

# Metody oceny funkcji śródbłonka Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu

Jolanta Neubauer-Geryk, Leszek Bieniaszewski

Zakład Fizjologii Klinicznej, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Śródbłonek produkuje i uwalnia substancje wazoaktywne, regulujące układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz czynniki wzrostu. Zaburzenia funkcji śródbłonka przejawiają się zmianami właściwości antykoagulacyjnych i przeciwzapalnych, nieprawidłową modulacją wzrostu naczyń, a także dysregulacją remodelingu naczyń. Wśród substancji wazoaktywnych wydzielanych do krążenia istotną rolę spełnia zależny od śródbłonka czynnik wazodylatacyjny, którym jest tlenek azotu (NO, *nitric oxide*). Szczególne znaczenie badań prowadzonych nad śródbłonkiem wynika z faktu, że jego dysfunkcja — wtórna do zmniejszenia syntezy bądź aktywności NO — odgrywa istotną rolę we wczesnych etapach rozwoju miażdżycy. Funkcję śródbłonka można określić z wykorzystaniem badań odnoszących się zarówno do morfologii, jak i mechanicznej funkcji ściany naczynia. Użytecznych informacji dostarczają między innymi ocena kompleksu błona środkowa–śródbłonek (IMT, *intima-media thickness*), badanie podatności naczyń tętniczych (PWV, *pulse wave velocity*) oraz wskaźniki przebudowy naczyniowej. Uznaną metodą oceny funkcji śródbłonka jest metoda, za pomocą której określa się stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic przedramienia bądź proksymalnej części ramienia (FMD, *flow-mediated dilatation*). U osób zdrowych wartości FMD wynoszą 7–10%, zaś u pacjentów z miażdżycą wartość ta jest zmniejszona. Wskazaniami do FMD jest ocena ryzyka wy-

stąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, wpływu nowej terapii na funkcje śródbłonka oraz uzupełnienie diagnostyki omdleń neurokardiogennych.

**Słowa kluczowe:** miażdżycza, dysfunkcja śródbłonka, ocena dylatacji tętnicy ramiennej indukowanej niedokrwieniem, ocena dylatacji tętnicy ramiennej indukowanej nitrogliceryną

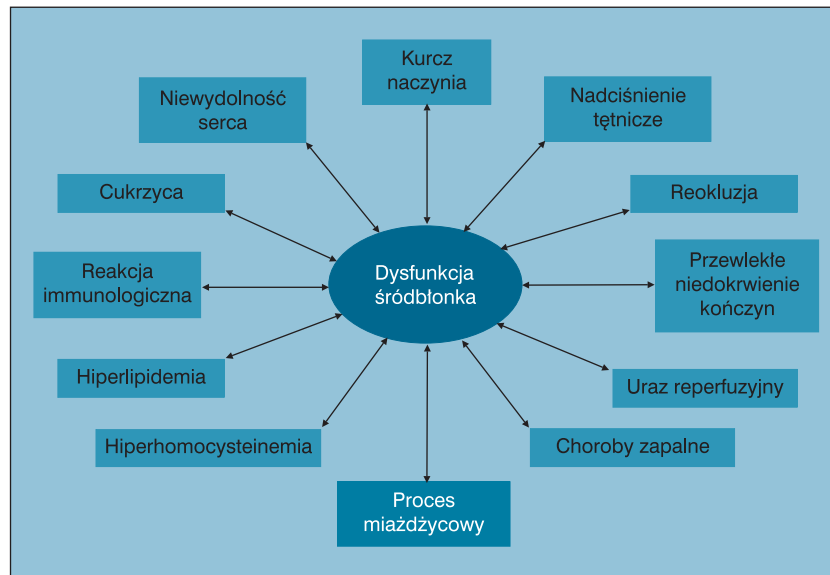
## WPROWADZENIE

Śródbłonek jest określany mianem największego narządu wewnątrzwydzielniczego człowieka. Produkuje on i uwalnia substancje wazoaktywne, regulujące układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz czynniki wzrostu. Zaburzenia funkcji śródbłonka przejawiają się zmianami właściwości antykoagulacyjnych i przeciwzapalnych, nieprawidłową modulacją wzrostu naczyń, a także dysregulacją remodelingu naczyń.

Wśród wielu substancji wazoaktywnych wydzielanych do krążenia istotną rolę spełnia zależny od śródbłonka czynnik wazodylatacyjny, którym jest tlenek azotu (NO, *nitric oxide*). Jest on wytwarzany w komórkach śródbłonka z L-argininy przez śródbłonkową izoformę syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), która jest produktem genu NOS3. Enzym eNOS jest również stymulowany do zwiększonej syntezy NO przez fizjologicznych agonistów, siły ścinania oraz substancje farmakologiczne. Tlenek azotu — oprócz tego, że jest czynnikiem wazodylatacyjnym — pośredniczy także w wielu funkcjach służących ochronie śródbłonka. Ogranicza adhezję, agregację i aktywację leukocytów, hamując ekspresję prozapalnych cytokin, chemokin czy też substancji adhezyjnych leukocytów. Ponadto NO hamuje proliferację komórek mięśniowych naczyń krwionośnych,

### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Leszek Bieniaszewski  
Zakład Fizjologii Klinicznej  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego  
i Diabetologii AMG  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel./faks: 0 58 349 25 03  
e-mail: lbien@amg.gda.pl



Rycina 1. Szczegółowe zależności, przyczyny i konsekwencje dysfunkcji śródbłonka

adhezję i agregację płytek. Zatem, utrata biologicznej aktywności NO zależnego od śródbłonka wiąże się ze wzmożoną skłonnością do wazokonstrykcji, zwiększoną gotowością zatorowo-zakrzepową, aktywnością procesu zapalnego i proliferacją komórek mięśniówki naczyń.

Szczególne znaczenie badań prowadzonych nad śródbłonkiem wynika z faktu, że jego dysfunkcja — wtórna do zmniejszenia syntezy bądź aktywności NO — odgrywa istotną rolę we wczesnych etapach rozwoju miażdżycy. Na tym spostrzeżeniu opierają się nadzieje badaczy przekonanych, że ocena funkcji śródbłonka może ułatwić określenie intensywności procesu miażdżycowego (ryc. 1).

Powszechnie stosowaną, uznaną metodą oceny funkcji śródbłonka jest metoda, za pomocą której określa się stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic przedramienia bądź proksymalnej części ramienia (FMD, *flow-mediated dilatation*). Obserwowane w FMD zwiększenie przepływu wiąże się ze zmniejszeniem napięcia tętnicy, a w konsekwencji — zwiększeniem sił ścinających. W odpowiedzi na krótkotrwałe działanie tych sił otwierają się aktywowane przez jony wapnia kanały potasowe komórek śródbłonka. W efekcie dochodzi do hiperpolaryzacji komórki śródbłonka i zwiększenia napływu jonów wapnia do wnętrza komórki, co aktywuje śródbłonkową eNOS. Fizjologiczną odpowiedź tętnicy na niedokrwienie opisał po raz pierwszy Schretzenmayer w 1933 roku, wskazując, że osłabienie zjawiska FMD odzwierciedla zmianę funkcji śródbłonka. Redukcja stężeń

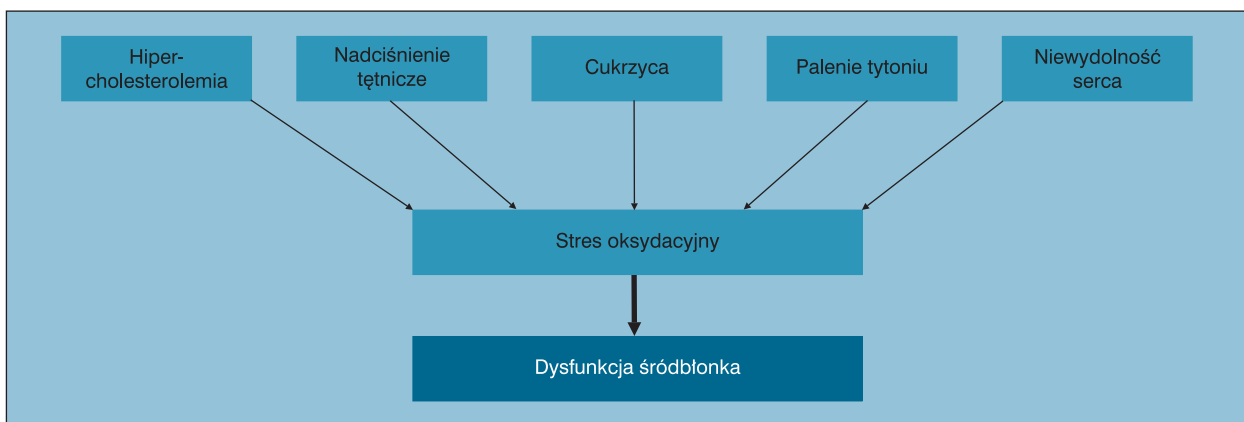
zewnątrzkomórkowego wapnia i sodu zmniejsza FMD, natomiast podobna zmiana stężenia magnezu powoduje wzrost FMD. Zwiększenie sił ścinania utrzymujące się przez dłuższy czas prowadzi do wzrostu wydzielania NO poprzez fosforylację eNOS, co może się odbywać nawet przy niskich stężeniach wapnia. Natomiast długotrwałe zwiększenie (wiele minut/godziny) sił ścinania powoduje aktywację genu transkrypcyjnego eNOS, czego efektem może być stały wzrost stężenia NO.

Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu zależy nie tylko od nasilenia syntezy NO i stopnia inaktywacji NO, ale również wynika ze zmniejszenia wrażliwości komórek mięśniówki naczyń na NO [1] oraz spadku przepływu w uszkodzonym mikrokrążeniu [2].

## METODY STOSOWANE DO BADANIA FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA

Funkcję śródbłonka można określić z wykorzystaniem badań odnoszących się zarówno do morfologii, jak i mechanicznej funkcji ściany naczyń. Użytecznych informacji dostarczają między innymi ocena kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT, *intima-media thickness*), badanie podatności naczyń tętniczych (PWV, *pulse wave velocity*) oraz wskaźniki przebudowy naczyniowej. Dodatkowe informacje wnoszą badania stężenia rozpuszczalnych markerów śródbłonka.

Wielkość przepływu uwarunkowana funkcją śródbłonka ulega zmianie zależnie od występowania czynni-



Rycina 2. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wpływające na funkcję śródbłonna

Tabela 1. Metody oceny funkcji śródbłonna

Rodzaj	Bodziec	Mierzone parametry
<b>Metoda pośrednia</b>		
Biochemiczna <i>in vivo</i>	L-arginina ADP, 5-HT, histamina	Osoczowy NO i PGI <sub>2</sub> Azotany i azotyny w moczu, cząstki adhezyjne, czynniki krzepnięcia
<b>Metody bezpośrednie</b>		
<i>In vitro</i> (hodowle komórek)	L-NAME, fenylefryna, noradrenalina, inhibitory NOS i COX	Przepływ
<i>In vitro</i> (izolowane tętnice)	Siły ścinania	Współczynnik ścierania
<i>In vivo</i> — inwazyjnie	L-NMMA Acetylocholina, serotonina, bradykinina, substancja P	Średnica tętnicy Przepływ tętniczy
<i>In vivo</i> — nieinwazyjnie	Siły ścinania Dipiridamol	Średnica tętnicy + przepływ tętniczy Przepływ tętniczy

NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; PGI<sub>2</sub> (*prostaglandin I<sub>2</sub>*) — prostaglandyna I<sub>2</sub>; ADP (*adenosine diphosphate*) — adenozyndifosforan; 5-HT (*5-hydroxytryptamine*) — 5-hydroksytryptamina (serotonina); L-NAME (*N(G)-nitro-L-arginine methyl ester*) — inhibitor syntazy tlenu azotu; NOS (*nitric oxide synthase*) — syntaza tlenu azotu; COX (*cyclooxygenase*) — cyklooksigenaza; L-NMMA (*NG-monomethyl-L-arginine*) — N-metylo-L-arginina

ków ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [1] (ryc. 2).

Przegląd metod służących do oceny funkcji śródbłonna przedstawiono w tabeli 1.

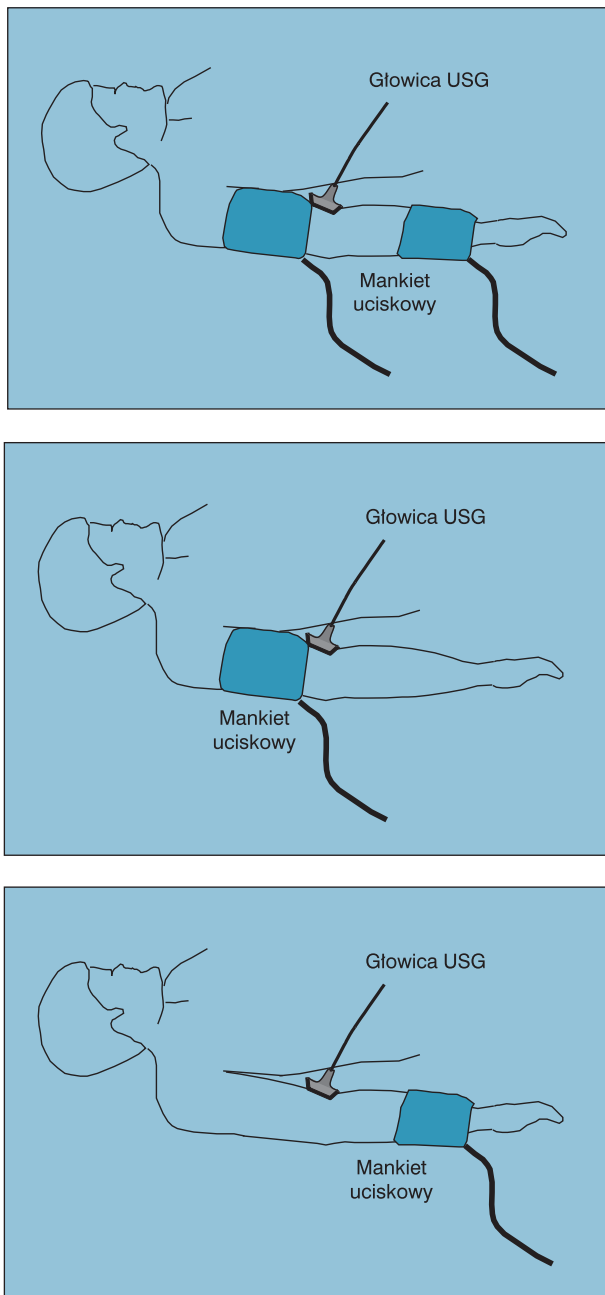
### OCENA DYLATACJI TĘTNICY W ODPOWIEDZI NA NIEDOKRWIENIE

Jedną z bardziej uznanych metod badania funkcji śródbłonna jest ultrasonograficzna ocena dyatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie [1, 3]. Badanie to można przeprowadzić w różnych miejscach krążenia obwodowego. Wykazano, że ocena funkcji śródbłonna z zastosowaniem FMD ma wartość użyteczną w prognozowaniu przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych [4, 5].

### Metodyka badania FMD

Zaleca się, by w ciągu 12 godzin poprzedzających badanie pacjent nie przyjmował posiłków oraz leków wazodylatacyjnych. Nie powinien też palić co najmniej 6 godzin przed badaniem. Wykonuje się je po 10 minutach adaptacji do pozycji leżącej, w cichym pomieszczeniu o stałej temperaturze. W przypadku badania tętnic kończyny górnej tętnica ramienna jest uwidaczniana w projekcji podłużnej 2D, 4–5 cm powyżej dołu łokciowego, przy użyciu doplerowskiej głowicy liniowej o częstotliwości 7–12 MHz. Obrazy ultrasonograficzne powinny być rejestrowane wraz z zapisem sygnału elektrokardiograficznego.

W pierwszym etapie badania ocenia się średnicę tętnicy ramiennej oraz prędkość przepływu krwi. Po wyko-



**Rycina 3.** Badanie FMD (alternatywne umiejscowienie mankietów na kończynie górnej — opis w tekście)

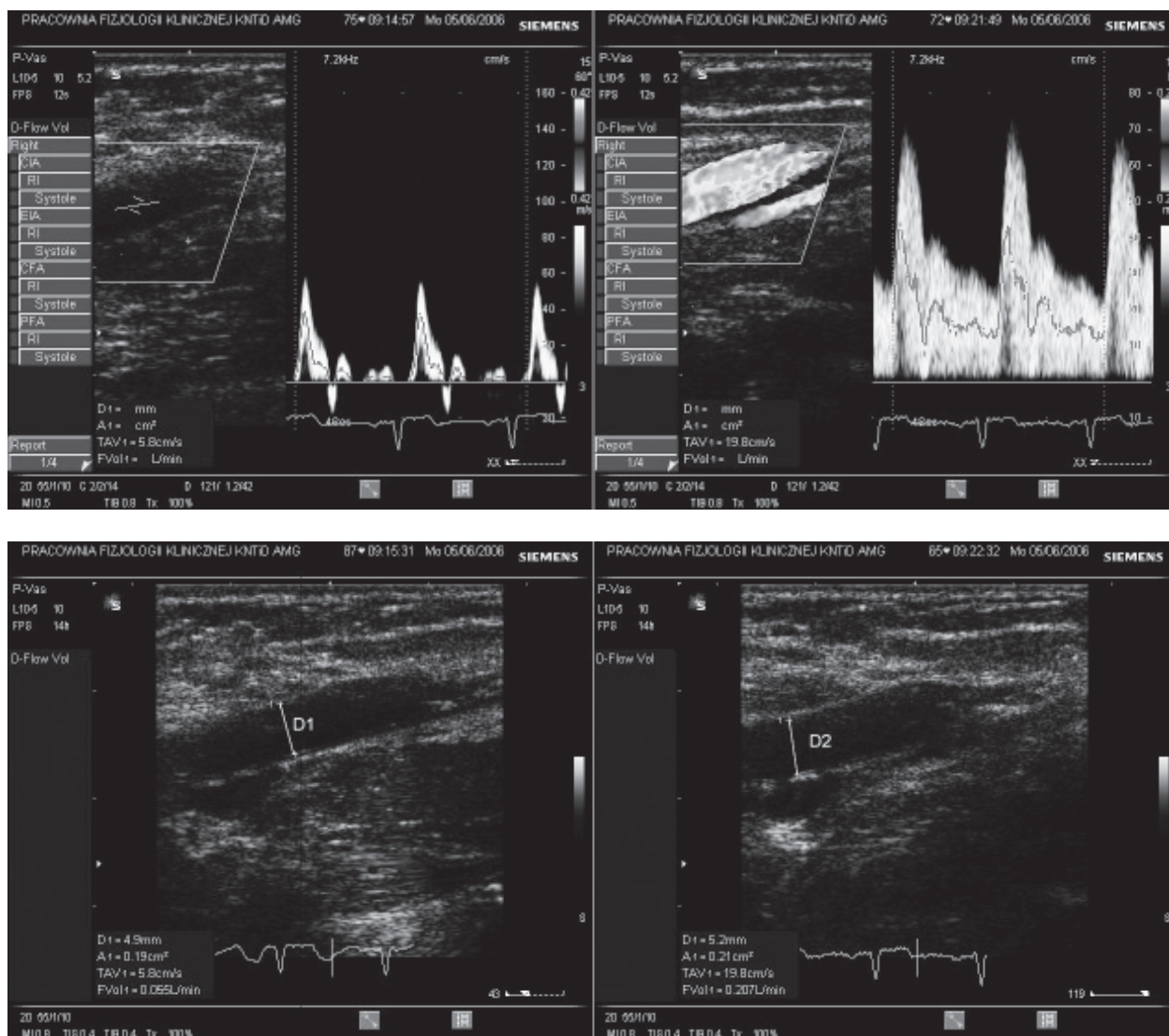
naniu tych pomiarów na 5 minut napęlnia się powietrzem mankiet sfigmomanometru, umieszczonego w dystalnej części przedramienia bądź proksymalnej części ramienia, do wartości przekraczających o 50 mm Hg wartość ciśnienia skurczowego badanej osoby (ryc. 3). Umieszczenie mankieta na ramieniu w porównaniu z przedramieniem wywołuje większy przepływ oraz większą wazodylatację naczynia po okresie niedokrwienia [6].

Maksymalny przepływ krwi wyznacza się w 15. sekundzie, zaś maksymalna średnica naczynia jest mierzona w 60. sekundzie po zaprzestaniu ucisku tętnic [7] (ryc. 4).

Pomiary średnicy tętnicy powinny być dokonywane w sposób zsynchronizowany z załamkiem R [7] lub — co jest przyjęte przez niektórych badaczy — początkiem załamka T elektrokardiogramu [7].

Dylatację tętnicy ramiennej po niedokrwieniu definiuje się jako procentową zmianę średnicy tętnicy ramiennej wywołaną niedokrwieniem w odniesieniu do średnicy naczynia przed niedokrwieniem [1, 7, 8].

$$\text{FMD (\%)} = \frac{A - B}{B} \times 100\%$$



Rycina 4. Ocena dylatacji indukowanej niedokrwieniem

gdzie:

A — średnica w 60. s po niedokrwieniu;

B — średnica przed niedokrwieniem.

Średnicę tętnicy ramiennej można mierzyć za pomocą znaczników kontrolowanych przez oprogramowanie aparatu USG lub za pomocą innych programów do analizy obrazów. By ograniczyć błąd pomiaru, średnicę naczyń należy podawać jako średnią wartość z pomiarów przeprowadzonych w kilku miejscach uwidocznionego fragmentu naczyń.

#### Zakres normy i powtarzalność FMD

U osób zdrowych wartości FMD wynoszą 7–10% [9], zaś u pacjentów z chorobą wieńcową wartość ta jest

zmniejszona — w skrajnych przypadkach do zera. We *Framingham Heart Study* [10] średnia wartość FMD wynosiła 3,3% u kobiet oraz 2,4% u mężczyzn.

Zarówno wartość współczynnika zmienności krótkoterminowej (do 2 h), jak i długoterminowej (3 tyg.) pomiaru średnicy tętnicy ramiennej w renomowanych ośrodkach wynosi 3–4%, co wskazuje na dobrą powtarzalność FMD.

#### Wskazania do FMD

##### Stratyfikacja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

Fathi i wsp. [4] analizowali wartość FMD jako czynnika ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badając 444 pacjentów obciążonych znaczącym ryzykiem sercowo-naczyniowym, stwierdzili, że znacząco więcej zda-

rzeń sercowo-naczyniowych dotyczyło grupy chorych, u których FMD było mniejsze od 2% w porównaniu z grupą pacjentów, u których wartości FMD były większe lub równe 2%. Gokce i wsp. [5] wykazali, że FMD tętnicy ramiennej poniżej 4,5% jest niezależnym wskaźnikiem wczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zabiegach naczyniowych.

### **Ocena wpływu nowej terapii na funkcje śródbłonna**

Wpływ nowej terapii na funkcje śródbłonna oceniano w licznych badaniach, w których analizowano efekt stosowania statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny bądź receptora dla angiotensyny II.

### **Uzupełnienie diagnostyki omdleń neurokardiogennych**

Pacjentów z omdleniami neurokardiogenymi charakteryzuje znamienne podwyższone FMD tętnicy ramiennej w porównaniu z grupą kontrolną. Zwiększona obwodowa wazodylatacja jest najprawdopodobniej jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za omdlenia neurogenne. Wzmoczona aktywność nerwu błędnego wywołuje zwiększoną transmisję postsynaptyczną acetylocholiny odpowiedzialną za wazodylatację pośredniczoną przez NO [1].

### **Ograniczenia metody FMD**

Mimo że pomiar FMD jest nieinwazyjny, bezpieczny i nie wymaga dużego nakładu pracy (ok. 30 min), na precyzję wyznaczania FMD znacząco wpływa doświadczenie osoby przeprowadzającej badanie. Jego wynik może być niewiarygodny również w przypadku braku współpracy ze strony pacjenta [8].

Dotychczas nie ustalono konsensusu dotyczącego umiejscowienia mankieta na kończynie górnej; możliwe jest jego ułożenie proksymalne (ramię) oraz dystalne (przedramię). Wykazano, że im bardziej dystalnie znajduje się mankieta na kończynie górnej, tym dokładniejsze są oceny dylatacji tętnicy wywołanej niedokrwieniem [6]. Z technicznego punktu widzenia możliwa jest ocena FMD na tętnicy promieniowej, ramiennej i udowej powierzchownej. Jednak należy brać pod uwagę fakt, że błąd względny pomiaru średnicy tętnicy jest większy w przypadku naczyń mniejszego kalibru [11]. U osób ze znaczną sztywnością tętnic ocena FMD może być niewiarygodna [12].

### **Wazodylatacja z zastosowaniem nitrogliceryny**

Dylatacja tętnicy może być również spowodowana działaniem nitrogliceryny na mięśniówkę gładką naczyń. Ta postać testu służy ocenie zdolności dylatacyjnej tętni-

cy niezależnie od funkcji śródbłonna. Maksymalne rozszerzenie naczynia zwykle następuje 3–4 minuty po podaniu nitrogliceryny (0,4 mg *sl.*). Informacje uzyskane dzięki wazodylatacji z zastosowaniem nitrogliceryny (NID, *nitroglycerin-induced dilatation*) stanowią cenne uzupełnienie danych uzyskanych w teście niedokrwinnym (FMD). Badanie wazodylatacji z użyciem nitrogliceryny powinno być poprzedzone 10-minutową przerwą, jeśli wcześniej przeprowadzano FMD w odpowiedzi na niedokrwienie [1].

### **Zależności między FMD, IMT i PWV**

Zarówno FMD, jak i IMT oraz PWV, będąc wykładnikami zaawansowania procesu miażdżycowego, są wykorzystywane do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Wartość FMD określa zdolność tętnicy do rozszerzenia się pod wpływem niedokrwienia, PWV dostarcza informacji o elastyczności dużych tętnic, zaś IMT ilustruje zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych, polegające na przeroście błony środkowej i zmianach miażdżycowych śródbłonna.

Zależności między wskaźnikami określonymi na podstawie tych metod nie są jednoznaczne; wykazują dużą zależność między innymi od wieku badanych oraz klinicznych objawów miażdżycy. Hashimoto i wsp. [13], na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 34 mężczyzn z miażdżycą oraz 33 mężczyzn w wieku  $61 \pm 2$  lata bez klinicznych objawów miażdżycy, wykazali istnienie znamiennej ujemnej korelacji między FMD i IMT.

Yan i wsp. [14], badając 1578 względnie zdrowych mężczyzn w średnim wieku  $49 \pm 10$  lat, stwierdzili brak zależności między FMD tętnicy ramiennej oraz IMT. Podobny wniosek sformułowali również Irace i wsp. [15] na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 55 mężczyzn i 22 kobiet. Przedmiotem ich badań był również wpływ czynników ryzyka chorób układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość) na wartości FMD i IMT. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że FMD można wykorzystywać jako wskaźnik skuteczności działań terapeutycznych w krótkim czasie, zaś IMT może być testem użytecznym w badaniu przebiegu miażdżycy w długoterminowej obserwacji.

U pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym zaburzenia funkcji śródbłonna, oceniane za pośrednictwem FMD, korelują ze zwiększeniem masy lewej komory — nawet w zakresie wartości przyjętych za normę, co sugeruje, że upośledzenie dylatacyjnej funkcji śródbłonna może prowadzić do rozwoju przerostu mięśnia lewej komory [16].

Wykazano, że w grupie pacjentów z niewydolnością serca upośledzona FMD jest silnym czynnikiem prognostycznym zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stężenia peptydu natriuretycznego (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i innych klinicznych czynników związanych ze złym rokowaniem. Wartość prognostyczna FMD wynika z faktu, że jest ona wynikiem działania wielu czynników, takich jak: zmniejszony przepływ obwodowy krwi, aktywacja cytokin, zwiększona aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron, nasilony stres oksydacyjny, zwiększona produkcja endoteliny, które przyczyniają się do upośledzenia funkcji śródbłonka. Każdy z wymienionych czynników rozpatrywany oddzielnie wiąże się ze złym rokowaniem [17].

W populacji niskiego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych funkcja śródbłonka oceniana za pomocą FMD koreluje z głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz szacowanym 10-letnim ryzykiem wystąpienia chorób serca [18]. Osoby z dysfunkcją śródbłonka stwierdzoną przy użyciu tej metody wymagają rygorystycznej kontroli czynników ryzyka uszkodzenia śródbłonka, takich jak: hiperlipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu.

Kobayashi i wsp. [19] wykazali, że zmniejszenie FMD w tętnicy ramiennej wiązało się ze zwiększeniem wskaźnika PWV serce–szyja oraz IMT.

Wykazano dodatnią korelację między PWV i IMT [20].

W świetle powyższego wydaje się, że połączenie oceny funkcji śródbłonka (FMD), zmian strukturalnych ściany tętnicy (IMT) oraz elastyczności dużych naczyń (PWV) daje unikalną możliwość uzyskania kompleksowego opisu układu naczyniowego.

## PIŚMIENNICTWO

- Moens A.L., Goovaerts I., Claeys M.J., Vrints C.J. Flow-mediated vasodilatation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005; 127: 2254–2263.
- Mitchell G.F., Parise H., Vita J.A. i wsp. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilatation: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 44: 134–139.
- Guerci B., Kearney-Schwartz A., Böhme P., Zannad F., Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab.* 2001; 27: 425–434.
- Fathi R., Haluska B., Isbel N., Short L., Marwick T.H. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 616–623.
- Gokce N., Kearney J.F. Jr, Hunter L.M., Watkins M.T., Menzoian J.O., Vita J.A. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567–1572.
- Guthikonda S., Sinkey C.A., Haynes W.G. What is the most appropriate methodology for detection of conduit artery endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 1172–1176.
- Irace C., Fiaschi E., Cortese C., Gnasso A. Flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness of carotid artery in never-treated subjects. *Int. Angiol.* 2006; 25: 274–279.
- Tousoulis D., Anroniades C., Stefanadis C. i wsp. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and noninvasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553–558.
- Clarkson P., Celermajer D.S., Powe A.J., Donald A.E., Henry R.M., Deanfield J.E. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 3378–3383.
- Benjamin E.J., Larson M.G., Keyes M.J. i wsp. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilatation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613–619.
- Correti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: H1397–H1404.
- Witte D.R., van der Graaf Y., Grobbee D.E., Bots M.L.; SMART Study Group. Measurement of flow-mediated dilatation of the brachial artery is affected by local elastic vessel wall properties in high-risk patients. *Atherosclerosis* 2005; 182: 323–330.
- Hashimoto M., Eto M., Akishita M. i wsp. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 2795–2800.
- Yan R.T. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilatation in middle-aged men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1980–1986.
- Irace C., Fiaschi E., Cortese C., Gnasso A. Flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness of carotid artery in never-treated subjects. *Intern. Angiology* 2006; 25: 274–279.
- Sung J., Ouyang P., Bacher A.C. i wsp. Peripheral endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation is associated with left ventricular mass in older persons with hypertension. *Am. Heart J.* 2002; 144: 39–44.
- Meyer B., Mörtl D., Strecker K. i wsp. Flow-mediated vasodilatation predicts outcome in patient with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1011–1018.
- Witte D.R., Westerink J., de Koning E.J., van der Graaf Y., Grobbee D.E., Bots M.L. Is the association between flow-mediated dilatation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1987–1993.
- Kobayashi A., Akishita M., Yu W., Hashimoto M., Ohni M., Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilatation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173: 13–18.
- van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. i wsp. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454–460.