

Hipertansiyonlu Hastalardaki Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Brakiyal Arter Doppler Trasesinde Görülen Geç Sistolik Dalga ile İlişkisi

Y. Doç. Dr. Niyazi GÜLER, Y. Doç. Dr. Mehmet BİLGE, Y. Doç. Dr. Beyhan ERYONUCU, Y. Doç. Dr. Halil ASLAN*

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve *Radyoloji Anabilim Dalları, Van

ÖZET

Brakiyal arter Doppler çalışmasında arteriyel katılığın artmasına bağlı olarak arteriyel dalga yankılanımlarının daha erken oluşması ile geç sistolik dalga oluşabilmektedir. Bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet, cinsiyet, yaş, hiperlipidemi ve sigara içimiyle geç sistolik dalganın görülmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik. Elli altı hipertansiyonlu hastada brakiyal arterin kan akım hızı ve profili B-mod ultrason eşliğinde nabızlı Doppler tekniği ile incelendi. Brakiyal arter dupleks Doppler sonografik çalışmasında hipertansiyonlu olguların 23'ünde (%38.6) geç sistolik dalga gözlemlendi. B-mod görüntülerde brakiyal arter boyunca önemli bir darlık yoktu. Hiperlipidemi ($P<0.05$), sigara içimi ($P<0.05$), diyabetes mellitus ($P<0.05$) ve ileri yaş ($P<0.05$) hipertansiyonlu olgularda geç sistolik dalganın görülmesinde bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Sonuç olarak belirli kardiyovasküler risk faktörleri ile oluşan arteriyel sistem katılığı bölgesel dalga yankılanımlarını etkileyerek periferik arterlerde Doppler bulgularını değiştirebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Brakiyal arter, dupleks Doppler ultrason, geç sistolik dalga, kardiyovasküler risk faktörleri

Dupleks Doppler sonografi ile periferik arterlerin akım sinyallerinin noninvaziv analizinin yapılması önemli bir klinik yöntemdir. Anatomik yapılar anjiyografi ile daha ayrıntılı gösterilebilmekle birlikte, dupleks Doppler tarama anatomik yapılar yanında kan akım dinamiğinin patofizyolojisinin de anlaşılmasını sağlamaktadır (1). Sağlıklı bireylerin periferik arterlerinin Doppler trasesinde, her bir kardiyak siklus için normalde üç fazlı akım profili alınmaktadır. İlk önce pozitif yönde, sistolde oluşan pik sistolik akım görülür. Bunu erken diyastolde oluşan negatif yöndeki ters akım izler. Son olarak geç diyastole uyan pozitif yöndeki pik diyastolik üçüncü akım oluşur (2). Sol ventrikül ejeksiyonu ve arteriyel sistemin fiziksel özellikleri arteriyel basıncın dalga şekillerini

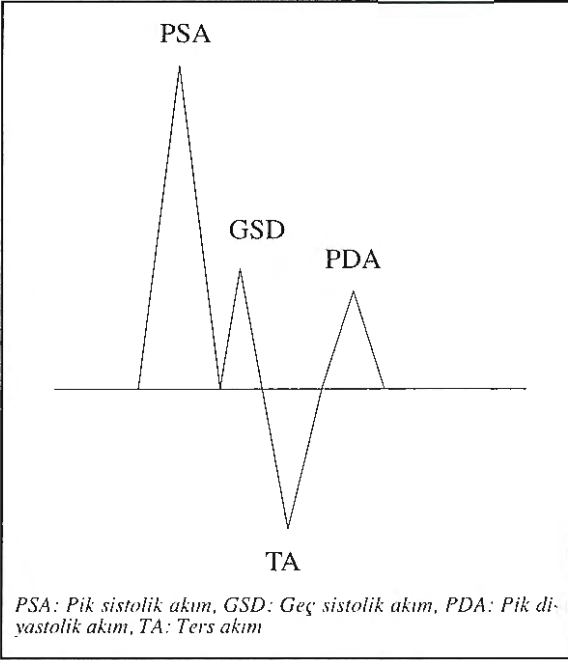
değiştirebilir. Normalde görülmeyen geç sistolik dalga ise (Resim 1) arteriyel katılığın artmasına bağlı olarak periferik arterlerden yankılanan dalgaların daha erken oluşmasından kaynaklanmaktadır (3). Geç sistolik dalganın görülmesi yaşın ilerlemesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (4). Yine geç sistolik dalganın görülmesi ve amplitüdünün artması hipertansiyonla artarken vazodilatör ajanların dalga yankılanımlarını azaltması ile bu dalganın amplitüdünde azalma olduğu gösterilmiştir (5). Sigara içenlerde de brakiyal arter Doppler trasesi incelenmiş ve sigaranın yaptığı arteriyel katılık nedeniyle dalga yankılanımının artmasına bağlı olarak nabız dalga şekillerinin değiştiği bildirilmiştir (6).

Koroner arter hastalığı olanların koroner arterlerinde gözlenen anormal damar aktivitesi benzer şekilde periferik arterlerde de gözlenmiştir (7). Koroner arter hastalarında yapılan brakiyal arter Doppler çalışmasında, hipertansiyonu olanlarda pik sistolik akım hızı yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda yaşın ilerlemesi ile pik diyastolik akım hızında artış gözlenirken tutulan koroner arter sayısının artmasıyla da pik ters akım hızında artış gözlenmiştir (8). Literatürde yaş, sigara, hipertansiyon ve arteriyel darlıkların akım hız profiline olan etkileri bildirilmekle birlikte, diyabetes mellitus, kombine hiperlipidemi ve cinsiyetin etkisi ise araştırılmamıştır. Çalışmamızda kardiyovasküler risk faktörlerinin (9) brakiyal arter Doppler trasesinde görülen geç sistolik dalga ile olan ilişkisini araştırmak istedik.

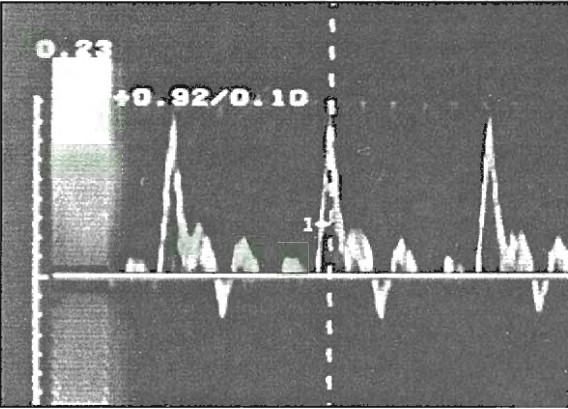
GEREÇ ve YÖNTEM

Kardiyoloji polikliniğimize başvuran ve Joint National Committee VI raporuna (10) göre evre II veya III hipertansiyonu olan ardışık 56 hasta çalışmaya alındı. Tüm olguların rutin fizik muayenesi, hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri, transtorasik ekokardiyogramı ve eforlu elektrokardiyogramı yapıldı. Anemisi olanlar, karaciğer ve böbrek

Alındığı tarih: 28 Ocak 1999, revizyon 24 Mayıs 1999
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Niyazi Güler, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, 65200 Van
Tlf: (0532) 373 6689 Faks: (0432) 216 83 52



Şekil 1. Sağ kol brakial arter dupleks Doppler trasesi şematik çizimi: Sağ kol brakial arter dupleks Doppler trasesinin şematik çizimi



Şekil 2.

yetersizliği olanlar, son bir ay içinde herhangi bir ilaç kullananlar, EKG'sinde dal bloğu olanlar ile sinüs ritminde olmayanlar, yapısal kalp hastalığı olanlar ve efor testi pozitif veya efor kapasitesi yetersiz olanlar çalışma dışı bırakıldı. Koroner anjiyografi veya talyum testi ile koroner arter hastalığı tanısı konmuş hastalar ve brakial arter dupleks Doppler trasesi iyi gösterilemeyen olgular çalışmaya alınmadı.

Plazma trigliseridlerinin 200mg/dl veya üzerinde oluşuna ilaveten, LDL kolesterolün 130 mg/dl veya total kolesterolün 220 mg/dl'den fazla olması kombine hiperlipidemi olarak kabul edildi (9). Açlık kan glikozunun 126 mg/dl'den fazla veya 75 gr glikozun oral alımından 2 saat sonraki kan glikozunun 200 mg/dl den fazla olmasıyla da diyabetes mellitus tanısı konuldu (11). İleri yaş ölçütü erkeklerde yaş>45 olması, kadınlarda ise yaş>55 veya östrojen replas-

man tedavisi almaması ve erken menapoza girmiş olması kabul edildi (9). Son 12 saatte sigara içmemiş olan hastaların sabah saatlerinde aç karına, sırt üstü yatar pozisyonda, sağ kol brakial arterde dupleks Doppler incelemesi yapıldı. Tüm incelemeler hastaların kliniği hakkında bilgisi olmayan tek bir doktor tarafından aynı Doppler ultrasonografisi cihazı (Toshiba, SSA 270 A) ile 7.5MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. En az 10 dk. lık istirahatten sonra brakial arterin radyal ve ulnar dalını verdiği yerin 1cm üst kısmından uygun açı ile elde edilen spektral dalga formları üzerinde geç sistolik dalganın varlığının araştırılması yanında pik sistolik, pik diyastolik ve ters akım hızları ölçüldü. B-mod görüntülerde olguların hiçbirinde brakial arter boyunca önemli bir darlık yoktu. Olgular geç sistolik dalganın gözlenip gözlenmemesine göre iki gruba ayrıldılar. Böylece grup I geç sistolik dalga gözlenenlerden olup yaş ortalaması 54±9 (yaş aralığı: 43-68) olan 9'u erkek 23 olgudan oluştu. Grup II ise geç sistolik dalga gözlenmeyenlerden olup yaş ortalaması 50±9 (yaş aralığı: 38-61) olan 11'i erkek 33 olgudan oluştu.

İstatistiksel değerlendirme: Sonuçlar "ortalama ± standart sapma" olarak belirtildi. Klinik özellikler ve akım hızlarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi ve X² testi kullanıldı. Geç sistolik dalga ve akım hızlarına etki eden bağımsız klinik belirleyici faktörler multipl lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Odds oranı %95 güvenilirlik aralığı ile gösterildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 56 hastanın 23'ünde (%38.6) geç sistolik dalga gözlemlendi. Her iki grup arasında yaş yönünden anlamlı fark tespit edildi (P<0.05). Grup I'de 23 hastanın 12'si sigara içerken (% 52.2) grup II'de 33 hastanın 7'si sigara içiyordu (%21.2%). Gruplar arasında sigara içimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P<0.05). Grup I'de 23 hastanın 11'inde (%47.8) hiperlipidemi bulunurken, grup II'de 23 hastanın 6'sında (%18.1) hiperlipidemi vardı. Her iki grup arasında hiperlipidemi yönünden anlamlı fark gözlemlendi (P<0.05). Grup I'de diyabetli olgu sayısı 12 (%26), grup II'de ise 6 (%15.1) olup iki grup arasında anlamlı fark bulundu (P<0.05). Her iki grup arasında diğer klinik parametreler arasında anlamlı fark gözlemlenmedi (Tablo 1).

Grup I'in pik sistolik hızı (59±15 cm/sn) grup II'nin pik sistolik hızından (72±16 cm/sn) anlamlı olarak (P<0.05) daha düşük idi. Benzer şekilde grup I'in pik diyastolik hızı (13±5 cm/sn) grup II'nin pik diyastolik hızından (17±6 cm/sn) anlamlı olarak daha düşük bulundu (P<0.05). Her iki grubun ters akım hızlarında ise anlamlı fark gözlemlenmedi (P>0.05).

Tablo 1. Geç sistolik dalganın görüldüğü grup (grup I) ve görülmediği grup (grup II) arasındaki klinik parametreler ve Doppler trasesinde ölçülen akım hızlarının karşılaştırılması. Bazı değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. AD (anlamli değil)

	Grup I	Grup II	P <
Olgu sayısı	23	33	
Yaş	57 \pm 9	50 \pm 9	0.05
Sigara içenler	12	7	0.05
Hiperlipidemili olgu sayısı	11	6	0.05
Cinsiyet (kadın/erkek)	14/9	22/11	AD
Diyabetli olgu sayısı	12	6	0.05
Hemoglobin (mg/dl)	14.1 \pm 1.7	13.8 \pm 2.1	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.66 \pm 0.33	0.78 \pm 0.24	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	176 \pm 9	181 \pm 8	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	109 \pm 5	111 \pm 4	AD
Pik sistolik hız (cm/sn)	59 \pm 15	72 \pm 16	0.05
Pik diyastolik hız (cm/sn)	13 \pm 5	17 \pm 6	0.05
Pik ters akım (cm/sn)	8 \pm 3	9 \pm 4	AD

Risk faktörleri ile akım hızları arasındaki ilişki incelendiğinde; geç sistolik dalganın oluşması ile ilişkili risk faktörleri hiperlipidemi (ods oranı (OO) 4.13, güvenilirlik aralığı $P < 0.05$), sigara içimi (OO 3.4, GA 0.9-13.02, $P < 0.05$), diyabetes mellitus (OO 4.91, GA 1.27-19.78, $P < 0.05$) ve ileri yaş (OO 4.31, GA 1.05-18.5, $P < 0.05$) olarak belirlendi (Tablo 2). Her iki grupta risk faktörleri ile sistolik, diyastolik ve ters akım hızları arasındaki ilişki incelendiğinde sadece hipertansiyon ile sistolik akım hızları arasında anlamlı ilişki bulundu ($P < 0.05$).

TARTIŞMA

Yaşlılık, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara içimi vasküler hastalıklarda sık görülen risk faktörleridir. Bu risk faktörleri arteriyel duvarın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştirebilirler. Özellikle arteriyollerdeki direnç, akım hızını ve dal-

ga şekillerini etkileyen yankılanımlar oluşturur (2). Aort basıncının dalga şekillerinde sık olarak sistolik ve ters akım arasında geç sistolik dalga olarak adlandırılan ikinci bir akım gözlenmiştir. Bu dalganın terminal aorta veya periferik arteriyoller yataktan kaynaklanan dalga yankılanımları ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (12). Sol ventrikül ve periferik vasküler yapı optimal uyum içinde çalıştıkları zaman, yankılanan bu dalgalar diyastolde oluşmakta ve sol ventrikül ardyükünü artırmadan koroner arterlerin perfüzyon basıncını artırarak faydalı olmaktadır (13). Terapötik yaklaşımlarla yankılanan dalgaların oluşum zamanı değiştirilebilmektedir. Ventrikül-vasküler uyum optimal olmadığından nitratların uygulanması ile yankılanan bu dalgaların oluşumu gecikerek ventrikül ardyükü azaltılabilmektedir (14).

Hipertansiyonlu olgularda yapılan bu çalışmada literatürle uyumlu olarak, sistolik dalganın görülmesi yaşın ilerlemesiyle artış göstermiştir. Yaşın dalga yankılanımı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada (15), karotis ve radyal arter Doppler trasesinde geç sistolik dalga boyunda 3. dekattan sonra progressif artma olduğu ve 8. dekatta erken ve geç sistolik dalga boylarının eşitlendiği görülmüştür. Ayrıca yaşın ilerlemesi ile nabız basıncında görülen artış geç sistolik dalganın dolayısıyla yankılanımın artmasına bağlanmıştır. Yaşlanma ve hipertansiyon birlikte olduklarında, arteriyel katılığın artmasına kombine etki ederek yankılanan dalgaların daha erken oluşmasına neden olmaktadır. Böylece yaşlı hipertansiflerde sol ventrikül ardyükü daha çok artmaktadır (16). Chauve ve ark (17) da hipertansiyon ve yaşlanmanın kombine etkisiyle katılık indeksinin artmasına bağlı olarak brakiyal ve karotis arterlerin kan akım hız ve şekillerinde ilerleyici değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Üstelik bu çalışmada, kan basıncının yükselmesiyle geç sistolik dalganın boyunda tedrici bir artış olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2. Hipertansif olgularda geç sistolik dalganın görülmesi ile ilişkili faktörlerin analizi

Risk faktörü	Odds Oranı	%95 güvenilirlik aralığı	P değeri
İleri yaş	4.31	1.05-18.5	<0.05
Hiperlipidemi	4.13	1.07-16.55	<0.05
Diyabetes mellitus	4.91	1.27-19.78	<0.05
Cinsiyet	0.78	0.22-2.71	>0.05
Sigara	3.4	0.9-13.02	<0.05

Yaşlanma, arterlerin morfoloji ve mekanik özelliklerinde karakteristik değişiklikler ile birlikte. Yaşın ilerlemesiyle arterlerin duvar kalınlığında ve çapında artma görülür. Yaş ilerledikçe damar duvarında kollajen içeriği ve dolayısıyla da kollajenin elastine oranı artar. Ayrıca elastin fiberleride katılmaktadır. Bu değişiklikler intima hastalığı olan aterosklerozdan bağımsızdır (18). Aortada yaşın ilerlemesiyle birlikte artan basınç, dalga yankılanımlarının daha erken oluşmasına yani diyastolden sistole kaymasına ve sonuçta sol ventrikül ardyükünün artmasına neden olmaktadır. Yine 3 damar hastalarında arteryel katılık normal kişilere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Üstelik katılık indeksi tek ve iki damar hastalarında üç damar hastalarına göre daha düşük bulunmuştur (19). Bu sebeple, brakiyal arter Doppler trasesinde kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisini inceleyebilmek için çalışmamıza koroner arter hastalarını dahil etmedik.

Çalışmamızda geç sistolik dalganın görülmesi sigara içimiyle güçlü bir bağlantı göstermiştir. Sigara, kardiyovasküler hastalığın hızlanmasında kesin bir risk faktörüdür. Bununla birlikte ateroskleroz, sigara içmeyenlerde de görülür ve ateroskleroz gelişiminde sigaranın etkisi diğer risk faktörlerinin birlikte olmasına bağlıdır. Sigaranın küçük arter ve arteriyollerde aterosklerozla ilişkisi olmayan yaygın değişiklikler yaparak arteryel yapının tampon fonksiyonunu bozabileceği gösterilmiştir (20). Sonuçlarımızla uyumlu olarak McVeigh ve ark'ları (6) da uzun süreli sigara içenlerde dalga yankılanımlarının daha erken oluşarak diyastolik dalga amplitüd ve süresinde azalma ile arteryel dalga formlarında değişiklik oluştuğunu bildirmişlerdir.

Önceki çalışmalarda yaş ve sigara içiminin geç sistolik dalganın görülmesi ile ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen hiperlipidemi ile olan ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada ise hiperlipideminin varlığı geç sistolik dalganın görülmesinde bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Hiperlipidemi ile vazomotor tonusda artış olduğu ve hiperlipideminin tedavisi ile bunun düzeldiği bildirilmiştir (9). Hiperlipidemi ile geç sistolik dalganın görülmesi artan arteryel katılığa ve bunun neticesinde dalga yankılanımlarının daha erken oluşması ile açıklanabilir. Murgu ve ark'na (21) göre geç sistolik dalga amplitüdünün daha büyük olması arteryel dalga yankılanımlarının daha yoğun olması ile ilişkili idi.

Diyabetli olgularda ateroskleroz gelişmesinden önce endotelial disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Endotelin vasküler fonksiyonlarda kritik rol oynadığı bilinmekte olup diyabetes mellitusta arteryel katılığın arttığı bildirilmiştir (22). Çalışmamızda geç sistolik dalganın diyabetli olgularda daha fazla görülmesinin sebebi arteryel katılıkla ve dolayısıyla periferden olan yankılanımların artması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda pik sistolik akım hızı geç sistolik dalganın görüldüğü grupta görülmeyen gruba göre daha düşük bulundu. Bu, yankılanan dalgaların ileri akım hızını negatif yönde etkilediğini ve böylece yankılanan hızın artması ile daha düşük pik sistolik hızın oluşması şeklinde açıklanabilir (12). Benzer şekilde pik diyastolik akım hızı da geç sistolik dalganın görüldüğü grupta daha düşük hesaplandı. Diyastolik akım hızının düşük olması ise diyastolde olması gereken yankılanımın daha erken oluşması ve diyastolik dalga ile üstüste gelememesi şeklinde açıklanmaktadır.

Brakiyal dolaşım hipertansiyon ve yaşlanmanın etkilerinden diğer damarlara göre daha az etkilendiğinden fizyolojik çalışmalar için uygundur. Üstelik karotis arter dalgaları solunum ve harekete bağlı artefaktlardan daha çok etkilenirler ve bu nedenle brakiyal arter dalgalarının kaydedilmesi karotis arterden daha kolaydır (19). Bu nedenlerle çalışmamızda Doppler dalga formlarının değerlendirilmesi için brakiyal arter tercih edildi.

Sonuç olarak, 1) hipertansiyonlu hastalarda arteryel katılık hakkında bilgi veren geç sistolik dalganın görülmesinde, hiperlipidemi, sigara içimi, diyabetes mellitus ve ileri yaş bağımsız risk faktörleridir, 2) geç sistolik dalganın görüldüğü grupta yankılanımın negatif yönde etkilemesiyle pik sistolik ve pik diyastolik akım hızlarında azalma görülmektedir. Böylece, belirli kardiyovasküler risk faktörleri ile oluşan arteryel katılık bölgesel dalga yankılanımlarını deşistirebilmekte ve bunun sonucunda brakiyal arter Doppler trasesindeki dalga formlarında değişiklik oluşabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Legarth J, Nolsoe C: Doppler blood velocity waveforms and the relation to peripheral resistance in the brachial artery. J Ultrasound Med 1990; 9: 449-53

2. **JA Zagzebski:** Physics and Instrumentation in Doppler and B-Mode Ultrasonography. Zwiebel WJ. (ed). Introduction to Vascular Ultrasonography. Philadelphia. W.B Saunders Company. 1992; p: 19-45
3. **O'Rourke MF:** The arterial pulse in health and disease. Am Heart J 1971; 82: 687-702
4. **Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M:** Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation 1989; 80: 1652-9
5. **Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M:** Arterial dilation and reduced wave reflection: Benefit of diltiazem in hypertension. Hypertension 1989; 14: 14-21
6. **McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN:** Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. Am J Med. 1997; 102: 227-31
7. **Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H:** Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 59: 1300-14
8. **Sugawara H, Kubota I, Tomoike H:** Brachial artery flow pattern and clinical backgrounds in patients with angina pectoris. Angiology 1998; 49: 25-31
9. **Hunninghake DB:** Lipid Lowering Drugs. Braunwald E (ed): Atlas of Heart Diseases. Philadelphia. Current Medicine. 1996; p: 9.2-9.16
10. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arc Intern Med. 1997; 157: 2413-46
11. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97
12. **O'Rourke MF, Kelly RP:** Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. J Hypertens 1993; 11: 327-37
13. **Nichols W, O'Rourke M, Avolio A, et al:** Effects of age on ventricular-vascular coupling. Am J Cardiol 1995; 55: 1179-84
14. **Caro CG, Fish PJ, Goss DE, et al:** Effects of isosorbide dinitrate on the pattern of arterial blood flow in healthy human subjects. Clin Sci 1990; 79: 215-20
15. **Harris T, Cook EF, Kannel W, Schatkin A, Goldman L:** Blood pressure experience and risk of cardiovascular disease in the elderly. Hypertension 1985; 7: 118-24
16. **Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME:** Arterial alterations with aging and high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. Arterioscl Thromb 1993; 13: 90-7
17. **Chau NP, Levenson J, Simon A:** Chronic progressive changes in brachial and carotid artery circulations under the combined effects of aging and hypertension. J Hypertens 1990; 8: 449-55
18. **Golczewski T, Krajewski AA:** Vector based approach to age-related changes of Doppler velocity waveforms in the brachial artery. Ultrasound in Med and Biol. 1987; 13/1: 15-8
19. **Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi SI:** Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. Circulation 1989; 80: 78-86
20. **Caro CG, Lever MJ, Parker KH, Fish PJ:** Effect of cigarette smoking on the pattern of arterial blood flow: Possible insight into mechanisms underlying development of atherosclerosis. Lancet 1987; 2: 11-3
21. **Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA:** Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure waveforms. Circulation 1980; 62: 105-16
22. **Timimi FK, Ting HH, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA:** Vitamin improves endothelium dependent vasodilation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. J Am Coll cardiol 1998; 31: 552-7