

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Aneta Pośnik-Urbańska

*Rola układu autonomicznego i wybranych parametrów
biochemicznych w patogenezie nadciśnienia tętniczego
u kobiet w okresie pomenopauzalnym*

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Pracę wykonano w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik: Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Kraków 2007

*Pragnę wyrazić wdzięczność
Pani Profesor Kalinie Kaweckiej-Jaszc
za zachętę do podjęcia niniejszej pracy,
życzliwość, mobilizację i pomoc
okazaną w trakcie jej realizacji*

SPIS TREŚCI	str.
I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.	5
II. WSTĘP.	7
1. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie pomenopauzalnym - problem epidemiologiczny i kliniczny.	7
2. Mechanizmy wzrostu ciśnienia tętniczego krwi po menopauzie.	8
3. Udział układu autonomicznego w patogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie.	10
4. Nowe parametry biochemiczne w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego:	13
a. leptyna,	13
b. adiponektyna.	14
5. Znaczenie mózgowego peptydu natriuretycznego i białka C-reaktywnego w stratyfikacji ryzyka chorych z nadciśnieniem tętniczym:	16
a. mózgowy peptyd natriuretyczny,	16
b. białko C-reaktywne.	18
III. HIPOTEZA BADAWCZA I CELE BADANIA.	20
IV. MATERIAŁ I METODYKA.	22
1. Charakterystyka badanej grupy.	22
2. Protokół badania.	23
3. Pomiary ciśnienia tętniczego krwi.	24
4. Całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego.	24
5. Pomiary antropometryczne.	25
6. Kwestionariusz dla pacjenta.	26
7. Badania laboratoryjne: oznaczenia żeńskich hormonów płciowych (FSH, estradiolu) i badania biochemiczne (kreatynina, lipidogram, leptyna, adiponektyna, NT-proBNP, białko C-reaktywne, noradrenalina).	26
8. 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z oceną dobowej zmienności rytmu zatokowego.	29
9. Badanie echokardiograficzne.	30
10. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych wspólnych.	32

V. ANALIZA STATYSTYCZNA.	33
VI. WYNIKI.	34
1. Charakterystyka badanej grupy.	34
2. Badania laboratoryjne: leptyna, adiponektyna, NT-proBNP, białko C-reaktywne, noradrenalina.	38
3. 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z analizą zmienności rytmu serca badaną metodą analizy czasowej i częstotliwościowej.	57
VII. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.	63
1. Leptyna.	63
2. Adiponektyna.	66
3. Mózgowy peptyd natriuretyczny.	69
4. Białko C-reaktywne.	71
5. Noradrenalina.	74
6. 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z oceną dobowej zmienności rytmu zatokowego.	77
VIII. WNIOSKI.	82
IX. STRESZCZENIE.	83
X. SPIS TABEL I RYCIN.	89
1. Tabele.	89
2. Ryciny.	90
XI. PIŚMIENNICTWO.	91

I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.

ABPM	<i>ambulatory blood pressure monitoring</i> – całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi
ANS	<i>autonomic nervous system</i> – autonomiczny układ nerwowy
apM 1	<i>adipose most abundant gene transcript 1</i> - adiponektyna
BMI	<i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i> – mózgowy peptyd natriuretyczny
BSA	<i>body surface area</i> – pole powierzchni ciała
CRP	<i>C-reactive protein</i> - białko C-reaktywne
CTK	ciśnienie tętnicze krwi
CTK_R	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
CTK_S	skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
DT	<i>deceleration time</i> - czas deceleracji fali E
E/A	stosunek fali E do fali A napływu mitralnego
HDL	<i>high density lipoprotein</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HR	<i>heart rate</i> – częstość akcji serca
HF	<i>high frequency</i> – składowa o wysokiej częstotliwości
HRV	<i>heart rate variability</i> – zmienność rytmu serca
IMT	<i>intima media thickness</i> – grubość kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa
IVRT	<i>isovolumetric relaxation time</i> – czas rozkurczu izowolumetrycznego
IVS_d	<i>interventricular septum thickness in diastole</i> - wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej
LVH	<i>left ventricular hypertrophy</i> – przerost lewej komory serca
LVID_d	<i>left ventricular inner dimension in diastole</i> – wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory serca
LVID_s	<i>left ventricular inner dimension in systole</i> - wymiar końcowo-skurczowy lewej komory serca
LVM	<i>left ventricular mass</i> – masa lewej komory serca
LVMI	<i>left ventricular mass index</i> – wskaźnik masy lewej komory serca
LVPW_d	<i>left ventricular posterior wall in diastole</i> – wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory serca
LDL	<i>low density lipoprotein</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
LF	<i>low frequency</i> – składowa o niskiej częstotliwości

<i>LF: HF</i>	<i>low-to-high frequency index</i> – wskaźnik składowej o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości
<i>NT-proBNP</i>	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
<i>pNN50</i>	<i>percentage of NN intervals</i> – odsetek odstępów NN różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie
<i>RMSSD</i>	<i>the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals</i> – pierwiastek kwadratowy ze średniej kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN
<i>SD</i>	<i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
<i>SDANN</i>	<i>standard deviation of the averages of NN intervals</i> – odchylenie standardowe ze średnich arytmetycznych długości odstępów NN w krótkich odstępach czasu
<i>SDNN</i>	<i>standard deviation of all NN intervals</i> - odchylenie standardowe obliczane na podstawie wszystkich odstępów NN w analizowanym zapisie
<i>SDNNI</i>	<i>SDNN index (standard deviation of all NN – „normal – normal” intervals index)</i> -wskaźnik SDNN; średnia z odchyłeń standardowych kolejnych odstępów NN z kolejnych 5 minutowych okresów badania
<i>TC</i>	<i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
<i>TG</i>	triglicerydy
<i>TP</i>	<i>total power</i> – zmienność całkowita
<i>VLF</i>	<i>very low frequency</i> – składowa o bardzo niskiej częstotliwości
<i>WHR</i>	<i>waist-to-hip ratio</i> - wskaźnik talia-biodra

II. WSTĘP.

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie pomenopauzalnym - problem epidemiologiczny i kliniczny

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny, ze względu na jego rozpowszechnienie i następstwa, jakie powoduje w układzie sercowo-naczyniowym. Choroby tego układu są główną przyczyną zgonów, chorobowości i inwalidztwa zarówno w Polsce jak i w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Z powodu chorób serca i naczyń umiera w Polsce rocznie około 82 tys. mężczyzn i 91 tys. kobiet, co stanowi łącznie 43% wszystkich zgonów mężczyzn i aż 55% wszystkich zgonów kobiet. Fakt ten najlepiej ilustrują przedstawione liczby, z których wynika, że codziennie z powodów sercowo – naczyniowych umiera w Polsce 476 osób (226 mężczyzn i 250 kobiet) [1]. Co istotne, choroby układu krążenia są nie tylko najczęstszą przyczyną zgonów kobiet, ale wciąż obserwuje się stały wzrost częstości ich występowania, co jedynie częściowo uzasadnione jest starzeniem społeczeństwa.

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka zawału, niewydolności serca oraz udaru mózgu. U kobiet po menopauzie obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [2]. Związek pomiędzy menopauzą a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem badań od szeregu lat. Dotąd jednak patogeneza tego zjawiska nie została w pełni wyjaśniona.

Dotychczasowe badania nie dostarczają jednoznacznych danych wskazujących na częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym, a przedstawiane wyniki badań często są sprzeczne. Odmiennej danych dostarczają badania długofalowe i przekrojowe. Pierwsze sugerują, że menopauza nie wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi (CTK) ani większą częstością występowania nadciśnienia. Natomiast wyniki badań przekrojowych wskazują na większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie [3]. Wg Staessena i wsp. [4] menopauza odpowiada za wzrost CTK wraz z wiekiem o około 0,5 mmHg rocznie, a wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego są wyższe u kobiet po menopauzie odpowiednio

o 11 i 6 mmHg, co wiąże się z cztery razy częstszym rozpowszechnieniem nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym (40 % vs 10 %; $p < 0,001$), w porównaniu z kobietami regularnie miesiączkującymi. Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku i BMI (body mass index) częstość występowania nadciśnienia po menopauzie jest nadal dwa razy wyższa. Także w badaniu Pol-MONICA stwierdzano wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po menopauzie, w porównaniu z okresem przed menopauzą, odpowiednio o 5,9 mmHg i 1,6 mmHg [5].

Aktualnie średnia długość życia w Polsce jest wyższa dla kobiet niż dla mężczyzn. Raporty demograficzne ukazują feminizację wieku podeszłego, a prognozy epidemiologiczne przewidują nasilanie się tego zjawiska w Polsce w najbliższych latach. W świetle tych danych rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet w Polsce istotnie wzrośnie, co będzie miało istotne implikacje pod postacią zwiększonej zachorowalności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Mechanizmy wzrostu ciśnienia tętniczego krwi po menopauzie

U kobiet po menopauzie obserwuje się gwałtowny wzrost zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego i związanej z nimi śmiertelności. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują, że spadek sekrecji 17β -estradiolu jest istotnym czynnikiem ryzyka w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca [6]. Dlatego uważa się, że w pierwszej kolejności za wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi u kobiet po menopauzie odpowiedzialny jest niedobór endogennych estrogenów, który doprowadza do zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami wazodilatacyjnymi a wazokonstrykcyjnymi na korzyść tych ostatnich, co powoduje m.in. wzrost oporu naczyniowego. Estrogeny „in vivo” wpływają zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio na układ sercowo-naczyniowy. Oprócz dwóch głównych typów receptorów dla estrogenów: ER α i ER β , znanych jest również kilka wariantów obu typów receptorów. Receptory dla estrogenów są czynnikami transkrypcyjnymi, które wiążą się z obszarami promotorowymi genów, zwiększając lub zmniejszając syntezę ich produktów. Oprócz działań genomowych estrogeny wywierają działanie pozagenomowe, zwłaszcza w naczyniach, w których wywołują natychmiastową

reakcję rozkurczową. Naturalne estrogeny wykazują wpływ wazodilacyjny również przez wzrost aktywności receptora ER β . Ponadto korzystnie modulują funkcję śródbłonna, zwiększając syntezę prostacykliny (PGI 2), aktywność syntazy tlenku azotu i uwalnianie tlenku azotu oraz powodują spadek produkcji endotelin. Estrogeny wykazują różnorodny wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując wzrost syntezy angiotensynogenu, zmniejszenie aktywności enzymu przekształcającego angiotensynę, wzrost stężenia reniny, spadek ekspresji receptorów AT 1 oraz zmniejszoną odpowiedź nadnerczy na stymulację angiotensyną II. Estrogeny poprawiają również profil lipidowy, powodując podwyższenie stężenia frakcji cholesterolu HDL, obniżenie frakcji LDL oraz lipoproteiny a. Ponadto zwiększają aktywność układu przywspółczulnego, hamują agregację płytek krwi i powodują spadek stężenia fibrynogenu oraz wykazują właściwości antyoksydacyjne [7]. W okresie okołomenopauzalnym dochodzi do spadku wytwarzania estrogenów, głównie estradiolu, w związku z czym zanika ich ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Na rolę estrogenów w regulacji ciśnienia tętniczego wskazują badania dotyczące jego wahań w czasie cyklu menstruacyjnego. Stwierdzane wartości CTK są niższe w czasie fazy lutealnej niż folikularnej. Podobnie podczas ciąży wysokiemu poziomowi estrogenów i progesteronu towarzyszy spadek wartości ciśnienia tętniczego. Inne badania dotyczące biologicznej funkcji estrogenów wykazały, że podany egzogennie 17β -estradiol przyczynia się do zależnego od śródbłonna rozszerzenia naczyń [8]. Ponadto ultrasonograficzna metoda pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem zwiększonego przepływu krwi wykazuje pogorszenie zależnej od śródbłonna wazodilacji po podaniu acetylocholino u kobiet w okresie pomenopauzalnym, co przemawia za udziałem endogennych estrogenów w regulacji CTK [9].

Zarówno menopauza, jak i ciśnienie krwi, podlegają wpływom różnych czynników jak masa ciała, palenie tytoniu, czy przynależność do klasy społeczno-ekonomicznej. U kobiet w okresie pomenopauzalnym zwraca uwagę częstsze występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia: dyslipidemii, otyłości i cukrzycy typu 2. Uważa się, że ogniwem łączącym te zaburzenia i dysfunkcję układu autonomicznego jest nie tylko insulinooporność i hiperinsulinemia, ale także hiperleptynemia i hipoadiponektnemia [10]. Według

danych z badania NATPOL PLUS aż 48% kobiet w Polsce ma nadwagę lub jest otyła [11]. Z kolei w badaniu WOBASZ otyłość brzuszna wykryto aż u 40,4 % kobiet w Polsce [12].

Podsumowując, w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie kluczową rolę odgrywają zaburzenia układów neurohormonalnych. Wśród nich istotne znaczenie ma dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego.

Udział układu autonomicznego w patogenezie nadciśnienia tętniczego po menopauzie

Autonomiczny układ nerwowy (ANS) jest kluczowym elementem wśród mechanizmów regulacyjnych układu krążenia. W patogenezie nadciśnienia tętniczego istotną rolę odgrywa zwiększona aktywność układu współczulnego. Główną rolę w generacji i utrzymywaniu tonicznego napięcia układu sympatycznego odgrywają neurony górnego odcinka przednio-bocznej części rdzenia przedłużonego, których aktywność jest regulowana przez wyładowania z baroreceptorów tętniczych, mechanoreceptorów tętniczo-płucnych i chemoreceptorów [13]. Impulsacja z baroreceptorów pobudza neurony jądra pasma samotnego, zwiększając napięcie w nerwach błędnych i hamując wyładowania neuronów górnego odcinka przednio-bocznej części rdzenia przedłużonego. Wpływ aktywacji układu sympatycznego na wzrost ciśnienia tętniczego krwi obejmuje szereg mechanizmów, wśród których istotną rolę wydaje się odgrywać wzrost stężenia leptyny.

Najczęściej wykorzystywanymi metodami oceny aktywności współczulnej jest badanie zmienności rytmu serca (HRV) oraz oznaczanie stężenia amin katecholowych w osoczu. Analiza zmienności rytmu zatokowego umożliwia nieinwazyjną ocenę funkcji układu autonomicznego. Jej istotą jest ujawnienie cykliczności ukrytej w serii zmieniających się odstępów NN (RR).

Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystywane są dwie metody analizy tego zjawiska: analiza czasowa, czyli badanie czasu trwania kolejnych odstępów NN (RR) oraz różnic pomiędzy nimi w wybranych przedziałach czasu oraz analiza częstotliwościowa, czyli badanie widma cyklicznie występujących zmian czasu trwania kolejnych odstępów NN w wybranych przedziałach czasowych, która

dodatkowo pozwala podzielić całkowitą zmienność rytmu serca na poszczególne składowe, zależne od oscylacji o różnej częstotliwości [14]. Widmo HRV odzwierciedla rozkład zmian odstępów NN w odniesieniu do cyklicznej, modulowanej przez wewnętrzne rytmy, aktywności bodźcotwórczej rytmu zatokowego. Każda ze składowych analizy częstotliwościowej HRV jest wykładnikiem oddzielnej składowej wewnętrznej regulacji rytmu serca. Zakres wysokich częstotliwości (HF) zmienności rytmu serca jest synchroniczny z niemiarowością oddechową rytmu zatokowego [15]. Rytmicznie kontrolowane oddychanie w zakresie fizjologicznych, spoczynkowych częstotliwości, będące uznanym sposobem stymulacji nerwu błędnego, zwiększa wartość mocy widma w zakresie HF [16]. Dlatego uważa się, że pasmo HF reprezentuje aktywność układu przywspółczulnego. Jednak blokada farmakologiczna przywspółczulnego układu nerwowego (PNS) wywołuje prawie całkowitą redukcję krótkotrwałej zmienności rytmu serca nie tylko w paśmie HF, ale i LF, oraz znaczne zmniejszenie mocy widma w paśmie VLF [17]. Z tych obserwacji wynika, że cykliczne oscylacje rytmu serca, niezależnie od pasma, są przenoszone przede wszystkim przez nerw błędny, a ich redukcja zależy głównie od spadku napięcia przywspółczulnego. Zmniejszenie mocy widma w paśmie HF nie jest więc jedynym przejawem spadku aktywności nerwu błędnego.

Nadal trwa dyskusja nad komponentami fizjologicznymi składowej LF. Pomimo przytaczanych dowodów na udział aktywności układu współczulnego w wytwarzaniu tego zakresu widma HRV [18], należy pamiętać o danych wskazujących również na istotną rolę aktywności nerwu błędnego [19]. Poparcia dla tezy o udziale układu sympatycznego w powstawaniu oscylacji o niskiej częstotliwości dostarcza fakt, że składowa LF wzrasta w warunkach stymulacji układu sympatycznego, takich jak: zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą czy test pochyleniowy [20], [21]. Tak więc część autorów wyraża zdanie, że oscylacje LF stanowią ilościowy wskaźnik modulacji zależnej od układu sympatycznego [18]. Inni badacze uważają, że składowa LF odzwierciedla aktywność zarówno układu współczulnego jak i przywspółczulnego [19]. Odpowiednio, wskaźnik LF:HF uważany jest za wskaźnik modulacji sympatycznej lub równowagi współczulno-przywspółczulnej.

Podstawy fizjologiczne składowej VLF pozostają wciąż niedokładnie poznane. W jej powstawaniu postulowany jest udział układu autonomicznego, zarówno części sympatycznej jak i parasympatycznej oraz wpływ funkcji układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W młodym wieku aktywność układu współczulnego jest znamienne wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Z wiekiem aktywność układu współczulnego wzrasta, jednak bardziej u kobiet. W konsekwencji aktywność układu sympatycznego oceniana metodą mikroneurografii u kobiet powyżej 55 roku życia jest istotnie wyższa niż u odpowiadających wiekowo mężczyzn ($p < 0,01$) [22].

Dysfunkcja układu sercowo-naczyniowego obserwowana po menopauzie związana jest z obniżeniem aktywności regulacyjnej sercowego ANS. W literaturze szeroko podejmowana jest problematyka wpływu poszczególnych czynników endogennych i egzogennych na parametry zmienności rytmu serca, jednak wpływ różnic hormonalnych związanych z płcią jest traktowany marginalnie [23]. Nieliczne publikacje podejmujące tę problematykę wskazują na występowanie różnic w zakresie aktywności ANS i jego wpływu na spoczynkowy rytm serca. Dotychczasowe analizy HRV wykonywane na podstawie 24-godzinnych zapisów EKG wykazywały: przewagę układu parasympatycznego u kobiet w porównaniu z mężczyznami [24] i znamienne niższe wartości parametrów czasowych (SDNN, SDANN) u kobiet, w porównaniu do mężczyzn [25]. Analiza parametrów widmowych wykazała znamienne wyższe wartości widma w zakresie HF, odpowiadające wyższemu napięciu PNS [26]. Ponadto u kobiet stwierdza się obecność dodatkowych czynników modyfikujących funkcję ANS, takich jak np.: fazowość cyklu miesięczkowego. W fazie folikularnej cyklu miesięczkowego obserwuje się wzrost wartości HF, podczas gdy w fazie lutealnej wzrasta wartość widma LF, co wskazuje na dominację aktywności regulacyjnej PNS w pierwszej fazie oraz SNS w drugiej [27]. Wpływu hormonów płciowych na aktywność układu autonomicznego dowodzą badania HRV w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera u kobiet po menopauzie. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej istotnie zwiększa wartość składowej HF, odzwierciedlającej aktywność przywspółczulnego układu nerwowego [28]. Badania HRV u kobiet po menopauzie sugerują dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego, co w świetle

wcześniejszych obserwacji może stanowić czynnik prognostyczny rozwoju nadciśnienia tętniczego [29].

Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym pozostaje nadal nie do końca poznana. Dotychczasowe badania prowadzone w tej grupie chorych wskazują na spadek wartości widma HF oraz wzrost wskaźnika LF:HF, sugerujące rolę obniżonego napięcia układu przywspółczulnego [30; 31; 32].

Klinicznie użytecznym wskaźnikiem aktywności układu sympatycznego jest poziom osoczowy noradrenaliny. Wg Villecco i wsp. [33] kobiety z nadciśnieniem tętniczym odpowiadają na bodźce fizjologiczne znacząco wyższą sekrecją noradrenaliny niż kobiety z prawidłowym ciśnieniem. Natomiast największym wzrostem stężenia noradrenaliny w stosunku do wartości wyjściowych charakteryzują się kobiety w okresie pomenopauzalnym.

Zaburzenia neuroendokrynne są ściśle związane z zaburzeniami metabolicznymi, wspólnie przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Istotnymi czynnikami wiążącymi nadmierną aktywność współczulną z występowaniem nadciśnienia tętniczego wydają się być leptyna [34; 35] i adiponektyna [36]. Wyjaśnienie zależności między dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego a stężeniem tych markerów pozwoli na dokładniejszy wgląd w etiopatogenezę nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie i ewentualnie zastosowanie celowanej terapii nadciśnienia w tej grupie chorych, opartej o korygowanie współistniejących zaburzeń neuroendokrynnych i metabolicznych.

Nowe parametry biochemiczne w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego

Leptyna

Leptyna jest niedawno odkrytym hormonem zbudowanym ze 167 aminokwasów, syntetyzowanym głównie przez adipocyty oraz w mniejszym stopniu przez mózg i ścianę żołądka [37]. We krwi leptyna występuje w około 50 % jako wolny hormon o masie cząsteczkowej 16 kDa, podczas gdy pozostała jej ilość jest związana z białkami. Stężenie leptyny w osoczu zależy przede wszystkim od masy tkanki tłuszczowej [38]. Estrogeny i IL-6 dodatkowo podwyższają stężenie leptyny w osoczu [39], a aminy katecholowe przyczyniają się do jego zmniejszenia

[40]. W badaniach nad leptyną wykazano, że hormon ten zwiększa aktywność włókien współczulnych układu nerwowego, zaopatrujących brunatną tkankę tłuszczową. Ponadto powoduje wzrost aktywności nerkowych, nadnerczowych i lędźwiowych włókien współczulnego układu nerwowego [41]. Uważa się, że u osób z nadciśnieniem tętniczym występuje oporność cewek nerkowych na diuretyczne i natriuretyczne działanie leptyny [42]. Jednak dotychczas jej rola w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego nie została określona. Część autorów wskazuje na wyższe stężenia leptyny u chorych z nadciśnieniem w porównaniu z osobami bez nadciśnienia [43; 44; 45; 46; 47; 48; 49]. Inni badacze nie potwierdzają tych danych [50; 51]. Analizując jednak relację zachodzącą pomiędzy CTK i leptynemią u wszystkich badanych, tzn. u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i nadciśnieniem, stwierdzano występowanie znamiennej korelacji dodatniej pomiędzy leptynemią a skurczowym [47; 48; 49; 50] i rozkurczowym [49; 50] ciśnieniem tętniczym w całej badanej grupie. Wg Kazumi i wsp. [52] leptyna jest niezależnym determinantem CTK skurczowego i rozkurczowego, zarówno u osób z nadciśnieniem, jak i z prawidłowymi wartościami CTK. Hiperleptynemia wpływa na wartość CTK m.in. na drodze aktywacji układu współczulnego, stymulacji proliferacji i migracji miocytów gładkich ściany naczyniowej oraz aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron [42; 47].

Leptynemia zależy nie tylko od wartości ciśnienia, ale także od BMI [53], płci [54] oraz stężenia hormonów płciowych [55]. U miesiączkujących kobiet stężenie leptyny jest znacząco wyższe w fazie lutealnej niż podczas fazy folikularnej [56].

Dane dotyczące leptynemii po menopauzie są rozbieżne. Niektórzy wskazują na jej znaczący wzrost u kobiet w okresie pomenopauzalnym [57], inni tych wyników nie potwierdzają [58]. Podwyższone stężenie leptyny po menopauzie jest związane m.in. z podwyższoną aktywnością współczulną [59].

Adiponektyna

Adiponektyna (apM1) jest cytokiną odgrywającą istotną rolę w metabolizmie, odkrytą w 1995 roku przez Scherer'a i wsp. podczas badań linii komórkowej adipocytów 3T3-L1. Jej właściwości przeciwzapalne

i przeciwdziałające miażdżycy sprawiają, iż ta niedawno odkryta i obecnie intensywnie badana cytokina rokuje nadzieje jako narzędzie terapeutyczne [60]. apM1 jest białkiem zbudowanym z 244 aminokwasów o strukturze kodowanej przez gen zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 3 (3q27). Struktura tego białka o masie 30 kDa obejmuje N-końcową sekwencję sygnałową, krótki region o dużej zmienności międzygatunkowej, domenę kolagenopodobną oraz C-końcową domenę globularną [61]. Domena kolagenopodobna adiponektyny wykazuje strukturalną homologię z kolagenem typu VIII i X, a domena globularna z czynnikiem C1q dopełniacza. Badania krystalograficzne wykazały również znaczne podobieństwo domeny globularnej adiponektyny do TNF α . Jej stężenie stanowi 0,01% białek krążących w osoczu i wynosi u zdrowych osób 1-30 $\mu\text{g/ml}$ [60]. Adiponektyna jest białkiem wydzielanym wyłącznie przez adipocyty, a także jedyną substancją, której wytwarzanie w odróżnieniu od innych adipocytokin zmniejsza się wraz ze zwiększaniem się stopnia otyłości. Stężenie apM1 jest obniżone nie tylko w otyłości (bardziej u mężczyzn niż u kobiet), ale także w nadciśnieniu tętniczym, w cukrzycy typu 2, i chorobie wieńcowej [62], dlatego wydaje się być użytecznym markerem w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego [63]. Badania Adamczaka i wsp. oraz Dzielińskiej i wsp. potwierdzają, że stężenie adiponektyny w nadciśnieniu tętniczym jest obniżone [64; 65]. Iwashima i wsp. [66] wyrażają opinię, że obniżone stężenie adiponektyny w osoczu to nowy czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Część badaczy jest jednak zdania, że hipoadiponektynemia w nadciśnieniu tętniczym dotyczy wyłącznie mężczyzn [67], inni natomiast potwierdzają związek obniżonego stężenia apM1 wyłącznie z chorobą wieńcową, a nie z występowaniem nadciśnienia tętniczego [68]. Stężenie adiponektyny ujemnie koreluje z procentową zawartością tkanki tłuszczowej oraz wskaźnikiem talia-biodra [69; 70], a redukcja masy ciała powoduje wzrost poziomu apM1 [71].

Istotnym czynnikiem wpływającym na stężenie adiponektyny jest płeć. Obserwowane u kobiet osoczowe poziomy adiponektyny są wyższe niż u mężczyzn, pomimo stwierdzanej u nich większej procentowej zawartości tkanki tłuszczowej [72]. Część prac wskazuje, że po menopauzie stężenie apM1 jest obniżone [10; 57], inne takich obserwacji nie potwierdzają [73]. U kobiet po menopauzie obniżony poziom adiponektyny koreluje z wysokimi wartościami białka C-reaktywnego,

istotnego markera stanu zapalnego i czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [74]. Z obniżonym stężeniem adiponektyny związek ma również aktywacja układu sympatycznego [75]. Badania u chorych z cukrzycą typu 2 wskazują na obecność negatywnej korelacji pomiędzy stężeniem apM1 i wskaźnikiem LF: HF ocenianym na podstawie analizy zmienności rytmu serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG.

Wnioski wypływające zarówno z badań klinicznych jak i eksperymentalnych skłaniają do oceny adiponektyny jako markera dysfunkcji śródbłonna oraz potencjalnego czynnika w patogenezie nadciśnienia tętniczego [76].

Znaczenie mózgowego peptydu natriuretycznego i białka C-reaktywnego w stratyfikacji ryzyka chorych z nadciśnieniem tętniczym

Mózgowy peptyd natriuretyczny

Kolejnym użytecznym markerem w nadciśnieniu tętniczym ma szansę stać się mózgowy czynnik natriuretyczny (BNP), wyizolowany po raz pierwszy z mózgu świni w 1988 roku przez Sudoła i wsp. Gen dla BNP jest zlokalizowany na chromosomie 1 i koduje składający się ze 108 aminokwasów prohormon proBNP. Krążący biologicznie aktywny 32-aminokwasowy hormon BNP jest oddzielany od N-końcowej części propeptydu, nazywanej NT-proBNP. BNP i NT-proBNP można oznaczyć metodami radioimmunologicznymi lub immunochemicznymi. NT-proBNP jest jednak bardziej odporny na degradację proteolityczną, ma lepiej określony okres półtrwania, większą stabilność w zamrożonych próbkach krwi, a precyzyjne jego oznaczenie jest możliwe bez konieczności ekstrakcji próbek lub długiego okresu ich inkubacji. Ponadto na jego stężenie nie ma wpływu pozycja ciała chorego, uprzedni wysiłek fizyczny czy ostre zmiany objętości płynów ustrojowych, co czyni NT-proBNP przydatnym w praktyce klinicznej. Głównym źródłem BNP są kardiomiocyty, przede wszystkim komór, w mniejszym stopniu przedsionków serca, choć jak ostatnio wykazano zdolność wydzielania BNP mają również fibroblasty zlokalizowane w mięśniu sercowym [77]. BNP podobnie jak ANP wiąże się z receptorem typu A, powodując wzrost stężenia w komórkach docelowych przekaźnika cGMP, przez który wywoływane są wszystkie biologiczne efekty BNP [78; 79].

Stężenia mózgowego czynnika natriuretycznego znacząco wzrastają m.in. w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca, zwężeniu zastawki aortalnej, nadciśnieniu płucnym, niewydolności nerek oraz u ludzi starych [80]. Stężenie BNP jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem [81]. Z badań przeprowadzonych przez Loke i wsp. [82] wynika, że stężenie BNP i NT-proBNP jest wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami odpowiednio o 25 % i 75 %, a każde dalsze zwiększenie wieku o 10 lat jest związane z 74 % wzrostem stężenia NT-proBNP.

Dotychczasowe badania nad BNP jako wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym w nadciśnieniu tętniczym dotyczyły głównie chorych z przerostem mięśnia lewej komory. Z badania Hildebrandta i wsp. [83] wynika, że stężenie NT-proBNP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cechami przerostu lewej komory (LVH) w zapisie EKG jest 8-razy wyższe niż u osób zdrowych (158 vs 16,2 pg/ml; $p < 0,0001$). Wykazuje ponadto znaczącą korelację z indeksem masy lewej komory (LVMI) u pacjentów z zachowaną jej funkcją skurczową ($r = 0,47$; $p = 0,0002$) [83]. Wyższe stężenia BNP u pacjentów z nadciśnieniem, zarówno w grupie z udokumentowanym przerostem jak i bez przerostu, w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, obserwowali wcześniej Kohno i wsp. [84] i Cheung i wsp. [85].

Badania dotyczące wartości prognostycznej tych markerów w nadciśnieniu tętniczym są nieliczne. Na silną korelację pomiędzy stężeniem BNP a występowaniem przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, jak i w grupie z nadciśnieniem bez przerostu, zwrócili uwagę dopiero Suzuki i wsp. [86]. Dane te potwierdzają wyniki pochodzące z analizy podgrupy badania LIFE (183 pacjentów z nadciśnieniem i przerostem). NT-proBNP było dobrym wskaźnikiem prognostycznym złożonych punktów końcowych takich jak zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udary mózgu i zawały serca niezakończone zgonem [87].

Z badań przeprowadzonych przez Wanga i wsp. [88] w grupie 3389 osób wynika, że osoby z otyłością mają niższe stężenie BNP (mężczyźni o 40%; $p < 0,001$; kobiety o 38%; $p < 0,001$) w porównaniu z osobami o prawidłowym ciężarze ciała.

Stężenie BNP jest jednak wyższe u chorych z otyłością i nadciśnieniem w porównaniu z otyłymi normotonikami.

Nadal dostępne są tylko pojedyncze doniesienia dotyczące pomiarów BNP u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym [89]. Tymczasem jest to grupa różnorodna pod względem hemodynamicznym, metabolicznym i humoralnym, o niejednakowym rokowaniu, dla której poszukuje się nowych, przydatnych dla praktyki klinicznej, niezależnych wskaźników prognostycznych. Wczesny pomiar stężenia BNP we krwi, razem z pomiarem innych uznanych markerów biochemicznych (m.in. CRP) [90], mógłby dawać pełniejszy obraz stanu chorego i pomógłby zakwalifikować danego pacjenta do odpowiedniej grupy ryzyka, co miałyby implikacje terapeutyczne [91]. BNP może stać się precyzyjnym narzędziem do stratyfikacji ryzyka wystąpienia niepomyślnych incydentów sercowo-naczyniowych.

Dotychczas brak jest danych klinicznych charakteryzujących wpływ menopauzy na stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego. Wydaje się jednak, że BNP może stanowić istotny czynnik prognostyczny i rokowniczy oraz być przydatnym markerem w monitorowaniu przebiegu leczenia przeciwnadciśnieniowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym.

Białko C-reaktywne

W ostatnich latach stale podkreślany jest udział czynników zapalnych w etiopatogenezie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Najczęściej wykorzystywanym w praktyce klinicznej wskaźnikiem stanu zapalnego jest odkryte w 1930 roku białko C-reaktywne (CRP).

Pierwszym dużym badaniem wskazującym na prognostyczną wartość CRP było badanie MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [92]. Kolejne duże badania potwierdziły wyniki badania MRFIT. W prospektywnym badaniu obejmującym ponad 1000 osób (Physicians' Health Study) wykazano, że nawet w populacji osób zdrowych nieznacznie podwyższony poziom CRP jest czynnikiem ryzyka zawału serca i udaru mózgu [93], [94]. Badanie to ujawniło, że wyższy o 1,5mg/l poziom CRP (0,55 vs. 2,1mg/l) zwiększa ryzyko udaru mózgu

dwukrotnie, a zawału serca trzykrotnie, w czasie 8 lat obserwacji. W badaniu WHS (Women's Health Study) kobiety z poziomem CRP mieszczącym się w najwyższym kwartylu miały 7-krotnie wyższe ryzyko zawału serca lub udaru mózgu w czasie 3-letniej obserwacji [95]. Z kolei 8-letnia obserwacja 20 525 kobiet powyżej 45 roku życia wykazała, że w tej grupie tzw. wysokie prawidłowe stężenie CRP ($> 3,5$ mg/l) wiąże się z 2,5-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z poziomem CRP $< 0,43$ mg/l [96]. Wyniki tego badania jednoznacznie wskazują na związek pomiędzy występowaniem subklinicznych stanów zapalnych a zachorowalnością na nadciśnienie tętnicze.

Przewlekły stan zapalny, o niewielkim nasileniu, klinicznie jest nieuchwytny, jednak ciągła stymulacja zapalna, nieznacznie podwyższony poziom cytokin i białek ostrej fazy, ze względu na wieloletni czas trwania, może owocować szybszą progresją miażdżycy. Ridker i wsp. wykazali, że prognostyczna wartość CRP przekracza nawet wartość prognostyczną poziomu cholesterolu całkowitego czy stosunku cholesterolu całkowitego do frakcji HDL [97; 98].

Osoby z nadciśnieniem tętniczym mają wyższy poziom CRP niż osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [99], [100]. Rekomendacje oznaczeń CRP w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego dotyczą jednak aktualnie nie tylko chorych z nadciśnieniem tętniczym. Liczne dane dokumentują konieczność oznaczeń tego markera u kobiet w okresie pomenopauzalnym [101; 102]. Większość dostępnych badań jednoznacznie wskazuje na wyższe stężenia CRP u kobiet stosujących doustną terapię hormonalną [103], co znalazło potwierdzenie w wyższym odsetku incydentów sercowo-naczyniowych w badaniach HERS (Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study) i WHI (Women's Health Initiative), w których oceniano stosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie [104; 105]. Według niektórych badaczy stężenie CRP u kobiet jest wyższe niż u mężczyzn w tej samej grupie wiekowej [106]. Inni autorzy nie potwierdzają tych obserwacji [107]. Wpływ tego fenomenu na ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji generalnej wymaga dalszych badań.

Ostatnie badania wskazują na dużą wartość prognostyczną oznaczeń tego markera w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z nadciśnieniem tętniczym w skojarzeniu z oznaczeniami stężeń mózgowego peptydu natriuretycznego [90; 91], adiponektyny [108] i leptyny [109].

III. HIPOTEZA BADAWCZA I CELE BADANIA.

Hipoteza badawcza

U kobiet po menopauzie obserwuje się gwałtowny wzrost zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego i związanej z nimi śmiertelności. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują, że spadek sekrecji 17β -estradiolu jest istotnym czynnikiem w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca [6]. Jednocześnie pojawiły się doniesienia o pomenopauzalnej dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, jako przyczynie upośledzonej regulacji układu sercowo-naczyniowego i jego zwiększonej podatności na niekorzystne działanie czynników środowiskowych [23; 28].

Zaburzenia neuroendokryne są ściśle związane z zaburzeniami metabolicznymi, wspólnie przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Istotnymi czynnikami wiążącymi nadmierną aktywność współczulną z występowaniem nadciśnienia tętniczego wydają się być leptyna i adiponektyna [59; 75]. Wnioski wypływające zarówno z badań klinicznych, jak i eksperymentalnych, skłaniają do oceny tych czynników jako potencjalnych wskaźników istotnych w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Kolejnym użytecznym markerem w nadciśnieniu tętniczym ma szansę stać się mózgowy czynnik natriuretyczny. Dotychczasowe badania nad BNP jako wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym w nadciśnieniu tętniczym ograniczały się do chorych z przerostem mięśnia lewej komory [83; 84; 85]. Dostępne są tylko pojedyncze doniesienia o jego zachowaniu się w łagodnym nadciśnieniu tętniczym. Dotychczas brak jest danych klinicznych charakteryzujących wpływ menopauzy na zmiany aktywności osoczowej BNP. Wydaje się jednak, że może ona stanowić istotny czynnik prognostyczny rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca oraz być przydatnym markerem w monitorowaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego [86; 87]. Ostatnie badania wskazują na dużą wartość prognostyczną oznaczeń tego markera w skojarzeniu z oznaczeniami stężeń białka C-reaktywnego, adiponektyny i leptyny w oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [90; 91; 108; 109].

Cele badania

- a) Ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w okresie po- i premenopauzalnym.
- b) Określenie stężeń leptyny, adiponektyny, NT-proBNP, białka C-reaktywnego i noradrenaliny u kobiet po i przed menopauzą.
- c) Ocena korelacji stężeń leptyny, adiponektyny, NT-proBNP, białka C-reaktywnego i noradrenaliny u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym ze stanem hormonalnym oraz określenie zależności między w/w parametrami biochemicznymi a funkcją układu autonomicznego.

IV. MATERIAŁ I METODYKA

Charakterystyka badanej grupy

Badaniem objęto 112 kobiet w przedziale wiekowym od 45 do 55 r.ż., zgłaszających się kolejno od czerwca 2004 roku do listopada 2005 roku do Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CM UJ.

Kryterium włączenia było rozpoznanie pierwotnego łagodnego nadciśnienia tętniczego w oparciu o pomiary gabinetowe oraz całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego (SpaceLabs 90207). Chore nie stosowały przez kolejne 4 tygodnie poprzedzające badania leczenia przeciwnadciśnieniowego. Badane kobiety podzielono na dwie podgrupy: kobiety w okresie pomenopauzalnym (grupa A; n=61, wiek $51,03 \pm 1,39$ lat) oraz regularnie miesiączkujące (grupa B; n=51; wiek $50,37 \pm 2,19$ lat). Wystąpienie okresu pomenopauzalnego oparto na danych z wywiadu (czas od wystąpienia menopauzy minimum 6 miesięcy) i potwierdzono na podstawie oceny osoczowych poziomów hormonów płciowych: 17β -estradiolu (poniżej 50 pg/ml) i FSH (powyżej 30 IU/L).

U kobiet regularnie miesiączkujących wykonywano wszystkie badania w fazie folikularnej.

Do badania nie włączano chorych z:

1. powikłaniami narządowymi - przerostem lewej komory ($LVMI > 110\text{g/m}^2$), niewydolnością rozkurczową serca (rozpoznaną w oparciu o badanie echokardiograficzne) i pogrubieniem kompleksu intima-media tętnicy szyjnej $\geq 0,9$ mm lub obecnością blaszki miażdżycowej,
2. innymi czynnikami ryzyka - otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), cukrzycą typu 2, paleniem papierosów aktualnie lub w czasie ostatnich 3 miesięcy,
3. chorobami zapalnymi i przewlekłymi - ostrymi chorobami zapalnymi w ciągu ostatnich 6 tygodni, przewlekłymi chorobami zapalnymi lub infekcyjnymi, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi,
4. zażywające leki hormonalne - stosujące hormonalną terapię zastępczą lub antykoncepcję.

Aktualne niepalenie tytoniu potwierdzono przy zastosowaniu analizatora tlenu węgla (monitor Bedfont, Bedfont Technical Instruments, Sittingbourne, Wielka Brytania), mierząc stężenie tlenu węgla w objętości końcowej wydychanego powietrza po 15 sekundach wstrzymania oddechu. Przy poziomie tlenu węgla powyżej 10 ppm (420 nmol/l) uznawano chore za palące [110]. Jako niepalące klasyfikowano chore deklarujące, że nie palą i u których poziom tlenu węgla w powietrzu wydychanym wynosił poniżej 10 ppm (420 nmol/L).

Protokół badania

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego, nr zgody KBET/378/B/2003. Zakwalifikowane osoby zostały dokładnie poinformowane o celu i rodzaju badania oraz wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu.

Schemat badania był następujący:

1. Pierwsza wizyta w Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CMUJ.
 - a. Informacja o badaniu.
 - b. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.
 - c. Dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe.
 - d. Trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym.
2. Druga wizyta w Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CMUJ po 4 tygodniach od pierwszej wizyty.
 - a. Trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym.
 - b. Wyjaśnienie zasad wypełniania kwestionariusza i pozostawienie go uczestnikom w celu samodzielnego wypełnienia.
 - c. Wyjaśnienie zasad przygotowania się do badań zaplanowanych na 3 wizycie.
3. Trzecia wizyta w Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CMUJ po 2 - 4 tygodniach od drugiej wizyty.
 - a. Pobranie krwi żyłnej na czczo po 30 minutowym odpoczynku, w pozycji leżącej, z założonego wcześniej dostępu żylnego w celu wykonania oznaczeń biochemicznych.

- b. Pomiary antropometryczne: wzrost, ciężar ciała, obwód talii i bioder, pomiary zawartości tkanki tłuszczowej.
 - c. Badanie echokardiograficzne i USG tętnic szyjnych.
 - d. Założenie aparatu do całodobowego automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego oraz rejestratora holterowskiego.
 - e. Odbiór i sprawdzenie kwestionariusza z uzupełnieniem pytań pominiętych lub/i niejasnych dla osoby badanej.
4. Czwarta wizyta w Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CMUJ po 4 tygodniach od trzeciej wizyty.
- a. Omówienie istotnych dla chorej badań.
 - b. Informacja o prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego i/lub niefarmakologicznych metodach leczenia nadciśnienia tętniczego oraz wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego.

U wszystkich uczestników programu na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego i przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz sporadycznie badań obrazowych wykluczono wtórny charakter nadciśnienia tętniczego.

Pomiary ciśnienia tętniczego krwi

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano sfigmomanometrem rtęciowym, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003 [111]. Ciśnienie tętnicze zmierzono w trakcie pierwszej wizyty na obu ramionach, następnie wszystkich pomiarów dokonywano na ramieniu, na którym stwierdzono wyjściowo wyższe CTK, a w przypadku jednakowej wartości ciśnienia na obu ramionach - na ramieniu niedominującym. Pomiary ciśnienia wykonywano podczas dwóch oddzielnych wizyt, trzykrotnie w czasie każdej wizyty, w odstępach dwuminutowych. Nadciśnienie tętnicze stwierdzano, jeżeli średnia pomiarów ciśnienia z dwóch oddzielnych wizyt wynosiła $\geq 140/90$ mmHg.

Całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego

Całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) wykonywano rejestratorem oscylometrycznym SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc.,

Redmond, Washington, USA), z częstością pomiarów co 15 minut w ciągu dnia (6.00 - 22.00) i co 20 minut w godzinach nocnych (22.00 - 6.00). Przedziały czasowe dnia i nocy zostały zdefiniowane arbitralnie dla wszystkich pacjentek.

Założenia rejestratora dokonywano między godziną 8:00 a 9:00. Jeżeli różnica między pomiarem automatycznym i poprzedzającym go pomiarem wykonanym sfigmomanometrem rtęciowym nie przekraczała 5 mmHg uznawano, że mankiet aparatu monitorującego jest właściwie założony. Mankiet zakładano na lewe ramię z wyjątkiem osób leworęcznych oraz tych, u których we wcześniejszych pomiarach stwierdzono wyższe ciśnienie krwi na ramieniu prawym. Z analizy wyeliminowano wyniki automatycznie sygnalizowane jako błędne, te dla których różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym była mniejsza od 20 mmHg lub wartość średniego ciśnienia tętniczego różniła się o ponad 25% od pomiaru poprzedniego i następnego oraz z częstością akcji serca powyżej 160/min. Obliczano średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z całej doby oraz oddzielnie z okresu dnia i nocy oraz zmienność ciśnienia ocenianą na podstawie odchyłeń standardowych ze wszystkich pomiarów ciśnienia w ciągu doby. Metodyka oraz interpretacja wyników całodobowego monitorowania ciśnienia krwi pozostawała w zgodności z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [111].

Pomiary antropometryczne

Badanie fizykalne poszerzono o dokładne pomiary antropometryczne. Ciężar ciała i wzrost posłużyły do wyliczenia wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), a obwód pasa (mierzony na poziomie pępka) i bioder (mierzony na poziomie krętarzy większych) do oceny wskaźnika talia-biodra (*waist-to-hip ratio* - WHR). Dodatkowo pomiary antropometryczne rozszerzono o:

- a) pomiary tkanki tłuszczowej aparatem MALTRON – BODY FAT ANALYZER BF-905 (technika pomiaru oparta na pomiarze oporu elektrycznego ciała), które zostały wykonane w Zakładzie Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej i Diagnostyki CMUJ w Krakowie, Kierownik: prof. dr hab. med. Aldona Dembińska - Kieć, uzyskując następujące wyniki: FAT % (procentowa zawartość tkanki tłuszczowej

w organizmie), FAT WT (aktualny ciężar tkanki tłuszczowej), LEAN % (procentowa zawartość pozostałych tkanek w organizmie z wyjątkiem tłuszczu), LEAN WT (ciężar pozostałych tkanek),

- b) pomiary tkanki tłuszczowej aparatem Tanita OMRON, urządzeniem do pomiaru procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, wykorzystującym technikę analizy biooporności elektrycznej.

Kwestionariusz dla pacjenta

Kwestionariusz obejmował informacje na temat danych demograficznych, statusu socjoekonomicznego, przebytych i współistniejących chorób, aktualnie zażywanych leków oraz stylu życia – stosowanej diety redukcyjnej lub niskotłuszczowej, aktywności fizycznej i używek. Jednolita forma uzyskania tych danych pozwoliła na wymierną i porównawczą ocenę analizowanych później parametrów.

Kwestionariusz zawierał m.in. pytania o aktualne i/lub przebyte choroby układu krążenia oraz układu moczowego, występowanie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego z podaniem daty rozpoznania choroby, występowanie nadciśnienia tętniczego i chorób układu krążenia u krewnych, stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, preparatów hormonalnych oraz innej farmakoterapii, aktualnie wykonywany zawód, regularne uprawianie sportu z uwzględnieniem jego intensywności, palenie tytoniu aktualne i w wywiadzie, szczegółowy wywiad ginekologiczny (miesiączkowanie, menopauza, objawy kliniczne okresu przekwitania klasyfikowano wg indeksu Kuppermana, ciążę, porody, poronienia, operacje ginekologiczne).

Badania laboratoryjne

Badania biochemiczne wykonane zostały w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Katedry Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (kierownik: prof. dr hab. Jerzy Naskalski).

Wszystkie próbki krwi w celu wykonania oznaczeń biochemicznych pobierano rano w godzinach od 7:30 do 8:00, po 30 minutowym odpoczynku, w pozycji leżącej, z założonego wcześniej dostępu żylnego, po upływie co najmniej 12 godzin od ostatniego posiłku. Po odwirowaniu uzyskano trzy próbki (po 1 ml) osocza heparynowego, trzy próbki osocza EDTA (po 1 ml) oraz trzy próbki surowicy (po 1 ml). Probówki zostały zamrożone w temperaturze -70°C do czasu wykonania oznaczeń biochemicznych.

Oznaczenia żeńskich hormonów płciowych.

Poziomy FSH i estradiolu oznaczano przy użyciu zestawów MEIA firmy Abbott (czułość: dla estradiolu 1 ng/ml, dla FSH 0,5 mIU/ml).

Parametry biochemiczne

Do oznaczania podstawowych parametrów biochemicznych stosowano rutynowe metody laboratoryjne: kreatyninę oznaczano metodą Jaffego z kompensacyjną próbą ślepa, cholesterol całkowity metodą enzymatyczną CHOD-PAP, cholesterol frakcji LDL bezpośrednią metodą enzymatyczną wg Abell-Kendalla, cholesterol LDL wyliczano w oparciu o wzór Friedewalda ($\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/2.2$), triglicerydy oznaczano metodą enzymatyczną GPO-PAP. Wszystkie badania wykonano z zastosowaniem Klinicznego Analizatora Biochemicznego Modular P firmy Roche i przy użyciu odczynników tej samej firmy.

Klirens kreatyniny wyliczono ze wzoru Cockcrofta-Gaulta [112]:

$$\text{GFR (ml/min)} = (140 - \text{wiek}) \times \text{waga/stężenie kreatyniny } (\mu\text{mol/l}) \times 0,85.$$

NT-proBNP

NT-proBNP oznaczano metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) przy użyciu odczynników firmy Roche i analizatora Modular P. Zastosowana metoda charakteryzowała się czułością analityczną 5 pg/ml. Zakres wartości referencyjnych dla kobiet – poniżej 50 r. ż. < 155 pg/ml, pomiędzy 50 - 65 r. ż. < 222 pg/ml.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne oznaczano metodą ultraczułą (high sensitivity CRP) przy użyciu analizatora immunonefelometrycznego Behring Nephelometer Analyzer II przy zastosowaniu zestawu odczynników N Latex CRP mono firmy Dade Behring. Metoda charakteryzowała się czułością analityczną 0,175 mg/l. Pacjentów, dla których oznaczone CRP przekraczało wartość 10 mg/l (świadcząc o istnieniu ostrego procesu zapalnego), wyeliminowano z dalszej analizy.

Poziomy leptyny, adiponektyny i noradrenaliny oznaczano przy zastosowaniu metody immunoenzymatycznej ELISA, a do odczytu użyto czytnik do mikropłytek Elx800 firmy BIO-TEK Instruments, Inc., USA. Do opracowania krzywych kalibracyjnych i wyliczania wartości stężeń badanych parametrów zastosowano program kalkulacyjny KC Junior for Windows firmy BIO-TEK Instruments, Inc.

Leptyna

Do oznaczania leptyny użyto odczynników Quantikine® Human Leptin Immunoassay firmy R&D Systems z wykorzystaniem techniki kanapkowej z zastosowaniem dwóch przeciwciał monoklonalnych. Metoda charakteryzowała się czułością poniżej 7,8 pg/ml. Zakres wartości referencyjnych – od 3 877 do 77 273 pg/ml.

Adiponektyna

Adiponektynę oznaczano z użyciem odczynników Quantikine® Human Adiponectin firmy R&D Systems z wykorzystaniem techniki kanapkowej z zastosowaniem dwóch przeciwciał monoklonalnych. Metoda charakteryzowała się czułością poniżej 0,246 ng/ml. Zakres wartości referencyjnych – od 1 198 do 19 973 ng/ml.

Noradrenalina

Noradrenalinę oznaczano przy pomocy zestawu odczynników Noradrenalin ELISA firmy DRG Instrument GmbH, Niemcy. W celu oznaczenia noradrenaliny próbki badanego osocza poddawano ekstrakcji na boranowym żelu powinowactwa, a następnie otrzymany ekstrakt poddawano enzymatycznej acylacji. Powstałe acylowane pochodne noradrenaliny (N-acylo-normetanefryna) były oznaczane metodą ELISA, techniką kanapkową. Czulość stosowanej metody wynosiła 20 pg/ml. Zakres wartości referencyjnych w osoczu EDTA - do 600 pg/ml.

24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z oceną dobowej zmienności rytmu zatokowego

24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera wykonywano korzystając z rejestratorów analogowych firmy Marquette Electronics z zapisem na taśmie magnetofonowej. Analizy zapisów dokonywano przy pomocy sprzętu komputerowego i oryginalnego oprogramowania firmy DRG. Po określeniu pobudzeń zatokowych, nadkomorowych, komorowych i artefaktów eliminowano automatycznie inne pobudzenia niż zatokowe. Oceniano maksymalną, średnią oraz minimalną częstość akcji serca, obecność i rodzaj zaburzeń rytmu serca.

Analizowano następujące parametry analizy czasowej dobowej zmienności rytmu serca zdefiniowane zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology z 1996 roku [113]:

- SDNN (*standard deviation of all NN – „normal-normal” intervals*) - odchylenie standardowe obliczane na podstawie wszystkich odstępów NN w analizowanym zapisie,
- SDANN (*standard deviation of the averages of NN intervals*) - odchylenie standardowe ze średnich arytmetycznych długości odstępów NN w krótkich odstępach czasu,
- SDNN index (*standard deviation of all NN – „normal-normal” intervals index*) - średnia z odchyleń standardowych w kolejnych pięciominutowych przedziałach,

- RMSSD (*the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*) - pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN,
- pNN50 (*percentage of NN intervals*) – odsetek odstępów NN różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie.

Po uzyskaniu wartości średniej odstępów NN (ms) oraz całkowitej zmienności rytmu serca (ms^2), zapis poddano analizie spektralnej metodą szybkiej transformaty Fouriera, uzyskując poszczególne składowe zmienności rytmu serca: składową o bardzo niskiej częstotliwości (VLF; 0,003-0,4 Hz), składową o niskiej częstotliwości (LF; 0,04-0,15 Hz) oraz składową o wysokiej częstotliwości (HF; 0,15-0,4 Hz). Składowe wyrażono w jednostkach mocy widma (ms^2), jak i w jednostkach normalizowanych względem zmienności całkowitej (%). Obliczono wskaźnik LF: HF.

Badanie echokardiograficzne.

Celem oceny masy lewej komory oraz funkcji rozkurczowej serca u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne w sposób standardowy przy pomocy aparatu Hewlett-Packard Sonos 5500 głowicą 2.5 MHz według standardów American Society of Echocardiography [114].

Badanie M-mode.

Badanie M-mode wykonano przy użyciu głowicy 2.5 MHz pod kontrolą obrazu dwuwymiarowego opierając się na wytycznych American Society of Echocardiography. Wszystkie parametry lewej komory obliczono jako średnią z co najmniej trzech kolejnych pomiarów. Wykonywano następujące pomiary:

- końcowo-rozkurczową grubość przegrody międzykomorowej (IVS_d)
- końcowo-rozkurczową grubość tylnej ściany lewej komory (LVPW_d)
- wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (LVID_d)
- wymiar końcowo-skurczowy lewej komory (LVID_s)
- frakcję wyrzutową lewej komory wg Teicholtza.

Do obliczenia masy lewej komory (LVM) zastosowano wzór Devereux skorygowany do pomiarów wykonywanych zgodnie z zaleceniami American Society of Echocardiography [115]:

$$LVM = 0.8 \times [1.04 \times (IVS_d + LVID_d + LVPW_d)^3 - LVID_d^3] + 0.6$$

Wskaźnik masy lewej komory (LVMI) obliczono jako iloraz masy lewej komory i powierzchni ciała (LVM/BSA). Powierzchnię ciała (BSA) obliczano stosując wzór Dubois: $BSA = 0.0001 [71.84 \times (\text{waga w kg})^{0.425} \times (\text{wzrost w cm})^{0.725}]$

Przerost mięśnia lewej komory rozpoznawano, gdy wartości LVMI wynosiły powyżej 2 odchyżeń standardowych od średniej z populacji ogólnej dla kobiet, tj. $> 110\text{g/m}^2$ [116].

Badanie dopplerowskie.

Badanie dopplerowskie metodą fali pulsacyjnej wykonano w projekcji koniuszkowej czterojamowej przy użyciu głowicy 2,5 MHz, ustawiając bramkę Dopplera pulsacyjnego na poziomie końców płatków mitralnych w obrębie jamy lewej komory. Pomiar wykonywano w czasie zatrzymanego maksymalnego wydechu w celu uniknięcia wpływu zmienności oddechowej, przy prędkości zapisu 50 mm/s. W celu oceny czynności rozkurczowej lewej komory wykonywano następujące pomiary parametrów napływu mitralnego:

- prędkość fali wczesnego napływu mitralnego (E),
- prędkość fali napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionków (A),
- stosunek fal E do A,
- czas deceleracji wczesnego napływu mitralnego (DT),
- czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT).

Wykonywano także pomiary parametrów napływu żylnego do lewego przedsionka z żył płucnych przy użyciu Dopplera pulsacyjnego. Rejestrowano następujące parametry napływu z żył płucnych:

- prędkość maksymalna napływu w fazie skurczu komory - S,
- prędkość maksymalna napływu w fazie rozkurczu komory - D,
- prędkość maksymalna napływu wstecznego do żył płucnych w czasie skurczu przedsionka - AR.

Do oceny dysfunkcji rozkurczowej posłużono się wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, przyjmując następujące kryteria diagnostyczne niewydolności rozkurczowej:

- IVRT >105 ms dla wieku >50 r.ż., >100 ms dla wieku 45-50 r.ż.,
- E/A <0,5 dla wieku >50 r.ż., <1,0 dla wieku 45-50 r.ż.,
- DT >280 ms dla wieku >50 r.ż., >220 ms dla wieku 45-50 r.ż.,
- S/D > 2,5 dla wieku >50 r.ż., > 1,5 dla wieku 45-50 r.ż.,
- AR > 35 cm/s.

Badanie ultrasonograficzne grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych

Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (IMT) tętnic szyjnych wspólnych oceniono w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych. Badanie wykonano aparatem Hewlett Packard Sonos 5500, głowicą sektorową 7.5 MHz. Pomiarów grubości kompleksu intima-media dokonywano w tętnicy szyjnej wspólnej, na ścianie bliższej i dalszej, w odległości 2cm od podziału na tętnicę szyjną wewnętrzną i zewnętrzną. W każdym miejscu dokonywano 3 pomiarów. Wynik stanowiący grubość IMT wyrażano jako średnią wszystkich pomiarów [117].

V. ANALIZA STATYSTYCZNA.

Zarządzanie bazą danych i analizy statystyczne prowadzono za pomocą oprogramowania Statistica for Windows, wersja 6.0 PL (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA), wykorzystując następujące metody statystyczne:

1. Zgodność rozkładu analizowanych zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilk'a. W przypadku nie spełnienia kryteriów normalności rozkładu zmienne zostały poddane transformacji logarytmicznej i w tej formie wykorzystane w analizach statystycznych.
2. Statystyki opisowe – dane ilościowe przedstawione zostały jako średnia i odchylenie standardowe (dla danych o rozkładzie normalnym) lub dodatkowo jako średnia geometryczna (dla danych niespełniających kryteriów normalności rozkładu). Dane jakościowe przedstawiono jako proporcje. Porównania średnich między grupami dokonano dla zmiennych ilościowych za pomocą testu t-Studenta, dla zmiennych jakościowych za pomocą testu chi-kwadrat.
3. W celu wyodrębnienia czynników powiązanych z analizowanymi parametrami biochemicznymi oraz zmienności rytmu serca przeprowadzono analizę regresji krokowej i wielorakiej.
4. Do oceny powiązań pomiędzy oznaczanymi parametrami oceniano współczynnik korelacji rang Spearmana.
5. We wszystkich opisywanych analizach za istotne przyjęto efekty dla których $p < 0,05$.

VI. WYNIKI.

Charakterystyka badanej grupy

Badaniem objęto 112 kobiet w przedziale wiekowym od 45 do 55 r.ż. (średnio $50,73 \pm 1,82$ lat), zgłaszających się kolejno od czerwca 2004 roku do listopada 2005 roku do Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii CM UJ. Kryterium włączenia było rozpoznanie pierwotnego łagodnego nadciśnienia tętniczego w oparciu o pomiary gabinetowe oraz całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Przez co najmniej 4 kolejne tygodnie poprzedzające badania, chore nie stosowały leczenia przeciwnadciśnieniowego. Badane podzielono na dwie podgrupy: kobiety w okresie pomenopauzalnym (grupa A; $n=61$, wiek $51,03 \pm 1,39$ lat) oraz regularnie miesiączkujące (grupa B; $n=51$; wiek $50,37 \pm 2,19$ lat). Rozpoznanie okresu pomenopauzalnego oparto na danych z wywiadu (czas od wystąpienia menopauzy co najmniej 6 miesięcy; średnio $8,61 \pm 6,54$) i potwierdzono oceną poziomów hormonów płciowych w osoczu: 17β -estradiolu (poniżej 50 pg/ml) i FSH (powyżej 30 IU/L). Objawy wypadowe obserwowano u wszystkich kobiet po menopauzie. Na podstawie wartości indeksu Kuppermana chore zakwalifikowano do 4 grup. W grupie 1 (< 16 punktów) była 1 osoba (0,89 %), w 2 grupie (17 - 25 punktów) – 41 osób (36,61 %), w grupie 3 (26 – 30 punktów) – 18 osób (16,07 %), w grupie 4 (> 31 punktów) – 1 osoba (0,89 %), co wskazuje na małe i umiarkowane nasilenie objawów wypadowych u badanych kobiet.

Charakterystykę kliniczną z uwzględnieniem wskaźników antropometrycznych i czynników stylu życia w badanych grupach przedstawiono w Tabeli 1, wybrane parametry biochemiczne zamieszczono w Tabeli 2, a wartości średnie ciśnienia tętniczego badanych grup zestawiono w Tabeli 3.

Tabela 1

Charakterystyka kliniczna z uwzględnieniem wskaźników antropometrycznych i czynników stylu życia.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD lub jako liczbę osób (odsetek).

	Ogółem (N=112)	Grupa A (N=61)	Grupa B (N=51)	P
Wiek (lata)	50,73 \pm 1,82	51,03 \pm 1,39	50,37 \pm 2,19	0,06
Ciężar ciała (kg)	70,80 \pm 8,59	71,78 \pm 8,92	69,65 \pm 8,95	0,21
Wzrost (cm)	162,80 \pm 5,40	162,93 \pm 5,00	162,65 \pm 5,89	0,78
BMI (kg/m²)	26,56 \pm 2,75	26,85 \pm 2,68	26,22 \pm 2,82	0,22
Talia (cm)	85 \pm 7,92	87,40 \pm 7,27	82,12 \pm 7,75	<u>0,0003</u>
Biodra (cm)	105,67 \pm 7,36	106,79 \pm 6,80	104,33 \pm 7,84	0,08
WHR	0,8 \pm 0,05	0,81 \pm 0,05	0,78 \pm 0,05	<u>0,0005</u>
% FAT Omron	35,1 \pm 5,8	35,79 \pm 5,88	34,8 \pm 5,87	0,92
% FAT Maltron	32,29 \pm 6,99	32,30 \pm 6,98	32,28 \pm 7,08	0,99
Kg FAT Maltron	23,23 \pm 6,96	23,57 \pm 6,91	22,83 \pm 7,09	0,58
Praca:				
fizyczna	20 (17,86 %)	9 (14,75 %)	11 (21,57 %)	
umysłowa	51 (45,54 %)	22 (36,07 %)	29 (56,86 %)	<u>0,01</u>
nie pracuje	41 (36,60 %)	30 (49,18 %)	11 (21,57 %)	
Regularna aktywność fizyczna	38 (33,93 %)	20 (32,79 %)	18 (35,30 %)	0,78
Dieta niskotłuszczowa	54 (48,21 %)	35 (57,38 %)	19 (37,25 %)	<u>0,03</u>
Dodatni wywiad rodzinny	92 (82,15 %)	46 (75,41 %)	46 (90,20 %)	<u>0,03</u>
Palenie tytoniu w wywiadzie	91 (81,25 %)	51 (83,61 %)	40 (78,43 %)	<u>0,04</u>

Tabela 2

Wybrane parametry biochemiczne.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD.

Parametry	Ogółem (N=112)	Grupa A (N=61)	Grupa B (N=51)	P
FSH (mIU/ml)	39,84 \pm 36,62	66,94 \pm 28,73	7,42 \pm 4,26	<u><0,0000001</u>
Estradiol (pg/ml)	50,62 \pm 50,54	18,29 \pm 9,83	89,29 \pm 52,48	<u><0,0000001</u>
WBC (tys/mm³)	5,84 \pm 1,25	5,80 \pm 1,22	5,88 \pm 1,29	0,76
RBC (mln/mm³)	4,57 \pm 0,34	4,59 \pm 0,31	4,56 \pm 0,38	0,64
HGB (g/dl)	13,76 \pm 1,03	13,82 \pm 0,93	13,68 \pm 1,16	0,46
HCT (%)	40,00 \pm 3,10	40,47 \pm 2,79	39,42 \pm 3,38	0,07
PLT (tys/mm³)	232,86 \pm 49,34	226,07 \pm 45,23	240,98 \pm 53,16	0,11
TC (mmol/l)	5,46 \pm 0,85	5,50 \pm 0,93	5,41 \pm 0,76	0,57
LDL (mmol/l)	3,15 \pm 0,76	3,20 \pm 0,76	3,10 \pm 0,77	0,58
HDL (mmol/l)	1,56 \pm 0,37	1,57 \pm 0,40	1,55 \pm 0,34	0,78
TG (mmol/l)	1,70 \pm 1,17	1,65 \pm 0,91	1,74 \pm 1,42	0,69
Kreatynina (μmol/l)	62,51 \pm 9,59	63,35 \pm 9,58	61,5 \pm 9,60	0,31
Klirens kreat. (ml/min)	103,42 \pm 20,38	102,80 \pm 18,64	104,16 \pm 22,45	0,23
Klirens kreat/BSA (ml/min/m)	58,59 \pm 9,90	57,95 \pm 9,40	59,36 \pm 10,50	0,46
Kwas moczowy (μmol/l)	287,50 \pm 74,25	297,79 \pm 71,36	275,21 \pm 76,45	0,11
Glukoza (mmol/l)	4,97 \pm 0,50	4,98 \pm 0,50	4,97 \pm 0,50	0,99
AlAT (U/l)	21,80 \pm 7,94	20,70 \pm 7,27	23,12 \pm 8,57	0,11
AspAT (U/l)	21,65 \pm 5,29	21,87 \pm 4,79	21,37 \pm 5,86	0,61

Tabela 3

Czas trwania nadciśnienia tętniczego, pomiary gabinetowe (standardowe) ciśnienia tętniczego oraz całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia (ABPM).

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD.

	Ogółem (N=112)	Grupa A (N=61)	Grupa B (N=51)	p
Czas trwania NT (miesiące)	14,16 \pm 5,67	15,30 \pm 5,54	12,80 \pm 5,65	<u>0,02</u>
CTK_s (1 wizyta) #	150,79 \pm 4,40	151,70 \pm 4,14	149,68 \pm 4,48	0,54
CTK_R (1 wizyta) #	92,93 \pm 2,79	93,21 \pm 2,79	92,59 \pm 2,78	0,24
CTK_s (2 wizyta) #	151,18 \pm 4,38	152,16 \pm 3,94	150,0 \pm 4,63	0,58
CTK_R (2 wizyta) #	92,46 \pm 2,45	92,62 \pm 2,65	92,27 \pm 2,19	0,46
CTK_s 24 h #	132,94 \pm 6,41	133,87 \pm 6,83	131,82 \pm 5,72	0,09
CTK_R 24 h #	82,21 \pm 7,44	81,89 \pm 8,81	82,59 \pm 5,42	0,62
CTK_s dzień #	136,81 \pm 7,91	137,15 \pm 8,91	136,41 \pm 6,7	0,58
CTK_R dzień #	86,81 \pm 7,36	86,08 \pm 8,31	87,69 \pm 6,57	0,20
CTK_s noc #	122,75 \pm 9,60	124,08 \pm 11,02	121,16 \pm 7,35	0,10
CTK_R noc #	74,03 \pm 7,38	74,67 \pm 8,79	73,25 \pm 5,20	0,32

- CTK w mmHg

Badania laboratoryjne

Leptyna

Oznaczone stężenie leptyny było wyższe u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami ($4,39 \pm 0,22$ vs $4,29 \pm 0,32$ log pg/ml; $p < 0,05$) i wynosiło $4,34 \pm 0,27$ log pg/ml w całej badanej grupie. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami A i B po uwzględnieniu ilorazów stężeń leptyny i wybranych wskaźników antropometrycznych. Dane zestawiono w Tabeli 4.

Tabela 4

Stężenia leptyny w obu grupach z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych).

	Ogółem (N=112)	Grupa A (n=61)	Grupa B (n=51)	p
Leptyna log (log pg/ml)	$4,34 \pm 0,27$ (21 877, 62)	$4,39 \pm 0,22$ (24 547,09)	$4,29 \pm 0,32$ (19 498,45)	<u>$< 0,05$</u>
Leptyna log/ (ciężar ciała) (log pg/ml/kg)	$0,06 \pm 0,01$ (1,15)	$0,06 \pm 0,01$ (1,15)	$0,06 \pm 0,01$ (1,15)	0,73
Leptyna log/ (BMI) (log pg/ml/kg/m²)	$0,16 \pm 0,02$ (1,45)	$0,16 \pm 0,01$ (1,45)	$0,16 \pm 0,02$ (1,45)	0,94
Leptyna log/ (% FAT Omron) (log pg/ml/%)	$0,14 \pm 0,02$ (1,38)	$0,14 \pm 0,02$ (1,38)	$0,13 \pm 0,02$ (1,38)	0,28
Leptyna log/ (% FAT Maltron) (log pg/ml/kg/%)	$0,14 \pm 0,03$ (1,38)	$0,14 \pm 0,03$ (1,38)	$0,14 \pm 0,03$ (1,38)	0,48
Leptyna log/ (kg FAT Matron) (log pg/ml/kg/kg)	$0,20 \pm 0,06$ (1,58)	$0,20 \pm 0,06$ (1,58)	$0,21 \pm 0,06$ (1,62)	0,86

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z ocenianym hormonem zastosowano analizę regresji krokowej. Stężenie leptyny wzrastało wraz ze zwiększaniem się wskaźnika BMI ($\beta = 0,60$; $p < 0,000001$) i było wyższe przy niższych stężeniach estradiolu ($\beta = - 0,26$; $p = 0,04$).

W całej badanej grupie obecna była dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem leptyny a pomiarami antropometrycznymi - ciężarem ciała, BMI, zawartością procentową i wagową tkanki tłuszczowej, obwodem talii i bioder oraz wskaźnikiem WHR.

Stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy poziomem leptyny a takimi parametrami biochemicznymi jak stężenie glukozy, triglicerydów i CRP, oraz odwrotną między leptyną a stężeniami HDL i adiponektyny. Nie obserwowano zależności pomiędzy poziomem leptyny a mającym wartość rokowniczą stężeniem NT-proBNP.

Korelacje pomiędzy poziomem leptyny a wskaźnikami układu autonomicznego były istotne wyłącznie dla znormalizowanej składowej LF z okresu nocy. (Tabela 5)

Analizując oddzielnie korelacje dla grupy A i B, stwierdzono istotną zależność pomiędzy stężeniami leptyny a CRP w grupie kobiet regularnie miesiączkujących (grupa B), której nie obserwowano po menopauzie (grupa A) (Rycina 1 i 2). Odwrotna zależność pomiędzy stężeniem leptyny a adiponektyny była obecna w obu grupach (Rycina 3 i 4). Wszystkie pozostałe istotne korelacje leptyny obserwowane w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym były istotne w obu grupach, niezależnie od stanu hormonalnego ($p < 0,05$).

Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, BMI, WHR, zawartości procentowej i wagowej tkanki tłuszczowej, diety niskotłuszczowej, aktywności fizycznej, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, wartości średnich ciśnienia tętniczego z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz uzyskanych w oparciu o ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych jak FSH, estradiol, stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego i jego frakcji, TG, adiponektyny, NT-proBNP, CRP, noradrenaliny oraz parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej rytmu serca, obserwowane zależności pomiędzy stężeniem leptyny a badanymi parametrami były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

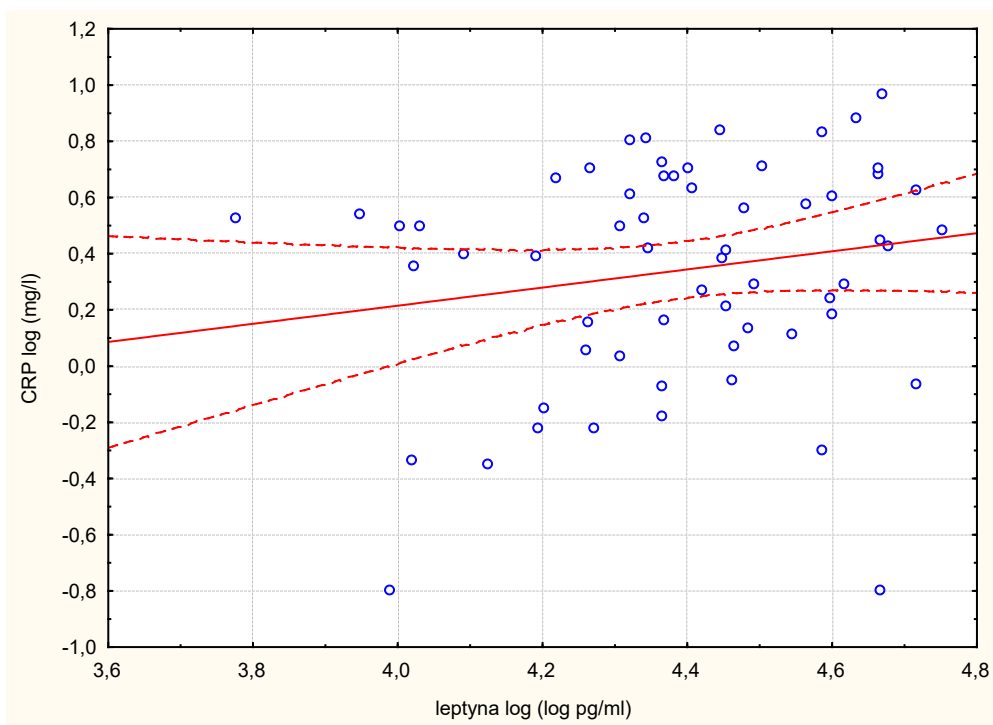
Tabela 5

Korelacje leptyny dla całej badanej grupy.

	leptyna log (log pg/ml)	
	r	p
Ciężar ciała (kg)	0,68	<u>< 0,000001</u>
Wskaźnik BMI (kg/m²)	0,64	<u>< 0,000001</u>
% FAT Omron	0,73	<u>< 0,000001</u>
% FAT Maltron	0,70	<u>< 0,000001</u>
kg FAT Matron	0,77	<u>< 0,000001</u>
Talia (cm)	0,70	<u>< 0,000001</u>
Biodra (cm)	0,56	<u>< 0,000001</u>
Wskaźnik WHR	0,43	<u>0,000002</u>
Glukoza (mmol/l)	0,20	<u>0,04</u>
HDL (mmol/l)	-0,30	<u>0,001</u>
TG (mmol/l)	0,29	<u>0,002</u>
CRP log (log mg/l)	0,33	<u>0,0004</u>
BNP log (log pg/ml)	0,06	0,53
Adiponektyna log (log ng/ml)	-0,37	<u>0,00005</u>
Noradrenalina (pg/ml)	0,05	0,63
Składowa LF (%) noc	0,22	<u>0,02</u>

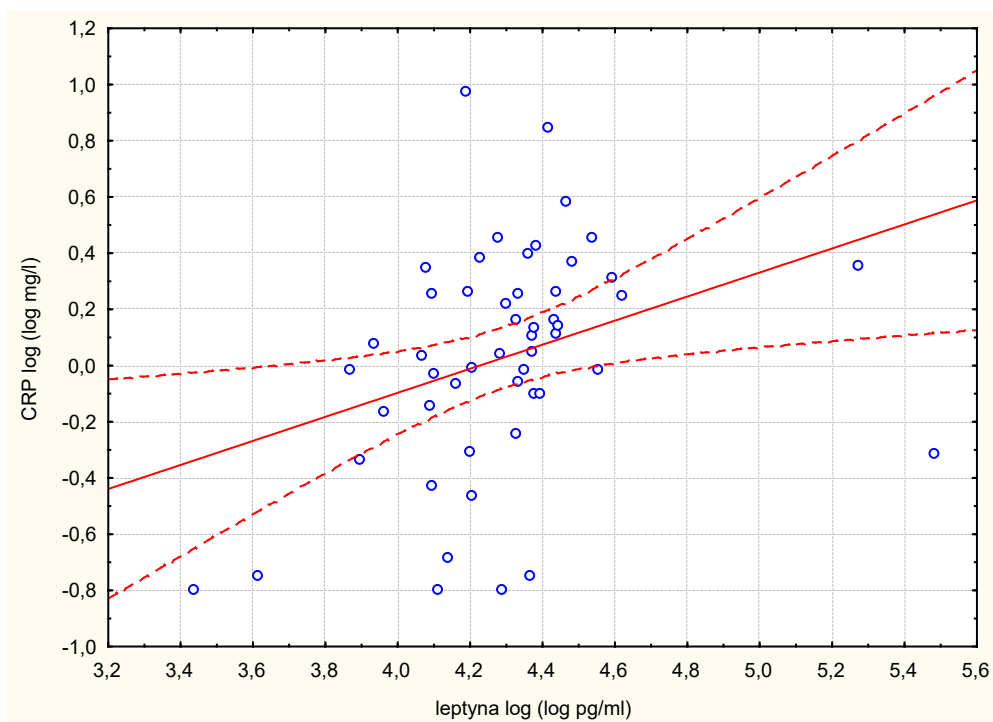
Rycina 1

Korelacja pomiędzy leptyną a CRP w grupie A ($r = 0,19$; $p = 0,15$).



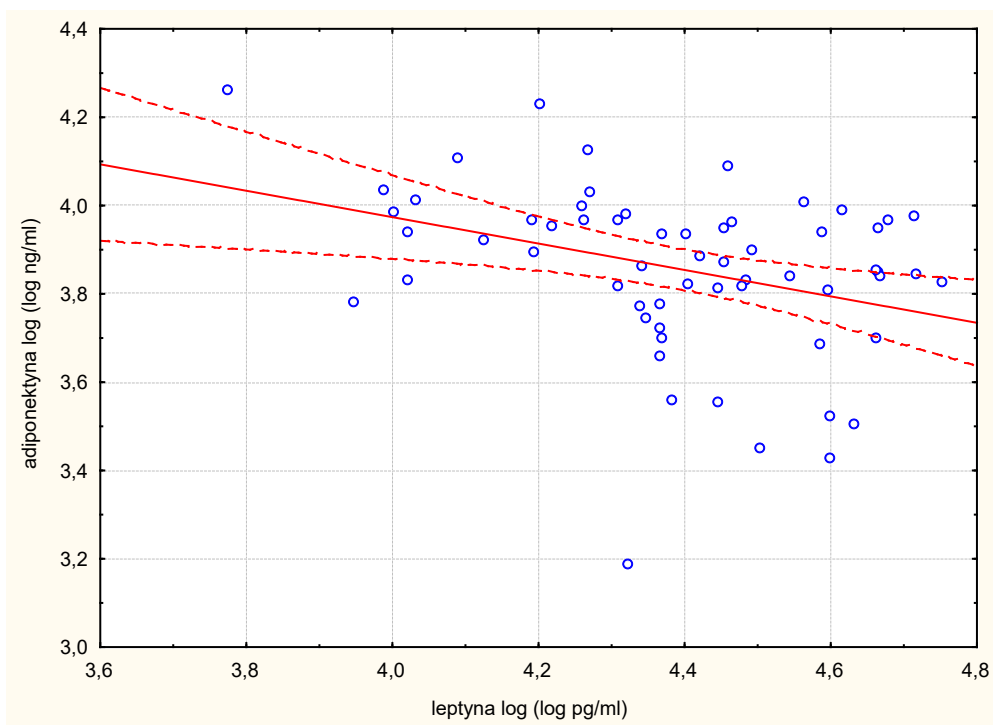
Rycina 2

Korelacja pomiędzy leptyną a CRP w grupie B ($r = 0,43$; $p = 0,002$).

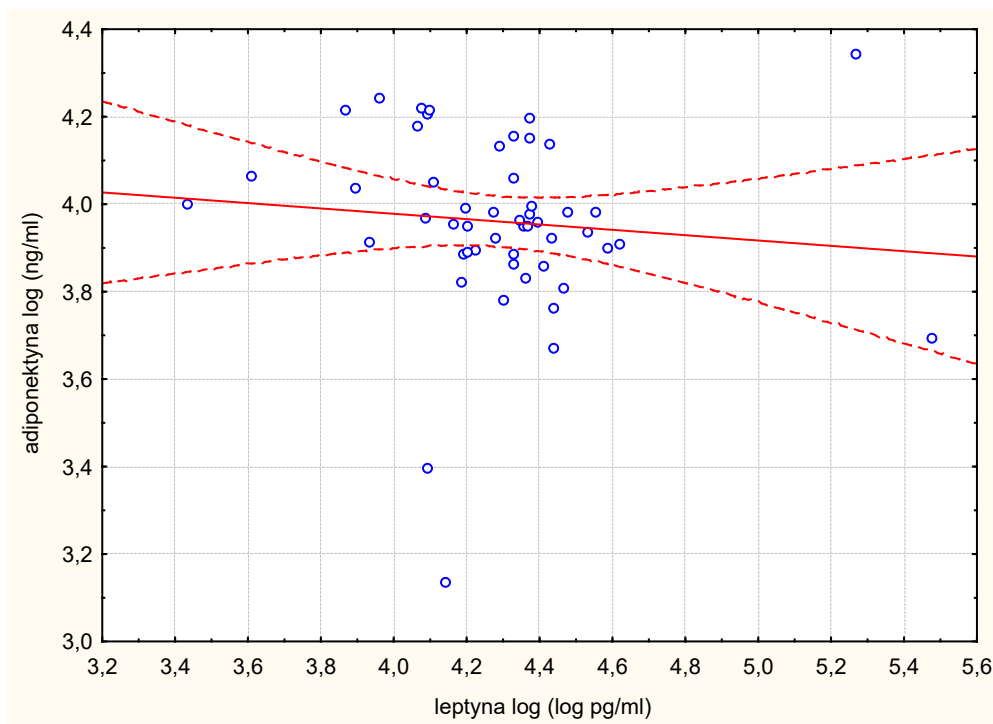


Rycina 3

Korelacja pomiędzy leptyną a adiponektyną w grupie A ($r = -0,34$; $p < 0,01$).

**Rycina 4**

Korelacja pomiędzy leptyną a adiponektyną w grupie B ($r = -0,28$; $p < 0,05$)



Adiponektyna

Stężenie adiponektyny było niższe u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami ($3,86 \pm 0,19$ vs $3,96 \pm 0,20$ log ng/ml; $p = 0,007$) i wynosiło w całej badanej grupie $3,90 \pm 0,20$ log ng/ml. Ilorazy stężeń adiponektyny i wybranych wskaźników antropometrycznych przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6

Stężenia adiponektyny w obu grupach z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych).

	Ogółem (N=112)	Grupa A (n=61)	Grupa B (n=51)	p
Adiponektyna log (log ng/ml)	$3,90 \pm 0,20$ (7943,28)	$3,86 \pm 0,19$ (7244,36)	$3,96 \pm 0,20$ (9120,11)	<u>0,007</u>
Adiponektyna log/ (ciężar ciała) (log ng/ml/kg)	$0,06 \pm 0,01$ (1,15)	$0,06 \pm 0,01$ (1,15)	$0,06 \pm 0,01$ (1,15)	0,07
Adiponektyna log/ (BMI) (log ng/ml/kg/m²)	$0,15 \pm 0,02$ (1,41)	$0,15 \pm 0,02$ (1,41)	$0,15 \pm 0,02$ (1,41)	0,06
Adiponektyna log/ (% FAT Omron) (log ng/ml/%)	$0,12 \pm 0,03$ (1,32)	$0,12 \pm 0,03$ (1,32)	$0,12 \pm 0,03$ (1,32)	0,60
Adiponektyna log/ (% FAT Maltron) (log ng/ml/kg/%)	$0,13 \pm 0,03$ (1,35)	$0,13 \pm 0,03$ (1,35)	$0,13 \pm 0,03$ (1,35)	0,54
Adiponektyna log/ (kg FAT Maltron) (log ng/ml/kg/kg)	$0,19 \pm 0,07$ (1,55)	$0,18 \pm 0,07$ (1,51)	$0,19 \pm 0,07$ (1,55)	0,37

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z ocenianym hormonem zastosowano analizę regresji krokowej. Stężenie adiponektyny wzrastało wraz ze wzrostem stężenia HDL ($\beta = 0,23$; $p = 0,008$), malało wraz ze zwiększaniem się wskaźnika WHR ($\beta = - 0,27$; $p = 0,003$) i z wydłużaniem czasu trwania nadciśnienia tętniczego ($\beta = - 0,21$; $p = 0,01$). (Tabela 7)

W całej badanej grupie stwierdzono obecność odwrotnej zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a wskaźnikami antropometrycznymi – ciężarem ciała, wskaźnikiem BMI, procentową i wagową zawartością tkanki tłuszczowej, obwodem talii, bioder, wskaźnikiem WHR oraz paleniem tytoniu w wywiadzie.

Stężenie adiponektyny korelowało pozytywnie ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz negatywnie z poziomem CRP i leptyny.

Obserwowano istotną, odwrotną zależność pomiędzy adiponektyną a następującymi parametrami uzyskanymi w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera: średnią wartością HR i oscylacjami LF z okresu nocy w jednostkach znormalizowanych, oraz dodatnią korelację pomiędzy apM1 i SDNN z okresu dnia. (Tabela 7)

Ujemne korelacje obserwowano ponadto pomiędzy adiponektyną a czasem trwania nadciśnienia tętniczego, wartością średnią ciśnienia rozkurczowego z pomiarów podczas pierwszej wizyty oraz skurczowego CTK z nocy, rejestrowanego w ABPM.

Nie obserwowano zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a CRP w obu grupach analizowanych oddzielnie (grupa A; $r = - 0,24$; $p = 0,07$; grupa B; $r = - 0,18$; $p = 0,19$).

Oddzielna analiza grupy A i B ujawniła obecność istotnych ujemnych korelacji pomiędzy apM1 a parametrami uzyskanymi w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera (średni HR, SDNN z okresu całej doby, SDNN z okresu dnia) tylko u kobiet po menopauzie. (Rycina 5, 6, 7)

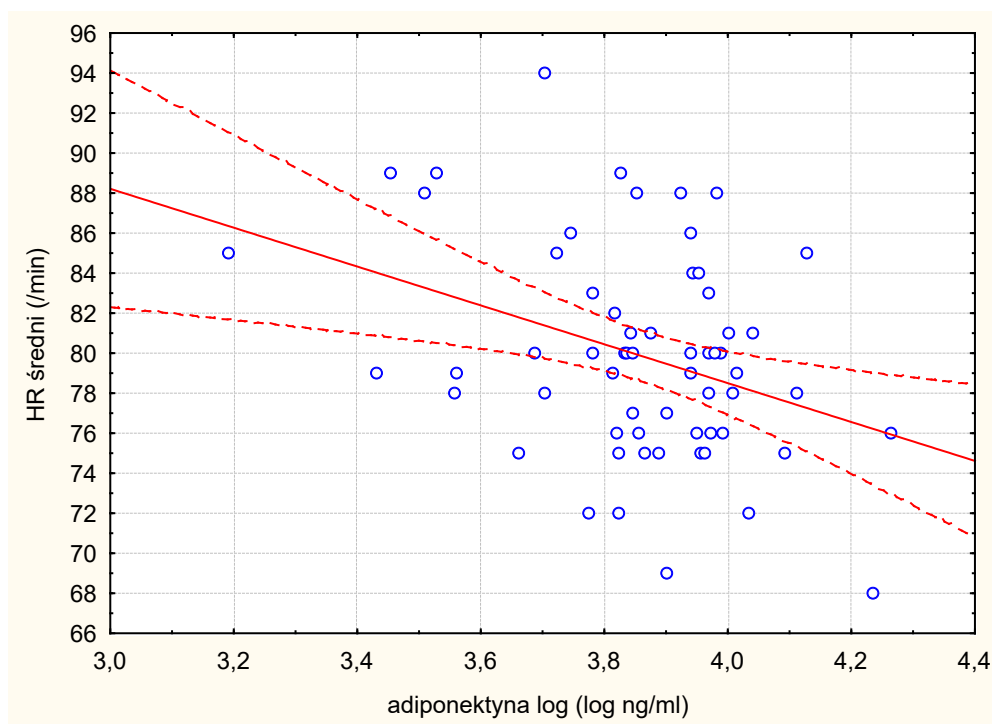
Wszystkie pozostałe, istotne korelacje adiponektyny, obserwowane w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, pozostawały istotne w obu grupach uwzględniających stan hormonalny ($p < 0,05$).

Nie obserwowano istotnych zależności pomiędzy stężeniami adiponektyny a NT-proBNP, oraz wskaźnikiem aktywności układu sympatycznego - osoczowym stężeniem noradrenaliny.

Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, BMI, WHR, zawartości procentowej i wagowej tkanki tłuszczowej, diety niskotłuszczowej, aktywności fizycznej, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, wartości średniego CTK z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz uzyskanych w oparciu o ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych jak FSH, estradiol, glukozy, cholesterolu całkowitego jego frakcji, TG, leptyny, NT-proBNP, CRP, noradrenaliny, parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej, stwierdzone korelacje dla adiponektyny były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

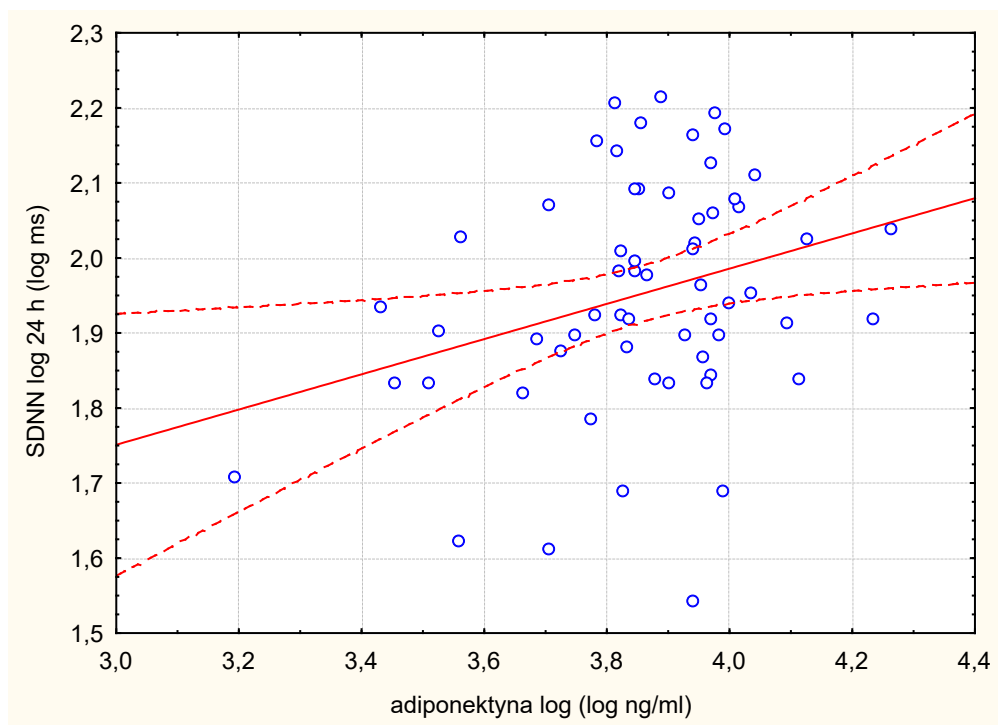
Rycina 5

Korelacja pomiędzy adiponektyną a średnią wartością HR w 24-godzinym monitorowaniu EKG w grupie A ($r = -0,26$; $p = 0,04$).



Rycina 6

Korelacja pomiędzy adiponektyną a SDNN z okresu całej doby w grupie A
($r = 0,26$; $p = 0,04$).

**Rycina 7**

Korelacja pomiędzy adiponektyną a SDNN log z okresu dnia w grupie B
($r = 0,32$; $p = 0,01$).

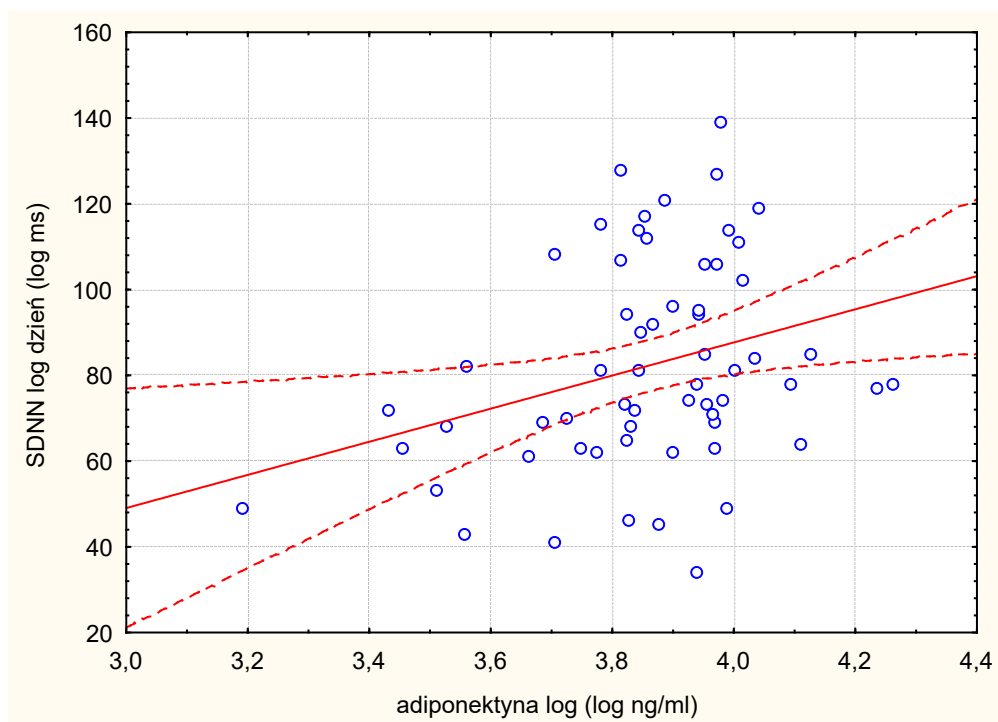


Tabela 7

Korelacje adiponektyny dla całej badanej grupy.

	adiponektyna log (log ng/ml)	
	r	p
Ciężar ciała (kg)	- 0,30	<u>0,001</u>
Wskaźnik BMI (kg/m ²)	-0,32	<u>0,0006</u>
% FAT Omron	-0,29	<u>0,002</u>
% FAT Matron	-0,25	<u>0,008</u>
kg FAT Matron	-0,29	<u>0,002</u>
Talia (cm)	-0,46	<u>< 0,000001</u>
Biodra (cm)	-0,28	<u>0,003</u>
Wskaźnik WHR	-0,39	<u>0,00003</u>
Palenie tytoniu w wywiadzie	-0,21	<u>0,03</u>
HDL (mmol/l)	0,35	<u>0,0002</u>
TG (mmol/l)	-0,30	<u>0,001</u>
CRP log (log mg/l)	-0,29	<u>0,002</u>
Leptyna log (log pg/ml)	-0,37	<u>0,00005</u>
NT-BNP log (log pg/ml)	0,06	0,53
Noradrenalina (pg/ml)	-0,15	0,11
Czas trwania NT (miesiące)	-0,26	<u>0,005</u>
CTK _R (1 wizyta; mmHg)	-0,25	<u>0,007</u>
CTK _S noc (mmHg)	-0,19	<u>< 0,05</u>
HR średni (/min)	-0,28	<u>0,003</u>
SDNN log dzień (log ms)	0,19	<u>< 0,05</u>
Składowa LF (%) noc	-0,22	<u>0,02</u>

NT-proBNP

Stężenie NT-proBNP po menopauzie było wyższe niż u kobiet regularnie miesiączkujących ($1,88 \pm 0,27$ (75,86) vs $1,75 \pm 0,28$ (56,23) log pg/ml; **p = 0,016**) i wynosiło w całej badanej grupie $1,82 \pm 0,28$ (66,07) log pg/ml.

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z ocenianym parametrem zastosowano analizę regresji krokowej. Na stężenie NT-proBNP miała wpływ wartość skurczowego ciśnienia tętniczego zmierzonego podczas pierwszej wizyty ($\beta = 0,30$; $p = 0,002$) oraz wskaźnik klirens kreatyniny/BSA, którego obniżenie powodowało wzrost poziomu NT-proBNP ($\beta = - 1,29$; $p = 0,10$).

W całej badanej grupie obserwowano zależność pomiędzy stężeniem NT-proBNP a stężeniami hormonów płciowych - FSH i estradiolem.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy NT-proBNP a wskaźnikiem stanu zapalnego (CRP) i aktywnością układu sympatycznego (noradrenalina) oraz adipocytokinami (leptyna, adiponektyna).

Ponadto w całej badanej grupie zanotowano zależność pomiędzy NT-proBNP a CTK skurczowym zmierzonym podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz CTK skurczowym z okresu całej doby, rejestrowanym w ABPM. Analiza tych parametrów w grupie A i B wykazała obecność istotnej korelacji NT-proBNP ze średnim ciśnieniem skurczowym z pierwszej i drugiej wizyty wyłącznie u kobiet po menopauzie. (Rycina 8 i 9)

NT-proBNP korelowało odwrotnie z parametrami odzwierciedlającym aktywność przywspółczulną – HF z okresu całej doby wyrażonym w jednostkach mocy widma jak i bezwzględnych oraz znormalizowanym HF z okresu nocy.

Z kolei dodatnią zależność obserwowano pomiędzy NT-proBNP a wskaźnikiem równowagi współczulno-przywspółczulnej z całej doby, okresu nocy oraz oscylacjami LF wyrażonymi w jednostkach bezwzględnych. (Tabela 8)

Wszystkie pozostałe istotne korelacje NT-proBNP stwierdzone w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pozostawały istotne w obu grupach po uwzględnieniu ich stanu hormonalnego ($p < 0,05$).

Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, BMI, WHR, zawartości procentowej i wagowej tkanki tłuszczowej, diety niskotłuszczowej, aktywności fizycznej, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, wartości średniej CTK z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty

oraz uzyskanych w oparciu o ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych jak FSH, estradiol, kreatynina, klirens kreatyniny, wskaźnika klirens kreatyniny/BSA, leptyny, adiponektyny, CRP, wskaźników aktywności układu autonomicznego, obserwowane dla NT-proBNP zależności były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

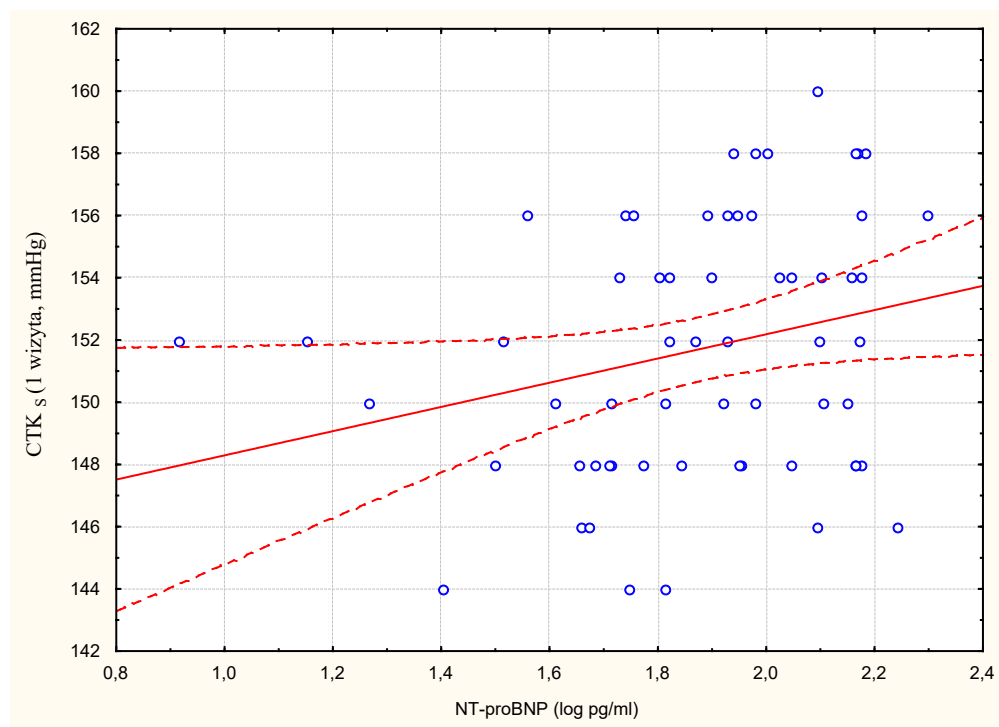
Tabela 8

Korelacje NT-proBNP dla całej badanej grupy.

	NT-proBNP log (log pg/ml)	
	r	p
FSH (mIU/ml)	0,22	<u>0,02</u>
Estradiol (pg/ml)	-0,20	<u>0,035</u>
CRP log (log mg/l)	0,11	0,24
Leptyna log (log pg/ml)	0,06	0,53
Adiponektyna log (log ng/ml)	0,16	0,10
Noradrenalina (pg/ml)	0,02	0,86
CTKs (1 wizyta; mmHg)	0,30	<u>0,001</u>
CTKs (2 wizyta; mmHg)	0,29	<u>0,002</u>
CTKs 24 h (mmHg)	0,27	<u>0,004</u>
Składowa HF log 24 h (log ms²)	-0,24	<u>0,009</u>
Składowa HF (%) 24h	-0,25	<u>0,009</u>
Wskaźnik LF:HF, log 24h	0,23	<u>0,01</u>
Składowa LF log noc (log ms²)	0,21	<u>0,03</u>
Składowa HF (%) noc	-0,25	<u>0,008</u>
Wskaźnik LF:HF, log noc	0,25	<u>0,008</u>

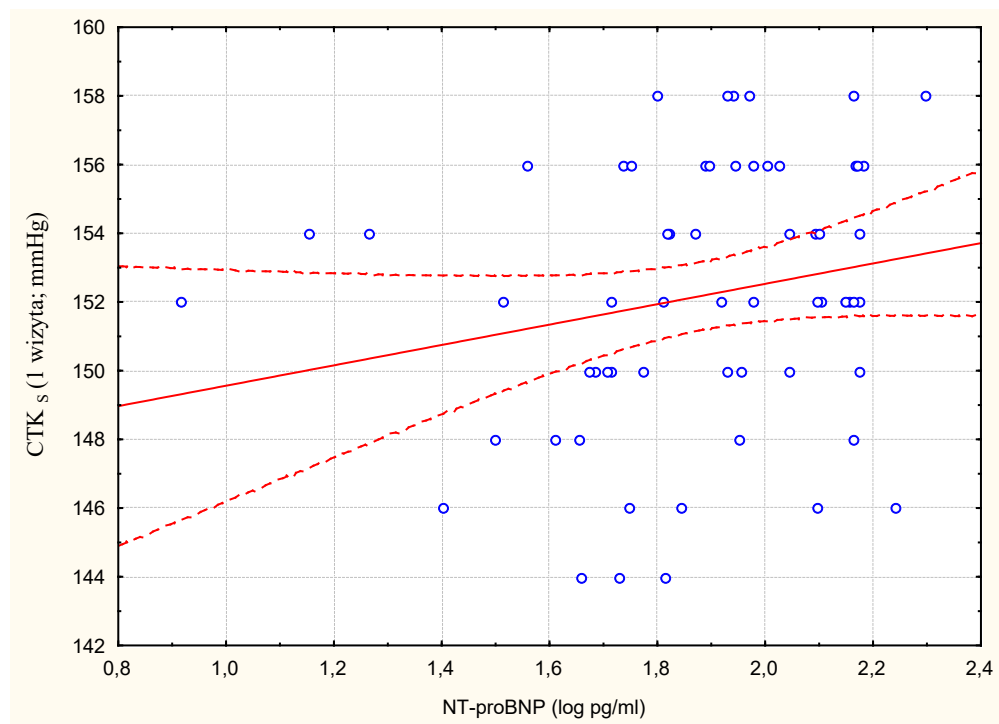
Rycina 8

Korelacja pomiędzy NT-proBNP a wartością średnią CTK skurczowego z pomiarów podczas pierwszej wizyty w grupie A ($r = 0,29$; $p = 0,02$).



Rycina 9

Korelacja pomiędzy NT-proBNP a wartością średnią CTK skurczowego z pomiarów podczas drugiej wizyty w grupie A ($r = 0,26$; $p = 0,04$).



CRP

Stężenie CRP wynosiło w całej badanej grupie $0,20 \pm 0,43$ (1,58) log mg/l i było wyższe u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami ($0,34 \pm 0,40$ (2,19) vs $0,03 \pm 0,41$ (1,07) log ng/ml; **p = 0,00007**).

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z ocenianym markerem zastosowano analizę regresji krokowej. Stężenie CRP wzrastało wraz ze wzrostem wskaźnika BMI ($\beta = 0,22$; $p=0,02$) oraz wartości średniej ciśnienia rozkurczowego z pomiarów podczas pierwszej wizyty, malało natomiast wraz ze zwiększaniem się stężenia estradiolu ($\beta = -0,24$; $p=0,004$).

W całej badanej grupie stwierdzono obecność korelacji pomiędzy stężeniem CRP a wiekiem oraz wskaźnikami antropometrycznymi – ciężarem ciała, BMI, wagową zawartością tkanki tłuszczowej, obwodem talii, bioder i wskaźnikiem WHR. Obserwowano także zależność pomiędzy stężeniem CRP a stężeniami hormonów płciowych – FSH i estradiolem oraz ujemną korelację ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz adiponektyny, i dodatnią z inną adipocytokiną – leptyną.

Stężenie CRP korelowało ponadto z czasem trwania nadciśnienia tętniczego, wartością średnią CTK skurczowego z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty i rozkurczowego z pierwszej wizyty oraz wartością średnią CTK z okresu całej doby, rejestrowaną w ABPM. Analizując grupy A i B stwierdzono, że zależność CRP od czasu trwania nadciśnienia tętniczego była istotna wyłącznie u kobiet po menopauzie (Rycina 10 i 11).

Z parametrów uzyskanych w oparciu o 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z CRP korelował średni HR, znormalizowana składowa LF z okresu nocy, oraz wskaźnik LF: HF. Odwrotną zależność stwierdzono pomiędzy stężeniem CRP a oscylacjami HF z okresu nocy wyrażonymi w jednostkach mocy widma. (Tabela 9)

Wszystkie pozostałe istotne korelacje CRP obserwowane w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pozostawały istotne w obu grupach zależnie od stanu hormonalnego ($p < 0,05$).

Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, BMI, WHR, zawartości procentowej i wagowej tkanki tłuszczowej, diety niskotłuszczowej, aktywności fizycznej, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego,

wartości średniej CTK z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz uzyskanych w oparciu o ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych jak FSH, estradiol, stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, TG, leptyny, adiponektyny, NT-proBNP, noradrenaliny, obserwowane zależności dla CRP były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

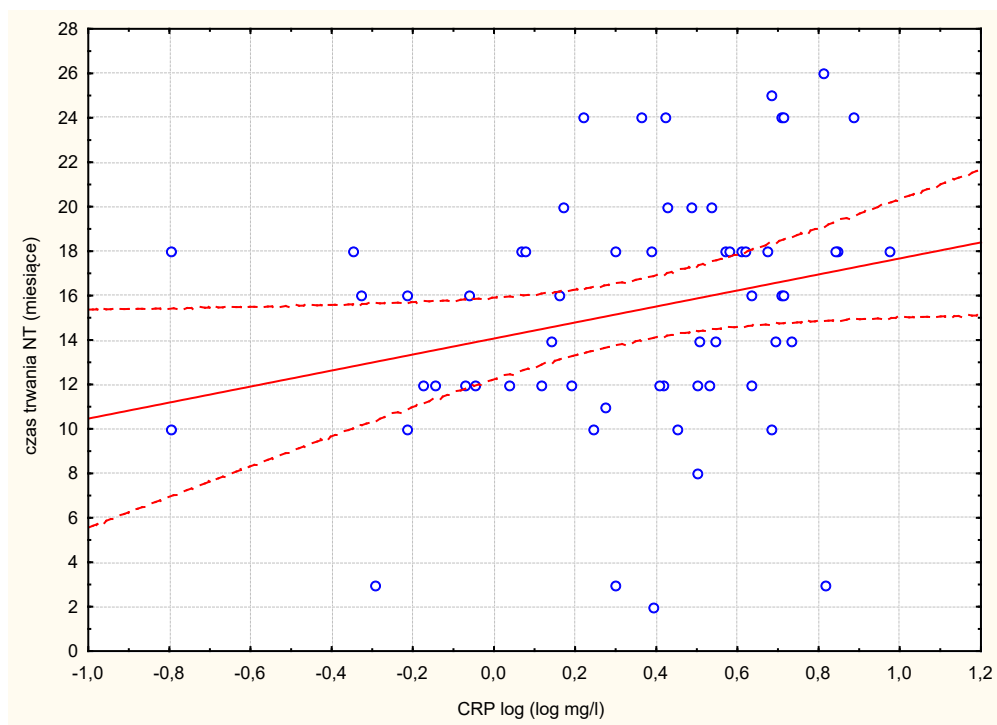
Tabela 9

Korelacje CRP w całej badanej grupie.

	CRP log (log mg/l)	
	r	p
Wiek (lata)	0,23	<u>0,02</u>
Ciężar ciała (kg)	0,26	<u>0,006</u>
Wskaźnik BMI (kg/m ²)	0,30	<u>0,001</u>
FAT Maltron kg	0,24	<u>0,01</u>
Talia (cm)	0,35	<u>0,0001</u>
Biodra (cm)	0,24	<u>0,009</u>
Wskaźnik WHR	0,34	<u>0,0003</u>
FSH (mIU/ml)	0,32	<u>0,0006</u>
Estradiol (pg/ml)	-0,32	<u>0,0006</u>
HDL (mmol/l)	-0,24	<u>< 0,01</u>
Leptyna log (log pg/ml)	0,33	<u>0,0004</u>
Adiponektyna log (log ng/ml)	-0,29	<u>0,002</u>
NT-proBNP log (log pg/ml)	0,11	0,24
Noradrenalina (pg/ml)	0,18	0,059
Czas trwania NT (miesiące)	0,27	<u>0,004</u>
CTK _s (1 wizyta; mmHg)	0,25	<u>0,007</u>
CTK _R (1 wizyta; mmHg)	0,29	<u>0,002</u>
CTK _s (2 wizyta; mmHg)	0,19	<u>0,04</u>
CTK _s 24 h (mmHg)	0,23	<u>0,02</u>
HR średni (/min)	0,31	<u>0,0008</u>
Składowa LF (%) noc	0,21	<u>0,03</u>
HF log; noc (log ms ²)	-0,22	<u>0,02</u>
Wskaźnik LF:HF, log noc	0,21	<u>0,02</u>

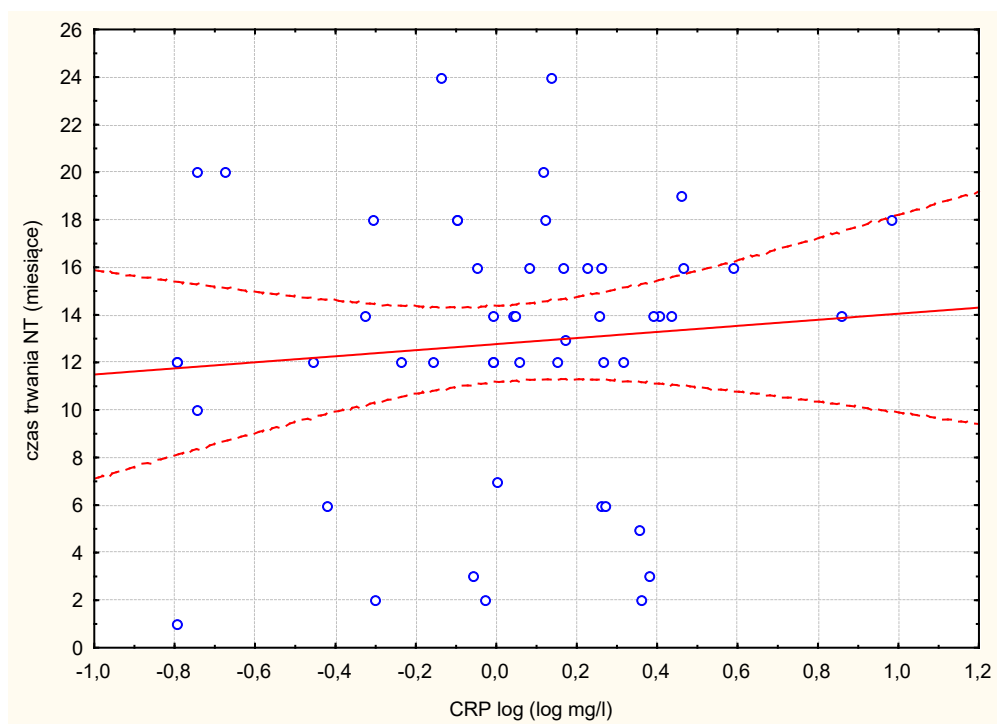
Rycina 10

Korelacja pomiędzy CRP a czasem trwania nadciśnienia tętniczego w grupie A
($r = 0,31$; $p = 0,02$).



Rycina 11

Korelacja pomiędzy CRP a czasem trwania nadciśnienia tętniczego w grupie B
($r = 0,11$; $p = 0,45$).



Noradrenalina

Oznaczone stężenie noradrenaliny wynosiło w całej badanej grupie $439,76 \pm 170,40$ pg/ml, i było wyższe u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami ($487,58 \pm 170,32$ vs $382,57 \pm 153,40$ pg/ml; $p = 0,0009$).

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z ocenianym parametrem zastosowano analizę regresji krokowej. Na stężenie noradrenaliny miało wpływ CTK skurczowe z pomiarów podczas drugiej wizyty oraz rozkurczowe z pomiarów podczas pierwszej wizyty. Stężenie noradrenaliny wzrastało wraz z wiekiem badanych.

W całej badanej grupie stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem noradrenaliny a wiekiem, stężeniami hormonów płciowych - FSH i estradiolem oraz stężeniem cholesterolu całkowitego.

W badanej grupie nie obserwowano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem noradrenaliny a takimi parametrami biochemicznymi jak leptyna, adiponektyna, NT-proBNP, CRP niezależnie od statusu hormonalnego.

Poziom noradrenaliny korelował z ciśnieniem skurczowym zmierzonym w trakcie pierwszej i drugiej wizyty ambulatoryjnej.

Ponadto stężenie noradrenaliny zależało od szeregu parametrów uzyskanych w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera. Odwrotną zależność zanotowano pomiędzy noradrenaliną a zmiennością całkowitą z okresu całej doby, składową HF wyrażoną w jednostkach bezwzględnych (Rycina 12) jak i procentowych z całej doby i z okresu dnia. Istotne dodatnie korelacje obserwowano pomiędzy wskaźnikiem LF: HF z okresu całej doby (Rycina 13), dnia i nocy oraz oscylacjami LF wyrażonymi w jednostkach mocy widma i znormalizowanych z okresu nocy. (Tabela 10).

Wszystkie pozostałe istotne korelacje noradrenaliny obserwowane w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pozostawały istotne w obu grupach zależnych od stanu hormonalnego ($p < 0,05$).

Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, BMI, WHR, zawartości procentowej i wagowej tkanki tłuszczowej, diety niskotłuszczowej, aktywności fizycznej, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, wartości średniej CTK z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty

oraz uzyskanych w ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych jak FSH, estradiol, stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, i jego frakcji, TG, leptyny, adiponektyny, NT-proBNP, CRP oraz parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca, obserwowane zależności dla noradrenaliny były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

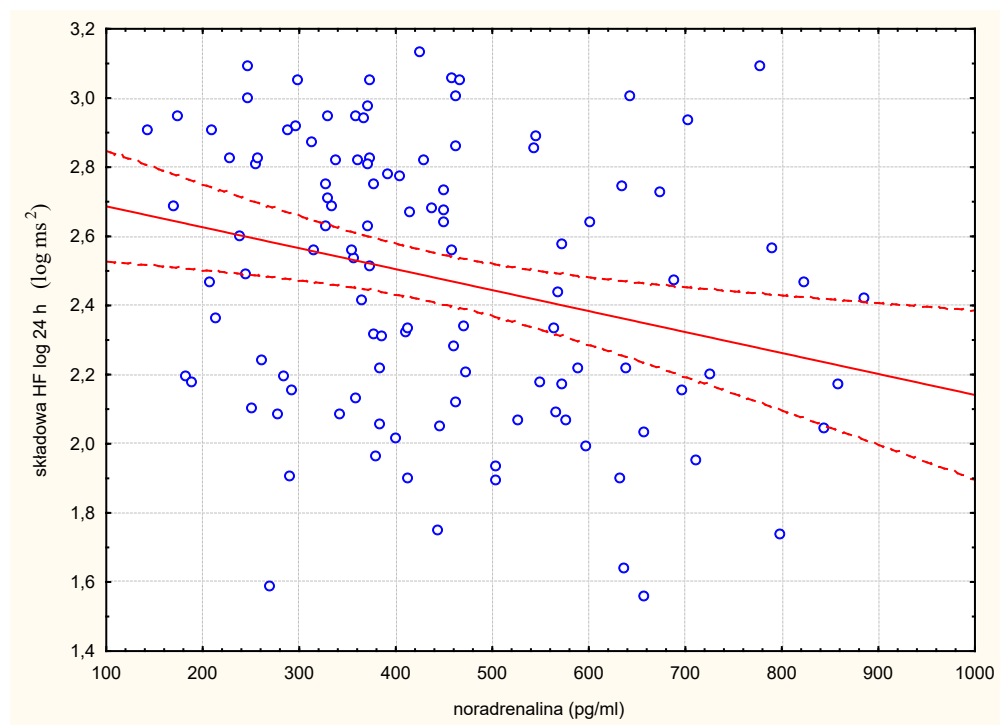
Tabela 10

Korelacje noradrenaliny dla całej badanej grupy.

	Noradrenalina (pg/ml)	
	r	p
Wiek (lata)	0,23	<u>0,02</u>
FSH (mIU/ml)	0,24	<u>0,009</u>
Estradiol (pg/ml)	-0,24	<u>0,01</u>
TC (mmol/l)	0,23	<u>0,02</u>
CRP log (log mg/l)	0,18	0,06
NT-proBNP log (log pg/ml)	0,02	0,86
Leptyna log (log pg/ml)	0,05	0,63
Adiponektyna log (log ng/ml)	-0,15	0,11
CTKs (1 wizyta; mmHg)	0,20	<u>0,04</u>
CTKs (2 wizyta; mmHg)	0,28	<u>0,003</u>
TP log 24h (log ms²)	-0,20	<u>0,03</u>
Składowa HF log 24 h (log ms²)	-0,27	<u>0,004</u>
Składowa HF (%) 24h	-0,23	<u>0,02</u>
Wskaźnik LF:HF, log 24 h	0,25	<u>0,007</u>
Składowa HF log dzień (log ms²)	-0,27	<u>0,005</u>
Składowa HF (%) dzień	-0,30	<u>0,002</u>
Wskaźnik LF:HF, log dzień	0,27	<u>0,004</u>
Składowa LF log noc (log ms²)	0,28	<u>0,003</u>
Składowa LF (%) noc	0,27	<u>0,005</u>
Wskaźnik LF:HF, log noc	0,26	<u>0,006</u>

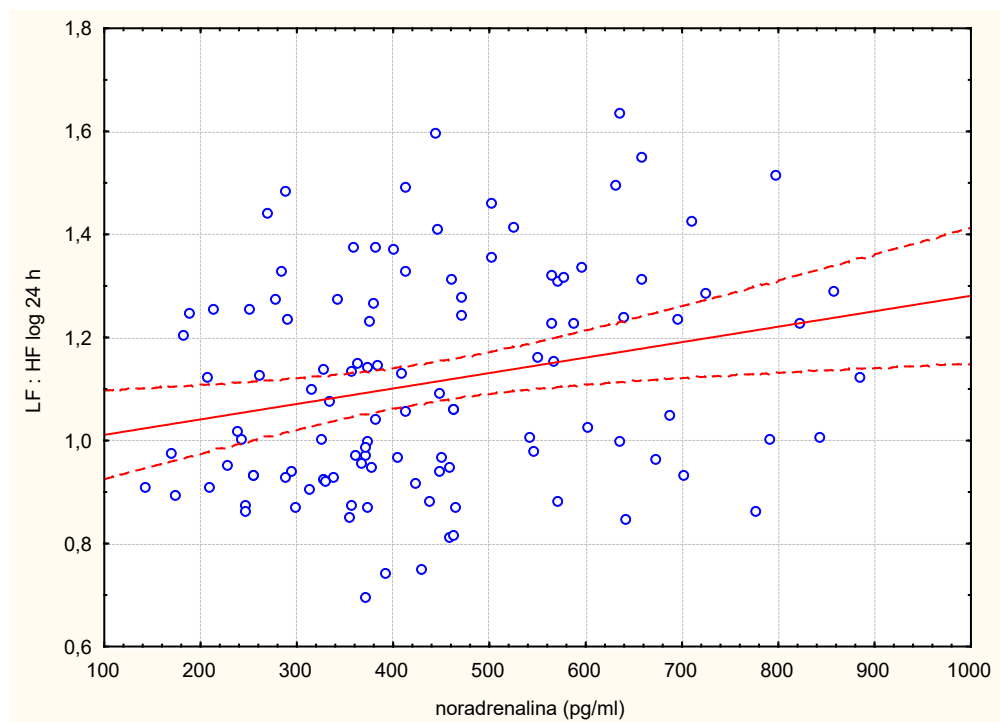
Rycina 12

Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem noradrenaliny a składową HF z całej doby wyrażoną w jednostkach mocy widma dla całej badanej grupy ($r = -0,27$; $p = 0,004$).



Rycina 13

Korelacja pomiędzy stężeniem noradrenaliny a wskaźnikiem LF: HF z całej doby dla całej badanej grupy ($r = 0,25$; $p = 0,007$).



24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z analizą zmienności rytmu serca badaną metodą analizy czasowej i częstotliwościowej.

Zarejestrowana średnia oraz maksymalna częstość akcji serca była wyższa u kobiet po menopauzie w porównaniu z kobietami regularnie miesiączkującymi. W grupie A obserwowano niższe wartości zmienności całkowitej, składowej VLF, oscylacji HF wyrażonych w jednostkach mocy widma i procentowych oraz wyższe znormalizowanej składowej LF i wskaźnika LF: HF z okresu całej doby. (Tabela 11). W ciągu dnia obserwowano u kobiet po menopauzie niższe wartości takich parametrów analizy czasowej jak SDNN i pNN50 oraz częstotliwościowej – HF wyrażonego w jednostkach bezwzględnych i procentowych, stwierdzając jednocześnie wzrost oscylacji LF wyrażonych w jednostkach mocy widma i znormalizowanych oraz wskaźnika równowagi współczulno-przywspółczulnej LF: HF. W nocy obniżeniu ulegała składowa HF a podwyższeniu oscylacje LF (obie wyrażane zarówno w jednostkach bezwzględnych jak i procentowych) i wskaźnik LF: HF. (Tabela 12)

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej zastosowano analizę regresji krokowej. Na średni HR z całej doby miała wpływ wartość średnia ciśnienia tętniczego skurczowego z pomiarów podczas drugiej wizyty ($\beta = 0,21$; $p = 0,02$), z której wzrostem wiązał się spadek wartości parametrów analizy czasowej - SDNN 24h ($\beta = - 0,22$; $p=0,02$), SDANN 24h ($\beta = - 0,19$; $p=0,04$) i SDNNI 24h ($\beta = - 0,20$; $p=0,03$). Na wartość SDNNI 24h miał wpływ również wiek ($\beta = - 0,19$; $p = 0,04$). Zmienność całkowita z okresu całej doby wzrastała wraz ze zmniejszaniem się stężenia FSH ($\beta = - 0,24$; $p = 0,03$), wpływającego też na oscylacje HF wyrażone w jednostkach mocy widma ($\beta = - 0,44$; $p = 0,000004$). Wartość tej składowej dodatkowo zwiększała się ze wzrostem stężenia estradiolu ($\beta = 0,28$; $p = 0,002$) i zmniejszaniem się stężenia noradrenaliny ($\beta = - 0,18$; $p = 0,02$). Na znormalizowaną składową HF miał wpływ nie tylko poziom FSH ($\beta = - 0,39$; $p = 0,0001$) i estradiolu ($\beta = 0,22$; $p = 0,02$), ale także wiek ($\beta = - 0,17$; $p = 0,03$) i wysokość ciśnienia tętniczego skurczowego zmierzonego w trakcie 2 wizyty ($\beta = - 0,19$; $p=0,04$). Wyższą wartość wskaźnika LF: HF z okresu całej doby zanotowano przy wyższych stężeniach FSH ($\beta = 0,39$; $p = 0,00005$) i noradrenaliny ($\beta = 0,18$; $p = 0,02$) i niższym poziomie estradiolu ($\beta = - 0,30$; $p = 0,001$).

W całej badanej grupie obserwowano zależność pomiędzy średnim HR, oscylacjami HF z okresu całej doby wyrażonymi w jednostkach mocy widma i znormalizowanych, wskaźnikiem LF: HF a WHR, stężeniami hormonów płciowych - FSH i estradiolem. Istotne korelacje obserwowano również pomiędzy żeńskimi hormonami płciowymi a składową LF w jednostkach bezwzględnych i wyrażonej w procentach oraz parametrem SDNNI z całej doby (korelacja wyłącznie z estradiolem). Obserwowano ponadto korelacje pomiędzy średnim HR a parametrami biochemicznymi takimi jak CRP, adiponektyna. Z NT-proBNP korelował wskaźnik LF:HF, oraz odwrotnie składowa HF z okresu doby wyrażona w jednostkach mocy widma. Stwierdzono także odwrotną zależność pomiędzy stężeniem noradrenaliny a zmiennością całkowitą i oscylacjami HF z okresu całej doby wyrażonymi w jednostkach mocy widma i znormalizowanych oraz dodatnią z wskaźnikiem LF:HF. Nie obserwowano istotnych korelacji parametrów uzyskanych w oparciu o 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera ze stężeniem leptyny.

W całej badanej grupie zanotowano zależność pomiędzy średnim HR a wartością średnią ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz czasem trwania nadciśnienia tętniczego. Z wartościami CTK rozkurczowego z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty odwrotnie korelowała także wartość SDNNI z okresu całej doby. (Tabela 13a i 13b) Nie obserwowano istotnych zależności pomiędzy parametrami uzyskanymi w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera a wartościami średnimi CTK z ABPM. Wszystkie istotne korelacje parametrów uzyskanych w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera, obserwowane w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, pozostawały istotne w obu grupach w zależności od statusu hormonalnego ($p < 0,05$). Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, wskaźników BMI i WHR, zawartości procentowej i wagowej tkanki tłuszczowej, diety niskotłuszczowej, aktywności fizycznej, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, wartości średnich CTK z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz rejestrowanych w ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych jak FSH, estradiol, glukoza, cholesterol całkowity i jego frakcje, TG, leptyna, adiponektyna, CRP, NT-proBNP, noradrenalina, obserwowane zależności,

między parametrami uzyskanymi w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera a innymi badanymi parametrami, były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

Tabela 11

Wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera z wartościami parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca z okresu całej doby.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych).

	Ogółem (n=112)	Grupa A (n=61)	Grupa B (n=51)	p
HR śr.	77,43 \pm 6,63	79,89 \pm 5,28	74,49 \pm 6,94	< 0,00001
HR min.	51,36 \pm 6,51	51,03 \pm 6,13	51,75 \pm 6,98	0,57
HR max.	133 \pm 16,69	136,53 \pm 19,22	130,13 \pm 13,74	0,04
VE 24 h	16,82 \pm 108,65	24,82 \pm 145,98	7,26 \pm 21,51	0,40
SVE 24 h	9,85 \pm 14,14	11,71 \pm 15,05	7,63 \pm 12,78	0,13
Czas analizy (minuty)	1267,85 \pm 231,9	1251,61 \pm 256,3	1287,28 \pm 199,63	0,42
SDNN log 24 h (log ms)	1,98 \pm 0,15 (95,50)	1,95 \pm 0,15 (89,12)	2,00 \pm 0,14 (100)	0,053
SDANN log 24 h (log ms)	1,94 \pm 0,17 (87,10)	1,91 \pm 0,18 (81,28)	1,97 \pm 0,17 (93,32)	0,11
SDNNI log 24 h (log ms)	1,65 \pm 0,12 (44,67)	1,63 \pm 0,12 (42,66)	1,67 \pm 0,12 (46,77)	0,056
RMSSD log 24 h (log ms)	1,4 \pm 0,21 (25,11)	1,38 \pm 0,19 (23,99)	1,43 \pm 0,23 (26,92)	0,17
pNN₅₀ log 24 h (log %)	0,72 \pm 0,52 (5,25)	0,66 \pm 0,46 (4,57)	0,80 \pm 0,58 (6,31)	0,052
TP log 24 h (log ms²)	3,3 \pm 0,16 (1995,26)	3,25 \pm 0,17 (1778,28)	3,4 \pm 0,10 (2511,89)	< 0,000001
Składowa VLF log 24 h (log ms²)	3,05 \pm 0,20 (1122,02)	2,99 \pm 0,20 (977,24)	3,13 \pm 0,17 (1348,96)	< 0,001
Składowa LF log 24 h (log ms²)	2,69 \pm 0,21 (489,78)	2,71 \pm 0,23 (512,86)	2,66 \pm 0,18 (457,09)	0,20
Składowa HF log 24 h (log ms²)	2,48 \pm 0,39 (302,00)	2,22 \pm 0,33 (165,96)	2,79 \pm 0,20 (616,60)	< 0,000001
Składowa LF (%) 24 h	26,5 \pm 12,2	32,07 \pm 12,25	19,77 \pm 7,99	< 0,000001
Składowa HF (%) 24 h	18,4 \pm 11,8	11,91 \pm 8,61	26,23 \pm 10,26	< 0,000001
Wskaźnik LF:HF, log 24 h	1,11 \pm 0,21 (12,88)	1,24 \pm 0,19 (17,38)	0,96 \pm 0,10 (9,12)	< 0,000001

Tabela 12

Wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera z wartościami parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca z okresu dnia i nocy. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD (średnia geometryczna dla zmiennych logarytmowanych).

	Ogółem (n=112)	Grupa A (n=61)	Grupa B (n=51)	p
SDNN/dzień (log ms)	1,92 \pm 0,14 (83,18)	1,90 \pm 0,14 (79,43)	1,96 \pm 0,14 (91,20)	<u>0,01</u>
RMSSD/dzień (log ms)	1,38 \pm 0,21 (23,99)	1,36 \pm 0,19 (22,91)	1,42 \pm 0,22 (26,30)	0,12
pNN50/dzień (log ms)	0,69 \pm 0,51 (4,90)	0,59 \pm 0,46 (3,89)	0,80 \pm 0,54 (6,31)	<u>0,04</u>
TP/dzień (log ms ²)	3,27 \pm 0,19 (1862,09)	3,25 \pm 0,18 (1778,28)	3,3 \pm 0,19 (1995,26)	0,15
Składowa VLF dzień (log ms ²)	3,03 \pm 0,24 (1071,52)	3,02 \pm 0,22 (1047,13)	3,05 \pm 0,25 (1122,02)	0,44
Składowa LF dzień (log ms ²)	2,63 \pm 0,28 (426,58)	2,69 \pm 0,28 (489,78)	2,55 \pm 0,27 (354,81)	<u>< 0,01</u>
Składowa HF dzień (log ms ²)	2,38 \pm 0,42 (239,88)	2,18 \pm 0,39 (151,36)	2,62 \pm 0,31 (416,87)	<u>< 0,000001</u>
Składowa LF (%) dzień	26,9 \pm 15,0	31,66 \pm 14,04	21,29 \pm 14,21	<u>< 0,001</u>
Składowa HF (%) dzień	17,1 \pm 12,0	11,71 \pm 10,78	23,44 \pm 10,31	<u>< 0,00001</u>
Wskaźnik LF:HF /dzień, log	1,14 \pm 0,26 (13,80)	1,28 \pm 0,25 (19,05)	0,99 \pm 0,16 (9,77)	<u>< 0,00001</u>
SDNN/noc (logms)	1,87 \pm 0,15 (74,13)	1,87 \pm 0,16 (74,13)	1,88 \pm 0,15 (75,86)	0,55
RMSSD/noc (logms)	1,44 \pm 0,22 (27,54)	1,40 \pm 0,21 (25,12)	1,48 \pm 0,24 (30,20)	0,06
pNN50/noc (logms)	0,84 \pm 0,55 (6,92)	0,82 \pm 0,46 (6,61)	0,87 \pm 0,64 (7,14)	0,67
TP log noc (log ms ²)	3,24 \pm 0,23 (1737,80)	3,23 \pm 0,23 (1698,24)	3,25 \pm 0,23 (1778,28)	0,57
Składowa VLF log noc (log ms ²)	2,98 \pm 0,31 (954,99)	2,98 \pm 0,32 (954,99)	2,98 \pm 0,30 (954,99)	0,91
Składowa LF log noc (log ms ²)	2,58 \pm 0,31 (380,19)	2,70 \pm 0,27 (501,19)	2,43 \pm 0,30 (269,15)	<u>< 0,00001</u>
Składowa HF log noc (log ms ²)	2,39 \pm 0,42 (245,47)	2,22 \pm 0,42 (165,96)	2,59 \pm 0,32 (389,05)	<u>< 0,00001</u>
Składowa LF log (%) noc	25,6 \pm 13,6	32,20 \pm 12,82	17,60 \pm 9,74	<u>< 0,00001</u>
Składowa HF (%) noc	18,8 \pm 14,1	13,87 \pm 13,30	24,74 \pm 12,84	<u>< 0,00001</u>
Wskaźnik LF:HF noc, log	1,12 \pm 0,25 (13,18)	1,25 \pm 0,24 (17,78)	0,95 \pm 0,14 (8,91)	<u>< 0,00001</u>

Tabela 13 a

Wybrane korelacje parametrów z 24 - godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera.

	HR śr. (/min)		SDNN log 24 h (log ms)		SDANN log 24h (log ms)		SDNNI log 24 h (log ms)		RMSSD log 24 h (log ms)		pNN50 log 24 h (log %)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
WHR	0,28	<u>0,002</u>	- 0,08	0,43	-0,05	0,60	-0,15	0,13	-0,13	0,17	- 0,07	0,53
FSH (mIU/ml)	0,35	<u>0,0002</u>	- 0,06	0,56	-0,02	0,83	-0,11	0,23	- 0,02	0,84	- 0,13	0,21
Estradiol (pg/ml)	-0,39	<u>0,00003</u>	0,02	0,80	-0,006	0,95	0,19	<u>0,049</u>	0,08	0,42	0,18	0,08
CRP log (log mg/l)	0,31	<u>0,0008</u>	- 0,06	0,52	-0,04	0,67	-0,18	0,06	- 0,12	0,20	- 0,13	0,20
NT-BNP log (log pg/ml)	-0,10	0,32	0,05	0,60	0,02	0,87	0,05	0,58	0,11	0,26	0,02	0,82
leptyna log (log pg/ml)	0,13	0,16	- 0,008	0,94	0,003	0,97	-0,06	0,56	- 0,07	0,44	- 0,02	0,83
ApM1 log (log ng/ml)	-0,28	<u>0,003</u>	0,11	0,23	0,07	0,44	0,19	0,05	0,14	0,14	0,08	0,46
Noradrenalina (pg/ml)	0,14	0,14	0,02	0,82	0,03	0,78	-0,03	0,80	- 0,07	0,45	-0,11	0,30
Czas trwania NT (miesiące)	0,27	<u>0,005</u>	- 0,15	0,10	-0,11	0,24	-0,11	0,23	- 0,001	0,99	0,07	0,49
CTK _S 1 wizyta (mmHg)	0,20	<u>0,03</u>	-0,15	0,10	-0,18	0,06	-0,13	0,16	-0,05	0,60	- 0,05	0,61
CTK _R 1 wizyta (mmHg)	0,24	<u>0,01</u>	-0,16	0,08	-0,15	0,12	-0,23	<u>0,014</u>	- 0,17	0,08	- 0,13	0,20
CTK _S 2 wizyta (mmHg)	0,26	<u>0,007</u>	- 0,14	0,14	-0,16	0,10	-0,13	0,19	- 0,07	0,48	- 0,03	0,77
CTK _R 2 wizyta (mmHg)	0,22	<u>0,02</u>	- 0,22	<u>0,02</u>	-0,18	0,06	-0,23	<u>0,015</u>	- 0,17	0,08	-0,14	0,19

Tabela 13 b

Wybrane korelacje parametrów z 24 - godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera.

	TP log 24 h (log ms ²)		Składowa HF log 24 h (log ms ²)		Składowa LF log 24 h (og ms ²)		Składowa HF (%) 24 h		Składowa LF (%) 24 h		Wskaźnik LF:HF, log 24 h	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
WHR	-0,04	0,69	-0,22	<u>0,02</u>	0,04	0,08	-0,24	<u>0,009</u>	0,14	0,14	0,22	<u>0,02</u>
FSH (mIU/ml)	-0,43	<u>0,000003</u>	-0,66	<u><0,000001</u>	0,20	<u>0,04</u>	-0,61	<u><0,000001</u>	0,46	<u><0,000001</u>	0,64	<u><0,000001</u>
Estradiol (pg/ml)	0,43	<u>0,000003</u>	0,62	<u><0,000001</u>	-0,20	<u>0,03</u>	0,57	<u><0,000001</u>	-0,47	<u><0,000001</u>	-0,64	<u><0,000001</u>
CRP log (log mg/l)	-0,05	0,62	-0,18	0,06	-0,004	0,97	-0,17	0,08	0,11	0,25	0,17	0,08
NT-BNP log (log pg/ml)	-0,13	0,16	-0,24	<u>0,009</u>	-0,008	0,93	-0,25	0,09	0,15	0,11	0,23	<u>0,01</u>
leptyna log (log pg/ml)	0,04	0,71	-0,08	0,43	0,009	0,35	-0,10	0,28	0,13	0,17	0,10	0,30
ApM1 log (log ng/ml)	-0,02	0,80	0,09	0,33	-0,03	0,73	0,12	0,22	-0,10	0,31	-0,09	0,37
Noradrenalina (pg/ml)	-0,20	<u>0,03</u>	-0,27	<u>0,004</u>	0,08	0,42	-0,23	<u>0,02</u>	0,18	0,06	0,25	<u>0,007</u>
Czas trwania NT (miesiące)	-0,12	0,21	-0,06	0,53	-0,14	0,13	-0,0005	0,99	0,04	0,69	-0,01	0,91
CTK _S 1 wizyta (mmHg)	-0,12	0,23	-0,11	0,24	0,22	0,02	-0,06	0,54	0,02	0,79	0,04	0,69
CTK _R 1 wizyta (mmHg)	-0,02	0,87	-0,09	0,34	0,30	0,001	-0,10	0,29	0,18	0,06	-0,03	0,79
CTK _S 2 wizyta (mmHg)	- 0,14	0,13	-0,11	0,23	0,21	0,02	-0,04	0,66	0,002	0,98	0,04	0,68
CTK _R 2 wizyta (mmHg)	- 0,07	0,49	-0,09	0,37	0,22	0,02	-0,07	0,47	0,10	0,28	-0,02	0,84

VII. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Leptyna

W etiologii nadciśnienia tętniczego po menopauzie kluczową rolę odgrywają zaburzenia układów neurohormonalnych, wśród nich postulowanym potencjalnym mechanizmem odpowiedzialnym za wzrost ciśnienia tętniczego krwi jest hiperleptynemia.

Uzyskane przez nas stężenia leptyny u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, podobnie jak w pracach innych autorów dotyczących chorych z nadciśnieniem [43; 47; 48; 51].

Kobiety w okresie pomenopauzalnym charakteryzowały się wyższymi stężeniami leptyny niż kobiety regularnie miesiączkujące. Jednak wskaźniki leptyna/pomiar antropometryczny (ciężar ciała, BMI, zawartość tkanki tłuszczowej) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Obserwowaliśmy natomiast wzrost stężenia leptyny przy niższych stężeniach estradiolu w obu badanych grupach, co potwierdza zależność leptynemii od stanu hormonalnego kobiet. Dane te pozostają w zgodzie z obserwacjami większości autorów [51; 55; 118; 119; 120; 121]. Związku stężenia leptyny z poziomem estrogenów nie obserwowali Hadji i wsp. [122], pomimo notowanych przez nich wyższych stężeń leptyny po menopauzie. Należy zwrócić uwagę, że cytowane badanie objęło kobiety w szerokim przedziale wiekowym, pomiędzy 30 a 86 r.ż., podczas gdy własne dotyczyło tylko jednej dekady wieku.

Z dotychczasowych publikacji wynika, że stężenie leptyny zależy bezpośrednio od wskaźników BMI i WHR oraz zawartości tkanki tłuszczowej, a jej poziom koreluje z pomiarami antropometrycznymi odzwierciedlającymi stopień otyłości [43; 47; 48; 50; 51; 53; 70]. W materiale własnym przeprowadzono standardowe pomiary antropometryczne i zmierzono procentową i wagową zawartość tkanki tłuszczowej, potwierdzając obserwacje innych autorów zależności stężenia leptyny od wszystkich wymienionych pomiarów [43; 47; 48; 50; 53; 70]. Kobiety po menopauzie charakteryzowały się wyższym wskaźnikiem talia-biodra, pomimo takiej samej zawartości tkanki tłuszczowej jak u kobiet regularnie miesiączkujących. Inna dystrybucja tkanki tłuszczowej po menopauzie nie stanowi

jednak wyjaśnienia uzyskanych wyników, choć dane te sugerują wpływ dodatkowych czynników na stężenie leptyny w okresie pomenopauzalnym.

Zdania badaczy, co do wpływu menopauzy na leptynemię, są podzielone. Większość publikowanych dotychczas danych stanowi potwierdzenie naszych obserwacji [10; 57; 73; 118; 122; 123]. Jednak pojedyncze prace negują obecność wyższych stężeń leptyny u kobiet w okresie pomenopauzalnym w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami [58]. Różniące się wynikami badanie Douchi i wsp. [58] dotyczyło jednak kobiet bez nadciśnienia, w zróżnicowanej wiekowo grupie 19 - 75 lat, a leptyna była oznaczana metodą biochemiczną (radioimmunologiczną). Ponadto w analizie statystycznej autorzy nie uwzględnili braku normalności rozkładu leptyny, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Poziom leptyny, jako hormonu biorącego udział w regulacji łaknienia i wydatkowania energii, zależy od takich czynników stylu życia jak dieta czy aktywność fizyczna [124]. W badanej przez nas grupie kobiety po menopauzie częściej stosowały dietę niskotłuszczową, natomiast z taką samą częstością uprawiały regularnie wysiłek fizyczny. Żadna badana nie stosowała diety restrykcyjnej. Nie obserwowaliśmy wpływu tych czynników na stężenie leptyny.

W całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym stwierdziliśmy istotną korelację pomiędzy stężeniem leptyny a takimi składowymi zespołu metabolicznego jak stężenie HDL, TG i glukozy. Podobne zależności, dodatnią korelację pomiędzy stężeniami leptyny a glukozy i TG, obserwował Park i wsp. [125]. Odwrotną zależność pomiędzy leptyną a frakcją cholesterolu HDL opisał w grupie chorych z zaburzeniami lipidowymi Haluzik i wsp. [126].

Z naszych danych wynika, że stężenie leptyny zależy odwrotnie od poziomu adiponektyny. Ten wynik pozostaje w zgodzie z pracami Matsubary i wsp. [127], którzy obserwowali zależność pomiędzy tymi dwoma adipocytokinami w grupie 353 zdrowych kobiet w wieku 16 - 86 lat, niezależnie od obecności i stopnia otyłości lub nadwagi. Korelację pomiędzy leptyną a adiponektyną stwierdzili też Adamczak i wsp. [64] w mniejszej grupie osób obu płci, złożonej z hiper- i normotoników.

W przeprowadzonych badaniach stężenie leptyny korelowało także ze wskaźnikiem stanu zapalnego – CRP. Obecność tej zależności u kobiet regularnie

miesiączkujących sugeruje większy udział czynników zapalnych w etiologii nadciśnienia w tej grupie chorych niż u kobiet po menopauzie. Potwierdzenia tych danych można dopatrywać się w wynikach badania Gomez-Ambrosi i wsp. [128], w których obserwowano korelację leptyny z CRP w grupie 1 089 osób, z których połowę stanowiły kobiety, w większości miesiączkujące. Nasza praca potwierdziła, że nawet przewlekły bezobjawowy proces zapalny jest związany ze zwiększoną produkcją leptyny. Wyjaśnienie tego typu obserwacji w grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym wymaga dalszych badań.

Podwyższone stężenie leptyny po menopauzie jest związane z nadmierną aktywnością współczulną [59]. Wzrost aktywności układu współczulnego po podaniu leptyny potwierdzono w badaniach eksperymentalnych [129; 130; 131]. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują na wspólny udział leptyny i zwiększonej aktywności sympatycznej w patogenezie nadciśnienia tętniczego, czego dowodem jest stwierdzana u chorych z nadciśnieniem korelacja pomiędzy poziomem leptyny a średnim HR z okresu całej doby [47; 48; 51; 132]. W badaniu własnym nie potwierdziliśmy związku między stężeniem leptyny a średnim HR z całej doby. Jednak nasze obserwacje pozostają w zgodzie z danymi Puciłowskiej i wsp. [48], którzy również nie znaleźli tego typu zależności u chorych z nadciśnieniem. W ocenianym materiale stwierdzono natomiast korelację pomiędzy stężeniem leptyny a innym wskaźnikiem aktywności układu sympatycznego z 24-godzinnego monitorowania EKG – oscylacjami LF z okresu nocy wyrażonymi w jednostkach znormalizowanych. Nasze dane potwierdzają wyniki uzyskane przez Paolissa i wsp. [133].

Podsumowując, porównanie stężeń leptyny uzyskanych przez poszczególnych autorów, zarówno w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego jak i stanu hormonalnego, nie jest jednoznaczne i w pełni miarodajne, ponieważ badane grupy różniły się wartościami ciśnienia tętniczego, czasem trwania nadciśnienia, metodami jego pomiaru, wartościami wskaźnika BMI, zawartością tkanki tłuszczowej, płcią i wiekiem. Część autorów nie uwzględniła pomiarów tkanki tłuszczowej, spekulując, że uzyskiwane przez nich wyższe stężenia leptyny u chorych z nadciśnieniem wynikają z odmiennej zawartości tkanki tłuszczowej [43]. Do większości badań [43; 47; 50] włączano zarówno kobiety jak i mężczyzn, którzy różnią się zawartością tkanki tłuszczowej, nie uwzględniając następnie płci

w analizach statystycznych. Ponadto do oznaczeń leptyny stosowano różne metody biochemiczne (radioimmunologiczne, immunoenzymatyczne), a w obliczeniach statystycznych różne testy, nie zawsze uwzględniające rozkład leptyny. Brak spełniania kryteriów normalności rozkładu w populacji, sugeruje występowanie izoform. Dlatego stosowanie w testach diagnostycznych specyficznych ludzkich przeciwciał czyni własne wyniki bardziej miarodajnymi. Potwierdzają one hipotezę, że hiperleptynemia jest jednym z ogniw w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Adiponektyna

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują na niższe stężenia adiponektyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z grupą z prawidłowymi wartościami CTK [64; 65; 134]. Oznaczone w naszej pracy stężenia adiponektyny u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym mieściły się w zakresie wartości referencyjnych i wykazywały ujemną korelację z wartościami ciśnienia rozkurczowego z pomiarów standardowych podczas pierwszej wizyty i ciśnienia skurczowego z nieinwazyjnej rejestracji w nocy, oraz z czasem trwania nadciśnienia tętniczego. Dane te są zbliżone do obserwacji innych autorów [64; 65; 134; 135].

Własne wyniki wykazują, że stężenie adiponektyny u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym jest niższe niż u regularnie miesiączkujących, nie różniących się wskaźnikiem BMI oraz zawartością tkanki tłuszczowej. Takie wyniki uzyskali Siemińska i wsp. [57] i Chu i wsp [10].

W naszej pracy nie obserwowaliśmy różnicy w zawartości tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami, chociaż kobiety po menopauzie charakteryzowały się większym obwodem talii oraz wskaźnikiem talia – biodra niż kobiety regularnie miesiączkujące. Dane te nie wyjaśniają stwierdzanych różnic w stężeniu apM1 pomiędzy grupami.

Z publikowanych dotychczas danych wynika, że adiponektyna zależy bezpośrednio od wskaźników BMI, WHR i zawartości tkanki tłuszczowej [10; 64; 65; 69; 70; 125; 136; 137]. apM1, podobnie jak leptyna, jest hormonem wydzielanym przez tkankę tłuszczową, która stanowi główne jej źródło. Stąd poziomy apM1 koreluje z pomiarami antropometrycznymi,

odzwierciedlającymi stopień otyłości. Podobnie jak inni autorzy [10; 64; 65; 69; 70; 125; 136; 137], obserwowaliśmy odwrotną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny i wymienionymi wskaźnikami antropometrycznymi.

W opinii Isobe i wsp. [138] i Tsioufis i wsp. [108] stężenie adiponektyny zmienia się wraz z wiekiem. Pomimo, że badane przez nas grupy nie różniły się wiekiem, stwierdziliśmy niższe stężenie adiponektyny po menopauzie, co wskazuje na wpływ innych czynników poza wiekiem na poziom apM1.

Stężenia apM1 są wyższe u kobiet niż u mężczyzn [67; 72; 138; 139; 140], co sugeruje wpływ hormonów płciowych na produkcję adiponektyny. W pracy własnej podobnie jak inni autorzy [73; 139; 141], nie obserwowaliśmy bezpośredniej zależności pomiędzy adiponektyną a żeńskimi hormonami płciowymi.

W materiale własnym stwierdziliśmy obecność dodatniej korelacji pomiędzy stężeniami adiponektyny i cholesterolu HDL, oraz ujemnej ze stężeniem TG, co świadczy o związku apM1 z metabolizmem lipidów. Nasze obserwacje pozostają w zgodzie z danymi publikowanymi przez innych badaczy [73; 75; 125; 136; 139; 142; 143]. Zależność apM1 od wymienionych składowych zespołu metabolicznego wyjaśnia także częściowo obecność hipoadiponektynemii po menopauzie.

W całej badanej grupie obserwowaliśmy ujemną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny a wskaźnikiem stanu zapalnego – CRP, ale nie stwierdzono tego typu zależności w obu grupach analizowanych oddzielnie w zależności od stanu hormonalnego, na co mogła mieć wpływ za mała liczebność badanych grup. Obserwacje Matsubary i wsp. [144], przeprowadzone w większej grupie, wskazują na towarzyszący procesom zapalnym o niewielkim nasileniu obniżony poziom adiponektyny u kobiet. Jednak autorzy nie uwzględnili w analizie materiału ich stanu hormonalnego. Z kolei Engeli i wsp. [74] potwierdzili obecność takich zależności u zdrowych kobiet po menopauzie, nie odnosząc uzyskanych wyników do grupy kontrolnej, kobiet miesiączkujących regularnie. Wyjaśnienie tych zależności może stanowić przeciwzapalne działanie adiponektyny w mechanizmie hamowania wytwarzania TNF α , który wpływa stymulująco na CRP i IL 6. Adiponektyna jest więc swoistym modulatorem zapalenia i metabolizmu lipidów. Korelacja apM1 z parametrami lipidowymi stanowi wyjaśnienie dla jej właściwości przeciwdziałających miażdżycy.

W całej badanej grupie stwierdziliśmy istotną korelację pomiędzy stężeniem apM1 a paleniem tytoniu w wywiadzie. Potwierdzenie tych danych stanowi praca Iwashimy i wsp. [145], którzy obserwowali istotnie niższe stężenie apM1 u osób aktualnie palących w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły, jak i niższe poziomy apM1 u osób palących w wywiadzie, chociaż różnice te nie były istotne statystycznie jak w badaniu własnym. Uważa się, że palenie tytoniu doprowadza do obniżenia stężenia apM1 przez stymulację produkcji TNF α . Wg Iwashimy i wsp. [145] wpływ palenia tytoniu na stężenie apM1 utrzymuje się nawet po zaprzestaniu palenia, czego wyjaśnienie stanowić może utrzymująca się dysfunkcja śródbłonna oraz przewlekły stan zapalny.

Z obniżonym stężeniem adiponektyny wiąże się aktywacja układu sympatycznego. W naszej pracy obserwowaliśmy zależność pomiędzy apM1 a HR u kobiet po menopauzie z łagodnym nadciśnieniem tętniczym. Takiej zależności nie obserwował Adamczak i wsp. [64] w grupie chorych obu płci z nadciśnieniem tętniczym. Wśród chorych z nadciśnieniem największą aktywnością sympatyczną charakteryzują się chorzy z granicznym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym. O ile w naszym badaniu uwzględniliśmy tylko chorych z łagodnym nadciśnieniem, o tyle badanie Adamczaka i wsp. objęło także chorych z nadciśnieniem umiarkowanym i ciężkim. Na siłę uzyskanej korelacji miała wpływ niewątpliwie także wielkość badanych grup. Ponadto autorzy ci uwzględniali w badaniu wyłącznie spoczynkowy HR, który nie jest miarodajnym wykładnikiem aktywności układu współczulnego. W naszej pracy ocenialiśmy średni HR z całej doby uzyskany w 24-godzinnym monitorowaniu EKG. Badając zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a aktywnością układu autonomicznego, stwierdziliśmy ujemną korelację pomiędzy stężeniem apM1 a składową LF z okresu nocy. Ponadto analizując oddzielnie dane dla obu grup, stwierdziliśmy po menopauzie obecność dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem apM1 a SDNN z całej doby oraz SDNN z okresu dnia, których nie obserwowano u kobiet regularnie miesiączkujących. Podobne wyniki uzyskali Wakabayahi i wsp. [75] u chorych z cukrzycą typu 2, stwierdzając odwrotną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny a wskaźnikiem LH: HF. Dotychczas brak jest danych charakteryzujących zależność dysfunkcji układu autonomicznego od poziomu adiponektyny u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Jest to więc pierwsze badanie dokumentujące związek

między parametrami układu autonomicznego a hipoadiponektynią po menopauzie.

Mózgowy czynnik natriuretyczny

W nadciśnieniu tętniczym zostaje uruchomiony łańcuch zjawisk patofizjologicznych, w których odpowiedź neurohormonalna i aktywacja układu współczulnego są decydującym ogniwem, w konsekwencji doprowadzając do przebudowy serca i naczyń. Fakt, że BNP jest istotnym czynnikiem prognostycznym i rokowniczym oraz przydatnym markerem w monitorowaniu przebiegu leczenia w chorobach sercowo-naczyniowych, skłonił nas do ceni tego hormonu pod kątem jego przydatności klinicznej u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym.

W badaniu własnym stężenia NT-proBNP były w zakresie wartości prawidłowych, podobnie jak w pracach innych autorów dotyczących chorych z nadciśnieniem [83; 89; 146]. W zakresie łagodnego nadciśnienia tętniczego dysponujemy danymi pochodzącymi z pracy Belluardo i wsp. [89], którzy stwierdzali wyższe stężenia BNP w tej grupie chorych w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami CTK, natomiast niższy poziom NT-proBNP. Badana przez Belluardo i wsp [89] grupa była niezbyt liczna i chorzy stosowali leczenie przeciwnadciśnieniowe. W naszym badaniu wykluczano chore stosujące leczenie farmakologiczne w czasie ostatnich 4 tygodni oraz dodatkowo z rozpoznaniem w oparciu o badanie echokardiograficzne przerostem czy dysfunkcją rozkurczową lewej komory, co ułatwia jednoznaczną interpretację pomiarów hormonu natriuretycznego.

W całej badanej przez nas grupie zanotowano zależność pomiędzy średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego z wizyt oraz z całej doby z ABPM. Nasze obserwacje pozostają w zgodzie z danymi przedstawionymi przez Belluardo i wsp. [89], którzy stwierdzili korelację pomiędzy NT-proBNP a ciśnieniem skurczowym z pomiarów standardowych i ABPM. Podobne zależności potwierdzają też inni autorzy [87; 147; 148].

Obecnie dysponujemy nielicznymi publikacjami dotyczącymi wpływu hormonów płciowych na stężenie peptydów natriuretycznych [149; 150; 151; 152].

Dotychczas mechanizmy odpowiedzialne za kardioprotekcyjne działanie estrogenów nie zostały do końca wyjaśnione. Maffei i wsp. [151] sugerują, że estrogeny mają korzystny wpływ na serce i naczynia między innymi przez modulowanie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego. Dotychczas brak jest badań charakteryzujących wpływ menopauzy na ich stężenie. Oznaczone przez nas stężenie NT-proBNP w grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym było wyższe po menopauzie niż u regularnie miesiączkujących. Ponadto w całej badanej grupie obserwowano korelację pomiędzy stężeniami NT-proBNP a poziomem żeńskich hormonów płciowych – dodatnią z FSH oraz ujemną z estradiolem. NT-proBNP w tym badaniu oznaczono u kobiet regularnie miesiączkujących w tej samej fazie cyklu - fazie folikularnej. Zdaniem Trigoso i wsp. stężenie peptydów natriuretycznych jest różne w poszczególnych fazach cyklu miesiączkowego, i jest wyższe w fazie folikularnej niż lutealnej [153]. Większość danych dotyczących potencjalnego związku mózgowego peptydu natriuretycznego z żeńskimi hormonami płciowymi pochodzi z badań nad stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej u kobiet. Z obserwacji Maffeia i wsp. [151] wynika, że hormonalna terapia zastępcza powoduje po 3 miesiącach stosowania wzrost stężenia mózgowego czynnika natriuretycznego. Autorzy sugerowali, że obserwacja ta może stanowić wyjaśnienie dla korzystnego działania hormonalnej terapii zastępczej. Tymczasem zwiększona liczba incydentów sercowo – naczyniowych po terapii hormonalnej została ostatnio dobrze udokumentowana (badanie Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study –HERS i Women’s Health Initiative - WHI) [104; 105].

W opinii wielu autorów istotnym wyznacznikiem stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego jest stężenie kreatyniny [148; 154; 155; 156]. Stwierdzenie w naszej pracy zależności stężenia NT-proBNP od wskaźnika klirens kreatyniny/BSA stanowi potwierdzenie wcześniejszych obserwacji prowadzonych m.in. u chorych z niewydolnością nerek, u których obecna była odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem mózgowego peptydu natriuretycznego a klirensem kreatyniny [148; 156].

Obecnie dysponujemy tylko pojedynczymi danymi dotyczącymi zależności pomiędzy stężeniem peptydów natriuretycznych a aktywnością układu autonomicznego. Raymond i wsp. [155] obserwowali odwrotną zależność pomiędzy

stężeniem NT-proBNP a prostym wskaźnikiem aktywności układu autonomicznego, jakim jest średni HR w 24-godzinnym monitorowaniu EKG, u chorych z niewydolnością nerek. W opinii autorów stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego koreluje z nasileniem dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego. Z kolei badania prowadzone w grupie normotoników wskazują na niższe stężenie BNP z towarzyszącymi niższymi wartościami takich parametrów HRV jak SDNN, RMSSD i HF u osób z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie rodzinnym w porównaniu z osobami nie obciążonymi genetycznie tym czynnikiem ryzyka [157]. Dane te jednoznacznie wskazują na udział obu tych czynników w patogenezie nadciśnienia tętniczego. W naszej pracy obserwowano w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym zależność pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wskaźnikiem LF: HF z całej doby i z okresu nocy oraz wyrażonymi w jednostkach mocy widma oscylacjami LF. Ponadto NT-proBNP korelowało odwrotnie z wyrażoną w jednostkach znormalizowanych składową HF z całej doby oraz znormalizowaną składową HF z nocy. Dane te potwierdzają obecność wzajemnych interakcji pomiędzy peptydami natriuretycznymi a układem autonomicznym u chorych z nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych wcześniej u pacjentów z niewydolnością nerek. W naszej opinii stwierdzane zależności są istotne w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego u kobiet.

Białko C-reaktywne

Oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego (metodą ultraczułą) jest aktualnie zalecane przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [104].

W polskim przekrojowym badaniu epidemiologicznym NATPOL III PLUS, przeprowadzonym w grupie 2333 chorych w wieku 18-94 lata, stężenie CRP w całej badanej populacji wynosiło $2,03 \pm 2,14$ mg/l i było wyższe u kobiet niż u mężczyzn ($2,13 \pm 2,12$ mg/l vs $1,91 \pm 2,16$; $p < 0,05$) [100]. Ponadto istotnie wyższe stężenia CRP stwierdzono u chorych z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z osobami bez nadciśnienia ($p < 0,01$). Innym dowodem potwierdzającym zależność poziomu CRP od wartości ciśnienia tętniczego, jest dodatnia korelacja pomiędzy CRP a CTK [102; 108; 158]. Piche i wsp. [102] stwierdzali dodatnią zależność pomiędzy CRP a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z wizyt u kobiet

po menopauzie, podobnie jak Ridker i wsp. [158] w populacji generalnej. W badaniach Tsioufis i wsp. [108] stężenie CRP korelowało u chorych z nadciśnieniem tętniczym nie tylko z wartością średnią ciśnienia skurczowego z pomiarów gabinetowych, ale i z czasem trwania nadciśnienia tętniczego. Przytoczone dane pozostają w zgodzie z własnymi obserwacjami; stężenie CRP korelowało u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym z czasem trwania nadciśnienia tętniczego (istotnie po menopauzie), wartością średnią skurczowego CTK z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty, rozkurczowego z pomiarów podczas pierwszej wizyty, oraz wartością średnią skurczowego CTK z całej doby.

W opinii Piche i wsp. [102] stężenie CRP wzrasta wraz z wiekiem. Potwierdzają to dane z badań NATPOL PLUS i WOBASZ [100; 107]. Pomimo, że w badaniu własnym w celu precyzyjnej oceny patomechanizmów nadciśnienia po menopauzie wykluczono szereg czynników zakłócających i ograniczono grupę objętą badaniem do jednej dekady, nadal obserwowano obecność dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego a wiekiem badanych kobiet.

Dotychczasowe badania prowadzone u kobiet po menopauzie dotyczyły przede wszystkim wpływu hormonalnej terapii zastępczej na poziom białka CRP [103; 159; 160; 161]. Wg Bukowskiej i wsp. [103] na poziom CRP wpływ ma stosowanie doustnej hormonalnej terapii zastępczej przez okres 3 miesięcy. Wg badań Rossi'ego i wsp. [159] ten niekorzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej niweluje podanie progestagenów. Białko C-reaktywne jest więc nie tylko uznanym czynnikiem ryzyka, ale i wskaźnikiem przewlekłego procesu zapalnego u kobiet w okresie pomenopauzalnym [162].

W badanej przez nas grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono wyższe stężenie CRP po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami. Oznaczone wartości CRP nie miały rozkładu normalnego w badanej grupie i wynosiły średnio 1,58 mg/l; 2,19 mg/l po menopauzie oraz 1,07 u kobiet regularnie miesiączkujących. Stężenie CRP było wyższe niż w badaniu WOBASZ, które przeprowadzono w reprezentatywnej grupie 6561 osób (połowę badanych stanowiły kobiety) [107]. Wskazuje to na obecność przewlekłego procesu zapalnego u chorych z nadciśnieniem, którego nasilenie odzwierciedla poziom CRP. Ponadto stężenie białka CRP w naszym badaniu przekraczało wartość 1 mg/dl, wyznaczoną przez Polskie Towarzystwo

Nadciśnienia Tętniczego jako punkt odcięcia związany z gorszym rokowaniem u chorych z nadciśnieniem tętniczym [111].

Do zwiększonej produkcji cytokin, które stymulują powstanie CRP w wątrobie, przyczynia się m.in. otyłość brzuszna [102]. Nasze badania potwierdzają, że obwód talii, a więc i wskaźnik talia-biodra, zwiększają się w okresie pomenopauzalnym. Ponadto w całej badanej grupie stwierdziliśmy obecność korelacji pomiędzy stężeniem CRP i wskaźnikami antropometrycznymi – ciężarem ciała, BMI, zawartością tkanki tłuszczowej, obwodem talii i bioder oraz wskaźnikiem WHR. Obserwacje te są zgodne z wynikami prezentowanymi przez Piche i wsp. [102], którzy stwierdzili u kobiet po menopauzie zależność pomiędzy białkiem C-reaktywnym a wskaźnikiem BMI, obwodem talii oraz zawartością podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej. W materiale własnym nie stwierdzono pomiędzy grupami różnicy w zawartości tkanki tłuszczowej, a więc na obserwowane wyższe stężenie CRP po menopauzie nie miała wpływu masa tkanki tłuszczowej. Wyjaśnienie znaczenia obserwowanych zmian po menopauzie wymaga dalszych badań.

W naszej pracy stwierdzono także zależności pomiędzy CRP a żeńskimi hormonami płciowymi. Stężenie CRP korelowało z FSH i estradiolem (odwrotna zależność). Dotychczas brak jest badań charakteryzujących tego typu zależności u kobiet z nadciśnieniem tętniczym po menopauzie. Jednak Cioffi i wsp. [163] stwierdzili odwrotną korelację pomiędzy innym markerem zapalnym – interleukiną 6 a poziomem estradiolu. Interleukina 6 stymuluje syntezę CRP, co przemawia za obecnością podobnych zależności pomiędzy stężeniem CRP a estradiolem.

Część prac wskazuje na CRP jako istotny element zespołu metabolicznego [102; 164]. W opinii wielu autorów kobiety z wyższym stężeniem CRP charakteryzuje gorszy profil metaboliczny [102]. W badaniach Piche i wsp. [102] oraz Ridkera i wsp. [97] stwierdzano dodatnią korelację pomiędzy CRP i TG, a odwrotną - ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Z kolei Tsioufis i wsp. [108] obserwowali zależność pomiędzy stężeniem CRP a cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. My obserwowaliśmy w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym odwrotną zależność pomiędzy stężeniami CRP i HDL, potwierdzając tym samym istnienie interakcji pomiędzy tymi elementami zespołu metabolicznego.

W naszej pracy nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniami CRP a NT-proBNP u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym. Ostatnie dane wskazują jednak na dużą wartość diagnostyczną równoczesnego oznaczania obu tych parametrów u chorych z nadciśnieniem tętniczym w celu wykluczenia przerostu lewej komory [90; 91].

Zależności pomiędzy czynnikami zapalnymi a funkcją autonomicznego układu nerwowego nie były dotychczas badane u kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Jedyne dane dotyczące tych zależności pochodzą z badań przeprowadzonych u chorych z chorobą niedokrwienną serca. Zarówno białko C-reaktywne, jak i parametry zmienności rytmu serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG, mają wartość prognostyczną u pacjentów z chorobami serca i naczyń. Lanza i wsp. [165] stwierdzali obecność odwrotnej korelacji pomiędzy stężeniem CRP a wszystkimi parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej w 24-godzinnym monitorowaniu EKG, u chorych z niestabilną dławicą piersiową. Ponadto wykazano, że wysoki poziom CRP jest predyktorem obniżonych wartości parametrów analizy zmienności rytmu serca. Zależności te potwierdziły badania Hamaada i wsp. [166], prowadzone u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Zdaniem tych autorów [165; 166] dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego jest zależna od nasilenia przewlekłego procesu zapalnego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Uzyskane przez nas wyniki u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pozostają w zgodzie z obserwacjami innych badaczy [165; 166]. W badanej grupie stwierdzono korelację pomiędzy CRP a takimi parametrami z 24-godzinnego monitorowania EKG jak średni HR, znormalizowana składowa LF oraz wskaźnik LF: HF z okresu nocy. Ponadto obserwowano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem CRP a oscylacjami HF z okresu nocy wyrażonymi w jednostkach mocy widma. Potwierdza to hipotezę, że przewlekły subkliniczny proces zapalny jest związany z obecnością dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego.

Noradrenalina

Zwiększona aktywność układu sympatycznego jest uważana za jeden z elementów odpowiedzialnych za zwiększanie się ryzyka sercowo - naczyniowego wraz z wiekiem. Ryzyko to wzrasta u obu płci, jednak bardziej znacząco u kobiet

niż u mężczyzn. Dane te potwierdzają badania Narkiewicza i wsp. [22]. Autorzy ci obserwowali większy wzrost aktywności układu współczulnego wraz z wiekiem u kobiet niż u mężczyzn, oceniając aktywność tego układu metodą mikroneurografii. Stwierdzono, że na każdą dekadę życia u kobiet przypada wzrost o 6,5 wyładowania/minutę w porównaniu z 2,6 wyładowania/minutę u mężczyzn. Dodatkowo na każdy wzrost o 10 wyładowań/minutę u osób > 40 r.ż wartość średniego CTK wzrastała o 2,7 mmHg u mężczyzn i aż o 6,1 mmHg u kobiet. Ponadto w badaniu tym stwierdzano dodatnią zależność pomiędzy aktywnością zazwojowych włókien współczulnych unerwiających mięśnie szkieletowe, która podobnie jak stężenie noradrenaliny i ocena parametrów zmienności rytmu serca odzwierciedla aktywność układu współczulnego, a wiekiem u obu płci, jednak zależność ta była silniejsza u kobiet. Korelacja pomiędzy aktywnością zazwojowych włókien współczulnych unerwiających mięśnie szkieletowe a wartością CTK była obecna wyłącznie > 40 r.ż. A więc zwiększenie aktywności układu sympatycznego, postępujące wraz z wiekiem, jest wyraźnie większe u kobiet niż u mężczyzn, niezależnie od wystąpienia menopauzy. Zmiany dotyczące aktywności SNS wraz z wiekiem mają większy wpływ na wartość ciśnienia tętniczego u kobiet niż u mężczyzn. Wyjaśnienie czy na obserwowane zależności ma wpływ wyłącznie wiek, czy również obecność innych czynników jak stężenie żeńskich hormonów płciowych, wymaga dalszych badań. W badaniach własnych, podobnie jak inni autorzy, stwierdziliśmy korelację pomiędzy stężeniem noradrenaliny a wiekiem badanych kobiet, a w analizie regresji krokowej – wzrost stężenia noradrenaliny wraz z wiekiem.

Oznaczone przez nas stężenie noradrenaliny u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym było wyższe po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami. Średnie jej wartości w całej badanej grupie mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Tak więc hipoteza Narkiewicza i wsp. [22], że na wzrost aktywności współczulnej wraz z wiekiem mają wpływ żeńskie hormony płciowe, znalazła potwierdzenie w uzyskanych danych. Ponadto w odróżnieniu od innych autorów uwzględniliśmy nie tylko aktualny stan hormonalny kobiet, ale także fazy cyklu miesięcznego. W celu wykluczenia wpływu różnych faz cyklu, wszystkie badania u kobiet regularnie miesiączkujących przeprowadziliśmy w fazie folikularnej. W badaniach eksperymentalnych

Orshal i wsp. sugerują, że estrogeny mogą modulować aktywność układu współczulnego [167]. Na wpływ hormonów płciowych na aktywność SNS wskazują także zmiany aktywności układu współczulnego w zależności od faz cyklu miesięcznego [168]. Badania własne potwierdzają zależność pomiędzy stężeniami żeńskich hormonów płciowych a aktywnością układu sympatycznego. Również Mercurio i wsp. [169] stwierdzali wyższe stężenia noradrenaliny w osoczu u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami.

Kobiety w okresie pomenopauzalnym są bardziej ekspozowane na stres, który powoduje przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przyczyniający się do nadciśnienia tętniczego [33; 170].

Villeco i wsp. [33] nie znaleźli różnic w spoczynkowym stężeniu noradrenaliny, porównując grupy kobiet z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowymi wartościami ciśnienia, jak i pomiędzy grupami podzielonymi w zależności od stanu hormonalnego. Test pochyleniowy (który stymuluje układ współczulny) spowodował wzrost stężenia noradrenaliny w obu grupach, jednak większy u kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Analizując podgrupę z nadciśnieniem stwierdzono wyższe stężenia noradrenaliny po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami. Objęta badaniem przez Villeco i wsp. [33] grupa kobiet w porównaniu z własną była nieliczna (ogółem 40 osób), co mogło wpłynąć na brak istotności wyników. Ponadto w pracy Villeco i wsp. [33] średni czas trwania nadciśnienia tętniczego był dłuższy i wynosił u kobiet po menopauzie $2,1 \pm 0,8$ lat i u kobiet regularnie miesiączkujących $2,5 \pm 1,0$ lat. W naszej pracy czas trwania nadciśnienia wynosił odpowiednio - $15,30 \pm 5,54$ miesięcy oraz $12,80 \pm 5,65$ miesięcy. Także czas od wystąpienia menopauzy był dłuższy niż w naszym badaniu ($23,2 \pm 9,2$ miesięcy vs $8,61 \pm 6,54$ miesięcy), co mogło wpłynąć na uzyskanie różnych wyników. Stopień aktywności układu współczulnego zależy bowiem od zaawansowania choroby nadciśnieniowej i jest bardziej zaznaczony we wczesnych stadiach nadciśnienia u chorych z krążeniem hiperkinetycznym.

Z nadciśnieniem tętniczym, głównym czynnikiem ryzyka sercowo–naczyniowego, współlistnieją inne czynniki ryzyka jak np. dyslipidemie. W materiale własnym obserwowano nie tylko wyższe stężenia noradrenaliny u kobiet po menopauzie z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, co dokumentuje udział zwiększonej aktywności SNS w patogenezie nadciśnienia po menopauzie,

ale także obecność dodatniej korelacji pomiędzy stężeniami NA i cholesterolu całkowitego, potwierdzając interakcje tych czynników w tej grupie chorych. Ponadto poziom noradrenaliny korelował z wartością średnią ciśnienia skurczowego z pomiarów podczas wizyt. Obecność korelacji pomiędzy stężeniami NA a cholesterolu potwierdzają także badania Webera i wsp. [171], przeprowadzone w grupie chorych z nadciśnieniem „białego fartucha”.

Badania Masuo i wsp. [44] potwierdziły, że chorzy z nadciśnieniem (z CTK 140-159/90-94 mmHg) mają wyższe stężenie NA niż normotonicy. Dodatkowo stwierdzono, że osoby z prawidłowym CTK, u których nadciśnienie pojawia się w 10-letniej obserwacji, charakteryzuje wyjściowo wyższe stężenie noradrenaliny, co wskazuje na udział noradrenaliny w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wyższe stężenie NA u chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami bez nadciśnienia stwierdzali także Ogino i wsp. [172]. Obecna w badanej przez nas całej grupie zależność pomiędzy stężeniem noradrenaliny a CTK wskazuje, że aktywność układu sympatycznego jest istotnym elementem w patogenezie nadciśnienia u kobiet.

W badaniu własnym układ autonomiczny oceniano również w oparciu o parametry uzyskane z 24-godzinne monitorowania EKG. Zanotowaliśmy odwrotną zależność pomiędzy noradrenaliną a zmiennością całkowitą z całej doby, składową HF wyrażoną w jednostkach bezwzględnych, jak i procentowych z całej doby i z okresu dnia. Istotne dodatnie korelacje obserwowano pomiędzy wskaźnikiem LF: HF z całej doby, dnia i nocy oraz oscylacjami LF wyrażonymi w jednostkach mocy widma i znormalizowanych z okresu nocy. Stężenie noradrenaliny korelowało więc dodatnio z parametrami wyrażającymi aktywność współczulną, i odwrotnie ze wskaźnikami układu parasympatycznego. Nasze obserwacje dotyczące zależności w/w parametrów potwierdzają badania innych autorów [23; 173; 174].

24 - godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z oceną dobowej zmienności rytmu zatokowego

Zarejestrowana przez nas średnia oraz maksymalna częstość akcji serca z okresu całej doby była wyższa u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie

miesiączkującymi. W okresie pomenopauzalnym obserwowano niższe wartości zmienności całkowitej, składowej VLF, oscylacji HF wyrażonych w jednostkach mocy widma i procentowych oraz wyższe znormalizowanej składowej LF i wskaźnika LF: HF z całej doby. W ciągu dnia obserwowano u kobiet po menopauzie niższe wartości takich parametrów analizy czasowej jak SDNN i pNN50 oraz częstotliwościowej – HF w jednostkach bezwzględnych i procentowych, stwierdzając jednocześnie wzrost oscylacji LF w jednostkach mocy widma i znormalizowanych oraz wskaźnika równowagi współczulno-przywspółczulnej LF: HF. W nocy u kobiet po menopauzie obniżeniu ulegała składowa HF, a podwyższeniu oscylacje LF (obie wyrażane zarówno w jednostkach bezwzględnych, jak i procentowych) oraz wskaźnik LF: HF. Dane te jednoznacznie wskazują na dysfunkcję układu autonomicznego u kobiet w okresie pomenopauzalnym, której istotą jest pobudzenie aktywności układu współczulnego i mniejsza aktywność parasympatyczna.

Zestawiając rezultaty badań dotyczących czynności układu autonomicznego u kobiet po menopauzie, ocenianej metodą analizy zmienności rytmu zatokowego, zdecydowana większość badaczy wykazała zmniejszenie fluktuacji zależnych od aktywności nerwu błędnego [16].

Liu i wsp. [23] nie stwierdzali różnic w wartościach średniego HR z okresu całej doby pomiędzy kobietami w okresie pre- i pomenopauzalnym. Obserwowali jednak, podobnie jak w grupie przez nas badanej, niższe wartości składowej HF, a wyższe wartości oscylacji LF i wskaźnika LF: HF z całej doby, chociaż badanie to obejmowało wyłącznie zdrowe kobiety, a więc charakterystyka kliniczna badanej grupy była odmienna. W naszej pracy obserwowano zależność pomiędzy średnim HR, oscylacjami HF z okresu całej doby wyrażonymi w jednostkach mocy widma i znormalizowanych, wskaźnikiem LF: HF z całej doby a stężeniami hormonów płciowych - FSH i estradiolem. Istotne korelacje obserwowano również pomiędzy żeńskimi hormonami płciowymi a składową LF w jednostkach bezwzględnych i wyrażoną w procentach. Z kolei zmienność całkowita z okresu całej doby wzrastała wraz ze zmniejszaniem się stężenia FSH, które miało też wpływ na oscylacje HF wyrażone w jednostkach mocy widma z całej doby. Wartość tej składowej dodatkowo zwiększała się ze wzrostem stężenia estradiolu. Wytlumaczenie naszych obserwacji stanowi fakt, że estrogeny zwiększają

aktywność układu przywspółczulnego, co potwierdzają liczne prace [24; 28; 175; 176; 177].

W opinii wielu badaczy płeć jest istotnym czynnikiem wpływającym na zmienność rytmu zatokowego. Z badań Kuo i wsp. [178] wynika, że kobiety pomiędzy 40 a 49 r.ż mają wyższą wartość składowej HF niż mężczyźni. Ten efekt początkowej przewagi układu parasympatycznego u kobiet stopniowo słabnie od 50 r.ż, i powyżej 60 r.ż nie obserwuje się już różnic zależnych od płci w wartościach parametrów częstotliwościowych zmienności rytmu serca. Spektakularnym badaniem, potwierdzającym wpływ estrogenów na funkcję układu autonomicznego, jest praca Mercurio i wsp. [177], którzy stwierdzili, że konsekwencją owariektomii jest dysfunkcja ANS, polegająca na obniżeniu napięcia układu przywspółczulnego oraz zwiększonej aktywności współczulnej, wyrażająca się obniżeniem wartości parametrów SDNN, RMSSD, pNN50, HF oraz wyższą wartością wskaźnika LF: HF. Z kolei zastosowanie w tej grupie kobiet estrogenowej terapii zastępczej (estradiol) spowodowało spadek wartości wskaźnika LF: HF i wzrost wartości parametrów RMSSD i pNN50, co dowodzi wpływu estrogenów na aktywność układu autonomicznego. Również Rosano i wp. [179] stwierdzili wyższą aktywność układu współczulnego u kobiet po menopauzie, która zmniejszała się po podaniu estrogenów.

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na wartości parametrów zmienności rytmu serca jest wiek. W naszym badaniu starszy wiek był związany z niższą wartością SDNNI z okresu całej doby i znormalizowanej składowej HF, co stanowi potwierdzenie obserwacji Yo i wsp. [180] i Umetaniego i wsp. [29]. Z kolei Bonnemeier i wsp. [25] stwierdzali nie tylko obniżanie się wartości wszystkich parametrów wraz z wiekiem, ale także obecność ujemnej korelacji pomiędzy wiekiem a wszystkimi parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej.

W całej badanej grupie obserwowaliśmy także zależność pomiędzy średnim HR, oscylacjami HF z okresu całej doby wyrażonymi w jednostkach mocy widma i znormalizowanych, wskaźnikiem LF: HF z całej doby a wskaźnikiem WHR. Potwierdzenie naszych obserwacji stanowi badanie Lindmarka i wsp. [181], w którym stwierdzono zależność dysfunkcji układu autonomicznego od stopnia

otyłości brzusznej, u osób zarówno z dodatnim jak i negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 2.

W badanej przez nas grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono zależność pomiędzy HR a wartością ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz czasem trwania nadciśnienia tętniczego. Z wartościami CTK rozkurczowego z pierwszej i drugiej wizyty korelowała także odwrotnie wartość SDNNI z okresu całej doby. U osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w wielu badaniach wykazano wzmożenie aktywności układu sympatycznego [31]. Tachykardia jest najprostszym wykładnikiem aktywacji adrenergicznej, któremu towarzyszy większy rzut minutowy, tworząc klasyczny obraz hemodynamiczny wczesnych faz nadciśnienia tętniczego [22]. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że u osób u których rozwinęło się nadciśnienie tętnicze, przyspieszenie akcji serca znacznie wyprzedzało pojawienie się podwyższonych wartości ciśnienia, co pozwala sądzić że dysfunkcja układu autonomicznego jest kluczowym elementem w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego [14]. Nasze obserwacje potwierdziły zależności parametrów czasowych od wartości średniego CTK, o czym donosił wcześniej Virtanen i wsp. [176]. Niższe wartości parametrów analizy czasowej u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym mogą mieć istotne znaczenie rokownicze w tej grupie chorych i być przydatne w stratyfikacji ryzyka sercowo – naczyniowego.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych danych stwierdzamy, że w patogenezie nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie mogą ogrywać rolę zaburzenia różnych układów neurohormonalnych, wiążące się z upośledzeniem czynności układu autonomicznego, i w konsekwencji przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku układu sympatycznego.

Obserwowane u kobiet po menopauzie z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami wyższe wartości leptyny, NT-proBNP, CRP, noradrenaliny a niższe adiponektyny, oraz wyższe wartości oscylacji LF a niższe HF, wskazujące na dysfunkcję układu autonomicznego, sugerują, że zmiany stężeń tych hormonów i markerów oraz nieprawidłowa funkcja ANS są istotnymi czynnikami w etiologii nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.

Stwierdzone zmiany biochemiczne oraz zaburzone wartości parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej rytmu serca u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w wieku 45-55 lat w okresie pomenopauzalnym mogą przyczyniać się do obserwowanego zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego po menopauzie.

Zmiany stężeń analizowanych parametrów biochemicznych oraz parametrów analizy zmienności rytmu serca u kobiet po menopauzie sugerują ich przydatność kliniczną jako narzędzi diagnostycznych, prognostycznych i rokowniczych w tej grupie chorych.

VIII. WNIOSKI.

- 1) Wyższa aktywność układu sympatycznego i podwyższony poziom noradrenaliny, u kobiet z nadciśnieniem tętniczym po menopauzie, przemawia za ich udziałem w patogenezie nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.
- 2) U kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym stwierdza się w zakresie adipocytokin – wyższe stężenia leptyny, a niższe adiponektyny, co przemawia za ich udziałem w etiologii nadciśnienia tętniczego po menopauzie.
- 3) Po menopauzie u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się wyższe stężenia NT-proBNP i CRP w porównaniu z kobietami regularnie miesiączkującymi. Te wyniki przemawiają za udziałem w/w wskaźników w patogenezie nadciśnienia tętniczego.
- 4) Parametry zmienności rytmu serca i stężenie noradrenaliny korelują z wymienionymi cytokinami oraz wskaźnikami NT-proBNP i CRP, co świadczy o ich wspólnym udziale w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

IX. STRESZCZENIE PRACY.

U kobiet po menopauzie zapadalność na chorobę niedokrwienną serca gwałtownie wzrasta, podobnie jak związana z nią śmiertelność. Dotychczasowe badania wskazują na spadek sekrecji 17β -estradiolu jako istotny czynnik w etiopatogenezie choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie pojawiły się doniesienia o pomenopauzalnej dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego jako przyczynie upośledzonej regulacji układu sercowo-naczyniowego i jego zwiększonej podatności na niekorzystne działanie czynników środowiskowych. Zaburzenia neuroendokrynne są ściśle związane z zaburzeniami metabolicznymi i wspólnie przyczyniają się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie istotnymi czynnikami wiążącymi nadmierną aktywność współczulną z występowaniem nadciśnienia tętniczego są adipocytokiny. Dane z badań klinicznych jak i eksperymentalnych skłaniają do oceny udziału tych parametrów w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Podobną rolę przypisuje się również mózgowemu peptydowi natriuretycznemu, chociaż dostępne są tylko pojedyncze doniesienia o jego zachowaniu się u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym. Równocześnie brak jest badań dotyczących wpływu menopauzy na stężenie BNP. Aktualne badania wskazują na dużą wartość prognostyczną oznaczeń tego markera w skojarzeniu ze stężeniami adiponektyny i leptyny, oraz białka C-reaktywnego w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Celem pracy była ocena aktywności układu autonomicznego u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym po menopauzie oraz zbadanie jej zależności z wymienionymi wyżej hormonami i wskaźnikami biochemicznymi związanymi z rozwojem nadciśnienia tętniczego u kobiet.

Badaniem objęto 112 kobiet z grupy wiekowej 45-55 lat ($50,73 \pm 1,82$ lat) z pierwotnym łagodnym nadciśnieniem tętniczym, rozpoznanym w oparciu o pomiary gabinetowe oraz całodobową automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (SpaceLabs 90207), bez leczenia farmakologicznego w czasie ostatnich 4 tygodni. Badaną grupę podzielono na dwie podgrupy: kobiety w okresie pomenopauzalnym (grupa A; $n=61$, wiek $51,03 \pm 1,39$ lat) oraz regularnie miesiączkujące (grupa B; $n=51$; wiek $50,37 \pm 2,19$ lat), nie różniące się istotnie wiekiem. Wystąpienie okresu pomenopauzalnego zostało stwierdzone na podstawie oceny osoczowych poziomów hormonów płciowych: 17β -estradiolu

(poniżej 50 pg/ml) i FSH (powyżej 30 IU/L) oraz danych z wywiadu (czas od wystąpienia menopauzy minimum 6 miesięcy). Do badania nie włączano chorych z powikłaniami narządowymi nadciśnienia - przerostem lewej komory, niewydolnością rozkurczową serca i pogrubieniem kompleksu intima-media tętnicy szyjnej $\geq 0,9$ mm, innymi czynnikami ryzyka - otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²), cukrzycą typu 2, paleniem papierosów aktualnie lub w czasie ostatnich 3 miesięcy, chorobami zapalnymi i przewlekłymi, zażywających leki hormonalne.

U wszystkich kobiet został zebrany szczegółowy wywiad lekarski oraz przeprowadzono badanie fizykalne wraz z pomiarami antropometrycznymi. Funkcję układu autonomicznego oceniono w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera z oceną dobowej zmienności rytmu zatokowego. U wszystkich badanych oznaczono stężenia kreatyniny, cholesterolu i jego frakcji, leptyny, adiponektyny, NT-proBNP, CRP i noradrenaliny we krwi.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w stężeniach podstawowych parametrów biochemicznych – kreatyniny, cholesterolu oraz jego frakcji.

Oznaczone stężenie leptyny było wyższe u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi kobietami ($p < 0,05$). W całej badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny a CRP ($r = 0,33$; $p = 0,0004$) i znormalizowaną składową LF z okresu nocy ($r = 0,22$; $p < 0,02$). Wartości leptyny ujemnie korelowały ze stężeniem adiponektyny ($r = - 0,37$; $p = 0,00005$). Analizując korelacje oddzielnie dla grupy A i B stwierdzono istotną zależność pomiędzy stężeniami leptyny a CRP w grupie kobiet regularnie miesiączkujących (grupa B; $r = 0,43$; $p = 0,002$).

Stężenie adiponektyny było niższe u kobiet po menopauzie ($p = 0,007$). W całej badanej grupie stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a poziomem CRP ($r = - 0,29$; $p = 0,002$), a dodatnią - ze znormalizowaną składową LF z okresu nocy ($r = - 0,22$; $p = 0,02$).

Stężenie NT-proBNP było wyższe u kobiet po menopauzie ($p = 0,016$). Istotne korelacje zanotowano pomiędzy NT-proBNP a wyrażoną w jednostkach znormalizowanych składową HF z całej doby ($r = - 0,25$; $p = 0,009$), wskaźnikiem LF:HF z całej doby ($r = 0,23$; $p = 0,01$), składową LF w jednostkach mocy widma

z okresu nocy ($r = 0,21$, $p = 0,03$), znormalizowaną składową HF z nocy ($r = -0,25$; $p = 0,008$) oraz wskaźnikiem LF: HF z nocy ($r = 0,25$; $p = 0,008$).

Stężenie CRP było wyższe po menopauzie ($p = 0,00007$). Istotne korelacje obserwowano pomiędzy CRP a średnim HR ($r = 0,31$; $p = 0,0008$), w okresie nocy ze znormalizowaną składową LF ($r = 0,21$; $p = 0,03$), składową HF w jednostkach mocy widma ($r = -0,22$; $p = 0,02$) oraz wskaźnikiem LF: HF ($r = 0,21$; $p = 0,02$).

Stężenie noradrenaliny było wyższe u kobiet po menopauzie ($p = 0,0009$). Ujemną zależność zanotowano w okresie całej doby pomiędzy noradrenaliną a zmiennością całkowitą ($r = -0,20$; $p = 0,03$) i składową HF wyrażoną w jednostkach mocy widma i znormalizowanych ($r = -0,27$; $p = 0,004$; $r = -0,23$; $p = 0,02$), a w okresie dnia ze składową HF wyrażoną w jednostkach mocy widma i znormalizowanych ($r = -0,27$; $p = 0,005$; $r = -0,30$; $p = 0,002$). Natomiast dodatnią korelację pomiędzy noradrenaliną a wskaźnikiem LF: HF z całej doby ($r = 0,25$; $p = 0,007$), dnia i nocy ($r = 0,27$; $p = 0,004$; $r = 0,26$; $p = 0,006$) oraz składową LF wyrażoną w jednostkach mocy widma i znormalizowanych z nocy ($r = 0,28$; $p = 0,003$; $r = 0,27$; $p = 0,005$).

Częstość akcji serca, średnia jak i maksymalna, była wyższa u kobiet po menopauzie w porównaniu z regularnie miesiączkującymi ($p < 0,00001$; $p = 0,04$). Po menopauzie obserwowano niższe wartości zmienności całkowitej ($p < 0,000001$), składowej VLF ($p < 0,001$), oscylacji HF wyrażonych w jednostkach mocy widma i procentowych ($p < 0,000001$) oraz wyższe znormalizowanej składowej LF ($p < 0,000001$) i wskaźnika LF: HF z okresu całej doby ($p < 0,000001$).

Podsumowując, stwierdzono upośledzenie czynności układu autonomicznego z przesunięciem równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku układu sympatycznego.

Obserwowane u kobiet po menopauzie z łagodnym NT w porównaniu z regularnie miesiączkującymi, wyższe wartości leptyny, NT-proBNP, CRP, noradrenaliny, a niższe adiponektyny, oraz wyższe wartości oscylacji LF, a niższe HF, świadczące o dysfunkcji układu autonomicznego wskazują, że zmiany stężeń tych hormonów i markerów oraz nieprawidłowa funkcja autonomicznego

układu nerwowego są istotnymi czynnikami w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.

Zaburzone wartości parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca oraz zmiany biochemiczne u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w wieku 45-55 lat w okresie pomenopauzalnym mogą tłumaczyć zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe po menopauzie.

Summary

Morbidity and mortality from cardiovascular diseases increase rapidly in women after menopause. Past studies indicate a decrease of 17β -oestradiol secretion as an important factor in the pathogenesis of ischaemic heart disease and arterial hypertension. There are some evidences that after menopause the autonomic nervous system dysfunction is the cause of inappropriate regulation of cardiovascular system and its augmented susceptibility for environmental factors. Neuroendocrinic disturbances are strictly connected with metabolic disturbances, and commonly are involved in the development of hypertension. Probably adipocytokines are the important factors binding the sympathetic overactivity with occurrence of hypertension. Some evidences from clinical and experimental studies have inclined to evaluate the participation of these parameters in the pathogenesis of hypertension. Similar role is attributed to brain natriuretic peptide (BNP), although actually only limited studies about its role in patients with mild hypertension exist. There are no evidences about the influence of menopause on BNP level. Present studies indicate to the important prognostic value of these measurements – BNP, adiponectin, leptin and C-reactive protein (CRP) together in evaluation of cardiovascular risk.

The aim of this study was evaluation of autonomic nervous system activity in women after menopause with mild hypertension and its relationships with above-mentioned hormones and biochemical indicators involved in the development of hypertension in women.

We recruited 112 women aged 45 to 55 years (average age $50,73 \pm 1,82$ years) with mild essential hypertension confirmed by conventional blood pressure measurements and 24 h ABP monitoring (SpaceLabs 90207), without antihypertensive agents during last 4 weeks. The study population were divided

into groups - postmenopausal (group A; $n = 61$; age $51,03 \pm 1,39$ years) and premenopausal (group B; $n = 51$; age $50,37 \pm 2,19$ years). There was no significant difference between groups in age. The postmenopausal period was recognized on base of plasma 17β -oestradiol (< 50 pg/ml), FSH activities (> 30 U/l), and history (a time period from menopause at least 6 months). None of the women had target organ damage - left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction or carotid intima-media thickness $\geq 0,9$ mm, nor other risk factors – obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), diabetes mellitus, present or during last 3 months cigarette smoking, inflammation and chronic disorders, taking hormone therapy.

Detailed history and physical examination including anthropometric measurements were done in all women. The function of autonomic nervous system was evaluated through heart rate variability in 24 h Holter recordings.

Blood levels of creatinine, cholesterol and its fractions, leptin, adiponectin, NT-proBNP, C-reactive protein and norepinephrine were measured in each subject.

There were no differences between groups in the levels of basic biochemical parameters – creatinine, cholesterol and its fractions.

The level of leptin was higher in women after menopause ($p < 0,05$). Positive correlations between leptin and CRP concentrations ($r = 0,33$; $p = 0,0004$), and LF (%) at night ($r = 0,22$; $p < 0,02$) were observed.

Negative correlation between leptin and adiponectin ($r = - 0,37$; $p = 0,00005$) was found. Subanalysis revealed that significant correlation between leptin and CRP was present only in premenopausal group (group B; $r = 0,43$; $p = 0,002$).

The level of adiponectin was lower after menopause ($p = 0,007$). Negative correlation between adiponectin and CRP ($r = - 0,29$; $p = 0,002$), and a positive correlation with LF (%) at night ($r = - 0,22$; $p = 0,02$) was observed.

The level of NT-proBNP was higher after menopause ($p = 0,016$). Negative correlations between NT-proBNP and HF (%) 24 h ($r = - 0,25$; $p = 0,009$), LF:HF 24h ($r = 0,23$; $p = 0,01$), LF (ms) at night ($r = 0,21$; $p = 0,03$), HF (%) at night ($r = - 0,25$; $p = 0,008$) and LF:HF at night ($r = 0,25$; $p = 0,008$) were found.

The concentration of CRP was higher after menopause ($p = 0,00007$). Significant correlations between CRP and average HR 24h ($r = 0,31$; $p = 0,0008$),

and at night between CRP and LF (%) ($r = 0,21$; $p = 0,03$), HF (ms) ($r = -0,22$; $p = 0,02$) and LF: HF ($r = 0,21$; $p = 0,02$) were observed.

The level of norepinephrine was higher after menopause ($p = 0,0009$). Negative correlations between the concentration of norepinephrine and total power 24 h ($r = -0,20$; $p = 0,03$) and HF 24 h (ms; %) ($r = -0,27$; $p = 0,004$; $r = -0,23$; $p = 0,02$), and between the level of norepinephrine and HF (ms; %) ($r = -0,27$; $p = 0,005$; $r = -0,30$; $p = 0,002$) during a day period were found. Positive correlations between the norepinephrine concentration and LF:HF 24 h ($r = 0,25$; $p = 0,007$), during day and at night ($r = 0,27$; $p = 0,004$; $r = 0,26$; $p = 0,006$) and LF (ms; %) at night ($r = 0,28$; $p = 0,003$; $r = 0,27$; $p = 0,005$) were present.

The average and maximum heart rate were higher in women after menopause ($p < 0,00001$; $p = 0,04$). In postmenopausal women lower values of total power ($p < 0,000001$), VLF ($p < 0,001$), HF (ms; %) ($p < 0,000001$) and higher LF (%) ($p < 0,000001$) and LF: HF 24 h ($p < 0,000001$) were observed.

Summarizing, the balance in autonomic control mechanisms is shifted toward a preponderance of sympathetic efferent activity.

Higher level of leptin, NT-proBNP, CRP, norepinephrine, lower concentration of adiponectin, and higher values of LF, lower HF in women with mild hypertension after menopause indicate that changes in the concentrations of these hormones and markers, and dysfunction of autonomic nervous system are the important factors in the pathogenesis of hypertension in this group.

Postmenopausal women with mild hypertension aged 45 to 55 years are characterized by disturbances in values of time and spectral parameters of heart rate variability, and biochemical parameters. These changes can explain an increase of cardiovascular risk after menopause.

X. SPIS TABEL I RYCIN.

str.

Tabele

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna z uwzględnieniem wskaźników antropometrycznych i czynników stylu życia.	35
Tabela 2. Wybrane parametry biochemiczne.	36
Tabela 3. Czas trwania nadciśnienia tętniczego, pomiary gabinetowe (standardowe) ciśnienia tętniczego oraz całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia (ABPM).	37
Tabela 4. Stężenia leptyny w obu grupach z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych.	38
Tabela 5. Korelacje leptyny dla całej badanej grupy.	40
Tabela 6. Stężenia adiponektyny w obu grupach z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych.	43
Tabela 7. Korelacje adiponektyny dla całej badanej grupy.	47
Tabela 8. Korelacje NT-proBNP dla całej badanej grupy.	49
Tabela 9. Korelacje CRP w całej badanej grupie.	52
Tabela 10. Korelacje noradrenaliny dla całej badanej grupy.	55
Tabela 11. Wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera z wartościami parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca z okresu całej doby.	59
Tabela 12. Wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera z wartościami parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca z okresu dnia i nocy.	60
Tabela 13a. Wybrane korelacje parametrów z 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera.	61
Tabela 13b. Wybrane korelacje parametrów z 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera.	62

Ryciny

- Rycina 1. Korelacja pomiędzy leptyną a CRP w grupie A ($r = 0,19$; $p = 0,15$). 41
- Rycina 2. Korelacja pomiędzy leptyną a CRP w grupie B ($r = 0,43$; $p = 0,002$). 41
- Rycina 3. Korelacja pomiędzy leptyną a adiponektyną w grupie A
($r = - 0,34$; $p < 0,01$). 42
- Rycina 4. Korelacja pomiędzy leptyną a adiponektyną w grupie B
($r = - 0,28$; $p < 0,05$). 42
- Rycina 5. Korelacja pomiędzy adiponektyną a średnią wartością HR
w 24-godzinnym monitorowaniu EKG
w grupie A ($r = - 0,26$; $p = 0,04$). 45
- Rycina 6. Korelacja pomiędzy adiponektyną a SDNN z okresu całej doby
w grupie A ($r = 0,26$; $p = 0,04$). 46
- Rycina 7. Korelacja pomiędzy adiponektyną a SDNN log z okresu dnia
w grupie B ($r = 0,32$; $p=0,01$). 46
- Rycina 8. Korelacja pomiędzy NT-proBNP a wartością średnią CTK
skurczowego z pomiarów podczas pierwszej wizyty
w grupie A ($r = 0,29$; $p = 0,02$). 50
- Rycina 9. Korelacja pomiędzy NT-proBNP a wartością średnią CTK
skurczowego z pomiarów podczas drugiej wizyty
w grupie A ($r = 0,26$; $p = 0,04$). 50
- Rycina 10. Korelacja pomiędzy CRP a czasem trwania nadciśnienia
tętniczego w grupie A ($r = 0,31$; $p = 0,02$). 53
- Rycina 11. Korelacja pomiędzy CRP a czasem trwania nadciśnienia.
tętniczego w grupie B ($r = 0,11$; $p = 0,45$). 53
- Rycina 12. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem noradrenaliny
a składową HF z całej doby wyrażoną w jednostkach mocy
widma dla całej badanej grupy ($r = - 0,27$; $p=0,004$). 56
- Rycina 13. Korelacja pomiędzy stężeniem noradrenaliny
a wskaźnikiem LF: HF z całej doby dla całej
badanej grupy ($r = 0,25$; $p = 0,007$). 56

XI. PIŚMIENICTWO.

1. Wojtyniak B., Goryński P.: Sytuacja zdrowotna Polski. PZH. Zakład Statystyki Medycznej. Warszawa. 2003.
2. Posadzy-Mańczyńska A.: Rozprawa habilitacyjna: Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry metaboliczne i hemodynamiczne u kobiet w okresie menopauzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym leczonych hipotensyjnie. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań. 2005.
3. Kawecka-Jaszcz K., Grodzicki T.: Nadciśnienie tętnicze u kobiet. Bielsko-Biała. alfa-medica press. 2002.
4. Staessen J., Bulpitt C.J., Fagard R., Lijnen P., Amery A.: The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989; 3: 427-433.
5. Rywik S.L., Davis C.E., Pająk A., Broda G., Folsom A.R., Kawalec E., Williams O.D.: Poland and U.S. collaborative study on cardiovascular epidemiology hypertension in the community: prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the U.S. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol*. 1998; 8: 3-13.
6. Safar M.E., Smulyan H.: Hypertension in women. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 82-87.
7. Reckelhoff J.F.: Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension*. 2005; 45: 170-174.
8. Mercurio G., Vitale C., Fini M., Zoncu S., Leonardo F., Rosano G.M.: Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. *Int J Cardiol*. 2003; 89: 257-265.
9. Sanada M., Higashi Y., Nakagawa K., Kodama I., Tsuda M., Nagai N., Chayama K., Ohama K.: Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Maturitas*. 2003; 44: 307-315.
10. Chu M.C., Cosper P., Orio F., Carmina E., Lobo R.A.: Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: 100-104.

11. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P., Konarski R., Jakubowski Z., Manikowski A., Wołkiewicz E., Łysiak-Szydłowska W., Bautembach S., Wyrzykowski B.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska*. 2004; 61(suppl IV): 18-19.
12. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K., Głuszek J., Tendera M., Waśkiewicz A., Kurjata P., Wyrzykowski B.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska*. 2005; 63: S632-S635.
13. Chalmers J., Pilowsky P.: Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. *J Hypertens*. 1991; 9: 675-694.
14. Piotrowicz R., Stolarz K.: Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*. 1999; 3: 194-199.
15. Nakata A., Takata S., Yuasa T., Shimakura A., Maruyama M., Nagai H., Sakagami S., Kobayashi K.: Spectral analysis of heart rate, arterial pressure, and muscle sympathetic nerve activity in normal humans. *Am J Physiol*. 1998; 274: H1211-1217.
16. Dąbrowska B., Dąbrowski A., Piotrowicz R.: *Elektrokardiografia holterowska*. Gdańsk. Via Medica. 2004.
17. Zhong Y., Jan K.M., Ju K.H., Chon K.H.: Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291: H1475-1483.
18. Montano N., Ruscone T.G., Porta A., Lombardi F., Pagani M., Malliani A.: Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994; 90: 1826-1831.
19. Formes K.J., Wray D.W., AH O.Y., Weiss M.S., Shi X.: Sympathetic cardiac influence and arterial blood pressure instability. *Auton Neurosci*. 2005; 118: 116-124.
20. Malliani A., Pagani M., Furlan R., Guzzetti S., Lucini D., Montano N., Cerutti S., Mela G.S.: Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture. *Circulation*. 1997; 96: 4143-4145.
21. Jasson S., Medigue C., Maison-Blanche P., Montano N., Meyer L., Vermeiren C., Mansier P., Coumel P., Malliani A., Swynghedauw B.: Instant

- power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method. *Circulation*. 1997; 96: 3521-3526.
22. Narkiewicz K., Phillips B.G., Kato M., Hering D., Bieniaszewski L., Somers V.K.: Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension*. 2005; 45: 522-525.
 23. Liu C.C., Kuo T.B., Yang C.C.: Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H2188-2193.
 24. Rosa Brito-Zurita O., Posadas-Romero C., Hermosillo A.G., Zamora-Gonzalez J., Hernandez-Ono A., Cardoso-Saldana G., Torres-Tamayo M.: Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2003; 44: 39-48.
 25. Bonnemeier H., Richardt G., Potratz J., Wiegand U.K., Brandes A., Kluge N., Katus H.A.: Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14: 791-799.
 26. Stolarz K., Staessen J.A., Kuznetsova T., Tikhonoff V., State D., Babeanu S., Casiglia E., Fagard R.H., Kawecka-Jaszcz K., Nikitin Y.: Host and environmental determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations. *J Hypertens*. 2003; 21: 525-535.
 27. Sato N., Miyake S.: Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004; 23: 215-223.
 28. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Olszancka A., Lubaszewski W., Krzysiek J., Janczak A., Milewicz T.: The Effect of Short-term Combined Hormone Replacement Therapy on Autonomic Function in Hypertensive Postmenopausal Women. *Adv Obstet Gynecol*. 2000; 52: 355-360.
 29. Umetani K., Singer D.H., McCraty R., Atkinson M.: Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 593-601.
 30. Kolasińska-Kloch W., Furgala A., Banach T., Laskiewicz J., Thor P.J.: Circadian heart rate variability in patients with primary arterial hypertension. *Przegl Lek*. 2002; 59: 752-755.
 31. Schroeder E.B., Liao D., Chambless L.E., Prineas R.J., Evans G.W., Heiss G.: Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003; 42: 1106-1111.

32. Stolarz K., Olszanecka A., Rajzer M., Lubaszewski W., Kawecka-Jaszcz K.: Zmienność rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory mięśnia sercowego. *Przegl Lek.* 2002; 59: 703-705.
33. Vилlecco A.S., de Aloysio D., Radi D., Sprovieri G., Bargossi A.M., Grossi G., Gueli C., Salgarello M., Cavrini G.: Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997; 11: 157-162.
34. Bełtowski J.: Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens.* 2006; 24: 789-801.
35. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., Kaye D., Esler M.: Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension.* 2003; 41: 1072-1079.
36. Nowak L., Adamczak M., Więcek A.: Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1470-1475.
37. Leroy P., Dessolin S., Villageois P., Moon B.C., Friedman J.M., Ailhaud G., Dani C.: Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chem.* 1996; 271: 2365-2368.
38. Di Monaco M., Vallero F., Di Monaco R., Mautino F., Cavanna A.: Fat body mass, leptin and femur bone mineral density in hip-fractured women. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 1180-1185.
39. Brooks-Asplund E.M., Tupper C.E., Daun J.M., Kenney W.L., Cannon J.G.: Determinants of plasma leptin concentration in postmenopausal women. *Mech Ageing Dev.* 2004; 125: 117-119.
40. Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Berent H., Dutkiewicz-Raczkowska M., Kuczyńska K., Chodakowska J., Feltynowski T., Januszewicz W., Szostek M., Cieśla W.: Do catecholamines influence the level of plasma leptin in patients with pheochromocytoma? *Br J Biomed Sci.* 2002; 59: 141-144.
41. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., Mark A.L.: Intracellular mechanisms involved in leptin regulation of sympathetic outflow. *Hypertension.* 2003; 41: 763-767.
42. Adamczak M., Więcek A., Kokot F.: Czy leptyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze.* 1999; 1: 52-58.

43. Agata J., Masuda A., Takada M., Higashiura K., Murakami H., Miyazaki Y., Shimamoto K.: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 1171-1174.
44. Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L.: Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 77-83.
45. Canatan H., Bakan I., Akbulut M., Baydas G., Halifeoglu I., Gursu M.F.: Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr Res.* 2004; 30: 95-105.
46. Malmqvist K., Ohman K.P., Lind L., Nystrom F., Kahan T.: Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J Intern Med.* 2002; 252: 430-439.
47. Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W.: Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens.* 1998; 11: 1305-1311.
48. Puciłowska B., Paschalis-Purtak K., Jansas J., Hoffman P., Konka M., Sitkiewicz D., Kabat M., Januszewicz A.: Stężenie leptyny w osoczu a dobowy rytm ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i współistniejącą otyłością. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2003; 3: 149-156.
49. Kujawska-Łuczak M., Bogdański P., Pupek-Musialik D.: Czy istnieje bezpośrednia zależność między stężeniem leptyny a wartościami ciśnienia tętniczego u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym - wpływ insulinemii i metody oceny stopnia otyłości. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2002; 2: 99-106.
50. Kokot F., Adamczak M., Więcek A., Ciepłok J.: Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Press Res.* 1999; 22: 154-160.
51. Mrozikiewicz-Rakowska B., Pupek-Musialik D.: Czy leptyna i noradrenalina uczestniczą w kształtowaniu nadciśnienia tętniczego u ludzi otyłych? *Nadciśnienie Tętnicze.* 2000; 4: 89-96.
52. Kazumi T., Kawaguchi A., Katoh J., Ikeda Y., Kishi K., Yoshino G.: Fasting serum insulin concentrations are associated with QTc duration independent of serum leptin, percent body fat, and BMI. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1917-1918.
53. Thomas T., Burguera B., Melton L.J., 3rd, Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Riggs B.L., Khosla S.: Relationship of serum leptin levels with body

- composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*. 2000; 49: 1278-1284.
54. Hellstrom L., Wahrenberg H., Hruska K., Reynisdottir S., Arner P.: Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med*. 2000; 247: 457-462.
 55. Castracane V.D., Kraemer G.R., Ogden B.W., Kraemer R.R.: Interrelationships of serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, adiposity, biochemical bone markers, and leptin in post-menopausal women. *Maturitas*. 2006; 53: 217-225.
 56. Ludwig M., Klein H.H., Diedrich K., Ortmann O.: Serum leptin concentrations throughout the menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet*. 2000; 263: 99-101.
 57. Siemińska L., Wojciechowska C., Foltyn W., Kajdaniuk D., Kos-Kudła B., Marek B., Nasiek M., Nowak M., Strzelczyk J., Zemczak A.: Zależność między adiponektyną i leptyną a zespołem metabolicznym u kobiet przed i po menopauzie. *Endokrynol Pol*. 2006; 57: 15-22.
 58. Douchi T., Iwamoto I., Yoshimitsu N., Kosha S., Nagata Y.: Leptin production in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2002; 42: 219-223.
 59. Rappelli A.: Hypertension and obesity after the menopause. *J Hypertens Suppl*. 2002; 20: S26-28.
 60. Szopa M., Malczewska-Malec M., Wybrańska I., Kieć-Wilk B., Bodzioch M., Trzos M., Dembińska-Kieć A.: Adiponektyna - adipocytokina o szerokim spektrum klinicznym. *Przegl Lek*. 2004; 61: 109-114.
 61. Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Uchida S., Kita S., Hara K., Hada Y., Vasseur F., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T.: Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003; 278: 40352-40363.
 62. Yaturu S., Prado S., Grimes S.R.: Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem*. 2004; 93: 491-496.
 63. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V., Yanamadala S., Eng C., Clark L.T., Pinsky D.J., Marmur J.D.: Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2300-2309.

64. Adamczak M., Więcek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y.: Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 72-75.
65. Dzielińska Z., Januszewicz A., Więcek A., Demkow M., Makowiecka-Cieśla M., Prejbisz A., Kądziela J., Mielniczuk R., Florczak E., Janas J., Januszewicz M., Rużyło W.: Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein -adiponectin - in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2003; 110: 365-369.
66. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K., Ouchi N., Ohishi M., Sugimoto K., Fu Y., Motone M., Yamamoto K., Matsuo A., Ohashi K., Kihara S., Funahashi T., Rakugi H., Matsuzawa Y., Ogiwara T.: Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004; 43: 1318-1323.
67. Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F., Tripepi G., Cutrupi S., Parlongo S., Tanaka S., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol.* 2002; 15: 507-511.
68. Cesari M., Pessina A.C., Zanchetta M., De Toni R., Avogaro A., Pedon L., Dorigatti F., Maiolino G., Rossi G.P.: Low plasma adiponectin is associated with coronary artery disease but not with hypertension in high-risk nondiabetic patients. *J Intern Med.* 2006; 260: 474-483.
69. Kantartzis K., Rittig K., Balletshofer B., Machann J., Schick F., Porubská K., Fritsche A., Haring H.U., Stefan N.: The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin Chem.* 2006; 52: 1934-1942.
70. Smith J., Al-Amri M., Sniderman A., Cianflone K.: Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women. *Nutr Metab (Lond).* 2006; 3: 18.
71. Kim M.J., Maachi M., Debard C., Loizon E., Clement K., Bruckert E., Hainque B., Capeau J., Vidal H., Bastard J.P.: Increased adiponectin receptor-1 expression in adipose tissue of impaired glucose-tolerant obese subjects during weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 161-165.
72. Ong K.K., Frystyk J., Flyvbjerg A., Petry C.J., Ness A., Dunger D.B.: Sex-discordant associations with adiponectin levels and lipid profiles in children. *Diabetes.* 2006; 55: 1337-1341.
73. Milewicz A., Zatońska K., Demissie M., Jędrzejuk D., Dunajska K., Iłow R., Lwów F.: Serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors in climacteric women. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 20: 68-73.

74. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K., Hartwig F., Heintze U., Janke J., Mohlig M., Pfeiffer A.F., Luft F.C., Sharma A.M.: Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003; 52: 942-947.
75. Wakabayashi S., Aso Y.: Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2392-2397.
76. Shimabukuro M., Higa N., Asahi T., Oshiro Y., Takasu N., Tagawa T., Ueda S., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3236-3240.
77. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K., Noser J.A., Cataliotti A., Costello-Boerrigter L.C., Chen H.H., Burnett J.C., Jr.: Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res*. 2002; 91: 1127-1134.
78. Azzazy H.M., Christenson R.H.: B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev*. 2003; 8: 315-320.
79. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M.: Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 261-268.
80. Grabowski M., Orłowska-Baranowska E.: Peptyd natriuretyczny typu B w przeroście mięśnia lewej komory serca. *Folia Cardiol*. 2003; 4: 431-436.
81. Freitag M.H., Larson M.G., Levy D., Benjamin E.J., Wang T.J., Leip E.P., Wilson P.W., Vasan R.S.: Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2003; 41: 978-983.
82. Loke I., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L.: Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5: 599-606.
83. Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M., Wachtell K., Groenning B.: N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension - a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 313-317.
84. Kohno M., Horio T., Yokokawa K., Murakawa K., Yasunari K., Akioka K., Tahara A., Toda I., Takeuchi K., Kurihara N.: Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med*. 1992; 92: 29-34.

85. Cheung B.M., Brown M.J.: Plasma brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertens.* 1994; 12: 449-454.
86. Suzuki M., Hamada M., Yamamoto K., Kazatani Y., Hiwada K.: Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2002; 25: 669-676.
87. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L.E., Hall C., Ibsen H., Rokkedal J., Devereux R.B., Hildebrandt P.: N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens.* 2004; 22: 1597-1604.
88. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Benjamin E.J., Leip E.P., Wilson P.W., Vasan R.S.: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004; 109: 594-600.
89. Belluardo P., Cataliotti A., Bonaiuto L., Giuffre E., Maugeri E., Noto P., Orlando G., Raspa G., Piazza B., Babuin L., Chen H.H., Martin F.L., McKie P.M., Heublein D.M., Burnett J.C., Jr., Malatino L.S.: Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291: H1529-1535.
90. Conen D., Dieterle T., Utech K., Rimner M., Martina B.: C-reactive protein and B-type natriuretic peptides in never-treated white coat hypertensives. *Hypertens Res.* 2006; 29: 411-415.
91. Conen D., Zeller A., Pfisterer M., Martina B.: Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 249-252.
92. Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J., Meilahn E.N.: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 537-547.
93. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979.
94. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H.: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998; 97: 425-428.

95. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J., Matias M., Hennekens C.H.: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998; 98: 731-733.
96. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Gaziano J.M., Ridker P.M.: C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003; 290: 2945-2951.
97. Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., Bradwin G., Buring J.E.: Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005; 294: 326-333.
98. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-1565.
99. Jastrzębski M., Czarnecka D., Rajzer M., Kawecka-Jaszcz K.: Increased levels of inflammatory markers in hypertensives with target organ damage. *Kardiol Pol*. 2006; 64: 802-809;.
100. Zdrojewski T., Chwojnicky K., Bandosz P., Konarski R., Wyrzykowski B.: Distribution of C-reactive protein and its relation to arterial hypertension in a country representing a high-risk region for cardiovascular diseases. *Blood Press*. 2006; 15: 20-26.
101. Creatsas G., Christodoulakos G., Lambrinouadaki I.: Cardiovascular disease: screening and management of the a-symptomatic high-risk post-menopausal woman. *Maturitas*. 2005; 52 Suppl 1: S32-37.
102. Piche M.E., Lemieux S., Weisnagel S.J., Corneau L., Nadeau A., Bergeron J.: Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 92-97.
103. Bukowska H., Stanosz S., Zochowska E., Millo B., Sieja K., Chelstowski K., Naruszewicz M.: Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? *Metabolism*. 2005; 54: 72-78.
104. Grady D., Herrington D., Bittner V., Blumenthal R., Davidson M., Hlatky M., Hsia J., Hulley S., Herd A., Khan S., Newby L.K., Waters D., Vittinghoff E., Wenger N.: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 49-57.

105. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C., Rossouw J.E., Assaf A.R., Lasser N.L., Trevisan M., Black H.R., Heckbert S.R., Detrano R., Strickland O.L., Wong N.D., Crouse J.R., Stein E., Cushman M.: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2002; 349: 523-534.
106. Khera A., McGuire D.K., Murphy S.A., Stanek H.G., Das S.R., Vongpatanasin W., Wians F.H., Jr., Grundy S.M., de Lemos J.A.: Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 464-469.
107. Głuszek J., Pawlaczyk K., Kurjata P., Broda G., Drygas W., Wyrzykowski B., Biela U., Kozakiewicz K.: Stężenie białka C-reaktywnego u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005; 63: S655 - S658.
108. Tsioufis C., Dimitriadis K., Chatzis D., Vasiliadou C., Tousoulis D., Papademetriou V., Toutouzas P., Stefanadis C., Kallikazaros I.: Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 946-951.
109. Bullo M., Garcia-Lorda P., Megias I., Salas-Salvado J.: Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res.* 2003; 11: 525-531.
110. Jarvis M.J., Russell M.A., Saloojee Y.: Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J.* 1980; 281: 484-485.
111. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2003; 7 (supl. A): 1-21.
112. Kuan Y., Hossain M., Surman J., El Nahas A.M., Haylor J.: GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2394-2401.
113. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996; 93: 1043-1065.
114. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., Beller G.A., Bierman F.Z., Davis J.L., Douglas P.S., Faxon D.P., Gillam L.D., Kimball T.R., Kussmaul W.G., Pearlman A.S., Philbrick J.T., Rakowski H., Thys D.M., Antman E.M., Smith S.C., Jr., Alpert J.S., Gregoratos G., Anderson J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Fuster V., Jacobs A.K., Gibbons R.J., Russell R.O.: ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003; 108: 1146-1162.
115. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450-458.
 116. Koren M.J., Ulin R.J., Koren A.T., Laragh J.H., Devereux R.B.: Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 1021-1028.
 117. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R.: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399-1406.
 118. Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y., Futawatari T., Ohtani K., Sato N., Mori M.: Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol*. 1997; 154: 285-292.
 119. Paolisso G., Rizzo M.R., Mone C.M., Tagliamonte M.R., Gambardella A., Riondino M., Carella C., Varricchio M., D'Onofrio F.: Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48: 291-297.
 120. Stock S.M., Sande E.M., Bremme K.A.: Leptin levels vary significantly during the menstrual cycle, pregnancy, and in vitro fertilization treatment: possible relation to estradiol. *Fertil Steril*. 1999; 72: 657-662.
 121. Gower B.A., Nagy T.R., Goran M.I., Smith A., Kent E.: Leptin in postmenopausal women: influence of hormone therapy, insulin, and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1770-1775.
 122. Hadji P., Hars O., Bock K., Sturm G., Bauer T., Emons G., Schulz K.D.: The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 55-60.
 123. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J., Heymsfield S.B., Gallagher D., Chu F., Leibel R.L.: Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3424-3427.
 124. De Silva A., De Courten M., Zimmet P., Nicholson G., Kotowicz M., Pasco J., Collier G.R.: Lifestyle factors fail to explain the variation in plasma leptin concentrations in women. *Nutrition*. 1998; 14: 653-657.

125. Park K.G., Park K.S., Kim M.J., Kim H.S., Suh Y.S., Ahn J.D., Park K.K., Chang Y.C., Lee I.K.: Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 63: 135-142.
126. Haluzik M., Fiedler J., Nedvidkova J., Ceska R.: Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition.* 2000; 16: 429-433.
127. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S.: Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 173-180.
128. Gomez-Ambrosi J., Salvador J., Silva C., Pastor C., Rotellar F., Gil M.J., Cienfuegos J.A., Fruhbeck G.: Increased cardiovascular risk markers in obesity are associated with body adiposity: role of leptin. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 991-996.
129. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitz W.I.: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest.* 1997; 100: 270-278.
130. Dunbar J.C., Hu Y., Lu H.: Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997; 46: 2040-2043.
131. Casto R.M., VanNess J.M., Overton J.M.: Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci Lett.* 1998; 246: 29-32.
132. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L., Kato M., Accurso V., Palatini P.: An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1999; 17: 245-249.
133. Paolisso G., Manzella D., Montano N., Gambardella A., Varricchio M.: Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1810-1814.
134. Yilmaz M.I., Sonmez A., Kilic S., Celik T., Bingol N., Pinar M., Mumcuoglu T., Ozata M.: The association of plasma adiponectin levels with hypertensive retinopathy. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 233-240.
135. Tajtakova M., Petrasova D., Petrovicova J., Pytliak M., Semanova Z.: Adiponectin as a biomarker of clinical manifestation of metabolic syndrome. *Endocr Regul.* 2006; 40: 15-19.

136. Valle M., Martos R., Gascon F., Canete R., Zafra M.A., Morales R.: Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2005; 31: 55-62.
137. Yuan G., Zhou L., Tang J., Yang Y., Gu W., Li F., Hong J., Gu Y., Li X., Ning G., Chen M.: Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72: 244-250.
138. Isobe T., Saitoh S., Takagi S., Takeuchi H., Chiba Y., Katoh N., Shimamoto K.: Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 91-98.
139. Im J.A., Lee J.W., Lee H.R., Lee D.C.: Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. *Maturitas.* 2006; 54: 65-71.
140. Vendrell J., Broch M., Vilarrasa N., Molina A., Gomez J.M., Gutierrez C., Simon I., Soler J., Richart C.: Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004; 12: 962-971.
141. Siemińska L., Wojciechowska C., Niedziółka D., Marek B., Kos-Kudła B., Kajdaniuk D., Nowak M.: Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metabolism.* 2005; 54: 1610-1614.
142. Addy C.L., Gavrilu A., Tsiodras S., Brodovicz K., Karchmer A.W., Mantzoros C.S.: Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 627-636.
143. Schulze M.B., Rimm E.B., Shai I., Rifai N., Hu F.B.: Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1680-1687.
144. Matsubara M., Namioka K., Katayose S.: Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 657-662.
145. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K., Kida I., Ohishi M., Horio T., Ouchi N., Ohashi K., Kihara S., Funahashi T., Rakugi H., Ogihara T.: Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension.* 2005; 45: 1094-1100.

146. Bettencourt P., Ferreira A., Sousa T., Ribeiro L., Brandao F., Polonia J., Cerqueira-Gomes M., Martins L.: Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int J Cardiol.* 1999; 69: 169-177.
147. Mottram P.M., Leano R., Marwick T.H.: Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1434-1438.
148. Ortega O., Gallar P., Munoz M., Rodriguez I., Carreno A., Ortiz M., Molina A., Oliet A., Lozano L., Vigil A.: Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2004; 97: c125-130.
149. Kuroski de Bold M.L.: Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res.* 1999; 41: 524-531.
150. Clerico A., Iervasi G., Mariani G.: Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res.* 1999; 31: 487-498.
151. Maffei S., Del Ry S., Prontera C., Clerico A.: Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond).* 2001; 101: 447-453.
152. Maffei S., Clerico A., Iervasi G., Nannipieri M., Del Ry S., Giannessi D., Donato L.: Circulating levels of cardiac natriuretic hormones measured in women during menstrual cycle. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22: 1-5.
153. Trigoso W.F., Wesly J.M., Meranda D.L., Shenker Y.: Vasopressin and atrial natriuretic hormone response to hypertonic saline during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1996; 11: 2392-2395.
154. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R., Hartikainen J.: NT-proANP and BNP in renovascular and in severe and mild essential hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2003; 26: 34-41.
155. Raymond I., Groenning B.A., Hildebrandt P.R., Nilsson J.C., Baumann M., Trawinski J., Pedersen F.: The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003; 89: 745-751.
156. Khan I.A., Fink J., Nass C., Chen H., Christenson R., deFilippi C.R.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy

- in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1530-1534.
157. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Massari F., Guida P., Romito R., Forleo C., Vulpis V., Rizzon P.: Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J Hypertens.* 2001; 19: 143-148.
 158. Ridker P.M., Wilson P.W., Grundy S.M.: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation.* 2004; 109: 2818-2825.
 159. Rossi R., Bursi F., Veronesi B., Cagnacci A., Modena M.G.: Effects of progestins on estrogen-induced increase in C-reactive protein in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004; 49: 315-320.
 160. Gol M., Akan P., Dogan E., Karas C., Saygili U., Posaci C.: Effects of estrogen, raloxifene, and hormone replacement therapy on serum C-reactive protein and homocysteine levels. *Maturitas.* 2006; 53: 252-259.
 161. Silvestri A., Gebara O., Vitale C., Wajngarten M., Leonardo F., Ramires J.A., Fini M., Mercuro G., Rosano G.M.: Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation.* 2003; 107: 3165-3169.
 162. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836-843.
 163. Cioffi M., Esposito K., Vietri M.T., Gaggero P., D'Auria A., Ardovino I., Puca G.A., Molinari A.M.: Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas.* 2002; 41: 187-192.
 164. Aronson D., Sella R., Sheikh-Ahmad M., Kerner A., Avizohar O., Rispler S., Bartha P., Markiewicz W., Levy Y., Brook G.J.: The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2003-2007.
 165. Lanza G.A., Sgueglia G.A., Cianflone D., Rebuzzi A.G., Angeloni G., Sestito A., Infusino F., Crea F., Maseri A.: Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1702-1706.
 166. Hamaad A., Sosin M., Blann A.D., Patel J., Lip G.Y., MacFadyen R.J.: Markers of inflammation in acute coronary syndromes: association with

- increased heart rate and reductions in heart rate variability. *Clin Cardiol.* 2005; 28: 570-576.
167. Orshal J.M., Khalil R.A.: Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286: R233-249.
168. Minson C.T., Halliwill J.R., Young T.M., Joyner M.J.: Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation.* 2000; 101: 862-868.
169. Mercurio G., Longu G., Zoncu S., Cherchi A.: Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J.* 1999; 137: 692-697.
170. Owens J.F., Stoney C.M., Matthews K.A.: Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation.* 1993; 88: 2794-2802.
171. Weber M.A., Neutel J.M., Smith D.H., Graettinger W.F.: Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation.* 1994; 90: 2291-2298.
172. Ogino K., Ogura K., Kinugawa T., Osaki S., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y., Tomikura Y., Igawa O., Hisatome I., Shigemasa C.: Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy: differences to hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circ J.* 2004; 68: 444-450.
173. Tentolouris N., Tsigos C., Perea D., Koukou E., Kyriaki D., Kitsou E., Daskas S., Daifotis Z., Makrilakis K., Raptis S.A., Katsilambros N.: Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women. *Metabolism.* 2003; 52: 1426-1432.
174. Brunner E.J., Hemingway H., Walker B.R., Page M., Clarke P., Juneja M., Shipley M.J., Kumari M., Andrew R., Seckl J.R., Papadopoulos A., Checkley S., Rumley A., Lowe G.D., Stansfeld S.A., Marmot M.G.: Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation.* 2002; 106: 2659-2665.
175. Du X.J., Riemersma R.A., Dart A.M.: Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res.* 1995; 30: 161-165.
176. Virtanen R., Jula A., Kuusela T., Helenius H., Voipio-Pulkki L.M.: Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens.* 2003; 17: 171-179.

177. Mercurio G., Podda A., Pitzalis L., Zoncu S., Mascia M., Melis G.B., Rosano G.M.: Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 787-789.
178. Kuo T.B., Lin T., Yang C.C., Li C.L., Chen C.F., Chou P.: Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999; 277: H2233-2239.
179. Rosano G.M., Patrizi R., Leonardo F., Ponikowski P., Collins P., Sarrel P.M., Chierchia S.L.: Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 815-817.
180. Yo Y., Nagano M., Nagano N., Iiyama K., Higaki J., Mikami H., Ogihara T.: Effects of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt. *Hypertension.* 1994; 23: I82-86.
181. Lindmark S., Lonn L., Wiklund U., Tufvesson M., Olsson T., Eriksson J.W.: Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obes Res.* 2005; 13: 717-728.