληθυσμογραφική μέθοδο⁶⁶. Οι ασθενείς δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο⁶⁶. Κατά τη διάρκεια μέσου χρόνου παρακολούθησης 31,5 μηνών, η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁶⁶. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη σε 324 υπερτασικούς ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και παρακολούθηθηκαν για 45,2 μήνες, διαπιστώθηκε επίσης ότι η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την πληθυσμογραφική μέθοδο είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας⁶⁷. Επιπλέον, στους υπερτασικούς ασθενείς, η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα αγγεία των άκρων σχετίζεται με τη βαρύτητα της αθηροσκλήρωσης στις καρωτίδες, δείκτη της παρουσίας αθηροσκλήρωσης¹⁶. Επίσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας⁶⁸ και με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας⁶⁹. Η βλάβη αυτών των οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς αυξάνει ανεξάρτητα τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα^{70,71}.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Στο γενικό πληθυσμό, η συγκέντρωση sICAM-1 είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης αθηροσκληρωτικής νόσου, ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου^{54,72-74}, αλλά και περιφερ-

κής αγγειακής νόσου^{73,75}. Επίσης, η συγκέντρωση διαλυτής Ε-σελεκτίνης είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό⁷³. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε στο γενικό πληθυσμό προγνωστική αξία των επιπέδων sVCAM-1 όσον αφορά την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου^{54,73} ή περιφερικής αγγειακής νόσου^{73,75}, υποδεικνύοντας την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των μορίων προσκόλλησης ως δεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Όσον αφορά το μηχανισμό της πήξης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις vWF⁷⁶⁻⁷⁹ και οι ελαττωμένες συγκεντρώσεις θρομβομοντουλίνης⁵⁵ αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό. Όσον αφορά το μηχανισμό της ινωδόλυσης, τα αυξημένα επίπεδα ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου επίσης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό^{80,81}.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Στις περισσότερες μελέτες, η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς συνοδεύεται από βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αυτή η βελτίωση έχει παρατηρηθεί με όλες τις κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων: β-αποκλειστές⁸²⁻⁸⁴, διουρητικά^{85,86}, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου⁸⁷⁻⁹¹, αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA)^{46,92-95} και αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II⁹⁶⁻¹⁰¹. Ωστόσο, σε κάποιες μελέτες δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία των β-αποκλειστών^{92,95,102}, διουρητικών^{90,102,103}, αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου^{93-95,99,102}, AMEA^{104,105} ή των αποκλειστών των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II^{83, 95,103}. Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στη διαφορετική δοσολογία ή χρονική διάρκεια χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων καθώς και στο μικρό αριθμό των ασθενών που μελετήθηκαν.

Σε ορισμένες μελέτες, οι AMEA είχαν πιο ευνοϊκή επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων παρά την παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, οι AMEA φαίνεται να βελτιώ-

νουν την ενδοθηλιακή λειτουργία περισσότερο από τους β-αποκλειστές^{92,95,102}, τα διουρητικά¹⁰², τους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου^{93-95,102} και τους αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II^{95,102}. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, η επίδραση των AMEA στην ενδοθηλιακή λειτουργία ήταν παρόμοια με τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου⁹¹ και με τους αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II⁹⁸. Εκτός από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και άλλοι μηχανισμοί εμπλέκονται στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τη χορήγηση AMEA. Πράγματι, σε ορισμένες μελέτες οι AMEA βελτίωσαν την ενδοθηλιακή λειτουργία χωρίς να μεταβάλλουν την αρτηριακή πίεση^{106,107}. Οι AMEA ασκούν αντιοξειδωτικές δράσεις με αποτέλεσμα αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του NO λόγω ελαττωμένης αδρανοποίησής του από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου^{95,106}. Επιπλέον, οι AMEA ελαττώνουν τη διάσπαση της βραδυκινίνης, η οποία διεγείρει την παραγωγή NO και συμβάλλει στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Τέλος, οι AMEA επάγουν την έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO¹¹¹.

Σε άλλες συγκριτικές μελέτες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου σε σύγκριση με τα διουρητικά⁹⁰ ή με β-αποκλειστές¹¹². Επίσης, οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II φαίνεται να έχουν πιο ευνοϊκή επίδραση στο ενδοθήλιο από τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου⁹⁹ ενώ αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στη σύγκριση των αποκλειστών των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II με τους β-αποκλειστές^{82,83,100}. Στις μελέτες αυτές, η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια με τις διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, υποδεικνύοντας ότι η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με την αντιυπερτασική αγωγή δεν εξαρτάται μόνο από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Όπως και οι AMEA, αντιοξειδωτική δράση διαθέτουν και οι β-αποκλειστές¹¹³, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου^{89,95} και οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II^{95,96,101,106}. Επιπλέον, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου επάγουν τη σύνθεση NO μέσω αύξησης της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO¹¹⁴. Όσον αφορά τους αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, πιθανολογείται ότι κατά τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τους AT2 υποδοχείς της και προκαλεί παραγωγή βραδυκινίνης, η οποία συμμετέχει

στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας¹¹⁵.

Πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι πρόδρομα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η μελέτη της μεταβολής της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του ενδοθηλίου μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή της καταλληλότερης αγωγής¹¹⁶. Σε μια προοπτική μελέτη σε 400 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση, διαπιστώθηκε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από εξαήμερη αντιυπερτασική αγωγή σε 250 ασθενείς ενώ στις υπόλοιπες 150 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή της ενδοθηλιακής λειτουργίας παρά την παρόμοια πτώση της αρτηριακής πίεσης¹¹⁶. Η ομάδα των 250 ασθενών στις οποίες βελτιώθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία εμφάνισε λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (67 μήνες) σε σχέση με τις 150 ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας¹¹⁶. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι η διαδοχική μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να διακρίνει υποομάδες ασθενών που ωφελούνται πιο πολύ από μια φαρμακευτική παρέμβαση και συνεπώς να επιτρέψει διαφοροποίηση της αγωγής ή πιο επιθετικά μέτρα σε εκείνους τους ασθενείς που δεν ωφελούνται¹¹⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται και προβλέπει την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης. Η προγνωστική αξία της εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως αναδεικνύεται στις περισσότερες μελέτες, επιβεβαιώνει τον κεντρικό ρόλο του ενδοθηλίου στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνεπώς, η ανίχνευση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η παρέμβαση στο πρώιμο αυτό στάδιο θα μπορούσε να είναι πολύ αποτελεσματική στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, πέρα από τα μεθοδολογικά και άλλα μειονεκτήματα των υπάρχουσών μεθόδων μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας που ήδη αναφέρθηκαν, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω ευρήματα και για να καθορίσουν τις ομάδες ασθενών που θα ωφεληθούν από τη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας πριν τη γενικευμένη εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

SUMMARY

Tziomalos K, Zamboulis Ch. Endothelial dysfunction in hypertension: assessment, prognostic value and the potential for intervention. *Arterial Hypertension* 2008; 17: 117-127.

The endothelium is a dynamic system that plays a pivotal role in vascular homeostasis through the regulation of blood flow, inflammation and thrombosis. Vascular risk factors cause endothelial dysfunction. Hypertension is a major modifiable vascular risk factor and endothelial dysfunction is frequently present in hypertensive patients. Prospective studies showed that endothelial dysfunction is the initial stage of atherosclerosis. We describe the principal methods of assessing endothelial function and comment on the prognostic value of endothelial dysfunction with particular emphasis on hypertensive patients. We also discuss the potential for restoring endothelial function by administering antihypertensive agents. It appears that detecting endothelial dysfunction and intervening at this initial stage of the atherosclerotic process might be useful in vascular disease prevention. However, there are methodological issues and other limitations of the current methods of assessing endothelial function. Moreover, before the application of endothelial function testing in every day clinical practice, larger studies are required in order to confirm these promising findings and to determine the groups of patients who will benefit more from the assessment of endothelial function.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
2. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549.
3. Bugiardini R, Manfredini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004; 109: 2518-2523.
4. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
5. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-658.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
7. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1624-1628.
8. Brush JE, Jr., Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 809-815.
9. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P. *Hypertension* 1995; 25: 201-206.
10. Treasure CB, Manoukian SV, Klein JL, et al. Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients. *Circ Res* 1992; 71: 776-781.
11. Quyyumi AA, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S, Panza JA, Cannon RO, III. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia. Comparison of acetylcholine and substance P. *Circulation* 1997; 95: 104-110.
12. Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. *Hypertension* 2001; 38: 1349-1354.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
14. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992; 10: 1025-1031.
15. Duffy SJ, Biegelsen ES, Eberhardt RT, Kahn DF, Kingwell BA, Vita JA. Low-renin hypertension with relative aldosterone excess is associated with impaired NO-mediated vasodilation. *Hypertension* 2005; 46: 707-713.
16. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 25-32.
17. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-1767.
18. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27.
19. Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, et al. Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans. *Hypertension* 2007; 49: 170-177.
20. Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation* 2004; 110: 3680-3686.
21. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in

- offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298-1303.
22. Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart* 2001; 85: 215-217.
 23. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1636-1640.
 24. Espey MG, Miranda KM, Thomas DD, et al. A chemical perspective on the interplay between NO, reactive oxygen species, and reactive nitrogen oxide species. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 962: 195-206.
 25. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 445-454.
 26. Wang J, Brown MA, Tam SH, Chan MC, Whitworth JA. Effects of diet on measurement of nitric oxide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 418-420.
 27. Crawford JH, Chacko BK, Pruitt HM, Pikhova B, Hogg N, Patel RP. Transduction of NO-bioactivity by the red blood cell in sepsis: novel mechanisms of vasodilation during acute inflammatory disease. *Blood* 2004; 104: 1375-1382.
 28. Baylis C, Vallance P. Measurement of nitrite and nitrate levels in plasma and urine—what does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide system? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 59-62.
 29. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
 30. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
 31. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108: 2049-2053.
 32. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension* 2007; 49: 748-760.
 33. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
 34. Sinoway LI, Hendrickson C, Davidson WR, Jr., Prophet S, Zelis R. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. *Circ Res* 1989; 64: 32-42.
 35. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989; 79: 93-100.
 36. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000.
 37. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613-619.
 38. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241.
 39. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-118.
 40. Donald AE, Charakida M, Cole TJ, et al. Non-invasive assessment of endothelial function: which technique? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1846-1850.
 41. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, 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: 257-265.
 42. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7-17.
 43. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and -independent vasodilation in patients with pheochromocytoma. *Hypertension* 2002; 39: 513-518.
 44. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954-1962.
 45. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-933.
 46. van Ampting JM, Hijmering ML, Beutler JJ, et al. Vascular Effects of ACE Inhibition Independent of the Renin-Angiotensin System in Hypertensive Renovascular Disease: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. *Hypertension* 2001; 37: 40-45.
 47. Hirooka Y, Egashira K, Imaizumi T, et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 948-955.
 48. Lind L, Sarabi M, Millgard J. Methodological aspects of the evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Clin Physiol* 1998; 18: 81-87.
 49. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003; 107: 3243-3247.
 50. Granger DN, Vowinkel T, Petnehazy T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43: 924-931.
 51. Lupattelli G, Lombardini R, Schillaci G, et al. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. *Am Heart J* 2000; 140: 521-526.
 52. Blann AD, Lip GY. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and

- clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 297-306.
53. *Felmeden DC, Blann AD, Spencer CG, Beevers DG, Lip GY.* A comparison of flow-mediated dilatation and von Willebrand factor as markers of endothelial cell function in health and in hypertension: relationship to cardiovascular risk and effects of treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 425-431.
 54. *Malik I, Danesh J, Whincup P, et al.* Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-976.
 55. *Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CM, Ahn C, Juneja H, Boerwinkle E.* Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003; 107: 1729-1732.
 56. *Gonzalez MA, Selwyn AP.* Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 8A: 99S-106S.
 57. *Schindler TH, Hornig B, Buser PT, et al.* Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 495-501.
 58. *Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T.* Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-2678.
 59. *Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM.* Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-1932.
 60. *Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A.* The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1037-1043.
 61. *Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG.* Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 997-1002.
 62. *Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM.* Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 115: 2390-2397.
 63. *Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH.* The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616-623.
 64. *Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, et al.* Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1006-1010.
 65. *Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al.* The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007; 192: 197-203.
 66. *Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al.* Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196.
 67. *Sciacqua A, Scozzafava A, Pujia A, et al.* Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 921-927.
 68. *Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C.* Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110: 821-825.
 69. *Perticone F, Maio R, Ceravolo R, Cosco C, Cloro C, Mattioli PL.* Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 1999; 99: 1991-1996.
 70. *Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P.* High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 886-891.
 71. *Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al.* Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-1835.
 72. *Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J.* Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
 73. *Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al.* Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219-4225.
 74. *Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
 75. *Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM.* Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 2002; 106: 820-825.
 76. *Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, et al.* Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 736-742.
 77. *Morange PE, Simon C, Alessi MC, et al.* Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation* 2004; 109: 1343-1348.
 78. *Whincup PH, Danesh J, Walker M, et al.* von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1764-1770.
 79. *Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Moseley TH, Jr., Folsom AR.* Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006; 37: 2493-2498.
 80. *Lowe GD, Danesh J, Lewington S, et al.* Tissue plasminogen activator antigen and coronary heart disease. Pro-

- spective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2004; 25: 252-259.
81. *Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben Shlomo Y, Lowe G.* Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation* 2005; 112: 3080-3087.
 82. *von zur MB, Kahan T, Hagg A, Millgard J, Lind L.* Treatment with irbesartan or atenolol improves endothelial function in essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 1813-1818.
 83. *Kosch M, Levers A, Lang D, et al.* A randomized, double-blind study of valsartan versus metoprolol on arterial distensibility and endothelial function in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2280-2285.
 84. *Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM.* Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-514.
 85. *Dell'Omo G, Penno G, Del Prato S, Pedrinelli R.* Chlorthalidone improves endothelial-mediated vascular responses in hypertension complicated by nondiabetic metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10: 265-272.
 86. *Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, Renfro KY, Calhoun DA.* Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation* 2004; 109: 2857-2861.
 87. *Perticone F, Ceravolo R, Maio R, et al.* Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 299-306.
 88. *Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Salvetti A.* Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 1606-1612.
 89. *Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al.* Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 943-948.
 90. *Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al.* Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 575-580.
 91. *Lyons D, Webster J, Benjamin N.* The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1047-1052.
 92. *Schiffrin EL, Deng LY.* Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 699-703.
 93. *Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T, et al.* Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 286-290.
 94. *Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T.* Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 863-870.
 95. *Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al.* Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281-1286.
 96. *Koh KK, Ahn JY, Han SH, et al.* Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 905-910.
 97. *Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al.* Additive beneficial effects of fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 195-201.
 98. *Koh KK, Quon MJ, Lee Y, et al.* Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 1440-1447.
 99. *Naya M, Tsukamoto T, Morita K, et al.* Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1144-1149.
 100. *Schiffrin EL, Park JB, Pu Q.* Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002; 20: 71-78.
 101. *Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al.* Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687-3692.
 102. *Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al.* A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 284-291.
 103. *Chung NA, Beevers DG, Lip G.* Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension. *Blood Press* 2004; 13: 183-189.
 104. *Creager MA, Roddy MA.* Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499-505.
 105. *Kiowski W, Linder L, Nuesch R, Martina B.* Effects of cilazapril on vascular structure and function in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 371-376.
 106. *Hornig B, Landmesser U, Kohler C, et al.* Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103: 799-805.
 107. *Antony I, Lerebours G, Nitenberg A.* Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115-3122.
 108. *Wiemer G, Scholkens BA, Becker RH, Busse R.* Ramiprilat enhances endothelial autacoid formation by

- inhibiting breakdown of endothelium-derived bradykinin. *Hypertension* 1991; 18: 558-563.
109. *Hornig B, Kohler C, Drexler H.* Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-1118.
110. *Prasad A, Husain S, Quyyumi AA.* Abnormal flow-mediated epicardial vasomotion in human coronary arteries is improved by angiotensin-converting enzyme inhibition: a potential role of bradykinin. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 796-804.
111. *Zhuo JL, Mendelsohn FA, Ohishi M.* Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension* 2002; 39: 634-638.
112. *Schiffrin EL, Deng LY.* Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-1255.
113. *Khaper N, Rigatto C, Seneviratne C, Li T, Singal PK.* Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects against ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3335-3344.
114. *Ding Y, Vaziri ND.* Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 606-609.
115. *Hornig B, Kohler C, Schlink D, Tatge H, Drexler H.* AT1-receptor antagonism improves endothelial function in coronary artery disease by a bradykinin/B2-receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2003; 41: 1092-1095.
116. *Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R.* Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505-510.