

REVISIÓN

Papel de la angiotensina II en el proceso aterosclerótico

María Miana*, Natalia de las Heras, Beatriz Martín Fernández, María Valero, Ernesto Martínez, Sandra Ballesteros, Raquel Jurado, Victoria Cachofeiro y Vicente Lahera

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 25 de agosto de 2011; aceptado el 29 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Angiotensina II;
Aterosclerosis;
Estrés oxidativo;
Trombosis;
Enzima de conversión
de la angiotensina;
Receptores AT₁

Resumen La angiotensina II, el péptido efector del sistema renina-angiotensina, está implicado en la patogénesis de la aterosclerosis a distintos niveles. Existen numerosas evidencias experimentales que demuestran que tanto la inhibición de la síntesis de angiotensina II mediante la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II como mediante el empleo de antagonistas de su receptor AT₁ inhiben la formación y la progresión de la lesión aterosclerótica. La angiotensina II es capaz de estimular la producción de especies reactivas de oxígeno en el vaso que desempeñan un papel clave en la disfunción endotelial y en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Asimismo, la angiotensina II participa en la inducción de la respuesta inflamatoria en la pared vascular mediante la producción de moléculas de adhesión y citoquinas quimiotácticas y proinflamatorias. Este péptido estimula la proliferación y la migración de células de músculo liso y modula su cambio fenotípico, dando lugar a un aumento en la síntesis de la matriz extracelular. Finalmente, la angiotensina II también participa en las complicaciones de la aterosclerosis al favorecer la ruptura de la placa y la trombogenicidad de la misma. Por tanto, la angiotensina II juega un papel importante tanto en el inicio del proceso al favorecer la disfunción endotelial, en la progresión de la lesión ateromatososa, en la ruptura de la placa y en la aparición de accidentes trombóticos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Angiotensin II;
Atherosclerosis;
Oxidative stress;
Thrombosis;
Angiotensin-
converting enzyme;
AT₁ receptors

Role of angiotensin II in the development of atherosclerosis

Abstract Angiotensin II, the effector peptide of the renin-angiotensin system, may be involved in various factors affecting the pathogenesis of atherosclerosis. There is abundant experimental evidence that both pharmacological antagonism of angiotensin II formation by angiotensin converting enzyme inhibition and blockade of angiotensin II by angiotensin type I receptor blockade inhibits the formation and progression of atherosclerotic lesions.

Angiotensin II is able to stimulate the production of reactive oxygen species in blood vessels, which play a key role in endothelial dysfunction and oxidation of low-density lipoproteins. In addition, angiotensin II participates in the induction of the inflammatory response in the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmianaortega@med.ucm.es (M. Miana).

vascular wall through the production of adhesion molecules and chemotactic and proinflammatory cytokines. This peptide stimulates the proliferation and migration of smooth muscle cells and modulates phenotypic changes in these cells, thus increasing the synthesis of extracellular matrix. Finally, angiotensin II also contributes to the complications of atherosclerosis by favoring plaque rupture and thrombogenicity. Therefore, angiotensin II plays an important role both in the beginning of the process —promoting endothelial dysfunction— in atherosclerotic lesion progression, in plaque rupture, and in the occurrence of thrombotic accidents.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Desarrollo aterosclerótico

Durante el proceso de aterogénesis se dan una serie de cambios a nivel vascular en los que las células inflamatorias, en particular los monocitos, los macrófagos y los linfocitos, son piezas clave. Asimismo cabe destacar el papel del endotelio en dicho proceso inflamatorio, así como la importancia de la acumulación de partículas de colesterol LDL oxidadas en la íntima que contribuyen al reclutamiento de monocitos y su transformación a células espumosas¹.

En el inicio de la lesión, el endotelio cobra especial relevancia por su capacidad de generar moléculas efectoras que regulan el tono vasomotor, la agregación plaquetaria y la coagulación, y previenen la adhesión de las células sanguíneas, la inflamación y el remodelado vascular. Uno de los primeros acontecimientos del proceso aterosclerótico es la acumulación de LDL en la matriz subendotelial. Estas partículas difunden libremente entre las uniones celulares y su retención en la pared vascular se debe principalmente a la interacción entre la apolipoproteína b (ApoB) constituyente de las LDL y los proteoglicanos de la matriz extracelular². Las partículas de LDL deberán experimentar una serie de modificaciones, entre las que se incluyen oxidación, lipólisis, proteólisis y agregación, antes de ser reconocidas por los receptores *scavenger* de los macrófagos. La acumulación de partículas LDL oxidadas estimula la producción por parte de las células endoteliales de moléculas proinflamatorias (IL-1, IL-6), moléculas de adhesión (ICAM, VCAM) y factores de crecimiento como el factor estimulante de macrófagos (M-CSF), que estimula la proliferación y la diferenciación de macrófagos así como la expresión de receptores *scavenger*. Todos ellos favorecen la adhesión, la migración y la acumulación de monocitos y linfocitos T en el espacio subendotelial³. La transformación de los macrófagos tisulares en células espumosas se produce por la captación de LDL oxidadas a través de los receptores *scavenger*. Esta captación por los macrófagos no está limitada como la de las LDL nativas, que está controlada negativamente por los niveles de colesterol. A medida que progresla la lesión se produce la proliferación y la migración de células musculares debido a la liberación de factores de crecimiento por las células inflamatorias acumuladas en la pared. Además, se produce la transformación de las células del músculo liso de fenotipo contráctil a fenotipo sintético, y la consiguiente formación de matriz extracelular⁴. Esto determina, finalmente, la remodelación de la pared vascular y la formación de una cápsula fibrosa que recubre el núcleo lipídico. Las regiones vasculares más propensas a desarrollar lesión son las que presentan un flujo discontinuo o turbulento que promueve el desarrollo y la

progresión de la aterosclerosis⁵ (fig. 1). El flujo laminar no sólo es un estímulo para la síntesis y la liberación de óxido nítrico (NO), sino que además reduce la formación de anión superóxido (O_2^-). Esto genera un efecto antitrombótico, antioxidativo y antiproliferativo en la mon capa de células endoteliales, preservando además su función como barrera selectiva. Por el contrario, las regiones vasculares con lesión o zonas de ramificación presentan un flujo discontinuo y/o turbulento que favorece la producción de anión superóxido en detrimento del NO⁵.

La inflamación desempeña un papel importante no sólo en el desarrollo de la lesión ateromatosa, sino también en la inestabilidad de la placa y la aparición de episodios vasculares agudos como consecuencia de la ruptura de la misma; los macrófagos y linfocitos T son responsables de la liberación de enzimas proteolíticas y moduladores de matriz que debilitan la cápsula y favorecen su posible rotura⁶. Esta suele producirse en los extremos de la misma que están sometidos a mayor estrés hemodinámico y donde la cápsula fibrosa es más delgada, tiene menor contenido de colágeno y células musculares y mayor contenido de macrófagos y de colesterol⁷.

Angiotensina II y desarrollo aterosclerótico

El sistema renina-angiotensina tiene un papel crítico en la iniciación y la progresión del proceso aterosclerótico, y contribuye por lo tanto al desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La angiotensina II (All) se ha reconocido desde hace muchos años como un agente vasoconstrictor tanto local como sistémico, con acciones sobre el volumen extracelular modificando la reabsorción de sodio en los segmentos tubulares distales de la nefrona (directamente o a través de la aldosterona). Mientras en el pasado se creía que la All afectaba al proceso aterosclerótico a través exclusivamente de su efecto hemodinámico, en las dos últimas décadas se ha demostrado que la All per se es capaz de acelerar el proceso aterosclerótico⁸ afectando a los cambios estructurales y funcionales de la pared vascular.

En los estadios iniciales de la aterosclerosis se detecta la existencia de disfunción endotelial, caracterizada por una disminuida vasodilatación dependiente de endotelio y la captación y oxidación de partículas de colesterol LDL en la íntima que desencadena un proceso inflamatorio en la pared vascular. Estos episodios se dan, al menos en parte, por un aumento local de especies reactivas de oxígeno (EROS). La All desempeña también un papel clave en la respuesta inflamatoria que subyace al proceso aterosclerótico alterando la

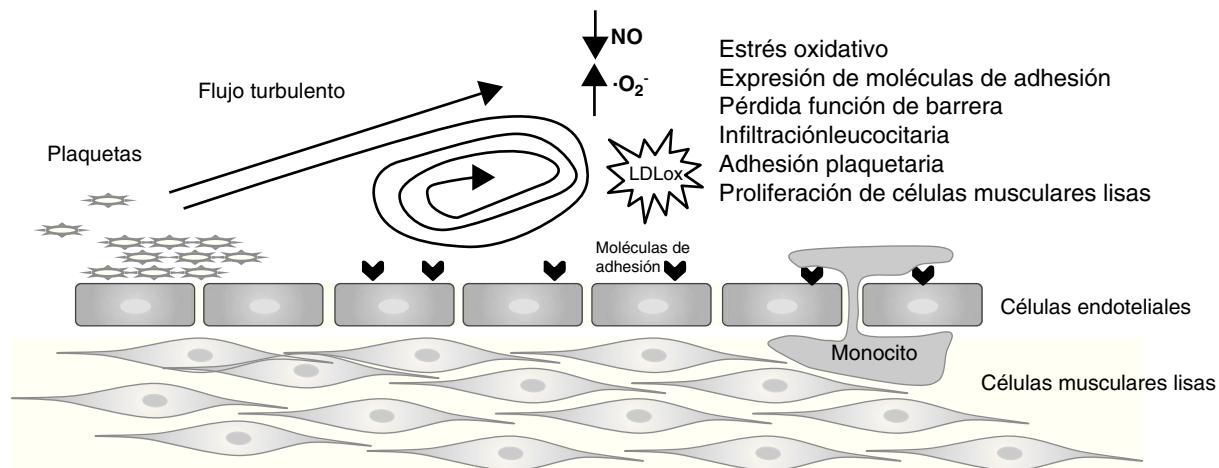


Figura 1 Inicio del proceso aterosclerótico generado por un flujo turbulento. El flujo turbulento reduce la generación a nivel local de óxido nítrico (NO) y acelera la formación de anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$). Este puede promover un estado protrombótico, oxidativo y proliferativo en la superficie vascular, promoviendo la infiltración de leucocitos hacia el espacio subendotelial⁵.

permeabilidad del endotelio y favoreciendo la infiltración de leucocitos y macrófagos al espacio subendotelial. Este péptido favorece también la progresión de la lesión aterosclerótica porque participa en la migración y la proliferación de las células musculares lisas, así como en su diferenciación hacia un fenotipo sintético, lo que determina la producción de matriz extracelular (colágeno, elastina y proteoglicanos). El sistema renina-angiotensina también puede participar en la inestabilidad de la placa y en la aparición de episodios agudos al favorecer la trombogenicidad de la misma alterando el balance de coagulación y fibrinólisis (fig. 2).

A continuación se revisa con más detalle el papel de la Angiotensina II en cada uno de los aspectos implicados en el inicio y la progresión del proceso aterosclerótico.

Angiotensina II, NADPH oxidasa y estrés oxidativo

El grado de oxidación en el endotelio está controlado principalmente por la interacción entre el NO y $\cdot\text{O}_2^-$. Alteraciones en la producción de NO e incrementos en su degradación por interacción con el $\cdot\text{O}_2^-$ se asocian con aterosclerosis, la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo⁹. Además, el NO media efectos antiateroscleróticos inhibiendo la proliferación y la migración de las células de músculo liso vascular, la adhesión de leucocitos al endotelio y la agregación plaquetaria¹⁰⁻¹². Sin embargo, el NO puede llegar a ser proaterogénico en el caso de que la inflamación crónica característica del proceso aterosclerótico produzca una sobreexpresión de la óxido-nítrico-sintasa (NOS) inducible. Si el NO y el $\cdot\text{O}_2^-$ son producidos alcanzando grandes concentraciones, reaccionarán generando peroxinitrito, un potente agente oxidante¹³. Este radical participa en determinados procesos implicados en el desarrollo del proceso aterosclerótico, tales como la disfunción endotelial, la oxidación de LDL, la inflamación y la apoptosis¹⁴.

En situaciones patológicas en las que los niveles de tetrahidrobiopterrina son deficientes en relación a la cantidad de NO sintasa endotelial (NOS_e), esta enzima puede desacoplarse generando aniones superóxido en lugar de NO, y este fenómeno parece estar directamente implicado en el desarrollo del proceso aterosclerótico. No obstante, la NADPH oxidasa se considera la principal fuente de $\cdot\text{O}_2^-$ en el sistema cardiovascular y es una enzima clave en el desarrollo y progresión del proceso aterosclerótico, según se ha descrito en diversos estudios clínicos y experimentales¹⁵. Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, el incremento en la actividad de la NADPH oxidasa es consecuencia de su aumento en diversos tipos celulares presentes en la pared vascular, tales como células endoteliales, células de músculo liso vascular, fibroblastos e incluso células inflamatorias infiltradas. Una cuestión que queda aún por dilucidar es si la generación de especies reactivas de oxígeno mediada por las diferentes isoformas de esta enzima en los distintos tipos

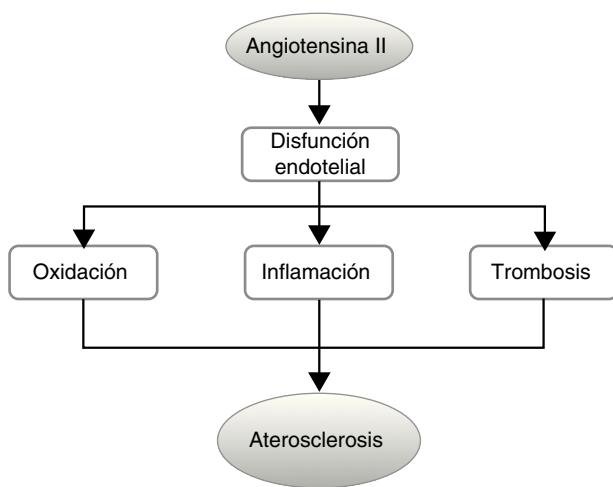


Figura 2 La angiotensina II desempeña un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis al participar en la disfunción endotelial asociada a ella. La alteración de la función endotelial favorece el aumento del estrés oxidativo, la estimulación de la respuesta inflamatoria y la trombosis que subyacen a la aterosclerosis.

celulares puede ser utilizada como herramienta terapéutica. Por ejemplo, en el caso del endotelio y la adventicia la producción de EROS está principalmente mediada por la activación de NOX-2, mientras que NOX-1 y/o 4 parecen ser las principales isoformas generadoras de O_2^- en las células de músculo liso vascular¹⁶.

La All está directamente implicada en la formación de especies reactivas de oxígeno y en la expresión de las distintas subunidades de la NADPH oxidasa en células endoteliales y de músculo liso vascular^{17,18}.

En la última década, diversos estudios han demostrado la importancia de las especies reactivas de oxígeno producidas por la NADPH oxidasa en las cascadas de señalización de la All, así como la participación de estas EROS en las diferentes patologías en las que la All es un componente central¹⁹⁻²¹. Así, las EROS derivadas de la NADPH oxidasa juegan un papel clave en el desarrollo de la hipertensión inducida por All²²⁻²⁴, debido a que se encuentran implicadas en la mayoría de los procesos que subyacen al remodelado cardiovascular hipertensivo, tales como la disfunción endotelial²⁵, la inflamación, la hipertrofia, la apoptosis, la migración, la fibrosis y la angiogénesis²⁶.

Si consideramos que la All incrementa la producción de radicales libres, que es uno de los procesos claves en el desarrollo aterosclerótico, se podría considerar que los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina podrían actuar como antioxidantes previniendo el daño vascular. En este sentido se ha observado recientemente que la administración de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) en conejos hiperlipidémicos reduce la actividad de la NADPH oxidasa, eleva los niveles vasculares de tetrahidrobiopterna (limitando el desacoplamiento de la óxido-nítrico-sintasa endotelial) y aumenta la biodisponibilidad del NO, reduciéndose además la formación de placa aterosclerótica²⁷. Asimismo se ha demostrado la mejor funcionalidad de la NOSe tras la administración de un antagonista de los receptores AT₁ de angiotensina II (ARA II) en ratas diabéticas²⁸. Además, en un modelo de hiperlipidemia experimental se ha demostrado que la combinación de ambas clases de fármacos (IECA y ARA II) puede poseer efectos protectores aditivos aumentando la disponibilidad de NO y reduciendo en mayor medida el tamaño de la placa aterosclerótica²⁹.

Angiotensina II y disfunción endotelial

Las fases más precoces de la arteriosclerosis se caracterizan por la disfunción endotelial, que precipitará la adhesión e infiltración progresiva de los monocitos circulantes que se diferenciarán a macrófagos en el subendotelio. En este contexto se ha demostrado que la All regula el crecimiento y la migración de las células musculares y fibroblastos, la apoptosis de las células endoteliales y la diferenciación de monocitos a macrófagos³⁰.

La All ejerce su acción vasoconstrictora a través de los receptores AT₁ de las células del músculo liso vascular, pero además induce la liberación de tromboxano A₂ y endotelina-1 en células de músculo liso y endoteliales^{31,32}, factores que aumentan las resistencias periféricas y por lo tanto la presión arterial. Asimismo el estrés oxidativo que la All genera en la pared vascular contribuye a la disfunción endotelial,

ya que el incremento en aniones O_2^- disminuye la biodisponibilidad del NO³³.

En este sentido, nuestro grupo demostró que el tratamiento con un IECA o con un ARA II en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol no sólo mejoraba la relajación a acetilcolina, sino que también reducía la vasoconstricción dependiente del endotelio^{34,35}. En animales hipercolesterolemicos la alteración en la función endotelial se asocia con un aumento de los receptores AT₁ y de la actividad de la NADPH oxidasa.

La posibilidad de un efecto beneficioso del bloqueo del sistema renina-angiotensina en las etapas iniciales del proceso aterosclerótico –es decir, en la disfunción endotelial– queda patente en diversos estudios clínicos. Las primeras evidencias se obtuvieron en el estudio TREND, en el que se observó que el tratamiento con quinapril mejoró la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad arterial coronaria³⁶. Resultados similares se obtuvieron con valsartán, que mejoró la producción y la liberación basal de NO en pacientes hipertensos en comparación con los tratados con diuréticos, a pesar del descenso similar en los niveles de presión arterial³⁷. Es necesario tener en cuenta que mientras los ARA II ejercen sus acciones sobre la función endotelial de manera similar (a través de los receptores AT₁), en el caso de los IECA debemos considerar la existencia de ECA plasmática, que regula la presión arterial, y de ECA tisular, implicada en la regulación de la inflamación tisular, la fibrosis y la hipertrofia³⁸. En el estudio BANFF, por ejemplo, la administración de enalapril, un IECA con baja actividad a nivel tisular, no fue capaz de mejorar la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria³⁹. Más recientemente, el estudio TRENDY comparó un IECA –el ramipril– con un ARA II –el telmisartán– en términos de mejora de la función endotelial⁴⁰; no se encontraron diferencias entre los dos grupos, aunque la mejora observada con el ARA II fue algo más eficiente.

Angiotensina II e inflamación

Al principio de los noventa, Dzau y Braunwald⁴¹ propusieron el concepto del continuo cardiovascular en humanos, por el que la enfermedad cardiovascular puede considerarse una cascada fisiopatológica inducida por la presencia de factores de riesgo como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes y el tabaquismo. Estas condiciones pueden producir estados bien definidos, como la disfunción endotelial, la aterosclerosis y el daño en órganos diana, seguidos en último lugar por los síndromes clínicos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o enfermedad renal). Existen evidencias suficientes para confirmar el papel clave del sistema renina-angiotensina en el proceso inflamatorio y en todos y cada uno de los estados del continuo, lo que sugiere la importancia de su bloqueo con el fin de prevenir episodios cardiovasculares⁴².

En las últimas décadas se ha sugerido que el bloqueo del sistema renina-angiotensina ejerce potentes efectos antiateroscleróticos, no sólo por su efecto antihipertensivo sino a través de sus propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y antioxidantes⁴². Así, en diversos modelos animales con tendencia a desarrollar aterosclerosis se ha demostrado que la administración de IECA reduce las lesiones

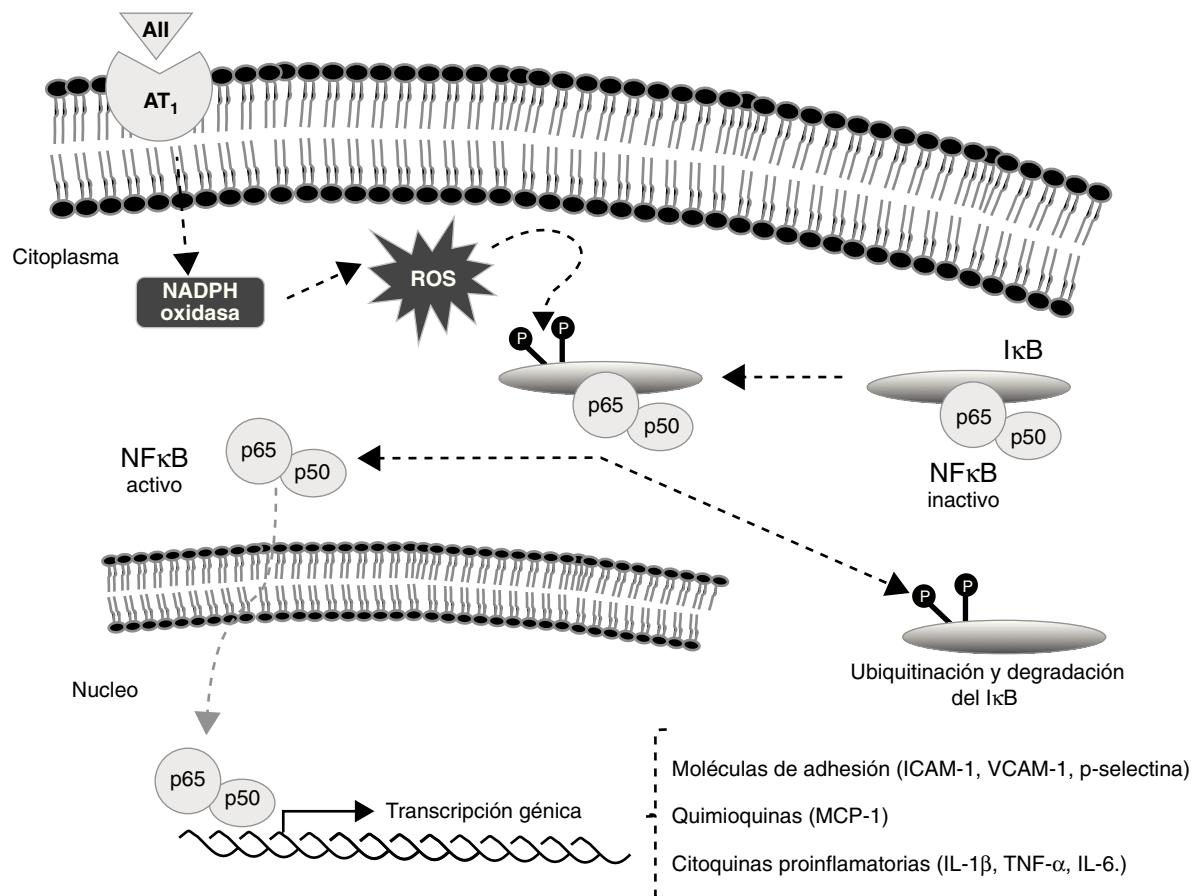


Figura 3 La angiotensina II participa en la adhesión de monocitos y en el proceso inflamatorio que subyace al desarrollo de la aterosclerosis al aumentar la producción de moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas proinflamatorias. Este efecto está mediado por la estimulación de factores de transcripción como el NF-κB.

ateroscleróticas independientemente de los niveles de presión arterial⁴³⁻⁴⁸.

Muchos autores definen la progresión de la lesión aterosclerótica como un proceso inflamatorio continuo en la pared vascular^{49,50}. En los últimos años, el papel del factor de transcripción NF-κB en el proceso inflamatorio ha sido objeto de un profundo estudio, llegando a proponerse como un sistema de señalización que unifica el proceso inflamatorio en la aterosclerosis⁵¹. La All, a través principalmente de receptores AT₁, es capaz de activar el NF-κB y provocar su translocación al núcleo en monocitos⁵¹, células del músculo liso vascular⁵² y células endoteliales⁵³.

La activación del NF-κB por la All es mediada en parte por la activación de la NADPH oxidasa y el aumento consiguiente de radicales libres. Estos activan la ruta de señalización del NF-κB de forma que su inhibidor el IκB se fosforila, permitiendo la liberación y la translocación al núcleo de este factor de transcripción. Una vez en el núcleo el NF-κB tiene múltiples efectos en los diferentes tipos celulares de la pared vascular (fig. 3) e induce la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1, VCAM-1 y p-selectina en células endoteliales y musculares lisas⁵³⁻⁵⁵, promoviendo la adherencia, la migración y la acumulación de monocitos y linfocitos T en el espacio subendotelial⁵⁶. Estudios experimentales han mostrado un incremento en la expresión de VCAM-1 en aortas de animales perfundidos con All⁵⁵, así

como un aumento de ICAM-1 y p-selectina en células endoteliales estimuladas con este péptido^{53,55}. Por lo tanto, en lesiones ateroscleróticas la All parece promover la adhesión de leucocitos a células endoteliales y de músculo liso vascular mediante la regulación en la expresión de moléculas de adhesión de la superficie celular⁵⁷.

Asimismo, la All parece ser capaz de incrementar la expresión de quimiocinas como el MCP-1 por parte de los macrófagos y las células musculares lisas, reclutando monocitos y linfocitos T al interior de la pared vascular⁵⁸. En un modelo animal de aterosclerosis el tratamiento con un IECA redujo la expresión vascular de quimiocinas como el MCP-1 o la IL-8^{59,60}. Existen también estudios clínicos que demuestran una disminución de los valores plasmáticos de MCP-1 tras la administración de un IECA en pacientes que habían padecido de infarto de miocardio⁶¹.

En el proceso inflamatorio de las lesiones ateroscleróticas están implicadas diversas citocinas proinflamatorias, tales como la IL-1 β , el TNF- α y la IL-6. Esta última se encuentra además implicada en la estimulación de enzimas que degradan la matriz extracelular (metaloproteínasas) y en la migración de células de músculo liso⁶², contribuyendo en último término a la inestabilidad de la placa. Estudios experimentales demuestran que la All es capaz de incrementar la expresión de IL-6 en macrófagos y células de músculo liso vascular⁶³⁻⁶⁵. Asimismo, el estudio de arterias coronarias

de pacientes que habían padecido un infarto de miocardio revela la colocalización de la IL-6 con el receptor AT₁ de AII, la ECA y la AII en macrófagos cercanos a sitios susceptibles de rotura de la placa⁶³.

Numerosos estudios clínicos han demostrado la eficacia de los IECA y los ARA II en la reducción de los niveles séricos de parámetros inflamatorios (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 β , PCR), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, e-selectina) y quimiocinas en una gran variedad de enfermedades (enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca, hipertensión esencial, infarto de miocardio, diabetes y artritis reumatoide)⁶⁶⁻⁷⁵.

Recientemente se ha descrito la vía de señalización mediante la cual la AII es capaz de incrementar la expresión de PCR en macrófagos⁷⁶. Además se ha descrito que esta proteína es capaz de aumentar la expresión de receptores AT₁ de AII en células de músculo liso vascular⁷⁷, lo que potenciaría la acción del péptido en cuestión.

En 1997 se aprobó el uso de un inhibidor directo de la renina, el aliskiren, adecuado en el tratamiento de la hipertensión en los casos en los que no hubiese fallo renal. La inhibición de la renina bloquea la síntesis de AII y consecuentemente de AII. Estudios muy recientes sugieren un papel directo de los inhibidores de la renina en la disminución de la inflamación asociada al proceso aterosclerótico⁷⁸⁻⁸⁰, previniendo la disfunción endotelial y la aterosclerosis en conejos hiperlipidémicos⁸⁰, ratones deficientes en ApoE⁷⁸ o deficientes en el receptor de LDL⁸¹.

Angiotensina II y lesión aterosclerótica

Aunque existen algunos estudios iniciales en los que se cuestionaba la capacidad de los bloqueadores de los receptores de AII para reducir el tamaño de la lesión aterosclerótica^{82,83}, en la actualidad se considera que tanto este grupo de fármacos como los IECA son eficaces en la reducción de la lesión en modelos experimentales de arteriosclerosis. Esta reducción en el tamaño de la lesión se produce como consecuencia de una disminución de todos sus componentes, es decir, un menor contenido en células espumosas, células musculares, contenido lipídico y matriz extracelular. En algunos estudios esta mejora se asoció a una reducción moderada de los niveles de presión arterial, lo que sugería que esta mejora podría ser mediada, al menos en parte, por un menor estrés hemodinámico sobre la pared vascular⁸⁴. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que estos fármacos pueden reducir el tamaño de la lesión aterosclerótica sin modificar los niveles de presión arterial ni de colesterol plasmático^{35,85}. Asimismo, hemos observado en conejos ateroscleróticos que la reducción de la lesión producida por la administración bien de un IECA o bien de un ARA II se correlaciona negativamente con la relajación máxima a acetilcolina, sugiriendo que la reducción en el engrosamiento de la íntima puede estar implicada en la mejora de la función endotelial observada en estos animales al reducir la barrera física que separa el NO de las células musculares^{34,35}.

Existen estudios clínicos que evidencian que los inhibidores del sistema renina-angiotensina también tienen efecto antiaterosclerótico. En el estudio SECURE⁸⁶, el ramipril en forma dependiente de la dosis empleada demostró una reducción en la progresión de la aterosclerosis. En cuanto a

los ARA II, existen ensayos clínicos (estudios VIOS⁸⁷ y MORE⁸⁸) que también evidencian mejorías en el grosor íntima-media arterial⁸⁹. En concreto, en el estudio MORE se demostró por primera vez que la administración de un ARA II, en concreto el olmesartán, fue capaz de reducir significativamente el volumen de grandes placas ateroscleróticas, en comparación con el atenolol, en pacientes hipertensos. En un subanálisis con pacientes cuyos valores iniciales mostraban placas por encima de la media, 2 años de tratamiento con olmesartán redujeron el volumen de la placa en un 8,9%, comparada con un incremento del 2,4% con atenolol. En placas incluso mayores, el volumen de la placa (VP) se redujo un 12,8% y aumentó un 2,1%, respectivamente, en los grupos de olmesartán y atenolol. Estos efectos regresivos del VP, mostrados por el olmesartán sobre placas grandes, fueron evidentes a partir de las 28 semanas.

El estudio clínico más reciente al respecto es el J-ELAN, en el que se compara el efecto de un ARA II (losartán) frente a un bloqueador de los canales del calcio (amlodipino) en pacientes con hipertensión leve-moderada. En él se demuestra que el ARA II ante una reducción de presión similar es más efectivo en la reducción de la progresión de la lesión aterosclerótica que el amlodipino, mejorando además la función diastólica del ventrículo izquierdo⁹⁰. Sin embargo, el estudio MITEC⁹¹, realizado en pacientes diabéticos con hipertensión leve-moderada, mostró una reducción similar en el grosor íntima-media carotídeo entre otro ARA II (candesartán cilexetil) y el amlodipino. De la misma manera, en el estudio AAA⁹² no se observaron cambios en el grosor íntima-media carotídeo en pacientes diabéticos e hipertensos tras la administración de diferentes ARA II (losartán, candesartán, valsartán y telmisartán), mientras que el amlodipino sí fue capaz de producir un descenso significativo de este parámetro. No obstante, tras el análisis detallado del estudio LIFE se puede concluir que el losartán puede tener una serie de propiedades independientes de la disminución de la presión arterial, que pueden estar asociadas a una disminución en la vulnerabilidad de la placa^{93,94}.

Angiotensina II, coagulación y fibrinólisis

Numerosos estudios experimentales indican que el bloqueo del sistema renina-angiotensina podría tener efectos beneficiosos sobre la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis. A grandes rasgos, los IECA parecen mejorar el balance fibrinolítico disminuyendo los niveles de PAI-1 plasmáticos, y los ARA II actúan como antiagregantes plaquetarios^{95,96}, aunque también existen estudios que demuestran actividad antifibrinolítica de estos últimos mediante la reducción en la expresión de PAI-1⁹⁷⁻¹⁰⁰.

En concreto, se ha demostrado que en plaquetas humanas aisladas los ARA II reducen la liberación de tromboxano A₂ y de calcio inducida por la trombina¹⁰¹. Asimismo, se ha demostrado que los ARA II reducen la activación plaquetaria *in vitro* mediante el bloqueo del receptor de tromboxano A₂ y su vía de señalización, y reducen la agregación plaquetaria producida por ADP y trombina¹⁰¹. En relación con el sistema de coagulación, también se ha demostrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene un efecto beneficioso sobre la coagulación. El tratamiento durante 6 meses con un ARA II en pacientes hipertensos se asoció

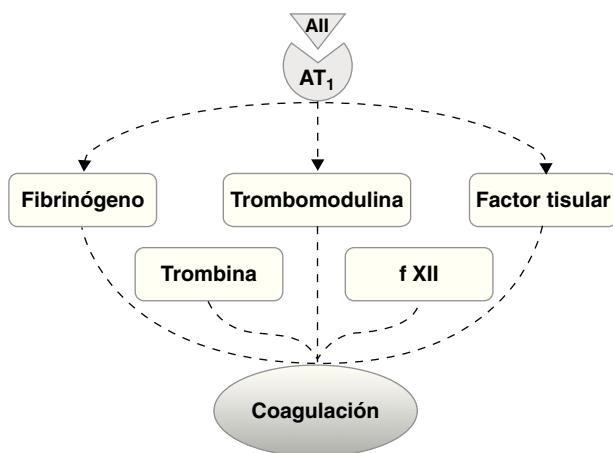


Figura 4 La angiotensina II estimula la coagulación al favorecer la producción de diversos factores de coagulación.

con una disminución de las concentraciones plasmáticas de trombomodulina, factor XII, fibrinógeno y factor tisular¹⁰² (fig. 4). El efecto beneficioso sobre el balance fibrinolítico se observa claramente en estudios experimentales. En este sentido, en conejos alimentados con una dieta enriquecida con un 1% de colesterol hemos observado que la administración de un ARA II fue capaz de prevenir el aumento de la actividad de PAI-1 como la disminución de la actividad de t-PA producida por la hipercolesterolemia¹⁰³. Este efecto se asoció con una mejora de la función endotelial y una reducción de la lesión aterosclerótica, lo que sugiere que el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la fibrinólisis parece estar relacionado con la mejora concomitante de la función endotelial y la reducción de la progresión aterosclerótica. Este efecto fue independiente de los valores de presión arterial y de colesterol plasmático, lo que sugiere que no se debe a efectos hemodinámicos o sobre el perfil lipídico ejercidos por estos fármacos¹⁰³. De manera similar, los estudios clínicos han demostrado también la eficacia de los ARA II sobre los factores que regulan el equilibrio fibrinolítico. En pacientes hipertensos y con insuficiencia cardíaca la administración de un ARA II redujo los valores de PAI-1 e incrementó los de t-PA, mejorando de esta manera el alterado balance fibrinolítico^{98,104,105}.

En resumen, todos estos datos indican que la All afecta, mediante los receptores AT₁, la regulación de diversas funciones relacionadas con el desarrollo y progresión de la lesión aterosclerótica. Por este motivo una sobreactivación del sistema renina-angiotensina puede aumentar el riesgo de episodios cardíacos incluso independientemente de su acción sobre los valores de presión arterial. Todo esto justifica que la All sea considerada como uno de los principales factores vasoactivos implicados en la patología cardiovascular y que la administración de fármacos que modulan este sistema ejerza un efecto beneficioso sobre el desarrollo aterosclerótico, previniendo las alteraciones trombóticas asociadas a élcc.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
2. Boren J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest*. 1998;101:2658-64.
3. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:218-31.
4. Newby AC, Zaltsman AB. Fibrous cap formation or destruction—the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovasc Res*. 1999;41:345-60.
5. Muller G, Morawietz H. Nitric oxide, NAD(P)H oxidase, and atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:1711-31.
6. Dzau VJ. Pathobiology of atherosclerosis and plaque complications. *Am Heart J*. 1994;128:1300-4.
7. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res*. 1999;41:402-17.
8. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation*. 2001;103:448-54.
9. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*. 1997;100:2153-7.
10. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83:1774-7.
11. Khan BV, Harrison DG, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:9114-9.
12. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;148:1482-9.
13. O'Donnell VB, Freeman BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: Implications for vascular disease. *Circ Res*. 2001;88:12-21.
14. White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D, et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:1044-8.
15. Violi F, Basili S, Nigro C, Pignatelli P. Role of NADPH oxidase in atherosclerosis. *Future Cardiol*. 2009;5:83-92.
16. Ray R, Shah AM. NADPH oxidase and endothelial cell function. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:217-26.
17. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994;74:1141-8.
18. Rueckenschloss U, Quinn MT, Holtz J, Morawietz H. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: Protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1845-51.
19. Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302:148-58.
20. Virdis A, Duranti E, Taddei S. Oxidative stress and vascular damage in hypertension: Role of angiotensin II. *Int J Hypertens*. 2011;2011:916310.
21. Cediel E, Sanz-Rosa D, Oubina MP, de las Heras N, Gonzalez Pacheco FR, Vegazo O, et al. Effect of AT1 receptor blockade on hepatic redox status in SHR: Possible relevance for endothelial function? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;5:R674-81.

22. Dikalova A, Clempus R, Lassegue B, Cheng G, McCoy J, Dikalov S, et al. Nox1 overexpression potentiates angiotensin II-induced hypertension and vascular smooth muscle hypertrophy in transgenic mice. *Circulation*. 2005;112:2668-76.
23. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, et al. Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension*. 2002;40:511-5.
24. Weber DS, Rocic P, Mellis AM, Laude K, Lyle AN, Harrison DG, et al. Angiotensin II-induced hypertrophy is potentiated in mice overexpressing p22phox in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H37-42.
25. Muller G, Morawietz H. NAD(P)H oxidase and endothelial dysfunction. *Horm Metab Res*. 2009;41:152-8.
26. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S170-80.
27. Imanishi T, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Kobayashi K, Muragaki Y, et al. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability. *Hypertension*. 2008;51:734-41.
28. Satoh M, Fujimoto S, Arakawa S, Yada T, Namikoshi T, Haruna Y, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates uncoupled endothelial nitric oxide synthase in rats with experimental diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3806-13.
29. Imanishi T, Kuroi A, Ikejima H, Kobayashi K, Muragaki Y, Mochizuki S, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor antagonist combination on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Hypertens Res*. 2008;31:575-84.
30. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2001;87:25C-32C.
31. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension*. 1997;29:366-73.
32. Imai T, Hirata Y, Emori T, Yanagisawa M, Masaki T, Marumo F. Induction of endothelin-1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells. *Hypertension*. 1992;19:753-7.
33. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996;97:1916-23.
34. Oubina MP, de las Heras N, Cediel E, Sanz-Rosa D, Aragoncillo P, Diaz C, et al. Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibition on inflammatory markers in atherosclerotic rabbits. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:655-62.
35. de las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vazquez-Perez S, Navarro-Cid J, DeGasparo M, et al. AT(1) receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension*. 1999;34:969-75.
36. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94:258-65.
37. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE. AT1-receptor blockade improves augmentation index: A double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens*. 2002;20:2423-8.
38. Bader M, Ganter D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86:615-21.
39. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:60-6.
40. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1351-6.
41. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121:1244-63.
42. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208-19.
43. Keidar S, Attias J, Coleman R, Wirth K, Scholkens B, Hayek T. Attenuation of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by ramipril is dissociated from its antihypertensive effect and from potentiation of bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:64-72.
44. Akishita M, Horiuchi M, Yamada H, Zhang L, Shirakami G, Tamura K, et al. Inflammation influences vascular remodeling through AT2 receptor expression and signaling. *Physiol Genomics*. 2000;2:13-20.
45. Akishita M, Shirakami G, Iwai M, Wu L, Aoki M, Zhang L, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice. *J Hypertens*. 2001;19:1083-8.
46. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, Nesteroff SP, Burns WC, Twigg SM, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002;106:246-53.
47. Hayek T, Kaplan M, Raz A, Keidar S, Coleman R, Aviram M. Ramipril administration to atherosclerotic mice reduces oxidized low-density lipoprotein uptake by their macrophages and blocks the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2002;161:65-74.
48. Miyazaki M, Sakonjo H, Takai S. Anti-atherosclerotic effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II antagonist in Cynomolgus monkeys fed a high-cholesterol diet. *Br J Pharmacol*. 1999;128:523-9.
49. Morawietz H, Rueckenschloss U, Niemann B, Duerrschmidt N, Galle J, Hakim K, et al. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation*. 1999;100:899-902.
50. Mehta JL, Romeo F. Inflammation, infection and atherosclerosis: do antibiotics have a role in the therapy of coronary artery disease? *Drugs*. 2000;59:9-170.
51. Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, Kubler W. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor- κ B in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:826-8.
52. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Konig S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor κ B through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res*. 2000;86:1266-72.
53. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:645-51.
54. Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC, et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation*. 1999;100:1646-52.

55. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100:1223-9.
56. Das UN. Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit*. 2005;11:RA155-62.
57. Schmidt-Ott KM, Kagiyama S, Phillips MI. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Regul Pept*. 2000;93:65-77.
58. Sasayama S, Okada M, Matsumori A. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2000;45:267-9.
59. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation*. 1997;95:1532-41.
60. Hernandez-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Egido J. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF-kappaB-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1998;153:1825-37.
61. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Takazoe K, Nishiyama K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:983-8.
62. Kishimoto T, Akira S, Narasaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*. 1995;86:1243-54.
63. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101:1372-8.
64. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623-9.
65. Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res*. 1999;84:695-703.
66. Sheth T, Parker T, Block A, Hall C, Adam A, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;90:496-500.
67. Jilma B, Li-Saw-Hee FL, Wagner OF, Beevers DG, Lip GY. Effects of enalapril and losartan on circulating adhesion molecules and monocyte chemotactic protein-1. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:131-6.
68. Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:905-10.
69. Di NM, 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;34:2922-9.
70. Tsikouris JP, Suarez JA, Simoni JS, Ziska M, Meyerrose GE. Exploring the effects of ACE inhibitor tissue penetration on vascular inflammation following acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2004;15:211-7.
71. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoeper K, Boger RH, Schwedhelm E, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:362-8.
72. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004;110:1103-7.
73. Trevelyan J, Brull DJ, Needham EW, Montgomery HE, Morris A, Mattu RK. Effect of enalapril and losartan on cytokines in patients with stable angina pectoris awaiting coronary artery bypass grafting and their interaction with polymorphisms in the interleukin-6 gene. *Am J Cardiol*. 2004;94:564-9.
74. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Baytur O, Bayindir P, Taneli F, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:2095-101.
75. Krysiak R, Okopien B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Rep*. 2008;60:514-23.
76. Li M, Liu J, Han C, Wang B, Pang X, Mao J. Angiotensin II induces the expression of c-reactive protein via MAPK-dependent signal pathway in U937 macrophages. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27:63-70.
77. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003;107:1783-90.
78. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrin M, Hayoz D, Mazzolai L. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: Comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension*. 2008;51:1306-11.
79. Muller DN, Derer W, Dechend R. Aliskiren—mode of action and preclinical data. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86:659-62.
80. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Kitabata H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension*. 2008;52:563-72.
81. Lu H, Rateri DL, Feldman Jr DL, Fukamizu A, Ishida J, Oesterling EG, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:984-93.
82. Schuh JR, Blehm DJ, Friedrich GE, McMahon EG, Blaine EH. Differential effects of renin-angiotensin system blockade on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest*. 1993;91:1453-8.
83. Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: Relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23:S30-2.
84. Hope S, Brecher P, Chobanian AV. Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 1999;12:28-34.
85. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*. 2000;101:1586-93.
86. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;103:919-25.
87. Takai S, Miyazaki M. Effect of olmesartan medoxomil on atherosclerosis: clinical implications of the emerging evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:363-6.
88. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin

- II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007;1:97-106.
89. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Telmisartan improves morphologic and functional changes in both left ventricular myocardium and carotid arterial wall in patients with hypertension: Assessment by tissue Doppler imaging and carotid ultrasonography. *Echocardiography.* 2010;27:864-72.
90. Yamamoto K, Ozaki H, Takayasu K, Akehi N, Fukui S, Sakai A, et al. The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study. *Hypertens Res.* 2011;34:325-30.
91. Baguet JP, Asmar R, Valensi P, Nisse-Durgeat S, Mallion JM. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:175-83.
92. Ikeda H, Minamikawa J, Nakamura Y, Honjo S, Hamamoto Y, Wada Y, et al. Comparison of effects of amlodipine and angiotensin receptor blockers on the intima-media thickness of carotid arterial wall (AAA study: amlodipine vs. ARB in atherosclerosis study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:50-3.
93. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de FU, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-10.
94. Diez J. Review of the molecular pharmacology of Losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension. *Clin Ther.* 2006;28:832-48.
95. Fogari R, Zoppi A. Is the effect of antihypertensive drugs on platelet aggregability and fibrinolysis clinically relevant? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5:1-223.
96. Levy PJ, Yunis C, Owen J, Brosnihan KB, Smith R, Ferrario CM. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2000;86:1188-92.
97. Brown NJ, Kumar S, Painter CA, Vaughan DE. ACE inhibition versus angiotensin type 1 receptor antagonism: Differential effects on PAI-1 over time. *Hypertension.* 2002;40:859-65.
98. Erdem Y, Usalan C, Haznedaroglu IC, Altun B, Arici M, Yasavul U, et al. Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12:1071-6.
99. Ma LJ, Nakamura S, Whitsitt JS, Marcantoni C, Davidson JM, Fogo AB. Regression of sclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int.* 2000;58:2425-36.
100. Papakonstantinou E, Roth M, Kokkas B, Papadopoulos C, Karakiulakis G. Losartan inhibits the angiotensin II-induced modifications on fibrinolysis and matrix deposition by primary human vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:715-28.
101. Schwemmer M, Sommer O, Bassenge E. Angiotensin receptor blocker losartan suppresses platelet activity by interfering with thromboxane signaling. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:301-7.
102. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Triposkiadis FK, Tsoukala CG, et al. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: Response to treatment with irbesartan or atenolol. *Am J Hypertens.* 2000;13:783-8.
103. Oubina MP, de las HN, Vazquez-Perez S, Cediol E, Sanz-Rosa D, Ruilope LM, et al. Valsartan improves fibrinolytic balance in atherosclerotic rabbits. *J Hypertens.* 2002;20:303-10.
104. Goodfield NE, Newby DE, Ludlam CA, Flapan AD. Effects of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation.* 1999;99:2983-5.
105. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol.* 2001;87:18C-24C.