

Marek Rajzer

**WPŁYW ODSTAWIENIA ALKOHOLU
ETYLOWEGO NA UKŁAD KRAŻENIA
I METABOLIZM WĘGLOWODANÓW**

Praca doktorska

**I Klinika Kardiologii, Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego**

Promotor:

Dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095234

Kraków 1996

*Składam serdeczne podziękowania
pani dr hab. med. Kalinie Kaweckiej-Jaszc
za okazaną pomoc przy powstawaniu tej pracy*

Spis Treści

WSTĘP	8
CEL PRACY	14
MATERIAŁ I METODYKA.....	15
WYNIKI	24
1. Zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi	24
Wyniki pomiarów sfigmomanometrycznych	24
Wyniki pomiarów z 24-godzinnej automatycznej nieinwazyjnej rejestracji ciśnienia tętniczego	24
2. Wyniki uzyskane w standardowym teście doustnego obciążenia glukozą.....	27
3. Wyniki przeprowadzonych badań biochemicznych	28
4. Zmienność częstości akcji serca w oparciu o 24-godzinne monitorowanie EKG	30
5. Wyniki badań echokardiograficznych.....	31
a. Badanie echokardiograficzne jedno i dwuwymiarowe.....	31
b. Doppler PW. Badanie czynności rozkurczowej lewej komory w oparciu o przepływ przez zastawkę mitralną.....	33
6. Korelacje zmiennych.....	34
DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ	39
Ciśnienie tętnicze krwi.....	39
Wyniki standardowego testu doustnego obciążenia glukozą.....	44
Badanie zmienności częstości akcji serca.....	48
Badania biochemiczne.....	49
Badanie echokardiograficzne.....	50
Czynność skurczowa lewej komory	50
Masa lewej komory.....	52
Czynność rozkurczowa lewej komory	53

WNIOSKI	55
STRESZCZENIE.....	56
PIŚMIENNICTWO	60
RYCINY.....	77

Wykaz użytych w pracy skrótów

ABPM	automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi
CTrk.dz	średnia wartość ciśnienia rozkurczowego w godzinach aktywności dziennej z ABPM
CTrk.n	średnia wartość ciśnienia rozkurczowego w godzinach nocnych z ABPM
CTrk.24	średnia wartość ciśnienia rozkurczowego z całej doby w ABPM
CTsk.dz	średnia wartość ciśnienia skurczowego z godzin aktywności dziennej w ABPM
CTsk.n	średnia wartość ciśnienia skurczowego z godzin nocnych w ABPM
CTsk.24	średnia wartość ciśnienia skurczowego z całej doby w ABPM
DzLOADrk	ładunek ciśnienia rozkurczowego dla godzin aktywności dziennej
DzLOADsk	ładunek ciśnienia skurczowego dla godzin aktywności dziennej
LOADrk	ładunek ciśnienia rozkurczowego dla całej doby
LOADsk	ładunek ciśnienia skurczowego dla całej doby
NLOADrk	ładunek ciśnienia rozkurczowego dla godzin nocnych
NLOADsk	ładunek ciśnienia skurczowego dla godzin nocnych
%obn.rk	nocna obniżka ciśnienia rozkurczowego
%obn.sk	nocna obniżka ciśnienia skurczowego
SDrk.dz	zmiennosc ciśnienia rozkurczowego w godzinach aktywności dziennej
SDrk.n	zmiennosc ciśnienia rozkurczowego w godzinach nocnych
SDrk.24	całodobowa zmiennosc ciśnienia rozkurczowego
SDsk.dz	zmiennosc ciśnienia skurczowego w godzinach aktywności dziennej
SDsk.n	zmiennosc ciśnienia skurczowego w godzinach nocnych
SDsk.24	całodobowa zmiennosc ciśnienia skurczowego
gluk/ins	wskaźnik glukoza - insulina
ln.gluk.0	logarytm naturalny wartości glikemii na czczo
ln.ins.0	logarytm naturalny wartości insulinemii na czczo

InSUMgluk	logarytm naturalny sumy glikemii (pola pod krzywą glikemii) w standardowym teście doustnego obciążenia glukozą
InSUMins	logarytm naturalny sumy wydzielonej insuliny (pola pod krzywą) insulinemii w standardowym teście doustnego obciążenia glukozą
STDOG	standardowy test doustnego obciążenia glukozą
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości
TG	trójglicerydy
HRmax	maksymalna częstość akcji serca w 24-godzinny monitorowaniu EKG
HRmin	minimalna częstość akcji serca w 24-godzinny monitorowaniu EKG
HRśr	średnia częstość akcji serca w 24-godzinny monitorowaniu EKG
HRV	zmiennosc częstości akcji serca w 24-godzinny monitorowaniu EKG
pNN50	odsetek różnic wszystkich prawidłowych odstępów RR powyżej 50 ms
rMSSD	pierwiastek kwadratowy średniej sumy kwadratów różnic między sąsiednimi prawidłowymi RR w 24-godzinny zapisie EKG
SDANN-I	odchylenie standardowe od średniej prawidłowych odstępów RR dla wszystkich 5 minutowych odcinków 24-godzinnej rejestracji EKG
SDNN	odchylenie standardowe od średniej wszystkich prawidłowych odstępów RR w 24-godzinnej rejestracji EKG
SDNN-I	średnia z odchyżeń standardowych od prawidłowych odstępów RR dla wszystkich 5 minutowych odcinków w 24-godzinnej rejestracji EKG
CI	wskaźnik sercowy
EF	frakcja wyrzutowa lewej komory
FS	frakcja skracania
HRecho	średnia częstość akcji serca podczas badania echokardiograficznego
LVDD	wymiar rozkurczowy lewej komory

LVDS	wymiar skurczowy lewej komory
LVEDV	objętość końcoworozkurczowa lewej komory
LVEDV-I	wskaźnik objętości końcoworozkurczowej lewej komory
LVM	masa lewej komory
LVMi	wskaźnik masy lewej komory
RWT	względna grubość ściany lewej komory
SV	objętość wyrzutowa
A max	maksymalna szybkość fali przedsionkowej przepływu przez zastawkę mitralną
AT	czas akceleracji fali szybkiego napełniania lewej komory
ATdt	przyśpieszenie czasu akceleracji fali szybkiego napełniania lewej komory
DT	czas deceleracji (zwolnienia) fali szybkiego napełniania lewej komory.
E/A	stosunek szybkości maksymalnej fali szybkiego napełniania do szybkości fali przedsionkowej napływu mitralnego
E max	szybkość maksymalna fali szybkiego napełniania
IVRT	czas rozkurczu izowolumetrycznego
PW	fala pulsacyjna
BMI	wskaźnik ciężaru ciała

WSTĘP

Powszechność nadużywania alkoholu etylowego i wzrost jego spożycia są zjawiskami obserwowanymi w populacji polskiej od wielu lat. Znajduje to między innymi odzwierciedlenie w epidemiologii ostrych zatruc etanolem i związanej z nimi śmiertelności (122,123,124,192). Wśród licznych problemów społecznych i zdrowotnych związanych z tymi zjawiskami choroby układu krążenia indukowane przez etanol w opinii obiegowej mają znaczenie drugoplanowe.

Inny, niejednokrotnie niesłusznie podtrzymywany przez środowiska medyczne pogląd wyraża się w nieuzasadnionym mniemaniu o korzystnym wpływie etanolu na krążenie w odróżnieniu od negatywnych skutków jego spożycia w odniesieniu do innych narządów i układów.

Obiektywnym sposobem spojrzenia na ten problem może być odwołanie się do wyników badań epidemiologicznych. Badania zmierzające do wyjaśnienia udziału nadużywania alkoholu w patogenezie nadciśnienia tętniczego „mają duże znaczenie praktyczne ze względu na możliwość korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi poprzez eliminowanie tego potencjalnie usuwalnego czynnika zagrożenia nadciśnieniem tętniczym” (75,169). Według danych American Cancer Society [cytowanych za Marmotem (107)] względne ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca jest dla osób nadużywających alkoholu niskie w stosunku do innych możliwych przyczyn, np. schorzeń mózgowo-naczyniowych czy nowotworów złośliwych, niemniej wykazuje charakterystyczną zależność od dawki. Zależność ta ma specyficzny przebieg opisywany jako krzywa U lub J. Niewielkie ilości etanolu tj. do 20 g na dobę zmniejszają zarówno ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i naczyniowo-mózgowych. Przy wyższych dawkach obserwuje się wyraźny, nieliniowy wzrost ryzyka. Podobne dane podaje w swojej pracy Shaper i wsp. (155) oraz autorzy innych dużych opracowań epidemiologicznych: Dyer i wsp. (41), Fuchs i wsp. (55). Wynikają one też z programu MONICA (36), czy badań Framingham (54).

Można wyróżnić trzy główne mechanizmy niekorzystnego działania etanolu na układ sercowo- naczyniowy:

1. przewlekły, niekorzystny efekt średnich (20-40 g/dobę) i dużych (powyżej 50 g/dobę) dawek wiodący do powstawania i utrwalania się nadciśnienia tętniczego (78,83,88,89,169). Trzeba pamiętać, że osoby nadużywające etanolu i chore na nadciśnienie tętnicze cechuje 4-krotnie większa częstość występowania udarów mózgowych niż niepijących hipertoniców (56).
2. wpływ na gospodarkę lipidową, początkowo korzystnie zmieniający profil lipidowy, (96,180), następnie w miarę wzrastającego spożycia wyraźnie niepożądany.
3. bezpośredni wpływ na mięsień sercowy o nie do końca poznanym mechanizmie, przy dość szeroko pojętej definicji „alkoholowej choroby mięśnia sercowego” (Alcoholic Heart Muscle Disease), szczegółowo badany przez Preedyego i wsp. (135). Wpływ ten zwykle kojarzony jest z kardiomiopatią alkoholową i zastoinową niewydolnością krążenia (4,35,186), ma jednak znacznie bardziej zróżnicowany charakter i następstwa jak na przykład: subkliniczne postacie niewydolności lewokomorowej (10,144), poalkoholowe zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków) (57,114,171), ale także nagłą śmierć sercową (111). Szersze spojrzenie na ten problem skłania do przyjęcia dlań za Brigdenem i Robinsonem (16) nazwy alkoholowej choroby serca .

Wpływ alkoholu etylowego na ciśnienie tętnicze krwi jest problemem bardzo złożonym. Bezpośrednie działanie spożytego etanolu ma zazwyczaj wpływ hipotensyjny, związany z wazorelaksacją (81,92). Obserwowany przez niektórych badaczy przejściowy wzrost ciśnienia po wypiciu alkoholu jest związany ze stymulacją układu adrenergicznego lub działaniem objętościowym wchłoniętego płynu, połączonym z tachykardią i wzrostem objętości minutowej (68,72,82,133).

Ciekawy zatem wydaje się problem patomechanizmów przewlekłego hipertensyjnego działania dużych i średnich dawek etanolu, zwłaszcza z punktu widzenia epidemiologicznego. MacMahon (103) podaje, że około 10% wszystkich przypadków nadciśnienia to nadciśnienie zależne od nadużywania etanolu, natomiast Saunders i wsp. (152) szacują ten odsetek nawet na 25-30%. Różnice wynikają zapewne z różnych wzorców picia poddawanych badaniom populacji.

Wśród prawdopodobnych presyjnych mechanizmów działania etanolu wymienia się między innymi :

1. Zmiany w strukturze i czynności błony komórkowej miocytów, prowadzące do nadmiernego transportu jonów wapniowych do komórek i przeładowania wapniem cytozolu (174), prawdopodobnie w następstwie hamowania transportu aktywnego sodu (92). Alkohol etylowy może upośledzać transport błonowy poprzez zmiany struktury lipidowej błony komórkowej, jak również w następstwie zmian w strukturze białek transportowych i ATP-azy sodowo-potasowej, wreszcie poprzez zubożenie całego ustroju w związki bogatoenergetyczne.

2. Innym prawdopodobnym mechanizmem presyjnym jest stymulacja układu współczulnego (61). Mechanizm ten jest dyskusyjny, bowiem w odróżnieniu od ostrego eksperymentu polegającego na jednorazowym spożyciu alkoholu, u osób przewlekle go nadużywających nie stwierdza się podwyższonego poziomu amin katecholowych w surowicy krwi. Bardziej prawdopodobny wydaje się mechanizm zwiększonej wrażliwości ściany naczyniowej na czynniki presyjne.

3. Kolejnym potencjalnym mechanizmem prowadzącym do rozwoju nadciśnienia tętniczego może być obniżenie czułości baroreceptorów obserwowane podczas ostrego obciążenia etanolem (1). Podobne zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów w przebiegu przewlekłej regularnej konsumpcji etanolu obserwowali Howes i Reid (68).

4. Indukcja tzw. zespołu pseudo-Cushinga wywołanego nadmierną sekrecją kortyzolu stosunkowo często obserwowana w przewlekłym alkoholizmie jest innym udokumentowanym przez Kirkhmana i Nelsona mechanizmem presyjnego działania alkoholu etylowego (86). Do powyższego mechanizmu odwołują się także inni autorzy (65,141)

5. Jeszcze innym mechanizmem działania presyjnego etanolu jest potwierdzona w eksperymencie zwierzęcym supresja wazorelaksacji zależnej od wytwarzania w śródbłonku naczyniowym śródbłonkowego czynnika relaksacyjnego (EDRF) opisana przez Criscione i Powell (25). Synteza i wydzielanie EDRF blokowane są przez etanol najprawdopodobniej na drodze bezpośredniej.

6. Do mechanizmów presyjnego działania etanolu trudno zaliczyć zależną od jego nadmiernego spożycia podwyższoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP). Zastanowienie budzi jednak silna zależność częstości występowania nadciśnienia od osoczkowego poziomu tego enzymu (115).

Gamma-glutamylotranspeptydaza jest enzymem związanym z endoplazmatyczną błoną mikrosomów hepatocyta. Podwyższoną aktywność tego enzymu obserwuje się zatem głównie u tych osób nadużywających etanolu, które w większym stopniu uruchamiają alternatywny szlak jego enzymatycznej degradacji związany z mikrosomami. Niewykluczone, że wzrost aktywności enzymów frakcji mikrosomalnej hepatocyta skraca czas półtrwania w osoczu niektórych substancji wazodilatacyjnych.

7. Oporność na insulinę i hiperinsulinemia są przyjmowane za bardziej prawdopodobne patomechanizmy rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego nie tylko u osób ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi. Ferrannini i DeFronzo (27) postulują jako główne mechanizmy presyjnego działania insuliny: wzrost nerkowej reabsorbji sodu i retencję wody, podwyższoną aktywność układu współczulnego, zaburzony błonowy transport jonów i przewlekłe działanie troficzne prowadzące do przerostu mięśniówki arterioli, pogrubienia ściany naczyń i wzrostu systemowego oporu obwodowego.

Pierwsze wzmianki na temat indukowanej przez alkoholizm hiperinsulinemii wtórnej do oporności na insulinę pojawiły się w doniesieniu Shelmeta i wsp. w 1988 r. (156). Mayer i wsp. (110) wysunęli w 1992 r. sugestię, że hipotensyjny wpływ małych dawek etanolu może być związany z hipoinsulinemią obserwowaną u osób pijących umiarkowanie. Oporność na insulinę alkohol etylowy może indukować na wiele sposobów; wskutek zmian strukturalnych receptora dla insuliny, przeładowania acetylokoenzymem A i zmniejszenia zużycia glukozy, powtarzających się wielokrotnie nadmiernych wyrzutów insuliny w odpowiedzi na działanie bezpośrednie etanolu na przewód pokarmowy. Udokumentowaną hiperinsulinemię i zmniejszone zużycie glukozy po obciążeniu etanolem w ciągłym wlewie dożylnym przedstawił Boden i wsp. (14).

Nie rozstrzygnięta do końca pozostaje kwestia czy czynnikiem odpowiedzialnym, bądź współodpowiedzialnym, za rozwój nadciśnienia w przebiegu alkoholizmu jest jedynie hiperinsulinemia czy też hiperinsulinemia i oporność na insulinę jako łączny element pewnego bardziej złożonego zespołu zaburzeń metabolicznych (142).

Omawiając problem nadciśnienia tętniczego zależnego od nadużywania alkoholu trzeba zwrócić uwagę na hipotezę wiążącą rozwój nadciśnienia w przebiegu przewlekłego alkoholizmu z procesami odtruwania w okresie ostrego odstawienia (9), a nawet z powtarzającymi się naprzemiennie okresami odstawienia (ze znacznym wzrostem ciśnienia) i nadużycia alkoholu (z następowym spadkiem ciśnienia tętniczego) (113). Hipoteza ta wykazuje dużą zgodność z wynikami badań epidemiologicznych w Lipid Research Clinics Prevalence Study (24) mówiącymi o znacznie wyższym poziomie ciśnienia tętniczego w grupie osób pijących z przerwami w porównaniu ze spożywającymi równoważne ilości alkoholu systematycznie, bez wyraźnych okresów odstawienia. Ciekawym wynikiem omawianych badań było stwierdzenie, że obserwowany poziom ciśnienia tętniczego krwi jest silniej skorelowany z ilością alkoholu wypitego dnia poprzedzającego pomiar niż z przeciętną spożycia tygodniowego.

Saunders i wsp. (152) przedstawili wyniki mówiące o silnej pozytywnej korelacji intensywności objawów towarzyszących ostremu odstawieniu alkoholu etylowego z wartościami ciśnienia i częstością występowania nadciśnienia tętniczego. Odmienne wyniki przedstawił Potter i wsp. (134) wnioskując, że podwyższone ciśnienie tętnicze krwi jest raczej następstwem działania samego etanolu niż efektów obserwowanych w zespole odstawienia. „Hipoteza odstawienia” jest najbardziej zbieżna z ogólną wiedzą o klinice zespołów uzależnień, mianowicie objawy obserwowane w zespole odstawienia są odwrotne do bezpośrednich skutków działania samego środka uzależniającego. W przypadku alkoholu etylowego bezpośrednim skutkiem spożycia jest spadek ciśnienia tętniczego.

Najpowszechniej znanym następstwem przewlekłego oddziaływania alkoholu etylowego na mięsień sercowy jest rozstrzeniowa kardiomiopatia (16,35,39,186).

Częstość występowania tego stanu klinicznego jest jednak znacznie rzadsza (4,186) niż można by oczekiwać biorąc pod uwagę powszechność zjawiska nadużywania etanolu. Większość opracowań dotyczących efektów przewlekłego działania alkoholu etylowego na serce dotyczy zmian czynności skurczowej lewej komory (58,84,95,119,144,185).

W aspekcie indukowanego przez alkohol podwyższonego ciśnienia tętniczego, jak również wpływu samego etanolu na transport elektrolitów przez błonę komórek mięśnia sercowego (64,73,135) interesującym i wymagającym dalszych badań wydaje się być problem zmian czynności rozkurczowej lewej komory jako „pierwszego sygnału” nieprawidłowego jej funkcjonowania oraz przebudowy wywoływanej przez nadciśnienie tętnicze (33,62).

Cel Pracy

1. Ocena wpływu ostrej fazy odstawienia alkoholu etylowego na zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi badanego metodą całodobowej automatycznej nieinwazyjnej rejestracji w zestawieniu z danymi uzyskanymi po miesięcznej abstynencji.
2. Ocena wpływu odstawienia alkoholu etylowego na regulację gospodarki węglowodanowej (w oparciu o reakcję na obciążenie glukozą) oraz na profil lipidowy osocza i wybrane parametry biochemiczne.
3. Prześledzenie zmian czynnościowych i strukturalnych w sercu po odstawieniu alkoholu u osób przewlekle go nadużywających, w oparciu o dane z badań echokardiograficznych.
4. Ocena zmian czynności układu autonomicznego po odstawieniu etanolu, w oparciu o badanie zmienności częstości akcji serca.

Material i Metodyka

Badaniem objęto grupę 62 mężczyzn w wieku od 25 do 45 lat. Zakwalifikowanie do badania wyłącznie mężczyzn podyktowane było kilkoma względami.

Istnieją doniesienia mówiące o wyraźnym wpływie cyklu miesięcznego na całodobowe ciśnienie tętnicze oraz niektóre parametry biochemiczne u kobiet (79). W okresie poprzedzającym menopauzę przyjąć można za Seely`em (154) proste wyjaśnienie hamowania kaskady wiodącej do powstawania i utrwalania się nadciśnienia tętniczego przez comiesięczne wahania objętości płynów wywołane cyklem. Kobiety przejawiają zwiększoną częstość występowania nadciśnienia w okresie pomenopauzalnym (87). Zaobserwowano odmienne zachowanie się profilu dobowego ciśnienia u obu płci (74). Istnieją wyraźne różnice w częstości występowania przerostu lewej komory zależne od płci (34). Alkoholizm ma mniejsze znaczenie jako czynnik wywołujący nadciśnienie (83) jak i wiele innych problemów zdrowotnych u kobiet w znaczeniu epidemiologicznym (55,124).

Przyjęty przedział wiekowy był wynikiem kompromisu między chęcią zakwalifikowania do grupy pacjentów z możliwie długim wywiadem nadużywania alkoholu, a zakwalifikowaniem do niej jak najmłodszych chorych ze względu na znaną obserwację statystyczną, że ciśnienie tętnicze zwłaszcza skurczowe rośnie wraz z wiekiem (78,149,163). Za górną granicę wieku przyjęto 45 lat ze względu na fakt iż najczęściej wg badań epidemiologicznych pierwotne nadciśnienie ujawnia się przed ukończeniem 45. roku życia (128).

Naboru pacjentów do grupy objętej badaniem dokonywano w zespole składającym się z lekarza i psychologa w Oddziale Odwykowym Krakowskiego Szpitala Neuropsychiatrycznego im. J.Babińskiego w Kobierzynie w ścisłej współpracy z zespołem terapeutycznym oddziału, spośród silnie zmotywowanych do leczenia pacjentów z okresem uzależnienia powyżej 5 lat. Żaden z mężczyzn nie miał rozpoznawanej uprzednio cukrzycy ani choroby serca. Pojedyncze osoby podawały w wywiadzie podwyższone ciśnienie tętnicze, żadna jednak nie przyjmowała leczenia

hipotensyjnego. Od wszystkich pacjentów uzyskano zgodę na planowane badania, po uprzednim szczegółowym poinformowaniu zainteresowanych co do ich celu i rodzaju. Dzięki starannie przeprowadzonemu naborowi silnie zmotywowanych do leczenia pacjentów tylko w 12 przypadkach z powodu złamania regulaminu oddziału (przerwanie abstynencji), a zatem także i protokołu badania pacjenci nie zostali poddani badaniom kontrolnym.

Ostatecznej analizie poddano grupę 50 mężczyzn, których średni wiek wynosił $36,3 \pm 5,4$ lat, a wzrost, ciężar ciała i wskaźnik ciężaru ciała podano w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka somatyczna grupy badanej (N=50).

N=50	Średnia	Max	Min	SD
Wiek (lata)	36.3	45	25	5.4
Wzrost (cm)	172.9	185.0	160.0	5.5
*Ciężar ciała (kg)	74.6	92.0	60.0	6.6
*BMI	24.9	29.7	19.6	2.1

BMI (Body Mass Index). BMI = ciężar ciała (kg) / (wzrost (m²))

*Ciężar ciała i BMI obliczony wg (15) w pierwszej obserwacji

[Średni ciężar ciała w pierwszej obserwacji 74.62 kg SD=6.6; w drugiej obserwacji średni ciężar ciała 75.14 kg SD=6.3 (p < 0.05)]

Trzy osoby (6%) w tej grupie podawały w wywiadzie podwyższony poziom ciśnienia tętniczego w pomiarach przygodnych. Obciążenie nadciśnieniem tętniczym u rodziców lub dziadków zgłaszało 36% badanych, a palenie tytoniu w liczbie 20-60 papierosów dziennie w okresie poprzedzającym przyjęcie 88% badanych. W czasie pobytu w Klinice wszystkim pacjentom zalecono powstrzymanie się od palenia tytoniu.

Wybrani do badania chorzy spełniali wszystkie kryteria pozwalające na rozpoznanie uzależnienia od alkoholu etylowego (wg DSM III R) (7,148). Wybitnie nadmierna konsumpcja etanolu wahająca się w okresach tzw."ciągów picia", w przedziale od 500 do 1500 ml, średnio 860 ml alkoholu 40% na dobę, trwała średnio $12,4 \pm 3,3$ lat (Tabela 2).

Tabela 2. Charakterystyka uzależnienia grupy badanej (N=50)

N=50	Średnia	Max	Min	SD
Czas trwania uzależnienia (lata)	12.4	20	8	3.3
Dobowe spożycie w czasie trwania tzw. ciągu alkoholowego (ml .40% etanolu)	864	1500	500	320

Ze względu na stopień degradacji psycho-socjo-ekonomicznej dokonanej przez alkoholizm pacjentów sklasyfikowano według 3 punktowej skali przyznając po jednym punkcie za wykształcenie co najmniej średnie, za posiadanie stałej pracy i za posiadanie rodziny .W wyniku wyżej opisanej procedury 9 pacjentów uzyskało po jednym punkcie, 23 osoby dwa punkty i 18 - trzy punkty. W badanej grupie więcej niż połowa tj. 31 osób nie miało obciążającego wywiadu w kierunku alkoholizmu w rodzinie.

Wszystkie badania wykonywano w czasie trwającego każdorazowo jedną dobę pobytu I Klinice Kardiologii I.K. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego nie przerywając cyklu leczenia zamkniętego w Oddziale Odwykowym Szpitala Neuropsychiatrycznego w Kobierzynie skąd przyjmowano i gdzie bezpośrednio przekazywano chorych. Badania wykonywano w okresie bezpośrednio po odstawieniu alkoholu tj. pomiędzy 2 a 7 dniem a powtarzano je w okresie po pełnej dobrowolnej 4-tygodniowej abstynencji, gwarantowanej zasadami funkcjonowania obowiązującymi w grupach terapeutycznych oddziału odwykowego. Zasady te obejmowały między innymi: motywację do leczenia, wsparcie i kontrolę grupy, a także okresowe, losowe kontrolne badania z użyciem alkotestu.

Protokół badań obejmował:

-pomiar ciśnienia tętniczego krwi z użyciem sfigmomanometru rtęciowego. W ciągu 2 kolejnych dni wykonywano 3 pomiary w warunkach standardowych tj. w pozycji

siedzącej, po 10 minutowym odpoczynku, w temperaturze pokojowej o stałej porze dnia tzn. między godziną 8.00 a 11.00. W przypadku stwierdzonej różnicy ciśnień między lewym i prawym ramieniem uwzględniano w obliczeniach pomiar o wyższej wartości. Za wartość ciśnienia rozkurczowego przyjmowano V fazę tonów Korotkowa. Analizie statystycznej poddano średnią z trzech pomiarów.

- 24 godzinna nieinwazyjna automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego krwi (24-godz. ABPM) wykonywana rejestratorem oscylometrycznym Space Labs 90207. Instalacji aparatury pomiarowej dokonywano w stałych godzinach między 10.00 a 12.00, poprzedzając ją pomiarem sfigmomanometrycznym uznawano, że mankiet jest właściwie założony, jeżeli różnica między pomiarem automatycznym i wykonywanym sfigmomanometrem rtęciowym nie różniły się o więcej jak 5 mmHg. Mankiet urządzenia zakładano zwykle na ramię lewe, wyjąwszy osoby leworęczne.

Pacjenta indywidualnie informowano o zasadzie działania aparatu i o konieczności ograniczenia ruchów ramienia w czasie dokonywania pomiaru. Odczyty wartości ciśnienia na rejestratorze poza pierwszymi trzema pomiarami nie były znane pacjentowi.

Pacjent w czasie doby monitorowania prowadził dziennik czynności. Pomiary automatyczne wykonywane były w odstępach 30 minutowych. Eliminacji poddano wyniki sygnalizowane automatycznie jako błędne oraz te, dla których różnica skurczowo rozkurczowa była mniejsza od 20mmHg, wartość średniego ciśnienia tętniczego różniła się o ponad 25% od pomiaru poprzedniego i następnego lub częstość akcji serca przekraczała 160/min.

Analizie poddano:

- średnie wartości ciśnienia skurczowego z całej doby (CTsk.24),
- średnie wartości ciśnienia rozkurczowego z całej doby (CTrk.24),
- średnie wartości ciśnienia skurczowego z godzin aktywności dziennej (CTsk.dz), które obejmowały przedział od godz 6.00 do 22.00,
- średnie wartości ciśnienia rozkurczowego z godzin aktywności dziennej (CTrk.dz.) w przedziale czasowym j.w.

- średnie wartości ciśnienia skurczowego z godzin nocnych w przedziale od godziny 22.00 do 6.00 (CTsk.n.),
- średnie wartości ciśnienia rozkurczowego z godzin nocnych (CTrk.n.) w przedziale czasowym j. w.

Zmienność ciśnienia oceniano na podstawie odchyień standardowych od odpowiednich średnich z pomiarów (77,125,126) przyjmując następujące oznaczenia:

- dobową zmienność ciśnienia skurczowego (SDsk.24)
- dobową zmienność ciśnienia rozkurczowego (SDrk.24)
- dzienną zmienność ciśnienia skurczowego (SDsk.dz)
- dzienną zmienność ciśnienia rozkurczowego (SDrk.dz)
- nocną zmienność ciśnienia skurczowego (SDsk.n)
- nocną zmienność ciśnienia rozkurczowego (SDrk.n)

Porównywano również wartości ładunków ciśnienia tętniczego (blood pressure load) skurczowego (LOADsk.) i rozkurczowego (LOADrk.) definiowane jako odsetek pomiarów powyżej 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i 90mmHg dla ciśnienia rozkurczowego dla całej doby (130,190). Analizowano również zdefiniowane za White i wsp. (181,183) wielkości ładunku ciśnienia w godzinach aktywności dziennej, skurczowego (powyżej 140mmHg) DzLOADsk, i rozkurczowego (powyżej 90mmHg) DzLOADrk.

Dla godzin nocnych ładunek definiowany był jako odsetek pomiarów powyżej 120mmHg dla ciśnienia skurczowego (NLOADsk) i powyżej 80mmHg dla ciśnienia rozkurczowego (NLOADrk).

W badaniu zmian profilu dobowego ciśnienia za najważniejszy parametr przyjęto odsetkową wielkość nocnej obniżki ciśnienia skurczowego (% obn.sk.) i rozkurczowego (% obn.rk) w stosunku do godzin aktywności..

W interpretacji uzyskanych wyników jak i w metodyce samej automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego postępowano zgodnie ze stanowiskiem proponowanym przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (63) .

Całodobowe dwukanałowe monitorowanie EKG wykonano aparatem Premier 4 Holter Monitoring System firmy DRG. Oceniano: średnią (HR śr.), maksymalną (HR max.) i minimalną (HR min.) częstość akcji serca w ciągu doby oraz parametry tzw. analizy niespektralnej opisujące zmienność częstości akcji serca (HRV). Automatycznie wyeliminowano z analizy pozazatokowe zespoły QRS i skrajne wartości odstępów RR wg założeń proponowanych przez Kleigera (91). Badano zmienne w aspekcie wykazania przewagi lub dysfunkcji komponenty sympatycznej lub parasympatycznej układu wegetatywnego. Analizowano następujące parametry zdefiniowane w sposób cytowany za Biggerem i wsp.(12):

- SDNN- odchylenie standardowe od średniej wszystkich prawidłowych odstępów RR w 24 godzinnej rejestracji EKG
- SDANN-Index- odchylenie standardowe od średniej prawidłowych odstępów RR dla wszystkich 5 minutowych odcinków 24 godzinnej rejestracji EKG.
- SDNN-Index- średnia z odchyżeń standardowych od prawidłowych odstępów RR dla wszystkich 5 minutowych odcinków rejestracji 24 godzinnej.
- rMSSD- pierwiastek kwadratowy średniej sumy kwadratów różnic między sąsiednimi prawidłowymi RR w 24 godzinnym zapisie EKG.
- pNN50- odsetek różnic wszystkich prawidłowych odstępów RR przekraczających 50 ms.

Doustny test obciążenia glukozą wykonywany był zgodnie z zaleceniami National Diabetes Data Group z 1979 r. (20). Stężenia glukozy w surowicy krwi żyłnej pobranej na czczo oraz w 30, 60 i 120 minucie testu oznaczano metodą enzymatyczną GOD-PAP stosując test firmy Cormay i analizator Expres 550 Ciba-Corning.(172).

Sumę glikemii w przebiegu testu wyliczono jako pole pod linią łamaną stężeń glukozy w przebiegu testu sumując pola trapezów. Wartość parametru nazywanego dalej SUMgluk określa ostatecznie równanie:

$$\text{SUMgluk} = 15 \text{ gluk}_0 + 30 \text{ gluk}_{30} + 45 \text{ gluk}_{60} + 30 \text{ gluk}_{120},$$

gdzie gluk0- gluk120 oznaczają wartości glikemii odpowiednio wyjściowo oraz w 0,30, 60 i 120 minucie testu. W oparciu o ten sam wzór wyliczono sumę insuliny wydzielonej w przebiegu testu oznaczając ją w próbkach krwi pobieranych jednocześnie celem oznaczenia glikemii:

$SUMins = 15 ins_0 + 30 ins_{30} + 45 ins_{60} + 30 ins_{120}$. Stężenia insuliny oznaczano w surowicy krwi metodą radioimmunologiczną (RIA-kit ORiPI Świerk przy wykorzystaniu licznika scyntylicyjnego firmy LKB (187).

Ze względu na lognormalny rozkład wyliczonych w powyższy sposób sum glikemii i insulinemii (Ryc. 5-8), zmienne te zlogarytmowano i porównywano dalej testem t-Studenta dla par powiązanych jako $\ln SUM_{gluk}$ i $\ln SUM_{ins}$. Lognormalne rozkłady stężeń insuliny i glukozy na czczo (Ryc. 1-4) spowodowały również konieczność ich zlogarytmowania i dalszego porównywania zmiennych będących logarytmami: $\ln.ins.0$ i $\ln.gluk.0$.

Stosunek stężenia glukozy do insuliny (gluk/ins) miał w obu obserwacjach rozkłady normalne, stąd do analizy tej zmiennej zastosowano test t-Studenta bez wcześniejszej operacji matematycznej obliczania logarytmu normalnego.

Opisane parametry przyjęto za Goldsztajnem (59,60) jako najbardziej miarodajne dla badania odpowiedzi wewnątrzwydzielniczej na bodziec hiperglikemiczny w doustnym teście obciążenia glukozą. Wszystkie badane wskaźniki są powszechnie akceptowanymi parametrami oceny biochemicznej i diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej (27,151).

Badania biochemiczne wykonywane u pacjentów obejmowały oznaczenia kwasu moczowego, kreatyniny i mocznika metodami kolorymetrycznymi z użyciem wieloczynnościowego analizatora automatycznego SMA 12/60 firmy Technicon Instruments Corporation Tarrytown N.Y. Kreatyninę oznaczano wg metody opracowanej przez Chassona i wsp. (19), mocznik wg Marsh i wsp. (108), kwas moczowy wg Mussera i Ortigozy (118). Gamma-glutamylotranspeptydazę oznaczano metodą kolorymetryczną przy użyciu analizatora biochemicznego Express Plus firmy

Ciba Corning z użyciem odczynnika firmy Dialab metodą opisaną przez Wahlefelda i Bergmayera (178).

Wykonano również podstawowe oznaczenie lipidów surowicy, stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, HDL i TG oznaczano przy użyciu analizatora biochemicznego Technicon RA-1000. Cholesterol całkowity i frakcję HDL oznaczono metodą oksydazową CHOD-PAP (80,159) przy użyciu zestawu Monotest firmy Boehringer Mannheim, cholesterol HDL oznaczano po uprzednim wytrąceniu frakcji LDL i VLDL mieszaniną heparyny i chlorku manganu. TG oznaczano metodą oksydazową GPO-PAP (177) przy użyciu zestawu Peridochrom firmy Boehringer Mannheim. Cholesterol LDL wyliczono z wzoru Friedewalda (52):

Cholesterol LDL = Cholesterol całkowity - cholesterol HDL - TG/2.19.

Badanie echokardiograficzne oceniane przez dwóch niezależnych obserwatorów wykonywano w warunkach podstawowych po 10 minutowym odpoczynku w temperaturze pokojowej między godziną 15.00 a 17.00-tą przy użyciu aparatu Hewlett Packard model 77020AC. Dla zoptymalizowania uzyskiwanych projekcji przed rozpoczęciem drugiej rejestracji oglądano każdorazowo poprzedni zapis badania z kasyety magnetowidowej. W badaniu M-mode i 2-D wykonywanym wg zaleceń American Society of Echocardiography (ASE) (150), porównywano objętość końcowo-rozkurczową (LVEDV) i wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej (LVEDV-I), objętość wyrzutową (SV), wskaźnik sercowy (CI) oraz frakcję wyrzutową (EF) wyliczoną ze wzoru Teichholtza, frakcję skracania (FS), a także masę lewej komory wg wzoru zaproponowanego przez Devereaux (30):

$$LVM = 0.8 (1.04 ((IVS+LVDD+PWT)^3 - LVDD^3)) + 0.6 \text{ g.}$$

Porównano również względne grubości ścian lewej komory RWT wyliczone ze wzoru: $RWT = 2(PWT)/LVDD$ przyjętego za Reichek i Devereux (146).

W badaniu echokardiograficznym dopplerowskim oceniano przy użyciu fali pulsacyjnej i ciągłej napływ mitralny przy takiej lokalizacji bramki, która pozwalała uzyskać największą prędkość przepływu w fazie szybkiego napełniania w PW. Do identyfikacji punktów niezbędnych dla wyliczenia czasu rozkurczu izowolumetrycznego

(IVRT) wykonywano jednoczasowy zapis fonokardiograficzny. Porównywano następujące parametry napływu mitralnego jako średnią z 5 ewolucji: maksymalną prędkość fali szybkiego napełniania (E max), maksymalną prędkość fali przedsionkowej (A max) oraz ich stosunek (E/A), czas akceleracji fali szybkiego napełniania (AT) i tempo akceleracji (ATdt) oraz czas deceleracji (DT) fali szybkiego napełniania. Parametry te są uznanymi wyznacznikami zmian w czynności rozkurczowej lewej komory (44,53,161,162).

Jedynie w 3 przypadkach nie uzyskano zadowalających pod względem technicznym rejestracji, których to badań nie uwzględniano w przeprowadzonej analizie. Stosunkowo niska ilość niepowodzeń mimo przyjętych kryteriów odrzucania złych lub wątpliwych pomiarów wynikała z włączenia do badania ludzi młodych, bez współistniejących chorób utrudniających wykonanie badania, przede wszystkim rozedmy płuc, a także nieotyłych (średni BMI=24.9 kg/m²).

Metody statystyczne

Dla zbadania istotności różnic wszystkich zmiennych o rozkładach normalnych w grupie pacjentów w ostrym okresie odstawienia i po 4 tygodniowej abstynencji zastosowano test t-Studenta dla par powiązanych. Normalność rozkładów badano testem Kołmogorowa-Smirnova. Dla zmiennych, których rozkład nie był normalny (AspAT, ALAT, GGTP) do zbadania istotności różnic użyto testu Wilcoxona. Zależności korelacyjne pomiędzy zmiennymi w grupach mierzono przy użyciu współczynnika korelacji Pearsona.

Za poziom istotności α przyjęto $\alpha = 0.05$.

Wyniki

1. Zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi

Wyniki pomiarów sfigmomanometrycznych

Wartości średnie dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z trzech pomiarów nie różniły się istotnie statystycznie między obserwacją bezpośrednio po odstawieniu alkoholu CTKśrednie= 126.0 / 83.5 mmHg , SD=11.5 / 7.7 mmHg i po 4 tygodniowej abstinencji CTKśrednie= 123.7 / 81.3 mmHg , SD=11.0 / 7.5mmHg.

Wyniki pomiarów z 24 godzinnej automatycznej nieinwazyjnej rejestracji ciśnienia tętniczego przedstawiono w Tabeli 3. Liczba pomiarów poprawnych przypadających na jedno monitorowanie wynosiła średnio 47, SD=5.1. Odsetek pomiarów błędnych lub nieskutecznych wynosił w pierwszej obserwacji 11.6%, a w drugiej obserwacji 10.5%.

Wyniki pomiarów z 24-godzinnej automatycznej nieinwazyjnej rejestracji ciśnienia tętniczego

Tabela 3

Grupa N = 50 osób	2-7 dzień		po 4 tygodniach		p<
	Średnia	SD	Średnia	SD	
CTsk.24 (mmHg)	121.6	7.7	115.8	8.7	0.001
CTrk.24 (mmHg)	74.5	6.3	72.0	7.9	0.001
CTsk.dz (mmHg)	125.4	8.1	119.8	9.4	0.001
CTrk.dz (mmHg)	79.2	6.3	75.2	8.2	0.001
CTsk. n (mmHg)	114.0	8.8	107.9	8.5	0.001
CTrk. n (mmHg)	69.7	7.9	65.7	8.0	0.001
LOADsk. (%)	7.32	11.0	4.86	10.1	0.05
LOADrk. (%)	9.02	12.7	6.96	12.9	NS
DzLOADsk. (%)	13.03	6.43	8.45	5.56	0.001
DzLOADrk. (%)	15.74	8.21	9.80	6.47	0.001
NLOADsk. (%)	32.94	10.21	16.53	7.25	0.001
NLOADrk. (%)	18.82	7.74	10.94	6.28	0.001
% obn.sk. (%)	9.8	3.8	11.9	6.7	0.05
% obn.rk. (%)	9.0	5.2	11.9	6.7	0.001
SDsk.24 (mmHg)	11.2	2.2	11.5	2.3	NS
SDrk.24 (mmHg)	12.0	2.0	9.9	1.7	0.05
SDsk.dz. (mmHg)	10.0	2.0	10.3	2.6	NS
SDrk.dz. (mmHg)	9.1	1.9	8.8	2.1	NS
SDsk.n. (mmHg)	8.7	2.4	12.6	2.4	0.001
SDrk.n. (mmHg)	7.8	2.4	8.4	2.4	NS

Obserwowano istotne ($p < 0.001$) obniżenie się średnich wartości ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego jak i rozkurczowego tak dla całej doby z 121/74mmHg do 115/72mmHg, jak i dla wyróżnionych okresów obserwacji tj. dnia (z CTsk./rk.dz.= 125/79mmHg, SD=8.1/6.3 do CTsk./rk.dz.= 119/75mmHg, SD=9.4/8.2) i nocy (z CTsk./rk.n.=114/69mmHg, SD=8.8/7.9 do CTsk./rk.n.= 107/65mmHg, SD=8.5/8.0). Istotnie statystycznie różnice dotyczyły również dobowego ładunku ciśnienia skurczowego, który był wyższy bezpośrednio po zaprzestaniu picia alkoholu w stosunku do okresu po 4 tygodniowej abstinencji (LOADsk.=7.3%, SD=11.0 versus LOADsk.= 4.8%, SD=10,1) ($p<0.05$). Różnica dla ładunku ciśnienia rozkurczowego (LOADrk.= 9.0%, SD=12.7 versus LOADrk.= 6.9% , SD=12.9) była nieznamienna. Wyliczone wartości ładunku ciśnienia dla godzin aktywności dziennej (pomiarzy wyższe od 140/90mmHg) także były istotnie większe w pierwszej niż w drugiej obserwacji. Dla ciśnienia skurczowego w ostrym okresie odstawienia średni ładunek ciśnienia wynosił DzLOADsk=13.03%, SD=6,43, po 4 tygodniach obniżył się do DzLOADsk=8.45%, SD=5.56 ($p<0.001$). Dla ciśnienia rozkurczowego w pierwszej obserwacji średnia wielkość ładunku wynosiła DzLOADrk=15,74%, SD=8.21 i obniżyła się w drugiej obserwacji do DzLOADrk=9.80%, SD= 6.47 ($p<0.001$). W godzinach nocnych wielkość ładunku (odsetek pomiarów powyżej 120/80mmHg) także uległa istotnemu zmniejszeniu po 4 tygodniach abstinencji w stosunku do okresu ostrego odstawienia. Średni ładunek ciśnienia skurczowego wynosił w pierwszej obserwacji NLOADsk=32.94%, SD=10.2 w drugiej obserwacji NLOADsk=16.35%, SD=7,85 ($p<0.0001$). Istotnemu zmniejszeniu uległa również średnia wartość ładunku ciśnienia rozkurczowego w godzinach nocnych z NLOADrk=18.82%, SD=7.74 w ostrej fazie odstawienia do NLOADrk=10.94%, SD=6.28 ($p<0.001$) w drugiej obserwacji.

Wielkość spadku nocnego ciśnienia była niższa w okresie bezpośrednio po odstawieniu w stosunku do okresu po czterotygodniowej abstinencji tak dla ciśnienia skurczowego (%obn.sk.=9.0%, SD=5.2 vs %obn.sk.= 11.9%, SD=6,7) jak i dla ciśnienia rozkurczowego (%obn.rk.=9.8%, SD=3.8 vs %obn.rk.= 11.9%, SD=6.7).

Badanie różnic zmienności ciśnienia tętniczego krwi ocenianej w oparciu o odchylenia standardowe od średniej dało następujące wyniki:

istotne statystycznie różnice dotyczyły dobowej zmienności ciśnienia rozkurczowego, która była znamienne większa w okresie bezpośrednio po odstawieniu alkoholu $SD_{rk.24} = 12.0$ mmHg, $SD = 2.0$ w stosunku do zmienności podczas kontrolnej obserwacji po 4 tygodniach $SD_{rk.24} = 9.9$ mmHg, $SD = 1.7$ ($p < 0.0001$).

Po 4 tygodniowej abstynencji w godzinach nocnych obserwowano większą zmienność ciśnienia skurczowego $SD_{sk.n.} = 12.6$ mmHg, $SD = 2.4$ niż w obserwacji początkowej $SD_{sk.n.} = 8.7$ mmHg, $SD = 2.4$ ($p < 0.0001$).

Przy przyjęciu norm dla wartości prawidłowych ciśnienia tętniczego krwi w 24-h ABPM opracowanych przez Staessena i wsp. (165) w czasie pierwszej obserwacji 8 osób wykazywało wartości wyższe od przyjętych za prawidłowe, po 4 tygodniach abstynencji ich liczba zmalała do 6 osób. Różnica ta nie jest istotna statystycznie .

2. Wyniki uzyskane w standardowym teście doustnego obciążenia glukozą

Tabela 4

Grupa N=47 osób	2-7 dzień		po 4 tygodniach		p<
	Średnia	SD	Średnia	SD	
ln.ins.0	2.602	0.718	2.457	0.611	NS
ln.gluk.0	2.593	0.729	2.463	0.620	NS
lnSUMgluk	6.457	0.202	6.493	0.228	NS
lnSUMins	8.957	0.474	8.558	0.651	0.001
gluk/ins	0.395	0.292	0.406	0.231	NS

insulina- w mU/ml
 glukoza- w mmol/l
 lnSUMgluk- w mmol/l/min
 ln.SUMins - w mU/l/min

Na podstawie dwukrotnie przeprowadzonego standardowego testu doustnego obciążenia glukozą rozpoznano cukrzycę insulinoniezależną u 3 chorych. Ich wyniki zostały wyłączone. Analizie poddano wyniki 47 chorych, u których wykluczono cukrzycę i nietolerancję glukozy.

Uzyskane w teście wyniki glikemii i insulinemii miały rozkłady lognormalne (Ryc.1-8) podobnie jak wyliczone parametry sumy wydzielonej w teście insuliny (SUMins) i sumy glikemii (SUMgluk). Porównanie tych wartości po zlogarytmowaniu dało następujące wyniki.

W porównywanych okresach obserwacji grupa nie wykazywała różnic w glikemii (ln.gluk.0) i insulinemii (ln.ins.0) na czczo (tab.6).

Po 4 tygodniach abstynencji istotnie mniejsza była ilość insuliny wydzielonej w czasie trwania testu $\log\text{SUMins}=8.558 \ln(\text{mU/ml/min})$ $\text{SD}=0.651$ w stosunku do obserwacji w okresie do 7 dni od odstawienia $\log\text{SUMins}=8,957 \ln(\text{mU/ml/min})$ $\text{SD}=0.474$ $p<0.0001$, przy braku podobnej prawidłowości dla sum glikemii w teście, które nie różniły się.

3. Wyniki przeprowadzonych badań biochemicznych

Tabela 5

Grupa N=46 osób	2-7 dzień		po 4 tygodniach		p<
	Średnia	SD	Średnia	SD	
mocznik (mmol/l)	3.8	0.81	4.1	0.73	NS.
kreatynina (umol/l)	90.8	10.0	93.5	12.7	NS.
kwas moczowy (umol/l)	376.4	146.1	347.5	52.2	NS.
AspAT (U/l)	18.9	12.2	10.9	5.5	0.001
AIAT (U/l)	28.1	21.8	20.2	32.5	0.01
GGTP (U/l)	64.7	57.0	40.8	43.8	0.001
Cholesterol całkowity (mmol/l)	5.47	1.03	5.98	0.97	0.01
LDL (mmol/l)	3.17	0.97	3.96	0.97	0.001
HDL (mmol/l)	1.62	0.53	1.18	0.24	0.001
TG (mmol/l)	1.61	0.71	1.91	0.80	0.05

Kompletne badania biochemiczne wykonano dwukrotnie u 46 osób.

Istotne statystycznie różnice dotyczyły :

osoczowego poziomu cholesterolu całkowitego, którego wartość średnia w grupie wynosiła w okresie bezpośrednio po odstawieniu alkoholu 5.47 mmol/l, SD= 1.03 i uległa podwyższeniu po 4 tygodniach abstynencji do 5.98 mmol/l , SD=0.97 (p<0.01).

Podobny wzrost stężeń dotyczył frakcji LDL: wyjściowo wartość LDL=3.1 mmol/l SD=0.97 do LDL=3.96 mmol/l, SD=0.97 (p<0.001) oraz trójglicerydów TG; wyjściowo TG=1.61 mmol/l, SD=0.71, po 4 tygodniach abstynencji TG=1.91 mmol/l, SD=0.80 (p<0.05).

Fracja HDL zachowywała się odwrotnie do pozostałych tzn. jej poziom osoczowy z wyjściowego HDL=1.62 mmol/l , SD=0.53 obniżył się istotnie do HDL=1.18, SD=0.24 w drugiej obserwacji ($p < 0.001$).

Istotne statystycznie różnice dotyczyły także osoczowych poziomów enzymów AspAT, AlAT i GGTP. Po 4 tygodniach zaobserwowano spadek średniego stężenia aminotransferazy asparaginianowej, alaninowej i gamma-glutamylotranspeptydazy.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między wyjściowym a kontrolnym wynikiem dla średnich stężeń w osoczu mocznika, kwasu moczowego i kreatyniny.

4. Zmienność częstości akcji serca w oparciu o 24-godzinne monitorowanie EKG

Tabela 6

Grupa N=46 osób	2-7 dzień		po 4 tygodniach		p<
	średnia	SD	średnia	SD	
HRśr. QRS/min	80.0	8.1	77.0	9.2	0.05
HRmax. QRS/min	141.0	17.7	132.0	18.0	0.01
HRmin. QRS/min	50.0	7.2	49.0	7.6	NS
SDNN	129.8	36.4	126.2	34.0	NS
SDANN-index	117.4	40.2	117.5	32.0	NS
SDNN-index	53.4	14.1	53.4	15.0	NS
rMSSD	32.1	13.0	34.2	13.5	NS
pNN 50	10.5	8.5	13.1	10.4	NS

Analizowano wyniki 46 chorych, u których uzyskano nie budzące zastrzeżeń pod względem technicznym zapisy.

Istotnie statystycznie różnice między porównywanymi okresami obserwacji dla grupy dotyczyły: średniej częstości akcji serca z 24 godzin monitorowania EKG, która była wyższa w pierwszej obserwacji: HRśr.=80.5/min, SD=8.1: niż drugiej obserwacji: HRśr.=77.3/min, SD=9.2 (p<0,05).

Różnica ta była jeszcze bardziej istotna dla maksymalnej częstości akcji serca, której wartość średnia także była wyższa w okresie bezpośrednio po odstawieniu alkoholu: HRmax.=141.4/min, SD=17.7 niż w drugiej obserwacji: HRmax.=132.3/min, SD=18.0 p<0.001.

Natomiast nie zaobserwowano różnic w zakresie minimalnej częstości akcji serca ani wpływu zaprzestania picia alkoholu i następowej abstynencji na żaden z parametrów HRV.

5. Wyniki badań echokardiograficznych

Analizie statystycznej poddano wyniki badań 47 pacjentów, u których dwukrotnie uzyskano poprawną technicznie jakość rejestracji jedno i dwuwymiarowej oraz przepływu mitralnego z użyciem fali pulsacyjnej.

a. Badanie echokardiograficzne jedno i dwuwymiarowe

Tabela 7

Grupa N=47 osób	2-7 dzień		po 4 tygodniach		p<
	Średnia	SD	Średnia	SD	
LVDD (mm)	48.1	3.9	47.6	3.9	0.05
LVDS (mm)	28.4	2.9	28.5	2.6	NS
LVEDV (cm ³)	111.2	20.8	94.2	18.0	0.01
LVEDV-I cm ³ /m ²	59.1	10.9	50.6	10.4	0.01
EF (%)	71.0	5.1	70.2	4.8	0.05
FS (%)	40.8	4.3	40.0	3.9	0.01
SV (cm ³)	79.2	16.5	76.8	15.5	0.05
CI (l/min/m ²)	3.38	0.86	3.09	0.69	0.001
HRecho.(cykli/min)	80	10.6	75	6.1	0.001
LVM (g)	209.1	52.6	202.5	38.5	0.05
LVMi (g/m ²)	111.4	23.06	108.1	20.69	0.05
RWT	0.440	0.044	0.442	0.045	NS

Istotnie statystycznie różnice dotyczyły :

Wymiaru rozkurczowego lewej komory LVDD, który był większy w okresie bezpośrednio po zaprzestaniu picia LVDD=48.1 mm, SD=3.9 w stosunku do drugiej obserwacji LVDD =47.6 mm, SD=3.9 (p<0.05). W całej grupie nie stwierdzono

przypadku powiększenia lewej komory tzn. LVDD powyżej 56 mm. Średnia objętość końcoworozkurczowa LVEDV i jej indeks LVEDV-I, także były znacząco wyższe w ostrej fazie odstawienia LVEDV= 111.2cm³, SD=20.8, LVEDV-I =59cm³/m², SD=10.9 niż po 4 tygodniach abstynencji kiedy to wynosiły odpowiednio:

LVEDV=94.6 cm³ SD=18.0, LVEDV-I=50.6 cm³/m² pow. ciała (p<0.001).

Znacząco wyższy był również wyjściowo wskaźnik sercowy CI=3.38 l/min/m², SD=0.86 w stosunku do drugiej obserwacji CI=3.09 l/min/m² (p<0.0001). Częściowo przyczyniła się do tego wyższa znacząco średnia częstość akcji serca w pierwszym badaniu HR = 80/min, SD=10.6 w stosunku do drugiego HR =75/min, SD=6.1 (p<0.0001).

W czasie pierwszego badania 13 pacjentów miało wartość CI powyżej 3.9 l/min/m², w drugiej obserwacji liczba ta zmalała do 4. Występująca tu różnica jest znacząco statystycznie istotna w teście chi² z poprawką Mc Namary dla obserwacji zależnych (p<0.05). Wartość CI przekraczająca 3.9 l/min/m² jest uznawana za diagnostyczną dla rozpoznania hyperdynamiki krążenia (50).

W czasie pierwszego badania wyższa była również objętość wyrzutowa (SV=79.2cm³, SD=16.5 vs SV = 76.8 cm³, SD=15,5) oraz wskaźniki kurczliwości lewej komory w postaci frakcji wyrzutowej (EF) i frakcji skracania (FS) (EF=71.06%, SD=5.1 vs EF=70.23%, SD=4.8 p<0,05 oraz FS=40.8%, SD=4.3 vs FS=40.06%, SD=3.9 p<0.01).

Wyliczona ze wzoru Devereux (30) po uwzględnieniu poprawki zalecanej przez Amerykańskie Towarzystwo Echokardiografii średnia masa lewej komory była większa w czasie pierwszej obserwacji kiedy to wynosiła LVM =209.1g, SD=52.6 niż po 4 tygodniach abstynencji: LVM =202.5 g, SD=38.5 (p<0,05). Na tym samym poziomie istotności pozostaje wyliczona różnica wskaźnika masy lewej komory (LVMI).

b. Doppler PW. Badanie czynności rozkurczowej lewej komory w oparciu o przepływ przez zastawkę mitralną

Tabela 8

Grupa N=50 osób	2-7 dzień		po 4 tygodniach		p<
	Średnia	SD	Średnia	SD	
IVRT (ms)	74.3	11.2	74.5	9.4	NS
E max.(cm/s)	94.6	14.0	93.4	12.1	NS
AT (ms)	130.3	12.1	130.4	11.2	NS
ATdt (cm/s ²)	7.2	1.1	7.2	0.9	NS
DT (ms)	230.5	19.1	243.3	19.3	0.001
A max (cm/s)	48.7	6.6	46.1	7.8	0.001
E/A	1.98	0.43	2.08	0.50	0.01

Średnie wartości wymienionych poniżej parametrów różniły się istotnie :

- czasu zwolnienia fali szybkiego napełniania DT; w pierwszej obserwacji DT=230.5 ms, SD=19.1 , w drugiej obserwacji DT=243.3 ms, SD=19.3 (p<0.0001).
- szybkości maksymalnej fali przedsionkowej A. W ostrej fazie odstawienia A= 48.7cm/s, SD = 6.6, po 4 tygodniach abstynencji A = 46.0cm/s, SD = 7.8 (p<0.0001)
- stosunku szybkości maksymalnej fali szybkiego napełniania do szybkości maksymalnej fali przedsionkowej E/A. Wyjściowo E/A=1.98, SD=0.43, a w drugiej obserwacji E/A=2.08, SD=0.50 (p<0,01). Uzyskane wyniki świadczą o wydłużeniu czasu deceleracji, zmniejszeniu się amplitudy fali przedsionkowej i wzroście stosunku E/A po 4 tygodniach abstynencji.

W pierwszym i drugim badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w średnim czasie trwania rozkurczu izowolumetrycznego IVRT ocenianego jako czas od wystąpienia składowej aortalnej II tonu (z zapisu fonokardiograficznego) a początkiem fali szybkiego napełniania lewej komory. Nie różniły się również średnie maksymalnych szybkości fali szybkiego napełniania Emax, oraz średnie wartości czasu przyspieszenia fali szybkiego napełniania AT i tempa akceleracji fali szybkiego napełniania ATdt. między pierwszą i drugą obserwacją.

6. Korelacje zmiennych

Zbadanie korelacji zmiennych wykazujących różnice istotne statystycznie wewnątrz pierwszej i drugiej obserwacji wykazało różnice między obserwacjami.

W pierwszej obserwacji nie znajdujemy istotnej korelacji pomiędzy średnią wartością ciśnienia skurczowego z całej doby (CTsk.24), a zmiennością ciśnienia skurczowego w godzinach nocnych (SDsk.n.). Korelacja ta występuje w badaniu po 4 tygodniach abstynencji. Wartość współczynnika korelacji (r) wynosi $r = 0.44$. (Ryc.9) Dzielne ciśnienie skurczowe (CTsk.dz) w drugiej obserwacji koreluje dodatnio ze zmiennością nocną ciśnienia skurczowego (SDsk.n.) $r=0.47$ (Ryc.10). Brak jest tej korelacji w obserwacji bezpośrednio po zaprzestaniu picia alkoholu.

Dzielne ciśnienie rozkurczowe w drugiej obserwacji koreluje dodatnio z całodobową zmiennością ciśnienia rozkurczowego ($r = 0.34$) (Ryc.11). Brak tej korelacji w obserwacji bezpośrednio po odstawieniu alkoholu.

Nocne ciśnienie skurczowe w drugiej obserwacji koreluje dodatnio z nocną zmiennością ciśnienia skurczowego. Brak tej korelacji w obserwacji pierwszej.

Podsumowując w przeciwieństwie do pierwszej obserwacji średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego nocnego, całodobowego i dziennego korelują ze zmiennością ciśnienia tętniczego podczas drugiego badania wykonywanego po miesiącu od zaprzestania picia alkoholu.

Drugą obserwację znamienne różni od pierwszej także obecność dodatnich korelacji obniżki nocnej ciśnienia skurczowego ze średnią częstością akcji serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG $r = 0.35$ (Ryc.12) oraz dodatnia korelacja obniżki nocnej ciśnienia rozkurczowego ze średnią ($r = 0.35$), (Ryc 13.) i maksymalną ($r = 0.35$) częstością akcji serca (Ryc.14).

Logarytm sumy wydzielonej insuliny w obserwacji pierwszej koreluje dodatnio z częstością akcji serca w badaniu echokardiograficznym ($r = 0.48$), (Ryc.15.) i wskaźnikiem sercowym ($r = 0.39$), (Ryc.16). Brak jest tej korelacji w obserwacji po 4 tygodniach abstynencji. Szczegółowe wyniki pozostałych korelacji przedstawiono w Tabeli 9 i 10.

Tabela 10 (cd.)

STAF.	Korelacje zmiennych w drugiej obserwacji Zaznaczone korelacje sa istotne przy p<0.05 N=40											
	Zmienne	LVEDV index	CI	HRecho	SV	EF	FS	LVM	LVMI	DT	Amax.	E/A
CTsk24												
CTrk24										.34		
CTskdz										.33		
CTrkdz										.33		
CTsk.n										.32		
CTrk.n										.32		
SDrk.24												
SDsk.n												
LOADsk												
%obn.sk												
%obn.rk												
lnSUMlins												
Hrstr.												
Hrmax												
LVDD	.94	.82		.92			.83	.77			.36	
LEdV	.97	.81		.93			.88	.77			-.36	
LEdV-I		.74		.90			.80	.70			-.33	
CI	.74		.46	.89		.50	.67	.68			.49	
HRecho.						.54	.67	.68			.49	
SV	.90					.52	.74	.69			.42	
EF						.56						
FS						.98						
LVM	.80							.96			.36	
LVMI	.70							.96			.34	
DT											.32	
Amax. E/A	-.33	.49		.42			.36	.34		.32	-.71	-.71

Dyskusja i omówienie wyników badań

Ciśnienie tętnicze krwi

W oparciu o tradycyjne pomiary sfigmomanometryczne nie stwierdzono ani w pierwszej ani w drugiej obserwacji u żadnego z pacjentów wartości ciśnienia tętniczego pozwalających na rozpoznanie nadciśnienia tętniczego zarówno wg kryteriów WHO (184) jak i kryteriów Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (47).

Natomiast przy zastosowaniu metody automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM) prawie 16% badanych w pierwszej obserwacji miało ciśnienie wyższe od prawidłowego (wg norm przyjętych za Staessenem (165)), a średnie ciśnienie dla całej grupy było wyższe od średnich z dużych badań populacyjnych (120,163). Dzięki tej nowoczesnej metodzie stwierdzono wpływ odstawienia alkoholu na prawie wszystkie parametry opisujące ciśnienie tętnicze w ABPM.

Średnie wartości ciśnienia tętniczego uzyskane z ABPM dla całej doby, dla godzin aktywności dziennej i dla nocy nie tylko podlegają istotnemu obniżeniu po 4 tygodniach abstynencji lecz także z wartości przekraczających średnie dla populacji normotoników obniżają się do właściwego dla nich poziomu (38,120,131,188). Dotyczy to zarówno wartości średnich ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego. W odniesieniu do badanej populacji szczególnego znaczenia nabiera, obserwowana jako przewlekły skutek zaprzestania picia alkoholu, obniżka ciśnienia skurczowego. W pracy Langer'a i wsp. (96) względne ryzyko choroby niedokrwiennej serca (szacowane w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa) dla populacji o umiarkowanym spożyciu etanolu wyraźnie rośnie przy uwzględnieniu podwyższonych wartości ciśnienia skurczowego.

O podwyższonych wartościach ciśnienia tętniczego krwi w ostrym okresie odstawienia donoszą liczni autorzy (9,42,152). Pozostaje to w zgodzie z naszymi obserwacjami, choć badana grupa w odróżnieniu od grup cytowanych autorów składała

się wyłącznie z normotoników. Podwyższone ciśnienie tętnicze w ostrym okresie odstawienia podlega stopniowej normalizacji w kolejnych dniach po zaprzestaniu picia alkoholu. Zarówno Bannan i wsp. (9) jak i Saunders i wsp. (152) podkreślają, że wysokość ciśnienia tętniczego w tym okresie koreluje dodatnio ze stopniem ciężkości fizycznych objawów odstawienia, a normalizacja ciśnienia tętniczego postępuje zbieżnie z ustępowaniem tych objawów. Saunders i wsp.(152) określają okres konieczny do pełnej normalizacji na około 7-11 dni. W doniesieniu Puddeya i wsp.(139) największy spadek ciśnienia tętniczego po ograniczeniu spożycia alkoholu obserwowany był po dwóch tygodniach. Przyjęty w protokole prezentowanego badania okres 2 - 7 dni od zaprzestania picia alkoholu wydaje się właściwy dla obserwowania zmian ciśnienia tętniczego w ostrej fazie odstawienia. Istotne obniżenie się średnich wartości ciśnienia tętniczego po 4 tygodniach abstynencji, a więc w okresie odpowiadającym tzw. przewlekłemu odstawieniu (83) obserwowane w naszym materiale koresponduje z innymi doniesieniami na ten temat (23,140,152). Podnoszony niejednokrotnie zarzut wpływu innych czynników na obniżenie się ciśnienia tętniczego u osób zaprzestających trwale przewlekłego nadużywania alkoholu, w tym przede wszystkim spadku ciężaru ciała (23,71,139) nie znajduje zastosowania w odniesieniu do własnych wyników, gdyż wystąpił niewielki lecz statystycznie istotny jego wzrost.

Porównywanie wyników niniejszego badania z cytowanym wyżej piśmiennictwem napotyka na trudność polegającą na odmiennej metodyce badania ciśnienia. Wyniki prac mówiących o wpływie ostrego i przewlekłego odstawienia alkoholu na zachowanie się ciśnienia tętniczego oparte są przeważnie na tradycyjnych pomiarach sfigmomanometrycznych w godzinach aktywności dziennej. Zastosowanie w przedstawianej pracy 24 godzinnej automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego krwi pozwoliło jednak na znacznie wnikliwszą ocenę ze względu na unikalną możliwość badania rytmu dobowego ciśnienia (77,104,105,164,176), zmienności ciśnienia ocenianej w oparciu o wartości odchyłeń standardowych od średniej dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (125,126) i wreszcie ładunku ciśnienia tętniczego (130,182,190).

Doniesienia mówiące o wpływie alkoholu na profil dobowy ciśnienia tętniczego kładą nacisk na charakteryzującą osoby regularnie pijące alkohol tendencję do większego nocnego spadku ciśnienia i co za tym idzie większą różnicę dziennie-nocną tak dla ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego (2,74). Abe i wsp. (2) wskazują na efekt obniżania, poprzez utrzymywaną przez tydzień regularną konsumpcję alkoholu, ciśnienia tętniczego w godzinach wieczornych połączoną z jego zwyczają w godzinach wczesno-rannych. Obserwowana zwyczają ciśnień w godzinach między północą a godziną 8 rano pojawia się dopiero po 7 dniach regularnej konsumpcji i nie występuje ani w pierwszych dniach picia ani w okresie abstynencji. Wydaje się, że jest ona typowa dla reakcji związanej z odstawieniem i jest zbieżna z naszą obserwacją dotyczącą zachowania się ciśnienia w ostrym okresie odstawienia. Obok doniesień mówiących o wyraźnym wpływie nadużywania etanolu na profil dobowy ciśnienia tętniczego nie brak i takich które negują to zjawisko. Do nich należy doniesienie Abe i wsp. o braku różnic w średnim 24 godzinnym ciśnieniu tętniczym między okresem nadużywania etanolu a okresem abstynencji (3). Podobnie Howes i wsp.(67) porównując wyniki własnych badań z wynikami badań Abe i wsp. utrzymują, że okres nadużywania alkoholu w porównaniu z okresem abstynencji nie różni się niczym istotnym w dobowym profilu ciśnienia. Negują efekt wieczornej obniżki ciśnienia związanej z konsumpcją etanolu. Uzyskane wyniki własne świadczące o istotnym wzroście spadku nocnego ciśnienia w okresie przewlekłego odstawienia w porównaniu z okresem ostrego odstawienia trudno jednoznacznie skonfrontować z wyżej przedstawionymi. Wydaje się jednak, że okres ostrego odstawienia powtarzający się regularnie w przypadku przewlekłego alkoholizmu w sytuacji każdorazowego zmniejszenia poziomu konsumpcji (113) jest z punktu widzenia obserwacji dotyczącej mechanizmu powstawania i utrwalania się nadciśnienia tętniczego równie ważny, a może nawet ważniejszy niż samo działanie spożytego alkoholu (103).

Wielkość spadku nocnego ciśnienia tętniczego wyrażona odsetkiem różnicy dziennie-nocnej podzielonej przez wartość średnią z okresu czuwania jest ważnym wskaźnikiem diagnostycznym i rokowniczym w nadciśnieniu tętniczym. Wykazano jej

wpływ na częstość występowania udarów mózgowych (121). Doniesiono również o zwiększonym ryzyku śmiertelności sercowo-naczyniowej u kobiet chorych na nadciśnienie tętnicze i nie wykazujących nocnego spadku ciśnienia (175). Verdecchia i wsp. (176) już w 1990 r. wykazali, że spadek nocny ciśnienia przekraczający 10% jest związany ze znacznie rzadszym występowaniem przerostu lewej komory. Warto w tym miejscu przypomnieć, że w ostrym okresie odstawienia średnia wielkość spadku nocnego ciśnienia tak skurczowego jak i rozkurczowego w naszym badaniu wynosiła 9.8% dla ciśnienia skurczowego i 9.0% dla ciśnienia rozkurczowego. Po 4 tygodniach abstynencji oba parametry uległy istotnemu podwyższeniu do 12%.

Zdefiniowana za Drayerem (38) zmienność ciśnienia tętniczego, rozumiana jako odchylenie standardowe od wszystkich pomiarów w wybranym przedziale czasowym, ma kilka dobrze poznanych cech: zmienność ciśnienia skurczowego jest większa niż rozkurczowego (131), rośnie z wiekiem (37), zwłaszcza dla ciśnienia skurczowego (188), koreluje dodatnio z poziomem ciśnienia (21,38). Ta ostatnia własność najlepiej udokumentowana jest w oparciu o bezpośrednie inwazyjne pomiary CTK (49,179). Wzrost zmienności ciśnienia tętniczego najsilniej związany jest z obniżeniem czułości odruchu z baroreceptorów (48). W badaniach klinicznych udowodniono również niezależny od wpływu samego podwyższonego poziomu ciśnienia tętniczego wpływ zwiększonej jego zmienności na rozwijanie się szkód narządowych w nadciśnieniu (51,106,125).

W przeprowadzonym badaniu dokonano ciekawych obserwacji. Paradoksalnie w ostrym okresie odstawienia całodobowa zmienność ciśnienia rozkurczowego była większa niż skurczowego. Zjawisko to nie występowało już po 4 tygodniach abstynencji, kiedy to zmienność całodobowa ciśnienia rozkurczowego uległa istotnemu obniżeniu. Ten wynik należy traktować jako pozytywny efekt przewlekłego odstawienia. W odniesieniu do godzin odpoczynku nocnego obserwowano pozornie niekorzystny przewlekły efekt zaprzestania picia alkoholu w postaci wzrostu zmienności ciśnienia skurczowego. Zbadanie korelacji poziomów ciśnienia z jego zmiennością pozwala jednak na inną interpretację. Pomimo wzrostu nocnej zmienności ciśnienia

skurczowego, została jednocześnie przywrócona fizjologiczna korelacja zmienności ciśnienia z jego poziomem, który ulega istotnemu obniżeniu w okresie przewlekłego odstawienia. Jeszcze wyraźniej niż przy ocenie średnich poziomów ciśnienia widoczna jest korzystna zmiana zachowania się ciśnienia w godzinach nocnych na podstawie analizy różnic ładunku ciśnienia tętniczego między pierwszą a drugą obserwacją.

Ładunek ciśnienia tętniczego jest formą opisu danych uzyskanych z 24-godzinnej automatycznej rejestracji zaproponowaną w 1988 r. przez Zachariaha i wsp. (189). W cytowanym badaniu ładunek ciśnienia (zdefiniowany jako odsetek pomiarów przekraczających wartości 140mmHg dla ciśnienia skurczowego i 90mmHg dla ciśnienia rozkurczowego) dla populacji nadciśnieniowej kształtował się na poziomie 59% dla ciśnienia skurczowego i 48% dla ciśnienia rozkurczowego w ciągu 24 godzin. Dla normotoników ta sama grupa autorów (188) uzyskała średnią wartość ładunku ciśnienia w populacji mężczyzn do 49 r. życia na poziomie 15% dla ciśnienia skurczowego i 7% dla ciśnienia rozkurczowego. W pracach innych autorów (38,85) średnia wartość ładunku ciśnienia dla normotoników nie przekracza 15% tak dla ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego. W tym kontekście badana przez nas grupa cechuje się wartościami ładunku ciśnienia właściwymi dla normotoników.

Uzyskana w naszym badaniu dla całej doby wartość ładunku ciśnienia skurczowego niższa od wymienionej (7,3% w pierwszej obserwacji) ulega dalszemu istotnemu obniżeniu (4,86% w drugiej obserwacji). Ładunek ciśnienia rozkurczowego jest w pierwszej obserwacji wyższy od podawanego przez Zachariaha i wsp.(188) dla normotoników i wykazuje tendencję do obniżania się w drugiej obserwacji. Nieco odmiennie definiuje ładunek ciśnienia White i wsp.(181,182,183). White oblicza ładunek ciśnienia na podstawie odsetka wartości przekraczających 140/90mmHg w ciągu godzin aktywności dziennej, a 120/80mmHg podczas spoczynku nocnego.

Wartości ładunku ciśnienia wyliczone wg wspomnianych zaleceń były w naszym badaniu znacznie wyższe od wartości referencyjnych proponowanych przez White'a (181) dla normotoników (10% dla ciśnienia skurczowego i 5% dla rozkurczowego). Podwyższone wartości ładunku ciśnienia zwłaszcza skurczowego, w godzinach

nocnych występujące w ostrym okresie odstawienia ulegają istotnemu zmniejszeniu po 4 tygodniach abstynencji. Ma to szczególną wymowę w zestawieniu z udowodnioną silną zależnością między wielkością ładunku ciśnienia a przerostem lewej komory i upośledzeniem jej wskaźników czynnościowych (183).

Wyniki standardowego testu doustnego obciążenia glukozą

Alkohol etylowy jest szczególnego rodzaju substratem metabolicznym, którego utlenianie prowadzi do znacznego zmniejszenia utleniania tłuszczów, białek i bardzo silnie wyrażonego spadku utleniania węglowodanów połączonego ze wzrostem stymulowanego glukozą wydzielania insuliny. Ten ostatni efekt podsumować można wnioskiem, że etanol wywołuje ostrą oporność na insulinę, która u młodych osób kompensowana jest przez jej hipersekrecję i nie daje objawów nietolerancji glukozy (156). U starszych osób ze zmniejszoną zdolnością do tego rodzaju kompensacji wymienione działanie prowadzi do utraty tolerancji glukozy czyli jest działaniem diabetogennym (14). Istnieją doniesienia mówiące o odwracalności diabetogennego działania etanolu jako skutku abstynencji (45,129).

Wywoływana przez alkohol hiperinsulinemia, najprawdopodobniej wtórna do insulinooporności, jest szczególnie interesująca ze względu na znany fakt bardzo częstej koincydencji nadciśnienia tętniczego i hiperinsulinemii (117,157). Hiperinsulinemia wykazuje dodatnią korelację z ciśnieniem tętniczym niezależną od innych czynników np. otyłości, co wynika z dużych obserwacji epidemiologicznych (46). Uzyskane w naszym badaniu wyniki osoczowego poziomu insuliny na czczo tak w ostrym okresie odstawienia jak i po 4 tygodniach abstynencji mieszczą się w górnym zakresie normy. Wyliczony stosunek glukoza/insulina na czczo nie daje również podstaw do rozpoznawania oporności na insulinę (170). Wymienione wskaźniki dają jednak raczej powierzchowną informację o złożonym zagadnieniu insulinooporności i wtórnej do niej hiperinsulinemii (101,116). Z drugiej strony najbardziej miarodajna w tym względzie metoda *euglycaemic clamp technique* (28) nie może być szerzej stosowana w klinice. Uznany i dość powszechnie stosowanymi metodami oceny insulinooporności stały się

zatem pomiary stężeń insuliny w czasie trwania standardowego testu doustnego obciążenia glukozą. W 1984 r. Hollenbeck i wsp. (66) wykazali istnienie silnej dodatniej korelacji ($r=0.65$ przy $p<0.001$) między polem pod krzywą insulinemii (w naszym badaniu odpowiada jej parametr SUMins), a insulinoopornością mierzoną metodą *euglycaemic clamp technique*. Odrębną kwestią pozostaje określenie wielkości sumy wydzielonej insuliny, czy też pola pod krzywą insulinemii w czasie trwania STDOG, od której możemy rozpoznawać hiperinsulinemię.

Uzyskane przez nas wielkości średnie zarówno podczas pierwszej (8624 uU/ml/min) jak i drugiej (6222uU/ml/min) obserwacji są wyższe od wartości 50-tego percentyla dla grupy o prawidłowej tolerancji glukozy tj.(4671 uU/ml/min), przyjętego za dolną granicę tzw. "wysokiego wydzielania" przez Goldsztajna i wsp.(60). Są również znacząco wyższe od wartości uzyskanych dla grupy o prawidłowej tolerancji glukozy przez Miurę i wsp.(116). Prezentowana grupa osób o wybitnie nadmiernej konsumpcji etanolu charakteryzuje się hiperinsulinemią w czasie trwania STDOG co świadczy o oporności na insulinę szczególnie w okresie ostrego odstawienia. Utrzymywana przez 4 tygodnie abstynencja owocuje zmniejszeniem się insulinoopornosci lecz nie prowadzi jeszcze do pełnej normalizacji.

Obok nadciśnienia, otyłości i cukrzycy, które uważa się za typowe stany związane z insulinoopornością (27) kolejnym w świetle uzyskanych wyników jest nadużywanie alkoholu.

Wyniki te są krańcowo odmienne od podawanych przez Mayer i wsp.(110) dla grupy kobiet o relatywnie niskiej średniej konsumpcji etanolu (4g/dobę), w której spożycie etanolu było związane ze spadkiem zarówno osoczowego poziomu insuliny na czczo jak i po obciążeniu glukozą. Autorzy cytowanej pracy konkludują, że wywołany umiarkowaną lub niską konsumpcją alkoholu etylowego przewlekły efekt hipoinsulinemiczny poprzez wpływ na gospodarkę lipidową może stanowić dodatkowy mechanizm wyjaśniający ochronne działanie etanolu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

Uzyskaliśmy przeciwny wynik w odniesieniu do wydzielania insuliny.

Wybitnie wysoka konsumpcja etanolu w prezentowanym materiale miała jednak również pozytywny wpływ na parametry gospodarki lipidowej. Jako skutek utrzymywanej abstynencji obserwowaliśmy natomiast wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i TG, a spadek frakcji HDL.

Innym aspektem porównania wyników własnych z wynikami Mayer i wsp.(110) jest wyraźna rozbieżność między stwierdzanym podwyższonym ciśnieniem tętniczym w okresie ostrego odstawienia i jego spadkiem po 4 tygodniach abstynencji z brakiem wpływu alkoholu etylowego na wielkość ciśnienia tętniczego. I w tym przypadku różnicę tę wyjaśnić można zupełną odrębnością następstw klinicznych niskiej bądź umiarkowanej a nadmiernej konsumpcji etanolu.

W tym miejscu nieodparcie nasuwa się próba porównania stwierdzonej w przeprowadzonym badaniu a związanej z nadużywaniem etanolu insulinooporności i hiperinsulinemii z obrazem „zespołu X” opisanym przez Raevana w 1988 r.(143). Na zespół X składają się wg definicji Raevana: nadciśnienie tętnicze i otyłość oraz stwierdzone w badaniach laboratoryjnych insulinooporność, wyrównawcza hiperinsulinemia, nietolerancja glukozy, hipertriglicerydemia, niski poziom HDL. Jak widać podobieństwa dotyczą obserwowanych zwłaszcza w ostrej fazie odstawienia insulinooporności i hiperinsulinemii, a także tendencji do podwyższonego ciśnienia tętniczego. Różnice polegają na braku w obrębie grupy prezentowanej w niniejszym badaniu nietolerancji glukozy, otyłości, a także na odmiennej konfiguracji profilu lipidowego. O ile jednak ciśnienie tętnicze w zespole X jak i w populacjach bez nietolerancji glukozy (116) wykazuje dodatnią korelację z poziomem insuliny o tyle ciekawy jest brak takiej korelacji w naszych wynikach.

W pracy Ikai i wsp. (69), w której nie stwierdza się co prawda wpływu bezpośredniego wielkości spożycia etanolu na ilość wydzielonej insuliny w STDOG występuje także wyraźna korelacja insulinemii z wysokością ciśnienia tętniczego.

Nie stwierdziliśmy również w naszym badaniu donoszonej uprzednio (101) korelacji insulinooporności z masą lewej komory. Natomiast obserwowana przez nas dodatnia korelacja insulinooporności (ilości insuliny wydzielonej w STDOG) ze

wskaźnikiem sercowym (CI) $r=0.39$ jest zgodna z doniesieniami piśmiennictwa na temat indukcji krążenia hiperdynamicznego przez insulinooporność i następującą hiperinsulinemię (167). Cechy hiperdynamiki krążenia ze wzrostem rzutu minutowego, kurczliwości i częstości akcji serca były obserwowane podczas ciągłych euglikemicznych infuzji insuliny (97,100). Odmienny pogląd wyraził Airaksinen i wsp. (6).

Insulinemia w ostrej fazie odstawienia nie wykazuje w naszym badaniu korelacji z parametrami opisującymi kurczliwość, przede wszystkim z frakcją wyrzutową, koreluje jednak dodatnio z częstością akcji serca w czasie rejestracji echokardiograficznej. Opisane korelacje sumy insuliny wydzielonej w STDOG, w ostrej fazie odstawienia ze wskaźnikiem sercowym i częstością akcji serca, przy ich braku po 4 tygodniach abstynencji a jednocześnie wyraźnie częstsze występowanie stanu hiperdynamicznego krążenia i istotnie wyższej wartości wskaźnika sercowego w pierwszej obserwacji pozwala na sformułowanie wniosku o istnieniu powiązania między hiperinsulinemią /opornością na insulinę a hiperdynamiką krążenia w badanej grupie.

Wynik ten zasługuje na uwagę, aczkolwiek nie udało się nam wykazać bezpośredniej korelacji między insulinemią a poziomem ciśnienia tętniczego, to niewątpliwie związany z hiperinsulinemią stan hiperdynamiczny układu krążenia jest uznawany za stan poprzedzający rozwój nadciśnienia utrwalonego. Faza zwiększonego rzutu minutowego i przepływu przy niskim oporze i prawidłowym ciśnieniu tętniczym, przez stopniowy wzrost oporu systemowego przechodzi w fazę charakteryzującą się podwyższonym ciśnieniem tętniczym, przy prawidłowym rzucie minutowym - Julius i wsp. (76).

W pracy Sterna i wsp. (167) w 8 letniej obserwacji prospektywnej krążenie hiperdynamiczne w zespole Raevana jest silnym wskaźnikiem rozwoju nadciśnienia tętniczego, jak i cukrzycy insulinoniezależnej.

Poza bezpośrednimi dowodami eksperymentalnymi mówiącymi o indukcji stanu hiperdynamicznego przez insulinę podawaną w ciągłym wlewie dożylnym istnieją teoretyczne przesłanki wyjaśniające to działanie np. przez stwierdzoną doświadczalnie

stymulację układu współczulnego (8) lub wpływ na retencję sodu i wzrost objętości krwi krążącej (26).

Badanie zmienności częstości akcji serca

Badanie zmienności częstości akcji serca w oparciu o 24 godzinne monitorowanie EKG i analizę czasową odstępu RR jest uznanym sposobem oceny czynności układu autonomicznego (104,166). Dowiedziono, że badanie to cechuje wysoka przydatność w ocenie ryzyka zgonu lub wystąpienia arytmii u chorych z zawałem mięśnia sercowego (12,91). Udowodniono nieprawidłowości HRV w takich stanach klinicznych jak niewydolność krążenia czy przerost mięśnia serca (22,43).

W prezentowanym badaniu ocena czynności układu autonomicznego miała służyć testowaniu hipotezy o wpływie odstawienia alkoholu na zmiany w układzie autonomicznym np. sugerowaną przez niektórych autorów (9,17) przewagę układu sympatycznego w ostrym okresie odstawienia, a przez to wpływ na zmiany hemodynamiczne, a także wartości oraz zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi. Z drugiej strony doniesienia mówiące o zmniejszaniu wrażliwości baroreceptorów przez etanol zarówno w ostrym eksperymencie jak i w przypadku przewlekłego nadużywania i o możliwym związku tego zjawiska z rozwojem nadciśnienia tętniczego (1,68,48,160) skłaniały do podjęcia próby oceny czynności części przywspółczulnej układu autonomicznego w oparciu o analizę HRV (rMSSD i pNN50).

Uzyskane w przedstawianym badaniu wyniki analizy czasowej nie wskazują jednak na istotny wpływ odstawienia alkoholu ani na parametry oceniające czynność części współczulnej ani przywspółczulnej układu autonomicznego. Wartości średnie SDNN, SDANN-index, SDNN-index, rMSSD i pNN50 zarówno w pierwszej jak i drugiej obserwacji są wyraźnie wyższe od podawanych przez piśmiennictwo wartości uznawanych za obniżone w stopniu istotnym dla rokowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego (11,12,109) i są zbliżone do podawanych przez Kleigera i wsp. (90) u ludzi zdrowych.

Badania biochemiczne

Badania osoczowych poziomów enzymów AspAT, AlAT, GGTP oraz frakcji HDL przeprowadzono głównie w celu uzyskania biochemicznego potwierdzenia adekwatnego co do czasu i stopnia nadużywania alkoholu naboru pacjentów do grupy badanej w ostrym okresie odstawienia. Ponadto służyły do weryfikacji deklarowanej przez pacjentów abstynencji w drugiej fazie badania. Stwierdzone obniżanie się osoczowych stężeń wymienionych wskaźników po 4 tygodniach abstynencji przemawia za wiarygodnością badania, same zaś wskaźniki zalecane są przez wielu autorów jako biomarkery nadużywania etanolu (83,94,137). Proponuje się nawet wykonywanie tych badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w celu identyfikowania chorych z prawdopodobnym udziałem nadużywania alkoholu w powstawaniu nadciśnienia (137). Stężenie GGTP ma poza tym wykazywać dodatnią korelację z wysokością ciśnienia tętniczego w ostrym odstawieniu i być wczesnym wskaźnikiem ryzyka rozwinięcia się nadciśnienia (70,115). W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano jednak podawanych przez Miurę i wsp. (115) oraz Ikai i wsp.(70) korelacji stężenia GGTP z wysokością ciśnienia tętniczego w ostrym ani przewlekłym odstawieniu.

Stwierdzone obniżenie się stężenia frakcji HDL po 4 tygodniach abstynencji koresponduje z wynikami Coxa i wsp.(23). Podwyższenie się poziomu trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego i LDL jest wynikiem odmiennym niż w pracy wymienionych autorów, gdzie restrykcja alkoholu obniżała poziom TG, a nie wpływała na poziom cholesterolu całkowitego i LDL. Różnica ta wynika najprawdopodobniej z równoczesnego kojarzenia restrykcji alkoholu ze wzrostem aktywności fizycznej w materiale Coxa i wsp., podczas gdy w badanym materiale jako jeden z efektów zaprzestania picia alkoholu obserwowano niewielki, ale statystycznie istotny wzrost średniego ciężaru ciała.

Nie było celem niniejszego badania analizowanie wszystkich złożonych zmian metabolicznych wywołanych odstawieniem etanolu. Niemniej w opracowanym materiale porównano między innymi zmiany w osoczowych stężeniach mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego z kilku powodów tj.: oceny czynności wydalniczej

nerek, w pewnym stopniu również oceny zmian stopnia zagęszczenia osocza, a przez to pośrednio zmian objętości krążących płynów w związku z sugestią o presyjnym działaniu alkoholu etylowego przez hiperwolemię wywołaną zmianami hormonalnymi (9,136,138,141). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic stężeń mocznika, kreatyniny ani kwasu moczowego między obserwacją w ostrym okresie odstawienia i po 4 tygodniach abstynencji.

Badanie echokardiograficzne

Czynność skurczowa lewej komory

Alkohol etylowy w ostrym eksperymencie podany drogą doustną lub parenteralnie wywiera wpływ depresyjny na czynność skurczową lewej komory tak w doświadczeniach na zwierzętach (119,185) jak i w licznych doniesieniach klinicznych. Pierwsze doniesienia na ten temat oparte na materiale klinicznym bazowały w ocenie czynności skurczowej na badaniach inwazyjnych (145) lub znacznie częściej na badaniu podokresów skurczu lewej komory (5). W oparciu o tę ostatnią metodę Dubiel i wsp. (40) w 1978 r. wykazali wyraźny kardiodepresyjny wpływ etanolu u zdrowych ochotników. Późniejsze doniesienia oparte o badanie echokardiograficzne (29,95) oraz badania radioizotopowe (84) potwierdziły te wyniki. Wpływ alkoholu etylowego na czynność lewej komory nie sprowadza się do samego ujemnego efektu inotropowego (95) lecz obejmuje także działanie zmniejszające obciążenie wstępne oceniane wielkością wymiaru końcoworozkurczowego i redukcję oporu systemowego a zatem i obciążenia następczego (93). Doniesienia o przewlekłym wpływie nadużywania etanolu na czynność lewej komory serca u osób z wieloletnim wywiadem wybitnie nadmiernej konsumpcji etanolu (58,173,191) są zgodne co do jego działania kardiodepresyjnego. Jednak uznanie samego nadużywania jako jedynej przyczyny rozstrzeniowej kardiomiopatii u osób nadmiernie pijących budzi wiele zastrzeżeń, choć nie kwestionuje się faktu, że abstynencja jest czynnikiem prowadzącym do normalizacji czynności skurczowej lewej komory (16,127).

W materiale własnym nie stwierdzono ani jednego przypadku powiększenia lewej komory (maksymalna wartość wymiaru końcowo rozkurczowego w pierwszej i

drugiej obserwacji $LVDD_{MAX}=55\text{mm}$), jak również obniżonej frakcji wyrzutowej, której minimalna wartość wynosiła wyjściowo 56%, a w badaniu kontrolnym 54%. W badaniu Urbano-Marqueza i wsp. (173) w równolicznej grupie mężczyzn z wybitnie nadmierną konsumpcją etanolu u jednej trzeciej badanych stwierdzono obniżoną frakcję wyrzutową lub frakcję skracania oraz powiększenie lewej komory.

Wyjaśnienie opisanych rozbieżności leży najprawdopodobniej w blisko dwukrotnie dłuższym wywiadzie uzależnienia i wyższym średnim wieku w badaniu Urbano-Marqueza i wsp., a częstość występowania obniżonej czynności skurczowej lewej komory rośnie z wiekiem niezależnie od działania innych czynników. Odmienne od podawanego przez wymienionych autorów model konsumpcji polskich pacjentów, w którym dominuje spożycie napojów o wysokim stężeniu alkoholu, bardzo nierównomiernie rozłożone w czasie, utrudnia dokładne porównanie wielkości dobowego spożycia. Niemniej wydaje się, że są one podobne jak u pacjentów portugalskich.

Urbano-Marquez i wsp. (173) wykazali, że rozwinięcie się tak miopatii szkieletowej jak i kardiomiopatii jest związane z przekroczeniem pewnej dawki progowej przeciętnego spożycia (120g etanolu/dobę) i przekroczeniem limitu czasu nadużywania (20 lat).

W badanej przez nas grupie obserwowaliśmy istotnie statystycznie obniżenie się prawidłowych wyjściowo wskaźników czynności skurczowej lewej komory (objętości wyrzutowej, wskaźnika sercowego, frakcji wyrzutowej i frakcji skracania). Porównanie wyników naszych badań z innymi napotyka na pewne trudności ponieważ w piśmiennictwie nie znaleziono porównywalnej grupy bez niewydolności krążenia, a jednocześnie poddanej ocenie stanu hemodynamicznego między okresem ostrego odstawienia i przewlekłej abstynencji.

Ustępowanie cech krążenia hiperdynamicznego (u 13 chorych w pierwszej obserwacji a tylko u 4 w drugiej) najbardziej przypomina sytuację obserwowaną po zaprzestaniu nadużywania alkoholu u osób z poalkoholowym zespołem zbliżonym do orientalnego „beriberi”. Należy jednak stwierdzić, że według kryteriów podawanych

przez Blankenhorna (13) nie ma żadnych podstaw do rozpoznawania tego zespołu w prezentowanym badaniu. W świetle uzyskanych wyników tj. dodatniej korelacji sumy wydzielonej insuliny w STDOG ze wskaźnikiem sercowym, cechy hiperdynamiczne krążenia należy wiązać z opornością na insulinę i hiperinsulinemią w przebiegu testu doustnego obciążenia glukozą.

Masa lewej komory

Masa lewej komory jak dowodzą badania epidemiologiczne jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo naczyniowych tak u chorych z nadciśnieniem jak i w populacji ogólnej (18,98,99). Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Devereux i wsp.(34) w populacji normotoniaków przerost występuje w 10% wszystkich przypadków. Częstość ta jest oczywiście znacznie mniejsza niż u chorych z nadciśnieniem, wśród których wg. tych samych autorów sięga 50%.

Obliczona średnia wartość wskaźnika masy lewej komory w pierwszej (111.4 g/m²) i w drugiej (108.1 g/m²) obserwacji odpowiada wartościom prawidłowym (31,32,34). W naszym badaniu za bardziej wiarygodne dla oceny przerostu i jego zmniejszenia się po 4 tygodniach abstynencji uważamy masę lewej komory a nie jej wskaźnik, który jest zaburzony przez istotne różnice wymiaru powierzchni ciała wywołane istotnym statystycznie wzrostem średniego ciężaru między pierwszą a drugą obserwacją. Niemniej niezależnie od doboru wskaźnika oceny przerostu jego redukcja pozostaje istotna statystycznie. Prawdopodobnie przyczynia się do tego znamienne zmniejszenie się wymiaru rozkurczowego lewej komory w obserwacji po 4 tygodniach abstynencji będącego główną determinantą masy w zastosowanym wzorze Devereux (34). Potwierdza to również brak istotnej statystycznie różnicy w wielkości względnej grubości ściany (RWT) między pierwszą a drugą obserwacją. Częstość występowania LVMI wyższego lub równego 135g/cm² zarówno w pierwszej jak i w drugiej obserwacji wynosiła odpowiednio 20% i 16%.

Wyższa niż w populacji ogólnej częstość występowania przerostu w połączeniu ze stosunkowo wysoką wartością średnią grubości ściany (w obu obserwacjach RWT= 0.44); jest interesujący szczególnie w kontekście ostatniego doniesienia Posta i

wsp.(132) wskazującego na podwyższone ryzyko rozwinięcia się nadciśnienia tętniczego u normotoników ze zwiększoną grubością ścian i masą lewej komory.

Czynność rozkurczowa lewej komory

Czynność rozkurczowa lewej komory w ostatnich latach coraz częściej badana jest przy użyciu pulsacyjnego przepływu przez zastawkę mitralną (112,158,168). Metoda oceny czynności rozkurczowej lewej komory przy użyciu badania dopplerowskiego posiada udokumentowaną przydatność, a używane w niej wskaźniki dobrze korelują z parametrami oceny czynności rozkurczowej w metodach radioizotopowej i cewnikowaniu serca (44,53,147,161,162). Na czynność rozkurczową lewej komory mają wpływ czynniki wewnętrzne: a/ upośledzona relaksacja lewej komory, b/ przerost lewej komory związany ze sztywnością jej ścian i c/ zwiększona asynchronia skurczu lewej komory oraz czynniki wewnętrzne tj. a/ zwiększone ośrodkowe ciśnienie żyłne i napełnianie prawej komory, które prowadzi do wzrostu ciśnienia i napełnienia komory lewej, b/ reakcja komory wywołana oporem osierdzia. (102,168).

Uzyskane w przedstawianym materiale wyniki wskazują na możliwość wystąpienia w ostrej fazie odstawienia, a następnie poprawę po 4 tygodniach abstynencji, niekorzystnych zmian w czynności rozkurczowej wywołanych a). większą masą lewej komory i b). większym obciążeniem wstępnym (ocenianym w oparciu o podwyższony wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory)

Stwierdzane w badaniu wartości średnie wskaźników czynności rozkurczowej lewej komory tj. czasu rozkurczu izowolumetrycznego, maksymalnej prędkości fali szybkiego napełniania, czasu deceleracji fali szybkiego napełniania oraz stosunku E/A zarówno w pierwszej jak i drugiej obserwacji mieszczą się w granicach norm podawanych przez Spirito i wsp.(162). Brak istotnej statystycznie różnicy między pierwszą a drugą obserwacją w czasie trwania rozkurczu izowolumetrycznego i w maksymalnej prędkości fali szybkiego napełniania przemawia za brakiem zmian w samej relaksacji mięśniowej lewej komory. Natomiast zwiększający się między pierwszą a drugą obserwacją stosunek E/A wykazujący ścisłą korelację z ciśnieniem późno-

rozkurczowym w lewej komorze (44,147) zwiększa się korzystnie w naszym badaniu w późnym okresie odstawienia dzięki istotnemu spadkowi prędkości fali przedsionkowej. Przemawia to za poprawą hemodynamiczną wyrażającą się spadkiem końcowo-rozkurczowego ciśnienia a zatem i lepszymi warunkami napełniania lewej komory.

W zbliżonym pod względem charakterystyki grupy i metodyki badaniu Shiraki i wsp. (158) przedstawiono wyniki wskazujące na wyraźną poprawę czynności rozkurczowej lewej komory już w siódmym dniu po odstawieniu alkoholu z utrzymaniem się tego trendu także w 28-mej dobie abstynencji.

Wnioski

1. Zaprzestanie picia alkoholu etylowego już po 4 tygodniach powoduje, w stosunku do ostrego okresu odstawienia, u osób uzależnionych spadek średnich wartości ciśnienia tętniczego krwi, poprawę profilu dobowego ciśnienia i przywrócenie fizjologicznej zależności zmienności ciśnienia tętniczego od jego poziomu.
2. Po czterotygodniowej abstynencji ustępują obserwowane w okresie ostrego odstawienia cechy stanu hiperdynamicznego układu krążenia i hiperinsulinemii w odpowiedzi na obciążenie glukozą. Zjawiska te wydają się być ze sobą powiązane.
3. Nie stwierdzono istnienia zależności spadku ciśnienia tętniczego po okresie miesięcznej abstynencji ze zmianami wydzielania insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą ani ze zmianami czynności układu autonomicznego.

Streszczenie

Nadużywanie alkoholu etylowego jest jednym z poważnych problemów społecznych pociągającym za sobą cały szereg niekorzystnych następstw zdrowotnych. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego wywoływane przez etanol doczekały się licznych wielodyscyplinarnych opracowań, nadal jednak są przedmiotem kontrowersji w sferze dociekań podstawowych nauk medycznych, kliniki i epidemiologii zachorowań.

Celem prezentowanego badania była ocena wpływu ostrej fazy odstawienia alkoholu etylowego na zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi badanego metodą całodobowej nieinwazyjnej automatycznej rejestracji, w zestawieniu z danymi uzyskanymi po miesięcznej abstynencji, jak również ocena wpływu odstawienia alkoholu etylowego na regulację gospodarki węglowodanowej w oparciu o analizę zmian w reakcji na bodziec hiperglikemiczny a także prześledzenie wpływu odstawienia etanolu na profil lipidowy osocza, wybrane parametry biochemiczne, zmiany strukturalne i czynnościowe w mięśniu sercowym i czynność układu autonomicznego.

Badany materiał stanowiło 62 mężczyzn w wieku od 25 do 45 lat z wieloletnim (średnio 12.5 roku) wywiadem wybitnie nadmiernej konsumpcji etanolu, wolnych od chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, którzy podjęli dobrowolną decyzję o zamkniętym leczeniu odwykowym.

Pięćdziesięciu spośród nich w warunkach szpitalnych poddano dwukrotnej obserwacji: po raz pierwszy w ostrej fazie odstawienia etanolu, tj. między 2 a 7 dniem od zaprzestania picia, a po raz drugi po całkowitej całomiesięcznej abstynencji

Podczas każdej z wymienionych obserwacji wykonano następujące badania: tradycyjne pomiary sfigmomanometryczne ciśnienia tętniczego krwi, całodobową nieinwazyjną automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM), standardowy test doustnego obciążenia glukozą z oznaczeniami glikemii i insulinemii, oznaczenie frakcji lipoprotein osocza, enzymów wskaźnikowych, mocznika, kreatyniny i kwasu

moczowego w surowicy krwi, a także 24 godziną rejestrację EKG metodą Holtera z analizą czasową zmienności częstości akcji serca, badanie echokardiograficzne jedno i dwuwymiarowe oraz badanie przepływu mitralnego metodą Dopplera.

Dzięki zastosowaniu metody automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego stwierdzono szereg korzystnych zmian między okresem ostrego odstawienia a okresem po 4-tygodniowej abstynencji. Obserwowano istotnie statystycznie obniżenie się średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ciągu całej doby (125/75mmHg vs 116/72mmHg) jak również w godzinach aktywności dziennej (125/79mmHg vs 120/75mmHg) i w nocy 114/70mmHg vs 108/66mmHg). Równolegle zmniejszyły się znamienne całodobowe wartości ładunku ciśnienia skurczowego z 7.3% na 4.8% oraz ładunku ciśnienia tak skurczowego jak i rozkurczowego w godzinach aktywności dziennej i w nocy. Średnia wielkość odsetkowa obniżki nocnej ciśnienia w wymienionym okresie pogłębiła się natomiast znamienne tak dla ciśnienia skurczowego (9.8% vs. 11.9%) jak i rozkurczowego (9.0% vs 11.9%). Zmienność ciśnienia mierzona odchyleniem standardowym była w ostrym okresie odstawienia wyższa dla całodobowego ciśnienia rozkurczowego a niższa dla nocnego ciśnienia skurczowego w stosunku do okresu po 4 tygodniach abstynencji. Wykazano obecność istotnych statystycznie korelacji zmienności ciśnienia z jego poziomem w poszczególnych okresach doby w obserwacji po 4 tygodniach abstynencji, przy ich braku w ostrej fazie odstawienia.

W obserwacji, między 2 a 7 dniem od zaprzestania picia alkoholu znamienne wyższa była ilość wydzielonej insuliny w standardowym teście doustnego obciążenia glukozą, liczona jako pole pod krzywą insulinemii (SUMins) w stosunku do obserwacji po miesiącu abstynencji. ($\ln\text{SUMins}=8.957$ vs $\ln\text{SUMins}=8.558$ $p<0.001$). Nie wykazano korelacji ciśnienia tętniczego z poziomem wydzielonej insuliny w teście doustnego obciążenia glukozą.

Zaobserwowane zmiany w profilu lipidowym między pierwszą a drugą obserwacją sprowadzały się do znamiennego wzrostu stężeń cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i TG połączonego ze znaminnym spadkiem stężenia frakcji HDL.

Statystycznie istotny był również spadek osoczowych poziomów AspAT, AlAT, i GGTP potwierdzający wiarygodność deklarowanej abstynencji i trafność doboru okresów obserwacji.

W ostrej fazie odstawienia stwierdzono statystycznie istotnie wyższe parametry czynności skurczowej lewej komory w stosunku do kontroli po miesięcznej abstynencji. Dotyczyło to tak średniej wartości wskaźnika sercowego 3.38 l/min/m^2 vs 3.09 l/min/m^2 jak i frakcji wyrzutowej i frakcji skracania. U 13 osób w ostrym okresie odstawienia, a u 4 w badaniu kontrolnym wielkość wskaźnika sercowego pozwalała na rozpoznanie krążenia hiperdynamicznego.

Ze względu na wykazaną dodatnią korelację wskaźnika sercowego ($r=0.39$) i częstości akcji serca ($r=0.48$) z ilością wydzielonej insuliny w teście doustnego obciążenia glukozą w pierwszej obserwacji można wnosić o związku obserwowanych cech hiperdynamiki krążenia z insulinoopornością i hiperinsulinemią w ostrym odstawieniu. Zależność taka nie występuje po 4 tygodniach abstynencji.

Znamiennie większy w ostrym okresie odstawienia w stosunku do kontrolnej obserwacji wymiar rozkurczowy lewej komory (48.1mm vs 47.6mm) był czynnikiem, który przyczynił się do wystąpienia różnic w wielkości średniej masy i wskaźnika masy lewej komory, które to parametry były znamiennie wyższe w ostrym odstawieniu w stosunku do fazy przewlekłej. Ocena czynności rozkurczowej lewej komory pozwoliła na stwierdzenie poprawy między pierwszą a drugą obserwacją, wyrażającej się przede wszystkim wzrostem stosunku fali szybkiego napelniania do fali przedsionkowej E/A (1.98 vs 2.08), czyli spadkiem ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze.

Podsumowując uzyskane wyniki stwierdzono, że zaprzestanie picia alkoholu etylowego już po miesiącu powoduje u osób uzależnionych spadek średnich wartości ciśnienia tętniczego krwi, poprawę profilu dobowego ciśnienia i przywrócenie fizjologicznej zależności zmienności ciśnienia tętniczego od jego poziomu. W tym samym czasie ustępują obserwowane w okresie ostrego odstawienia i powiązane ze sobą zjawiska hiperdynamiki krążenia i hiperinsulinemii w odpowiedzi na obciążenie glukozą. Wykazany spadek ciśnienia tętniczego między ostrym a przewlekłym okresem

odstawienia nie wydaje się być związany ani ze zmianami wydzielania insuliny ani ze zmianą czynności układu autonomicznego.

Piśmiennictwo

1. Abdel-Rahman A.R., Merrill R.H., Wooles W.R.: Effect of acute ethanol administration on the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive human volunteers. *Clin.Sci.* 1987, 72, 113-122.
2. Abe H., Kawano Y., Kojima S., Ashida T. Kuramochi M. i wsp.: Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994,89,2626-2633.
3. Abe H., Kawano Y., Ashida T., Kuramochi M., Omae T.: Biphasic effects on 24 - hour blood pressure by chronic alcohol intake in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1992, 10, Suppl.4, S105.
4. Ahmed S.S., Howard M., Hove W., Leevy C.M., Regan T.J.: Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy - myth or fact ?. *J.Am.Coll. Cardiol.* 1984, 3, 696-702.
5. Ahmed S.S., Levinson G.E., Regan T.J.: Depression on myocardial contractility with low doses of ethanol in normal man. *Circulation* 1973, 48, 378-382.
6. Airaksinen J., Laktela J.T., Ikaheimo M.J., Sotaniemi E.A., Takkunen J.T.: Intravenous insulin has no effect on myocardial contractility or heart rate in healthy subjects. *Diabetologia* 1985, 28, 649-652.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, III ed., Washington DC, 1987, vol. II, s.167-168.
8. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., Sinkey C.A., Mark A.L.: Hyperinsulinaemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J.Clin. Invest.* 1991, 87, 2246-2252.
9. Bannan L.T., Potter J.F., Beevers D.G., Saunders J.B., Walters J.R., Ingram M.C.: Effect of alcohol withdrawal on blood pressure, plasma renin activity, aldosterone, cortisol and dopamine beta-hydroxylase. *Clin.Sci.* 1984, 66, 659-663.
10. Bertolet B.D., Freund G., Martin C.A., Perchalski D.L., Williams C.M., Pepine C.: Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy alcohol abuse population. *Drug Alcohol Depend.* 1991, 2, 113-119.

11. Bigger J.T., Albrecht P., Steinman R.C.: Comparison of time-and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1989, 64, 538-541.
12. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N.: Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992, 69, 891-898.
13. Blankenhorn M.A.: Effect of vitamin deficiency on the heart and circulation. *Circulation* 1955, 11, 288-294.
14. Boden G., Chen X., Desantis R., White J., Mozzoli M.: Effects of ethanol on carbohydrate metabolism in the elderly. *Diabetes* 1993, 42, 28-34.
15. Bray G A.: Definition, measurement and classification of the syndromes of obesity. *Int. J. Obesity* 1978, 2, 99-112.
16. Brigden W., Robinson J.: Alcoholic heart disease. *Br. Med. J.* 1964, 2, 1283-1289.
17. Carlsson C., Haggendal J.: Arterial noradrenaline levels after ethanol withdrawal. *Lancet* 1967, 2, 889-890.
18. Casale P.N., Devereux R.B., Milner M., Zullo G., Harshfield G. A., Pickering T.G., Laragh J.H.: Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann. Intern. Med.* 1986, 105, 173.
19. Chasson A L., Grady H T., Stanley M A. *Am. J. Clin. Pathol.* 1961, 35, 83-91.
20. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979, 28, 1039-1057.
21. Conway J.: Blood pressure and heart rate variability. *J. Hypertens.* 1986, 4, 261-263.
22. Coumel P., Hermida J.S., Wennerblom B., Leenhardt A., Maison-Blanche P., Cauchemez B.: Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta -blockade. *Eur. Heart J.* 1991, 12, 412-422.
23. Cox K., Puddey I., Morton A., Beilin L.: The combined effects of aerobic exercise and alcohol restriction on blood pressure and serum lipids: a two way factorial study in sedentary men. *J. Hypertens.* 1993, 11, 191-201.

24. Criqui M .H., Wallace R .B., Mishkel M., Barrett-Connor E., Heiss G.: Alcohol consumption and blood pressure: The lipid research clinics prevalence study. *Hypertension* 1981, 3, 557-565.
25. Criscione L., Powell J.R., Burdet R., Engesser S., Schlager F., Schoepfer A.: Alcohol supresses endothelium dependent relaxation in rat mesenteric vascular beds. *Hypertension* 1989,13 (6 Pt 2), 964-967.
26. DeFronzo R A.: The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981, 21, 165-171.
27. DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991, 14, 173-194.
28. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979, 237, E214-E223.
29. Delgado C.E., Fortuin N.J., Ross R.S.: Acute effects of low doses alcohol on left ventricular function by echocardiography. *Circulation* 1975, 51, 535-540.
30. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. i wsp.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986, 57, 450-458.
31. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale: Standarization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984, 4, 1222-1230.
32. Devereux R.B., Pickering T.G.: Relationship between ambulatory and exercise blood pressure and cardiac structure. *Am. Heart J.* 1988, 116, 1124-1133.
33. Devereux R.B., Pickering T.G.: Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1991, 9(suppl 8) S34-S38.
34. Devereux R B., Pickering T G., Alderman M H., Chien S., Borer J S., Laragh J H.: Left ventricular hypertrophy in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables. *Hypertension.* 1987, 9(Suppl II), II53-II60.

35. Diamond I.: Alcoholic myopathy and cardiomyopathy. *N.Engl.J.Med.* 1989, 16, 458-460.
36. Doring A., Filipiak B., Stieber J., Keil U.: Trends in alcohol intake in a southern german population from 1984-1985 to 1989-1990 results of the MONICA project Augsburg. *J.Stud.Alcohol* .1993, 54, 745-749.
37. Drayer J.I.M., Weber M.A., DeYoung J.L., Wyle F.A.: Circadian blood pressure patterns in ambulatory hypertensive patients. *Am. J. Med* 1982, 73, 493-497.
38. Drayer J.I.M., Weber M.A., Nakamura D.K.: Automated ambulatory blood pressure monitoring. A study in age matched normotensive and hypertensive men. *Am Heart J.*1985, 109, 1334-1338.
39. Dubiel J.P.: Alkohol etylowy a czynność lewej komory serca. *Pol.Arch Med.Wewn.*1978, 59, 183-189.
40. Dubiel J.P., Bielecki A., Sołtycka M.: Wpływ alkoholu etylowego na czynność lewej komory zdrowego serca. *Pol. Tyg. Lek.*1976, 31, 1913-1916.
41. Dyer A., Stamler J., Oglesby P., Bergson D. i wsp.: Alcohol consumption, cardiovascular risk factors and mortality in two Chicago epidemiologic studies. *Circulation* 1977, 56, 1067-1075.
42. Eisenhofer G., Whiteside E.A., Johnson R.H.: Plasma catecholamine responses to changes of posture in alcoholics during withdrawal and after continued absence from alcohol. *Clin. Sci.* 1985, 68, 71-78.
43. Fei L., Anderson M., Katritstis D., Sneddon J., Statters D., Malik M., Camm A.: Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *Br.Heart J.* 1994, 71, 16-21.
44. Feigenbaum H.: *Echocardiography.* Lea & Febiger, Philadelphia 1994, s.134-180.
45. Feingold K.R., Siperstein M.D.: Normalization of fasting blood glucose levels in insulin-requiring diabetes: The role of alcohol abstention. *Diabetes Care.*1983,6,186-188.
46. Ferrannini E., Haffner H.M., Stern M.P.: Essential hypertension: an insulin resistant state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*1990, 15 (Suppl 5), S18-S25.

47. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch. Intern. Med.* 1993, 153, 154-183.
48. Floras J.S., Hassan M.O., Van Jones J.V., Osikowska B.A., Sever P.S., Sleight P.: Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988, 11, 273-281.
49. Floras J.S., Hassan M.O., Jones J.V., Sleight P.: Pressor responses to laboratory stresses and day-time blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1987, 5, 715-719.
50. Fowler N O.: High-cardiac-output states. W: The heart, arteries and veins. Seventh Ed. Hurst Editor R.C. Schlant Editors: C.E. Rackley, E.H. Sonnenblick, N.K. Wenger. McGraw-Hill, Inc. New York. 1990, s.462-472.
51. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. i wsp.: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993, 11, 1133-1137.
52. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972, 18, 499-507.
53. Friedman B.J., Drinkovic N., Miles H., Shih W.J., Mazzoleni A., DeMaria A N.: Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of Doppler echocardiography and gated blood pool scintigraphy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986, 8, 1348-1354.
54. Friedman L.A., Kimball A.W.: Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am. J. Epidemiol.* 1986, 124, 481-489.
55. Fuchs C.S., Stampfer M.J., Colditz G.A., Giovannucci E.L., Manson J.E., Kawachi I., Hunter D.J., Hankinson S.E., Hennekens C.H., Rosner B., Speizer F.E., Willet W.C.: Alcohol consumption and mortality among women. *New. Eng. J. Med* 1995, 19, 1245-1250.
56. Gill J.S., Zezulka A.V., Shipley M.J., Beavers D.G.: Stroke and alcohol consumption. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, 1041-1046.
57. Gimeno A., Gimeno M., Webb L.: Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium. *Am. J. Physiol.* 1962, 203, 194-196.

58. Goch J.H.: Wpływ nadużywania alkoholu na dynamikę skurczu lewej komory serca. *Pol. Tyg. Lek.* 1972, 27, 1634-1635.
59. Goldsztajn P.: Badanie związków pomiędzy wydzielaniem insuliny a profilem lipidów osocza u mężczyzn w wieku 30-60 l. Praca Doktorska. *Coll.Med.UJ.* 1991.
60. Goldsztajn P., Hartwich J., Kwaśniak M., Wenhryniewicz O., Zdzienicka A., Wybrańska I., Dembińska-Kieć A.: Zmniejszenie stężenia wolnego cholesterolu frakcji HDL czynnikiem zagrożenia miażdżycą w samoistnej hiperinsulinemii. *Kardiol. Pol.* 1993, 39, 462-468.
61. Grassi G.M., Somers V.K., Renk W.S., Abboud F.M., Mark A.L.: Effects of alcohol intake on blood pressure and sympathetic nerve activity in normotensive humans: a preliminary report. *J. Hypertens.* 1989, 7(suppl 6): S20-S21.
62. Grossman E., Oren S., Messerli F.: Left ventricular mass and cardiac function in patients with essential hypertension. *J.Human Hypertens.* 1994, 8, 417-421.
63. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: 24-godzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego - stan obecny i perspektywy. *Pol. Arch.Med. Wewn.* 1993, 89, 251-254.
64. Guarnieri T., Lakatta E.G.: Mechanism of myocardial contractile depression by clinical concentrations of ethanol. *J. Clin. Invest.* 1990, 85, 1462-1467.
65. Handa K., Kono S., Ishii H., Shinchi K. i wsp.: Relationship of alcohol consumption and smoking to plasma cortisol and blood pressure. *J.Human Hypertens.* 1994, 8, 891-894.
66. Hollenbeck C.B., Chen N., Chen Y.D.I., Raeven G.M.: Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984, 33, 460-463.
67. Howes L.G., Krum H., O'Callaghan C.J., Phillips P.A.: Twenty-four hour ambulatory blood pressure profiles following regular alcohol consumption. *Am.J.Hypertens.* 1992, 5, 771-772.
68. Howes L.G., Reid J.L.: Changes in blood pressure and autonomic reflexes following regular, moderate alcohol consumption. *J. Hypertens.* 1986, 4, 421-425.

69. Ikai E., Ishizaki Y., Suzuki Y., Ishida M. i wsp.: Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J. Human Hypertens.* 1995, 9, 101-105.
70. Ikai E., Naborizaka Y., Tsuritani I., Honda R., Ishizaki M., Yamada Y.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension in nondrinkers: a possible role of fatty liver in the pathogenesis of obesity related hypertension. *Obesity Res.* 1993, 1, 469-474.
71. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Health issues related to alcohol consumption. ILSI Press. Washington, D.C 1993.
72. Ireland M.A., Vandongen R., Davidson L., Beilin L.J., Rouse I.L.: Acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines. *Clin. Sci.* 1984, 66, 643-648.
73. Ishizaki M., Tsuritani I., Ikai E., Honda R. i wsp.: Elevated cytosolic free calcium concentrations in platelets of hypertensive drinkers: a weak association with alcohol consumption. *J. Human Hypertens.* 1993, 7, 463-466.
74. James G.D., Toledano T., Datz G., Pickering T.G.: Factors influencing the awake-sleep difference in ambulatory blood pressure: main effects and sex differences. *J. Human Hypertens.* 1995, 9, 821-826.
75. Januszewicz W., Sznajderman M.: Nadciśnienie tętnicze. PZWL Warszawa 1987, s.122
76. Julius S.: Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am. Heart J.* 1988, 116, 600-606.
77. Kabat M.: Zmienność i rytm dobowy ciśnienia tętniczego krwi, metody oceny, znaczenie kliniczne. *Kard.Pol.* 1994, 41, 229-233.
78. Kaplan N.M.: Clinical hypertension. Williams & Wilkins, Baltimore 1994, ss.482.
79. Karpanou E.A., Vyssoulis G.P., Georgoudi D.G., Toutouza M.G., Toutouzas P.K.: Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. Significance of plasma renin activity values. *Am. J. Hypertens.* 1993, 6, 654-661.

80. Kattermann R., Jaworek D., Moller G., Assman G., Bjorkhem I., Svensson L.: Multicentre study of a new enzymatic method of cholesterol determination. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1984, 22, 245-251.
81. Kawano Y., Abe H., Kojima S., Ashida T., Yoshida K., Imanishi M., Yoshimi H., Kimura G., Kuramochi M., Omae T.: Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992, 20, 219-226.
82. Kawecka-Jaszcz K., Dubiel J.P.: Alkohol a ciśnienie tętnicze krwi. Rola alkoholu jako czynnika zagrożenia nadciśnieniem tętniczym. *Przegl. Lek.* 1989, 46, 811-815.
83. Keil U., Swales J., Grobbee D.: Alcohol intake and its relation to hypertension. *Cardiovascular Risk Factors*. 1993, 3, 189-199.
84. Kelbaek H., Gjorup T., Hartling O.J., Marving J., Christensen N.J., Godtfredsen J.: Left ventricular function during alcohol intoxication and autonomic nervous blockade. *Am. J. Cardiol.* 1987, 59, 685-688.
85. Kennedy H.L., Horan M.H., Sprague M.K., Padgett N.E., Shriver K.K.: Ambulatory blood pressure in healthy normotensive males. *Am. Heart J.* 1983, 106, 717-723.
86. Kirkman S., Nelson D.H.: Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. *Metabolism* 1988, 37, 390-394.
87. Kitler M.E.: Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment. *Am. J. Cardiol.* 1992, 70, 1077-1080.
88. Klatsky A.L.: Blood pressure and alcohol consumption. W: *Handbook of Hypertension Vol. 6. Epidemiology of Hypertension. Chapter 9.* Ed. C.J. Bulpitt Elsevier Science Publishers B.V., 1985.
89. Klatsky A.L., Friedman G., Siegeland A., Gerard M.: Alcohol consumption and blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296, 1194-1200.
90. Kleiger R.E., Bigger J.T., Bosner M.S., Chung M.K., Cook J.R., Rolnitzky L.M., Steinman R., Fleiss J.L.: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991, 68, 626-630.

91. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J.: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1987, 59, 256-262.
92. Kojima S., Kawano Y., Abe H., Sanai T. i wsp.: Acute effects of alcohol ingestion on blood pressure and erythrocyte sodium concentration. *J. Hypertens.* 1993, 11, 185-190.
93. Kupari M.: Acute cardiovascular effects of ethanol. A controlled non-invasive study. *Br. Heart J.* 1983, 49, 174-182.
94. Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M.: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994, 43, 960-967.
95. Lang R.M., Borow K.M., Neuman A., Feldman T.: Adverse cardiac effects of acute alcohol ingestion in young adults. *Ann. Intern. Med.* 1985, 102, 742-747.
96. Langer R.D., Criqui M.H., Reed D.M.: Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992, 85, 910-915.
97. Lee J.C., Downing S.E.: Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. *Am .J. Physiol.* 1976, 230, 1360-1365.
98. Levy D., Garrison R.J. , Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P.: Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Eng. J.Med.* 1990, 322, 1561-1569.
99. Levy D., Plehn., J.F., Wolf P.A.: Left ventricular mass and risk of stroke in men. *Circulation* 1987, 76(suppl IV) IV143-146.
100. Liang.: Effects of insulin on systematic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J.Clin. Invest.* 1982, 69, 1321-1336.
101. Lind L., Andersson P.E., Andren B., Hanni A., Lithell H.O.: Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 1995, 13, 433-438.
102. Litwin S.E., Grossman W.: Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J.Am.Col.Cardiol.* 1993, 22, 49a-55a.

103. MacMahon S.: Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987, 9, 111-121.
104. Malliandi A., Lombardi F., Pagani M.: Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* 1994, 71, 1-2.
105. Mancia G.: Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. *J. Hypertens. Suppl.* 1990, 8, S1-S13.
106. Mancia G., Parati G., Albin F., Villani A.: Circadian blood pressure variations and their impact on disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988, 12 (Suppl. 7), S11-S17.
107. Marmot M.G., Rose G., Shipley M.J., Thomas B.J.: Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981, 1, 580-583.
108. Marsh W.H., Fingerhut B., Miller H.: Automated and manual direct methods for the determination of blood urea. *Clin. Chem.* 1972, 18, 1041-1303.
109. Martin G.J., Magid N.M., Myers G.: Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am. J. Cardiol.* 1987, 60, 86-90.
110. Mayer E.J., Newman B., Quesenberry C., Friedman G., Selby J.: Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993, 88, (5 Pt 1), 2190-2197.
111. Mayerburg R.J., Castellanos A.: Cardiac arrest and sudden cardiac death. in: *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Ed. E. Braunwald. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1992, s. 765.
112. Mayet J., Shahi M., Poulter N.R., Sever P.S., Foale R.A., Thom S.A.M.: Left ventricular diastolic function in hypertension: a 4 year follow-up study. *Int. J. Cardiol.* 1995, 50, 181-188.
113. Melville D.: Alcohol and hypertension (Letter). *Lancet* 1981, 2, 1286.
114. Migotanie przedsionków. Red. Opolski G., Torbicki A.. Wyd. Fundacja Rozwoju Medycyny. "Człowiek człowiekowi". Warszawa 1993.

115. Miura K., Nakagawa H., Nakamura H., Tabata M.: Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J. Human Hypertens.* 1994, 8, 445-449.
116. Miura K., Nakagawa H., Nishijo M., Tabata M., Morikawa Y., Senma H., Yoshita K., Ishizaki M., Kawano S.: Plasma insulin and blood pressure in normotensive Japanese men with normal glucose tolerance. *J. Hypertens.* 1995, 13, 427-432.
117. Modan M., Halkin H., Almog S.: Hyperinsulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 1985, 75, 809-817.
118. Musser A.W., Ortigoza C.: Automated determination of uric acid by the hydroxylamine method. *Tech. Bul. Reg. Med. Tech.* 1966, 36, 21-25.
119. Newman W., Valicenti J.: Ventricular function following acute alcohol administration: A strain-gauge analysis of depressed ventricular dynamics. *Am. Heart J.* 1971, 1, 61-68.
120. O'Brien E., Murphy J., Tyndall A., Atkins N., Mee F., McCarthy G., Staessen J., Cox J., O'Malley K.: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. *J. Hypertens* 1991, 9, 355-360.
121. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K.: Dippers versus non dippers. *Lancet* 1988, 2, 397-402.
122. Pach J., Bogusz M., Cholewa L., Groszek B., Mitka A.: Ostre zatrucia alkoholem etylowym wśród mieszkańców Krakowa w latach 1972-1980. *Stud. Mat. Monogr. IMP Łódź* 1983, 2(15), 141-149.
123. Pach J., Kamenczak A., Kłys M., Winnik L.: Ostre zatrucia alkoholem etylowym wśród mieszkańców Krakowa. *Arch. Med. Sąd. i Krym.* 1993, 43, 297-301.
124. Pach J., Marek Z., Bogusz M., Staśko W.: Ostre zatrucia alkoholem etylowym w materiale klinicznym i sądowo-lekarskim. *Folia Med. Cracov.* 1978, 20, 151-157.
125. Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D., Mancia G.: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1987, 5, 93-98.

- 126.Parati G., Ravogli A., Trazzi S., Villani A., Mutti E., Groppelli A., Mancia G.: Early twenty-four-hour blood pressure elevation in subjects with parental hypertension. *J.Hypertens.* 1989, 7(suppl.6), s.64-71.
- 127.Pavan D., Nicolosi G.L., Lestuzzi C., Burelli C., Zardo F., Zannutini D.: Normalisation of variables of left ventricular function in patients with alcoholic cardiomyopathy after cessation of excessive alcohol intake: an echocardiographic study. *Eur. Heart J.* 1987, 8, 535-540.
- 128.Perera G.A: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J.Chron.Dis.* 1955, 1, 33-42.
- 129.Phillips G.B., Safrit H.F.: Alcoholic diabetes. *JAMA* 1971, 217, 1513-1519.
- 130.Pickering T.: The ninth Sir George Pickering memorial lecture. Ambulatory monitoring and the definition of hypertension. *J. Hypertens.* 1992,10, 401-409.
- 131.Pickering T.G., Harshfield G.A., Kleinert H.D., Blank S., Laragh J.H.: Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. *JAMA* 1982, 247, 992-996.
- 132.Post W., Larson M., Levy D.: Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Study. *Circulation* 1994, 90, 179-185.
- 133.Potter J.F., Beevers D.G.: Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984, 1, 119-122.
- 134.Potter J.F., Macdonald I.H., Beevers' D.G.: Alcohol raises blood pressure in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1986, 4, 435-441.
- 135.Preedy V., Atkinson L., Richardson P., Peters T.: Mechanisms of ethanol induced cardiac damage. *Br. Heart J.* 1993, 69, 197-200.
- 136.Puciłowska B.: Wpływ alkoholu na układ krążenia. *Pol.Tyg.Lek.* 1984, 46, 1115-1518.
- 137.Puciłowska B., Paschalis-Purtak K.: Alkohol a nadciśnienie tętnicze. *Przegl. Lek.* 1992, 49, 353-354.
- 138.Puciłowski O.: Alkohol etylowy a układy hormonalne. w: *Działanie biologiczne alkoholu etylowego.* Red.:Kostowski W., Wald I. PWN, Warszawa 1991, s.109.

139. Puddey I.B., Beilin L.J., Vandongen R.: Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet*. 1987, 1, 647-651.
140. Puddey I.B., Beilin L.J., Wandongen R., Rouse I.L., Rogers P.B.: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive man. A randomized controled trial. *Hypertension* 1985, 7, 707-713.
141. Randin D., Vollenweider P., Tappy L., Jequier E., Nicod P., Scherrer U.: Suppresion of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *N.Engl.J.Med.* 1995, 332, 1733-1737.
142. Reaven G.M.: Insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia: role in hypertension dyslipidaemia, and coronary heart disease. *Am.Heart J.* 1991, 121, 1283-1288.
143. Raeven G.M.: Role of insulin resistance in human disease: Banting Lecture 1988. *Diabetes*. 1988, 37, 1595-1607.
144. Regan T.: Ethyl alcohol and the heart. *Circulation* 1971, 44, 957-963.
145. Regan T.J., Levinson G.E., Oldewurtel H.A., Frank M.J., Weisse A.B. Moschos C. B.: Ventricular function in non-cardiacs with alcoholic fatty liver: Role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J.Clin. Invest.* 1969, 48, 397-400.
146. Reichek N., Devereux R.B.: Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echocardiographic determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am. Heart J.* 1982, 103, 202-210.
147. Rokey R., Kuo L.C., Zoghbi W.A., Limacher M.C., Quinones M.A.: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985, 71, 543-550.
148. Rosenham D.L., Seligman M.E.P.: *Psychopatologia. Pol. Tow. Psychol.*, Warszawa 1994, T.II, s.53-54.
149. Rowland M., Roberts J.: Blood pressure levels and hypertension in persons ages 6-74 years. United States 1976-1980. NCHS Advance data, No.84. Vital and health

- statistics of the National Center for Health Statistics. US Department of Health and Human Services. Washington DC, October 8, 1982.
150. Sahn D., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A.: The Committee on M-Mode Standardization of The American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978, 58, 1072-1083.
151. Saito I., Nishino M., Kawabe H., Wainai H., Hasegawa C., Saruta T., Nagano S., Sekihara T.: Leisure time physical activity and insulin resistance in young obese students with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1992, 5(12Pt 1), 915-918.
152. Saunders J.B., Beevers D.G., Paton A.: Alcohol induced hypertension. *Lancet.* 1981, 2, 653-656.
153. Savage D.D. Garrison M.S., Kannel W.B., Levy D., Anderson S.J., Feinleb M., Castelli W.P.: The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study. *Circulation* 1987, 75,(suppl I) S26-S33.
154. Seely S.: Possible reasons for the comparatively high resistance of women to heart disease. *Am. Heart J.* 1976, 91, 275-280.
155. Shaper A.G., Wannamethee G., Whincup P.: Alcohol and blood pressure in middle aged British men. *J. Hum. Hypertens.* 1988, 2, 71-78.
156. Shelmet J.J., Reichard G.A., Skutches C.L., Hoeldtke R.D., Owen O.E., Boden G.: Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1988, 81, 1137-1145.
157. Shen D.C., Shieh S.M., Fuh M., Wu D.A., Chen Y.D., Raeven G.M.: Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 66, 580-583.
158. Shiraki H., Ohnishi S., Akaishi M., Yoshikawa T., Ogawa S., Yamazaki H.: Left ventricular relaxation performance in chronic alcoholics without overt heart failure time-course analysis after abstinence. *Circulation* 1995, 92,8, suppl.1

159. Siedel J., Hagele E.O., Ziegenhorn J., Wahlefeld A.W.: Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin. Chem.* 1983, 29, 1075-1080.
160. Sleight P.: Baroreceptors and hypertension. P.B.Persson, H.R.Kirchheim. "Baroreceptor Reflexes". Springer -Verlag, Berlin Heidelberg 1991.
161. Spirito P.: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function; comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986, 7, 518-526.
162. Spirito P., Maron B.J., Bellotti P., Chiarella F., Vecchio C.: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of pulsed Doppler ultrasound and digitized M-mode echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1986, 58, 837-843.
163. Staessen J.A., O'Brien E.T., Atkins N., Amery A.K.: Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 1993, 11, 1289-1295.
164. Staessen J.A., Celis H., De Cort P., Fagard R.H., Thijs L., Amery A.: Methods for describing the diurnal blood pressure curve. *J. Hypertens.* 1991, 9, (suppl 8), S16-S18.
165. Staessen J.A., Fagard R.H., Lijnen P.J., Thijs L., Van Hoof R., Amery A.K. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am. J. Cardiol.* 1991, 67, 723-727.
166. Stein P., Bosner M., Kleiger R., Conger B.: Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 1994, 127, 1376-1381.
167. Stern M.P., Morales P.A., Haffner S.M., Valdez R.A.: Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome ("Syndrome X"). *Hypertension* 1992, 20, 802-808.
168. Stork T., Mockel M., Danne O., Voller H., Eichstadt H., Frei U.: Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: their relation to coronary heart disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1995, 9, 533-537.

169. Sznajderman M.: Niefarmakologiczne metody leczenia nadciśnienia tętniczego. *Farmacja Polska* 1994, 16, 750-759.
170. Taton J.: *Diabetologia praktyczna. Rozdz.: Diagnostyka insulinooporności komórkowej.* PZWL, Warszawa 1993, s.89.
171. Thornton J.R.: Atrial fibrillation in healthy non-alcoholic people after an alcoholic binge. *Lancet* 1984, 2, 1013-1015.
172. Trinder P.: Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen receptor. *Ann. Clin. Biochem.* 1959, 6, 24.
173. Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F., Grau J.M., Mont L., Rubin E.: The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N. Eng. J. Med.* 1989, 320, 409-415.
174. Vasdev S., Sampson C.A., Prabhakaran V.: Platelet-free calcium and vascular calcium uptake in ethanol - induced hypertensive rats. *Hypertension* 1991, 18, 116-122.
175. Verdecchia P.: Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993, 88, 986-992.
176. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C.: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990, 81, 528-536.
177. Wahlfeld A.W.: Triglycerides determination after enzymatic hydrolysis. in: *Methods of enzymatic analysis.* ED. H.U. Bergmayer 2nd English ed. Vol. I-IV. Verlag Chemie Weinheim and Academic Press, Inc. New York and London s.1831-1834.
178. Wahlfeld A.W., Bergmayer H.U. W: *Methods of enzymatic analysis.* Ed. H U. Bergmayer .Third Edition Vol.I-III. Verlag Chemie. Deerfield Beach , FL. 1983.s.352
179. Watson R.D., Stallard T.J., Flynn R.M., Littler W.A.: Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension* 1980, 2, 333-341.
180. Wehr. H.: Alkohol a miażdżycyca. *Czynniki Ryzyka.* 1993. Maj-Czerwiec, 24-26.
181. White W B.: Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. *J. Hypertens.* 1991, 9(suppl 1), S27-S32.

182. White W.B.: Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J. Hypertens. suppl.* 1991, 9, S39-S41.
183. White W.B., Dey H.M., Schulman P.: Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am. Heart J.* 1989, 118, 782-795.
184. WHO Expert Committee: Arterial Hypertension, World Health Organisation Technical Report Series 628. Geneva, World Health Organisation, 1978.
185. Wong M.: Depression of cardiac performance by ethanol unmasked during autonomic blockade. *Am. Heart J.* 1973, 86, 508-515.
186. Wynne J., Braunwald E.: The cardiomyopathies and myocarditides: toxic, chemical and physical damage to the heart. W: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Ed. E. Braunwald. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1992, s.1402-1403.
187. Yalow R., Berson S.: Immunoassay of plasma insulin in man. *Diabetes* 1961, 10, 339-342.
188. Zachariah P.K., Sheps S.G., Bailey K.R., Wiltgen C.M., Moore A.G.: Age related characteristics of ambulatory blood pressure load and mean blood pressure in normotensive subjects. *JAMA.* 1991, 265, 1414-1417.
189. Zachariah P.K., Sheps S.G., Ilstrup D.M., Long C.R., Bailey K.R., Wiltgen C.M., Carlson C.A.: Blood pressure load—a better determinant of hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 1988, 63, 1085-1091.
190. Zachariah P., Summer W.: The clinical utility of blood pressure load in hypertension. *Am. Heart J* 1993, 6, S194-S200.
191. Zambrano S.S., Mazzota J.F., Sherman D., Spodick D.H.: Cardiac dysfunction in unselected chronic alcoholic patients: noninvasive screening by systolic time intervals. *Am. Heart J.* 1974, 87, 318-320.
192. Zdziechowski P., Musiałowicz-Kralkowska E., Kołaciński Z., Rzepecki J.: Upojenia i zatrucia alkoholami jako problem kliniki ostrych zatruc. *Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź* 1983, 2(15), 155-163.

Ryciny

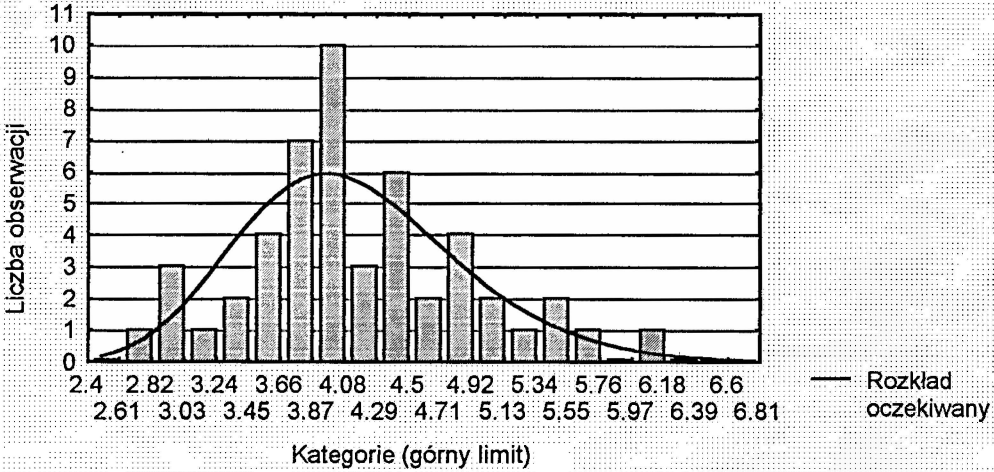
Ryc.1

Zmienna GLIKEMIA na czczo: pierwsza obserwacja

Kolmogorov-Smirnov $d = .0622315$, $p = n.s.$

Chi-kwadrat: 4.456119, $df = 3$, $p = .2162598$

Hipoteza: rozkład lognormalny



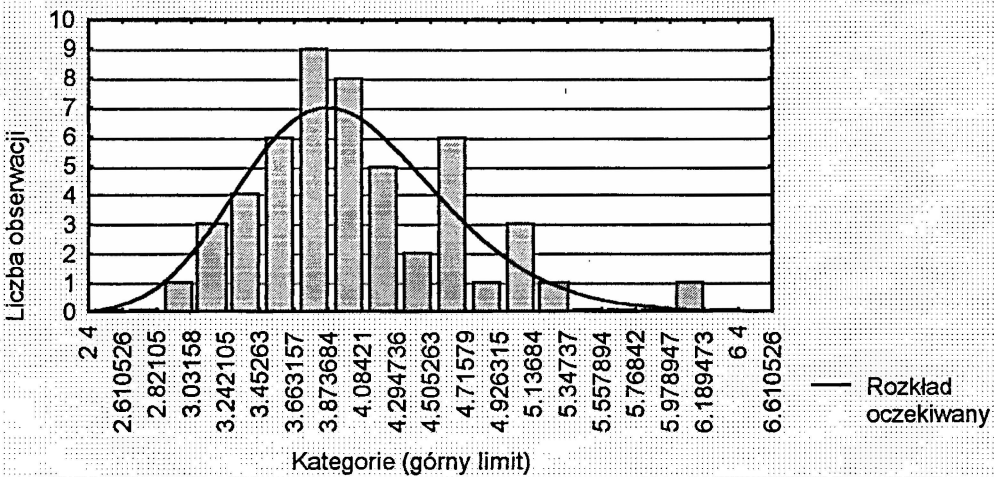
Ryc.2

Zmienna GLIKEMIA na czczo: druga obserwacja

Kolmogorov-Smirnov $d = .0403550$, $p = n.s.$

Chi-kwadrat: 1.284430, $df = 4$, $p = .8640093$

Hipoteza: rozkład lognormalny



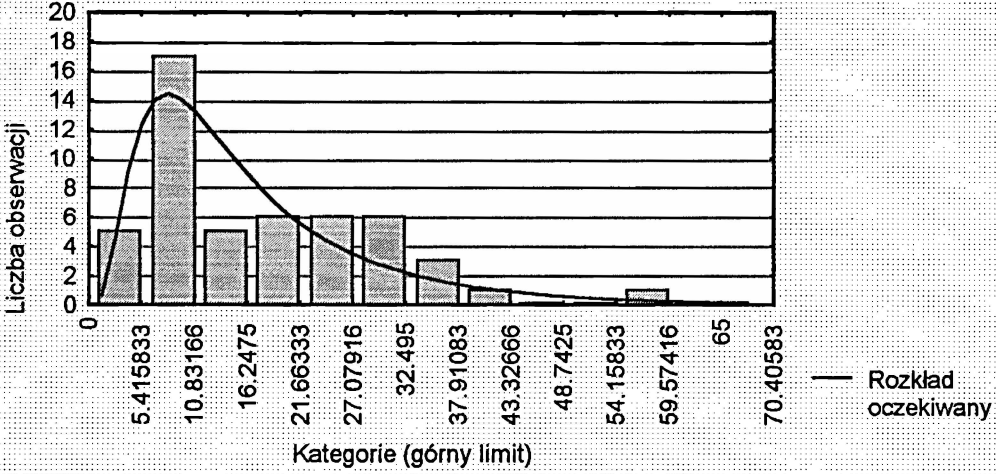
Ryc.3

Zmienna INSULINA na czczo; pierwsza obserwacja

Kolmogorov-Smirnov $d = .0848696$, $p = n.s.$

Chi-kwadrat: 7.454155 , $df = 3$, $p = .0587679$

Hipoteza: rozkład lognormalny



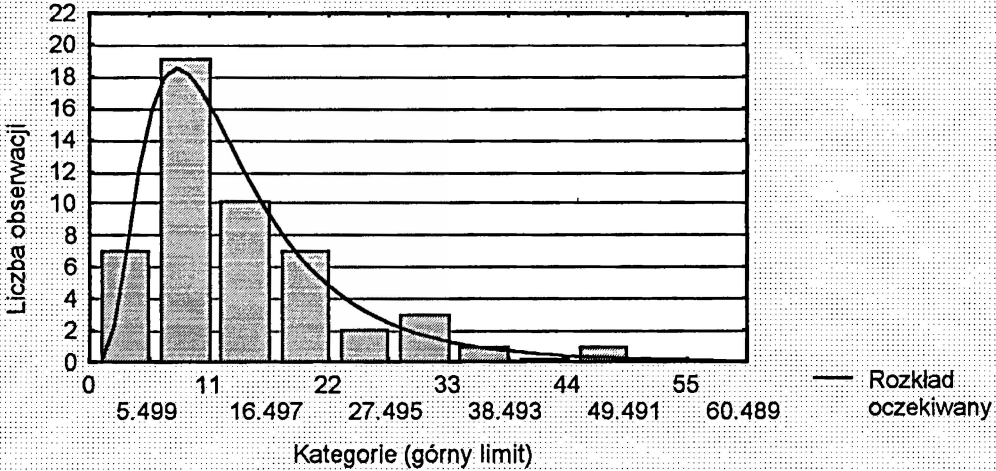
Ryc.4

Zmienna INSULINA na czczo; druga obserwacja

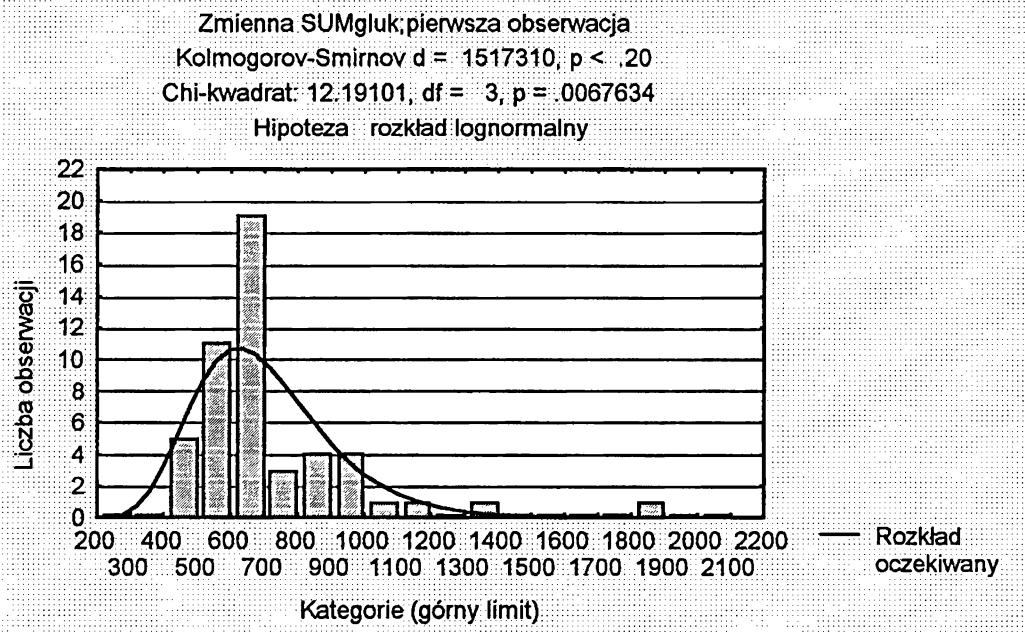
Kolmogorov-Smirnov $d = .0585397$, $p = n.s.$

Chi-kwadrat: 1.123915 , $df = 2$, $p = .5700976$

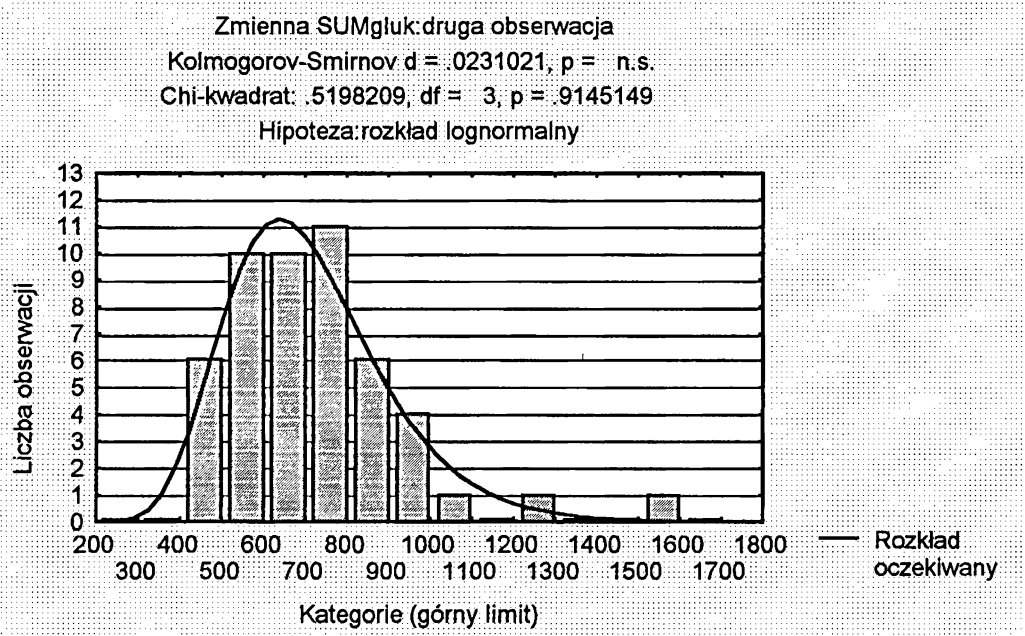
Hipoteza: rozkład lognormalny



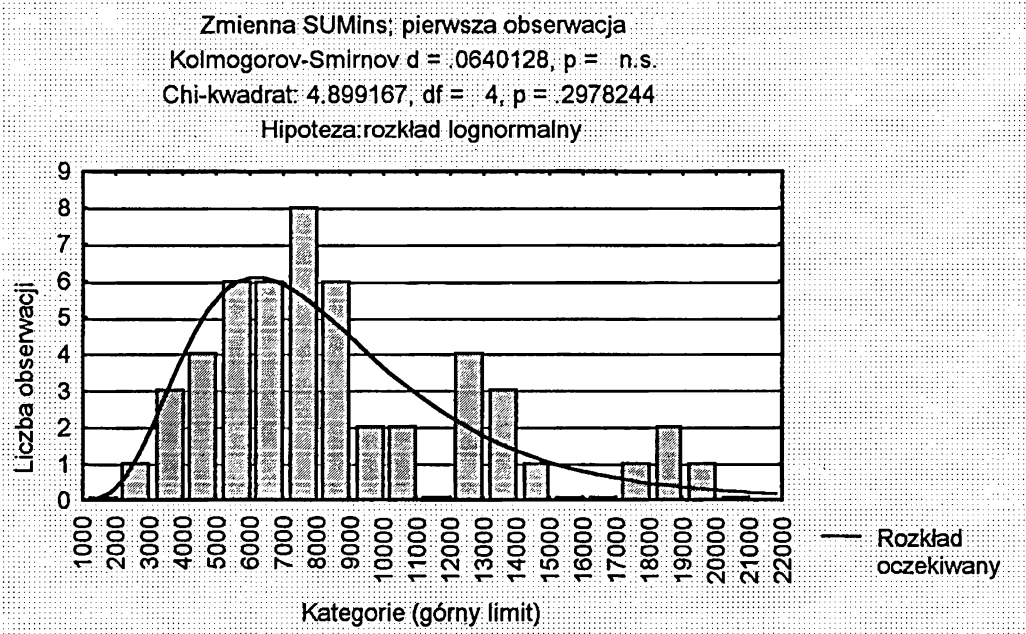
Ryc.5



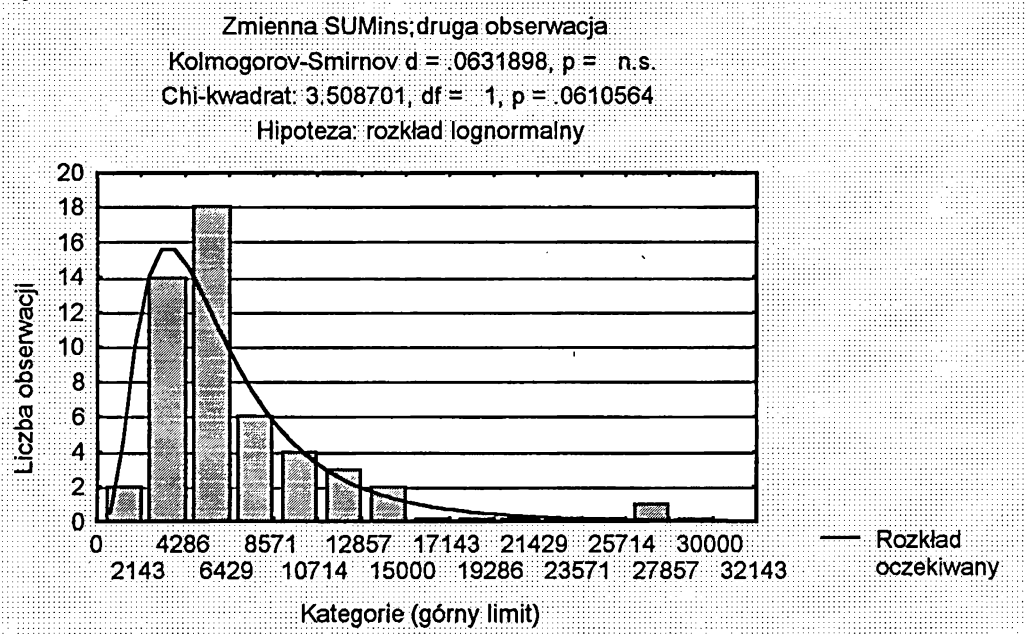
Ryc.6



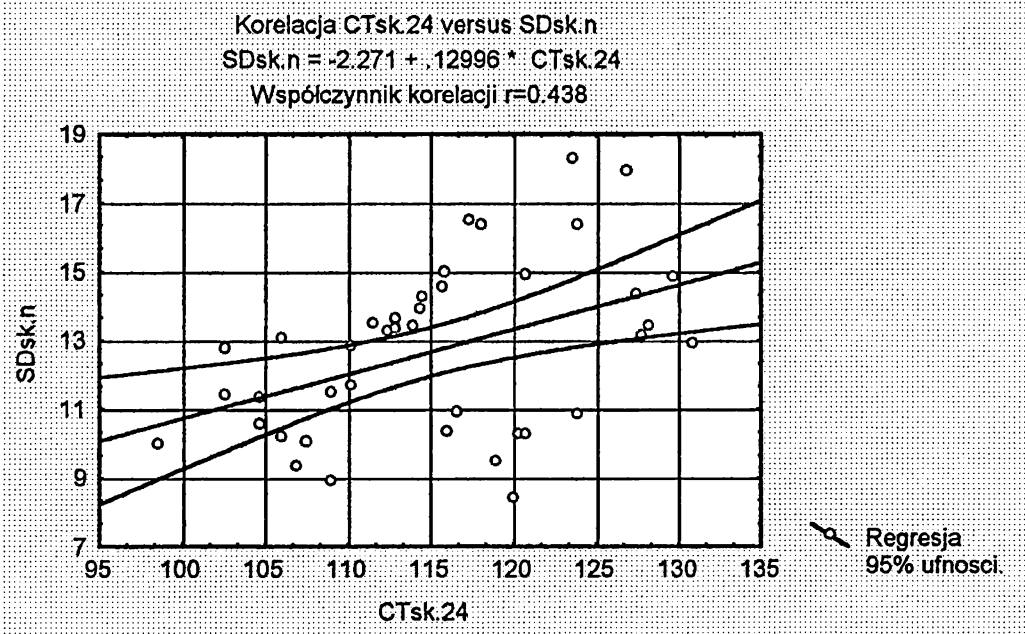
Ryc.7



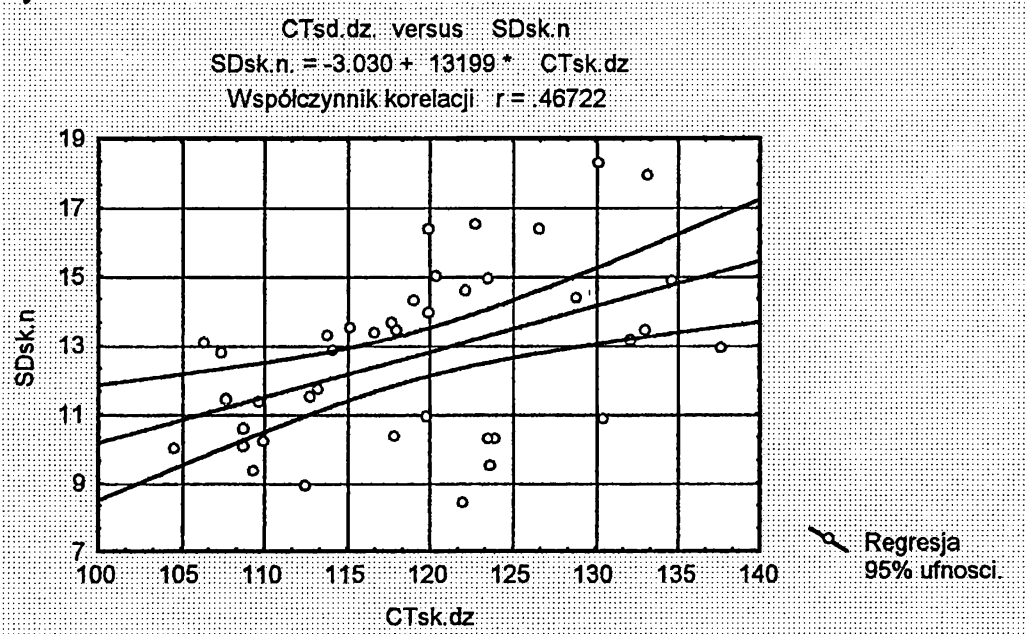
Ryc.8



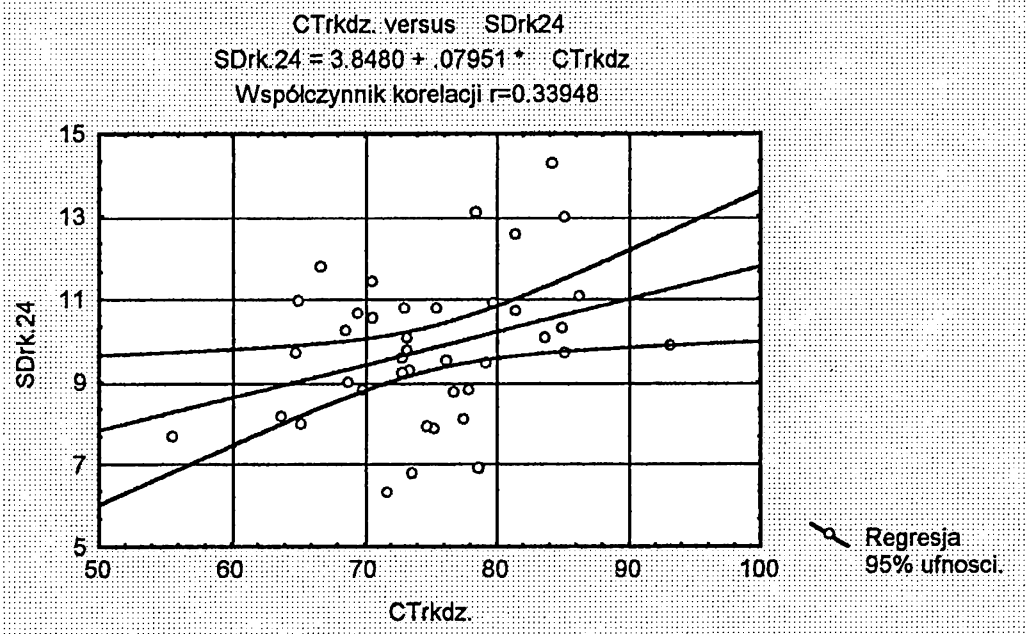
Ryc.9



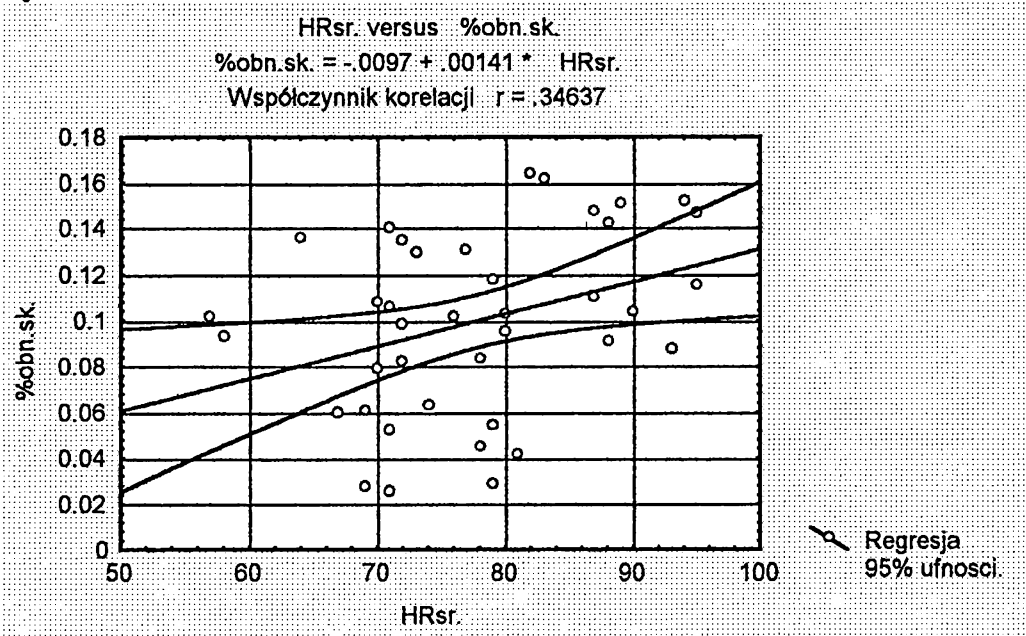
Ryc.10



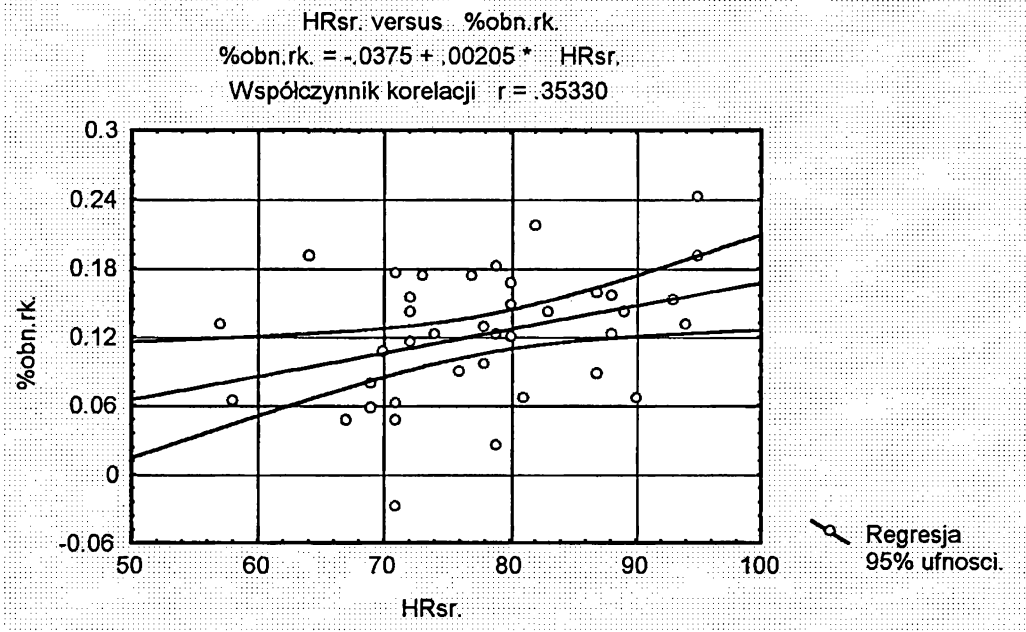
Ryc.11



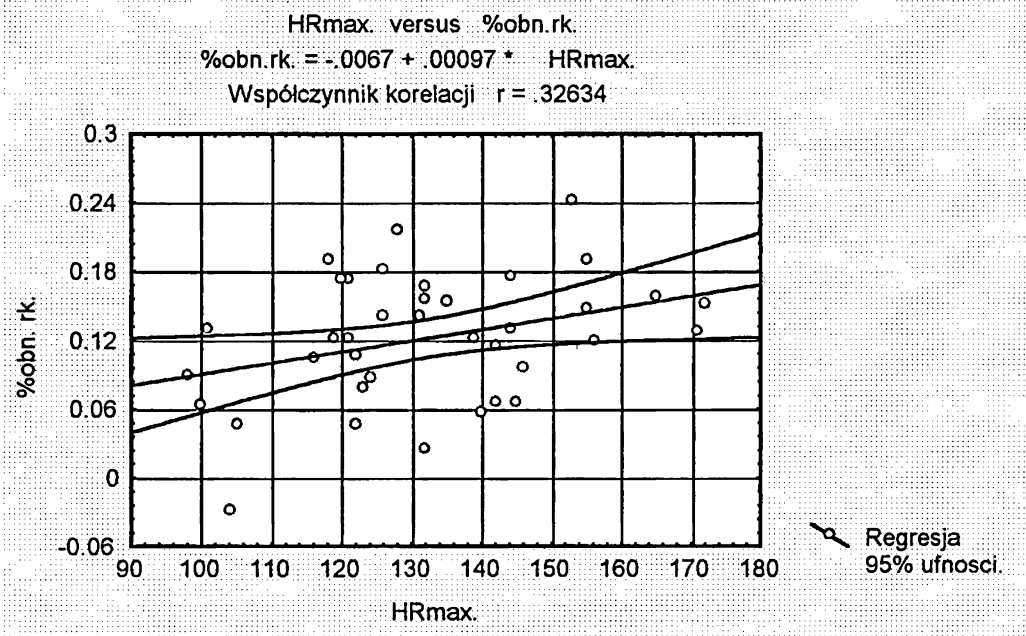
Ryc.12



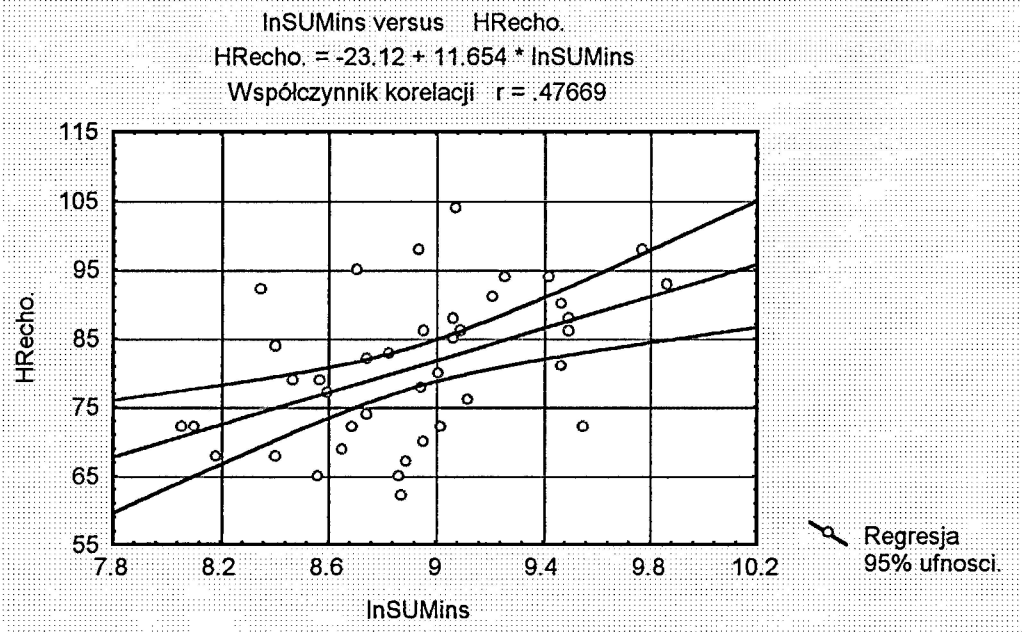
Ryc.13



Ryc.14



Ryc.15



Ryc.16

