

S STARANJEM POVEZANO OKRNJENO DELOVANJE ENDOTELIJA

AGE-RELATED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

AVTOR / AUTHOR:

Petra Novak, dr. med.¹

Martina Turk Veselič, dr.med.²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za žilne bolezni,
Klinični oddelek za anestezijo in intenzivno
terapijo operativnih strok

Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za žilne bolezni,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: martina.turk@kclj.si

1 UVOD

Staranje arterij je naraven proces, ki poteka v okviru staranja celotnega telesa. Pri posameznikih se pojavi in odvija različno hitro. S staranjem povezane spremembe na celični ravni

POVZETEK

Normalno delovanje endotelija je ključnega pomena za ohranjanje ustreznega morfološkega in funkcijskega stanja celotnega arterijskega sistema. Prispevek obravnava s staranjem povezano okrnjeno delovanje endotelija, ki je primarno posledica zgolj starosti in se kot tako pojavlja neodvisno od dejavnikov tveganja za aterosklerozo ali že razvitih srčno-žilnih bolezni. K okrnjenemu delovanju endotelija pomembno prispevajo trije bistveni, s staranjem povezani mehanizmi: zmanjšana razpoložljivost dušikovega oksida, oksidativni stres in kronično nizko stopenjsko vnetje v organizmu. S ciljanim delovanjem na našete mehanizme je okrnjeno delovanje endotelija lahko deloma popravljiv proces, kar upočasni razvoj ateroskleroze. Bistveni pri tem so zdrav življenjski slog z zadostno telesno aktivnostjo, omejitvijo kaloričnega vnosa in ustrezno sestavo prehrane. Možna je uporaba prehranskih dopolnil, pomembna pa so tudi zdravila, ki delujejo na srčno-žilni sistem. Na tem mestu se klinični izsledki s področja sekundarne preventive ateroskleroze prenašajo na primarno tarčno preprečevanje okrnjenega delovanja endotelija pri navidezno zdravih, starajočih se posameznikih.

KLJUČNE BESEDE:

okrnjeno delovanje endotelija, staranje arterij, oksidativni stres, vnetje, ateroskleroz

ABSTRACT

Normal endothelial function is crucial for healthy morphological and functional condition of the entire arterial system. This article describes the age-related endothelial dysfunction which is primarily the consequence of age, and as such appears independently of different cardio-vascular diseases or atherosclerosis risk factors. Endothelial dysfunction is mediated by three main age-dependent mechanisms: reduced bioavailability of nitric oxide, oxidative stress and chronic low-grade inflammation. It could be a partially reversible disorder with potential to be improved by targeted action on the above mentioned mechanisms. Consequently, the process of atherosclerosis can be slowed down successfully. The fundamental intervention strategies include healthy lifestyle with enough physical exercise,



caloric restriction and adequate nutrition. Moreover, food supplements or medications that affect cardio-vascular system can be used. To some extent, clinical findings from secondary prevention of atherosclerosis could be translated to targeted prevention of endothelial dysfunction in healthy middle-aged subjects.

KEY WORDS:

endothelial dysfunction, arterial ageing, oxidative stress, inflammation, atherosclerosis

vodijo do porušanja ugodnega ravnovesja biomolekul v arterijski steni in nato do okvare delovanja njene notranje plasti, endotelija. Ta proces imenujemo okrnjeno delovanje endotelija oziroma »endotelijska disfunkcija«. Delovanje endotelija vpliva na srčno-žilni sistem in ima osrednjo vlogo pri staranju arterij. Čeprav natančen vpliv in pomen staranja arterij v okviru staranja celotnega organizma še nista natančno raziskana, vemo, da je ta pomembnost dovolj velika, da je staranje arterij koristno ciljano preprečevati in upočasniti. Namen slednjega je preložiti srčno-žilne bolezni in dogodke v pozna leta ter tako podaljšati zdravo življenjsko obdobje, v katerem je posameznik avtonomen in vitalen (1-3).

2 FENOTIP STARAJOČE SE ARTERIJE

Arterije so nenehno izpostavljene mehanskemu stresu, ki nastaja zaradi hitrosti toka krvi, krvnega tlaka, povezav z okolnim tkivom in premikanja telesa (1, 2). To pomembno vpliva na celično zgradbo in vse patološke procese, ki se dogajajo v arterijski steni (3). Za normalno delovanje arterij je tako ključno, da njihova stena kljub omenjenim silam ostaja čvrsta in mehansko stabilna, hkrati pa podajna in elastična (4). Arterije se v procesu staranja preoblikujejo. Značilno je, da se notranji plasti arterije, intima in medija, zadebelita (5). V arterijski steni pride do poškodbe elastičnih lamel, poveča se kopičenje kolagena in zmanjša število gladkomišičnih celic. Posledično se svetlina arterije razširi, arterijska stena pa postane manj elastična in bolj toga. Morfološko se s staranjem spremeni tudi oblika same endotelijske celice in njenega jedra (6, 7). Spremenjene endotelijske in gladkomišične celice izločajo več vnetnih citokinov, kar se odraža v kroničnem žilnem vnetju (8).

Dodatno funkcijsko endotelij s staranjem tvori manj dušikovega oksida (NO) in sprošča več endotelina-1 ter adhezivskih molekul. Starajoča endotelijska celica tako postane nagnjena k spodbujanju koagulacije in vnetja. Ostale značilne spremembe, ki jih lahko zasledimo na celični ravni, so še sprememba zmožnosti razraščanja celic, povečana angiogeneza, spremembe v migraciji celic in v celovitosti celičnega skeleta, večja dovzetnost za celično smrt, večja stopnja poškodb DNA ter pomembno krajšanje telomer. Podobne spremembe se dogajajo tudi v drugih celicah arterijske stene (npr. monociti in gladkomišične celice). Ker so to hkrati celice, ki jih najdemo v aterosklerotičnih plakih, to kaže na povezanost razvoja ateroskleroze in staranja arterij (6, 9).

3 MEHANIZMI NASTANKA OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Za normalno delovanje arterij je ključna zadostna razpoložljivost NO. NO se proizvaja ob določenih kemičnih (znotrajcelični porast koncentracije Ca^{2+} ionov) ali mehanskih dražljajih (porast strižne napetosti zaradi toka krvi), ki aktivirajo encim endotelijsko NO-sintazo (eNOS). Slednja iz aminokislina L-arginin tvori NO (10). NO nato preko cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP) povzroča sprostitve žilnih gladkomišičnih celic in posledično razširitev arterij, kar imenujemo od endotelija odvisna dilatacija oziroma razširitvena sposobnost arterij.

Na stopnjo razširitve arterije vplivajo tudi druge spojine, ki arterije širijo (vazodilatatorni prostaglandini, skupina specifičnih endotelijskih dejavnikov, bradikinin, C tip natriuretičnega peptida), ter spojine, ki arterije krčijo (npr. endotelin-1, angiotenzin 2, tromboksan A_2 , vazokonstriktorni prostaglandini in reaktivne kisikove spojine). V zdravih mladih arterijah ravnovesje ustvarjenih in sproščenih biomolekul tako teži k širjenju žile (vazodilataciji) in zaviranju koagulacije, razraščanja ter vnetja. V procesu staranja pa lahko arterijska stena zaradi porušenega omenjenega ravnovesja biomolekul postane nagnjena h krčenju (vazokonstrikciji), koagulaciji, razraščanju in vnetnim procesom (3, 9).

Glavni, med seboj tesno prepleteni mehanizmi, ki prispevajo k okrnjenemu delovanju endotelija v okviru staranja arterij, so zmanjšana razpoložljivost NO, oksidativni stres in kronično nizko stopenjsko vnetje (slika 1A). Kot skupni imenovalec, omenjene mehanizme krepí zmanjšana obramba

arterijske stene pred stresorji (npr. vnetnimi dejavniki in reaktivnimi kisikovimi spojinami) (7, 11).

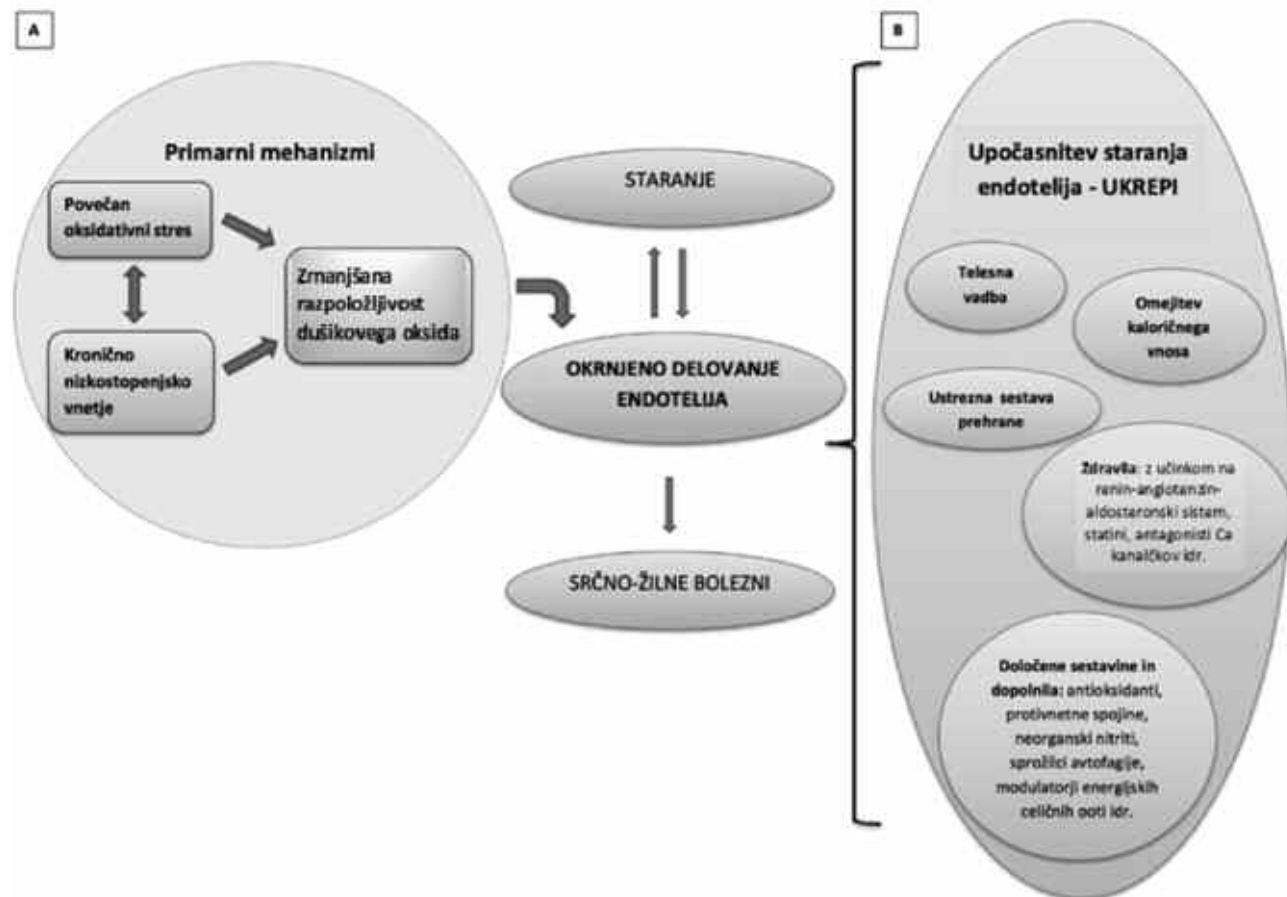
Za zmanjšano razpoložljivost NO je v največji meri odgovoren predvsem oksidativni stres, ostala dejavnika pa sta še pomanjkanje tetrahidbiopterina (BH₄), ki je ključni ko-faktor v procesu tvorbe NO, ter povečana aktivnost (z eNOS) kompetitivnega encima arginaze (12).

Oksidativni stres je posledica prisotnosti škodljivih reaktivnih kisikovih spojin (ROS) v organizmu. Razvije se zaradi povečane proizvodnje superoksidnih anionov, ki so eni od glavnih predstavnikov ROS. Prebitek superoksidnih anionov je običajno posledica povečane aktivnosti encima NADPH-oksidge, okvar v mitohondrijih ter slabljenja mehanizmov z zaščitnimi antioksidativnimi encimi (8, 11). Ob povečani količini superoksidnih anionov prihaja do pogostejših reakcij le-teh z NO, kar dodatno prispeva k zmanjšani količini NO.

Omenjena reakcija vodi tudi do oksidacije in s tem do inaktiviranja BH₄, kar prav tako doprinese k zmanjšani razpoložljivosti NO (3).

Kronično nizko stopenjsko vnetje, ki se pojavlja s staranjem (*inflammaging*), je prav tako tesno povezano z oksidativnim stresom. V procesu staranja ga nenehno spodbuja povečano sproščanje provnetnih citokinov in adhezijskih molekul, predvsem pa je pomemben vpliv provnetnega transkripcijskega jedrnega dejavnika κB (NF-κB) (9).

Velik vpliv na okrnjeno delovanje endotelija med staranjem imajo tudi dodatni mehanizmi, kot so proces avtofagije, energijske celične poti in celični procesi, ki ščitijo pred oksidativnim stresom (antioksidativni obrambni sistemi). Vsi naštetih procesi s staranjem postanejo manj intenzivni, kar pomeni slabšo zaščito in odpornost na celični ravni pred različnimi škodljivimi dejavniki (12).



Slika 1: Prikaz osnovnih mehanizmov, ki povzročajo s staranjem povezano okrnjeno delovanje endotelija (A), in možna klinična prijemališča za preprečevanje slednjega (B).

Figure 1: Basic mechanisms of age-related endothelial dysfunction (A) and possible clinical strategies for its prevention (B).



4 KLINIČNI IN PROGNOŠTIČNI POMEN OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Okrnjeno delovanje endotelija se pojavi pri vsakem starajočem se posamezniku. Je neodvisno od srčno-žilnih dejavnikov tveganja, se pa v njihovi prisotnosti lahko dodatno slabša (12). Okrnjeno delovanje endotelija v povezavi z arterijskim staranjem in biološko starostjo pospešeno privede do razvoja togosti arterij, povišanega krvnega tlaka in intenzivnejšega procesa ateroskleroze. Vpliva ateroskleroze in arterijskega staranja se med seboj močno povezujeta in sestavljata začaran krog, kjer je težko najti prvotni začetni sprožilec. Ateroskleroza namreč pospešuje staranje endotelija, obenem pa staranje endotelija spodbuja napredovanje aterosklerotičnega procesa (13, 14). Vemo, da okrnjeno delovanje endotelija predstavlja sistemsko okvaro obtočil in lahko vpliva na delovanje številnih organov in tkiv (9). Je pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni in akutnih dogodkov, kot sta srčni infarkt in možganska kap. Predpostavljajo tudi, da ima endotelij pomembno vlogo pri razvoju kognitivnih okvar (možgansko staranje), Alzheimerjeve bolezni, motorične disfunkcije, odpornosti na inzulin in sarkopenije (9, 15).

Delovanje endotelija lahko klinično neinvazivno ocenjujemo z ultrazvočno meritvijo od pretoka odvisne razširitvene sposobnosti brahialne arterije (FMD, *flow mediated dilatation*). FMD predstavlja razmerje med bazalnim premerom arterije in njenim doseženim maksimalnim premerom po sprostitvi zažete manšete, ko pride do reaktivne hiperemije. FMD v številnih raziskavah uporabljajo kot kazalec delovanja endotelija (13, 16). Metaanaliza raziskav je pokazala, da obstaja pomembna povezava med sposobnostjo razširitve brahialne arterije in tveganjem za srčno-žilne dogodke, in sicer je za 1 % večja vrednost FMD pomenila za 13 % nižje tveganje za srčno-žilne dogodke (17).

5 MOŽNA TERAPEVTSKA PRIJEMALIŠČA

Zaradi škodljivih sistemskih posledic okrnjenega delovanja endotelija na srčno-žilni sistem je le-to smiselno v čim večji meri preprečevati. Okvaro endotelija lahko zmanjšujemo preko različnih obrambnih mehanizmov. Prvi od njih so na

ravni delovanja encimov. Ob povečanju količine encima eNOS, ki se sprošča ob telesni aktivnosti, se povečuje količina NO v endoteliju, obenem pa se zmanjša aktivnost dveh žilnih oksidaz ter poveča aktivnost encima superoksid-dismutaze (SOD). Ti encimi ugodno sodelujejo v procesu zniževanja oksidativnega stresa, ki ga je tako s telesno aktivnostjo možno v pomembni meri zmanjšati (18, 19). Naslednji način zaščite endotelija je z vplivom na nizko stopenjsko vnetje v žilni steni, na katerega lahko prav tako učinkujemo preko aerobne telesne aktivnosti. Slednja na endotelijske celice deluje protivnetno preko zaviranja nekaterih signalnih poti. Redna, večletna aerobna fizična aktivnost varuje endotelij tudi preko vpliva na raven holesterola LDL in glukoze na tešče, ki sta dejavnika tveganja za aterosklerozo (4, 20).

Poleg telesne aktivnosti je na delovanje endotelija možno zaščitno vplivati s prehrano. Kalorični vnos zaužite hrane pomembno vpliva na povečevanje razpoložljivosti NO. Ob zmanjšanjem kaloričnem vnosu se namreč zmanjša tvorba superoksidnih anionov in s tem sam oksidativni stres. To nadalje vpliva na številne encime stresnih celičnih poti, vse skupaj pa ima ugoden učinek na delovanje endotelija. Na podoben način povečajo razpoložljivost NO tudi neorganski nitriti (21, 22).

Ugoden učinek na delovanje endotelija, povečano količino BH₄ in aktivnost encima SOD ima tudi sestava prehrane. Pri tem je pomemben manjši vnos soli, veliko sadja, zelenjave, vlaknin in izogibanje nasičenim maščobam, čemur se najbolj približata mediteranska prehrana in dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension diet*). Namen slednje je preprečevati arterijsko hipertenzijo in vključuje živila z majhno vsebnostjo natrija, a z ustreznimi vsebnostmi kalija, kalcija in magnezija (23). Dokazali so tudi koristen učinek nekaterih drugih živil, kot so polnovredna žita, stročnice, kakav, oreščki in kava. Določena prehranska dopolnila, kamor prištevamo prehranske nadomestke, kot so različne oblike funkcionalnih in medicinskih hranil, učinkujejo v določeni meri po podobnem principu kot dejavniki zdravega življenjskega sloga, so pa potrebne še natančnejše opredelitve njihovega delovanja (21, 22).

Pri posameznikih, kjer zgolj zdrava prehrana in fizična aktivnost ne zadoščata ali teh niso zmožni, pridejo v poštev zdravila, ki koristno učinkujejo na delovanje endotelija. Pomembna so predvsem tista, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in statini, kot učinkoviti pa so se izkazali še antagonisti kalcijevih kanalčkov, novejši antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in tiazolidindioni. Naštete skupine zdravil zmanjšujejo oksidativni stres in stopnjo

okvare DNA ter posredno zmanjšujejo tveganje za srčno-žilne bolezni (24).

Pomemben vpliv na zmanjševanje okrnjenega delovanja endotelija, obenem pa tudi na zmanjševanje oksidativnega stresa in vnetja, so dokazali pri uživanju antioksidantov naravnega izvora in protivnetnih spojin (acetilsalicilna kislina in drugi salicilati) in sprožilcev avtofagije (npr. farmakološko pripravljen disaharid trehaloza) (25, 26). Na podoben način delujejo tudi spojine, ki jih uvrščamo med modulatorje energijskih celičnih poti (npr. resveratrol) ter eksogene antioksidativne spojine, ki jih najdemo v nekaterih živilih (kurkuma, česen, zeleni čaj, jabolka, ingver, brokoli, izvlečki kave in drugi) (slika 1B) (25, 27).

Za boljše razumevanje in obvladovanje normalnega delovanja endotelija med staranjem je potrebnih še veliko raziskav s področja genetskih in okoljskih vplivov kakor tudi s področja bioloških mehanizmov, ki uravnavajo procese v endoteliju. Treba je poudariti, da v preprečevanju s staranjem povezanega okrnjenega delovanja endotelija največ pripomorejo preventivni ukrepi v smislu zdravega načina življenja, velik vpliv pa pripada tudi genetski zasnovi (28). Pomembno bi bilo podrobneje opredeliti vpliv telesne aktivnosti na delovanje endotelija, namreč v kolikšni meri in na kakšen način je le-ta najugodnejša, ter preveriti učinkovitost, interakcije in natančno delovanje različnih zdravil, drugih farmakoloških pripravkov, modulatorjev in antioksidativnih spojin v živilih (4, 11).

6 SKLEP

Na okrnjeno delovanje endotelija pomembno vpliva proces staranja arterij, vključno z biološkim staranjem telesa. Z dobrim poznavanjem mehanizmov, ki med staranjem vplivajo na biološko ravnovesje v endoteliju, se razvijajo različne strategije preprečevanja in zdravljenja njegovega okrnjenega delovanja. Pomemben poudarek je na zdravem življenjskem slogu, ki vključuje dovolj gibanja in zdravo prehrano, kot farmakološka rešitev pa se ponujajo različna zdravila in prehranska dopolnila, ki specifično delujejo na celične mehanizme, udeležene v procesu staranja arterij. Okrnjeno delovanje endotelija vodi k razvoju ateroskleroze ter posledično srčno-žilnih bolezni in dogodkov. Ker so srčno-žilne bolezni v zahodnem svetu najpogostejši razlog umrljivosti, je ključnega pomena v čim večji meri ciljano preprečevati procese, ki prispevajo k okrnjenemu delovanju endotelija.

7 LITERATURA

1. Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, Pimental D, et al. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med.* 2013 Feb;45(1):17-36.
2. Gao Y. Biology of Vascular Smooth Muscle: Vasoconstriction and Dilatation. In: Gao Y, editor. *Vascular endothelium.* Singapore: Springer Singapore; 2017. p. 27-40.
3. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int.* 2014 Aug;2014:621437.
4. Paneni F, Canestro CD, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system. *J of Amer Coll Cardiol.* 2017 Apr;69(15):1952-67.
5. Wang CJ, Bennett M. Aging and atherosclerosis. *Circul.* 2012 Jul;111(2):245-59.
6. Oakley R, Tharakan B. Vascular hyperpermeability and aging. *Aging Dis.* 2014 Apr;5(2):114-25.
7. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol.* 2012 May;3:132.
8. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Moll Cell Cardiol.* 2015 Dec;89(Pt B):122-35.
9. Seals RD, Kaplon RE, Giosca-Ryan RA, LaRocca TJ. You're Only as Old as Your Arteries: Translational Strategies for Preserving Vascular Endothelial Function with Aging. *Physiol.* 2014 Jul;29(4):250-64.
10. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharm.* 2018 Jan;97:423-8.
11. Vanhoutte PM, Feletou M, Shimokawa H, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta physiologica.* 2017 Jan;219(1): 22-96.
12. Camici CG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2015 Dec;36(48):3392-403.
13. Niemann B, Chen Y, Teschner M. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb;57(5):577-85.
14. Giosca-Ryan RA, LaRocca TJ, Sandler AL, Zigler MC, Murphy MP, Seals DR. Mitochondria targeted antioxidant ameliorates age-related arterial endothelial dysfunction in mice. *J Physiol.* 2014 Jun;592(12):2549-61.
15. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imag.* 2010 Aug;26(6):631-40.
16. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *JACC.* 2009 Jan;53(4):323-30.
17. Ras RT, Streppel MT, Daijier R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Intern Jour of Cardiol.* 2013 Sep;168(1):344-51.
18. Walker AE, Kaplon RE, Pierce GL, Nowlan MJ, Seals DR. Prevention of age-related endothelial dysfunction by habitual



- aerobic exercise in healthy humans: possible role of nuclear factor kappaB. *Clin Sci*. 2014 Dec;127(11):645-54.
19. Pierce GL, Eskurza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clin Sci*. 2011 Jan;120(1): 13-23.
 20. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypert*. 2008 Jul;52(1):72-9.
 21. Marin C, Yubero-Serrano EM, Lopez-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Endothelial aging associated with oxidative stress can be modulated by a healthy mediterranean diet. *Int J Mol Sci*. 2013 May;14(5):8869-89.
 22. Erwin GZ, Hauke S. Endothelial dysfunction: what is the role of the microbiota? *BMJ Jour*. 2018 Feb;67(2):271-83.
 23. Hillmeister P, Buschmann E, Persson PB, Bondke Persson A. Exercise for healthy flow. *Acta Physiol*. 2016 Nov;219(1):3-8.
 24. Gong X, Ma Y, Ruan Y, Fu G, Wu S. Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta. *Exp Gerontol*. 2014 Apr;52:9-17.
 25. Xu S, Yin M, Koroleva M, Mastrangelo MA, Zhang W, Bai P, et al. SIRT6 protects against endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Aging*. 2016 May;8(5):1064-82.
 26. Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. *Lipids Health Dis*. 2017 Jun;16:118.
 27. Lesniewski LA, Durrant JR, Connell ML, Folian BJ, Donato AJ, Seals DR. Salicylate treatment improves age-associated vascular endothelial dysfunction: potential role of nuclear factor kappaB and forkhead Box O phosphorylation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Apr;66(4):409-18.
 28. Brown KA, Didion SP, Andresen JJ, Faraci FM. Effect of aging, MnSOD deficiency, and genetic background on endothelial function: evidence for MnSOD haploinsufficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1941-6.