

Είναι η Αρτηριακή Υπέρταση μια Φλεγμονώδης Νόσος;

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΠΙΕΤΡΗ,
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ,
ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

Μονάδα Υπέρτασης και Μονάδα Περιφερικών Αγγείων
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, πολλά δεδομένα έχουν αναδείξει τον κεντρικό ρόλο της υποκλινικής φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και της καρδιαγγειακής νόσου. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ενεργοποίηση της φλεγμονής, λειτουργώντας είτε ως υπόστρωμα στη χρόνια φάση της αθηροσκληρωτικής νόσου είτε ως πυροδοτικός μηχανισμός στην οξεία φάση, αυξάνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Σε ό,τι αφορά την υπέρταση, η φλεγμονώδης διεργασία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της μέσω μίας αμφίδρομης σχέσης, δεδομένου ότι η αρτηριακή υπέρταση συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα υποκλινικής φλεγμονής αλλά και η υποκλινική φλεγμονή πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται δεδομένα για την συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης με την υποκλινική φλεγμονή και θα αναλυθούν πιθανές παθοφυσιολογικές οδοί και κλινικές επιπτώσεις αυτής της σχέσης.

Α. Συσχέτιση μεταξύ υποκλινικής φλεγμονής και αρτηριακής υπέρτασης

Η ανεξάρτητη συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης με την υποκλινική φλεγμονή έχει τεκμηριωθεί από αρκετές συγχρονικές μελέτες. Όσον αφορά την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP), οι Bautista και συνεργάτες έδειξαν ότι στον γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης είναι αυξημένος στα άτομα με υψηλότερα επίπεδα hsCRP συγκριτικά με εκείνα που έχουν χαμηλότερα επίπεδα.¹ Σε συνέχεια αυτών των παρατηρήσεων, άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα hsCRP σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα [Εικόνα 1].^{2,3} Ωστόσο, η συσχέτιση της hsCRP με τις συνιστώσες της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) διαφέρει μεταξύ των μελετών. Πράγματι, η hsCRP έχει συσχετισθεί με τη συστολική αρτηριακή πίεση και την πίεση παλμού, αλλά όχι με τη διαστολική αρτηριακή πίεση,³ σε αντίθεση με άλλα αποτελέσματα όπου η διαστολική αρτηριακή πίεση αναδείχθηκε ως η μόνη συνιστώσα της αρτηριακής πίεσης που είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με την hsCRP.¹

Εκτός από την hsCRP, τον πιο ευρέως μελετημένο δείκτη/μεσολαβητή της φλεγμονής, η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετισθεί με μόρια ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως το διαλυτό ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης τύπου 1 (sICAM-1) και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6).⁴ Ερευνητές έχουν δείξει ότι οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα της IL-6, του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) και της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (MCP-1) σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα.⁵ Επιπλέον, η P-σελεκτίνη, μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενισχύει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, έχει

Λέξεις Ευρετηρίου:

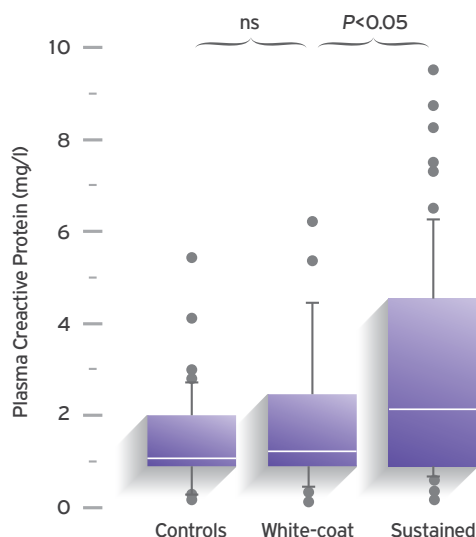
Υποκλινική φλεγμονή, Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, Αρτηριακή υπέρταση, Βλάβη οργάνων-στόχων, Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες



Χαράλαμπος Βλαχόπουλος
Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Προφ. Ηλία 24, 14575
Τηλ.: +30 6972 272727
E-mail: cvlachop@otenet.gr

Εικόνα 1: Διαφορές στα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) μεταξύ νορμοτασικών ατόμων (controls), ατόμων με υπέρταση λευκής μπλούζας (white-coat) και ασθενών με μόνιμη αρτηριακή υπέρταση (sustained). *Ανατύπωση από Schillaci G, et al. J Hypertens 2003;21:1841-1846*



συσχετισθεί με την μέση αρτηριακή πίεση σε υπερτασικούς ασθενείς.⁵ Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει το γεγονός ότι υπάρχει αύξηση του επιπολασμού της αρτηριακής υπέρτασης μεταξύ υγιών ατόμων με υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων.⁶

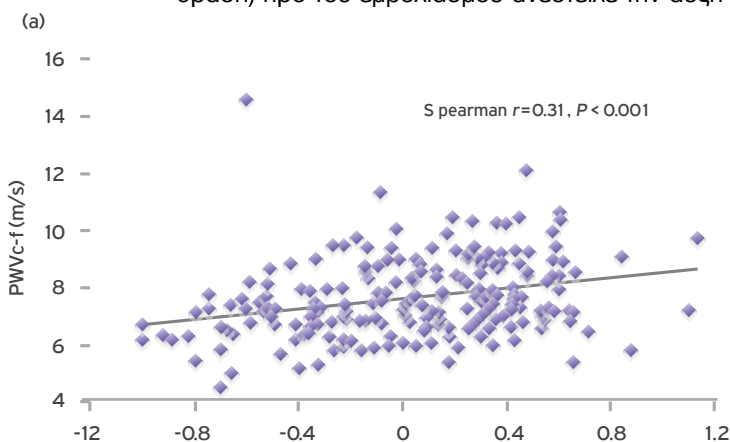
Μια μεγάλη προοπτική μελέτη που ανέδειξε, για πρώτη φορά, μια πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ της υποκλινικής φλεγμονής και της αρτηριακής υπέρτασης διεξήχθη σε πάνω από 20.000 νορμοτασικές γυναίκες. Ο πληθυσμός αυτός παρακολούθηθηκε για μια μέση διάρκεια 8 ετών και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των γυναικών με τα υψηλότερα επίπεδα hsCRP.⁷ Επιπλέον, όταν συγκρίθηκε η προγνωστική αξία της hsCRP και της IL-6, μόνο η hsCRP, και όχι η IL-6, παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης μετά από 10 έτη παρακολούθησης.⁸ Παρόμοια αποτελέσματα για τον προγνωστικό ρόλο της hsCRP στην επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αναδείχθηκαν από δύο μικρότερες προοπτικές μελέτες.^{9,10} Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι άλλοι ερευνητές δεν κατάφεραν να τεκμηριώσουν μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της hsCRP και του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης μετά από 7 χρόνια παρακολούθησης 3.919 νορμοτασικών ατόμων.¹¹ Εάν η υποκλινική φλεγμονή μπορεί, αυτή καθ'αυτή, να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, παραμένει άγνωστο και χρήζει επιβεβαίωσης από μεγάλες μελέτες και στα δύο φύλα.

Πέραν της σχέσης της υποκλινικής φλεγμονής με τον επιπολασμό και την επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τον προγνωστικό της ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε άνδρες 28 έως 61 ετών, η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ο οποίος αυξανόταν περαιτέρω παρουσία υψηλών επιπέδων φλεγμονής.¹² Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά, στα πλαίσια οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υψηλών επιπέδων hsCRP, με τους ερευνητές να προτείνουν την οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ως ένα πυροδοτικό μηχανισμό φλεγμονής.¹³ Σε ηλικιωμένους Ιάπωνες υπερτασικούς ασθενείς, η παρουσία σιωπηρών εγκεφαλικών εμφράκτων συσχετίστηκε με υψηλότερες τιμές hsCRP, ενώ οι ασθενείς με υψηλές τιμές hsCRP και σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα κατά την έναρξη της μελέτης είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κλινικά έκδηλου εγκεφαλικού επεισοδίου κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.¹⁴ Επιπρόσθετα, οι υπερτασικοί ασθενείς με επίπεδα hsCRP πάνω από 1 mg/L είχαν πτωχότερη πρόγνωση συγκριτικά με εκείνους που είχαν χαμηλότερα επίπεδα, ενώ ο συνδυασμός της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LVH) με τα αυξημένα επίπεδα hsCRP είχε μια επιπρόσθετη δυσμενή επίδραση.¹⁵ Στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, σημαντικό συστατικό του οποίου αποτελεί η αρτηριακή υπέρταση, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται σταδιακά όσο αυξάνει ο αριθμός των μεταβολικών συστατικών και τα επίπεδα της hsCRP, ενισχύοντας περαιτέρω τον προγνωστικό της ρόλο.¹⁶ Ωστόσο, παρά την προγνωστική αξία της hsCRP, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ της υποκλινικής φλεγμονής και της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον, έχει αμφισβητηθεί η υπεροχή της hsCRP σε σχέση με άλλους, μη-φλεγμονώδεις βιοδείκτες. Υποανάλυση της μελέτης LIFE έδειξε ότι το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP) είχε ισχυρότερη προβλεπτική αξία για καρδιαγγειακά συμβαματα συγκριτικά με την hsCRP.¹⁷ Δεδομένου ότι στην μελέτη LIFE έλαβαν μέρος υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μπορεί να υποτεθεί ότι οι αιμοδυναμικοί, παρά οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες ενδεχομένως να είναι πιο ευαίσθητοι για την πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό. Ωστόσο, αυτή είναι μια υπόθεση που πρέπει να επιβεβαιωθεί από μελλοντικές, προοπτικές μελέτες.

Β. Υποκλινική φλεγμονή και βλάβη οργάνων-στόχων

Η σχέση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της φλεγμονής ενισχύεται περαιτέρω από δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η υποκλινική φλεγμονή μπορεί να μεσολαβεί, τουλάχιστον εν μέρει, στην βλαπτική επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στα όργανα-στόχους.

Η αορτική σκληρία θεωρείται αγγειακή βλάβη οργάνου-στόχου στην υπέρταση. Η ανεξάρτητη προγνωστική αξία της αορτικής σκληρίας για τα καρδιαγγειακά συμβάματα^{18,19} οδήγησε την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης να συμπεριλάβει στις κατευθυντήριες οδηγίες της για την εκτίμηση της βλάβης οργάνων-στόχων, την μέτρηση της καρωτιδομριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV), έναν αναίμακτο και άμεσο δείκτη αορτικής σκληρίας.²⁰ Πολυάριθμες μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς έχουν τεκμηριώσει την ανεξάρτητη σχέση της PWV με διάφορους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η hsCRP, το ινωδογόνο και η IL-6 [Εικόνα 2].²¹⁻²⁵ Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.^{26,27} Η ενδεχόμενη σχέση αιτίας-αιτιατού μεταξύ φλεγμονής και αορτικής σκληρίας έχει προταθεί μετά από πρόκληση αύξησης της φλεγμονής ως αποτέλεσμα εμβολιασμού.²⁸ Σε αυτή την πειραματική μελέτη από την Κλινική μας, ο εμβολιασμός προκάλεσε σημαντική αύξηση στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος παράλληλα με την αύξηση των δεικτών/μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως η IL-6 και η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9). Επιπλέον, η χορήγηση υψηλής δόσης ασπιρίνης (αντιφλεγμονώδη δράση) προ του εμβολιασμού ανέστειλε την αύξη-



Εικόνα 2. Η σχέση μεταξύ της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) και της καρωτιδο-μριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWVc-f) σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση. Ανατύπωση από Pietri P, et al. *J Hypertens* 2006;24:2231-2238

ση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV), υποστηρίζοντας έτσι την πιθανή ευεργετική επίδραση των παραγόντων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στην αορτική σκληρία. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (IMT), ένας ακόμα δείκτης αγγειακής βλάβης με υψηλή προγνωστική αξία για καρδιαγγειακά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έχει συσχετιστεί με την hsCRP και το ινωδογόνο σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση.²⁹

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αορτική σκληρία αποτελεί συνιστώσα του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και δεδομένης της συσχέτισης της αορτικής σκληρίας με την υποκλινική φλεγμονή, μπορεί εύκολα να συναχθεί ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας πιθανόν να συσχετίζεται με τη υποκλινική φλεγμονή μέσω της αορτικής σκληρίας. Πράγματι, υπερτασικοί ασθενείς με συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας έχουν υψηλότερα επίπεδα της hsCRP και του αμυλοειδούς A του ορού (SAA), σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς συγκεντρική αναδιαμόρφωση.³⁰ Εκτός από την hsCRP, το ινωδογόνο έχει επίσης συσχετιστεί με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στον γενικό πληθυσμό.³¹ Στη μελέτη Framingham Offspring, τόσο η CRP όσο και το ινωδογόνο αυξάνονταν σταδιακά με την προοδευτική αλλαγή της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας, από το φυσιολογικό γεωμετρικό μοτίβο στη συγκεντρική αναδιαμόρφωση και συγκεντρική υπερτροφία αντίστοιχα.³²

Τέλος, η μικρολευκωματουρία που αντιπροσωπεύει μια πρώιμη εκδήλωση της χρόνιας νεφρικής νόσου στους υπερτασικούς ασθενείς, έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με την υποκλινική φλεγμονή.³³ Είναι ενδιαφέρον ότι, υπερτασικοί ασθενείς με μικρολευκωματουρία και υψηλά επίπεδα hsCRP εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση μεταβολικών διαταραχών, όπως η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία και η παχυσαρκία και χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης, υποδηλώνοντας έτσι ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με «φλεγμονώδη μικρολευκωματουρία» μπορεί να έχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκρικά με υπερτασικούς ασθενείς που έχουν «μεμονωμένη μικρολευκωματουρία».³⁴ Οι ερευνητές έχουν τονίσει τη στενή σχέση μεταξύ της μικρολευκωματουρίας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{35,36} και έχουν δείξει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται και προβλέπει την εμφάνιση μικρολευκωματουρίας σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.³⁷ Η αλληλεπίδραση μεταξύ υποκλινικής φλεγμονής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας πιθανός υποκείμενος μηχανισμός για τον αυ-

ξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με την μικρολευκωματουρία.³⁷ Η επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις για τους πληθυσμούς με αυξημένα επίπεδα μικρολευκωματουρίας, όπως οι υπερτασικοί ασθενείς.

Γ. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την σχέση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και υποκλινικής φλεγμονής

Αρκετές μελέτες στο παρελθόν έχουν προσπαθήσει να δια φωτίσουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν τη σχέση της αρτηριακής υπέρτασης με την υποκλινική φλεγμονή. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η σχέση είναι αμφίδρομη, με την αρτηριακή υπέρταση να οδηγεί σε αύξηση της υποκλινικής φλεγμονής και αντιστρόφως, την φλεγμονή να οδηγεί ή τουλάχιστον να συντηρεί την αρτηριακή υπέρταση.

Πιθανοί μηχανισμοί όσον αφορά την πρώτη κατεύθυνση (η υπέρταση οδηγεί σε αύξηση της υποκλινικής φλεγμονής) περιλαμβάνουν μονοπάτια εξαρτημένα ή ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση. Οι μηχανιστικές θεωρίες υποστηρίζουν τη δυσμενή επίδραση της αυξημένης υδροστατικής πίεσης και του κυκλοτερούς strain στην λειτουργία του ενδοθηλίου, ως αποτέλεσμα αλλαγής της έκφρασης γονιδίων.³⁸ Πράγματι, σε συνθήκες υψηλής αρτηριακής πίεσης αυξάνεται η έκφραση των μορίων προσκόλλησης, τα οποία με την σειρά τους ευοδώνουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα πυροδοτώντας έτσι τον καταρράκτη της φλεγμονής.³⁹ Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί επίσης να ενισχύσει την υποκλινική φλεγμονή ανεξάρτητα από την επίδραση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ'αυτής. Πράγματι, το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης, το οποίο ενεργοποιείται στην υπέρταση, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας τέτοιος πιθανός μηχανισμός. Η αγγειοτασίνη II (Ang II) δρα επί των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων ενισχύοντας την υπερπλασία και την κυτταρική μετανάστευση, ενώ επίσης αυξάνει το οξειδωτικό στρες.^{40,41} Επιπλέον, η Ang II αυξάνει την παραγωγή και την απελευθέρωση της IL-6,⁴² προωθεί την έκφραση των μορίων προσκόλλησης και τη διήθηση των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, ενεργοποιώντας έτσι τη διαδικασία της αγγειακής φλεγμονής.⁴³ Είναι ενδιαφέρον ότι, η

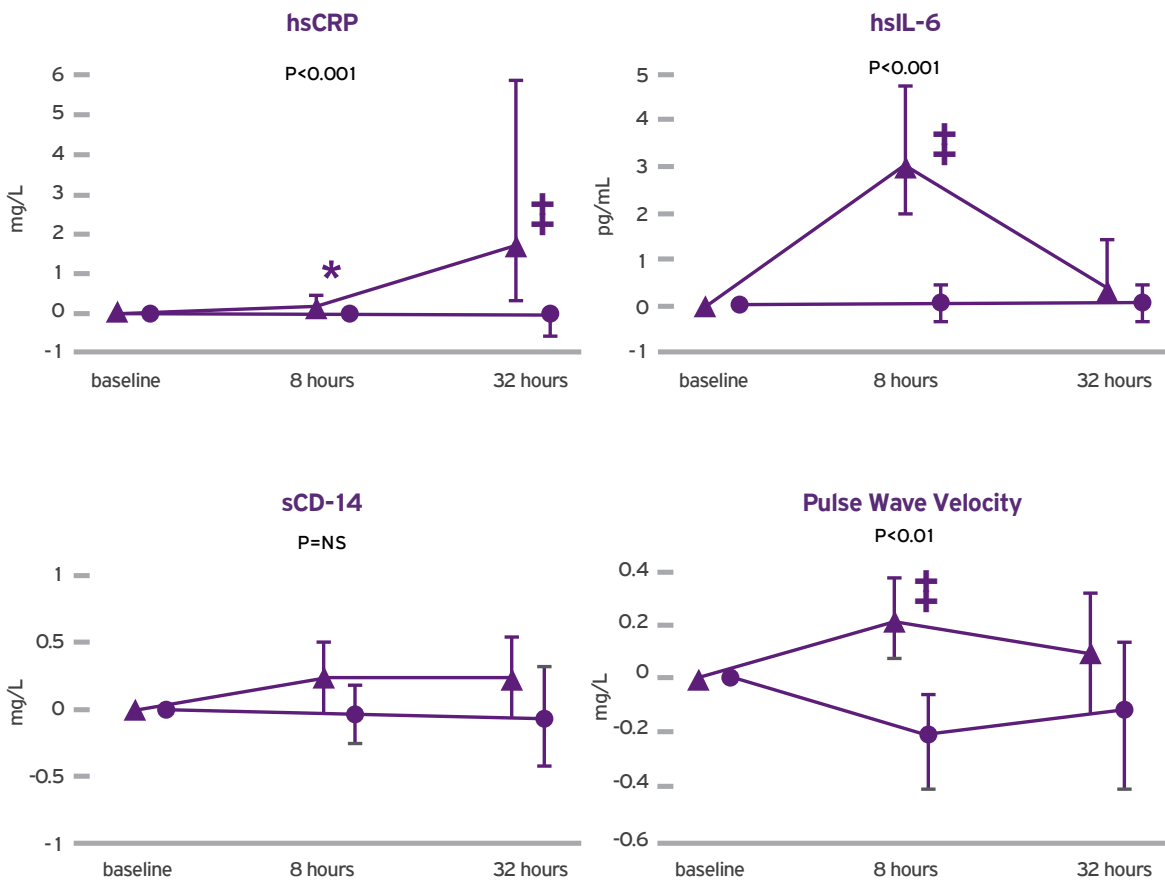
σχέση της αγγειοτασίνης II με την φλεγμονή φαίνεται να είναι αμφίδρομη αφού, σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, η hsCRP ανατροφοδοτεί (*upregulates*) τους τύπου 1 υποδοχείς της αγγειοτασίνης II στα λεία μυϊκά κύτταρα, ενισχύοντας περαιτέρω τον φαύλο κύκλο της υποκλινικής φλεγμονής.⁴⁴ Επιπρόσθετα, το ινωδογόνο έχει δείχθει ότι ενισχύει την φλεγμονώδη ενεργοποίηση μέσω της ρύθμισης της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των μορίων προσκόλλησης.⁴⁵ Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) ενισχύει τις φλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες με τη σειρά τους, πυροδοτούν άλλα φλεγμονώδη μονοπάτια που οδηγούν τελικά στην διατήρηση μια αυξημένης υποκλινικής φλεγμονής με σημαντικές κλινικές επιπτώσεις για τους υπερτασικούς ασθενείς.

Αντίστροφα, η υποκλινική φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει ή να συντηρήσει την υπέρταση. Πράγματι, προκαλώντας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου οδηγεί σε μειωμένη αγγειοκάλαση, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που ευνοεί τη συντήρηση της υπέρτασης και την εξέλιξη της βλάβης στα όργανα-στόχους. *In vitro* μελέτες υποστηρίζουν την άμεση επίδραση της υποκλινικής φλεγμονής στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η επώαση των ενδοθηλιακών κυττάρων με ανθρώπινη ανασυνδυασμένη CRP είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αναστολή της απελευθέρωσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), εν μέρει μέσω αναστολής της έκφρασης του mRNA για την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO.⁴⁶ Επιπλέον, η CRP προκάλεσε μια σημαντική αύξηση των μορίων προσκόλλησης, όπως το sICAM-1 και VCAM-1, και την αποδέσμευση της IL-6 και της ενδοθηλίνης-1 (ET-1), της πιο ισχυρής αγγειοσπαστικής ουσίας στον οργανισμό.⁴⁷ Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αρτηριακή υπέρταση συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία,^{48,49} θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η υποκλινική φλεγμονή μπορεί να μεσολαβεί, τουλάχιστον εν μέρει, στην σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριακής υπέρτασης. Εάν η CRP ή άλλοι φλεγμονώδεις δείκτες είναι αυτοί που παίζουν κυρίαρχο ρόλο μεσολαβητή στις δυσμενείς επιδράσεις της υπέρτασης στην ενδοθηλιακή λειτουργία, αποτελεί ένα ερώτημα που δεν έχει ακόμα απαντηθεί. Πράγματι, εμβολιασμός με καψικό πολυσακχαρίτη *Salmonella typhi* σε ανθρώπους προκάλεσε μια σημαντική μείωση στην εξαρτώμενη από το NO αγγειοδαστολή της βραχιονίου αρτηρίας. Παρόλα αυτά, η υψηλότερη συγκέντρωση της CRP σημειώθηκε 32 ώρες μετά τον εμβολιασμό, παράλληλα με

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

την αποκατάσταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Αντιθέτως, τόσο η IL-6 όσο και η IL-1 αυξήθηκαν νωρίς, πριν από την έναρξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και οι τιμές τους επανήλθαν στη βασική γραμμή 32 ώρες μετά, υποδεικνύοντας έτσι ότι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6 και η IL-1, και όχι η CRP, είναι που μεσολαβούν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από τη φλεγμονή. Σε συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα από έρευνα της Κλινικής μας που δείχνουν ότι ο εμβολιασμός προκαλεί μια σημαντική αύξηση των δεικτών φλεγμονής με την μέγιστη συγκέντρωση της hsCRP να παρατηρείται στις 32 ώρες και της hsIL-6 στις 8 ώρες παράλληλα με την αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) στις 8 ώρες [Εικόνα 3].²⁸ Αποδυναμώνοντας περαιτέρω τον πιθανό της ρόλο ως δυσμενή μεσολαβητή, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η καθαρή ανθρώπινη CRP έχει συγκεκριμένες, άμεσες επιδράσεις στην αγγειακή λειτουργία μέσω της αύξησης της παραγωγής του NO.⁵⁰

Τέλος, μεταβολικές διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, που συχνά συνυπάρχουν με την αρτηριακή υπέρταση, μπορεί επίσης να εξηγούν μέρος της σχέσης μεταξύ της τελευταίας και της υποκλινικής φλεγμονής. Ερευνητές έχουν τονίσει την ανεξάρτητη συσχέτιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με την hsCRP σε μη διαβητικό πληθυσμό με μεταβολικό σύνδρομο.⁵¹ Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη ρυθμίζει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ, κυρίως το ινωδογόνο.⁵² Επιπλέον, η παχυσαρκία που πολύ συχνά συνοδεύει την αρτηριακή υπέρταση και η οποία είναι μεταξύ των κύριων συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα hsCRP και προφλεγμονωδών κυτοκινών, που μπορεί με τη σειρά τους να επιτείνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.^{53,54} Η αλληλεπίδραση μεταξύ της υποκλινικής φλεγμονής, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να θεωρηθεί ως ένας ακόμα μηχανισμός



Εικόνα 3. Μεταβολές στους δείκτες φλεγμονής [υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP), υψηλής ευαισθησίας ιντερλευκίνη-6 (hsIL-6), διαλυτό CD-14 (sCD-14)] και στην καρωπιδιο-μυρίαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) στις 8 και 32 ώρες μετά από εμβολιασμό με *Salmonella typhi*. Ο εμβολιασμός προκάλεσε σημαντική αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) στις 8 ώρες παράλληλα με μία αύξηση της hsIL-6. Ανατύπωση από Vlachopoulos C, et al. *Circulation* 2005;112:2193-2200

που συντηρεί τα αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Δ. Η φλεγμονή ως στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας

Η σχέση μεταξύ υποκλινικής φλεγμονής και αρτηριακής υπέρτασης έχει ενισχυθεί από μελέτες που δείχνουν ότι κάποιες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να ασκήσουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω πιεσοεξαρτώμενου ή μη τρόπου. Η επιπρόσθετη αντιφλεγμονώδης δράση μιας αντιυπερτασικής αγωγής αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα, δεδομένου ότι τα προθεραπευτικά επίπεδα της hsCRP έχει δείχθει ότι προβλέπουν την ανάπτυξη της αρτηριακής πίεσης στην φαρμακευτική αγωγή.⁵⁵

Σε ένα πειραματικό μοντέλο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ), οι αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ΑΤ1) και οι αναστολείς της ρενίνης εμπόδισαν την διήθηση των μονοκυττάρων / μακροφάγων στον νεφρικό περιαγγειακό χώρο και την υπερέκφραση μορίων προσκόλλησης και προθρομβωτικών μορίων μέσω τόσο ενός πιεσοεξαρτώμενου όσο και ενός μη πιεσοεξαρτώμενου μηχανισμού.⁴³ Επιπλέον, ο αναστολέας της ρενίνης, η αλισκιρένη, ελάττωσε την λευκωματουρία σε διαβητικούς αρουραίους μέσω μείωσης της νεφρικής φλεγμονής ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.⁵⁶ Τέλος, ο ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, επλερενόνη, άμβλυσε την αύξηση της, επαγόμενης από την αγγειοτασίνη II, περιαγγειακής φλεγμονής σε πειραματόζωα.⁵⁷ Αναφορικά με τις μελέτες σε ανθρώπους, σε υπερτασικούς ασθενείς με υποκλινική φλεγμονή η ολμεσαρτάνη οδήγησε σε σημαντική μείωση αρκετών δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της hsCRP, του hsTNF-α και της IL-6, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.⁵⁸ Αυτή η δράση παρατηρήθηκε νωρίς στην πορεία της θεραπείας και λαμβάνοντας υπόψη ότι η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σε αμφότερες τις ομάδες (δραστικού και εικονικού φαρμάκου) οι ερευνητές κατέληξαν να υποθέσουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ΑΤ1 αποκλειστών μπορεί να ασκηθούν, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω ενός ανεξάρτητου, από την αρτηριακή πίεση, μηχανισμού. Μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των ΑΤ1 αποκλειστών σε υπερτασικούς ασθενείς.^{59, 60} Παρόμοια αποτελέσματα έχουν εξαχθεί και για τους αΜΕΑ σε διαβητικούς ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.⁶¹ Επιπλέον, οι

αΜΕΑ ήταν ανώτεροι από τους ΑΤ1 αποκλειστές στη μείωση του ινωδογόνου του πλάσματος και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε υπέρβαρους υπερτασικούς ασθενείς.⁶² Επιπρόσθετα, η αγωγή με αΜΕΑ σε ασθενείς με πρώτο ισχαιμικό ΑΕΕ συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα CRP και καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπέρτασης.⁶³ Εκτός από τους αναστολείς του ΣΡΑΑ, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη⁶⁴ και η λερκανιδιπίνη,⁶⁵ έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της υποκλινικής φλεγμονής. Δεδομένης της ανωτερότητας των αναστολέων του ΣΡΑΑ και των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου στην υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, της μικρολευκωματουρίας και της αρτηριακής σκληρίας,^{20,66,67} μπορεί να υποθεθεί ότι μέρος της ευεργετικής τους επίδρασης στην υποστρόφη της βλάβης οργάνων-στόχων ασκείται μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους.

Ε. Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι, υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν τη συμβολή της υποκλινικής φλεγμονής στην επίπτωση, την παθοφυσιολογία και τις επιπλοκές της αρτηριακής υπέρτασης. Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν την hsCRP αλλά φαίνεται ότι και άλλοι δείκτες φλεγμονής εμπλέκονται στο περίπλοκο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της υπέρτασης. Παρόλο που δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και υποκλινικής φλεγμονής, η τελευταία ενδεχομένως να αποτελεί μεσολαβητή ή τροποποιητή της επίδρασης της αρτηριακής υπέρτασης στη βλάβη οργάνων-στόχων και τον υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ευεργετικές επιδράσεις ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς του ΣΡΑΑ, στα καρδιαγγειακά συμβάματα, θα μπορούσαν να αποδοθούν, εκτός από την μείωση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ'αυτής, στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αυτών των παραγόντων. Χρειάζονται προοπτικές μελέτες για να απαντήσουν στο κατά πόσο η μείωση του φλεγμονώδους φορτίου θα οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης της αρτηριακής υπέρτασης ή/ και σε λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στον υπερτασικό πληθυσμό.

Βιβλιογραφία

- Bautista L, Lopez-Jaramillo P, Vera L, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001;19: 857-861
- Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, Park JR, Kim SW. High-sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16: 429-433
- Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, Pasqualini L, Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, Bagaglia F, Mannarino E. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 2003;21:1841-1846
- Chae C, Lee R, Rifai N, Ridker P. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403
- Stumpf C, John S, Jukic J, Yilmaz A, Raaz D, Schmieder RE, Daniel WG, Garlachs CD. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens* 2005;23:995-1000
- Shankar A, Klein B, Klein R. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:233-239
- Sesso H, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-2951
- Sesso H, Wang L, Buring J, Ridker PM, Gaziano JM. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein of developing hypertension in women. *Hypertension* 2007;49:304-310
- Niskanen L, Laaksonen D, Nyyssönen K, Punnonen K, Valkonen V-P, Fuentes R, Tuomainen T-P, Salonen R, Salonen J. Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004;44:859-865
- Wang T, Gona P, Larson M, Levy D, Benjamin E, Tofler G, Jacques P, Meigs J, Rifai N, Selhub J, Robins S, Newton-Cheh C, Vasan R. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:432-438
- Lakoski SG, Herrington DM, Siscovick DM, Hulley SB. C-reactive protein concentration and incident hypertension in young adults: the CARDIA Study. *Arch Intern Med* 2006;166:345-349
- Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke* 2002;33:2744-2749
- Di Napoli M, Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. *Hypertension* 2003;42:1117-1123
- Ishikawa J, Tamura Y, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: The Jichi Medical School ABPM Study, Wave 1. *Stroke* 2007;38: 911-917
- Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogiwara T, Kawano Y. C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertens Res* 2007;30:1177-1185
- Ridker P, Buring J, Cook N, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003;107:391-397
- Olsen MI, Wattelet K, Nielsen OW, Hall C, Werqeland R, Ibsen H, Kjeldsen SE, Devereux RB, Dahlof B, Hilderbrandt PR. N-terminal brain natriuretic peptide predicted cardiovascular events stronger than high-sensitivity C-reactive protein in hypertension: a LIFE substudy. *J Hypertens* 2006;24:1531-1539
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasani RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoun-gas S, McEnery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-646
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219
- Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Galernios T, Aznaouridis K, Stefanadis C. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231-2238
- Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K, Vyssoulis G, Vasiliadou C, Bratsas A, Tousoulis D, Xaplanteris P, Stefanadi E, Stefanadis C. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens* 2007;25:2110-2116
- Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-1122
- Vlachopoulos C, Pietri P, Stefanadis C. In: *The AORTA: structure, function, dysfunction and diseases*; Boudoulas H, Stefanadis C, Ed; Informa Healthcare 2009; Chapter 16, pp:130-135
- Aznaouridis K, Stefanadis C. Inflammation and arterial function. *Artery Research* 2007;1:32-38
- Pietri P, Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Baou K, Xaplanteris P, Dima I, Vyssoulis G, Stefanadis C. Inflammatory status, arterial stiffness and central hemodynamics in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Artery Research* 2009;3:115-121
- Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z, Yamamoto Y, Yamashina A. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;45:997-1003
- Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, Toutouza M, Stefanadis C. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005;112:2193-2200
- Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Association of elevated fibrinogen and C-reactive protein levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type-II diabetes. *Arch Med Res* 2006;37:1004-1009
- Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, Toutouza M, Mariolis A, Vlasseros I, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of left ventricular concentric remodelling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005;96:252-256
- Palmieri V, Celentano A, Roman M, de Simone G, Lewis M, Best L, Lee E, Robbins D, Howard B, Devereaux R, for the Strong Heart Study Investigators. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage. *Hypertension* 2001;38:1068-1074
- Velagaleti R, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson M, Tofler G, Lieb W, Wang T, Benjamin E, Vasan R. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation* 2008;118:2252-2258
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Stefanadis C, Kallikazaros I. The emerging role of subclinical inflammation in hypertension-associated early renal dysfunction: Focus on microalbuminuria. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:361-365
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, Penno G. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Atheroscler Thromb Vasc*

- Biol 2004;24: 2414-2419
35. Stehouwer C, Henry R, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Bouter L. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilatation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction-The Hoorn Study. *Kidney International* 2004;66 (Suppl 92): S42-44
 36. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Catapano G, Giampietro O, Carmassi F, Matteucci E, Talarico L, Morale M, de Negri F, di Bello V, Melillo E. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-18
 37. Gerstein H, Mann J, Yi Q, et al. for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426
 38. Gimbrone M, Nagel T, Topper J. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;99:1809-1813
 39. Cheng J, Wung B-S, Chao Y-J, Wang DL. Cyclic strain enhances adhesion of monocytes to endothelial cells by increasing intercellular adhesion molecule-1 expression. *Hypertension* 1996;28: 386-391
 40. Campbell-Boswell M, Robertson AL. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. *Exp Mol Pathol* 1981;35:265-276
 41. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman B, Harrison D. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588-593
 42. Kranzhöfer R, Schmidt I, Pfeiffer C, Hagl S, Libby P, Küble W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623-1629
 43. Mervaala E, Müller D, Park J, Schmidt F, Löhn M, Breu V, Dragun D, Ganten D, Haller H, Luft F. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999;33:389-395
 44. Wang C-H, Li S-H, Weisel R, Fedak P, Dumont A, Szmítko P, Mickle D, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107: 1783-1790
 45. Lund T, Østerud B. Fibrinogen increases lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and interleukin-8 release, and enhances tissue factor activity in monocytes in a modified whole blood system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:667-675
 46. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont A, Fedak P, Badiwala M, Dhillon B, Weisel R, Li R-K, Mickle D, Stewart D. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-919
 47. Verma S, Li S-H, Badiwala M, Weisel R, Fedak P, Li R-K, Dhillon B, Mickle D. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-1896
 48. 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
 49. Brush JE, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:809-815
 50. Clapp B, Hirschfield G, Storry C, Gallimore R, Stidwill R, Singer M, Deanfield J, MacAllister R, Pepys M, Vallance P, Hingorani A. Inflammation and endothelial function. Direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005;111:1530-1536
 51. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47
 52. De Feo P, Volpi E, Lucidi P, Cruciani G, Reboldi G, Siepi D, Mannarino E, Santeusano F, Brunetti P, Bolli G. Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic proteins in normal humans. *Diabetes* 1993;42:995-1002
 53. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978
 54. Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M, Schmidt A, Gasser R, Fuchs D. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr Med Chem* 2010;17:4511-4520
 55. Fukutomi M, Hoshida S, Equchi K, Watanabe T, Kario K. Low-grade inflammation and ambulatory blood pressure response to antihypertensive treatment: the ALPHABET study. *Am J Hypertens* 2013;26:784-792
 56. MataVELLI LC, Huang J, Siragy HM. Combined aliskiren and amlodipine reduce albuminuria via reduction in renal inflammation in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:281-287
 57. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002;143:4828-4836
 58. Fliser D, Buchholz K, Haller H, for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-1107
 59. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 2006;48:73-79
 60. Kyvelou SM, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Adamopoulos DN, Gialernios TP, Pietri PG, Cokkinos DV, Stefanadis CI. Beneficial effects of angiotensin II type I receptor blocker antihypertensive treatment on inflammation indices: the effect of smoking. *J Clin Hypertens* 2007;9: 21-27
 61. Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan ML, Sleiman I, Salvetti M, Monteduro C, Porteri E; CENTRO Study Investigators. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2005;23: 435-444
 62. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Preti P, Muqellini A, Corradi L, Lusardi P. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:616-620
 63. Di Napoli M, Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2922-2929
 64. Karaman M, Balta S, Seyit Ahmet AY, Cakar M, Naharci I, Dermikol S, Celik T, Arslan Z, Kurt O, Kocak N, Sarlak H, Demirbas S, Bulucu F, Bozoglu E. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2013;35:516-522
 65. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol* 2013;32:85-93
 66. Fagard R, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-1091
 67. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:18-33