

## Spremembe žilne stene in sestave krvi pri arterijski hipertenziji\*

### Arterial hypertension – induced changes in blood vessels and blood structure\*

Barbara Eržen\*\*, Primož Gradišek\*\*\*

Ključne besede  
hipertenzija  
karotidna arterija – ultrasonografija  
brahialna arterija  
vazodilatacija  
kri viskoznost

Key words  
hypertension  
carotid artery – ultrasonography  
brachial artery  
vasodilation  
blood viscosity

**Izvleček.** Arterijska hipertenzija je pomemben dejavnik tveganja za aterosklerozo. Bolniki z arterijsko hipertenzijo imajo poleg povišanega krvnega tlaka še veliko drugih dejavnikov tveganja, saj je povišan krvni tlak del presnovno endokrinega sindroma. Zato so ti bolniki še toliko bolj ogroženi. Pomembno je zgodnje odkrivanje sprememb, ki spremljajo aterogenezo, saj so preventivni ukrepi v tem obdobju najuspešnejši. Zanimale so nas predvsem spremembe žilne stene in spremembe v sestavi krvi, ki vplivajo na hemoreologijo. Določali smo debelino intime in medije karotidnih arterij, relaksacijsko sposobnost perifernih arterij in viskoznost plazme. Debelino intime in medije smo merili z ultrazvočno preiskavo na način B na treh mestih karotidne arterije; dilatacijsko sposobnost perifernih arterij pa smo ocenjevali s provokacijskim testom na brahialni arteriji. Vsem preiskovancem smo odvzeli vzorce krvi za določitev viskoznosti plazme in spremenljivk, ki se kot dejavniki tveganja vključujejo v aterogenezo. V študijo smo vključili 28 bolnikov s povišanim krvnim tlakom, zdravljenih z inhibitorji angiotenzin-konvertaze, povprečne starosti 55,1 let. Skupino zdravih preiskovancev je sestavljalo 22 prostovoljcev brez pomembnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo, povprečne starosti 54,2 let. Skupina bolnikov je imela na vseh odsekih karotidne arterije značilno večjo povprečno debelino intime in medije kot zdravi preiskovanci ( $0,81 \pm 0,7$  proti  $0,62 \pm 0,07$  mm,  $p < 0,0001$ ) in številnejše aterosklerotične plake. Debelina intime in medije se je povečevala s trajanjem povišanega krvnega tlaka, starostjo, večjim razmerjem pas-boki ter s koncentra-

**Abstract.** Arterial hypertension is one of the major risk factor predisposing to atherosclerosis. Since elevated blood pressure is part of endocrine metabolic syndrome, hypertensive patients have many other risk factors predisposing to cardiovascular disease. Early detection of changes accompanying atherosclerosis is of paramount importance, as preventive measures are most successful if taken in the early stage of the disease. The study was focused on changes in arterial walls and in altered blood structure interfering with normal flow of blood. Thickness of the intima and media of the carotid arteries (IMT), and flow-dependent vasodilation and plasma viscosity were determined. IMT was measured by B-mode ultrasound at three different sites, while flow – dependent vasodilation was evaluated by the provocation test performed on the brachial artery. Blood samples were taken for determinations of plasma viscosity and atherogenic factors. We studied 28 hypertensives treated with ACE inhibitors (mean age 55,1 years), and 22 healthy subjects (mean age 54,2 years) with no risk factors for atherosclerosis. In the group of hypertensive patients, the mean IMT determined at all three segments of the carotid artery was significantly greater than in the control group ( $0,81 \pm 0,7$  to  $0,62 \pm 0,07$  mm,  $p < 0,0001$ ). Also atherosclerotic lesions were more common in the group of hypertensives. There was a direct relationship between IMT and duration of elevated blood pressure, age, greater waist – hip ratio and increased fasting glucose and triglyceride levels. The presence of atherosclerotic plaque was associated with higher iron

\*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1995.

\*\*Barbara Eržen, štud. med., Interna klinika Trnovo, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana.

\*\*\*Primož Gradišek, štud. med., Interna klinika Trnovo, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana.

cijo glukoze in trigliceridov. Pojavljanje aterosklerotičnih plakov pa je bilo povezano še z večjo koncentracijo železa in lipoproteina a. Bolniki s povišanim krvnim tlakom so imeli tudi pomembno manjšo dilatacijsko sposobnost perifernih arterij. Zmanjšana dilatacijska sposobnost, ki domnevno predstavlja najzgodnejšo zaznavno spremembo v procesu ateroskleroze, se je tudi v naši raziskavi pojavila pred morfološkimi spremembami žilne stene. Bolniki s povišanim krvnim tlakom so imeli povečano viskoznost plazme, ki je bila povezana z debelino intime in medije karotidnih arterij. Zato menimo, da se z rednim antihipertenzivnim zdravljenjem bolnikov s povišanim krvnim tlakom ne da povsem odpraviti hemoreoloških sprememb krvi in funkcijskih ter morfoloških sprememb žilne stene, verjetno pa jih lahko z antihipertenzivnim zdravljenjem upočasnimo.

and lipoprotein a concentrations. In the hypertensive group, significantly lower flow-dependent vasodilation – which is supposed to be the earliest detectable change occurring in atherogenesis – appeared before the occurrence of morphological changes in the arterial wall. Hypertensive patients had a significantly increased plasma viscosity, which was significantly correlated with IMT of the carotid arteries. In conclusion, our results suggest that regular antihypertensive drug therapy slows the progression of atherosclerosis, but cannot eliminate hemorheological, functional and morphological changes in the arterial wall.

## Uvod

Umrljivost zaradi bolezni obtoči predstavljal danes v razvitem svetu približno 50 % vzrokov smrti. Bolniki nad 45. letom starosti obolevajo največ za boleznimi srca in ožilja, katerih vzrok sta ateroskleroza in hipertenzija (1).

Ateroskleroza je počasi napredujoča degenerativna bolezen velikih in srednje velikih arterij. Najpogostneje se pojavlja na koronarnih, karotidnih, možganskih arterijah in na abdominalni aorti (2).

Ateroskleroza prizadane predvsem arterijsko intimo. Proces lahko razdelimo na več stopenj. Ključni dogodek je poškodba arterijskega endotelija. Zaradi povečanja prepustnosti endotelija pride do prehoda monocitov iz krvi v subendotelijski prostor in do kopičenja maščob in plazemskih beljakovin (fibrinogen). Sledi pretvorba monocitov v makrofage, ki fagocitirajo maščobe in se pretvorijo v penaste celice. Zaradi sproščanja rastnih dejavnikov se pomnožijo gladke mišične celice, ki preidejo iz medije v intimo in sintetizirajo zunajcelični matriks. V končni fazi lahko dobimo različne morfološke spremembe. Maščobno progo, ki predstavlja zgodnjo morfološko spremembo, sestavljajo penaste in gladke mišične celice. Napredovala lezija ali aterom ima sredico iz razpadlih penastih celic, zunajceličnih maščob in sestavin krvi. Obdaja jo fibrozna ovojnica iz gladkih mišičnih celic in kolagenskih vlaken. Aterom, sestavljen pretežno iz gladkih mišičnih celic in kolagenskih vlaken, imenujemo fibroaterom. Tako aterom kot fibroaterom se lahko razvijeta v zapleteno lezijo, ki vsebuje depozite kalcija (kalciniran plak) (2).

Bolezen poteka dolgo časa klinično nemo, ko pa se izrazi, je navadno že prepozno za učinkovito zdravljenje. Zato je pomembno, da spremembe, ki spremljajo aterosklerozo, odkrijemo v čim zgodnejši fazi, kajti možno je le preprečevanje bolezni (1).

Eden pomembnih dejavnikov tveganja za nastanek in napredovanje ateroskleroze je arterijska hipertenzija. S trajanjem bolezni prizadane različne tarčne organe. Njene po-

sledice se kažejo kot hipertenzivna srčna bolezen, prizadetost ledvic, cerebrovaskularni zapleti in nenazadnje kot prizadetost perifernih arterij (1). Osnova tem zapletom je ateroskleroza, ki se pri ljudeh s povišanim krvnim tlakom pojavi prej kot pri zdravih (3).

Za prikaz aterosklerotičnih sprememb arterijske stene imamo na voljo več metod. Arteriografija kot invazivna metoda je uporabna le pri bolnikih, pri katerih je aterosklerotičen proces že napredoval do te mere, da je potreben revaskularizacijski poseg. Arteriografija pa tudi ne omogoča odkrivanja zgodnjih faz ateroskleroze, ki se kažejo zgolj kot spremembe v sestavi arterijske stene (4).

### **Zgodnje morfološke spremembe arterijske stene pri aterogenezi**

Do nedavnega je veljalo, da je najzgodnejša zaznavna aterosklerotična sprememba v arterijski steni pojav plaka. Danes vemo, da predstavlja plak stanje že močno napredovale ateroskleroze. Zato je bil v zadnjih letih eden od ciljev pri raziskovanju ateroskleroze odkriti metodo, s katero bi lahko odkrili najzgodnejše spremembe v arterijski steni. Ena takšnih metod je ultrazvočni prikaz arterije, ki omogoča neposredno merjenje najzgodnejših morfoloških sprememb arterijske stene in spremljanje različnih faz v procesu ateroskleroze (5, 6).

Znano je, da se aterosklerotični proces začne v intimi žilne stene. Toda s preiskavami, ki jih imamo danes na voljo, ločitev intime in medije s pomočjo ultrazvočne tehnike ni možna, zato obravnavamo obe plasti skupaj in govorimo o debelini intime in medije (IM) (3, 6). Raziskave zadnjih let kažejo, da znaša povprečna debelina IM za osebe srednje starosti na skupni karotidni arteriji 0,7 mm (7), s starostjo pa se povečuje. Debelina IM se na posameznih odsekih karotidne arterije razlikuje. Največja je v področju bulbosa. Pri bolezenskih spremembah pa se povsod enakomerno zadebeli. Raziskave so tudi pokazale, da je debelina IM pri osebah z določenimi dejavniki tveganja za aterosklerozo pomembno povečana (7). Posamezni dejavniki tveganja različno delujejo na različne žilne odseke. Največji vpliv na debelino IM karotidnih arterij imajo: kajenje, starost, serumska koncentracija LDL-holesterola in sistolni krvni tlak (3, 7). Glede vpliva diastolnega krvnega tlaka pa so mnenja v literaturi deljena (8).

Povezava med debelino IM in dejavniki tveganja za aterosklerozo kaže na to, da zadebelitev IM predstavlja predstopnjo aterosklerotičnega procesa in morda celo eno zgodnjih faz v aterogenezi (7).

Med perifernimi arterijami so ultrazvočni preiskavi najlažje dostopne karotidne arterije, hkrati pa te arterije predstavljajo tudi predilekcijsko mesto za razvoj ateroskleroze. Zaradi tesne povezave med pojavnostjo ateroskleroze na koronarnih in karotidnih arterijah predstavljajo karotidne arterije okno, ki omogoča vpogled v razširjenost ateroskleroze, zlasti pa kaže na sočasno prizadetost koronarnih arterij (7–10).

### **Funkcijske spremembe arterijske stene pri aterogenezi**

Ugotavljanje endotelijske disfunkcije arterijske stene predstavlja poleg merjenja debeline IM možnost za ugotavljanje zgodnjih aterosklerotičnih sprememb žilne stene. Ne-

poškodovan endotelij v arteriji vzdržuje žilni tonus. Stimulacija receptorjev na endoteljskih celicah povzroči sintezo in sproščanje endoteljskega relaksacijskega faktorja (endotelium derived relaxing factor – EDRF), ki deluje na gladke mišične celice in povzroči njihovo relaksacijo (11). Do povečanega izločanja EDRF lahko pride tudi zaradi povečanja pretoka med provokacijskim testom. Povečan pretok skozi žilo z nepoškodovanim endotelijem torej povzroči njeno dilatacijo, t. i. od endotelija odvisno dilatacijo (12).

V številnih poskusih je bilo dokazano, da je pri osebah z dejavniki tveganja motena reaktivnost žilne stene, zlasti sposobnost njene dilatacije. Dokazana je bila tudi pri osebah s povišanim krvnim tlakom (13–15). Ugotovili so, da se zmanjšana dilatacijska sposobnost pojavi, še preden lahko zaznamo morfološke in histološke spremembe žilne stene (12).

### **Viskoznost krvi in hemoreološke spremembe pri povišanem krvnem tlaku**

Pri aterogenezi so poleg funkcijskih in morfoloških sprememb žilne stene ter sestave krvi pomembne tudi hemoreološke lastnosti krvi, ki jih v pretežni meri pogojuje viskoznost plazme (16). Viskoznost celotne krvi kot globalno hemoreološko spremenljivko določajo: hematokrit, agregabilnost in prožnost eritrocitov ter viskoznost plazme. Slednja je le v manjši meri odvisna od majhnih molekul (anorganske soli, sečnina, sladkor, holesterol), pretežno pa od velikih beljakovinskih molekul (fibrinogen, globulini) (17). Viskoznost krvi je pri različnih pretočnih pogojih različna, toda v normalni cirkulaciji kompenzatorni mehanizmi sproti uravnavajo povečano viskoznost krvi in s tem tudi pretok (18) s spreminjanjem perifernega upora (19).

Zaradi prisotnosti celic (eritrocitov) v krvi pride na mestih majhnih strižnih hitrosti do agregacije eritrocitov v sklade, kar ima za posledico povečano viskoznost krvi. Vpliv eritrocitov na viskoznost krvi pa se zmanjša v predelih velikih strižnih hitrosti. Pretok krvi, ki je odgovoren za oskrbo tkiv s kisikom, pa je odvisen od tlačne razlike in perifernega upora, ki ga ne določa samo žilna, temveč tudi viskozna komponenta krvi (20).

Pri aterosklerozi in v prisotnosti dejavnikov tveganja se poleg motenj v regulaciji perifernega upora in morfoloških sprememb v arterijski steni pojavljajo tudi spremembe v viskoznosti krvi. Bolj ko je vazomotorna kontrola okrnjena, bolj stopi v ospredje viskozna komponenta krvi (16). V takem primeru predstavljajo viskozielastične lastnosti krvi omejevalni dejavnik v preskrbi organov s krvjo (16, 18).

Tako lahko povečana viskoznost krvi, za katero je znano, da spremlja večino dejavnikov tveganja za aterosklerozo, neposredno prizadene oksigenacijo organov, dolgotrajno pa s pospeševanjem ateroskleroze. Povečana viskoznost krvi igra verjetno odločilno vlogo v aterogenezi na mestih s turbulentnim tokom krvi, kjer pride do majhnih strižnih sil. To je praviloma na mestih pregiba žile in na razcepiščih (21). V takih razmerah se zaradi vpliva plazemskih dejavnikov (fibrinogen, lipoproteini, imunoglobulini) lokalno zmanjša prožnost in poveča agregabilnost eritrocitov, kar vodi do dodatnega povečanja viskoznosti krvi. Pri majhnih strižnih hitrostih ima relativno majhno povečanje koncentracije fibrinogena in globulinov znaten vpliv na agregabilnost eritrocitov in s tem na viskoznost krvi (22).

Povečana viskoznost krvi naj bi delovala aterogeno tudi tako, da pride pri povečani viskoznosti krvi do zadrževanja aterogenih dejavnikov blizu žilnega endotelija. Poveča se interakcija trombocitov, levkocitov in fibrinogena z endotelijskimi celicami, kar bi lahko pospeševalo proces ateroskleroze (21, 23). Da ima hemoreologija pomembno vlogo v patogenezi ateroskleroze, dokazujejo tudi povezave med dejavniki tveganja in spremenjenimi reološkimi lastnostmi krvi, ki so bile ugotovljene v različnih kliničnih raziskavah (18).

Številne raziskave so pokazale, da je viskoznost krvi povišana pri osebah z določenimi dejavniki tveganja za aterosklerozo. Ugotovili so jo pri kadilcih, bolnikih s presnovnimi motnjami (sladkorna bolezen, motnje v presnovi maščob) in bolnikih s povišanim krvnim tlakom (24–26).

### Arterijska hipertenzija in ateroskleroz

Proces ateroskleroze napreduje toliko hitreje, kolikor več dejavnikov tveganja ima določena oseba. Bolniki s povišanim krvnim tlakom so še posebej izpostavljeni tveganju za nastanek srčno-žilnih bolezni. Hipertenzijo namreč povezujejo z presnovno endokrinim sindromom, ki vključuje poleg povišanega krvnega tlaka še številne presnovne motnje. Epidemiološki podatki so pokazali, da so debelost, motena toleranca za glukozo, hiperlipidemija in hipertenzija med seboj povezani (27, 28). Predpostavljajo tudi, da je neodzivnost na inzulin skupni vzročni dejavnik vsem naštetim spremembam. Zaradi neodzivnosti na inzulin se poveča koncentracija krvnega sladkorja, celice  $\beta$  trebušne slinavke pa začnejo izločati več inzulina. Visoka koncentracija inzulina je škodljiva, saj povzroča prekomerno telesno težo in zvišano raven maščob v krvi (29, 30). Ob hiperinzulinemiji se poveča koncentracija prostih maščobnih kislin, trigliceridov in lipoproteinov z nizko gostoto (VLDL). Zato se v celicah žilne stene nabirajo holesterolni estri (31). Inzulin lahko poveča debelino IM aorte, spodbuja rast gladkih mišičnih celic medije in njihovo selitev v intimo ter na ta način pospešuje aterosklerozo. Več avtorjev celo meni, da bi inzulin lahko bil neodvisen dejavnik tveganja za nastanek kardiovaskularnih bolezni. Navedenim zapletom se lahko do neke mere izognemo z rednim zdravljenjem krvnega tlaka (32).

Znano pa je, da antihipertenzivno zdravljenje zmanjša incidenco možganske kapi za 40 %, incidenco ostalih kardiovaskularnih zapletov pa le za 15 % (33–35). To potrjuje domnevo, da so osebe s povišanim krvnim tlakom kljub antihipertenzivnemu zdravljenju še vedno izpostavljene razmeroma velikemu tveganju za kardiovaskularne zaplete. Vzrok so verjetno presnovne motnje in drugi spremljajoči dejavniki, ki so že primarno povezani s hipertenzijo ali pa jih lahko do neke mere povzročijo tudi različna zdravila. Raziskave so pokazale, da določena antihipertenzivna zdravila lahko poslabšajo ali izboljšajo presnovo lipidov, glukoze in inzulina (36, 37).

Najbolj neugoden vpliv na presnovo maščob imajo tiazidni diuretiki in blokatorji receptorjev  $\beta$  (38). Kalcijevi antagonisti lahko v nekaterih primerih motijo glukozno toleranco (39, 40). Po mnenju raziskovalcev zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-inhibitorji) najugodneje vplivajo na že obstoječe presnovne motnje in lahko celo izboljšajo presnovo pri osebah s povišanim krvnim tlakom (41–44).

## Namen in cilji raziskave

V raziskavi smo želeli ugotoviti dejavnike, ki so pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom odgovorni za razvoj zapletov, zlasti za aterosklerotične spremembe na perifernih arterijah. Zanimala nas je medsebojna povezanost morebitnih morfoloških in funkcijskih sprememb arterijske stene ter hemoreoloških dejavnikov pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom. Nadalje je bil eden od ciljev ugotoviti, ali redno zdravljenje povišanega krvnega tlaka z ACE-inhibitorji morda prepreči razvoj pričakovanih sprememb žilne stene in hemoreoloških sprememb. Zastavili smo si naslednja vprašanja:

- ali se bolniki z zdravljeno hipertenzijo v določenih kliničnih in laboratorijskih značilnostih razlikujejo od zdravih preiskovancev;
- ali se pri bolnikih z zdravljeno hipertenzijo viskoznost plazme pomembno razlikuje od zdravih preiskovancev;
- ali se bolniki s povišanim krvnim tlakom kljub zdravljenju razlikujejo od zdravih preiskovancev v sposobnosti dilatacije perifernih arterij;
- ali imajo bolniki s povišanim krvnim tlakom debelejšo IM in bolj izražene morebitne druge znake ateroskleroze na karotidnih arterijah kot zdravi preiskovanci;
- ali obstajajo medsebojne povezave med trajanjem povišanega krvnega tlaka, biokemičnimi in hemoreološkimi spremembami ter spremembami arterijske stene? Kateri od navedenih dejavnikov najbolj odločilno vpliva na pričakovano zadebelitev IM in morebiten pojav aterosklerotičnih plakov pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom.

## Preiskovanci in metode dela

### Preiskovanci

Študija obravnava dve skupini preiskovancev: bolnike s povišanim krvnim tlakom in zdrave preiskovance.

### Skupina bolnikov

V raziskavo je bilo vključenih 28 preiskovancev. Preiskovanci so bili izbrani iz arhiva Klinike za hipertenzijo, Bolnice Dr. Petra Držaja, kjer so se ambulantno zdravili zaradi povišanega krvnega tlaka. Kriteriji za vključitev v skupino so bili:

- primarna hipertenzija,
- ugotovljen povišan krvni tlak pred več kot dvema letoma,
- zdravljeni samo z inhibitorji angiotenzin-konvertaze vsaj zadnje tri mesece pred preiskavo.

Izključeni so bili bolniki z drugimi vzroki za hipertenzijo. Preiskovanci so morali biti brez znakov prizadetosti tarčnih organov zaradi hipertenzije, brez presnovnih motenj (sladkorna bolezen, hiperholesterolemija) in drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo.

### Kontrolna skupina

Sestavljalo jo je 22 zdravih preiskovancev z normalnim krvnim tlakom. Bili so brez kliničnih znakov bolezni srca in ožilja ter brez pomembnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo.

Med potekom študije ni nihče preboleval akutne bolezni, ženske tudi niso jemale hormonskih kontraceptivov. V vsaki skupini so bili po trije kadilci, vendar so se na dan preiskave vzdržali kajenja.

Preiskovanci so bili seznanjeni z namenom in potekom preiskave. V raziskavi so sodelovali prostovoljno. Raziskavo je odobrila republiška komisija za medicinsko etična vprašanja. Raziskava je potekala po določilih Helsinško-Tokijske deklaracije.

## Metode dela

### Anamneza in klinični pregled

Ugotavljali smo družinsko obremenjenost preiskovancev. Za pozitivno družinsko anamnezo smo šteli povišan krvni tlak enega izmed staršev in prisotnost srčnega infarkta, možganske kapi ter sladkorne bolezni pri ožjih sorodnikih.

Podatke o navočnosti dejavnikov tveganja za aterosklerozo (sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kajenje, telesna neaktivnost) in o jemanju zdravil smo dobili z vprašalnikom.

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom nas je zanimal način zdravljenja v zadnjih treh letih (ime zdravila, odmerek, čas jemanja zdravila).

Krvni tlak je bil pri vseh preiskovancih določen kot povprečje dveh meritev s petminutnim presledkom v sedečem položaju. Za oceno stanja prehranjenosti preiskovanca smo uporabili indeks telesne mase (ITM), ki predstavlja razmerje med telesno težo v gramih in telesno višino v kvadratnih centimetrih.

### Ultrazvočna preiskava karotidnih arterij

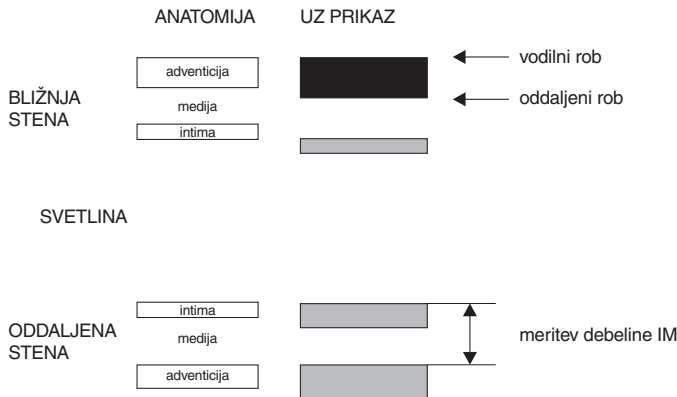
Morfologijo ekstrakranialnih arterij smo prikazali z dvodimenzionalno ultrazvočno preiskavo na način B (B mode). Karotidni arteriji smo pregledali z ultrazvočnim aparatom Dasonics VST in z linearno sondo (10 MHz).

Za optimalen dostop do karotidnih arterij je bil potreben ležeč položaj preiskovanca, brez dvignjenega vzglavja. Preiskovančev vrat je bil rahlo upognjen nazaj in glava obrnjena lahko stran od preiskovane strani. V prečni ravnini smo z ultrazvokom najprej ocenili medsebojni odnos notranje in zunanje karotidne arterije ter višino razcepišča.

Najpomembnejši del ultrazvočnega postopka je zajemal pregled arterij v vzdolžni ravnini iz antero- in posterolateralne smeri. Na ta način smo preiskali naslednje odseke:

- razcepišče skupne karotidne arterije (bulbus caroticus),
- končni del skupne karotidne arterije (do 1 centimeter pod razcepiščem),
- začetni del notranje karotidne arterije (do 1 centimeter nad razcepiščem).

V vsakem od omenjenih predelov smo poiskali projekcijo, ki je dala najboljšo sliko oddaljene arterijske stene. Arterijska stena se v vzdolžnem preseku prikaže kot struktura z dvojnimi obrisi. Na oddaljeni steni nastaneta dve vzporedni ehogeni črti, kjer vodilni rob prve predstavlja odboj med svetlino in intimo, vodilni rob druge pa je odboj med



Slika 1. Prikaz anatomije žilne stene z ultrazvočno metodo na način B.

medijo in adventicijo. Ehogeni črti sta ločeni z manj ehogenim ali neehogenim pasom. Ta t. i. vzorec z dvojnimi obrisi (double line pattern), ki ga je prvi opisal Pignoli (6), predstavlja notranji plasti arterijske stene: intimo in medijo. Razdalja med obema vodilnima robovoma oddaljene stene pa predstavlja debelino IM (slika 1). Izolirano določanje debeline intime ni možno, zato jo vedno določamo skupaj z medijo. Debelino IM smo določili na »zamrznjeni« sliki, njeno vrednost pa smo izračunali iz povprečja treh meritev na vsakem odseku.

Beležili smo tudi prisotnost aterosklerotičnih plakov, opisali njihovo lokalizacijo in število, obsežnosti in morebitnih hemodinamskih posledic plakov pa nismo ugotavljali.

Da bi ugotovili v čem se bolniki s povišanim krvnim tlakom, vendar različnimi stopnjami morfoloških sprememb na karotidnih arterijah, razlikujejo med seboj, smo jih razdelili v tri skupine:

- **prvi razred:** bolniki s povišanim krvnim tlakom in nezadebeljeno IM (normalna);
- **drugi razred:** bolniki s povišanim krvnim tlakom z debelino IM večjo od 0,748 mm (povprečna vrednost debeline IM zdravih preiskovancev + dva standardna odklona);
- **tretji razred:** bolniki s povišanim krvnim tlakom, z zadebeljeno IM in aterosklerotičnimi plaki.

#### Testiranje funkcijske sposobnosti arterijske stene

Izvedli smo duplex scan brahialne arterije med provokacijskim testom in izmerili premer in pretok krvi. Duplex scan pomeni sočasni ultrazvočni morfološki dvodimenzionalni (2D) prikaz žile in hitrosti toka krvi v njej z doplerjevim detektorjem. Hitrost toka krvi smo prikazali v obliki barvno kodiranega doplerjevega signala (barvni dopler), sočasno s črno-belo dvodimenzionalno sliko.

Pred pričetkom testa so preiskovanci mirno ležali najmanj 10 minut. Med samim testom je položaj preiskovanca ostal nespremenjen. S pomočjo 10 MHz linearne sonde smo



na iztegnjeni desni roki prikazali brahialno arterijo v vzdolžni ravnini 2–15 centimetrov nad komolcem.

Provokacijski test dilatacije arterije je zajemal tri faze: merjenje premera arterije in pretoka krvi v mirovanju, med reaktivno hiperemijo in 10 minut po njej.

#### 1. faza – meritev v mirovanju

Na zamrznjeni sliki smo izmerili premer arterije in s pulznim doplerjem pri kotu 68° določili povprečno hitrost toka krvi (TAV – time average velocity). Postopek smo trikrat ponovili in povprečje meritev uporabili za izračun pretoka krvi.

#### 2. faza – hiperemija

Od endotelija odvisno dilatacijo arterije ob povečanju pretoka smo testirali z manevrom zažema podlakti. Zažem smo izvedli z vzdrževanjem tlaka v manšeti sfigmomanometra na ravni, ki je bila 20 mm Hg nad sistolnim tlakom preiskovanca, za 4 minute. Premer arterije in hiperemični pretok smo izmerili v prvih 15 sekundah po sprostitvi zažema. Meritve pretoka in premera pred in med hiperemijo so služile za izračun odstotka povečanja pretoka in premera med hiperemijo.

#### 3. faza – meritev 10 minut po hiperemiji

Meritve premera in pretoka smo ponovili po istem postopku kot pred hiperemijo.

### Določanje viskoznosti plazme in krvne preiskave

#### Potek odvzema

Pred odvzemom venske krvi so bili preiskovanci 12 ur tešči. Odvzem je potekal med 7. in 9. uro zjutraj, kri je bila odvzeta iz komolčne vene brez venskega zažema. Za biokemične preiskave smo odvzeli 7 ml krvi v vakumske epruvete brez antikoagulantnega sredstva. Za hemogram in fibrinogen smo ločeno odvzeli 2 ml krvi, 5 ml krvi pa smo odvzeli za določitev viskoznosti plazme.

#### Laboratorijske metode

Osnovne hematološke meritve smo opravili na hematološkem analizatorju (Cobas Minos STE-X Roche). **Železo** smo določili po metodi s ferozinom (fero test f z reagenti Radonja). **Koncentracijo krvnega sladkorja** smo določili s heksokinaznim testom (Boehringer).

**Koncentracijo celokupnih beljakovin** v serumu smo določili z biuretskim reagentom. Beljakovinske frakcije smo dolčali z elektroforezo na celuloznem acetatnem papirju. Osnovne frakcije smo določili s spektrometrom.

**Fibrinogen** smo določili v koagulacijskem aparatu po Claussovi metodi. Razredčeno citratno plazmo smo koagulirali s pomočjo trombina in merili čas strjevanja ter nato vrednost fibrinogena odčitali iz umeritvene krivulje.

**Koncentracijo celotnega holesterola** smo določili z barvno encimsko metodo (reagenti proizvajalcev Radonja, Beckman). Po encimski hidrolizi holesterolnih estrov smo ko-

ličino nastalega prostega holesterola po oksidaciji s holesterolsko oksidazo določili kolorimetrično (45). **HDL-holesterol** smo določili z obarjanjem VLDL- in LDL-delcev s fosforvolframovo kislino in magnezijevim kloridom, HDL-holesterol, ki je ostal v raztopini, pa določili z barvno encimsko metodo, kot je opisano za celotni holesterol (46). **Koncentracijo LDL-holesterola** smo izračunali po Friedwaldovi formuli (47). **Koncentracijo trigliceridov** smo določili z encimatsko kolorimetrično metodo (z reagenti proizvajalca Dialab). Izračunali smo **aterogeni indeks** kot razmerje med LDL-holesterolom in HDL-holesterolom.

Za določitev lipoproteina a in inzulina smo iz epruvete za biokemijske preiskave po centrifugiranju odpipetirali 0,7 ml seruma. Te vzorce smo takoj zamrznili v tekočem dušiku in jih do laboratorijske preiskave hranili pri  $-70^{\circ}\text{C}$ .

**Koncentracija lipoproteina (a)** je bila določena z elektroimunodifuzijo po Laurellu s pomočjo dveh plošč (48). To je imunokemijski postopek, pri katerem pod vplivom električne napetosti Lp(a) potuje v gelu in se srečuje z molekulami protiteles proti Lp(a), ki so vgrajene v gel. Pri tem nastajajo precipitacijski trikotniki, katerih površina je premo sorazmerna koncentracijam Lp(a) v vzorcu. Ponovljivost postopka, izražena kot koeficient variacije, je bila 3,1 %.

**Inzulin** pa je bil določen z radioimunsko metodo, Sorin Biomedica. Izračunali smo tudi razmerje glukoza-inzulin.

#### Določanje viskoznosti plazme

Za določanje **viskoznosti plazme** smo krvnim vzorcem dodali 3,8 % Na citrat v razmerju 9 : 1 v korist krvi. Kri smo centrifugirali 10 minut pri 2000 g in  $4^{\circ}\text{C}$ . Viskoznost plazme smo merili s kapilarnim rotacijskim mikroviskozimetrom AMV-200 (PAAR Avstrija). Premer kapilare je znašal 0,9 mm. Kot standardno tekočino za umerjanje aparata smo uporabili destilirano vodo z viskoznostjo 1 m Pa s. Vse meritve viskoznosti so bile opravljene v obdobju dveh ur po odvzemu krvi.

#### Statistične metode

Za osnovni opis značilnosti smo uporabili tako parametrične (aritmetično sredino, standardni odklon) kot tudi neparametrične (mediana, interkvartilni razmik) metode, odvisno od oblike porazdelitve vrednosti posameznih značilnosti.

Za osnovno testiranje razlik med skupinama smo za numerične spremenljivke, katerih porazdelitev je bila dovolj podobna normalni porazdelitvi, uporabili Studentov t-test, za ostale pa Mann-Whitnejev U-test.  $\chi^2$ -test smo uporabili za testiranje opisnih spremenljivk.

Povezanosti med posameznimi spremenljivkami smo ocenjevali s Pearsonovim ali s Spermanovim korelacijskim koeficientom, glede na obliko porazdelitve spremenljivke.

Za ugotavljanje spremenljivk z največjo napovedno vrednostjo smo uporabili metodo multiple regresije. Ker smo imeli vseh preiskovancev 50, smo lahko v model vključili največ 5 značilnosti.

Pri preizkušanju domnev smo vrednost  $p$ , manjšo od 0,05, imeli za statistično značilno. Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili programski paket Statistica (Stat. Soft. Inc. 1993, ZDA) (49, 50).

## Rezultati

### Opis skupin preiskovancev

V tabeli 1 so prikazane klinične značilnosti preiskovancev obeh skupin. Skupini sta se med seboj značilno razlikovali v sistolnem in diastolnem tlaku in indeksu telesne mase.

Tabela 1. Klinične značilnosti bolnikov s povišanim krvnim tlakom (HT) in zdravih preiskovancev (KONTROLA). Starost je prikazana z aritmetično sredino in razponom, druge vrednosti pa z aritmetično sredino  $\pm$  standardnim odklonom; trajanje HT – trajanje ugotovljenega povišanega krvnega tlaka; ITM – indeks telesne mase; ns – ni značilnih razlik med skupinama.

Spremenljivka	HT	KONTROLA	p
Število preiskovancev	28 (56 %)	22 (44 %)	ns
Starost (leta)	55,1 (40–65)	54,2 (42–65)	ns
Moški/ženske	12/16	5/17	ns
ITM (g/cm <sup>2</sup> )	28,3 $\pm$ 4,7	25,0 $\pm$ 4,0	0,01
Trajanje HT (leta)	8 $\pm$ 8	–	–
Sistolni krvni tlak (mm Hg)	152,7 $\pm$ 14,5	123,0 $\pm$ 10,8	< 0,001
Diastolni krvni tlak (mm Hg)	96,1 $\pm$ 8,1	82,0 $\pm$ 8,1	< 0,001

### Osnovna analiza

#### Viskoznost plazme

Bolniki s povišanim krvnim tlakom so imeli pomembno večjo viskoznost plazme kot kontrolna skupina (1,73  $\pm$  0,09 proti 1,68  $\pm$  0,07 m Pa s,  $p = 0,03$ ). Viskoznost plazme je z mediano in razponom grafično predstavljena na sliki 2.

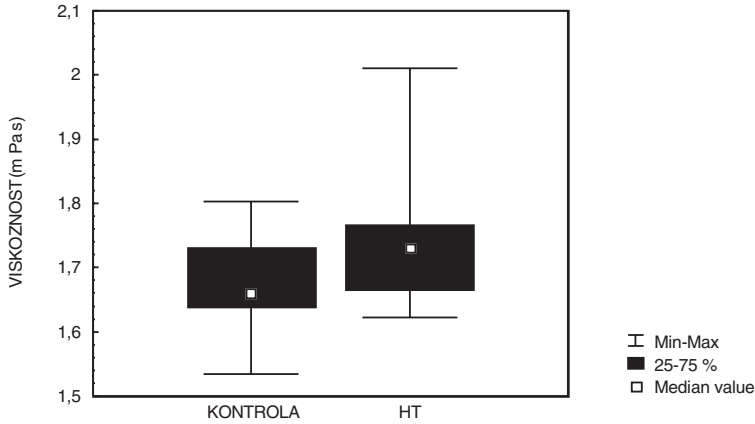
#### Laboratorijske preiskave

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom smo ugotovili pomembno večje koncentracije albuminov in  $\gamma$ -globulinov glede na zdrave preiskovance. V plazemski koncentraciji glukoze, inzulina, železa in HDL-holesterola so se med skupinama nakazovale razlike, vendar le-te niso bile statistično pomembne. V ostalih krvnih preiskavah se skupini nista razlikovali. Rezultati krvnih preiskav so prikazani v tabeli 2.

#### Morfološke spremembe karotidnih arterij

Morfološke spremembe (slika 3), ki smo jih opazovali, so bile:

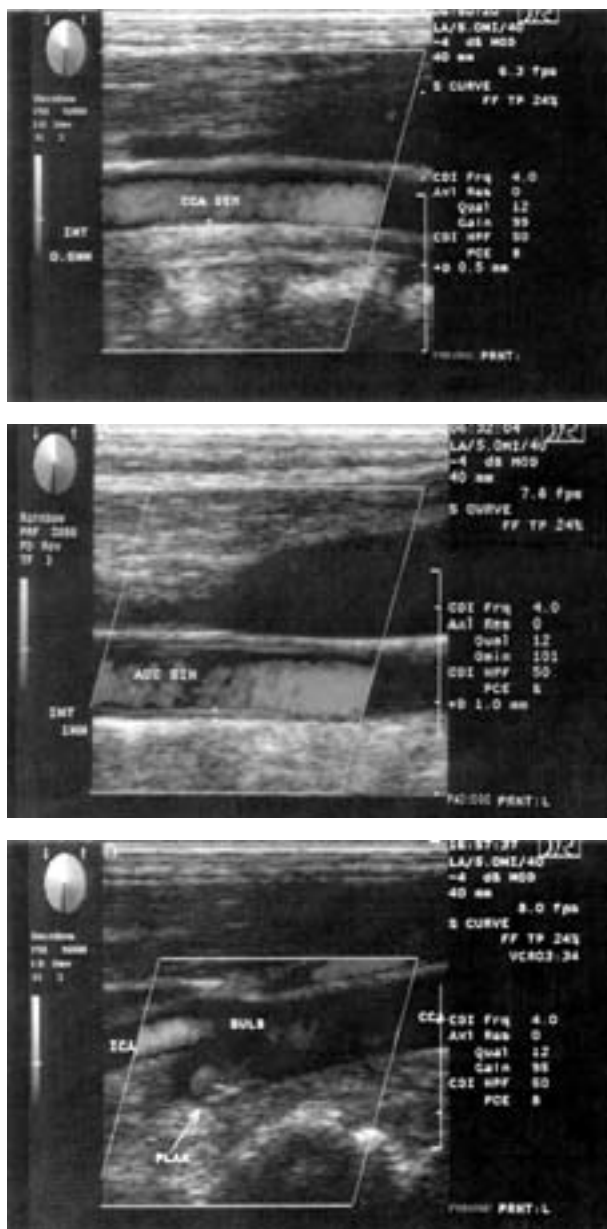
- zadebelitev IM in
- aterosklerotični plaki.



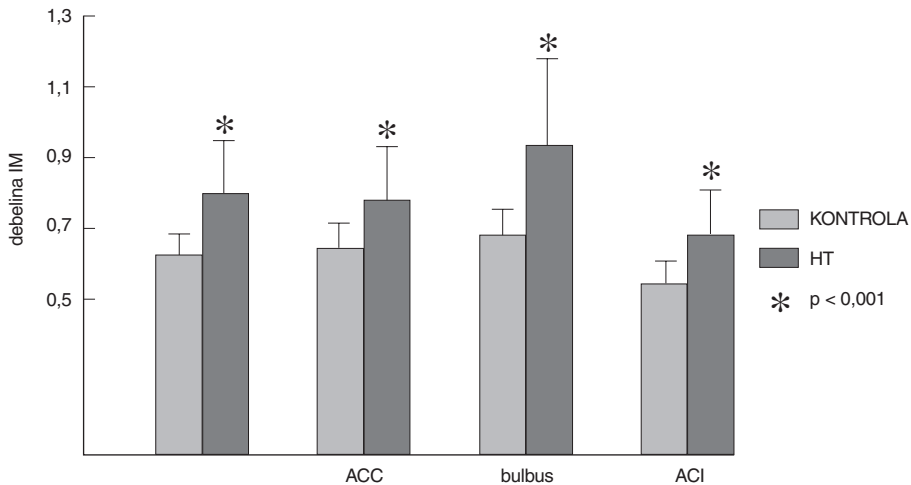
Slika 2. Viskoznost plazme pri kontrolni skupini in skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom. HT – bolniki s povišanim krvnim tlakom; KONTROLA – zdravi preiskovanci.

Tabela 2. Rezultati krvnih preiskav pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom (HT) in zdravih preiskovancih (kontrola). Vrednost inzulina in lipoproteina (a) so prikazane z mediano in razponom, ostale spremenljivke pa z aritmetično sredino in standardnim odklonom. Statistično neznačilne razlike med skupinama so označene z »ns«, pri značilnih pa je navedena vrednost p; TIBC – vezavna sposobnost za železo; GIR – razmerje glukoza proti inzulini; aterogeni indeks – razmerje med LDL- in HDL-holesterolem.

Spremenljivka	HT	KONTROLA	p
Število preiskovancev	28 (56%)	22 (44%)	
Hematokrit (%)	40,2 ± 5,5	40,2 ± 3,3	ns
Hemoglobin (g/dl)	13,89 ± 0,88	13,80 ± 1,09	ns
Eritrociti (× 10 <sup>12</sup> /l)	4,86 ± 0,49	4,75 ± 0,40	ns
Levkociti (× 10 <sup>9</sup> /l)	6,55 ± 3,49	5,61 ± 1,40	ns
Trombociti (× 10 <sup>9</sup> /l)	218,61 ± 105,76	209 ± 42,84	ns
Železo (μmol/l)	20,82 ± 6,35	17,63 ± 6,22	ns
TIBC (μmol/l)	66,11 ± 8,94	66,03 ± 10,06	ns
Glukoza (mmol/l)	5,24 ± 0,51	4,97 ± 0,44	ns
Inzulini (mI E/l)	13,5 (7,4–48,9)	11,6 (5,0–26,3)	ns
GIR	0,40 ± 0,15	0,46 ± 0,17	ns
Skupni holesterol (mmol/l)	5,63 ± 0,89	5,48 ± 0,63	ns
LDL-holesterol (mmol/l)	3,60 ± 0,84	3,48 ± 0,89	ns
HDL-holesterol (mmol/l)	1,41 ± 0,35	1,66 ± 0,66	ns
Lipoprotein (a) (mg/l)	40,0 (0–1345,0)	30,5 (0–922,0)	ns
Aterogeni indeks	2,72 ± 1,035	2,32 ± 0,75	ns
Cel. beljakovine (g/l)	74,36 ± 4,60	73,05 ± 5,53	ns
Albumini (g/l)	64,13 ± 3,84	66,78 ± 2,94	0.01
γ-globulini (g/l)	14,14 ± 2,92	12,33 ± 2,36	0.02
Fibrinogen (g/l)	3,00 ± 0,64	2,91 ± 0,55	ns



Slika 3. Ultrazvočni prikaz normalne arterijske stene (zgornja slika), zadebeljene IM (srednja slika) ter aterosklerotičnega plaka (spodnja slika).



Slika 4. Povprečne vrednosti debeline IM in standardni odkloni na posameznih odsekih karotidne arterije pri obeh skupinah preiskovancev. HT – bolniki s povišanim krvnim tlakom; KONTROLA – zdravi preiskovanci.

#### Debelina intime in medije

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom smo na vseh treh mestih karotidne arterije izmerili značilno večjo debelino IM kot pri kontrolni skupini. Povprečne vrednosti debeline IM vseh treh opazovanih mest so bile v kontrolni skupini v intervalu 0,50 in 0,75 mm (povprečno  $0,62 \pm 0,07$ ), pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom pa med 0,58 in 1,37 mm (povprečno  $0,81 \pm 0,17$ ). Izmerjene vrednosti debeline IM prikazuje tabela 3. Povprečne vrednosti debeline IM na posameznih odsekih obeh skupin preiskovancev so prikazane na sliki 4.

Tabela 3. Vrednosti debeline IM pri zdravih preiskovancih (KONTROLA) in bolnikih s povišanim krvnim tlakom (HT); povprečna vrednost debeline IM in vrednosti na posameznih odsekih karotidne arterije. Vrednosti so prikazane z aritmetično sredino in standardnim odklonom. povp. debelina IM – povprečje izmerjenih debelin IM v predelih skupne in notranje karotidne arterije ter razcepišča; ACC – skupna karotidna arterija; ACI – notranja karotidna arterija; bulbos – razcepišče glavne karotidne arterije.

Debelina IM po odsekih	KONTROLA	HT	p
<b>Povp. debelina IM (mm)</b>	<b>0,62 ± 0,07</b>	<b>0,81 ± 0,17</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>ACC (mm)</b>	<b>0,64 ± 0,09</b>	<b>0,79 ± 0,17</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Bulbus (mm)</b>	<b>0,68 ± 0,09</b>	<b>0,96 ± 0,30</b>	<b>0,0002</b>
<b>ACI (mm)</b>	<b>0,53 ± 0,06</b>	<b>0,68 ± 0,13</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

V obeh skupinah se je debelina IM med posameznimi odseki znotraj iste skupine značilno razlikovala, le v kontrolni skupini ni bilo pomembne razlike med debelino IM skup-

ne karotidne arterije in IM razcepišča. Debelina IM med posameznimi odseki leve strani pa se ni pomembno razlikovala od istih odsekov na desni strani. Najvišjo vrednost debeline IM smo pri obeh skupinah preiskovancev izmerili v področju razcepišča karotidne arterije in najnižjo na notranji karotidni arteriji. Moški so imeli v obeh skupinah višje vrednosti povprečne debeline IM od žensk, vendar je bila razlika statistično značilna samo v skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom.

#### Aterosklerotični plaki

Našli smo 30 aterosklerotičnih plakov, od tega 2 pri preiskovancih v kontrolni skupini in 12 pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom. V področju razcepišča smo našli 20 plakov (od tega 4 kalcinirane), na ustju notranje karotidne arterije 8 (od tega 2 kalcinirana), dva plaka pa smo našli v področju skupne karotidne arterije.

#### Hemodinamske značilnosti perifernih arterij

Pretok skozi brahialno arterijo se v mirovanju pri skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom ni pomembno razlikoval od pretoka pri zdravih preiskovancih. Povprečen premer brahialne arterije pred provokativnim testom je bil pri zdravih preiskovancih ( $3,2 \pm 0,6$  mm) nekoliko manjši od premera preiskovancev s povišanim krvnim tlakom ( $3,5 \pm 0,6$  mm), vendar ne značilno manjši. Tudi po sprostitvi zažema se skupini v hiperemičnem pretoku in premeru nista značilno razlikovali. Po 10 minutah sta se premer in pretok v brahialni arteriji znova vrnila na izhodiščno vrednost, ki je bila enaka kot pred provokativnim testom.

Izračun povečanja premera in pretoka v brahialni arteriji je pokazal, da je hiperemija sicer povzročila povečanje premera žile pri obeh skupinah preiskovancev, vendar je bil odstotek povečanja v skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom značilno manjši. Pri slednji skupini je tudi odstotek povečanja pretoka značilno manjši. Vrednosti hemodinamskih spremenljivk so prikazane v tabeli 4.

Tabela 4. Hemodinamske spremenljivke v skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom (HT) in v skupini zdravih (KONTROLA). %  $\uparrow$  premera – odstotek povečanja premera med hiperemijo; %  $\uparrow$  pretoka – odstotek povečanja pretoka med hiperemijo. Vrednosti teh dveh spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina in razpon; ostale pa kot aritmetična sredina  $\pm$  standardni odklon; ns – ni značilnih razlik med skupinama.

Spremenljivka	KONTROLA	HT	p
<b>Premer v mirovanju (mm)</b>	<b>3,2 <math>\pm</math> 0,6</b>	<b>3,5 <math>\pm</math> 0,6</b>	<b>ns</b>
<b>Pretok v mirovanju (ml/min)</b>	<b>83 <math>\pm</math> 39</b>	<b>95 <math>\pm</math> 49</b>	<b>ns</b>
<b>% <math>\uparrow</math> premera</b>	<b>13,5 (2,1–38,5)</b>	<b>7,9 (0–27)</b>	<b>0,02</b>
<b>% <math>\uparrow</math> pretoka</b>	<b>285 (115–535)</b>	<b>214 (120–382)</b>	<b>0,006</b>

## Analiza povezanosti

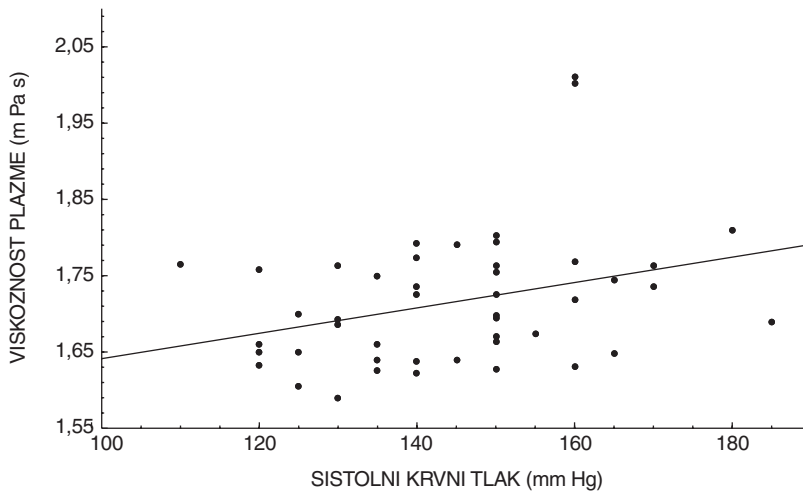
### Povezave viskoznosti plazme s kliničnimi in laboratorijskimi spremenljivkami

Pri vseh preiskovancih je viskoznost plazme naraščala linearno s sistolnim krvnim tlakom (slika 5), koncentracijo fibrinogena (slika 6), celokupnih beljakovin in s koncentracijo  $\gamma$ -globulinov. Ugotovili smo pomembno povezavo med viskoznostjo plazme in starostjo ter z razmerjem pas-boki. Univariantni regresijski koeficienti in stopnje statistične povezanosti so prikazani v tabeli 5.

Tabela 5. Klinične in laboratorijske značilnosti, ki so pomembno povezane z viskoznostjo plazme. Prikazani so univariantni korelacijski koeficienti. PBR – razmerje pas-boki.

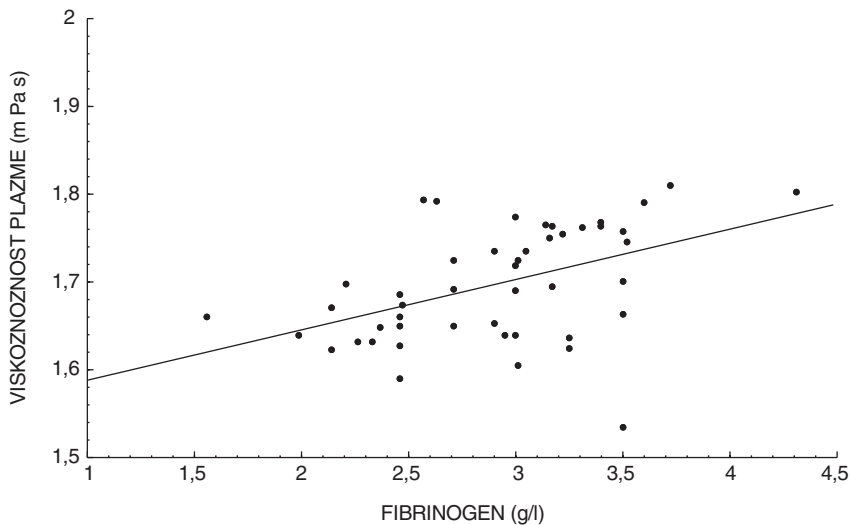
Spremenljivka		r	p
<b>Klinična</b>	<b>sistolni tlak</b>	<b>0,31</b>	<b>0,03</b>
	<b>starost</b>	<b>0,33</b>	<b>0,02</b>
	<b>PBR</b>	<b>0,37</b>	<b>0,01</b>
<b>Laboratorijska</b>	<b>fibrinogen</b>	<b>0,55</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>cel. beljakovine</b>	<b>0,58</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b><math>\gamma</math>-globulini</b>	<b>0,50</b>	<b>0,002</b>

Skupini sta se med seboj razlikovali v povezavi viskoznosti plazme s kliničnimi in laboratorijskimi spremenljivkami. Tako smo v kontrolni skupini našli značilno povezanost viskoznosti plazme le s koncentracijo celokupnih beljakovin ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,002$ ), pri bol-

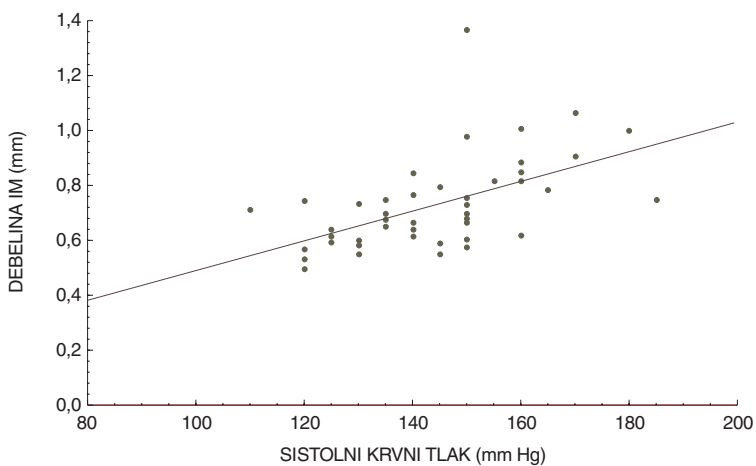


Slika 5. Povezava med sistolnim krvnim tlakom in viskoznostjo plazme pri vseh preiskovancih.  $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ .





Slika 6. Povezava med koncentracijo fibrinogena in viskoznostjo plazme pri vseh preiskovancih.  $r = 0,55$ ,  $p < 0,0001$ .



Slika 7. Povezava med sistolnim krvnim tlakom in debelino IM pri vseh preiskovancih,  $r = 0,55$ ,  $p < 0,0001$ .

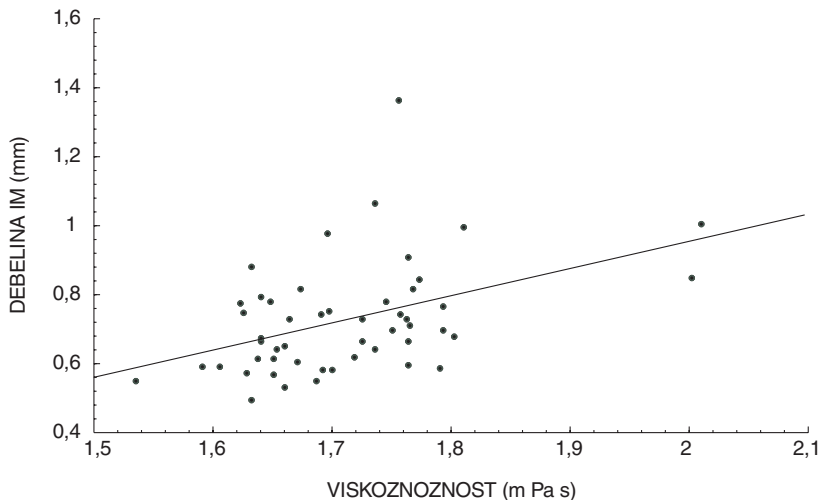
nikih s povišanim krvnim tlakom pa še s koncentracijo fibrinogena ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ) in  $\gamma$ -globulini ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,01$ ).

Za ugotavljanje vpliva posameznih spremenljivk na viskoznost plazme smo s pomočjo multivariatne regresije oblikovali več modelov. Največji delež variabilnosti viskoznosti plazme pri vseh preiskovancih (73 %,  $p < 0,0001$ ) nam je pojasnil model, v katerega smo vstavili tri spremenljivke z najbolj značilnimi povezavami, ki smo jih dobili pri univariatni analizi. Te so: koncentracija celokupnih beljakovin,  $\gamma$ -globulinov in fibrinogena. Vse tri spremenljivke so dosegle statistično značilnost. V tem modelu je pri ostalih standardiziranih spremenljivkah največ prispeval (55 %) k celotni variabilnosti viskoznosti plazme fibrinogen (tabela 6).

Tabela 6. Model multiple regresije s spremenljivkami, ki so imele največjo napovedno vrednost za viskoznost plazme pri vseh preiskovancih.  $r$  – standardizirani regresijski oz. parcialni koeficient,  $b$  – nestandardizirani regresijski koeficient.

Spremenljivka	$r$	$b$	$p$	$R^2$
<b>Fibrinogen</b>	<b>0,55</b>	<b>0,82</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Cel. Beljakovine</b>	<b>0,42</b>	<b>0,01</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,73</b>
<b><math>\gamma</math>-globulini</b>	<b>0,36</b>	<b>0,11</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>(<math>p &lt; 0,0001</math>)</b>

Enak model smo naredili še za vsako skupino preiskovancev posebej. Model nam je za preiskovance s povišanim krvnim tlakom razložil bistveno večji delež variabilnosti pla-



Slika 8. Povezava med viskoznostjo plazme ter debelino IM pri vseh preiskovancih.  $r = 0,43$ ,  $p < 0,002$ .

zemske viskoznosti (84 %). Doprinos fibrinogena k celotni variabilnosti viskoznosti pa je znašal 70 %. V skupini zdravih preiskovancev pa so največji delež variabilnosti plazemske viskoznosti (56 %) razložile celokupne beljakovine.

#### **Povezava debeline intime in medije s kliničnimi in laboratorijskimi spremenljivkami**

Pri vseh preiskovancih je povprečna debelina IM naraščala linearno s sistolnim (slika 7) in diastolnim krvnim tlakom, z indeksom telesne mase, razmerjem pas-boki in s starostjo. Od laboratorijskih spremenljivk pa je bila debelina IM značilno povezana s koncentracijo celotnega holesterola, trigliceridov, aterogenim indeksom, s koncentracijo glukoze, inzulina, fibrinogena in s plazemsko viskoznostjo (slika 8). Ugotovili smo tudi značilno povezavo med pozitivno družinsko anamnezo in debelino IM karotidnih arterij. Izsledke nadrobno prikazuje tabela 7.

Tabela 7. Klinične in laboratorijske značilnosti, pomembno povezane z debelino IM. Prikazani so univariantni korelacijski koeficienti. ITM – indeks telesne mase; PBR – razmerje pas-boki; + družinska an. – pozitivna družinska anamneza.

Spremenljivka		r	p
<b>Klinična</b>	<b>+ družinska an.</b>	<b>0,44</b>	<b>0,001</b>
	<b>sistolni tlak</b>	<b>0,55</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>diastolni tlak</b>	<b>0,30</b>	<b>0,036</b>
	<b>ITM</b>	<b>0,29</b>	<b>0,044</b>
	<b>PBR</b>	<b>0,54</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>starost</b>	<b>0,46</b>	<b>0,001</b>
<b>Laboratorijska</b>	<b>glukoza</b>	<b>0,42</b>	<b>0,002</b>
	<b>inzulin</b>	<b>0,32</b>	<b>0,02</b>
	<b>celokupni holesterol</b>	<b>0,37</b>	<b>0,008</b>
	<b>aterogeni indeks</b>	<b>0,39</b>	<b>0,004</b>
	<b>trigliceridi</b>	<b>0,49</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	<b>fibrinogen</b>	<b>0,30</b>	<b>0,035</b>
	<b>β globulini</b>	<b>0,31</b>	<b>0,026</b>
	<b>viskoznost plazme</b>	<b>0,43</b>	<b>0,02</b>

Pri vseh preiskovancih smo za ugotavljanje neodvisne povezanosti povprečne debeline IM na vseh odsekih z drugimi spremenljivkami uporabili model multiple regresijske analize. Odvisno spremenljivko je predstavljala debelina IM, za neodvisne pa smo vzeli sistolni krvni tlak, celotni holesterol, viskoznost plazme ter pripadnost moškemu spolu. Omenjeni model nam je pojasnil 58 % variabilnosti debeline IM.

V tem modelu je pri standardiziranih ostalih spremenljivkah največ prispeval (37 %) k celotni variabilnosti debeline IM sistolni krvni tlak (tabela 8).

V skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom pa je bila debelina IM značilno povezana s starostjo, razmerjem pas-boki, trajanjem hipertenzije (slika 9), glukozo, celotnim holesterolom, aterogenim indeksom in s trigliceridi. V kontrolni skupini je bila debelina

IM povezana z indeksom telesne teže, razmerjem pas-boki, s koncentracijo celokupnih beljakovin, inzulina, z viskoznostjo plazme in s pozitivno družinsko anamnezo (tabela 9).

Tabela 8. Model multiple regresijske analize, s prikazom spremenljivk, ki imajo največjo napovedno vrednost za povprečno debelino IM pri vseh preiskovancih. *r* – parcialni korelacijski koeficient (= standardizirani regresijski koeficient), *b* – nestandardizirani regresijski koeficient.

Spremenljivka	r	b	p	R <sup>2</sup>
<b>Sistolni krvni tlak</b>	<b>0,37</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	
<b>Celotni holesterol</b>	<b>0,36</b>	<b>0,073</b>	<b>0,001</b>	
<b>Viskoznost plazme</b>	<b>0,31</b>	<b>0,565</b>	<b>0,004</b>	<b>0,58</b>
<b>Spol</b>	<b>0,25</b>	<b>0,084</b>	<b>0,02</b>	<b>p &lt; 0,0001</b>

Tabela 9. Pomembne povezave kliničnih in laboratorijskih spremenljivk z debelino IM karotidne arterije pri zdravih preiskovancih (KONTROLA) in bolnikih s povišanim krvnim tlakom (HT). Prikazani so univariantni korelacijski koeficienti. ITM – indeks telesne mase, PBR – razmerje pas-boki, trajanje HT – trajanje ugotovljenega povišanega krvnega tlaka, + druž. an. – pozitivna družinska anamneza, aterogeni indeks – razmerje med koncentracijo LDL- in HDL-holesterolom.

HT Spremenljivka	r	p	KONTROLA Spremenljivka	r	p
<b>Starost</b>	<b>0,63</b>	<b>0,001</b>	<b>+ druž. an.</b>	<b>0,45</b>	<b>0,03</b>
<b>PBR</b>	<b>0,46</b>	<b>0,014</b>	<b>PBR</b>	<b>0,51</b>	<b>0,014</b>
<b>Trajanje HT</b>	<b>0,39</b>	<b>0,041</b>	<b>cel. beljakovine</b>	<b>0,45</b>	<b>0,037</b>
<b>Glukoza</b>	<b>0,39</b>	<b>0,041</b>	<b>viskoznost</b>	<b>0,45</b>	<b>0,035</b>
<b>Cel. holesterol</b>	<b>0,50</b>	<b>0,007</b>	<b>ITM</b>	<b>0,49</b>	<b>0,021</b>
<b>Trigliceridi</b>	<b>0,64</b>	<b>0,001</b>			
<b>Aterogeni indeks</b>	<b>0,42</b>	<b>0,03</b>			

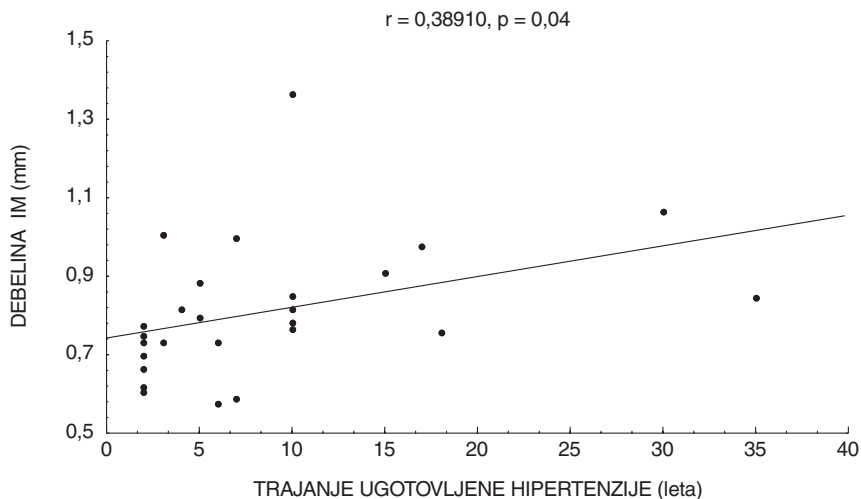
#### Povezava hemodinamskih sprememb v brahialni arteriji z nekaterimi kliničnimi in laboratorijskimi spremenljivkami

Pri vseh preiskovancih je bil odstotek povečanja premera brahialne arterije značilno negativno povezan s koncentracijo železa ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,04$ ) in z diastolnim krvnim tlakom ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ). Negativno, vendar neznačilno, je bil odstotek povečanja premera povezan tudi s starostjo preiskovanca, indeksom telesne teže, sistolnim krvnim tlakom, aterogenim indeksom, vezavno kapaciteto za železo in z viskoznostjo plazme.

#### Analiza podskupin

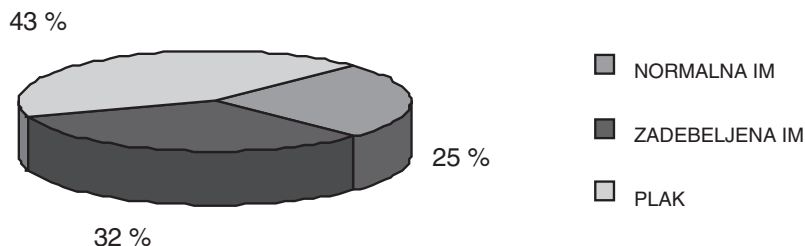
##### Analiza skupine bolnikov s povišanim krvnim tlakom glede na morfološke spremembe žilne stene

V skupini bolnikov je bilo sedem takih, ki so imeli normalno debelino IM. Ti so se od devetih bolnikov z zadebeljeno IM razlikovali po starosti, trajanju povišanega krvnega tlaka



Slika 9. Povezava med trajanjem povišanega krvnega tlaka in debelino IM pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom.

in koncentraciji  $\alpha_2$ -globulinov. Dvanajst bolnikov, ki je imelo plake v steni vratne arterije, pa se je od bolnikov z zadebeljeno IM razlikovalo značilno v koncentraciji železa, koncentracija lipoproteina a pa je bila le povišana (tabela 10). Deleže posameznih morfoloških sprememb prikazuje slika 10.



Slika 10. Deleži posameznih morfoloških sprememb žilne stene karotidne arterije pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom.

Tabela 10. Razlike med skupinami bolnikov s povišanim krvnim tlakom z različnimi morfološkimi spremembami na karotidnih arterijah. tr. HT – trajanje ugotovljenega povišanega krvnega tlaka.

	NORMALNA debelina IM		ZADEBELJENA IM		PLAKI
	povp ± SD	p	povp ± SD	p	povp ± SD
Spremenljivka					
Starost (leta)	49,1 ± 6,0	0,015	56 ± 4,4	0,544	58,7 ± 8,2
Trajanje. HT (leta)	3,4 ± 2,2	0,014	13,7 ± 10,7	0,303	9,1 ± 7,9
Železo (μmol/l)	21,2 ± 6,8	0,232	17,3 ± 5,3	0,082	22,5 ± 6,2
α <sub>2</sub> -globulini (g/l)	6,7 ± 0,8	0,017	7,7 ± 0,7	0,020	6,8 ± 0,8
Ater. indeks	2,6 ± 0,3	0,713	2,71 ± 0,43	0,828	2,83 ± 1,41

#### Primerjava skupine bolnikov s povišanim krvnim tlakom in normalno debelino intime medije z zdravimi preiskovanci

Glede na debelino IM smo skupino bolnikov s povišanim krvnim tlakom razdelili v dve podskupini. Kriterij za razdelitev je predstavljala povprečna debelina IM zdravih preiskovancev plus dva standardna odklona. Podskupinska analiza je pokazala, da se bolniki s povišanim krvnim tlakom in še normalno debelino IM značilno razlikujejo od zdravih preiskovancev v indeksu telesne mase, sistolnem in diastolnem krvnem tlaku, odstotku povečanja premera in pretoka po provokativnem testu, v koncentraciji trigliceridov ter v značilno večji družinski obremenjenosti (tabela 11).

Tabela 11. Pomembne razlike med bolniki s povišanim krvnim tlakom, ki imajo normalno debelino IM (HT z normalno debelino IM), in zdravimi preiskovanci (KONTROLA). % ↑ premera – odstotek povečanja premera med hiperemijo, % ↑ pretoka – odstotek povečanja pretoka med hiperemijo. Vrednosti teh dveh spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina in razpon, ostale pa kot aritmetična sredina ± standardni odklon. ITM – indeks telesne mase.

Spremenljivka	HT z normalno debelino IM	KONTROLA	p
Število preiskovancev v skupini	9 (18%)	22 (100%)	
Sistolni krvni tlak (mm Hg)	145,6 ± 10,8	132 ± 9,2	0,003
Diastolni krvni tlak (mm Hg)	96,7 ± 8,1	82 ± 7,9	< 0,001
ITM (g/cm <sup>2</sup> )	29,9 ± 4,0	25,0 ± 5,4	0,01
% ↑ premera	3,6 (0–9,7)	13,5 (2,1–38,5)	0,002
% ↑ pretoka	202 (126–382)	284 (116–535)	0,006
Trigliceridi (mmol/l)	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,02

## Razpravljanje

### Kri in viskoznost

V naši študiji smo skušali osvetliti nekatere manj znane dejavnike tveganja za aterosklerozo, kot so reološke lastnosti krvi, ki naj bi bile vpletene v proces ateroskleroze. Ateros-

klerotični proces ne prizadene vseh žil istočasno in v enakem obsegu, ampak je pogostejši na mestih turbulentnega toka krvi in majhnih strižnih sil (razcepišča in upogibi žil) (51). To kaže, da imajo v razvoju ateroskleroze na lokalnem nivoju pomembno vlogo tudi hemoreološke značilnosti krvi.

Primarno hipertenzijo spremljajo hemoreološke spremembe, ki se kažejo v povečani viskoznosti krvi, zvišanem hematokritu, v povečani koncentraciji fibrinogena in v zmanjšani prožnosti eritrocitov (16). Ker pa so predhodne študije (52) pokazale, da je viskoznost krvi pri osebah s povišanim krvnim tlakom povečana predvsem na račun viskoznosti plazme in manj na račun hematokrita ter povečane togosti eritrocitov, smo se v naši študiji osredotočili na viskoznost plazme.

Bolniki s povišanim krvnim tlakom so imeli značilno večjo viskoznost plazme kot zdravi, kar navajajo tudi druge študije (53). Tako na primer multivariatna analiza v MONICA študiji (54) navaja povezavo viskoznosti plazme s krvnim tlakom, vendar je bila razlika značilna samo za sistolni krvni tlak, ne pa za diastolnega. Rezultati multivariatne analize so pri naših bolnikih s povišanim krvnim tlakom pokazali, da je imela največji vpliv na viskoznost plazme koncentracija fibrinogena. Prav tako so pri drugih dejavnikih tveganja ugotovili pomemben vpliv fibrinogena na viskoznost plazme (55).

Za razliko od preiskovancev s povišanim krvnim tlakom pa je v skupini zdravih preiskovancev v največji meri vplivala na viskoznost plazme koncentracija celokupnih beljakovin. Večji vpliv fibrinogena na viskoznost plazme si pri skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom lahko razložimo s tem, da so imeli ti bolniki praviloma večje koncentracije fibrinogena kot zdravi preiskovanci. V naši raziskavi se je v skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom nakazovala povečana koncentracija fibrinogena v primerjavi z zdravimi preiskovanci, toda razlike niso bile statistično pomembne. Multivariatna analiza je pokazala, da sta pri vseh preiskovancih poleg fibrinogena še koncentracija celokupnih beljakovin in  $\gamma$ -globulinov neodvisna napovedna dejavnika za povišano viskoznost plazme.

Vloga fibrinogena in z njim povezana povečana viskoznost krvi v procesu aterogeneze še ni povsem zanesljivo opredeljena.

Znano je, da povišana viskoznost plazme spremlja tudi druge dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze. Tako je ena od možnih razlag, da je povečana koncentracija fibrinogena in z njim povezana viskoznost plazme posrednik, prek katerega povišan krvni tlak in tudi drugi dejavniki tveganja vplivajo na razvoj ateroskleroze (56).

Na osnovi naših ugotovitev se zdi bolj verjetno, da je povečana viskoznost plazme pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom le spremljevalka arterijske hipertenzije kot dejavnika tveganja ali pa znanilka aterosklerotičnega procesa.

Mnenje, da sta fibrinogen in viskoznost plazme kazalca napredovalosti aterosklerotičnega procesa, potrjuje tudi ugotovitev, da imajo preiskovanci z že prisotnimi aterosklerotičnimi plaki (znak napredovalosti aterosklerotičnega procesa) značilno večjo koncentracijo fibrinogena in viskoznosti plazme v primerjavi s skupino brez plakov.

Vedno več je tudi dokazov, da je fibrinogen samostojni dejavnik tveganja za nastanek kardiovaskularnih zapletov. Študija Northwick Park je prva dokazala, da je fibrinogen

neodvisen dejavnik tveganja za nastanek akutnega miokardnega infarkta (57). Sledile so številne druge študije, ki so dokazale, da imata fibrinogen in viskoznost plazme vsaj tako pomembno vlogo za nastanek kardiovaskularnih zapletov kot holesterol, krvni tlak in indeks telesne teže (55).

Dormandy in sodelavci (58) so dokazali povečano koncentracijo fibrinogena v fazi akutnega miokardnega infarkta in možganske kapi. Koncentracija fibrinogena je bila v teh primerih povišana verjetno tudi zaradi akutne faze bolezni, vendar pa so druge študije (59) dokazale povečano koncentracijo fibrinogena tudi pred nastopom kardiovaskularnega zapleta (možganska kap, infarkt). Povečana koncentracija fibrinogena naj bi bila torej napovedovalec kardiovaskularnega zapleta (60). Kako fibrinogen posega v samo aterogenezo, ni jasnih dokazov. Fibrinogen lahko prek povečanja viskoznosti plazme privede do lokalnega zadrževanja aterogenih dejavnikov ob žilni steni, kar ima za posledico pospešen proces ateroskleroze.

Pri večini bolnikov se krvni tlak z rednim zdravljenjem uredi, kot je bilo tudi v našem primeru, toda rezultati naše študije kažejo, da normalizacija krvnega tlaka še ne pripelje do normalizacije reoloških lastnosti krvi (viskoznost plazme). Zato menimo, da primarni vzrok za povišano viskoznost plazme ni zgolj višina krvnega tlaka, ampak so v to vpleteni tudi drugi mehanizmi. Tako ostaja povečana viskoznost plazme pri osebah s hipertenzijo kljub ureditvi krvnega tlaka povečana in je kot samostojen dejavnik tveganja morda odgovorna za razvoj poznih zapletov, ki jih kljub antihipertenzivni terapiji ne uspeemo povsem odpraviti.

### **Morfološke spremembe žilne stene**

Povprečna debelina IM karotidne arterije zdravih preiskovancev je bila v naši študiji primerljiva z rezultati drugih raziskav. Študija Kupio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) navaja vrednost 0,7 mm za zdrave osebe srednjih let (61). V drugi študiji pa so imeli zdravi preiskovanci s povprečno starostjo 61 let debelino IM 0,64 mm (62). Navedene manjše razlike v vrednostih debeline IM so lahko posledica različnih merilnih postopkov, predvsem pa verjetno rezultat merjenja debeline IM na različnih odsekih karotidne arterije. Že pri zdravih preiskovancih se namreč debelina IM značilno razlikuje med posameznimi odseki. Tudi v naši raziskavi je bila na razcepišču debelina IM značilno večja kot na ostalih odsekih karotidne arterije, kar verjetno predstavlja fiziološko prilagoditev na spremenjene lokalne hemodinamske razmere in lokalno spremenjene mehanske sile. Te nastanejo zaradi sprememb v toku krvi (turbulence) ali pa pritiska na notranjo plast žilne stene (63). V naši raziskavi smo potrdili tudi znano zakonitost, da vsota debeline IM notranje karotidne arterije in razcepišča tudi ob odsotnosti bolezni presega vrednost debeline IM na skupni karotidni arteriji (64).

Naša raziskava je pokazala, da imajo bolniki s povišanim krvnim tlakom značilno večjo debelino IM kot zdravi preiskovanci. Debelina IM je bila povečana na vseh odsekih obeh karotidnih arterij. To potrjuje, da se morfološke spremembe arterijske stene pojavljajo difuzno, saj med levo in desno karotidno arterijo ni bilo razlik. Skupina švedskih raziskovalcev je ugotovila, da se IM najprej zadebeli v levi karotidni arteriji (65); sicer



pa se naši rezultati skladajo z ugotovitvami Salonena in drugih (8, 62). V vseh teh študijah so bolnike s povišanim krvnim tlakom preiskovali po predhodni ukinitvi antihipertenzivnega zdravljenja. Bolniki so bili v povprečju starejši od naših, v povezavi s tem se tudi vrednosti za debelino IM, ki jih navajajo navedene študije, v povprečju nekoliko večje, kot smo jih ugotovili pri naših bolnikih, in so se gibale med 0,8 in 1,0 milimetrom. Podatka o debelini IM za enako stare zdravljenе bolnike s povišanim krvnim tlakom pa v literaturi nismo zasledili.

Vzrok zadebelitve IM pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom je verjetno dolgotrajno škodljivo delovanje povišanega krvnega tlaka na žilno steno in okvara le-te. Da pri zadebelitvi IM ne gre zgolj za prilagoditev žilne stene, ampak za patološki proces, so dokazale številne druge študije, ki so obravnavale morfologijo žilne stene pri bolnikih s hipertenzijo in dokazale, da hipertenzija povzroči zadebelitev arterijske stene. Do nje naj bi prišlo zaradi hipertrofije gladkih mišičnih celic, sočasno pa so dokazali monocitne infiltrate in povečanje prepustnosti endotelija (62).

V naši študiji smo ugotovili, da sta tako sistolni kot diastolni krvni tlak značilno povezana z debelino IM. O tem, da je sistolni krvni tlak povezan z zadebelitvijo IM, poročajo tudi druge študije (8). Povezave med diastolnim krvnim tlakom in zadebelitvijo IM pa v nasprotju z našimi ugotovitvami, druge študije niso našle (7, 36). Razlike v dobljenih rezultatih so lahko posledica različnega trajanja povišanega krvnega tlaka ali pa rezultat različne intenzitete zdravljenja hipertenzije. V naši študiji je multivariatna analiza pri vseh preiskovancih pokazala tri neodvisne napovedne dejavnike za večjo debelino IM: sistolni krvni tlak, celotni holesterol in viskoznost. Največjo napovedno vrednost za večjo debelino IM pa je imel sistolni krvni tlak.

V skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom je bila debelina IM značilno povezana s trajanjem povišanega krvnega tlaka in starostjo, kar kaže na to, da je arterijska hipertenzija kroničen in napredujoč degenerativen proces. Morfološke spremembe arterijske stene pa so torej odvisne od časa izpostavljenosti aterogenemu dejavniku. Poleg tega smo ugotovili, da je debelina IM pri bolnikih tesno povezana s koncentracijo trigliceridov, celotnega holesterola, glukoze in razmerjem pas-boki, torej s spremembami, ki spremljajo zvišan krvni tlak in neredko posegajo tudi v etiopatogenezo hipertenzije ali pa jo dodatno poslabšujejo (66).

Navedeni spremljajoči dejavniki so verjetno odločilnega pomena pri razvoju morfoloških sprememb žilne stene v okviru hipertenzije; kajti v naši raziskavi smo ugotovili, da so imeli zadebeljeno IM zlasti tisti hipertoniki, ki so imeli sočasno tudi druge dejavnike tveganja. Skupina z zadebeljeno IM se je od bolnikov z normalno IM značilno razlikovala v starosti, trajanju povišanega krvnega tlaka in večji koncentraciji  $\alpha_2$ -globulinov.

Zato je pomembno, da te bolnike čim prej odkrijemo in začnemo zdraviti, še preden pride do izrazitejših sprememb žilne stene.

Poskušali smo ugotoviti dejavnike, ki poleg sistolnega krvnega tlaka privedejo ne le do zadebelitve IM, ampak tudi do napredovalih aterosklerotičnih sprememb. Pri tem smo med seboj primerjali bolnike z zadebeljeno IM brez plakov s tistimi, ki so imeli zadebe-

ljeno IM in aterosklerotične plake. V skupini s plaki se je nakazovala večja koncentracija železa, glede na skupino bolnikov z zadebeljeno IM in brez plakov. Nakazovale pa so se še povezave med pogostnostjo aterosklerotičnih plakov in koncentracijo celotnega holesterola ter lipoproteina (a). Zato menimo, da bi lahko ti dejavniki, zlasti pa železo, pomembno vplivali na progresijo aterosklerotičnega procesa. Povezavo med koncentracijo železa in napredovalostjo aterosklerotičnega procesa navaja tudi Smith s sodelavci (67). Dolgotrajno povečana koncentracija železa naj bi s svojim katalitičnim učinkom in lipidno peroksidacijo pospeševala proces ateroskleroze (68–70). Tudi dejstvo, da povezujejo povečano koncentracijo železa z večjo incidenco akutnega miokardnega infarkta, bi lahko potrjevalo našo domnevo o vlogi železa pri razvoju kasnejših faz aterosklerotičnega procesa.

Še vedno ni povsem jasno, ali zadebelitev IM predstavlja zgodnjo fazo v razvoju aterosklerotičnega procesa in če le-ta vodi vedno tudi v napredovanje sprememb vse do aterosklerotičnih plakov. V prid domnevi, da zadebelitev IM predstavlja začetek aterosklerotičnega procesa, govori največja zadebelitev IM prav na mestih, kjer se najpogosteje pojavijo aterosklerotične lehe. Tako smo v naši študiji ugotovili največjo zadebelitev IM na razcepišču karotidne arterije, na tem mestu smo našli tudi največ aterosklerotičnih plakov. Tudi Solberg in Eggen sta ugotovila, da se aterosklerotični proces na karotidnih arterijah prične v razcepišču. Od tam se lahko širi proksimalno vzdolž skupne karotidne arterije ali pa distalno samo v vstopiščni del notranje karotidne arterije (71). Avtorja tudi menita, da so zapletene lezije na notranji karotidni arteriji nad razcepiščem redke. Prav tako tudi povezava med debelino IM in pogostnostjo pojavljanja aterosklerotičnih plakov, ki smo jih odkrili v naši študiji, potrjuje, da zadebeljena IM verjetno predstavlja eno od zgodnjih faz aterogeneze.

Tudi Pignoli meni, da zgodnje spremembe debeline arterijske stene lahko kasneje privedejo do napredovalih in zapletenih aterosklerotičnih lezij. Ni pa še znano, katera izmed zadebelitev (difuzna zadebelitev IM, maščobna proga ali subendotelijska zadebelitev gladkih mišic) se bo kasneje razvila v aterosklerotično lezijo. Največje število plakov smo našli v področju bulbusa, kar se sklada z ugotovitvami drugih študij.

### **Spremembe premera in pretoka v brahialni arteriji**

Sposobnost dilatacije arterije je občutljiv kazalec funkcijske sposobnosti žile in po mnenju nekaterih sodi med najzgodnejše spremembe v okviru aterogeneze (12).

V naši raziskavi smo s provokacijskim testom (hiperemijo) ugotovili pomembno manjšo dilatacijo brahialne arterije pri skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom kot pri zdravih preiskovancih. Večina študij navaja moteno relaksacijo perifernih arterij pri podganah, podatkov o poskusih na ljudeh pa je malo. Zmanjšana dilatacija arterije naj bi bila posledica neposrednega kvarnega učinka povišanega krvnega tlaka na žilni endotelij (72).

Okvara endotelija ima namreč za posledico zmanjšano sproščanje EDRF, zato je vazodilatacijski odgovor zmanjšan ali povsem izostane (73). Možno pa je tudi, da se občutljivost gladkih mišičnih celic v steni arterij na EDRF zmanjša ali pa je zaradi zadebelitve žilne stene moten dostop dilatacijskih snovi do gladkih mišičnih vlaken v mediji.

Zato lahko kljub normalnemu sproščanju navedenih dejavnikov vazodilatacijski odgovor izostane (74).

Endotelijsko disfunkcijo in posledične motnje v relaksaciji perifernih arterij so dokazali tudi pri nekaterih drugih dejavnikih tveganja, kot so: hiperholesterolemija, kajenje in sladkorna bolezen. Pričakovano je bilo moteno delovanje endotelija in zmanjšana relaksacija perifernih arterij dokazana tudi pri osebah z že napredovalim aterosklerotičnim procesom (12).

Zmanjšana sposobnost dilatacije perifernih arterij sodi verjetno med najzgodnejše spremembe žilne stene, ki nastanejo pod vplivom dejavnikov tveganja. Ugotovili so jo namreč že pri osemletnih otrocih s hiperholesterolemijo in mladih kadilcih (12).

Tudi v naši študiji smo ugotovili, da imajo bolniki s povišanim krvnim tlakom in še normalno debelino IM že značilno manjšo dilatacijo arterije po provokaciji glede na zdrave preiskovance. Ne zadostna dilatacija arterije pri teh preiskovancih kaže torej na že prisotno endotelijsko disfunkcijo ob odsotnih morfoloških spremembah žilne stene.

Zdi se, da je endotelijska disfunkcija, ki jo povzroči povišan krvni tlak, reverzibilen proces. Znano je namreč, da nekatera zdravila, ki delujejo na renin angiotenzinski sistem in na metabolizem kalcija, lahko popravijo endotelijsko funkcijo predvsem z zniževanjem krvnega tlaka, vendar le, če se z zdravljenjem začne pravočasno (72). Prisotnost nezadostne dilatacije pri naših bolnikih s povišanim krvnim tlakom, in to kljub rednemu zdravljenju, kaže na obstoječo endotelijsko disfunkcijo, ki je po vsej verjetnosti posledica dolgotrajnega delovanja povišanega krvnega tlaka na žilni endotelij in morda tudi poznega začetka zdravljenja hipertenzije.

Ni še povsem jasno, ali motnje v relaksaciji perifernih arterij že predstavljajo eno od faz v razvoju aterosklerotičnega procesa ali pa gre zgolj za funkcijsko motnjo, ki je prehodna in ki nima nič skupnega z aterosklerotičnim procesom. Študije zadnjih let vedno bolj očitno kažejo, da obstaja povezava med endotelijsko disfunkcijo in kasnejšim razvojem ateroskleroze (75). Dokazali so tudi, da je endotelijska disfunkcija najbolj izrazita prav na mestih, kjer se najpogosteje razvijejo aterosklerotični plaki, na primer na razcepišču koronarnih arterij (76).

Rezultati naše študije so tudi pokazali, da na relaksacijsko sposobnost perifernih arterij ne vpliva le višina krvnega tlaka, ampak tudi drugi dejavniki (indeks telesne teže, trigliceridi, železo), ki jih pogosto najdemo pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom. Nakažovale pa so se tudi povezave med povečanjem premera arterije in starostjo bolnikov, indeksom telesne teže, vezavno kapaciteto za železo in viskoznostjo plazme. To dokazuje, da je pri hipertonični bolezni vzrokov za spremembe žilne stene in kasnejši pojav ateroskleroze več.

Spremljanje hemodinamskih sprememb v brahialni arteriji med hiperemijo je pokazalo, da je pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom povečanje pretoka med reaktivno hiperemijo pomembno manjše kot pri zdravih preiskovancih. Menimo, da je vzrok za manjše povečanje pretoka pri teh bolnikih verjetno povečan periferni upor oziroma povečan tonus v perifernih – upornih arterijah.

Rezultati naše študije torej kažejo, da imajo bolniki s povišanim krvnim tlakom zmanjšano sposobnost dilatacije srednje velikih perifernih arterij in sočasno povečan periferni upor. Odkrivanje funkcijskih motenj arterijske stene, ki sodijo med najzgodnejše zaznane spremembe pri aterogenezi, ima tudi praktični pomen. Raziskave zadnjih let so namreč pokazale, da lahko aterosklerotični proces upočasnimo ali celo povzročimo njegovo nazadovanje (77). Regresija procesa pa je najuspešnejša, če začnemo s preventivnimi ukrepi v najzgodnejših fazah bolezni. Tako bi v bodoče lahko z neinvazivno ultrazvočno metodo odkrivali ogrožene bolnike in poskušali s preventivnimi ukrepi ter pravočasnim in učinkovitim zdravljenjem krvnega tlaka proces prekiniti že na samem začetku.

Pri naših bolnikih s povišanim krvnim tlakom, ki so bili zdravljeni z inhibitorji-ACE, se postavlja tudi vprašanje, do kolikšne mere je na spremembe v arterijski steni in spremljajoče dejavnike tveganja vplivalo samo zdravljenje. Znano je, da nekatera od antihipertenzivnih zdravil poleg tega, da znižujejo krvni tlak, vplivajo tudi na presnovo maščob in hemoreološke lastnosti krvi. Za inhibitorje-ACE je znano, da ugodno vplivajo na presnovo maščob (41, 43). To do neke mere potrjujejo tudi rezultati naše raziskave, saj so imeli bolniki s povišanim krvnim tlakom le minimalno večje vrednosti lipoproteinov kot zdravi preiskovanci in hkrati pomembno nižje kot po starosti in ostalih dejavnikih primerljivi nezdravljeni hipertoniki.

Študije poročajo tudi, da inhibitorji-ACE lahko deloma zmanjšajo inzulinsko rezistenco pri osebah s povišanim krvnim tlakom. Slednjo domnevo potrjujejo tudi izsledki naše študije, saj so bolniki s povišanim krvnim tlakom sicer imeli višjo povprečno koncentracijo glukoze in inzulina, vendar so se vrednosti gibale še v normalnem območju.

Na osnovi tega pričakujemo, da bi bile pri naših bolnikih spremembe žilne stene in sestave krvi verjetno znatno bolj izražene, če bolniki ne bi bili zdravljeni z inhibitorji-ACE.

Bolniki z arterijsko hipertenzijo imajo torej poleg povišanega krvnega tlaka še veliko drugih dejavnikov tveganja, kot so: povečano razmerje pas-boki ter zvečana koncentracija maščob in inzulina, ki pospešujejo nastanek kardiovaskularnih bolezni. Seveda se postavlja vprašanje, ali so ti dejavniki zgolj spremljevalci povečanega krvnega tlaka ali pa sodelujejo v etiopatogenezi hipertenzije in so le sestavni del presnovno endokrinih motenj v sindromu, v sklop katerega sodi tudi povišan krvni tlak. Vsekakor pa je njihova prisotnost pomembna zaradi potencirajoče vloge v aterogenezi.

Rezultati naše študije nakazujejo, da z rednim zdravljenjem povišanega krvnega tlaka z ENAP-om lahko poleg zniževanja krvnega pritiska izboljšamo tudi moteno presnovo maščob in inzulinsko občutljivost. Pri osebah s povišanim krvnim tlakom na ta način znižamo vpliv dejavnikov tveganja za nastanek bolezni srca in ožilja.

## Zaključki

Bolniki s povišanim krvnim tlakom se od zdravih preiskovancev razlikujejo ne le v višini krvnega tlaka, temveč tudi v določenih kliničnih (večji indeks telesne mase, večje razmerje pas-boki) in laboratorijskih (večja viskoznost plazme, koncentracija glukoze in večje koncentracije maščob) značilnostih. Vsi ti dejavniki dodatno ogrožajo te bolnike.

Bolniki s hipertenzivno boleznijo imajo kljub zdravljenju z antihipertenzivi povečano viskoznost plazme v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Povečana viskoznost plazme, ki je v pretežni meri posledica povečane koncentracije fibrinogena, je spremljevalka povišanega krvnega tlaka in kaže tudi na obsežnost morfoloških sprememb žilne stene.

Bolniki s povišanim krvnim tlakom imajo pomembno manjšo dilatacijsko sposobnost perifernih arterij, ki je posledica okvarjene funkcije endotelija. Zmanjšana sposobnost relaksacije perifernih arterij sodi med najzgodnejšo zaznavno spremembo žilne stene v procesu ateroskleroze in se pojavi pred morfološkimi spremembami arterijske stene (še preden se zadebeli intima in medija).

Bolniki s povišanim krvnim tlakom imajo na vseh preiskovanih odsekih karotidne arterije značilno zadebeljeno IM in številnejše aterosklerotične plake kot zdravi preiskovanci.

Debelina IM se povečuje s trajanjem povišanega krvnega tlaka.

Na zadebelitev IM pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom poleg krvnega tlaka vplivajo še: starost, povečano razmerje pas-boki, koncentracija glukoze, holesterola in trigliceridov. Pojavljanje aterosklerotičnih plakov je povezano tudi z večjo koncentracijo železa in lipoproteina (a).

Antihipertenzivno zdravljenje, ki znižuje krvni tlak, ne odpravi hemoreoloških sprememb krvi in ne prepreči povsem razvoja funkcijskih in morfoloških sprememb žilne stene, verjetno pa jih upočasni.

## Zahvala

Mentorju prof. dr. sc. Pavlu Poredošu, dr. med., se lepo zahvaljujema za vse strokovne nasvete in vzpodbude pri izvedbi raziskovalne naloge. Zahvaljujema se mu za njegov trud in potrpežljivo pomoč, saj nama je bil pripravljen pomagati v vsakem trenutku.

Mag. Bogomirju Žižku, dr. med., se lepo zahvaljujema za učenje metode merjenja viskoznosti in koristne nasvete s področja hemoreologije.

Najlepša hvala doc. Roku Accettu, dr. med., s Klinike za hipertenzijo Bolnice dr. Petra Držaja, za koristne nasvete in pomoč pri iskanju bolnikov.

As. mag. Lijani Zaletel-Kragelj, dr. med., z Inštituta za biomedicinsko informatiko, se iskreno zahvaljujema za kritične pripombe pri statistični obdelavi in oblikovanju naloge.

Samostojnega odvzema krvi naju je naučila višja medicinska sestra Brigita Valenčič, za njen trud se ji najlepše zahvaljujema.

Osebjui biokemičnega, hematološkega in koagulacijskega laboratorija, še posebej pa ing. Darinki Tehovnik, se zahvaljujema za vse opravljene krvne preiskave.

Najlepša hvala tajnici Jelki Kos za moralne vzpodbude in prijaznost, ki nama jo je izkazala.

Mag. Darku Černetu z Inštituta za klinično biokemijo se zahvaljujema za opravljene laboratorijske teste za določitev lipoproteina (a).

Dipl. ing. chem. Žarki Žemva s Klinike za nuklearno medicino se zahvaljujeva za določitev inzulina.

Lektorici Mirjani Novak najlepša hvala za skrbno lektorirano besedilo.

Najlepša hvala vsem preiskovancem, še posebej pa prijateljem, ki so s svojim sodelovanjem omogočili nastanek te naloge.

---

## Literatura

1. Dobovišek J. Arterijska hipertenzija. In: Kocijnačič A, Mrevlje F, et al. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 181–4.
2. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis, a multifactorial disease. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 3–16.
3. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 1991; 229: 225–31.
4. Rubba P, Faccenda F. Noninvasive ultrasound techniques versus angiography for monitoring drug-induced changes in arterial walls. *FASEB Journal* 1993; 7: 1491–8.
5. Sharrett AR. Invasive versus noninvasive studies of risk factors and atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 48–53.
6. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Padetti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–406.
7. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 56–65.
8. Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio ischemic heart disease risk factor study. *Ann Med* 1991; 23: 23–7.
9. Crouse JR. Carotid and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 90: 3: 175–9.
10. Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: Suppl 1: 33–40.
11. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–26.
12. Celermajer SD, Sorensen KE, Gooch VM. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
13. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–7.
14. Luscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors: a new concept in hypertension? *Am J Hypertens* 1990; 3: 317–30.
15. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. *Boca Raton (Fl) CRC Pr*; 1990: 1–215.
16. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Buhl M, Schlosser P, Paulsen HF. Can rheologic variables be of prognostic relevance in arteriosclerotic diseases? *Angiology* 1991; 963–8.
17. Becker RC. Seminars in thrombosis, thrombolysis, and vascular biology. Part 5: Cellular Rheology and Plasma Viscosity. *Cardiology* 1991; 79: 265–70.
18. Resch KL. Hamorheologie und Schlaganfall. *Fortschr Med* 1992; 7: 101–10.
19. Sandhagen B, Frithz G, Waern U, Ronquist G. Increased whole blood viscosity combined with decreased erythrocyte fluidity in untreated patients with essential hypertension. *J Int Med Res* 1990; 228: 623–24.
20. Ernst E, Marrai A. Haemorheologie und kardiovaskulaere Risikofaktoren – wenig beachtete Assoziationen. *Herz* 1984; 4: 165–71.
21. Lowe GDO. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci* 1986; 71: 137–46.
22. Chmiel H, Anadare I, Walitza E. The determination of blood viscoelasticity in clinical hemorheology. *Biorheology* 1990; 27: 883–94.

23. Goldsmith HL, Turitt VT. Rheological aspect of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICTH Report, Subcommittee on Rheology of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1986; 55: 415–35.
24. Ernst E, Weihmayer T, Schmid M, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. *Atherosclerosis* 1986; 59: 363–9.
25. Multiple risk factor intervention trial research group. Risk factors changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465–77.
26. Jay RH, Rampling MW, Betteridge DJ. Plasma viscosity, fibrinogen, White cell count, and cardiovascular risk factors. *Circulation* 1992; 85: 1956–7.
27. Christlieb AR, Krolewsky AS, Warram JH, Soeldner JS. Is inzulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 1985; 7: Suppl 2: 1154–7.
28. Lansberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving inzulin, the symphatetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Nucl Med* 1986; 236: 1081–90.
29. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580–5.
30. Srinivasan SR, Webber LS, Bersen GS. The relationship between very low density lipoprotein lipids and measures of carbohydrate metabolism in children with different lipoprotein profiles: Bogalusa heart study. *Metabolism* 1984; 33: 760–7.
31. Oppenheimer MJ, Sundquist K, Bierman EL. Downregulation of high density lipoprotein receptor activity of cultured fibroblasts by inzulin and IGF 1. *Diabetes* 1989; 38: 117–22.
32. Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90: Suppl 2: 62–5.
33. Lindholm L, Ejlertsson G, Scherstein B. High risk of Morbidity in well treated male hypertensives. *Acta Med Scand* 1984; 216: 251–9.
34. Samuelsson O, Wilhelmson L, Elmfelt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3: 167–76.
35. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, Robertson JWK. Mortality in patients of the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 141–56.
36. Weinberger M. Antihypertensive therapy and lipids. Evidence, mechanisms, and implications. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1102–5.
37. Black HR. The coronary artery disease paradox: The role of hyperinzulinemia and inzulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: Suppl 5: 26–38.
38. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on inzulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–9.
39. Pollare T, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarfner A, Ljunghall S. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551–9.
40. Charles S, Ketelslegers M, Lambret A. Hyperglycemic effect of nifedipine. *Br J Med* 1981; 283: 19–20.
41. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868–73.
42. Eldson JT, Weinstein MC, Tosteson ANA, Williams L, Lee TH, Goldman L. Long term cost effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990; 263: 408–13.
43. Agner E. Antihypertensive therapy and blood lipids: ACE inhibitors. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: Suppl 19: 55–9.
44. Stamler J, Prineas RJ, Neaton JD, Grimm RH, McDonald RH, Schnaper HW, Schoenberger JA, Elmer PJ, Cutler JA. Background and design of the new US trial on diet and drug treatment of mild hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: 51–60G.
45. Allain CC, Poon LS, Chan GSG. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1970; 20: 470–5.
46. Finely PR, Schiffman RB, William RJ, et al. Cholesterol and high density lipoprotein. *Clin Chem* 1978; 24: 931–3.
47. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.

48. Laurell CB. Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: Suppl 124: 21–37.
49. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: Partizanska knjiga, 1980: 1–161.
50. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 1991: 1–611.
51. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN: Hemodynamics and atherosclerosis: Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018–31.
52. Smith WCS, Lowe GDO, Lee AJ, Tunstall-Pdoe H. Rheological determinants of the blood pressure in a Scottish adult population. *J Hypertens* 1992, in press.
53. Devereux RB, Drayer JIM, Shu Chien, et al. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 54: 592–5.
54. Koenig W, Ernest E, Keil U, Rosenthal J, Hombach V. Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the MONICA-Project Ausburg. *Am J Hypertens* 1991; 4: 529–36.
55. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Wittehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The caerphilly and speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 863–44.
56. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish heart health study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913–9.
57. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chrakrabarti RA, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease.: principal results of the Norkwick Park heart study. *Lancet* 1986; 533–7.
58. Dormandy J, Ernst E, Matrai A, Flute PT. Hemorheological changes following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1982; 104: 1364–7.
59. Coull BM, Beamer N, De Garmo P, Sexton G, North F, Knox R, et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack and risk factor for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162–8.
60. Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC, Rhoades H, Bratina P, Vital D, et al. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989; 39: 1325–31.
61. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1988; 70: 253.
62. Guarini P, Tedeschi C, Giordano D, Messina V, Cicatiello AM, Strollo L. Effects of hypertension on intimal-medial thickness, left ventricular mass and aortic distensibility. *Int Angiol* 1994; 13: 317–22.
63. Stary HC. Changes of components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: Suppl 1: 17–32.
64. Crouse JR, Thompson CJ. An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 17–33.
65. Jogestrand T, Leume C, Faire V. Carotid IMT and plaque in borderline hypertensive patients and normotensive controls. *Int Angiol* 1994; 13: Suppl 1: 25.
66. MacMahon SW, Blacket RB, Macdonald GY, et al. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women: The national heart foundation of Australia risk factor prevalence study. *J Hypertens* 1984; 2: 85–91.
67. Smith C, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B. Stimulation of lipid peroxidation and hydroksil radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. *Biochem J* 1992, 286: 901–5.
68. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803–11.
69. Salonen JT. The role of iron as a cardiovascular risk factor. *Curr opin lipidol* 1993; 4: 227–282.
70. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low iron-binding capacity as a risk factor myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 102–8.
71. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971; 43: 711–24.
72. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, Pfeiffer K, Luescher TF. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994; 89: 2212–8.
73. Pohl U, Holtz J, Busse R, et al. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986; 8: 37–44.



74. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228.
75. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium – dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808–11.
76. McLenachan JM, Vita J, Fish RD, et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; 82: 1169–73.
77. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of invasive lipid-lowering therapy in men with high level of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–98.

Prispelo 20. 12. 1995