

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



**DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE**

XVIII Ciclo – 2002 - 2006

COORDINATORE: PROF. GIANNI MARONE

TESI DI DOTTORATO

**RIDOTTA REATTIVITÀ VASCOLARE IN PAZIENTI CON
IPERLIPIDEMIA COMBINATA FAMILIARE**

TUTORE

Chiar.mo

Prof. Paolo Rubba

CANDIDATA

Dott.ssa Gabriella Iannuzzo

INTRODUZIONE

Solo fino a pochi anni fa l'endotelio era considerato una semplice barriera cellulare tra sangue circolante e la parete vascolare muscolare e si riteneva che esplicasse funzioni di trasporto, metaboliche e coagulative. Oggi sappiamo, invece, che l'endotelio svolge un ruolo di primaria importanza non solo nella modulazione del tono vascolare ma, più in generale, di tutti i processi che intervengono nella patogenesi della trombosi e dell'aterosclerosi (1,2).

L'azione fisiologica dell'endotelio si esplica attraverso la produzione di varie sostanze che inducono rilassamento e, in misura minore, di fattori che causano vasocostrizione.

Tra le sostanze vasodilatanti di origine endoteliale la più importante è sicuramente il monossido d'azoto, comunemente conosciuta come ossido nitrico (NO).

Il NO è prodotto dalla trasformazione della L-arginina in citrullina ad opera dell'enzima NO-sintetasi (NOS), la cui attività viene stimolata da numerose sostanze, quali la bradichinina, l'acetilcolina, la sostanza P, o da forze meccaniche, principalmente lo *shear stress* (1). È interessante osservare che l'attività della NOS può essere

bloccata sperimentalmente da analoghi della L-arginina, quali la N^G-monometil-L-Arginina (L-NMMA) (3).

Il NO, oltre a determinare rilascio vascolare, è un potente antigregante piastrinico, un inibitore della proliferazione e della migrazione delle cellule muscolari lisce, dell'adesione dei monoliti e dell'espressione delle molecole di adesione e della sintesi di endotelina, sostanze e meccanismi coinvolti nella patogenesi della trombosi e dell'aterosclerosi. Un'altra sostanza vasodilatante di origine endoteliale è la prostaciclina, la quale però può essere prodotta anche dalle cellule muscolari lisce e sembra essere importante solo a livello renale. Infine le cellule endoteliali producono anche una sostanza non ancora ben identificata, l'EDHF (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor) e viene prodotta in condizioni di ridotta biodisponibilità di NO come meccanismo compensatorio.

L'endotelio può produrre anche sostanze che determinano vasocostrizione comunemente definite con la sigla di EDCF (Endothelium Derived Contracting Factors). Di questi il più potente (10 volte più potente dell'angiotensina) è l'Endotelina.

Infine in alcune condizioni patologiche (invecchiamento, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, aterosclerosi) gli stessi mediatori che determinano la sintesi di NO inducono

parallelamente la produzioni di radicali liberi dell'ossigeno (causano cioè stress ossidativo). Queste sostanze possono indurre contrazione, ma soprattutto sono potenti distruttori del NO stesso (1,2).

La valutazione della funzione endoteliale viene in genere effettuata con studi di reattività vascolare (4,5). In genere si utilizzano come modello sperimentale i distretti vascolari dell'avambraccio e del circolo coronario in quanto, tramite l'arteria brachiale o l'arteria coronaria discendente anteriore, è possibile infondere agonisti ed antagonisti endoteliali a dosi che non producano modificazioni dell'emodinamica sistemica. E' possibile valutare la funzione endoteliale dei grassi vasi misurando le modificazioni del diametro delle arterie periferiche quali l'omeroale, la radiale, la femorale mediante tecnica ecografia. Come stimolo endotelio-dipendente può essere utilizzata l'infusione locale di agonisti (acetilcolina, etc.), l'applicazione di stimoli meccanici che in genere provocano aumento dello *shear stress* ed infine stimoli misti (*cold pressare test, mental stress, esercizio dinamico*)che attivano l'endotelio sia per un aumento dello *shear stress* che per una stimolazione recettoriale prodotta dall'attivazione di agonisti endogeni (adrenalina, bradichinina).

Una tecnica molto utilizzata è la “Flow-Mediated Dilation” (FMD). Questa tecnica si applica agli arti (in genere arto superiore a livello dell’arteria omerale o radiale) e consiste nel misurare con un ecografo vascolare l’aumento di calibro del vaso indotto dall’aumento del flusso arterioso e quindi dall’aumento di *shear stress* dopo ischemia del segmento distale dell’avambraccio

Quando si studia il ruolo dell’endotelio nel controllo del tono vascolare valutando la risposta vasodilatante indotta o da sostanze ad azione agonista endoteliale o dallo *shear stress*, l’entità della vasodilatazione è una misura della funzione endoteliale nel senso che tanto maggiore è la vasodilatazione indotta dall’agonista, tanto maggiore è la funzionalità endoteliale. Utilizzando questa tecnica è necessario confrontare la risposta degli agonisti endotelio-dipendenti (acetilcolina, bradichinina, serotonina, sostanza P, o la FMD) con sostanze che inducono vasodilatazione, endotelio-indipendente (essenzialmente nitroderivati quali il nitroprussiato sodico o la nitroglicerina) così da escludere che eventuali differenze di risposta ad agonisti endoteliali siano in realtà causato da un’alterata risposta contrattile delle cellule muscolari lisce. E’ però cruciale che i due diversi agonisti siano infusi a dosi equipollenti in modo da ottenere livelli di vasodilatazione comparabili.

In volontari normotesi l'infusione di L-NMMA ha determinato vasocostrizione dose-dipendente. Questo ha dimostrato in modo inequivocabile che nel distretto vascolare dell'avambraccio umano esiste un *release* tonico di NO. Inoltre sempre nel soggetto normoteso è stato dimostrato che l'acetilcolina determina una vasodilatazione dose-dipendente che è antagonizzata dalla L-NMMA (Figura 1).

Dati simili sono stati ottenuti anche con la bradichinina e la serotonina. Pertanto questi risultati hanno confermato che anche nell'uomo l'acetilcolina, bradichinina, etc., sono vasodilatatori endotelio dipendenti.

Il termine di "disfunzione endoteliale" identifica quella condizione patologica caratterizzata da cellule endoteliali anatomicamente integre, ma la cui attivazione, invece di determinare esclusivamente la produzione di NO, attiva in modo parallelo quello di stress ossidativi che determina la distruzione del NO stesso. Quindi la disfunzione endoteliale è una condizione patologica caratterizzata da ridotta biodisponibilità di NO. La disfunzione endoteliale deve essere distinta dal "danno endoteliale" che è invece rappresentato dalla distruzione delle cellule endoteliali. Questa distinzione non è semantica, in quanto la disfunzione è un fenomeno più precoce e potenzialmente

reversibile, mentre il danno è un evento tardivo e soprattutto più grave poiché la rigenerazione delle cellule endoteliali è di difficile realizzazione e soprattutto una volta rigenerate sono in genere disfunzionanti.

Dati sperimentali e clinici dimostrano che elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale e colesterolo LDL si associano ad alterazioni della funzione endoteliale indipendentemente dalla coesistenza di coronaropatia o di altro danno vascolare. Inoltre alcune modificazioni nella struttura lipoproteica, quali l'ossidazione delle LDL, possono agire sinergicamente con l'ipercolesterolemia nel danneggiare la funzione dell'endotelio. Di contro le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono in grado di contrastare l'effetto inibitore delle LDL sulla vasodilatazione endo-teliomediata.

Una diminuita biodisponibilità di ossido nitrico (NO) sembra essere la chiave di volta dei rapporti che intercorrono tra ipercolesterolemia e disfunzione endoteliale. Non a caso, la somministrazione del precursore dell'ossido nitrico, la L-arginina, è in grado di contrastare la disfunzione endoteliale indotta dalle LDL-ossidate, suggerendo una ridotta attività della NO sintetasi o una ridotta biodisponibilità del precursore stesso.

Mentre nei soggetti normali la L-NMMA riduce la risposta vasodilatatoria indotta dalla acetilcolina, nei pazienti con ipercolesterolemia la risposta agli agonisti muscarinici non è modificata dalla simultanea infusione di L-NMMA (Figura 1), ad indicare una riduzione della biodisponibilità di NO.

PAZIENTI e METODI

La Iperlipidemia familiare combinata (FCHL) è una dislipidemia ereditaria comune, estremamente eterogenea dal punto di vista metabolico e genetico. Gli individui affetti hanno elevate concentrazioni di colesterolo e/o trigliceridi, insieme con una riduzione delle concentrazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL), un aumento di apolipoproteina (apo) B, un'aumentata prevalenza di lipoproteine a bassa densità (LDL) piccole, dense e aterogene.

La principale caratteristica clinica della FCHL è l'insorgenza prematura di lesioni aterosclerotiche.

Abbiamo paragonato un gruppo di 30 pazienti con FCHL di età media di 48 anni a 30 individui sani, comparabili per età e sesso.

La diagnosi di FCHL è stata effettuata secondo i seguenti criteri (6): Colesterolo totale e Trigliceridi > 250 mg /dl (Col >6.5 mmol/l, Tg >2.8mm/l), multipli fenotipi lipoproteici (IIa, IIb o IV secondo la classificazione di Fredrickson) (7). Cause di iperlipidemia secondaria (quali diabete, ipotiroidismo, epatopatie, abuso di alcol , etc) sono state escluse in tutti i casi. I pazienti non hanno assunto terapia ipolipidemizzante da almeno 3 settimane.

Sia i pazienti che i controlli sono stati sottoposti a determinazione di profilo lipidico, concentrazione sierica della insulina, proteina C reattiva, omocisteina , rilevazione di pressione arteriosa omerale e indice di massa corporea ed infine ad ultrasonografia vascolare dell'arteria radiale con studio della reattività vascolare.

Quest'ultima valutazione è stata da noi effettuata con apparecchio ESAOTE AU4 (sonda lineare da 10-13 MHz) e registrata su nastri VHS per lettura successiva.

Un manicotto posto intorno all'avambraccio sinistro viene gonfiato ad una pressione di 300 mmHg per 4,5 minuti, e successivamente sgonfiato rapidamente. Il conseguente aumento di flusso ematico (iperemia reattiva) costituisce un potente stimolo per il rilascio di ossido nitrico con conseguente dilatazione dell'arteria brachiale. La velocità di flusso ematico nell'arteria brachiale viene misurata in

modo continuo per 15 secondi dopo lo sgonfiamento del manicotto, mentre il diametro dell'arteria brachiale viene misurato a 45 e a 60 secondi dopo lo sgonfiamento e poi a 5 e 10 minuti.

Una ridotta reattività vascolare della arteria brachiale è un indicatore clinico della disfunzione endoteliale.

RISULTATI

Le tabelle 1 e 2 presentano le caratteristiche dei due gruppi. I pazienti con FCHL avevano, rispetto ai controlli, pressione arteriosa omerale, indice di massa corporea, colesterolo totale, trigliceridi, apo B ed insulina significativamente più alti. Dei pazienti con FCHLP 9 (30%) hanno riferito familiarità per cardiopatia ischemica prematura. La Tabella 3 mostra i risultati della ultrasonografia della arteria radiale.

Se non c'era differenza tra il diametro di partenza dell'arteria radiale nei due gruppi, in conseguenza all'iperemia reattiva le arterie degli individui di controllo si dilatavano del $8.9 \pm 4.9\%$, mentre nei pazienti con FCHL la reattività brachiale era significativamente ridotta ($5.5 \pm 2.5\%$, $p=0.002$).

Un aumentato spessore medio intimale di entrambe le carotidi comuni e della biforcazione carotidea si trovava nei pazienti con FCHL (0.76(0.10) v 0.68 (0.09); $p < 0.05$, e 1.05 (0.16) v 0.92); $p < 0.05$, rispettivamente).

Ad un'analisi univariata la reattività brachiale era inversamente correlata con BMI ($r = -0.42$), pressione arteriosa sistolica ($r = -0.38$), colesterolo LDL ($r = -0.42$) e apo B ($r = -0.53$), ma non alle dimensioni del vaso.

Nella regressione lineare apo B e BMI sono determinanti indipendenti della risposta della a. brachiale all'iperemia reattiva ($r = 0.85$, aggiustato a $r^2 = 0.67$), $F = 15.5$;

DISCUSSIONE

L'evidenza autoptica che l'aterosclerosi cominci molti anni prima che compaiono le sue manifestazioni cliniche e progredisca lentamente (24) ha reso necessaria la ricerca di indici misurabili di danno aterosclerotico. L'ultrasognafia B- Mode è un metodo semplice, affidabile e non invasivo per evidenziare anomalie strutturali precliniche e funzionali

in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, tradizionali e non (25) .

In questo studio , usando l' ultrasognafia B- Mode, abbiamo dimostrato che la reattività dell'a. brachiale era alterata in pazienti asintomatici con FCHL.

L'evidenza suggerisce che l'alterata funzione endoteliale a livello dell'arteria brachiale procede in parallelo alla disfunzione endoteliale a livello coronario (26), e può aiutare ad identificare soggetti ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre abbiamo trovato un aumento dello spessore medio intimale, un indicatore preclinico di aterosclerosi, nei pazienti con FCHL.

Nei membri delle famiglie con FCHL nel nostro studio l'alterata funzione endoteliale è correlata con i livelli di apo B. Un aumento dei livelli di apo B è stato trovato in questi pazienti indipendentemente dall'espressione del fenotipo lipidico. Le lipoproteine in cui le apo B sono trasportate, possono promuovere il danno endoteliale principalmente attraverso meccanismi ossidativi che determinano un aumento della produzione da parte dei leucociti di radicali liberi che, insieme con gli elevati livelli di LDL, generano le LDL ossidate capaci di ridurre sintesi e rilascio di NO. (27)

Nei pazienti con FCHL un aumento del BMI è un altro determinante indipendente di alterata reattività dell'arteria

brachiale. Fattori neurormonali, quali l'insulino-resistenza , hanno dimostrato di essere causa di alterazioni funzionali in soggetti in soprappeso (28-29). Comunque in questo studio i livelli di insulina a digiuno, indiretta misura di insulino-resistenza non erano correlati alla reattività dell'arteria brachiale L'associazione indipendente tra BMI e alterata reattività vascolare potrebbe essere mediata da meccanismi infiammatori, come dimostrato dall'aumento dei livelli di proteina C reattiva e di alcune citochine nelle persone in soprappeso (30-31).

In conclusione i nostri risultati suggeriscono che la disfunzione endoteliale è presente nelle arterie di pazienti asintomatici con FCHL. In tale popolazione lo studio della parete arteriosa, morfologico e funzionale, può fornire importanti informazioni sulle alterazioni precoci del processo aterosclerotico

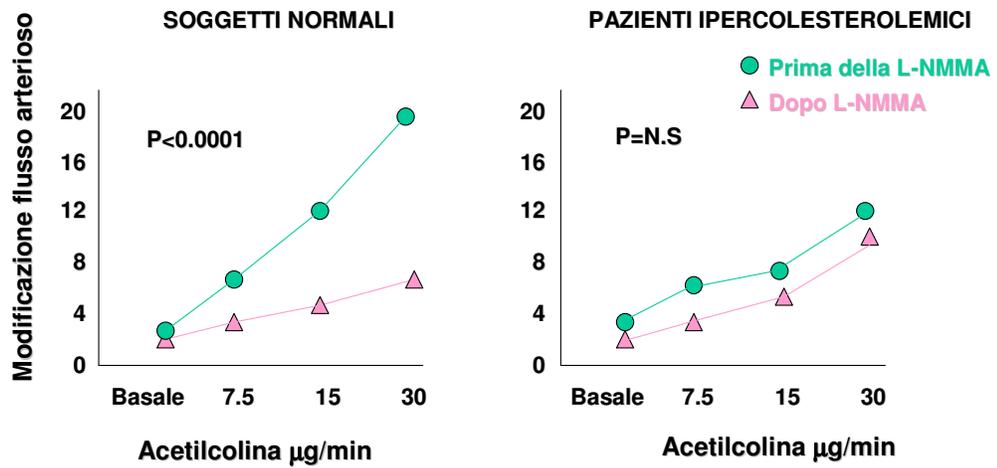
BIBLIOGRAFIA

1. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function: Boca Raton: CRC Press 1990
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
3. Vallance P, Collier J, Moncada S., Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000
4. Luscher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data. *J Hypertens Suppl* 1996;14:S111-9; discussion S 119-21
5. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. The role of endothelium in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7: 203-209.
6. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease, II genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-68.
7. Aouizerat BE, Allayee H, Bodnar J, et al. Novel genes for familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:113-22.
8. Eurlings PM, Van Der Kallen CJ, Geurts JM, et al. Identification of differentially expressed genes in subcutaneous adipose tissue from subjects with familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2002;43:930-5
9. Naoumova RP, Bonney SA, Eichenbaum V, et al. Confirmed locus on chromosome 11 p and candidate loci on 6q and 8p for the triglyceride and cholesterol traits of combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2070-7. ;
10. Poiukanta P, Lilia HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF 1) *Nat Genet*, 2004;36:371-6
11. van der Kollen CJ, Voors-Pette C, de Bruin TW A. Abdominal obesity and expression of familial combined hyperlipidemia. *Obes Res* 2004;12:2054-61.
12. Venkateson S, Cullen P, Pacy P, et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1110-18
13. Bredie SJ, Kiemeneij LA, de Haan AF, et al. Inherited susceptibility determines the distribution of dense low density lipoprotein subfraction profile in familial combined hyperlipidemia *Am J Hum Genet*. 1996;58:812-22
14. Dollingo TH, GM, Bu XD, von Linde-Sibenius Trip M, et al. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C-III. *J Lipid Res* 1996;37: 136-47 -
15. Purnell JQ, Kahn SE, Schwartz RS, et al. Relationship of insulin sensitivity and apo-B levels to intra-abdominal fat in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ;21:567-72.
16. Keulen ETP, Voors-Pette C, de Bruin TW A. Familial dyslipidemic hypertension syndrome, familial combined hyperlipidemia, and the role of abdominal fat mass *Am J Hypertens* 2001 ;14:357-63.
17. Voors-Pette C, de Bruin TH. Excess coronary artery disease, cardiac risk factors and central obesity in familial combined hyperlipidemia (FCHL). *Atherosclerosis* 2001;157:481-9-
19. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:241-56.
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-15.

21. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-18
22. Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, et al.. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 1999;83:754-8.
23. 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
24. Liguori C, Paolillo A, Pietrosanto A. An automatic measurement system for the evaluation of carotid intima-media thickness. *IEEE Trans Instr Meas* 2001;50:1684-91
25. Strong JP, Malcom GT, McMahon CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281:727-35.
26. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V-beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: non invasive tests of atherosclerotic burden Writing Group III. *Circulation* 2000;101:e16-22.
27. Anderson TJ, Uehata 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.
28. Keulen ET, Kruisshoop M, Schaper NC, et al. Increased intima-media thickness in familial combined hyperlipidemia associated with apolipoprotein B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:283-8.
29. Ylilalo K, Syvanne M, Salonen R, et al. Carotid artery intima-media thickness in Finnish families with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002;162:171-8.
30. Democker PN, Veerkamp M J, Bredie SJ, et al. Comparison of the measurements of lipids and lipoproteins versus assay of apolipoprotein B for
31. estimation of coronary artery disease risk: a study in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2000 ; 153:A83-90.
32. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families Results of a 5 year follow-up study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274-82
33. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JC, et al. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation* 2004;109:2980-5
34. Sattor N, Petrie JR, Jaap AJ The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998; 138:229-35
35. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
36. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Preclinical changes in the mechanical properties of abdominal aorta in obese children. *Metabolism*.2004;53:1243-6.
37. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282: 2131-5.
38. Rexrode KM, Pradhan A, Monson JE, et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003;13:674-82

Figura 1

Effetto dell'infusione di L-NMMA sulla vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dall'acetilcolina nei pazienti ipercolesterolemici



Casino P.R. et al *Circulation* 1993

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti con FCHLP e dei controlli

	FCHL	Controlli	p
Età (anni)	48.4 (1.8)	47.8 (0.8)	N.S
Sesso	76	60	N.S
(% maschi)			
IMC	28.0 (0.5)	24.9 (0.3)	< 0.001
(kg/m²)			
Pressione Sistolica	127.7 (2.9)	125.5 (1.7)	N.S
(mmHg)			
Pressione	81.66 (1.6)	67.10 (1.3)	< 0.001
diastolica (mmHg)			
Ipertensione	38	0	< 0.001
Diabete (%)	7	0	N.S
Fumo(%)	27	30	N.S
		Media (DS)	

Tabella 2: Caratteristiche biochimiche dei pazienti con FCHLP e dei controlli

	FCHLP	Controlli	P
Colesterolo totale (mg/dl)	277 (23.4)	162 (3.95)	< 0.001
Colesterolo LDL (mg/dl)	166 (15.3)	95.8 (3.5)	< 0.001
Trigliceridi (mg/dl)	324 (61.7)	89.2 (3.5)	< 0.001
Colesterolo HDL (mg/dl)	45.6 (2.51)	48.04 (2.17)	N.S.
Apolipoproteina B (mg/L)	132 (4.90)	87.03 (4.60)	< 0.001
HOMA index	2.84 (0.48)	1.68 (0.12)	< 0.02
hs-Proteina C-reattiva (mg/dl)	0.43 (0.06)	0.71 (0.08)	<0.05
Omocisteina (µml/ml)	12.9 (0.56)	9.45 (0.32)	< 0.001

Media (DS)

Tabella 3: Parametri funzionali dell'arteria brachiale pazienti con FCHLP e dei controlli

	FCHL	Controlli	p
Diametro basale (mm)	3.45 (0.51)	3.60 (0.63)	0.17
Velocità di flusso basale (cm/sec)	20 (9)	21 (9)	0.89
Volume basale di flusso (ml/min)	92 (60)	85 (56)	0.79
Reattività arteria brachiale (%)	5.5 (2.5)	8.9 (4.9)	0.0002
Velocità di flusso all'iperemia (cm/sec)	98 (22)	105 (24)	0.65
Volume di flusso all'iperemia (%)	290 (140)	320 (150)	0.55

Media (DS)