Pregledi
Reviews

ENDOTELNA FUNKCIJA U KLINIČKOJ PRAKSI

ENDOTHELIAL FUNCTION IN CLINICAL PRACTICE

JURE MIRAT*

Deskriptori: Vaskularni endotel – patofiziologija, ultrasonografija; Arterioskleroza – patofiziologija; Kardiovaskularne bolesti – prevencija

Sažetak. Disfunkcija endotela ključna je pojava u ranoj fazi aterogenog procesa, koja upućuje na prve funkcionalne poremećaje krvožilnog sustava na razini endotela. Određivanjem endotelne disfunkcije mogu se selektirati osobe s povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata u pretkliničkoj fazi. Neinvazivno određivanje endotelne funkcije ultrazvučnim testom nova je neinvazivna metoda koja je omogućila određivanje, praćenje i ponavljanje, bez ograničenja i rizika, a sve u okviru primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Descriptors: Endothelium, vascular – physiopathology, ultrasonography; Arteriosclerosis – physiopathology; Cardiovascular diseases – prevention and control

Summary. Endothelial dysfunction is the essential occurrence in an early phasis of atherogenic process, pointing at the first functional disturbances of cardiovascular system at endothelial level. By the assessment of endothelial dysfunction, subjects with the increased risk for cardiovascular incidents in preclinical phasis, can be selected. Non-invasive assessment of endothelial function with ultrasound test is the new non-invasive measurement that has enabled the assessment, observation and the repeated tests without any limit or risk for the patient, and all in a frame of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Liječ Vjesn 2005;127:82–85

Unutarnji sloj krvnih arterija čini *tunica intima* koja je u kontaktu s lumenom krvne žile. Sastoji od tankog 0,5–1 μm sloja endotelnih stanica, postavljenih u jednome sloju, vezivnog tkiva i bazalne membrane. Na ovaj sloj naslanja se *tunica media,* koja je odvojena od *intime* elastičnim slojem koji čini *lamina interna*. Medija se sastoji od glatkih mišićnih stanica, elastina i kolagena. Razlike u njihovu sastavu dijele arterije na elastične i muskularne. Velike arterije imaju više elastičnog i fibroznog tkiva, dok manje imaju više muskularnog tkiva. Elastični sloj se smanjuje prema periferiji, a povećava se sloj glatke muskulature i relativno zadebljenje zida. Tako se povećava odnos između zadebljanja i radijusa. Mehaničko ponašanje perifernih arterija pod jakim je utjecajem glatke muskulature i njezine aktivacije. S vanjske strane medija je odvojena od adventicije tankim slojem koji čini *lamina externa*. Vanjski sloj *adventitia* sastoji se od krutih kolagenih vlakana. U njoj se nalaze vasa vasorum koji opskrbljuju mediju krvlju te limfni kanali i inervacijska mreža.

Robert Furchgott je u svome povijesnom eksperimentu 1978. godine ustanovio da aorta na acetilkolin reagira vazokonstrikcijom. To je bila neočekivana pojava, ali se utvrdilo da je endotel samim postupkom u eksperimentu bio uništen. Nakon toga eksperiment je ponovljen, ali postupkom kojim je endotel bio očuvan i dobila se očekivana vazodilatacijska reakcija krvne žile. Na osnovi toga autori su pretpostavili postojanje EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*).[1] Naknadno je 1986. godine utvrđeno da je EDRF u stvari dušični oksid (NO). Za to otkriće Robert Furchgott dobio je Nobelovu nagradu.[2]

NO proizveden i otpušten u endotelu snažan je vazodilatator i ima ključnu ulogu za normalnu funkciju endotela, odnosno za održavanje tonusa krvnih žila. Dušični oksid sintetizira se od aminokiseline arginina, a proces katalizira NOS (*nitric-oxide sintetase*). Poluživot mu je vrlo kratak, nekoliko sekundi. Reagira sa slobodnim radikalima, koji utječu na njegovu degradaciju i na taj način remete endotelnu funkciju. Vazodilatacijski efekt NO ide preko stimulacije adenilat ciklaze, u glatkoj muskulaturi medije, koja proizvodi cGMP, odgovoran za vazodilataciju. Treba spomenuti i druge učinke NO, u prvom redu njegov antiagregacijski, antiathezivni i antiaterogeni učinak (slika 1).[1,2]

Njegova uloga u homeostazi vaskularnog tonusa od izuzetne je važnosti. Normalna produkcija, kao i brzina degradacije moraju biti u ravnoteži. Pokazalo se da čimbenici rizika kardiovaskularnih bolesti remete metabolizam dušičnog oksida i na taj način dovode do poremećaja funkcije endotela.[2,3]

Tekuća krv u lumenu krvne žile djeluje na stijenku dvjema silama, s ortogonalnim djelovanjem. Prva je frikcijska sila, koja djeluje tangencijalno na jedinicu površine stijenke krvne žile, poznata kao tzv. »*shear*« stres. Distenzijska sila poznata kao normalni stres djeluje okomito na stijenku i u biti odgovara krvnomu tlaku. Učinak hemodinamskih sila stvara trenje sa stijenkom, a pritiskom na luminalnu površinu i rastezanje bazalne membrane. Endotelne stanice imaju sposobnost prepoznavanja hemodinamskih promjena i prilagođavanja njima.[4]

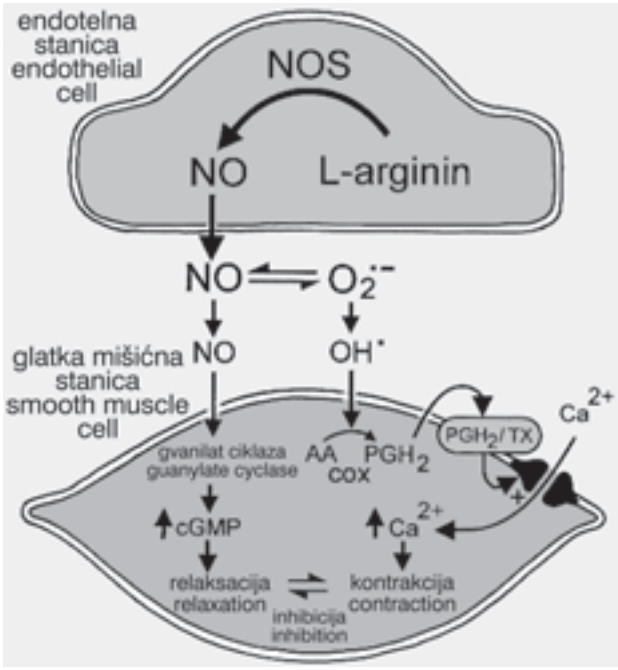
Arterije doživljavaju dramatične adaptacijske promjene kao odgovor na akutne i kronične promjene u krvnome protoku.[4] Odgovor na »*shear*« stres počinje gotovo trenutačno s promjenama u strukturi membrane, staničnoj organizaciji i biokemijskim procesima u endotelnim stanicama.[5–7]

Regulacija vaskularnog tonusa rezultat je balansiranja između vazodilatacijskih i vazokonstrikcijskih tvari koje luči endotel kao odgovor na različite mehaničke podražaje (*shear stres*, rastezanje), metaboličke situacije (npr. parcijalni tlak kisika), trombocitne i koagulacijske produkte (npr. trombin), receptorske agoniste (npr. acetilkolin, bradikinin, serotonin, *P supstance*). Vazodilatacijski čimbenici uglavnom imaju antitrombogeni i antiproliferativni učinak. Najvažniji relaksacijski čim-

* **Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica Sveti Duh** (doc. dr. sc. Jure Mirat, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. Jure Mirat, Klinika za unutarnje bolesti, OB Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

Primljeno 26. srpnja 2004., prihvaćeno 14. siječnja 2005.



Slika 1. *Prikaz metabolizma NO u endotelu i apokrini učinak u stanici glatke muskulature gdje se stimulira guanilat ciklaza i stvaranje cGMP, odgovornog za relaksaciju krvne žile*

Figure 1. *NO metabolism in endothelium and apocrine effects in smooth muscle cell, where guanylate cyclase is stimulated and cGMP, responsible for vascular relaxation, is created*

benik je NO. Sekundarni vazodilatatori su prostaciklin i EDHF *(endothelium-derived hyperpolarizing factor)* koji se luče kao odgovor na iste podražaje kao i NO. S druge strane endotel luči i neke vazokonstrikcijske čimbenike, uključujući endotelin 1, tromboksan A_2, prostaglandin H_2, slobodne radikale kisika kao superoksid anion i angiotenzin II (Ang II) putem angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE). Endotelne stanice proizvode jedan od tri izoformna endotelina. Kod malih koncentracija endotelin 1 je vazodilatator, ali kod viših koncentracija postaje snažan vazokonstriktor. Možemo reći da je regulacija vaskularnog tonusa endotelom, uglavnom, balansirana s NO na jednoj strani, kao glavnim vazodilatatorom i endotelinom 1 i Ang II kao glavnim vazokonstriktorima.[8]

Specifičnom blokadom dušičnog oksida putem inhibitora L-N^G-monometil arginina (L-NMMA) blokira se do 70% vazodilatacijskog učinka, izazvanog reaktivnom hiperemijom i stvara vazokonstrikcija. Nasuprot tomu, aspirin (inhibitor cikloksigenaze) ne utječe na FMD.[9]

Invazivna procjena endotelne disfunkcije kvantitativnom angiografijom

Nakon otkrića uloge endotela u kontroli vaskularne reaktivnosti, brzo se počelo s ocjenjivanjem endotelne funkcije kod ljudi. Ispitivanjem endotelne funkcije putem kvantitativne angiografije ocjenjuje se vazodilatacijski odgovor nakon infuzije vazoaktivnih tvari kao što su acetilkolin i nitroglicerin. Ako postoje oštećenja endotela, pojavljuje se paradoksalna vazokonstrikcija na acetilkolin.[10] Ova metoda s obzirom na invazivnost nije reproducibilna niti široko primjenjiva.

Neinvazivna procjena endotelne funkcije visokorezolucijskim ultrazvukom

Neinvazivnu metodu u određivanju endotelne disfunkcije uz pomoć visokorezolucijskog ultrazvuka uveo je David Celermajer 1992. godine.[11,12] U ovome testu, umjesto intraarterijskog davanja infuzije s vazoaktivnom tvari, koja čini metodu invazivnom, primijenjen je stimulus, koji izaziva reaktivnu hiperemiju i nitroglicerin primijenjen sublingvalno. Neinvazivnim tehnikama koronarne arterije još nisu pristupačne. Test je ograničen za ispitivanje velikih i srednje velikih površinskih arterija kao što su brahijalna, femoralna i radijalna.

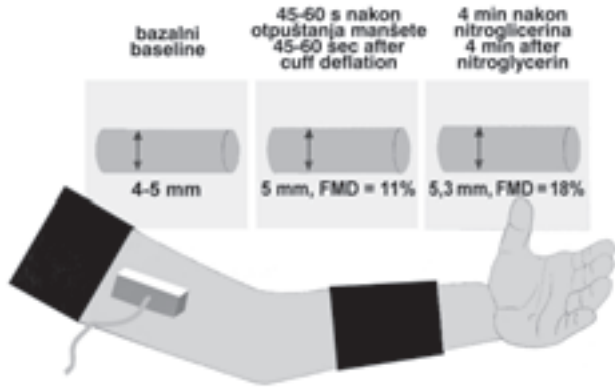
Stupanj izazvane vazodilatacije obrnuto je proporcionalan stupnju disfunkcije endotela. Razlika između bazalnog promjera arterije i promjera za vrijeme reaktivne hiperemije predstavlja *dilataciju ovisnu o protoku (FMD: flow-mediated dilation)* koja se izražava u postotku kao indeks FMD i predstavlja funkciju endotela (tablica 1).

Tablica 1. *Karakteristike dilatacije ovisne (FMD) i neovisne (NTGL) o protoku. Morfometrijsko ispitivanje vaskularne reaktivnosti brahijalne arterije putem reaktivne hiperemije*

Table 1. *Characteristics of flow-mediated dilation (FMD) and non-mediated dilation (NTGL). Morphometric examination of brachial artery vascular reactivity by reactive hyperemia*

Dilatacija ovisna (FMD) o protoku Flow dependent dilation
– Ovisna o endotelu Endothelium dependent
– Posredovana lučenjem NO Mediated by secretion of NO
– Upućuje na endotelnu (dis)funkciju Pointing at endothelial (dys)function
Dilatacija na nitroglicerin (NTGL) Nitric oxide mediated dilation (NTGL)
– Neovisna o endotelu Endothelium non-mediated
– Neovisna o protoku Flow non-mediated
– Ovisna o mediji Media dependent

Reaktivna hiperemija inducira se otpuštanjem manšete sfigmomanometra na nivou podlaktice nakon 5 minuta kompresije. Za vrijeme reaktivne hiperemije povećava se protok i *sheare* stres stimulira lučenje NO iz endotela. Ako nema čimbenika koji remete endotelnu funkciju, normalno je lučenje NO, kao i vazodilatacijska reakcija. Ako su prisutni čimbenici rizika kardiovaskularnih bolesti, poremećeni su metabolizam i lučenje NO u endotelu, a FMD je smanjena. Maksimalne promjene promjera za vrijeme reaktivne hiperemije događaju se 1. minutu nakon otpuštanja manšete sfigmomanometra i 3 minute nakon primjene nitroglicerina sublingvalno (slika 2).[13]



Slika 2. *Shema ultrazvučnog prikaza brahijalne arterije s dvije mogućnosti pozicioniranja manžete i mjestom postavljanja ultrazvučne sonde*

Figure 2. *Scheme of ultrasonic image of brachial artery with two possibilites of cuff positioning and ultrasonic probe placement*

Svrha je testa ispitivanje funkcionalog stanja endotela i reverzibilnosti promjena s obzirom na to da se može ponavljati bez neželjenih posljedica za ispitanika. Izražava sistemsko stanje endotela i korelira s endotelnim statusom koronarnih arterija.

Reproducibilnost na farmakološke stimuluse kod kvantitativne angiografije nije rađena. Neinvazivnom tehnikom, putem visokorezolucijskog ultrazvuka omogućeno je promatranje vremenskih varijacija endotelne reaktivnosti. U ispitivanju FMD kod 40 ljudi 4 je puta ponavljan test u razmaku od 1 do 2 dana, 1–2 tjedna i 2–4 mjeseca, a koeficijent varijacije bio je 1,8% (1,6% za žene i 1,9% za muškarce). Kod 34 od 40 ispitanika (85%) sve vrijednosti bile su unutar 2,5% od ukupne srednje vrijednosti. Analiza varijance pokazala je male varijacije između tjedana i mjeseci.[14]

Čimbenici koji utječu na endotelnu funkciju

Dijametar krvne žile. Krvne žile većeg promjera imaju manju sposobnost dilatacije u odnosu na krvne žile manjeg promjera. Arterije dijametra većeg od 6 mm šire se minimalno na podražaj reaktivne hiperemije. Karotide i femoralne arterije uglavnom prelaze dijametar od 5 do 6 mm i zbog toga se ne rabe u odraslih. Brahijalna arterija je lako pristupačna u nadlaktici, pa je uzeta kao standard. FMD kod brahijalne arterije normalno je između 5–15%.[8] Međutim, kod djece se rabi i femoralna arterija.[11,13,15]

Hormonske promjene. Kod žena postoje promjene s obzirom na menstrualni ciklus. FMD se povećava za vrijeme folikulske i lutealne faze kada su vrijednosti serumskog estradiola više. Međutim, bazalne vrijednosti dijametara ostaju iste.[16]

Postprandijalne promjene. Tranzitorno smanjenje FMD za 50% primijećeno je nakon ekstremno masnog obroka. Izgleda da su ove promjene povezane s akutnim povećanjem nivoa triglicerida.[17]

Fizička aktivnost. Nakon 10-tjedne tjelovježbe FMD se povećava u zdravih osoba.[18] Sat vremena nakon 30-minutne ergometrije FMD se gotovo udvostruči. Zbog toga se preporučuje izbjegavanje fizičkih naprezanja i 30-minutni odmor prije ispitivanja.[11]

Sistemsko značenje endotelne disfunkcije – korelacija između brahijalne arterije i koronarnih arterija

Smatra se da ocjena endotelne funkcije na nivou brahijalne, radijalne ili femoralne arterije predstavlja sistemsko stanje kardiovaskularnog sustava, da dobro korelira s funkcijom endotela na nivou koronarnih krvnih žila, a može predstavljati surogat onoga što se događa na koronarnim krvnim žilama.[11]

Koronarna vazoreaktivnost na acetilkolin uspoređivana je s brahijalnom vazoreaktivnošću na reaktivnu hiperemiju te je nađena uska korelacija između dvije arterije.[19]

Kod bolesnika upućenih na koronarografiju, pozitivna prediktivna vrijednost endotelne disfunkcije brahijalne arterije bila je 95%. Nije poznato postoji li slična korelacija u mladih zdravih osoba, gdje su prisutne abnormalnosti brahijalne arterije u pogledu endotelne disfunkcije.[11]

U studiji koja je uspoređivala ergometriju s endotelnom disfunkcijom brahijalne arterije putem ultrazvuka u predikciji koronarne bolesti, dokazane koronarnom angiografijom, nađena je nešto niža osjetljivost ultrazvučne metode (71,3%) u odnosu na ergometriju (82,4%), dok je specifičnost ultrazvuka bila veća (81%) u odnosu na ergometriju (57,1%).[20]

Dokazano je da postoji korelacija između brahijalne ateroskleroze i koronarnih arterija, kao i arterija karotida te korelacija u težini aterosklerotskih promjena. U jednom ispitivanju kod 52 koronarna bolesnika nađene su promjene i na karotidama u 51 ispitanika (98%) te na brahijalnim arterijama u 39 ispitanika (75%). Može se, dakle, reći da je brahijalna arterija dobar pokazatelj onoga što se događa na koronarnim krvnim žilama.[11,21]

Endotelna funkcija u kliničkoj praksi

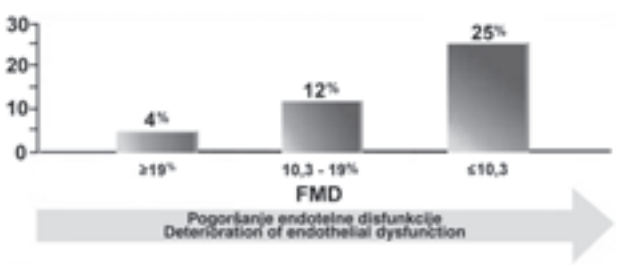
Neinvazivno određivanje endotelne funkcije putem ultrazvuka novija je neinvazivna metoda, koja je omogućila određivanje, praćenje i ponavljanje bez ograničenja i rizika za bolesnika u okviru primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Disfunkcija endotela ključni je događaj u ranoj fazi aterogenog procesa, koja upućuje na prve funkcionalne poremećaje krvožilnog sustava na nivou endotela. Određivanjem endotelne disfunkcije mogu se selektirati osobe s povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata u pretkliničkoj fazi.[22,23] Dokazan je poremećaj endotelne funkcije u prisutnosti čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti, kao što su hiperkolesterolemija, hipertenzija, pušenje, te ostalih rizičnih čimbenika.[24–28]

Određivanje endotelne funkcije može dati korisnu prognostičku informaciju i kod bolesnika koji već imaju promjene na krvnim žilama, dakle, poodmaklu fazu ateroskleroze. Primjerice, u ispitivanju Scächingera i sur. kod 147 bolesnika koji su bili podvrgnuti invazivnim procedurama, učinjeno je mjerenje endotelne funkcije. Tijekom sedam godina praćena je eventualna pojava bilo kakvoga neželjenog vaskularnog događanja, uključujući: naglu srčanu smrt, infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, moždani ishemički inzult, intervencijske zahvate na koronarnim krvnim žilama (perkutanu transluminalnu angioplastiku, aortokoronarnu revaskularizaciju), kao i na perifernim krvnim žilama. Pokazalo se da je kod onih kod kojih je endotelna funkcija pokazivala najbolje rezultate (FMD≥19%) incidencija neželjenih događanja bila 4%. Onima koji su imali srednje vrijednosti FMD 10,3–19% učestalost se povećala na 12%, dok je kod onih sa smanjenjem endotelne funkcije (FMD≤ 10,3) učestalost neželjenih događanja bila 25% (slika 3).[29]

Gocke i sur. su određujući endotelnu funkciju putem FMD na razini brahijalne arterije u bolesnika podvrgnutih kirurškim zahvatima uočili značajno veću učestalost neželjenih događanja u 30-dnevnom postoperacijskom periodu.[30]

U petogodišnjem praćenju Neunteufel i sur. dokazali su da je kod bolesnika podvrgnutih koronarnim invazivnim procedurama, ako su imali FMD<10%, postotak neželjenih događanja bio 37% u odnosu prema 7% onih koji su imali bolji nalaz (FMD>10%). Nakon kardiokirurških zahvata aortokoronarnih premoštenja bolesnici koji su imali FMD<10% nisu imali neželjenih događanja, a oni s FMD>10% imali su 15% neželjenih događanja, koja su uključivala infarkt miokarda ili potrebu za ponavljanjem koronarne angioplastike ili aortokoronarnog premoštenja.[31]



Slika 3. *Koronarna endotelna disfunkcija i vaskularni incidenti*[29] *(FMD = dilatacija ovisna o protoku)*

Figure 3. *Coronary endothelial dysfunction and vascular events*[29] *(FMD = flow-mediated dilatation)*

Ove studije pokazuju da ocjena endotelne funkcije ima svoje mjesto i u sekundarnoj prevenciji predikcijom rizika novih kardiovaskularnih incidenata.

Reverzibilnost endotelne disfunkcije

Dokazana je reverzibilnost endotelne disfunkcije različitim terapijskim postupcima. Pokazalo se da korekcijom čimbenika rizika dolazi do poboljšanja endotelne funkcije.[32–36] Raste interes za ocjenjivanje i praćenje endotelne funkcije prilikom primjene različitih lijekova. Pokazala se učinkovitost statina i ACE-inhibitora u poboljšanju endotelne disfunkcije, kao i razlike između pojedinih lijekova te njihova učinka, ovisno o dozi lijeka.[37–42]

Međutim, nije dokazano da li s poboljšanjem endotelne funkcije slijedi smanjenje mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

Nameće se pitanje uvođenja rutinske pretrage u kliničku praksu i sagledavanja učinkovitosti primijenjene terapije. Tako su 2002. god. *American College of Cardiology* i *American Heart Association* objavili upute za mjerenje endotelne disfunkcije pomoću ultrazvučne metode ocjenjivanja dilatacije ovisne o protoku (FMD) kako bi se metoda standardizirala te odredile njezine indikacije, mjesto u kliničkoj praksi i kompetentnost provođenja.[43]

LITERATURA

1. *Furchgott RF, Zawadzki JV*. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288: 373–6.
2. *Kinlay S, Selwyn A, Ganz P.* Endothelium as a target of the risk factors in cardiovascular disease. U: Panza J, Cannon RO, ur. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. New York: Futura Publishing Co, 1999:227–41.
3. *Vane JR, Änggård EE, Botting RM.* Regulatory function of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990;323:27–36.
4. *Resnick N, Wolfovitz E, Zilberstein S.* Endothelial gene regulation by fluid shear forces. U: Lelkes, ur. Mechanical forces and the endothelium. Milwaukee: Harwood Academic Publisher 1999:127–47.
5. *Davies PF.* Flow mediated endothelial mechanotransduction. Physiol Rev 1995;75:519–60.
6. *Davies PF*. Mechanisms involved in endothelial response to hemodynamic forces. Atherosclerosis 1997;131:S7015.
7. *Isales C, Rosales O, Sumpio BE.* Mediators and mechanisms of cyclic strain and shear stress-induced vascular responses. U: Sampio BE, ur. Hemodynamic forces and vascular cell biology. Austin: RG Landes Co., 1993: 90–115.
8. *Vogel RA*. Nitric oxide availability in hypercholesterolaemia. U: Panza J, Cannon III RO, ur. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. New York: Futura Publishing Co,1999:163–84.
9. *Joannides R, Haefely W, Linder L i sur.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91:1314–9.
10. *Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL i sur.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1986;315:1046–51.
11. *Sorensen KE, Dørup I, Celermajer DS.* Noninvasive assessment of endothelial vasomotor function. U: Born, Schwartz, ur. Vascular endothelium. Stuttgart: Schattauer, 1997, str. 373–84.
12. *Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM i sur.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111–5.
13. *Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ i sur*. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39:257–65.
14. *Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter D i sur.* Non-invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in men: accuracy and reproducibility. Br Heart J 1995;74:247–53.
15. *Adams MR, Robinson J, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS.* Normal ranges for brachial artery flow-mediated dilatation: a non-invasive ultrasound test of arterial endothelial function. J Vasc Invest 1996;2: 146–50.
16. *Hashimoto M, Akishita M, Eto M i sur.* Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. Circulation 1995;92:3431–5.
17. *Plotnik GD, Corretti MC, Vogel RA.* Transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a fatty meal. J Am Coll Cardiol 1996;27:287A.
18. *Clarkson P, Montgomery H, Donald A i sur.* Exercise training enhances endothelial function in young men. J Am Coll Cardiol 1996;27:288A.
19. *Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD i sur.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. J Am Coll Cardiol 1995;26:1235–41.
20. *Schroder S, Enderle MD, Meisner C i sur.* The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease. Dtsch Med Wochenschr 1999;124:886–90.
21. *Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS.* Atherosclerosis in the human brachial artery. J Am Coll Cardiol 1997;29:318–22.
22. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801–9.
23. *Anggard E.* Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. Lancet 1994; 343:1199–206.
24. *Panza J, Quyyumi A, Brush J, Epstein S.* Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990;323:22–7.
25. *Vogel R, Coretti M, Plotnick G.* Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. Am J Cardiol 1996;77:37–40.
26. *Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P i sur.* Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996;334:150–4.
27. *Goodfellow J, Ramsey MW, Luddington LA i sur.* Endothelium and inelastic arteries: an early marker of vascular dysfunction in non-insulin dependent diabetes. Br Med J 1996;312:744–5.
28. *Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA.* Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. Circulation 1997;95:1119–21.
29. *Scächinger V, Britten MB, Zeiher AM.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000;101:1899–906.
30. *Gocke N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA.* Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. A Prospective Study. Circulation 2002; 105:1567–1572.
31. *Neunteufl T, Heher S, Prager G i sur.* Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000;86:207–10.
32. *Celermajer DS.* Endotelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1977;30:325–33.
33. *Agwwall S, Wright S, Doughty RN, Whalley GA, Duxbury M, Sharpe N.* Does a glass of red wine improve endothelial function. Eur Heart J 2000; 21:74–8.
34. *O'Driscoll G, Green D, Taylor R*. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. Circulation 1997;95:1126–31.
35. *Plotnik GD, Corretti MC, Vogel RA.* Effect of antioxidant vitamins an the transient impairment of endothelium dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. JAMA 1997;278:1682–6.
36. *Mullen MJ, Clarkson P, Donald A i sur.* Effect of enalapril on endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients: A randomized, double-blind study. J Am Coll Cardiol 1998;31:1330–5.
37. *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 (BANF Study). J Am Coll Cardiol 1999;35:60–66.
38. *Deedwania P.* Endothelium: A new target for cardiovascular therapeutics. Editorial comment. J Am Coll Cardiol 1999;35:67–70.
39. *Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C i sur*. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The Trend Study. Circulation 1996;94:258–265.
40. *Prasad A, Narayanan S, Mincemoyer R i sur.* Acute and long-term effects of angiotensin type I receptor inhibition endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 1998;98:Suppl1;607.
41. *Creager MA, Roddy MA*. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. Hypertension 1994;24:499–505.
42. *Rajagopalan S, Harrison DG.* Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors; A new trend? Circulation 1996;94:240–3.
43. *Anderson TJ, Hubacek J, Wyse G, Knudtson ML*. Effect of chelation therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease: Patch study. J Am Coll Cardiol 2003;41:420–5.