

## KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİ İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İstemihan TENGİZ, Dr. Ertuğrul ERCAN, Dr. Nezih BARIŞ\*, Dr. Sema GÜNERİ\*, Dr. İstemi NALBANTGİL\*

Central Hospital, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Çalışmada, brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyon (Flow-Mediated Dilation=FMD) ve nitratla indüklenmiş dilatasyon (Nitrate-Induced Dilation=NID) ile koroner arter hastalığının anjiyografik ciddiyeti arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmaya kararlı anjina pectoris nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arter hastalığı tanısı konan 64 hasta (Grup I), efor testi pozitif olup koroner anjiyografisi normal bulunan 12 olgu (Grup II) ile kontrol grubu olarak efor testi normal olan 18 sağlıklı olgu (Grup III) alındı. FMD ve NID, bazal brakiyal arter çapına göre olan artışların yüzdesi olarak değerlendirildi. Grup I hastaları koroner anjiyografi sonuçlarına göre tek veya çok damar hastaları olarak iki alt gruba ayrıldı. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

FMD değerleri hem Grup I hem de Grup II de, Grup III e göre anlamlı derecede daha düşük idi ( $p<0.001$ ). NID değerleri ise Grup II ve III de Grup I e göre anlamlı derecede daha yüksek idi ( $p<0.001$ ). Grup I ile II arasında FMD yönünden anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0.05$ ); NID, Grup II de anlamlı derecede daha yüksek idi ( $p<0.001$ ). Grup I de 16 hastada tek damar, 48 hastada da çok damar hastalığı saptandı. NID değerleri yönünden tek/çok damar hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0.05$ ); FMD değerlerinin çok damar hastalarında anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Anormal FMD, koroner arter hastalığının anjiyografik ciddiyeti ile ilişkili olup aterosklerozun progressif seyirinin bir göstergesi olabilir. Efor testi pozitif, normal koroner arterli olgularda FMD bozuk olmasına rağmen NID nin normal olması, bu hastalarda endojen nitrik oksit aktivitesinin yetersizliğini düşündürmektedir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:198-203*

**Anahtar kelimeler:** Akım bağımlı dilatasyon, nitrat bağımlı dilatasyon, koroner arter hastalığı

### SUMMARY

#### The Relationship Between Severity of Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction

In this study, the relationship was evaluated between Flow-Mediated Dilation (FMD) and Nitrate-Induced Dilation (NID) of brachial artery and severity of coronary artery disease.

Study group was consisted of 64 patients with angina pectoris who had established coronary artery disease documented by coronary angiography (Group I), 12 patients who had normal coronary arteries with abnormal exercise test (Group II) and 18 healthy subjects who had normal exercise test. FMD and NID were calculated as the percent change in diameter compared to baseline of brachial artery. According the angiographic findings, Group I patients were divided into two subgroups as single or multi vessel disease. Results were compared among the groups.

FMD was significantly lower in Group I and II than Group III ( $p<0.001$ ). NID was significantly higher in Group II and III than Group I ( $p<0.001$ ). FMD was not different between Group I and II ( $p>0.05$ ); however NID was significantly higher in Group II than Group I ( $p<0.001$ ). In Group I, 16 patients had single vessel and 48 patients had multi vessel disease. Although NID was not different between these subgroups ( $p>0.05$ ), FMD was significantly higher in patients who had multi vessel disease than single vessel ( $p<0.001$ ).

**Yazışma adresi:** Uz. Dr. İstemihan Tengiz, Central Hospital, Kardiyoloji Kliniği 1644 Sk. No: 2/2 35000 Bayraklı / İzmir  
Tel.: (0232 341 67 67 / Faks: (0232) 346 03 46  
e-posta: dritengiz@yahoo.com

Alındığı tarih: 20 Ocak 2003, revizyon tarihi: 18 Mart 2003

*Abnormal FMD of the brachial artery is related to severity of coronary artery disease and it may be a marker for progressive course of the disease. Normal NID of the brachial artery suggests that possible deficiency in the endogenous nitric oxide activities in patients with angiographically normal coronary arteries and abnormal exercise test. Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:198-203*

**Key words:** Flow-mediated dilation, nitrate-induced dilation, coronary artery disease

Endotel fonksiyonları, arteriyel duvar bütünlüğünün sağlanmasında ve devam ettirilmesinde çok önemli yer tutmaktadır<sup>(1)</sup>. Koroner arter hastalığının bir çok evresinde endotel disfonksiyonu klinik olarak gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. Son yıllarda araştırmalar, aterosklerozun erken bulgusu olan endotel disfonksiyonunu gösterebilen girişimsel olmayan testlere yoğunlaşmıştır. Brakiyal arterden yüksek rezolüsyonlu ultrason ile akıma bağlı dilatasyon (Flow-Mediated Dilation=FMD) ve nitratla indüklenmiş dilatasyon (Nitrate-Induced Dilation=NID) değerlendirmesi, sırasıyla endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyonu gösteren girişimsel olmayan testler olup, FMD ilk kez Celermajer ve arkadaşları<sup>(3)</sup> tarafından tanımlanmıştır. Koroner arter hastalarında, esansiyel hipertansiyonda, hiperkolesterolemide ve vazospastik angina pektorisde bozulmuş FMD bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(4-12)</sup>. Bu çalışmada, koroner arter hastalarında brakiyal arterdeki FMD ve NID değişiklikleri ile hastalığının anjiyografik ciddiyeti arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

## MATERYEL ve METOD

Çalışma prospektif ve kesitsel olarak oluşturuldu. Tüm olgular çalışmaya alındıklarına dair bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

**Hasta grubu:** Çalışmaya kararlı angina pektoris tanısı ile izlenen ve elektif koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arter hastalığı tanısı konan 64 hasta (Grup I, 41 erkek, 23 kadın, ortalama yaş: 56.2±6.6 yıl), efor testi pozitif olup koroner anjiyografisi normal bulunan 12 olgu (Grup II, 4 erkek, 8 kadın, ortalama yaş: 52.3±8.4 yıl) ile kontrol grubu olarak efor testi normal olan 18 sağlıklı olgu (Grup III, 8 erkek, 10 kadın, ortalama yaş: 49.8±10.2 yıl) alındı. Kararlı AP tanısı, tipik göğüs ağrısının eforla başlayıp istirahatla ve/veya dilaltı nitratlarla geçmesi ile konuldu. Valvüler kalp hastalığı, böbrek yetersizliği, periferik arterleri

etkileyebilen bağ dokusu hastalığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Risk faktörlerinin değerlendirilmesi:** Aktif sigara içenler ve diabetes mellitus tanısı almış olgular belirlendi. Antihipertansif ilaç kullananlar, sistolik KB ≥140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥90 mmHg olan hastalar hipertansif kabul edildi. Serum total kolesterol seviyesi >200 mg/dl olan olgular da hiperkolesterolemik olarak değerlendirildi.

**Brakiyal arterde FMD ve NID değerlendirmesi:** Çalışmada, vasküler değerlendirmelerde standardizasyonu sağlamak amacıyla Uluslararası kılavuz<sup>(13)</sup> temel alındı. Tüm değerlendirmeler 22° C oda sıcaklığında, 8 saatlik açlık sonrasında, 08.00-10.00 saatleri arasında, hastanın kliniği ve tanısından habersiz bir kardiyolog tarafından sağ brakiyal arterden gerçekleştirildi. Değerlendirmeden 24 saat önce hastaların varsa vazoaktif ilaç kullanımları kesildi. Hastalar 30 dakikalık dinlenmenin ardından 3-11 MHz transduser ile yüksek rezolüsyonlu ultrason (Hewlett-Packard Sonos 4500) muayenesine alındı. Brakiyal arter dirseğin 2-5 cm üzerinden longitudinal kesitle anterior ve posterior intimal tabakaların net olarak izlenebileceği bir pozisyonla değerlendirildi. Uygun transduser pozisyonu bulununca cilt işaretlenip kol ve transduser çalışma süresince aynı pozisyonunda tutuldu. Derinlik ve gain ayarları optimize edilip görüntü büyütüldü ve ayarlar çalışma süresince değiştirilmedi. Brakiyal arterin bazal çapı ölçüldükten sonra üst kolda şişirilen manşon (250 mmHg ) yardımıyla akım 5 dakika durduruldu. Manşonun indirilmesiyle oluşan reaktif hiperemide 30, 60 ve 90. saniyelerde arteriyel çaplar ölçüldü<sup>(14)</sup>. Ölçümler için 5 kardiyak siklus analiz edilip en yüksek 3 değerın ortalaması alındı. 15 dakika sonra endotelden bağımsız olan NID u değerlendirmek için, dilaltı nitroglicerın spray (0.4 mg) uygulaması sonrası 3 ve 4. dakikalarda ölçümler

tekrarlandı<sup>(15)</sup>. Brakiyal arter çapları diyastol sonunda (QRS kompleksine göre) ölçüldü ve çaplar ölçülürken anterior ve posterior mediya-adventisya ayrımları (m-line) kullanıldı<sup>(16,17)</sup>. FMD ve NID, bazal çapa göre olan artışların yüzdesi olarak değerlendirildi.

**Koroner anjiyografi:** Hastaların koroner anjiyografileri elektif şartlarda, Judkins tekniği ile femoral 6 F introducer kullanılarak Schimadzu digitex 2400 cihazında gerçekleştirildi. Selektif sol koroner anjiyografi standart olarak 4 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi ise 2 pozisyonda yapıldı. Koroner anjiyografide sol ön inen, sirkumfleks, sağ koroner arter ya da bunların major dallarında aterosklerotik lezyon (lümen çapını  $\geq$ %30 daraltan) varlığına göre hastalar tek ya da çok damar hastası olarak kaydedildi. Benzer bir çalışmada<sup>(18)</sup>, koroner aterosklerozun anjiyografik vizüel skorlamasında en küçük anlamlı tutulum %30 lümen daralması yaratan lezyonlar olarak belirtildiği için anjiyografik lezyon varlığı bu değer baz alınarak belirlendi. Koroner anjiyografiden elde edilen görüntüler, hastaların kliniği ve laboratuvar bulgularından habersiz iki kardiyolog tarafından değerlendirildi.

**İstatistiksel analiz:** Gruplara ait kantitatif değişkenler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, kalitatif değişkenler ise % olarak verildi. Gruplar arası ve grup içerisinde kalitatif değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square testi; FMD ve NID değerlerinin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Testlerin tümünde  $p < 0.05$  anlamlı olarak

kabul edildi. İstatistiksel çalışma için SPSS 10.0 paket bilgisayar istatistik programı kullanıldı.

## BULGULAR

Gruplar arasında klinik özellikler açısından yapılan karşılaştırmada, Grup I ile III arasında ortalama yaş ve hipertansiyon prevalansı yönünden anlamlı farklılık saptandı; her iki özellik de Grup I de anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla,  $p=0.002$  ve  $p=0.02$ ). Diğer özellikler açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait temel özellikler Tablo 1 de gösterilmiştir. Brakiyal arterin bazal, reaktif hiperemi ve dilaltı nitrat uygulaması sonrası çapları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Bununla beraber FMD değerleri hem Grup I hem de Grup II de, Grup III e göre anlamlı derecede daha düşük idi ( $p < 0.001$ ). NID değerleri ise Grup II ve III de, Grup I e göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). Grup I ile II arasında FMD yönünden anlamlı farklılık saptanmazken ( $p > 0.05$ ); NID, Grup II de anlamlı derecede daha yüksek idi ( $p < 0.001$ ). Gruplardaki brakiyal arter ölçümleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Grup I de 16 hastada tek damar, 48 hastada da çok damar hastalığı saptandı. Bu iki alt grup arasında yapılan analizlerde klinik özellikler ve NID değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ); ancak FMD değerlerinin çok damar hastalarında tek damar hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Tek ve çok damar hastalarındaki brakiyal arter ölçümleri Tablo 3 de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Gruplara ait temel özellikler

| Değişken           | Grup I<br>(n=64) | Grup II<br>(n=12) | Grup III<br>(n=18) | p1* | p2*          | p3* |
|--------------------|------------------|-------------------|--------------------|-----|--------------|-----|
| Yaş (yıl)          | 56.2 $\pm$ 6.6   | 52.3 $\pm$ 8.4    | 49.8 $\pm$ 10.2    | ad  | <b>0.002</b> | ad  |
| Erkek olgu         | 41 (%64)         | 4 (%33)           | 8 (%44)            | ad  | ad           | ad  |
| Hipertansiyon      | 43 (%67)         | 7 (%58)           | 6 (%33)            | ad  | <b>0.02</b>  | ad  |
| Hiperkolesterolemi | 42 (%65)         | 5 (%41)           | 7 (%38)            | ad  | ad           | ad  |
| D. mellitus        | 12 (%18)         | 3 (%25)           | 3(%16)             | ad  | ad           | ad  |
| Aile hikayesi      | 28 (%43)         | 4 (%33)           | 5 (%27)            | ad  | ad           | ad  |
| Sigara alışkanlığı | 16 (%25)         | 4 (%33)           | 7 (%38)            | ad  | ad           | ad  |

\*p1 Grup I ve II, p2 Grup I ve III, p3 Grup II ve III için karşılaştırma değerleridir. ad: Anlamlı değil

Tablo 2: Gruplardaki brakial arter ölçümleri

|                | Grup I<br>(n=64) | Grup II<br>(n=12) | Grup III<br>(n=18) | p1*    | p2*    | p3*    |
|----------------|------------------|-------------------|--------------------|--------|--------|--------|
| Bazal çap (mm) | 4.0±0.8          | 3.8±0.5           | 3.9±0.7            | ad     | ad     | ad     |
| FMD çap (mm)   | 4.3±0.8          | 4.1±0.6           | 4.4±0.7            | ad     | ad     | ad     |
| FMD (%)        | 5.6±4.6          | 6.1±5.2           | 14.2±3.6           | ad     | <0.001 | <0.001 |
| NID çap (mm)   | 4.5±0.7          | 4.5±0.5           | 4.7±0.7            | ad     | ad     | ad     |
| NID (%)        | 10.1±4.4         | 18.6±5.4          | 20.8±6.2           | <0.001 | <0.001 | ad     |

\*p1 Grup I ve II, p2 Grup I ve III, p3 Grup II ve III için karşılaştırma değerleridir. FMD: Akıma bağlı dilatasyon NID: Nitratla indüklenmiş dilatasyon

Tablo 3: Teklçok damar hastalarındaki brakial arter ölçümleri

|                    | Tek damar<br>(n=16) | Çok damar<br>(n=48) | p      |
|--------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Bazal çap (mm)     | 4.1±0.8             | 3.9±0.7             | ad     |
| FMD çap (mm)       | 4.5±0.5             | 4.1±0.6             | ad     |
| FMD (%)            | 7.9±2.3             | 4.3±3.1             | <0.001 |
| NID çap (mm)       | 4.6±0.5             | 4.4±0.4             | ad     |
| NID (%)            | 10.2±3.9            | 9.9±4.1             | ad     |
| Hipertansiyon      | 9 (%56)             | 34 (%70)            | ad     |
| Hiperkolesterolemi | 7 (%43)             | 35 (%72)            | ad     |
| Diab. mellitus     | 2 (%12)             | 10 (%20)            | ad     |
| Sigara alışkanlığı | 5 (%31)             | 11 (%22)            | ad     |

FMD: Akıma bağlı dilatasyon, NID: Nitratla indüklenmiş dilatasyon, ad: Anlamlı değil

## TARTIŞMA

Bozulmuş FMD nin, arteriyel hastalıkların preklinik fazlarında fonksiyonel bozukluğu yansıtan bir bulgu olduğu saptanmıştır<sup>(19,20)</sup>. Bazı yayınlarda, koroner arter endotel fonksiyonları ile periferik dolaşım arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmektedir<sup>(21,22)</sup>. Bu sonuçtan yola çıkarak çalışmamızda brakial arterde FMD ve NID değerlendirilerek, koroner arter hastalarındaki endotel fonksiyonları ve hastalığın anjiyografik ciddiyeti ile ilişkileri araştırıldı. Reaktif hiperemi periyodunda artmış kan akımı, arteriyel endotel hücrelerinden nitrik oksit ve prostasiklin gibi maddelerin salınımını artırarak vazodilatasyona neden olur. Oluşan vazodilatasyon endotel bağımlı olduğu için, FMD endotel fonksiyonların doğrudan bir göstergesidir. Endotel bağımlı ve endotelden bağımsız dilatasyonu ayırt etmek için NID değerlendirmesi

kullanılmaktadır. Nitratlar, düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat seviyelerini artırarak kaslar vazodilatasyona neden olurlar. Bu nedenle NID, endotelden bağımsız dilatasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>(23)</sup>.

Çalışmamızda, FMD nin koroner arter hastaları ve efor testi pozitif, normal koroner arterli olgularda bozulduğu saptanmış olup bu bulgu diğer çalışmaları destekler niteliktedir<sup>(4,6,7,18)</sup>. Koroner arter hastalığının anjiyografik ciddiyeti ile FMD ve NID arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptığımız analizlerde, çok damar hastalarındaki FMD nin tek damar hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu; NID için ise böyle bir farklılığın olmadığı saptandı. Koroner arter hastalığının ciddiyetini diğer koroner risk faktörlerinin sayısı ve yoğunluğu da şüphesiz etkilemektedir. Ancak anjiyografik olarak hastalığın yaygınlığı endotel disfonksiyonun derecesi ile yakın ilişkili görünmektedir.

Endotelden bağımsız dilatasyonu yansıtan NID değerlendirmesinde, bu parametrenin koroner arter hastalarında diğer çalışma gruplarına göre daha düşük olduğunu saptandı. İlginç olarak, efor testi pozitif, normal koroner arterli olgularda nitrogliserin uygulamasına sağlıklı olgulardakine benzer şekilde dilatasyon cevabı alındı. Bu hastalarda damar tonusu regülasyonunda bozukluk olup muhtemelen egzersiz, kan akımının indüklediği koroner spazma neden olmaktadır<sup>(24-27)</sup>. Nitekim bu hastalarda FMD nin bozuk olması hipotezimizi desteklemektedir. Vazospastik damarlarda endojen nitrik oksit salınımının yetersiz olduğu<sup>(28,29)</sup> ve bu damarlarda nitrogliserin uygulamasına aşırı bir cevap olduğu gösterilmiştir<sup>(30)</sup>. Çalışmamızda da efor testi pozitif, normal koroner arterli olgularda nitrogliserin uygulamasına, sağlıklı

olgulardakine benzer cevap alınması bu hastalarda endojen nitrik oksit salınımının yetersiz olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, brakial arterde FMD değerlendirilmesi, sistemik endotel fonksiyonların non-invaziv bir göstergesi olup, hem koroner arter hastalarında hem de efor testi pozitif, normal koroner arterli olgularda FMD bozulmaktadır. Anormal FMD, koroner ateroskleroz varlığında hastalığın anjiyografik ciddiyeti ile ilişkili olup, aterosklerozun progressif seyirinin bir göstergesi olabilir. Efor testi pozitif, normal koroner arterli olgularda, FMD bozuk olmasına rağmen nitrogliserin uygulamasına sağlıklı bireylerdeki dilatasyona benzer sonuç alınması, bu hastalarda endojen nitrik oksit aktivitesinin yetersizliğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Gimbrone MA Jr: Vascular endothelium in health and disease. Chapter 4. In Molecular cardiovascular medicine. Haber E, ed. New York: Scientific American Medicine 1995;49-61
2. Simionescu N, Simionescu M: Endothelial cell dysfunctions, New York, Plenum Press 1992. p 17
3. Celermajer DS, Soronsen KE, Gooch VM, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5
4. E. Ercan, C. Ceyhan, C. Gurgun, et al: The effects of cholesterol lowering therapy with Atorvastatin on flow-mediated vasodilatation in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease. *Polish Heart J* 2001;55:503-6
5. Jiang L, Shui-Ping Z, Xiang Ping L, et al: Non invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997;61:165-9
6. John PL, Christos MP, Costas NV, et al: Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1997;31: 541-6
7. Takeshi M, Hiroaki K, Kiyotaka K, et al: Flow mediated endothelium dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1997;133:263-7
8. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, et al: Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol* 2002;90:702-7
9. Dalli E, Segarra L, Ruvira J, et al: Brachial artery flow-mediated dilation in healthy men, men with risk factors, and men with acute myocardial infarction. Importance of occlusion-cuff position. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:928-35
10. Lee IK, Kim HS, Bae JH: Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;129:59-64
11. 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;25:475-80
12. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, et al: Endothelial dysfunction is an independent factor responsible for vasospastic angina. *Clin Sci* 2001;101:707-13
13. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65
14. Uchata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al: Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997;2:87-92
15. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, et al: Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1999;84:952-4
16. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83
17. Stadler RW, Taylor JA, Lees RS: Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distension waveform. *Ultrasound Med Biol* 1997;23: 879-87
18. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al: Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996;129:111-8
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al: Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74
21. Anderson TJ, Uchata A, Gerhard MD, et al: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41
22. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al: Peripheral vascular

- endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1843-9
23. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, et al: Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:541-6
  24. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in men. *Lancet* 1989;2:997-1000
  25. Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, et al: Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 1994;90:2853-8
  26. Yasue H, Omote S, Takizawa A: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979; 59:938-48
  27. Yasue H: Pathogenesis and clinical features of coronary spasm. *J Jpn Soc Intern Med* 1995;84:1407-15
  28. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al: Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients coronary spastic angina. *Circulation* 1996;94:266-72
  29. Yasue H, Yoshimura M, sugiyama S, et al: Association of a point mutation of the endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) gene with coronary spasm. *Circulation* 1995; Suppl I: 369
  30. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al: Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina: hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and dilator effects of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:45-52