

# Lepkość krwi w chorobach układu krążenia ze szczególnym uwzględnieniem kardiologicznego zespołu X

## Blood viscosity in cardiac syndrome X and other cardiovascular disorders

Anna Libionka<sup>1</sup>, Wiesław Figiel<sup>2</sup>, Paweł Maga<sup>3</sup>, Andrzej Gackowski<sup>1</sup>, Paweł Rostoff<sup>1</sup>,  
Andrzej Paradowski<sup>1</sup>, Wiesława Piwowarska<sup>1</sup>, Rafał Nizankowski<sup>3</sup> i Andrzej Szczeklik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Krakowie

<sup>2</sup>Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej

<sup>3</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych w Krakowie

### Abstract

*Viscosity, also called internal friction, is the measure of the friction occurring when a layer of fluid is made to move in relation to another. Blood is a nonnewtonian fluid with velocity-dependent viscosity. Blood viscosity is related to the number and properties (aggregation, deformation) of red blood cells and plasma viscosity. Blood viscosity alterations were described in ischemic heart disease, myocardial infarction, sudden cardiac death, hyperlipoproteinemia, atherosclerosis, arterial hypertension. Turczyński et al. reported significantly increased blood and plasma viscosity in patients with cardiac syndrome X compared to healthy controls. Cardiac syndrome X is important clinical and epidemiological issue, being diagnosed in 10–30% patients undergoing coronary angiography. Pathomechanism of the symptoms of cardiac syndrome X has not been clarified. One of the factors responsible for microcirculatory disturbances observed in cardiac syndrome X may be changed blood viscosity. Patients with this syndrome develop endothelium dysfunction which may impair viscosity decreasing mechanisms. More frequent than in general population are increased plasma fibrinogen and lipid abnormalities, which suggest that rheologic blood properties may be altered. Hyperlipidemia, increased blood viscosity and decreased coronary flow reserve may be the major causes of recurrent ischemic episodes in patients with the discussed syndrome. Rheologic blood properties are important in cardiovascular diseases. Their detailed characterization in cardiac syndrome X may reveal its pathogenesis and may be clinically important. Variability of blood viscosity in healthy population is low which makes this parameter useful for clinical assessment.*

*The article highlights physical laws regarding fluid viscosity, mechanisms regulating blood viscosity and cardiovascular diseases with altered rheologic blood properties. (Folia Cardiol. 2005; 12: 465–470)*

**viscosity, blood viscosity, serum viscosity, cardiac syndrome X, blood rheology**

Adres do korespondencji: Lek. Anna Libionka

Klinika Choroby Wieńcowej IK

ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków

tel. (0 12) 614 22 18, faks (0 12) 633 67 44

Nadesłano: 16.02.2005 r. Przyjęto do druku: 4.04.2005 r.

## Prawa fizyki dotyczące lepkości cieczy

Lepkość, nazywana również tarcieniem wewnętrznym, jest miarą oporu stawianego przez ciecze podczas wzajemnego przesuwania się warstw płynu. Ponieważ przepływ krwi w układzie naczyniowym jest laminarny (z wyjątkiem zastawek serca i patologicznych zwężeń naczyń) lepkość ma decydujące znaczenie w przypadku oporów przepływu [1, 2].

W strukturalnym modelu warstwowym przepływającej cieczy Newton określił siłę styczną do dowolnie wybranej warstwy według zależności:

$$F_s = \eta A \gamma \text{ [N]},$$

gdzie:  $F_s$  oznacza siłę styczną;  $\eta$  — współczynnik lepkości dynamicznej;  $A$  — pole powierzchni danej warstwy cieczy;  $\gamma$  — różnicę prędkości przepływu dwóch warstw cieczy.

Innym parametrem jest naprężenie ścinające  $\tau$ . Jego wartość zwiększa się proporcjonalnie do gradientu prędkości przepływu określonej warstwy cieczy  $\tau$  oraz współczynnika lepkości cieczy  $\eta$  zgodnie ze wzorem:

$$\tau = \eta \gamma \text{ [2]}.$$

Prędkość przepływu krwi w pobliżu ściany naczynia jest bliska zeru, zwiększa się stopniowo w kierunku środka naczynia [3]. Gradient prędkości przepływu poszczególnych warstw krwi jako wynik oddziaływania siły tarcia skierowanej przeciwnie do kierunku przepływu krwi jest największy blisko ściany naczynia. Można zaobserwować zależność naprężenia stycznego ścinającego i gradientu prędkości przepływu wybranej warstwy cieczy i określić na jej podstawie szybkość zmian naprężenia ścinającego, będącego miarą współczynnika lepkości:

$$\eta = \tau / \gamma \text{ [N/sm}^2\text{]}$$

Wymienioną zależność standardowo określa się w puazach [P]:

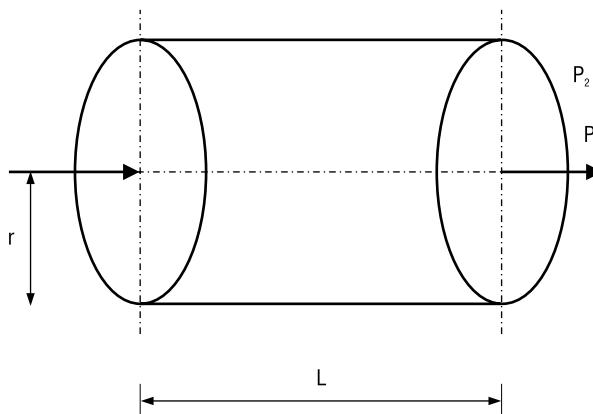
$$1 \text{ P} = 0,1 \text{ N/sm}^2 \text{ [1, 2]}.$$

Objętość wypływającej cieczy z poziomo położonej walcowej rurki określa prawo Poiseuille'a wyrażające zależność:

$$V = \frac{(P_1 - P_2) \times r^4 \times \pi}{8 \times L \times \eta}$$

gdzie:  $P_1$  i  $P_2$  oznacza ciśnienie na początku i końcu naczynia o kształcie walca,  $r$  — promień naczynia;  $L$  — długość naczynia,  $\eta$  — współczynnik lepkości dynamicznej.

Objętość cieczy ( $V$ ) wypływającej z rurki jest wprost proporcjonalna do różnicy ciśnień ( $P_1 - P_2$ ) wywołującej ruch cieczy oraz do czwartej potęgi promienia rury ( $r^4$ ), a odwrotnie proporcjonalna do długości rury ( $L$ ) i do lepkości cieczy (ryc. 1) [1, 3].



**Rycina 1.** Prawo Poiseuille'a:  $L$  — długość naczynia w kształcie walca;  $r$  — promień podstawy naczynia, przez które przepływa ciecz o współczynniku lepkości  $\eta$  pod wpływem różnicy ciśnień ( $P_1 - P_2$ )

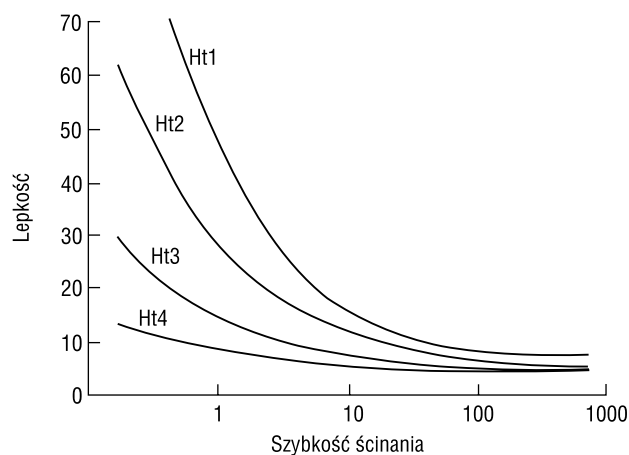
**Figure 1.** Poiseuille's equation:  $L$  — length of cylindrical vessel,  $r$  — radius of the basis of the vessel, through which the fluid with viscosity coefficient  $\eta$  is flowing under the pressure difference ( $P_1 - P_2$ )

Prawo to dotyczy płynów jednorodnych fizycznie, o stałej wartości współczynnika lepkości (newtonowskich) i przepływających z niewielką prędkością [1].

## Lepkość krwi

Prawo Poiseuille'a stosuje się do krwi przepływającej przez naczynia o średnicy powyżej 1 mm [2, 4]. Analizując naczynia o mniejszych średnicach, konieczne staje się uwzględnienie struktury krwi i jej zmian podczas przepływu w różnych warunkach [2, 3]. Zagadnieniem oddziaływania lepkości krwi na jej przepływ zajmuje się reologia [1, 3]. Współczynnik lepkości krwi wynosi 0,23–0,28 P w temperaturze 20°C, jego wartość jest 2–3-krotnie większa niż lepkość wody (0,1 P) w tej samej temperaturze i zwiększa się wraz ze spadkiem temperatury. W temperaturze 0°C lepkość krwi jest 2,5-krotnie większa niż w temperaturze 37°C [3].

Pod względem fizykochemicznym krew jest wieloskładnikową i wielofazową dyspersją, w której fazą zwartą jest osocze, a rozproszoną krwinki czerwone i białe oraz płytki krwi. Największy udział przypada na erythrocyty, które charakteryzują się także największymi wymiarami, dlatego modelując przepływ krwi zwykle do nich ogranicza się analizę. Średnia zawartość cząstek morfotycznych (hematokryt) wynosi 40–45%, co pozwala zakwalifikować krew jako układ dyspersyjny o wysokim stężeniu fazy rozproszonej [4, 5]. Faza zwarta, czyli osocze jest rozcieńczonym roztworem elektrolitów,



**Rycina 2.** Zależność lepkości krwi od szybkości ścinania dla różnych wartości hematokrytu ( $Ht1 > Ht2 > Ht3 > Ht4$ )

**Figure 2.** Relationship between blood viscosity and shear rate for various hematocrits ( $Ht1 > Ht2 > Ht3 > Ht4$ )

lipidów i białek, z których najważniejsze to fibrynogen, globuliny i albuminy [2, 3, 6]. Zawartość wielkocząsteczkowych związków sprawia, że osocze ma słabe właściwości nienewtonowskie, choć w praktyce często przyjmuje się jego lepkość jako stałą [4]. Krew pełną powszechnie uznaje się za płyn nienewtonowski, którego lepkość nie jest stała, a jest funkcją prędkości przepływu (ryc. 2). Wynika z tego, iż do prawidłowego określenia własności reologicznych krwi konieczne jest przeprowadzenie wielu badań dotyczących prędkości jej przepływu [1–4, 6].

Lepkość krwi pełnej zmienia się w sposób nieliniowy wraz ze zmianą prędkości przepływu — rośnie ze zmniejszeniem prędkości i odwrotnie (ryc. 2) [1, 3, 5, 6]. Przy małych prędkościach przepływu krwi może wystąpić zjawisko wzmożonej agregacji krwinek, będącej przyczyną większej lepkości krwi [2, 5, 6]. Za to zjawisko odpowiedzialne są fibrynogen i globuliny. Przy ich niedoborze nie dochodzi do tworzenia się pakietów krwinek [1, 3, 5–7].

Zwiększony efekt agregacji erytrocytów ma istotne znaczenie w tych miejscach układu krążenia, w których następuje zmniejszenie gradientów prędkości przepływu krwi [5, 6]. Podatność erytrocytów na zmianę kształtu odgrywa znaczną rolę w przepływie krwi przez naczynia włosowate. Aby krwinka mogła przepłynąć przez kapilary, musi ulec odkształceniu i dostosować się do mniejszych średnic naczyń [2–6]. Zmiany lepkości krwi przy dużych prędkościach przepływu zależą od odkształcalności erytrocytów (deformacji, elongacji, wydłużania się) [2]. Odkształcalność krwinek czerwonych związana jest z właściwościami strukturalnymi erytrocytów i ich metabolizmem, zależy od stężenia adenosynotrójfosforanów (ATP, *adenosine triphosphate*). Wysoko-

energetyczny ATP zapewnia właściwy transport jonów w komórce. Niedobór ATP prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego sodu i wapnia. Nadmiar sodu powoduje wzrost objętości krwinki, a zwiększone stężenie wapnia — zmiany w strukturze błony erytrocytów. Zjawiska tego typu przyczyniają się do zaburzenia odkształcalności krwinek czerwonych [5]. Do innych czynników należą: oksydacja, zmiany pH, osmolarności i temperatury [5]. U chorych na anemię sierpowatą dochodzi do zaburzeń odkształcalności erytrocytów, co jest przyczyną zwiększonej lepkości krwi [2, 3, 6, 8].

Przy większych prędkościach przepływu (szybkość siły ścinania powyżej  $1 \text{ s}^{-1}$ ) zmiany lepkości krwi są mniej wyrażone. Przy znacznych prędkościach przepływu występujących w dużych naczyniach ( $v = 20\text{--}60 \text{ cm/s}$ ) krzywa zależności pomiędzy lepkością krwi a prędkością przepływu jest relatywnie płaska, z nieznacznymi zmianami lepkości krwi [2].

### Mechanizmy regulujące lepkość krwi

W warunkach prawidłowych istnieje wiele mechanizmów zapobiegających zwiększaniu się lepkości krwi w mikrokrążeniu. Zmniejszenie lepkości krwi w małych naczyniach zależy m.in. od zjawiska Fahraeus-Lindquista, obserwowanego w kapilarach o średnicy poniżej  $300 \mu\text{m}$ . Lepkość dynamiczna krwi zmniejsza się dzięki osiowemu gromadzeniu się erytrocytów w strumieniu krwi. Erytrocyty znajdują się w środku strumienia krwi, a warstwy obwodowe zawierają osocze. Warstwa krwi uboga w elementy morfotyczne staje się szersza, gdy maleje średnica naczynia. Efekt Fahraeus-Lindquista zależy od osoczowej strefy przyściennej, stopnia odkształcalności erytrocytów oraz stopnia agregacji krwinek [1, 4]. Odwrócenie efektu Fahraeus-Lindquista, polegające na zwiększeniu lepkości krwi ze zmniejszeniem średnicy naczynia, występuje w kapilarach o średnicy poniżej  $5\text{--}7 \mu\text{m}$  [1]. W kapilarach o małej średnicy erytrocyty przepływają w jednym rzędzie, wykorzystując maksymalne możliwości swojej odkształcalności [1, 4].

Kolejnym zjawiskiem biorącym udział w zmniejszeniu lepkości krwi w mikrokrążeniu jest tzw. „zbieranie osocza”. Jeżeli odgałęzienie tętniczki odchodzi od niej pod kątem zbliżonym do prostego, krew wpływająca do niego pochodzi od obwodowych warstw strumienia krwi tętniczki. Powtarzanie tego efektu przyczynia się do znacznego zmniejszenia hematokrytu krwi płynącej w kolejnych odgałęzieniach. Wartość hematokrytu krwi w kapilarach palca jest około 4-krotnie mniejsza niż hematokrytu krwi w dużych naczyniach [2, 3].

Również komórki śródbłonna przyczyniają się do zmniejszenia lepkości krwi przez wytwarzanie tlen-

ku azotu i prostacykliny, zapobiegając agregacji płytek krwi. Tlenek azotu jest wazodylatatorem i uczestniczy w lokalnej regulacji przepływu krwi [3, 5, 9]. Własności reologiczne krwi mogą wpływać na regulację wyrzutu tlenu azotu przez komórki śródbłonka. Jego synteza w komórkach śródbłonka jest kontrolowana przez wiele czynników, m.in. przez siły ścinania oddziałujące na ściany naczyń, które są z kolei określane przez przepływ i lepkość krwi w obwodowej części naczynia. Wykazano, że przewlekłe zwiększona agregacja krwinek czerwonych wpływa na zmniejszenie zależnych od tlenu azotu mechanizmów kontrolnych oporowych tętnic u szczurów [5].

### Lepkość krwi w chorobach układu krążenia

Zmiany lepkości krwi opisywano u osób z chorobą niedokrwienną serca, zawałem serca, w przypadkach nagłej śmierci sercowej, hiperlipoproteinemii i miażdżycy tętnic obwodowych [5, 10, 11]. Zmiany reologiczne właściwości krwi w chorobach sercowo-naczyniowych mogą wiązać się z zaburzeniami krążenia lub odwrotnie — zmienione parametry hemoreologiczne mogą upośledzać perfuzję tkankową [5].

Zauważono, że u chorych z hiperlipoproteinemią często występuje zmniejszona rezerwa wieńcowa [12]. Obserwacje Rima i wsp. [13] wskazują, że zwiększona w następstwie hiperlipidemii lepkość krwi może zmniejszać rezerwę wieńcową. Zmniejszoną rezerwę wieńcową będącą następstwem wzmoczonej lepkości krwi stwierdzano u pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka choroby wieńcowej, ale nie obserwowano zmian w koronarografii [13]. U osób z podwyższoną lepkością krwi wykazano częstsze występowanie choroby wieńcowej [5, 10]. Zanotowano pozytywną korelację pomiędzy lepkością krwi i stężeniem fibrynogenu, czynnika von Willebrandta, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, triglicerydów, apoproteiny B, paleniem tytoniu (również u byłych palaczy), skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i wskaźnikiem masy ciała [10, 14–16]. Wykazano negatywną korelację stężenia cholesterolu frakcji HDL z lepkością krwi [10]. Prawdopodobnie wpływ podwyższonego stężenia lipoprotein na zwiększenie ryzyka incydentów wieńcowych może wynikać m.in. ze wzrostu lepkości osocza [17, 18].

Również u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano podwyższone wartości lepkości krwi. Zmiany reologii krwi u tych pacjentów uznaje się za przyczynę uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych [5, 19]. Zwiększona lepkość krwi, powodując wzrost oporu obwodowego, może być także przyczyną nadciśnienia tętniczego [19–21]. Wyniki

ostatnich badań wskazują, że zmienione właściwości reologiczne erytrocytów mogą brać udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego [22].

Obserwacje przeprowadzone w grupie chorych z kardiologicznym zespołem X wskazują, że u części tych osób (15%) rozwija się nadciśnienie tętnicze [23].

### Lepkość krwi u chorych z kardiologicznym zespołem X

Kardiologiczny zespół X rozpoznaje się u chorych z bólami w klatce piersiowej, dodatnimi klinicznie i elektrokardiograficznie testami wysiłkowymi oraz brakiem zwężeń tętnic wieńcowych w koronarografii. Zespół ten stanowi istotny problem kliniczny i epidemiologiczny. Występuje u 10–30% osób poddanych koronarografii, a 60–70% chorych stanowią kobiety [24, 25]. Dotychczas nie wyjaśniono patomechanizmu wysiłkowego bólu w klatce piersiowej i zmian niedokrwiennych w wysiłkowym zapisie elektrokardiograficznym u pacjentów z tym zespołem. Wśród przyczyn bólu wymienia się: zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej, dysfunkcję śródbłonka, upośledzenie mikrokrążenia wieńcowego oraz zaburzenia psychosomatyczne ze zmienioną percepcją bólu [8, 23, 26–29].

Czynnikiem współodpowiedzialnym za zaburzenia mikrokrążenia w kardiologicznym zespole X może być zmieniona lepkość krwi. Turczyński i wsp. [30] wykazali znamienne podwyższone wartości lepkości krwi pełnej i osocza u pacjentów z kardiologicznym zespołem X w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych.

U chorych z kardiologicznym zespołem X stwierdzono zaburzenia funkcji śródbłonka, co może upośledzać opisany mechanizm zmniejszania lepkości krwi. Do czynników, które mogą być odpowiedzialne za dysfunkcję śródbłonka, należą: zaburzenia syntazy tlenu azotu, podwyższone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA, *asymmetric dimethyl-L-arginine*), endogennego inhibitora syntazy tlenu azotu, niedobór estrogenów u kobiet, podwyższone stężenie endoteliny-1, zwiększona aktywacja współczulna, hyperinsulinemia [24, 26–28, 31, 32].

Dysfunkcję śródbłonka u chorych z zespołem X potwierdzono w badaniach, w których wykazano jedynie ograniczony wzrost przepływu wieńcowego po podaniu acetylocholino lub w odpowiedzi na szybką stymulację przedsionków [24, 27].

Dysfunkcja śródbłonka nie ogranicza się tylko do krążenia wieńcowego, wyniki badań przepływu w tętnicy ramiennej i zmian jej średnicy w odpowiedzi na bodźce rozkurczowe (test oziębienia, reaktywne przekrwienie) świadczą również o dysfunkcji śródbłonka w tętnicach obwodowych [8, 9, 24].

Lepkość osocza zależy od zawartości białek i lipidów, jej podwyższona wartość istotnie zmniejsza przepływ krwi w małych naczyniach [5, 10].

U chorych z kardiologicznym zespołem X częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się podwyższone stężenie fibrynogenu i zaburzenia gospodarki lipidowej, co pozwala przypuszczać, że u pacjentów tych właściwości reologiczne krwi będą zmienione [9, 21]. Podwyższone stężenie fibrynogenu wpływa na wzmożoną agregację erytrocytów przy małych prędkościach przepływu [33].

Możliwe, że hiperlipidemia, zwiększona lepkość krwi i zmniejszona rezerwa wieńcowa są głównymi przyczynami nawracających epizodów niedokrwienia u chorych z kardiologicznym zespołem X [13].

W przeprowadzonym ostatnio przez Kayikciglu i wsp. [34] prospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym skuteczności terapii statynami u pacjentów z kardiologicznym zespołem X i prawidłowym lipidogramem wykazano korzystny wpływ

statyn zarówno na przepływ krwi w tętnicy ramiennej, jak i na parametry próby wysiłkowej, poprawę jakości życia, zmniejszenie epizodów bólowych w klatce piersiowej, obniżenie stężenia białka C-reaktywnego, fibrynogenu oraz cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B. Wyniki uzyskane w badaniu Kayikciglu i wsp. mogły zależeć od korzystnego wpływu statyn na funkcję śródbłonna, ich efektu przeciwpalnego, a także zmniejszenia lepkości krwi. Być może wielokierunkowe działanie statyn, zmieniając właściwości reologiczne krwi, korzystnie oddziałuje na mikrokrążenie u osób z chorobą małych naczyń [34, 35].

Właściwości reologiczne krwi mają duże znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Dokładne ich poznanie u pacjentów z kardiologicznym zespołem X może mieć istotne znaczenie kliniczne. Różnice lepkości krwi w populacji osób zdrowych są nieznaczne, co czyni ten parametr przydatnym w ocenie klinicznej [10].

## Streszczenie

*Lepkość, nazywana również tarciem wewnętrznym, jest miarą oporu stawianego przez cieczkę podczas wzajemnego przesuwania się warstw płynu. Krew pełna jest powszechnie uznawana za płyn nieneutronowski, którego lepkość nie jest stała, a jest funkcją prędkości przepływu. Lepkość krwi pełnej zależy od liczby i właściwości erytrocytów (agregacji, deformacji) oraz od lepkości osocza. Zmiany lepkości krwi opisywano w chorobie niedokrwiennej serca, zawale serca, nagłej śmierci sercowej, hiperlipoproteinemii, miażdżycy tętnic obwodowych, nadciśnieniu tętniczym. Turczyński i wsp. wykazali istotnie podwyższone wartości lepkości krwi pełnej i osocza u osób z kardiologicznym zespołem X w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Kardiologiczny zespół X stanowi istotny problem kliniczny i epidemiologiczny. Występuje u 10–30% osób poddanych koronarografii. Patomechanizm jego objawów nie został wyjaśniony. Czynnikiem współodpowiedzialnym za zaburzenia mikrokrążenia w tym zespole może być zmieniona lepkość krwi. W zespole X występują zaburzenia funkcji śródbłonna, co może upośledzać mechanizmy zmniejszania lepkości krwi. Ponadto częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się podwyższone stężenie fibrynogenu i zaburzenia gospodarki lipidowej, co pozwala przypuszczać, że zmienione są właściwości reologiczne krwi. Możliwe, że hiperlipidemia, zwiększona lepkość krwi i zmniejszona rezerwa wieńcowa są głównymi przyczynami nawracających epizodów niedokrwienia u pacjentów z omawianym zespołem. Właściwości reologiczne krwi mają duże znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Dokładne ich poznanie u osób z kardiologicznym zespołem X może wyjaśnić jego patogenезę oraz mieć istotne znaczenie kliniczne. Różnice lepkości krwi w populacji osób zdrowych są nieznaczne, co czyni ten parametr przydatnym w ocenie klinicznej.*

*W artykule omówiono prawa fizyki dotyczące lepkości cieczy, mechanizmy regulujące lepkość krwi oraz choroby układu krążenia, w których lepkość krwi jest zmieniona. (Folia Cardiol. 2005; 12: 465–470)*

**lepkość, lepkość krwi, lepkość osocza, kardiologiczny zespół X, reologia krwi**

## Piśmiennictwo

1. Dąbrowski Z. Fizjologia krwi. Wybrane zagadnienia. Część 2. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000; 299–315.
2. West J.B. Physiological basis of medical practice. 11th edition. Waverly Press, Williams & Wilkins, Baltimore; 132–134.
3. Traczyk W.Z., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 514–519.
4. Hoppe W., Lokmann W., Markl H., Ziegler H. Biophysics. Biomechanics of the cardiovascular system. Springer-Verlag, Berlin 1983; 626–627.
5. Baskurt O.K. Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk. J. Med. Sci.* 2003; 33: 347–355.
6. Berne R.M., Levy M.N. Physiology. Hemodynamics. The C. V. Mosby Company, St. Louis 1983; 473–484.
7. Demiroglu H., Yalcin S., Büyükanak Y. Increased erythrocyte aggregation as an indicator for an aggressive clinical course in Behcet's disease: a prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 694–696.
8. Böger R.H., Bode-Böger S.M., Szuma A. i wsp. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842–1847.
9. Langes K., Nienaber C.A., Volk C. i wsp. Insulin resistance and hyperlipoproteinemia in microvascular angina: risk factors or pathogenetic link? *Coron. Artery Dis.* 1995; 6: 797–804.
10. Koenig W., Sund M., Filipiak B. i wsp. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: Results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984–1992. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 768–772.
11. Leonhardt H., Arntz H.R., Klemens U.H. Studies of plasma viscosity in primary hiperlipoproteinaemia. *Atheroscler.* 1997; 28: 29–40.
12. Pitkänen O.P., Raitakari O.T., Niinikoski H. i wsp. Coronary flow reserve is impaired in young men with familiar hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1705–1711.
13. Rim S.J., Leong-Poi H., Lindner J.R., Wei K., Fisher N.G., Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001; 104: 2704–2709.
14. Fowkes F.G., Lowe G.D., Rumley A. i wsp. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. *Eur. Heart. J.* 1993; 14: 597–601.
15. Yarnell J.W., Sweetnam P.M., Rogers S. i wsp. Some long term effects of smoking on the haemostatic system: a report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. *J. Clin. Pathol.* 1987; 40: 909–913.
16. Sloop G.D., Garber D.W. The effects of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in humans. *Clin. Sci. (Colch.)* 1997; 92: 473–479.
17. Koenig W., Sund W., Ernst E. i wsp. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood: results from the MONICA-project Augsburg. *Circulation* 1992; 85: 2197–2204.
18. Lowe G.D.O. Blood rheology and hyperviscosity syndromes. Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillière's Clin. Haematol. (International Practice and Research)* 1987; 1: 597–636.
19. Ajmani R.S. Hypertension and hemorheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1997; 17: 397–420.
20. London M. The role of blood rheology in regulating blood pressure. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1997; 17: 93–106.
21. Letcher R.L., Chien S., Pickering T.G. i wsp. Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 757–762.
22. Bor-Kucukkatay M., Yalcin O., Gokalp O. i wsp. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000; 22: 267–275.
23. Rogacka D., Wysocki H. Dławica mikronaczyniowa i zaburzenia percepcji bólu jako główne składowe patogenetyczne kardiologicznego zespołu X. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 553–561.
24. Kolańska-Kloch W., Leśniak W. Etiopatogeneza i rokowanie w kardiologicznym zespole X. W: Kolańska-Kloch W., Dembińska-Kieć A. red. Choroba niedokrwienności serca — kardiologiczny zespół X. Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2003; 11–21.
25. Maseri A. Women's ischemic syndrome evaluation. Current status and future research directions. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop, October 2–4, 2002. Perspective. New frontiers in detection of ischemic heart disease in women. *AHA/NHLBI Conference Proceedings. Circulation* 2004; 109: e62–e63.
26. Piatti P.M., Fragasso G., Lucilla D. i wsp. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1452–1460.
27. Egashira K., Inou T., Hirooka Y., Yamada A., Taheshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1659–1664.
28. Camici P.G., Marraccini P., Gistri R. i wsp. Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994; 8: 221–226.
29. Montorsi P., Fabbiochi F., Loaldi A. i wsp. Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 1627–1698.
30. Turczyński B., Szypuła J., Słowińska L., Michalska-Malecka K., Drazewski R., Wodniecki J. Lepkość krwi i osocza w kardiologicznym zespole X. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; 122: 979–983.
31. Chauchan A., Mullins P.A., Petch M.C. i wsp. Is coronary flow reserve in response to papaverine really normal in syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 1187–1191.
32. Kaski J.C. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 620–626.
33. Kostin V.I., Likhomanov K.S. The role of ischemic heart disease risk factors in pathogenesis of cardiologic syndrome X. *Klin. Med. (Moskwa)* 2003; 81: 30–32.
34. Kayikcioglu M., Payzin S., Yavuzgil O. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1999–2005.
35. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1993–1994.