

Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Dr. Mehdi Zoghi, Dr. İstemi Nalbantgil
Ege Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet : Endotel damar tonüsü, kan basıncı, kan akımı ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan ve yaklaşık 1800 gr ağırlığında olan vücuttaki en büyük endokrin organıdır. Endotelden salınan nitrik oksit vasküler devamlılığı sağlamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğunda salınan vazodilatatör ile vazokonstriktör faktörler arasındaki denge değişmiştir. Esansiyel hipertansiyonda endotele bağlı vazodilatasyon cevabının bozulması ve vazokonstriktörlere olan hassasiyetin artması periferik damar direncini arttırabilmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu olan hastalarda anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, carvedilol, anjiyotensin-II ve endotelin reseptör antagonistler hakkında bazı olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen bu grup ilaçların etkinlikleri halen tartışılmaktadır. Ayrıca arteriyel tansiyonun düşürülmesi endotel fonksiyon bozukluğunun düzelmesi ile her zaman paralellik göstermemektedir. Gelecekte genetik çalışmalar ışığında, nitrik oksit salınımını arttıran gen tedavisi endotel fonksiyon bozukluğunu geriletmede daha etkin bir role sahip olacaktır.

(*Ana Kar Der, 2002;2: 142-7*)

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, endotel fonksiyon bozukluğu

Giriş

Arter duvarı üç tabakadan (intima-endotel, media, adventitia) oluşmaktadır. Bu katmanların her biri hipertansiyondan etkilenebilmektedir. Örneğin media tabakasındaki kalınlaşma ve "remodeling" damar lümenin daralmasına neden olur. İntravasküler basınç artışı ise arter duvarında hem fonksiyonel hem de yapısal değişikliklere yol açmaktadır (1). Hücreler arası bağlantıların bozulması sonucu artan hücre geçirgenliği, endotel yüzeyin hasarına ve düz kas hücrelerinin büyümesine neden olmaktadır. Arter duvarındaki katmanlarda meydana gelen bu olumsuz yapısal değişiklikler hipertansif vakalarda görülen periferik direncin artışına neden olmaktadır (2).

Endotel Fonksiyonları

Endotel; normal vasküler fizyolojinin devamında fonksiyonları olan parakrin, otokrin ve intrakrin bir organdır. İntima tabakasında tek katlı hücrelerden oluşan önemli bir yapıdır. Endotel hücrelerinden pek çok faktör ve hormonun salınımı ile arteriyel tonüs ve

kardiovasküler hemostaz ayarlanmaktadır (2).

Endotel hücrelerinin başlıca önemli fonksiyonları:

1- Düz kas tonüsü: Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar düz kas hücrelerinin tonüsünü ayarlar.

2- Pıhtılaşmanın önlenmesi: Pıhtılaşma sisteminin çeşitli basamaklardaki denetimi endotelden salgılanan kolaylaştırıcı (Thrombomodulin, von Willebrand faktörü, tromboxan A2) ya da engelleyen (Doku plazminojen aktivatörü, Plazminojen aktivatör inhibitörü gibi) faktörlerle sağlanmaktadır.

3- Vazoaktif ajanların salınımı ve enzimatik aktivite: EDRF (Endothelium-derived relaxation factor), endotelin ve anjiyotensin-I gibi vazoaktif ajanların ve muhtemelen anjiyotensin-II'nin açığa çıkmasını sağlar.

4- İmmün sistem üzerinde etkisi: İnterleukin-1 salınımında rol oynar ve immünokompetan hücrelere antijen sağlar.

Endotelden salınan en güçlü ve önemli mediyatörlerden biri nitrik oksit (NO) dir. İlk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki (3), izole tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşemenin ancak damar sağlam endotel hücrelerinin varlığında gerçekleşebileceğini gösterdiler. Endotele bağlı bu gevşeme endotelden

Yazışma Adresi: Yard. Doç. Dr Mehdi Zoghi
EÜTF, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 35100, Bornova, İzmir
e-posta: mehdi_zoghi@hotmail.com

salınan gevşetici faktör (EDRF) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Endotel devamlılığı bozulduğunda ise asetilkoline bağlı vazodilatasyon yetersiz kalmaktadır. Daha sonraki yıllarda Palmer (4) ve ark. EDRF ve nitrik oksidin benzer farmakolojik yapıda olduklarını ileri sürerken EDRF'yi NO olarak tanımladılar.

Endotelden salınan NO bir amino asit olan L-arjinin'den sentezlenir. Nitrik oksit daha sonra damar düz kaslarına geçerek hücre içi "guanilat siklaz" enzimine bağlanır (NO-haem GC) ve bu enzimi aktive ederek "guanosine-monophosphate" (cGMP) yapımını artırır (Şekil-1). Sarkoplazmik retikulumda cGMP kalsiyum konsantrasyonu azaltılarak düz kasta gevşemeye neden olur. Normal şartlarda endotelden nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatatörler, endotelin ve "endothelium-derived hyperpolarizing factor" (EDHF) gibi vazokonstriktör maddeler salınmaktadır. Damar tonüsü bu faktörlerin ve sempatik sinir sisteminin dengesine bağlıdır (5).

Hemodinamik faktörlere bağlı endotel cevabı

Endotelden salınan maddeler dışında, damar içerisindeki akım hızı ve basıncı da düz kas tonüsünü etkilemektedir. Akım hızındaki artış (shear stress) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimini aktive eder ve endotel hücrelerinden nitrik oksit sentezini uyarır. Basınç artışı ve gerilme ise endotelden NO'nun açığa çıkmasını azaltır. Nitrik oksidin azalması veya kaybı öncelikle ateroskleroz için zemin hazırlamaktadır (2,5). Bu ilişkinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte üç teori ileri sürülmüştür:

1- Hücre membranındaki lipid içeriğinin değişimi: Hücre membranındaki bu değişikliğin sonucunda yeterli NO üretimine karşın nitrik oksidin düz kas hücrelerindeki etkisi sınırlıdır. Hiperlipidemi olgularında aşırı düşük dansiteli lipoprotein (LDL) üretimi ok-

side LDL oluşumunu artırarak endojen NOS enziminin yıkımına neden olmaktadır.

2- Katabolizmanın artması: Vücuttaki NO'nun yarılanma ömrü oksijene hemoglobin ve süperoksit ile reaksiyonuna bağlıdır. Süperoksit ile NO'nun reaksiyonu sonucu peroksinitrit (ONOO-) meydana gelmektedir. Peroksinitrit düşük konsantrasyonlarda NO benzeri (vazodilatasyon, trombosit agregasyonu ve damar duvarına lökosit adezyonunu azaltmak gibi) etkiler gösterirken yüksek konsantrasyonlarda toksik etki göstermektedir (5,6).

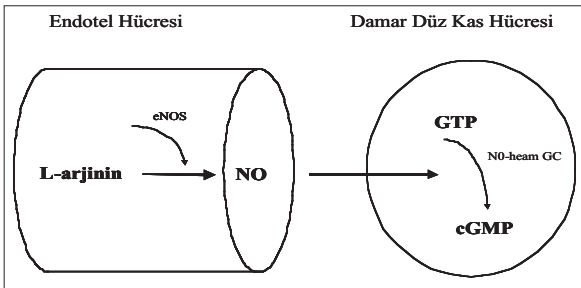
3- Biyo-yararlanımın azalması: Büyük ve küçük koroner arterlerin tonüsü plazmayla taşınan (epinefrin, vazopresin), trombositlerden salınan (serotonin, adenosin) veya damar adventisiasındaki sinir uçlarından açığa çıkan (norepinefrin) vazoaaktif ajanlar tarafından sağlanmaktadır. Bu faktörler ayrıca damar endoteli tarafından lokal olarak da salınabilmektedir. Endotel yüzeyinde nitrik oksidin biyo-yararlanımının azalması, gerek dolaşımdaki gerekse lokal vazokonstriktör faktörlerin daha baskın hale gelmesi sonucu endotel kökenli vazodilatasyon bozulmakta ve ateroskleroz için zemin hazırlanmaktadır (2,5).

Endotelden sentezlenen vazokonstriktif maddeler

Nitrik oksidin tanımlanmasından kısa bir süre sonra endotel hücre kültürlerinden vazokonstriktör maddeler elde edildi:

1- Endotelin: Bu faktörler arasında endotelin (ET) en güçlü vazokonstriktördür. Endotelinin üç izoformu arasında endotelden sadece endotelin-1 (ET-1) salınır ve diğerlerine göre en güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir. ET için iki reseptör (ETA ve ETB) tanımlanmıştır. ET ETA reseptörleri daha çok damar düz kaslarında bulunurken düz kas proliferasyonu ve vazokonstriksiyonu sağlar. Endotelin ETB reseptörleri ise endotel hücrelerinde bulunur ve endotele bağlı vazodilatasyonundan sorumludur (7,8).

2- Anjiyotensin I ve II: Anjiyotensin II, damar düz kasında pek çok hücrel ve hücreler arası olayları etkileyerek vazokonstriksiyona ve arter duvarında yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Endotel hücrelerinde iki tip anjiyotensin II reseptörü saptanmıştır. Anjiyotensin II'nin tip-1 reseptörü özellikle damar düz kas hücrelerinin kontraksiyonunda rol oynamaktadır. Anjiyotensin-II reseptör blokerleri eNOS aracılığıyla NO ve prostoglandinlerin salınımını arttırmaktadırlar. Anjiyotensin II tip-II reseptörleri ve anjiyotensin I'in



Şekil 1: Endotelden alınan nitrik oksidin damar düz kaslardaki etkisinin şematik resmi

metaboliti olan anjiyotensin (1-7)'nin aktivasyonu ise endotelial gevşemeyi sağlamaktadır.

3- Vazokonstriktör prostanoidler: Tromboksan A2, Prostaglandin H2: Endotel hücrelerinden prostoglandin H2 ve tromboksan A2'nin salınımı asetilkoline bağlı endotelial gevşemeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Ancak normal şartlarda araziidonik asidin siklooksijenaz yolunun önemli ürünleri olan prostasiklin ve NO, az miktarda üretilen söz konusu vazokonstriktör prostanoidler etkisini maskeleymektedir (9-11).

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Başlangıçta endotel fonksiyonları, koroner arter içine verilen vazoaaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonüs cevabı ile değerlendirilmekte idi. Arteriyel yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik (USG) cihazların gelişmesi ile birlikte endotel fonksiyonları non-invaziv olarak büyük yüzeysel arterler (örneğin: brakial arter) üzerinde incelenmeye başlandı. Brakial arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon (Flow-mediated dilatation=FMD) yüksek rezolüsyonlu USG yardımı ile tespit edilmektedir (12-15).

Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Esansiyel Hipertansiyonla Olan İlişkisi

Normal endoteliumda asetilkolin, vazodilatasyona neden olmaktadır. Endotel hasarında asetilkoline bağlı olan bu fizyolojik aktivite tersine dönüşmektedir. Başka bir deyişle endotel disfonksiyonunda vazodilatatör uyarı vazokonstriktör uyarıya dönüşmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu; ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetersizliği, hiperkolesterolemi ve diyabetes mellitus gibi klinik tablolarda görülmektedir (2,5,16,17).

Endotel fonksiyon bozukluğunda rol oynayan mekanizmalar

1- Nitrik oksit üretiminin azalması: Endotelden salınan NO arteriyel kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu etki düz kaslar üzerindeki gevşeme yetisine bağlıdır. Nitrik oksit salınımının azalması kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Hücre içi endotel uyarılarına göre NO üretimi için G proteinine bağlı iki farklı yol vardır. Endotelin

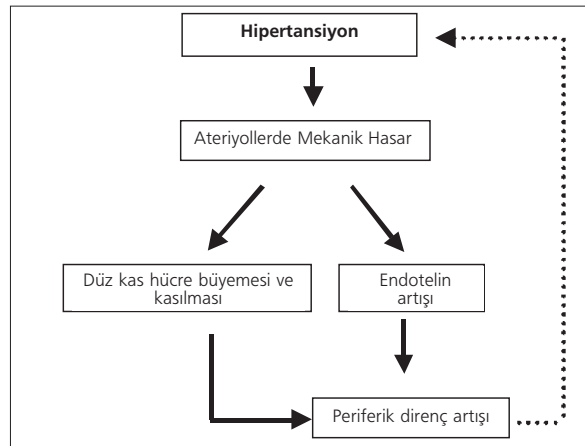
(endotelin B), norepinefrin (α_2) ve serotonin (5HT1B) endotel reseptörleri için Gi2 proteini ADP, bradikinin ve "shear stress" için Gq proteini yolu mevcuttur. Ancak her iki yol Ca^{2+} /Camodulin aracılığı ile NO sentezi aktive eder. Bu faktörlerin eksikliği NO üretimini etkileyerek endotel fonksiyonlarını bozmaktadır.

2- Vasküler düz kasların endotele bağlı vazodilatörlere karşı cevabının azalması: Normal bireylerde sol ön inen koroner artere asetilkolin infüzyonu ile kan akımı artarken sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansiflerde akım artışı görülmemektedir.

3- Vazokonstriktörlere hassasiyet ve endoteliuma bağlı vazokonstriktörlerin üretiminin artması: Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'e karşı artmış vazokonstriksiyon söz konusudur. Ayrıca hipoksi, glukoz, hiperkolesterolemi, kortizol ve anjiyotensin II endotelin salınımını arttırmaktadırlar.

4- "Shear stress" (kan akımının damarlara yaptığı mekanik kuvvet) sonucu endotel hasarı: "Shear stress" serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit ve endotelin salınımına ve daha az olarak da NO salınımına yol açmaktadır. Serbest oksijen radikalleri endotele bağlı vazokonstriksiyonuna olan etkisi yanısıra damar düz kas hücrelerinde sitozolik kalsiyum metabolizmasını da kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda kontraktil elementlerin kalsiyuma olan duyarlılıkları artmaktadır.

Özet olarak hipertansiyonda; endotel hasarı sonucu ortaya çıkan mediyatörlere bağlı olarak periferik damar tonüsü artmaktadır (Şekil-2). Ancak hipertansif olgularda endotel fonksiyon bozukluğu ile damar kas tonüsünün bozulmasında hangi mediyatörün daha önemli role sahip olduğu henüz kesin olarak belli



Şekil 2: Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu arasındaki kısır döngü

değildir. Antihipertansif ilaçlarla endotel fonksiyonlarının düzelmesi endotel fonksiyon bozukluğunun yüksek kan basıncı sonucu olduğunu düşündürmektedir. Ancak endotel fonksiyon bozukluğunda periferik damar direncinin ve dolayısıyla kan basıncının artması bu kısır döngüdeki hipertansiyonun nedensel rolünü sorgulamaktadır. Önceki çalışmalar endotel fonksiyon bozukluğunun hipertansiyon sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir (1,2,11,18).

Endotel fonksiyon bozukluğu ve koroner arter hastalığının diğer risk faktörleri

Ateroskleroz ve Hiperlipidemi

Endotele bağlı gevşeme ateroskleroz ve hiperkolesterolemi varlığında bozulmaktadır. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinlerin artışı doğrudan endotele bağlı gevşemeyi etkiler. Bu olayda pek çok mekanizma rol oynamaktadır: Endotelial uyarı değişikliği ve G proteinlerine bağlı NO yapımının engellenmesi, serbest oksijen radikalleri yapımının artması, L-arginin etkinliğinin azalması, NO yıkımında artış ve endotelin yapımının artması bunlardan birkaçıdır. Artmış damar endotelin en önemli uyarıcısı düşük dansiteli lipoproteinlerdir. Ayrıca koroner arterlerde endotel fonksiyonları yaşın artmasıyla bozulmaktadır (5,11).

Sigara: Sigara kullanımı endotelin yapısal ve biyokimyasal işlevlerini bozmaktadır. Nikotine bağlı olarak koroner arter endotel hücrelerinin genetik yapısı değişmektedir. Sigaranın içimi sonucu açığa çıkan serbest radikaller endotelin fonksiyonlarını bozmaktadır (5,11,19).

Diyabetes Mellitus:

Diyabetin her iki formunda plazma endotelin seviyeleri artmakta ve endotel fonksiyonları bozukluğu görülmektedir (5).

Kalp yetersizliği:

Kronik kalp yetersizliğinde endotele bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon dengesi bozulmaktadır. Genel kanı; kalp yetersizliğindeki hemodinamik değişiklikler endotelin ve anjiyotensin II'nin artışına bağlı oluşudur. Endotele bağlı kalp yetersizliğinde NO yapımı azalmakta ve damar direnci artmaktadır (5).

Endotel fonksiyon bozukluğunda ateroskleroz ile hipertansiyon arasındaki ilişki

Hipertansiyonda media hücrelerinin infiltrasyonu, matriks hücrelerin büyümesi ve subendotelial taba-

ka kalınlaşması ile birlikte intima yüzeyi bozulmaktadır. Bu yapısal morfolojik değişiklikler ve yukarıda belirtilen diğer olumsuz faktörlerle birlikte ateroskleroz oluşması için zemin hazırlanır. Ancak nitrik oksidin azalmasına bağlı endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik sürecin anjiyografik olarak gösterilebilmesinden çok daha önce başlamıştır (1,2,16,18).

Bilindiği gibi hipertansiyonun şiddeti ve süresine bağlı olarak ciddi organ hasarları ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla organ hasarlarına bağlı olarak mortalite ve morbidite oranı artmaktadır (18,20). Endotel fonksiyon bozukluğunun yüksek kan basıncı sonucu ortaya çıkması, hipertansiyonun süresiyle ve uç organ hasarı ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişkinin olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Henüz organ hasarıyla endotel fonksiyon bozukluğunun derecesi arasındaki bağlantı tam olarak bilinmemektedir. Hipertansiyon ile birlikte koroner arter hastalığının diğer risk faktörlerinin bir arada bulunması endotel fonksiyonlarını daha çok bozmaktadır. Bunun nedeni nitrik oksidin azalmasının yanı sıra yıkımının da hızlanmasıdır (5,21). Kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmanın sonucunda hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofi olan olgularda endotel fonksiyon bozukluğunun daha belirgin olduğunu saptadık. Verilerimize göre sol ventrikül hipertrofisinin bozulmuş endotel fonksiyonları üzerinde negatif bir etkisi olmaktadır (22).

Hipertansiyonda İlaç Tedavisinin Endotel Fonksiyon Bozukluğu Üzerindeki Etkisi

Hipertansiyon tedavisindeki temel amaç, arteriyel tansiyonu düşürmekle birlikte hedef organ hasarını engellemek ve dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaktır (18,23). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ilaç tedavisinin endotel fonksiyonlarını tamamen düzeltip düzeltmediği halen tartışılmaktadır. Endotele bağımlı vazodilatasyonun varlığı ve derecesi en çok nitrik oksit salınımı ile ilgilidir. Nitrik oksit yapımının engellenmesi akıma bağlı dilatasyonu azaltmakta iken stimülasyonu ise dilatasyonda belirgin bir artışa neden olmaktadır (5,24,25). Hipertansiyon tedavisinde tercih edilecek ilacın endotel fonksiyonları üzerinde olumlu bir etkisi olabilmesi için NO metabolizması üzerinde de etkili olması gerekmektedir. Nitrogliserin ve sodyum nitroprusid bu gruptaki ilaçlardandır (26). Ancak halen uzun etkili NO agonistleri mevcut değildir. Ayrıca kullandığımız antihipertansifler, endotelin asetilkoline bağlı bozulmuş cevabından ziyade NO üretiminde inhibitor görevi olan N-monomethyl-L-arginine üzerinde etki ya-

parak endotel fonksiyonunu düzeltmektedirler (27). Carvedilol ve Metoprolol ile karşılaştırmalı bir çalışmada Carvedilol'nun endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltirken aynı etkiyi Metoprolol'nun sağlayamadığı bildirilmiştir (28). Bir beta adrenoreseptör antagonisti olan Nipradilol ile yapılan başka bir çalışmada ise NO salınımının sağlandığı ve dolayısıyla aterosklerotik plakta kolesterol birikiminin engellendiği bildirilmektedir (29). Schiffrin ve ark. (30) ise anjiyotensin-II reseptör blokerleri olan Losartan'nın endotel fonksiyonlarını düzeltmede beta-blokerlerden daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACE-i) de endotel fonksiyonları üzerinde olumlu rolleri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörler endotele bağlı gevşemeyi anjiyotensin II ve bradikinin etkileyerek sağlamaktadır. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri bir anjiyotensin II'nin vazokonstriktif etkisini bloke ederken angiotensin I'in endopeptidaz metaboliti olan anjiyotensin (1-7)'nin düzeyini arttırarak bradikininin etkisini güçlendirir. Anjiyotensin konverting enzim inhibisyonu ayrıca kanda bradikinin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bradikinin artışı endotelial B2-kinin reseptörlerini aktive ederek NO salınımını arttırır (9-11,31-34). Halcox ve ark. ise ETA reseptör antagonistlerin de endotel fonksiyon bozukluğunda etkili olduğu göstermişlerdir (35). Kalsiyum antagonistleri arasında özellikle "dihidropriidin" grubunun endotel kökenli gevşemeyi düzeltilebileceği gösterilmiştir (32). Az sayıdaki genetik çalışmalar damar duvarına eNOS izoform genlerinin direkt naklinin vazomotor fonksiyonları düzelttiğini ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. İlaç kullanımı dışında düzenli egzersizin endotelial nitrik oksit sentezini arttırarak akıma bağlı vazodilatasyon üzerinde olumlu koruyucu etkisinin olduğu bildirilmektedir (36,37).

Sonuç olarak; yüksek kan basıncı endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Mevcut antihipertansif ilaçların nitrik oksit metabolizması üzerindeki olumlu etkileri uzun bir tedavi sürecini gerektirmektedir. Gelecekte genetik çalışmaların hız kazanmasıyla nitrik oksit salınımını arttıran gen tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesinde daha etkin bir tedavi yöntemi olacaktır.

Kaynaklar

- Alexander RW, Hennigar RA, Griendling KK. Hypertension: Mechanisms and therapy. In: Braunwald E, Holtenberg N editors. Atlas of Heart Diseases. Philadelphia: Current Medicine Inc.; 1995. chapter 4.
- Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. New York: Authors' Publishing House; 1992. p.211-38.
- Furchgott R F, Zawadzki JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-6.
- Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart 2001; 85: 342-50.
- Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabenlik TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 1998; 97:108-12.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-5.
- Barton M, Kiowski W. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep. 2001; 3: 322-30.
- Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. Hypertension 2000; 35: 501-6.
- 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: 634-8.
- Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: from physiology to therapy. J Moll Cell Cardiol 1999; 31: 61-74.
- Deng YB, Wang XF, Le GR, Zhang QP, Li CL, Zhang YG. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. Clin Cardiol 1999; 22: 705-10.
- Hardie KL, Kinlay S, Hardy DB, Wlodarczyk J, Silberber JS, Fletcher PJ. Reproducibility of brachial ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. Aust N Z J Med 1997; 27: 649-52.
- Jensen-Urstad K, Rosfors S. A methodological study of arterial wall function using ultrasound technique. Clin Physiol 1997; 17: 557-67.
- Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. Heart 1997; 78: 22-7.
- Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, editor. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2001.p.523.
- McFarlane R, McCredie RJ, Bonney MA, et al. Angi-

- otensin converting enzyme inhibition and arterial endothelial function in adults with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 62-6.
18. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1998. p.74-246.
 19. Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001; 154: 277-83.
 20. Masserli F H. *The ABCs of Antihypertensive Therapy*. New York: Authors' Publishing House; 1994. p.37-45.
 21. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, et al. Ouchi Y Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 2000; 23: 233-8.
 22. Zoghi M, Ercan E, Gürgün C, et al. The effect of left ventricular hypertrophy on flow-mediated dilatation on the brachial artery. 7th World Congress on Heart Failure, Canada, 2000 (Abstr.).
 23. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
 24. Joannides R, Haefli W, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
 25. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-50.
 26. Panza JA, Quyyum AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1145-51.
 27. Lynos D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial N-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1047-52.
 28. Intengan HD, Schiffrin EL. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 763-8.
 29. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Muto E, Iguchi A. The beta adrenoreceptor antagonist, nipradilol, preserves the endothelial nitric oxide response in atherosclerotic vessels of rabbit. *Life Sci* 1997; 61: 1379-87.
 30. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-9.
 31. Iakovlev VM, Semenkin AA, Iudin SM, et al. Effect of enalapril maleate on vascular endothelial function and platelet-endothelial interactions in patients with essential hypertension. *Ter Arkh* 2000;72:40-4.
 32. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265-84.
 33. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-6.
 34. 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: 284-91.
 35. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, Quyyumi AA. Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ET(A) receptor blockade. *Circ Res* 2001; 89: 969-76.
 36. Jennings GL, Chin-Dusting JP, Kingwell BA, et al. Modulation of vascular function by diet and exercise. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 727-37.
 37. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1379-85.