

## EVOLUȚIA PARAMETRILOR DE ECOGRAFIE ARTERIALĂ HUMERALĂ ÎN CURSUL COMPENSĂRII INSUFICIENȚEI CARDIACE CONGESTIVE, LA PACIENȚI CU CARDIOPATIE DE FOND HIPERTENSIVĂ SAU ISCHEMICĂ

MARIA OLINIC, CĂLIN HOMORODEAN, DAN OLINIC

Clinica Medicală I, UMF „Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca

### Rezumat

**Obiective.** Vasodilatația mediată de flux (VMF) este redusă în insuficiența cardiacă cronică congestivă (ICCC). A fost constatată o corelație inversă între diametrul arterei humerale (DAH) și VMF.

**Material și metodă.** Pentru o mai bună înțelegere a influenței pe care prezența și severitatea sindromului congestiv din insuficiența cardiacă le exercită asupra DAH și VMF, acești parametri sunt investigați în timpul compensării insuficienței cardiace, la 16 pacienți (p) cu cardiomiopatie ischemică (grupul A) și, respectiv, 20 p cu cardiomiopatie hipertensivă (grupul B), toți în ritm sinus. Determinările VMF au fost efectuate înainte și după corecția terapeutică a sindromului congestiv și controlul presiunii arteriale. Datele înregistrate la începutul și la sfârșitul perioadei de spitalizare, la fiecare grup, au fost comparate; datele obținute la cele două grupuri au fost de asemenea comparate.

**Rezultate.** La grupul A, după corectarea sindromului congestiv a fost constatată o scădere semnificativă a DAH de repaus ( $4,8 \pm 0,2$  vs.  $3,9 \pm 0,1$  mm,  $p < 0,001$ ), precum și o creștere semnificativă a VMF ( $5,4 \pm 0,9\%$  vs.  $7,8 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$ ). Date similare au fost constatate și la grupul B, după corectarea sindromului congestiv și controlul presiunii arteriale: o scădere semnificativă a DAH de repaus ( $4,8 \pm 0,2$  vs.  $4,0 \pm 0,1$  mm,  $p < 0,001$ ) și o creștere semnificativă a VMF ( $5,4 \pm 0,9\%$  vs.  $7,8 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$ ). Mărimea (%) scăderii DAH după corectarea sindromului congestiv a fost similară, la cele două grupuri ( $17,3 \pm 5,3\%$  vs.  $17,3 \pm 3,4\%$ , NS).

**Concluzii.** Datele prezente sugerează că sindromul congestiv din insuficiența cardiacă cronică congestivă interesează și versantul arterial, nu numai versantul venos al aparatului circulator. Corectarea congestiei din teritoriul arterial, printr-un tratament eficient, poate duce la o scădere a diametrului arterial, asociată cu ameliorarea funcției endoteliale alterate din ICC.

**Cuvinte cheie:** disfuncție endotelială, diametru arterial, sindrom congestiv, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială.

## THE EVOLUTION OF HUMERAL ARTERIAL ULTRASOUND PARAMETERS DURING THE COMPENSATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE OR ISCHEMIC HEART DISEASE

### Abstract

**Aims.** Flow mediated vasodilatation (FMD) is impaired in chronic congestive heart failure (CHF). An inverse correlation exists between humeral artery diameter (HAD) and FMD, related to the shearing stress magnitude.

**Material and Methods.** This study investigates the influence on HAD and FMD exerted by the presence and severity of congestive status in heart failure. The study included 16 p with ischemic cardiomyopathy (group A) and 20 p with hypertensive cardiomyopathy (group B), all in sinus rhythm. Recordings were made before and after

*the correction of the congestive state and control of blood pressure. Data recorded at the beginning and the end of hospital stay, in each of the groups, were compared; data were also compared between the two groups.*

**Results.** *In group A, a significant HAD decrease at rest was found, during correction of the congestive status ( $4.8 \pm 0.2$  mm vs.  $3.9 \pm 0.1$  mm,  $p < 0.001$ ), as well as a significant FMD increase ( $5.4 \pm 0.9$  mm vs.  $7.8 \pm 0.8$  mm,  $p < 0.001$ ). Similar data were found in group B, after congestive status correction and blood pressure control: significant rest HAD decrease ( $4.8 \pm 0.2$  vs.  $4.0 \pm 0.1$  mm,  $p < 0.001$ ) and significant FMD increase ( $5.4 \pm 0.9$  vs.  $7.8 \pm 0.8$  mm,  $p < 0.001$ ). The magnitude (%) of the HAD decrease after the congestive status correction in the two groups, was similar ( $17.3 \pm 5.3$  vs.  $17.3 \pm 3.4$ , NS).*

**Conclusions.** *Congestive status in heart failure is associated not only with venous congestion, but also with arterial diameter increase. The congestion correction in CHF is associated with an arterial diameter decrease, which could in turn lead to an improvement of the impaired endothelial function.*

**Keywords:** endothelial dysfunction, arterial diameter, congestive status, heart failure, hypertension.

Funcția endotelială arterială periferică este alterată, în cursul insuficienței cardiace, ca o consecință a mecanismelor fiziopatologice care generează insuficiența cardiacă. Disfuncția endotelială participă la producerea semnelor periferice ale insuficienței cardiace și, pe de altă parte, contribuie la patogeneza insuficienței cardiace [1-7].

Există date care atestă efectul favorabil al unor clase de medicamente utilizate în insuficiența cardiacă, privind ameliorarea disfuncției endoteliale [8-22].

Ameliorarea funcției endoteliale constituie unul dintre obiectivele importante ale tratamentului insuficienței cardiace.

Într-un studiu anterior [23], am constatat că pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă prezintă o disfuncție endotelială semnificativ mai severă și un diametru arterial humeral mai mare, decât pacienții cu același tip de cardiopatie, dar fără semne de insuficiență cardiacă.

Date fundamentale de hemodinamică, corelate cu evaluarea in vivo a funcției endoteliale, arată că există o relație invers proporțională între diametrul unei artere periferice și capacitatea de vasodilație ca reacție la stresul de forfecare [24-28].

Pentru a înțelege influența pe care o au prezența și severitatea sindromului congestiv din insuficiența cardiacă asupra diametrului arterei humerale și a funcției endoteliale, în acest articol ne propunem să studiem evoluția funcției endoteliale evaluate neinvaziv, prin ecografie arterială humerală, în cadrul testului vasodilației mediate de flux, pe parcursul compensării insuficienței cardiace congestive, apărute pe fondul cardiopatiilor ischemică și hipertensivă. Ne propunem, de asemenea, să aprofundăm înțelegerea relației dintre evoluția diametrului arterei humerale și evoluția vasodilației mediate de flux.

## MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Au fost luate în studiu două grupuri de pacienți, spitalizați pentru insuficiență cardiacă congestivă.

Grupul A a cuprins 16 bolnavi (13 bărbați și 3 femei) a căror cardiopatie de fond a fost ischemică, iar grupul B a cuprins 20 pacienți hipertensivi (8 bărbați și 12 femei), cu cardiopatie hipertensivă.

La internare, toți pacienții studiați se găseau în clasele funcționale NYHA III (5 la grupul A, 11 în grupul B) sau IV (11 în grupul A și 9 în grupul B), cu fenomene de insuficiență ventriculară stângă acută în momentul internării.

Pacienții studiați prezentau de asemenea un istoric premergător de insuficiență cardiacă congestivă.

Pentru pacienții din grupul A, caracterul ischemic al cardiopatiei a fost argumentat de prezența antecedentelor de infarct miocardic (la 7 bolnavi) sau de prezența semnelor de ischemie miocardică, simptomatice, cu angină pectorală, însoțite de modificări ischemice pe electrocardiogramă și/sau de tulburări segmentare de cinetică ventriculară evidențiate ecocardiografic.

Pentru pacienții din grupul B, a existat un istoric de hipertensiune arterială, iar ecocardiografia a arătat prezența hipertrofiei ventriculare stângi. Pentru pacienții hipertensivi, elementul determinant al decompensării cardiace congestive a fost reprezentat de controlul insuficient al valorilor presiunii arteriale. Componenta ischemică asociată cardiopatiei hipertensive nu a putut fi riguros cuantificată. **Acești pacienți nu au prezentat angină pectorală și nu au avut indicație de coronarografie.**

Profilul factorilor de risc din grupul A a fost următorul: dislipidemie la 9 bolnavi, obezitate la 2 pacienți, diabet zaharat la 2 pacienți, fumat la 6 pacienți, antecedente heredocolaterale cardiovasculare la 11 pacienți.

Profilul factorilor de risc pentru pacienții din grupul B a cuprins dislipidemia la 12 bolnavi, obezitatea la 11 pacienți, diabetul zaharat la 4 pacienți, fumatul la 7 pa-

cienți, antecedentele heredocolaterale hipertensive la 13 pacienți.

Toți pacienții au fost în ritm sinusal.

Pacienții au fost evaluați în primele 24 de ore de la internare, în prezența semnelor clinice de decompensare cardiacă congestivă, precum și înaintea externării, după compensare cardiacă.

Pe parcursul spitalizării, pacienții au primit tratamentul medicamentos standard destinat compensării cardiace și normalizării valorilor presiunii arteriale.

Pentru cei 16 pacienți din grupul A, tratamentul a cuprins inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (16 pacienți), diuretice de ansă (16 pacienți), spironolactonă (16 pacienți), betablocante (13 pacienți), digoxin (8 pacienți), nitrați (2 pacienți).

Pentru cei 20 de pacienți hipertensivi, tratamentul a cuprins inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei și diuretice de ansă și spironolactonă (la toți pacienții), betablocante la 15 pacienți, blocante de canale de calciu la 13 pacienți, digoxin la 3 pacienți, nitrați la un pacient, clonidină la 3 pacienți.

Antiagregante plachetare au fost administrate la 14 pacienți din grupul A și la 3 din grupul B.

Ecografia arterială humerală a fost cuplată cu testul vasodilatației mediate de flux. S-a început cu măsurarea diametrului arterei humerale în repaus (D1). Artera humerală a fost comprimată cu manșeta tensiometrului, timp de 5 minute, la o presiune superioară celei sistolice. După decompresie, pe parcursul următorului minut, s-a măsurat diametrul maxim al arterei humerale, rezultat prin vasodilatație reactivă față de ischemia prelungită (D2). S-a calculat vasodilatația mediată de flux (VMF), ca procentul relativ de creștere a diametrului arterei humerale ( $D2-D1/D1 \times 100$ ).

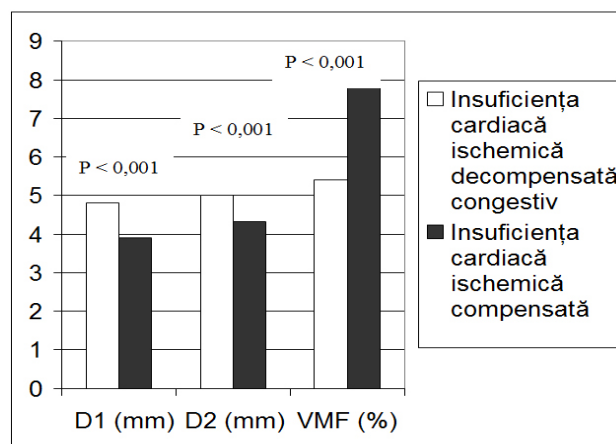
S-au comparat datele înregistrate la începutul și la sfârșitul internării, la fiecare grup în parte și la cele două grupuri, între ele.

Analiza statistică s-a făcut prin testul t -Student.

## REZULTATE

În tabelul 1, se prezintă comportarea vasodilatației mediate de flux, la nivelul arterei humerale, la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică. În condițiile decompensării cardiace congestive, testul VMF s-a asociat cu o creștere cu  $5,4 \pm 0,9\%$  a diametrului arterei humerale, de la  $4,8 \pm 0,2$  mm la  $5,0 \pm 0,2$  mm. După compensarea cardiacă, testul VMF s-a asociat cu o creștere cu  $7,8 \pm 0,8\%$  a diametrului arterei brahiale, de la  $3,9 \pm 0,1$  la  $4,3 \pm 0,1$  mm.

Se constată de asemenea o scădere semnificativă a diametrelor de repaus și după VMF ale arterei humerale, după compensarea cardiacă ( $p < 0,001$ ). În paralel, se constată creșterea înalt semnificativă a vasodilatației mediate de flux, după compensare ( $p < 0,001$ ). Subliniem asocierea între aceste două modificări (Fig. 1).



**Fig. 1.** Diametrele arterei humerale și vasodilatația mediată de flux în insuficiența cardiacă secundară cardiopatiei ischemice, în momentele decompensării și al compensării.

Tabelul 2 prezintă comportarea vasodilatației mediate de flux la pacienții cu insuficiență cardiacă de cauză hipertensivă. În condițiile decompensării cardiace congestive, testul VMF s-a asociat cu o creștere a diametrului

**Tabelul I.** Vasodilatația mediată de flux la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică.

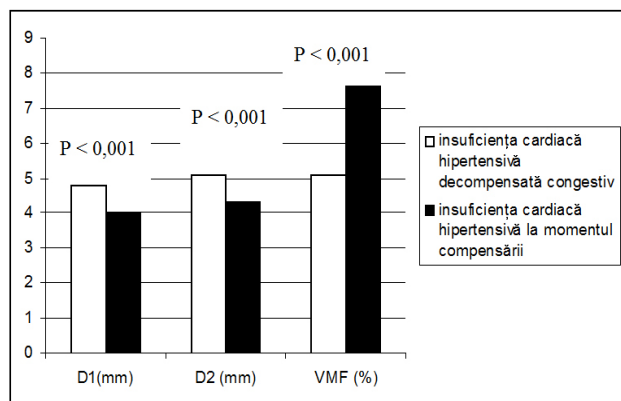
Parametru	Insuficiență cardiacă ischemică decompensată congestiv	Insuficiență cardiacă ischemică compensată	p
Diametrul arterei humerale în repaus D1 (mm)	4,8 ± 0,2	3,9 ± 0,1	< 0,001
Diametrul arterei humerale după ischemie (și relaxare garou) D2 (mm)	5,0 ± 0,2	4,3 ± 0,1	< 0,001
VMF (%)	5,4 ± 0,9	7,8 ± 0,8	< 0,001

**Tabelul II.** Vasodilatația mediată de flux la pacienții cu insuficiență cardiacă de cauză hipertensivă.

Parametru	Insuficiență cardiacă hipertensivă decompensată congestiv	Insuficiență cardiacă hipertensivă compensată	p
Diametrul arterei humerale în repaus D1 (mm)	4,8 ± 0,2	4,0 ± 0,1	< 0,001
Diametrul arterei humerale după încetarea ischemiei (relaxare garou) D2 (mm)	5,1 ± 0,3	4,3 ± 0,1	< 0,001
VMF (%)	5,1 ± 0,9	7,8 ± 0,8	< 0,001

arterei humerale cu  $5,1 \pm 0,9\%$ , de la  $4,8 \pm 0,2$  la  $5,1 \pm 0,3$  mm. După compensarea cardiacă a pacienților hipertensivi, VMF s-a asociat cu o creștere cu  $7,8 \pm 0,8\%$  a diametrului arterei brahiale, de la  $4 \pm 0,1$  mm la  $4,3 \pm 0,1$  mm.

La pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă am constatat, ca și la pacienții din grupul A precedent, reducerea înalt semnificativă ( $p < 0,001$ ), în urma compensării cardiace, a diametrului arterei humerale, în repaus (Fig. 2). Subliniem, și la această categorie de pacienți, legătura între reducerea, prin compensare, a diametrului arterei humerale în repaus și creșterea semnificativă a vasodilatației mediate de flux, odată cu obținerea compensării cardiace.



**Fig. 2.** Diametrele arterei humerale și vasodilatația mediată de flux în insuficiența cardiacă secundară cardiopatiei hipertensive, în momentele decompensării și al compensării.

Comparând valorile diametrului arterei humerale în repaus, ale celui de după dilatarea mediată de flux, precum și a procentului vasodilatației mediate de flux (Tabelul 3), la cele două categorii de pacienți, nu se constată diferențe semnificative. Valorile sunt aproape identice.

**Tabelul III.** Procentele de reducere a diametrului arterei humerale de repaus la grupurile de pacienți cu insuficiență cardiacă ischemică (A) și hipertensivă (B).

% reducere a D1 prin compensare	Grupul A	Grupul B	p
	$17,3 \pm 5,3$	$17,3 \pm 3,4$	NS

Subliniem măsura importantă cu care se micșorează diametrul arterei humerale, în momentul compensării cardiace, la ambele grupuri de bolnavi.

## DISCUȚII

Disfuncția endotelială este prezentă atât în cardiopatia ischemică [1-2,29-31], cât și în hipertensiunea arterială [32-47], făcând parte din mecanismele fiziopatologice fundamentale ale acestor boli.

Datele din literatură, precum și experiența personală [23], au arătat că disfuncția endotelială este prezentă cu un grad important de severitate și în insuficiența cardiacă.

Elementul suplimentar, de noutate, al cercetării noastre anterioare a fost constatarea că alterarea mai severă a vasodilatației mediate de flux, la pacienții cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică sau hipertensivă, a fost asociată cu un diametru de repaus mai mare al arterei humerale, în momentul decompensării congestive, în raport cu cel constatat la pacienții fără insuficiență cardiacă, doar cu cardiopatie ischemică sau hipertensiune arterială [23].

Această constatare a ridicat problema legăturii dintre vasodilatația mediată de flux, diametrul arterei humerale și gradul congestiei din cadrul insuficienței cardiace. În literatură există date cu privire la relația invers proporțională între mărimea diametrului arterei și mărimea vasodilatației mediate de flux [24-27]. Cu cât diametrul arterei este mai mare, cu atât vasodilatația este mai mică și invers. Literatura nu consemnează creșterea diametrului arterei humerale, în relație cu insuficiența cardiacă congestivă. Studiul actual a urmărit evoluția parametrilor vasodilatației mediate de flux, în cursul compensării insuficienței cardiace congestive secundară cardiopatiei ischemice sau cardiopatiei hipertensive. Ameliorarea vasodilatației mediate de flux este înalt semnificativă, după compensarea cardiacă, atât pentru insuficiența cardiacă din cardiopatia ischemică, cât și pentru cea din cardiopatia hipertensivă. În plus, chiar valorile absolute ale vasodilatației mediate de flux au fost similare pentru cele două grupuri de pacienți, în momentul decompensării cardiace, respectiv în momentul compensării cardiace.

Lucrarea actuală susține posibilitatea ameliorării rapide, pe parcursul spitalizării, a vasodilatației mediate de flux. Această ameliorare survine în cursul unei terapii care conține medicamente cunoscute a avea efecte favorabile asupra funcției endoteliale (inhibitori ai enzimei de conversie, spironolactonă, betablocante).

Studiul nostru arată, ca un element de noutate, pe care nu l-am găsit semnalat în literatură, că diametrul arterei humerale scade înalt semnificativ după compensarea cardiacă, odată ce se corectează sindromul congestiv.

Două aspecte sunt, astfel, de comentat.

Primul este legat de aceea că retenția hidrosalină din decompensarea cardiacă congestivă afectează și versantul arterial, într-o măsură semnificativă și nu doar versantul venos.

Al doilea aspect care merită a fi comentat este acela că reducerea diametrului arterei humerale prin corectarea sindromului congestiv poate explica, cel puțin în parte, ameliorarea funcției endoteliale. Dincolo de potențialul efect favorabil al medicației, amploarea reducerii diametrului arterei humerale, după compensare, este atât de importantă, încât rolul variației diametrului arterei humerale în creșterea vasodilatației mediate de flux trebuie considerat ca foarte relevant.

Reducerea diametrului arterei humerale se asociază cu sporirea stresului de forfecare, ce condiționează creșterea



vasodilatației mediate de flux.

Diametrul arterei humerale este similar în insuficiența cardiacă din cardiopatiile ischemică sau hipertensivă, atât în momentul decompensării congestive, cât și după compensarea cardiacă. Gradul de supraîncărcare hidrică pare să nu fie influențat de natura, ischemică sau hipertensivă, a cardiopatiei care se decompensează.

Există, pe de altă parte, o reducere similară, importantă (în jur de 17%), a diametrului arterei humerale, după compensarea cardiacă, indiferent de natura, ischemică sau hipertensivă, a cardiopatiei.

## CONCLUZII

1. După corectarea sindromului congestiv din insuficiența cardiacă, se constată creșterea înalt semnificativă a vasodilatației mediate de flux, ca expresie a ameliorării disfuncției endoteliale, atât în cardiopatia de cauză ischemică, cât și în cardiopatia de cauză hipertensivă.

2. Concluzia precedentă argumentează posibilitatea ca sindromul congestiv din insuficiența cardiacă să intereseze în măsură importantă și versantul arterial al circulației.

3. În aceleași condiții ca cele de mai sus, se constată, în ambele tipuri de cardiopatii, o scădere înalt semnificativă a diametrului de repaus al arterei humerale, foarte probabil ca expresie a reducerii sindromului congestiv.

4. Coexistența creșterii înalt semnificative a vasodilatației mediate de flux și a reducerii înalt semnificative a diametrului de repaus al arterei humerale sugerează rolul potențial foarte important al corectării sindromului hidropigen pentru ameliorarea disfuncției endoteliale.

5. Cele două tipuri de cardiopatii, ischemică și hipertensivă, au avut un comportament extrem de asemănător al diametrului arterei humerale și al vasodilatației mediate de flux, atât în condiții de decompensare congestivă, cât și după compensarea cardiacă, sugerând că natura cardiopatiei influențează în mică măsură comportamentul morfologic și funcțional al arterei humerale, în acest stadiu avansat al insuficienței cardiace.

## Bibliografie

1. Ciccone MM, Iacoviello M, Puzzovivo A, et al. Clinical correlates of endothelial function in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2011; 100(6):515-521
2. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19(5): 918-925
3. Tentolouris C, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. Endothelial function and proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2004; 94(2-3):301-305
4. Chong AY, Blann AD, Patel J, et al. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*,

2004; 110(13):1794-1798

5. Berger R, Stanek B, Hulsmann M, et al. Effects of endothelium a receptor blockade on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2001; 103(7):891-896.
6. Shah A, Gkaliagkousi E, Ritter JM, et al. Endothelial function and arterial compliance are not impaired in subjects with heart failure of non-ischemic origin. *J Card Fail*, 2010; 16(2):114-120
7. Varin R, Mulder P, Tamion F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of nitric oxide, prostanooids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation*, 2000; 102(3):351-356
8. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, et al. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1998; 98(25):2842-2848
9. Ellis GR, Nightingale AK, Blackman DJ, et al. Addition of candesartan to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic heart failure does not reduce levels of oxidative stress. *Eur J Heart Fail*, 2002; 4(2):193-199
10. Hryniewicz K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 2005; 108(4):331-338
11. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36(3):845-851
12. Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, et al. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation*, 2004; 109(23):2857-2856
13. Abiose AK, Mansoor GA, Barry M, et al. Effect of spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93, 12, 1564-1566
14. Farquharson AJ, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves vasodilator dysfunction and suppresses vascular angiotensin I/ angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000; 101, 594-597
15. Poelzl G, Frick M, Lackner B, et al. Short-term improvement in submaximal exercise capacity by optimized therapy with ACE inhibitors and beta blockers in heart failure patients is associated with restoration of peripheral endothelial function. *Int J CI*, 2006; 108(1):48-54
16. Freimark D, Feinberg MS, Matezky S, et al. Impact of short-term intermittent intravenous dobutamine therapy on endothelial function in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J*, 2004; 148(5):878-882
17. Nishioka K, Nakagawa K, Umemura T, et al. Carvedilol improves endothelium-dependent vasodilation in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2007; 93(2):247-248
18. Kihara T, Biro S, Imamura M, et al. Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39(5):754-759
19. Yi GH, Zwas D, Wang J. Chronic exercise training preserves prostaglandin-induced dilation of epicardial coronary artery during development of heart failure in awake dogs. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2000; 60(4-6):137-151
20. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves

endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1996; 93(2):210-214

21. Linke A, Schoene N, Gielen S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37(2):392-397

22. Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant*, 2002; 16(2):137-143

23. Maria Olinic, D. Olinic, S. Laza, et al. Modificări arteriale periferice în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă. *Clujul Medical*, 2008; LXXXI(1): 39-47

24. Rylisckyte L, Ghiadoni L, Plantinga Y, et al. High-frequency ultrasonographic imaging of the endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) in a brachial artery: normative ranges in a group of low CV risk subjects of different ages. *Proc West Phal Soc*, 2004; 47:67-68

25. Silber HA, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Why is flow mediated dilation dependent on arterial size ? Assessment of the shear stimulus using phase-contrast magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 288:H822-H828

26. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*, 2005; 568.2, 357-369

27. Buus NH, Jørgensen CG, Mulvany MJ, et al. Large and small artery endothelial function in patients with essential hypertension-effect of ACE inhibition and beta-blockade. *Blood Press*, 2007; 16(2):106-113

28. Saka B, Oflaz H, Erten N, et al. Non-invasive evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*, 2005; 40(1):61-71

29. Tan P, Hamilton CA, Link KM, et al. Automated analysis of phase-contrast magnetic resonance images in the assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2003; 5(2):325-332

30. Maruo T, Nakatani S, Kanzaki H, et al. Circadian variation of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006; 97(5):699-702

31. Devaux C, Iglarz M, Richard V, et al. Chronic decrease in flow contributes to heart failure-induced endothelial dysfunction in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004; 31(5-6):302-305

32. Li J, Zhao SP, Li XP, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol*, 1997; 61(2):165-169

33. Iyama K, Nagano M, Yo Y, et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J*, 1996; 132:779-782

34. Rossi R, Nuzzo A, Olaru AI, et al. Endothelial function affects early carotid atherosclerosis progression in hypertensive

postmenopausal women. *J Hypertens*, 2011; 29(6):1136-1144

35. Kelm M, Preik M, Hafner DJ, et al. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 1996; 27(3 Pt 1):346-353

36. Taddei, S, Virdis, A, Mattei, P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*, 1996; 94:1298-1303

37. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004; 109:613-188

38. Furumoto T, Saito N, Dong J, et al. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis. *Hypertens Res*, 2002; 25(3): 475-480

39. Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. *Hypertension*, 2001; 38(6):1349-1354

40. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries human essential hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19(3):415-420

41. Lauer T, Heiss C, Preik M, et al. Reduction of peripheral flow reserve impairs endothelial function in conduit arteries of patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 2005; 23(3):563-569

42. Paniagua AO, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilatation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 2001; 103(13):1752-1758

43. Kimura Y, Matsumoto M, Den YB, et al. Impaired endothelial function in hypertensive elderly patients evaluated by high resolution ultrasonography. *Can J Cardiol*, 1999; 15(5):563-568

44. Olsen MH, Wachtell K, Aalkjaer C, et al. Vasodilatory capacity and vascular structure in long-standing hypertension: a LIFE substudy. *Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension*. *Am J Hypertens*, 2002; 15(5):398-404

45. Lind L. Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *J Hypertens*, 2006; 24(7):1319-1327

46. Preik M, Kelm M, Rösen P, et al. Additive effect of coexistent type 2 diabetes and arterial hypertension on endothelial dysfunction in resistance arteries of human forearm vasculature. *Angiology*, 2000; 51(7):545-554

47. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with reduced vasodilatory capacity in the brachial artery in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press*, 2002; 11(5):285-292