



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Papel de la inflamación y la adhesión leucocitaria en la fisiopatología del daño orgánico en la hipertensión arterial

Alberto Francisco Rubio-Guerra, David Castro-Serna, Leticia Rodríguez-López, Germán Vargas-Ayala, José Juan Lozano-Nuevo

Unidad Clínico-metabólica. Hospital General de Ticomán. Secretaría de Salud GDF, México  
Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, A. C.

Recibido: Mayo 2010. Aceptado: Julio 2010

### PALABRAS CLAVE

Disfunción endotelial;  
Inflamación; Estrés oxidativo; Hipertensión arterial; Angiotensina II; Moléculas de adhesión; México.

### Resumen

La hipertensión arterial aumenta el estrés oxidativo, el cual a su vez impide una adecuada función endotelial. La disfunción endotelial es común en los pacientes hipertensos; se asocia con inflamación, incremento de algunos mediadores de la inflamación y daño a órgano blanco.

En presencia de disfunción endotelial, se expresan en el endotelio vascular moléculas de adhesión, las cuales facilitan el rodamiento de los leucocitos (especialmente monocitos) sobre la pared arterial, así como su paso al espacio subendotelial. Estas moléculas se han asociado con algunas complicaciones de la hipertensión arterial.

Se ha identificado un posible nexo entre inflamación e hipertensión arterial, y recientemente se ha destacado el papel de la inflamación en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad, en este escrito revisaremos los mecanismos que contribuyen a ese nexo, así como el papel de la inflamación en el desarrollo de complicaciones en el paciente hipertenso.

### KEY WORDS

Endothelial dysfunction;  
Inflammation; Oxidative stress; Hypertension;  
Angiotensin II; Adhesion molecules; Mexico.

### Role of inflammation and leukocyte adhesion in the pathophysiology of organic damage in arterial hypertension

### Abstract

Hypertension increases oxidative stress which impairs endothelial function. Endothelial dysfunction is a common feature among hypertensive patients and is associated with inflammation, increased levels of some mediators of the inflammatory process and end organ damage.

*Correspondencia:* : Alberto Francisco Rubio Guerra. Motozintla N° 30, Colonia Letrán Valle. México, D.F. C.P. 03600 Teléfono y fax (52 555) 5539 3584. *Correo electrónico:* clinhta@hotmail.com

In the presence of endothelial dysfunction, adhesion molecules are expressed on the arterial endothelium, and mediate the rolling of white cells on the surface of endothelial cells, they are involved in the attachment of leukocytes to the vascular wall and penetration into the intima. Adhesion molecules have been implicated in some complications in hypertensive patients.

A possible link between inflammation and hypertension has been identified in several studies. In this paper we are going to review the mechanisms that may contribute to that link, and the role of inflammation in the development of complications in hypertensive patients.

## Introducción

La inflamación juega un papel importante en los mecanismos que llevan a la aterosclerosis, entidad que se considera un proceso inflamatorio crónico, de hecho, varios marcadores de inflamación han mostrado tener valor predictivo para riesgo cardiovascular,<sup>1</sup> como la inflamación y la hipertensión comparten vías fisiopatológicas comunes, en este artículo revisaremos la evidencia disponible sobre la coexistencia de inflamación e hipertensión arterial.

## Disfunción endotelial e inflamación

El endotelio se encarga de mantener la integridad del sistema vascular, controla la contracción y relajación vascular, la adhesión plaquetaria y ejerce un efecto antitrombótico, el mecanismo fundamental para estas actividades es mediante la producción y actividad del óxido nítrico. La disfunción endotelial se presenta cuando la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) disminuye, lo que lleva a un estado vasoconstrictor, proliferativo, proinflamatorio y procoagulante, esta condición facilita el daño vascular, la hipertensión y la aterosclerosis.<sup>1</sup>

El aumento, por diversos mecanismos, de la concentración de radicales libres de oxígeno en el citoplasma de la célula endotelial, -lo que se denomina estrés oxidativo-, provoca que el sitio activo de la sintasa de óxido nítrico (eNOS), enzima encargada de sintetizar al mediador, se desacople de la oxidación de la L-arginina, precursor del ON, ello resulta tanto en la disminución de la síntesis de ON, como en que el oxígeno molecular sea reducido a superóxido, de esta forma el aumento del estrés oxidativo disminuye la producción endotelial de óxido nítrico y favorece su inactivación, lo que resulta en disfunción endotelial en estos pacientes.<sup>2</sup>

En las células endoteliales el superóxido también puede formarse por actividad de la enzima oxidasa de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), diversos estímulos, como la angiotensina II (All), trombina, la hiperglucemia y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad favorecen la activación sostenida de esta enzima (de esta forma angiotensina II promueve el aumento del estrés oxidativo y la disfunción endotelial).

A su vez, el estrés de rozamiento laminar reduce la actividad de la NADPH, mientras que el estrés oscilatorio provoca un aumento sostenido en la actividad de la enzima.<sup>3</sup>

El aumento del estrés oxidativo, con la consecuente reducción de la biodisponibilidad endotelial de óxido nítrico tiene varias repercusiones, una de las más importantes es la activación del factor nuclear kappa-B (NFKB), un elemento muy importante en la regulación de genes involucrados en el control de procesos que llevan a inflamación, génesis de daño vascular y aterosclerosis.<sup>4</sup>

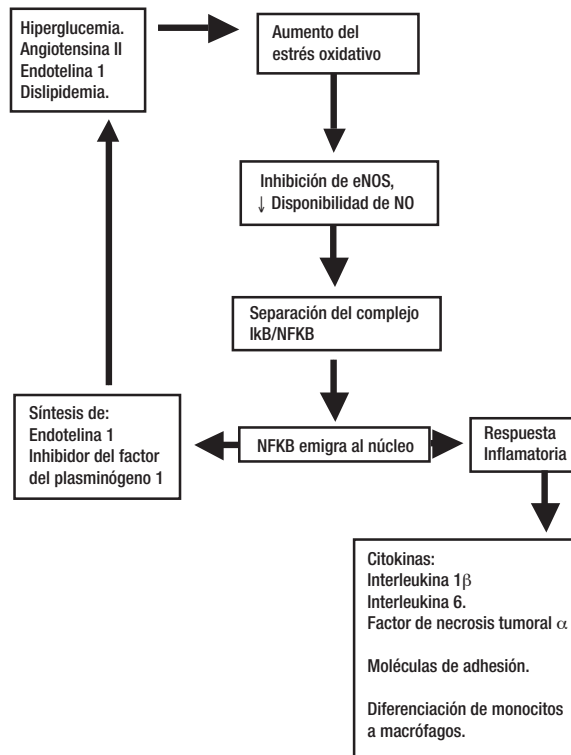
NFKB es en realidad una familia de cinco miembros, los cuales suelen formar complejos tanto de homodímeros como de heterodímeros. En condiciones de reposo se mantienen inactivos por encontrarse unidos a su inhibidor (IκB); esta unión mantiene al NFKB secuestrado en el citoplasma.<sup>5</sup> Un mediador necesario para mantener estable la unión del NFKB con IκB es el ON, por lo que el aumento del estrés oxidativo al reducir la biodisponibilidad del radical, favorece la separación de IκB dejando libre NFKB y permitiéndole emigrar al núcleo para activar sus genes blanco (Figura 1). De esta forma el aumento del estrés oxidativo liga a la disfunción endotelial con inflamación y desarrollo de aterosclerosis.<sup>4,6</sup>

Otros estímulos para activar el NFKB, son el factor de necrosis tumoral e interleukina 1; ambos activan a la IκB kinasa, quien fosforila al IκB, separándolo del NFKB. Los genes que activa NFKB se muestran en la Tabla 1.<sup>5-7</sup>

NFKB también regula la liberación del factor estimulante de colonias de macrófagos que favorece la diferenciación de monocitos a macrófagos, aunque su papel en la transformación de estos a células espumosas se desconoce. NFKB también regula varias de las proteínas que median en el proceso aterogénico, como el angiotensinógeno, interleukina 6, y la proteína quimioatracante de macrófagos-1.<sup>7</sup>

En condiciones normales, los leucocitos no pueden adherirse a la pared vascular, pero en respuesta a un microorganismo patógeno, las células endoteliales presentan en su superficie luminal moléculas de adhesión, e-selectina, que permite que los leucocitos se adhieran y rueden sobre la pared vascular. La presentación de otras moléculas de adhesión tanto en las células endoteliales como en los leucocitos, continua el proceso

Figura 1. Activación de NFκB



inflamatorio; así, ICAM-1 participa fundamentalmente en la captura de los leucocitos a nivel endotelial, pero actuando localmente, lo que hace a los leucocitos mantenerse adheridos donde se desarrolla el proceso inflamatorio, pero no en el resto del endotelio, y VCAM-1 permite el paso de estas células de la pared vascular a los tejidos.<sup>8</sup> Esto sucede normalmente a nivel venular y el resultado es una respuesta inflamatoria que elimina al patógeno o el tejido necrosado. En condiciones normales, el endotelio arterial no expresa moléculas de adhesión; sin embargo, en presencia de disfunción endotelial este proceso ocurre a nivel arterial por expresión patológica de moléculas de adhesión,<sup>9</sup> el proceso deriva hacia la lesión arterial pues permite la acumulación de macrófagos en el espacio subendotelial de la arteria, quienes al fagocitar lipoproteínas de baja densidad se convierten en células espumosas, las cuales se acumulan en la pared arterial, ocasionando el crecimiento y desarrollo de la placa de ateroma. El factor estimulante de colonias de macrófagos atrae más de estos leucocitos al sitio de lesión, estos además de fagocitar LDL, liberan citoquinas -que atraen más macrófagos-, y proteasas al medio, lo que ocasiona inflamación y daño tisular a ese nivel.<sup>8,10</sup>

En cuanto a la expresión de estas moléculas de adhesión, es importante señalar que ICAM-1 lo hace en forma constitutiva, y en condiciones normales, lo hace en valores muy bajos, mientras que VCAM-1 y e-selectina son inducibles, por esa razón, cuando el endotelio se activa,

Tabla 1. Genes blanco del factor nuclear KB relacionados con inflamación y aterogénesis.

Citoquinas	Factores de transcripción	Otros
FNTα	VCAM-1	Angiotensinógeno
Interleukina 1β	ICAM-1	Activador del inhibidor del plasminógeno -1
Interleukina 6	CD40	Proteína C Reactiva.
Interleukina 8	Receptor de Interleukina 1	Factor de Crecimiento vascular endotelial (VEGF)
Interleukina 10	Receptor de Interleukina 6	
Interleukina 12	E-Selectina	
Interleukina 18	P-Selectina	
Resistina		
Linfotoxina		
Factor de crecimiento globular β-1		
Interferón γ		

Modificado de: Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest* 2006;116:1793-1801.

la expresión de dichas moléculas se incrementa en forma importante en la superficie endotelial.<sup>11</sup>

La inflamación también es causa de disfunción endotelial; diversos estudios han mostrado que la infusión de factor de necrosis tumoral α (FNTα) en ratas, y de FNTα e interleukina 1 en humanos sanos, reducen la vasodilatación dependiente de endotelio, en ambos casos la disfunción persistió después de suspender la infusión. También se ha visto que la proteína C reactiva (PCR) reduce la producción de ON y estimula la liberación de endotelina-1, agente vasoconstrictor que favorece la disfunción endotelial.<sup>12</sup>

Así pues, al estar la disfunción endotelial asociada con la hipertensión y la inflamación, se puede pensar que la hipertensión cursa con un componente inflamatorio que quizá participe en el daño orgánico generado por la inflamación, lo que analizaremos a continuación.

## Inflamación e hipertensión

Varias vías fisiopatológicas además de generar disfunción endotelial unen inflamación e hipertensión, varios agentes vasoconstrictores como Angiotensina II y endotelina 1, generan disfunción endotelial e inflamación, y participan así en la génesis tanto de la hipertensión arterial, como del proceso inflamatorio.<sup>13</sup>

Los niveles de varios marcadores de la inflamación se encuentra aumentados en la hipertensión arterial, tal es el caso de interleukina 1B y 6, PCR, -en los tres casos los niveles de dichos mediadores correlacionaron con el grado de hipertensión-,<sup>12</sup> también los valores de ICAM-1,<sup>14</sup> los

del FNT $\alpha$ ,<sup>1</sup> así como los de las fracciones C3 y C4 del complemento<sup>15</sup> se incrementan en la hipertensión arterial, los niveles de C3 tienen un valor predictivo al correlacionar con valores futuros de cifras de presión sistólica y del pulso.

Por lo anterior, varios autores catalogan a la hipertensión arterial como una enfermedad inflamatoria y consideran que la hipertensión arterial se debe, al menos en parte, a inflamación de la pared arterial.<sup>1</sup>

También se han generado líneas de investigación para establecer el papel de la inflamación en las complicaciones de la hipertensión, así como el desarrollo de tratamientos que limiten el proceso inflamatorio, como veremos a continuación.

### Inflamación y complicaciones de la hipertensión arterial

**Complicaciones Cardiovasculares:** La hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, en la génesis de esta complicación intervienen varios factores, empezando por el incremento de las cifras de presión arterial.<sup>16</sup> Como se comentó en la primera sección de este escrito, la aterosclerosis tiene un fuerte componente inflamatorio, y la hipertensión participa en la creación de ese entorno inflamatorio, la participación de la inflamación en el desarrollo de la placa de ateroma está bien estudiado,<sup>11</sup> se sabe que animales modificados genéticamente para no expresar mediadores de inflamación no desarrollan aterosclerosis,<sup>17</sup> y que diversos componentes de la inflamación predicen la presencia de aterosclerosis en humanos.<sup>17-19</sup> Nuestro grupo encontró que los niveles circulantes de ICAM-1 correlacionan con el grosor íntima media de la carótida común en pacientes hipertensos diabéticos.<sup>17</sup> Así mismo, los niveles séricos de PCR correlacionan con la mortalidad cardiovascular.<sup>19</sup>

Existen varios estudios que muestran relación entre inflamación sistémica (definida como niveles altos de PCR) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en pacientes con hipertensión,<sup>20</sup> así como en población general,<sup>21</sup> ello a pesar de la coexistencia de otros factores de riesgo, por ello se ha postulado que la HVI sea una complicación inflamatoria de la hipertensión.<sup>21</sup> También existe correlación entre marcadores de inflamación y remodelación cardíaca, la cual se presenta en forma proporcional al grado de disfunción endotelial.<sup>22</sup>

El aumento del estrés oxidativo -con la producción de superóxido- mediado por AII se acompaña de aumento en la expresión de moléculas de adhesión, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) e infiltración de la pared arterial por macrófagos, hipertrofia y remodelación vascular en forma independiente a su efecto sobre la presión arterial.<sup>23</sup>

**Complicaciones renales:** En un estudio realizado por los autores, los niveles de VCAM-1 correlacionaron con el grado de albuminuria en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, hay varios estudios que muestran un componente inflamatorio en el desarrollo de esta complicación.<sup>8</sup>

### Inflamación y prehipertensión

Se define a la prehipertensión como cifras de presión sistólica entre 120 y 139 mm Hg, o cifras de presión diastólica entre 80 y 89 mm Hg, esta entidad también cursa con disfunción endotelial, lo que favorece el desarrollo de daño vascular, incremento del estrés oxidativo, inflamación y aterosclerosis.<sup>24</sup> De hecho, varios estudios han demostrado que los sujetos que cursan con prehipertensión tienen un riesgo aumentado para padecer infarto agudo del miocardio y enfermedad coronaria.<sup>25</sup>

Se ha encontrado que los pacientes con prehipertensión presentan niveles de PCR superiores a los que presenta la población normotensa,<sup>24</sup> en un estudio realizado por los autores, aún no publicado pero presentado en el 29 Congreso mundial de Medicina Interna en Buenos Aires en 2008, encontramos en los pacientes con prehipertensión valores de moléculas de adhesión mayores que en la población normotensa.

Lo anterior sugiere que el incremento de la presión arterial refleja un aumento continuo y paralelo del proceso de disfunción endotelial y daño vascular que lo acompaña, y que progresa de normotensión a prehipertensión y a hipertensión con un aumento de la inflamación crónica que lo sigue.

### Inflamación e hipertensión de bata blanca

El fenómeno de la «bata blanca» lo provocamos los médicos al realizar la medición de la presión arterial y obtener cifras de presión arterial mayores a las que maneja el sujeto en forma ambulatoria o a los que registra la enfermera, lo que podría conducirnos a un diagnóstico equivocado de hipertensión, ocurre en aproximadamente un 25% a 30% de la población, su papel patogénico permanece en discusión.<sup>26</sup>

Un estudio en 36 sujetos con hipertensión de bata blanca reportó que en ello los niveles de PCR son mayores ( $p < 0.001$ ) que en población normotensa, aunque menores ( $p < 0.014$ ), que en pacientes hipertensos.<sup>27</sup>

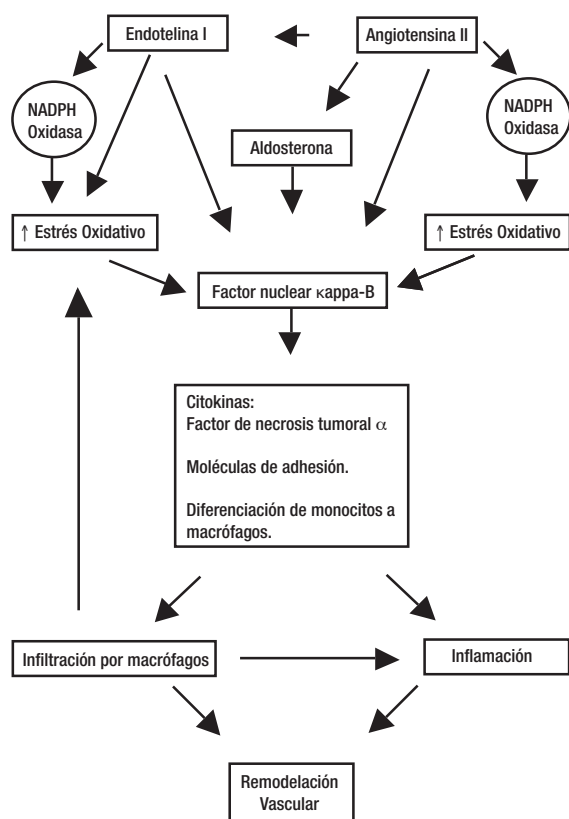
### Tratamiento antihipertensivo e inflamación

Debido a que la inflamación crónica que acompaña a la hipertensión se debe fundamentalmente al aumento en el estrés oxidativo y a la disfunción endotelial que este genera, se ha evaluado si los fármacos que corrigen ambas entidades tienen efecto antiinflamatorio a nivel vascular.<sup>23</sup>

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), además de su papel en la fisiopatología de la hipertensión, tiene una potente acción proinflamatoria,<sup>23</sup> ya se comentó previamente su efecto sobre NADPH y de allí su papel promotor de disfunción endotelial e inflamación, por tal motivo se ha evaluado el efecto de los agentes que bloquean al SRAA sobre el proceso inflamatorio.

Tanto los antagonistas de receptores de angiotensina [ARA]<sup>28</sup> como los inhibidores de enzima convertidora

Figura 2. Inflamación y daño vascular mediado por angiotensina.



de angiotensina [IECA]<sup>29</sup> reducen los niveles de PCR. Así mismo, los IECA, pero no los ARA, han demostrado que reducen los niveles circulantes de moléculas de adhesión.<sup>23,30</sup>

El uso de espironolactona se acompaña de reducción de los niveles de MCP-1, interleukina 6 y activador del inhibidor del plasminógeno -1, pero no tiene efecto sobre los niveles de PCR, lo que sugiere que algunos de los efectos proinflamatorios de A II están mediados por aldosterona (Figura 2).<sup>31</sup>

El aliskiren, un inhibidor directo de renina, también ha demostrado que disminuye los niveles de moléculas de adhesión y MCP-1 en conejos, la combinación con valsartán redujo aún más dichos niveles al comparar con ambas monoterapias.<sup>32</sup>

Por otra parte, los antagonistas del calcio (AC), que también reducen el estrés oxidativo, han mostrado disminuir tanto los niveles circulantes de moléculas de adhesión,<sup>33,34</sup> como los de proteína C reactiva.<sup>34</sup>

Como se puede ver, las familias de antihipertensivos comentadas muestran efectos antiinflamatorios, los que pueden aprovecharse en el manejo de los pacientes, y que son independientes de sus acciones antihipertensivas.

Nuestro grupo encontró que la combinación de un IECA con un AC fue más eficaz que la monoterapia con IECA para disminuir los niveles de moléculas de adhesión en pacientes hipertensos diabéticos,<sup>35</sup> en el mismo estudio encontramos

que la combinación produjo mayor reducción de la albuminuria que la monoterapia. La combinación IECA con AC también fue más eficaz que ambas monoterapias para reducir los niveles de FNTα e interleukina 6.<sup>36</sup>

No se ha reportado efecto de otras familias de antihipertensivos sobre marcadores de inflamación en pacientes hipertensos.

## Conclusiones

La hipertensión arterial cursa con un proceso inflamatorio crónico el cual se acompaña de remodelación de la pared vascular, ese proceso inflamatorio es parte de las vías fisiopatológicas que condicionan el aumento de las cifras de presión arterial y participa en el daño orgánico de estos pacientes, incluido el desarrollo de la placa de ateroma.

La disfunción endotelial, común en los pacientes hipertensos, es consecuencia del aumento del estrés oxidativo, y es causa en buena medida, del inicio y mantenimiento de la inflamación crónica que acompaña a la hipertensión.

El efecto proinflamatorio generado por la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona también mantiene este proceso inflamatorio, además de contribuir al daño vascular y al crecimiento de la placa de ateroma, este sistema también participa en la fisiopatología de la hipertensión arterial.

El tratamiento antihipertensivo con inhibidores del sistema renina angiotensina y con AC reducen el proceso inflamatorio, hay evidencia de que la combinación de estos fármacos es mejor que cada uno de ellos por separado, para reducir el proceso inflamatorio que acompaña a la hipertensión y, quizá también para reducir el daño orgánico que genera.

## Referencias

- Ghanem FA, Movahed A. Inflammation in high blood pressure: a clinical perspective. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:113-119.
- Bauersachs J, Widder JD. Tetrahydrobiopterin, endothelial nitric oxide synthase, and mitochondrial function in the heart. *Hypertension* 2009;53:907-908.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative Stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
- Valen G, Yan Z, Hanson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:307-314.
- De Winter MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappa-B signaling in atherogenesis. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2005;25:904-914.
- Kim J, Montagnani M, Kon K, Quon MJ. Reciprocal relations between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation* 2006;113:1888-1904.
- Shoelson S, Lee J, Goldfine A. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-1801.
- Rubio AF, Vargas H, Lozano JJ, Escalante BA. Correlation between circulating adhesion molecules levels and albuminuria in type 2 diabetic hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:106-109.
- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part I. *N Engl J Med* 1996;334:1526-1529.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.

11. Galen FX. Cell adhesion molecules in hypertension: endothelial markers of vascular injury and predictors of target organ damage? *J Hypertens* 2002;20:813-816.
12. Cachofeiro V. Sanz-Rosa D. de las Heras N. Cediel E. Miana M. Lahera V. Inflamación, disfunción endotelial en hipertensión arterial. *Hipertensión* 2004;21:347-354.
13. Rubio AF. Fisiopatología. En Rubio AF. *Hipertensión Arterial, El Manual Moderno* 2005. México. 9-24.
14. Rubio AF. Vargas H. Medina R. Escalante BA. Niveles de moléculas de adhesión solubles en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos. *Gac Med Mex* 2008;144:11-14.
15. Engström G. Hedblad B. Berglund G. Janzon L. Lindgärde F. Plasma levels of complement C3 is associated with development of hypertension: a longitudinal cohort study. *J Hum Hypertens* 2007; 21:276-282.
16. Rubio AF. Hipertensión y aterosclerosis. En Rubio AF. *Hipertensión Arterial, El Manual Moderno* 2005. México. 25-30.
17. Rubio AF. Vargas H. Maceda A. Vargas G. Rodríguez L. Escalante BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin and Experiment Hypertens* 2010;32:308-310
18. Tzoulaki I. Murray GD. Lee AJ. Rumley A. Lowe GD. Fowkes GR. C-reactive protein, interleukin-6 and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2005;112:976-983.
19. Libby P. Ridker PM. Inflammation and Atherosclerosis: Role of C-Reactive Protein in Risk Assessment *Am J Med*. 2004;116(6A):9S-16S.
20. Salles GF. Fiszman R. Cardoso CL. Muxteldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension* 2007;50:723-728.
21. Mehta SK. Ramee E. Khera A. Murphy SA. Canham RM. Peshock RM. de Lemos JA. Drazner MH. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension* 2007;49:1385-1391.
22. De la Sierra A. Larrouse M. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2010;24:373-379.
23. Savoia C. Schiffrin EL. Reduction of C-reactive protein and the use of antihypertensives. *Vasc health and Risk Manag* 2007;3:975-983.
24. King DE. Egan BM. Mainous AG. Geesey ME. Elevation of c-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens* 2004;6:562-568.
25. Qureshi AI. Suri FK. Kirmani JF. Divani AA. Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005;36:1859-1863.
26. Rubio-Guerra AF. Rodríguez-López L. Vargas-Ayala G. Narváez-Rivera JL. Lozano Nuevo JJ. Prevalencia de la hipertensión de bata blanca en población geriátrica con diagnóstico de hipertensión sistólica aislada. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1116-1118.
27. Ozdogan m. Bozcik H. Coban E. Low grade inflammation in white coat hypertension. *Med Sci Monit* 2007;13:CR570-573.
28. Fliser D. Buchholz K. Haller H. Antiinflammatory Effects of Angiotensin II Subtype 1 Receptor Blockade in Hypertensive Patients With Microinflammation. *Circulation*. 2004;110:1103-1107.
29. Van der Harst P. Asselbergs FW. Hillege HL. Voors AA. van Veldhuisen DJ. van Gilst WH. Effect of Fosinopril Treatment on Serum C-Reactive Protein Levels in Patients With Microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2008;102:223-225.
30. Gasic S. Wagner O. Fasching P. Ludwig C. Veitl M. Kapiotis S. Jilma B. Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in borderline hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 1999;12:217-222.
31. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension* 2008;51:161-167.
32. Imanishi T. Tsujioka H. Ikejima H. Kuroi A. Takarada Sh. Kitabata H. Tanimoto T. Muragaki Y. Mochizuki S. Goto M. Yoshida K. Akasaka T. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension*. 2008;52:563-572.
33. Park JK. Fiebeler A. Muller DN. Y cols. Lacidipine inhibits adhesion molecule and oxidase expression independent of blood pressure reduction in angiotensin-induced vascular injury. *Hypertension* 2002;39:680-689.
34. Rosei EA. Morelli P. Rizzoni D. Effects of nifedipine GITS 20 mg or enalapril 20 mg on blood pressure and inflammatory markers in patients with mild-moderate hypertension. *Blood Pressure*. 2005;14:S14-S22.
35. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H. Vargas-Ayala G. Rodríguez-Lopez L. Escalante-Acosta BA. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Clin and Experiment Hypertens* 2008;30:682-688.
36. Siragy HM, Xue Ch, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF- $\alpha$  production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:636-642.