

Rozprawa doktorska

**Ocena wpływu hiperhomocysteinemii na wybrane parametry
gospodarki lipidowej i lipoproteinowej w surowicy krwi
u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze.**

lek. med. Jarosław Kopczyński

Praca wykonana w
Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Promotor
Prof. dr hab. med. Danuta Pupek – Musialik

Poznań 2011

Pani

Prof. dr hab. med. Danucie Pupek – Musialik
serdecznie dziękuję za wskazanie tematu pracy
i wszechstronną pomoc w trakcie jej realizacji.

Lekarzom
Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
składam podziękowania za okazaną życzliwość
w trakcie wykonywania badań.

Pracownikom
Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej
i Laboratorium Nr 3 Szpitala Klinicznego
Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
serdecznie dziękuję za pomoc w trakcie wykonywania badań.

Moim rodzicom i żonie dziękuję za pomoc,
a dzieciom za wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP.....	1
1. Wprowadzenie.....	1
2. Zarys epidemiologii nadciśnienia tętniczego w Polsce.....	3
3. Definicja, klasyfikacja i kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego.....	17
3.1. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.....	17
3.2. Kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego.....	20
4. Podział kliniczny nadciśnienia tętniczego.....	22
5. Wybrane zagadnienia z patogenezy nadciśnienia tętniczego pierwotnego.....	25
5.1. Czynniki genetyczne.....	26
5.2. Czynniki populacyjne i środowiskowe.....	31
5.3. Regulacyjne czynniki rozwoju nadciśnienia tętniczego.....	38
5.4. Nowe czynniki ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego.....	48
II. CEL PRACY.....	63
III. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ.....	64
1. Grupy badane.....	64
2. Materiał do badań i metody oznaczania stężenia parametrów laboratoryjnych.....	69
2.1. Oznaczanie stężenia homocysteiny (Hcy) w surowicy krwi metodą immunochemiczną z pomiarem fluorescencji.....	70
2.2. Oznaczanie stężenia kwasu foliowego (folanów) w surowicy krwi metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem mikrocząsteczek (MEIA).....	71
2.3. Oznaczanie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi enzymatycznym testem kolorymetrycznym.....	72
2.4. Oznaczanie stężenia HDL-cholesterolu w surowicy krwi enzymatycznym testem kolorymetrycznym.....	73
2.5. Oznaczanie stężenia LDL-cholesterolu w surowicy krwi bezpośrednim testem enzymatycznym, metodą eliminacji	75
2.6. Oznaczanie triglicerydów w surowicy krwi enzymatycznym testem kolorymetrycznym.....	76
2.7. Oznaczanie apoproteiny A1 w surowicy krwi metodą nefelometryczną.....	77
2.8. Oznaczanie apoproteiny B w surowicy krwi metodą nefelometryczną.....	78
2.9. Metody oznaczania pozostałych parametrów laboratoryjnych.....	79

IV. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	80
V. KRYTYKA METODY.....	81
1. Badana populacja.....	81
2. Dawkowanie kwasu foliowego i leczenie hipotensyjne.....	83
3. Stosowane metody pomiarowe.....	83
3.1. Pomiar ciśnienia tętniczego.....	83
3.2. Dodatkowe badania laboratoryjne.....	84
3.3. Laboratoryjne badania programowe.....	85
VI. WYNIKI BADAŃ	90
1. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej i oceny laboratoryjnej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.....	90
2. Ocena stężenia homocysteiny, kwasu foliowego, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apoproteiny A1, apoproteiny B i kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed podaniem kwasu foliowego	94
2.1. Stężenie homocysteiny (HCY) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.....	94
2.2. Stężenie homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku, płci, stopnia nadciśnienia tętniczego, BMI i od stężenia glukozy na czczo.....	98
2.3. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.....	108
2.4. Korelacje między stężeniem homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a wiekiem, BMI, wartościami ciśnienia tętniczego, poziomem glukozy i zawartością kwasu foliowego	112
2.5. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze	113
2.6. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normo- i hiperhomocysteinemią	121

2.7. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku, płci, stopnia nadciśnienia tętniczego, BMI oraz od stężenia glukozy na czczo	130
2.8. Korelacje pomiędzy stężeniem TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B a stężeniem homocysteiny, wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, BMI i stężeniem glukozy	153
3. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej i laboratoryjnej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego	155
4. Zmiany stężenia homocysteiny (HCY), cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1), apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego	157
4.1. Zmiany stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego	157
4.2. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego	162
4.3. Zmiany stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego	172
VII. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	183
VIII. WNIOSKI	197
IX. STRESZCZENIE	198
X. ABSTRACT	201
XI. PIŚMIENNICTWO	204

SPIS TABEL

Tabela 1. Kategorie nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku w grupie kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.	9
Tabela 2. Odsetek chorych mierzących ciśnienie tętnicze wśród kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym w różnych grupach wiekowych.....	11
Tabela 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według zaleceń WHO/ISH (1999), ESH-ESC(2003) i JNC VII (2003).	18
Tabela 4. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego wg PTNT.	19
Tabela 5. Etiopatologiczna klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wtórnego.....	23
Tabela 6. Jednogenowe formy nadciśnienia tętniczego.	27
Tabela 7. Przegląd genów kandydatów samoistnego nadciśnienia tętniczego.	28
Tabela 8. Skład zwyczajowej i hipotensyjnej diety zastosowanej w badaniach DASH.	33
Tabela 9. Zakres dodatkowych badań laboratoryjnych i ich wartości referencyjne.	68
Tabela 10. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	91
Tabela 11. Ocena parametrów morfologii krwi obwodowej i wybranych parametrów biochemicznych u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	92
Tabela 12. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	95
Tabela 13. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	96
Tabela 14. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	98
Tabela 15. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	100
Tabela 16. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia.	102
Tabela 17. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	104
Tabela 18. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.	106
Tabela 19. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	108

Tabela 20. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	110
Tabela 21. Korelacje między stężeniem homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a wiekiem, BMI, wartościami ciśnienia tętniczego, poziomem glukozy i zawartością kwasu foliowego.	112
Tabela 22. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	115
Tabela 23. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1), apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	119
Tabela 24. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	122
Tabela 25. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	127
Tabela 26. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	131
Tabela 27. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	133
Tabela 28. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	136
Tabela 29. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	138
Tabela 30. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.	141
Tabela 31. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.	143

Tabela 32. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	145
Tabela 33. Stężenie apoproteiny A ₁ (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	147
Tabela 34. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.	149
Tabela 35. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo...	151
Tabela 36. Korelacje pomiędzy stężeniem TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B a stężeniem homocysteiny, wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, BMI i stężeniem glukozy.	154
Tabela 37. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	155
Tabela 38. Ocena wybranych parametrów morfologii krwi obwodowej i stężenia glukozy u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	156
Tabela 39. Zmiany stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	158
Tabela 40. Zmiany stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.	160
Tabela 41. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	164
Tabela 42. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.	168
Tabela 43. Zmiany stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego...	173
Tabela 44. Zmiany stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.	176

SPIS RYCIN

Rycina 1. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w wybranych krajach Europy i Ameryki Północnej	4
Rycina 2. Rozpowszechnienie podjętego leczenia nadciśnienia tętniczego	4
Rycina 3. Częstość nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku	7
Rycina 4. Kategorie nadciśnienia tętniczego w grupie kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym	8
Rycina 5. Częstość nadciśnienia tętniczego w zależności od wykształcenia	10
Rycina 6. Odsetek chorych mierzących ciśnienie tętnicze wśród kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym	11
Rycina 7. Rozpowszechnienie poszczególnych wartości ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków	12
Rycina 8. Rozpowszechnienie poszczególnych wartości ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków w poszczególnych grupach wiekowych	13
Rycina 9. Rozkład procentowy kategorii ciśnienia tętniczego w populacji polskiej u osób w wieku 20-74 lat według kryteriów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w badaniu WOBASZ oraz skuteczność leczenia	14
Rycina 10. Zmiany znajomości własnego ciśnienia tętniczego w Polsce	15
Rycina 11. Efekty pobudzenia układu adrenergicznego (wg Juliusa)	40
Rycina 12. Efekty biologiczne angiotensyny II; TGF- β – czynnik wzrostowy transformujący beta; AVP – wazopresyna; SNS – układ sympatyczny; ET – endotelina; PA – aktywator plazminogenu; PAI – inhibitor aktywatora plazminogenu	43
Rycina 13. Receptory dla peptydów natriuretycznych	46
Rycina 14. Współdziałanie peptydów natriuretycznych z układem RAA w regulacji ciśnienia tętniczego krwi	47
Rycina 15. Szlaki metaboliczne homocysteiny	50
Rycina 16. Przemiany wolnych rodników tlenowych i ich potencjalne działania w komórkach układu krzepnięcia	60
Rycina 17. Graficzne przedstawienie średniego stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	95
Rycina 18. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	96

Rycina 19. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	97
Rycina 20. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.....	97
Rycina 21. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	99
Rycina 22. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	99
Rycina 23. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	101
Rycina 24. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	101
Rycina 25. Graficzne przedstawienie stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.	103
Rycina 26. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.	103
Rycina 27. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	105
Rycina 28. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	105
Rycina 29. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.	107
Rycina 30. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.	107
Rycina 31. Graficzne przedstawienie średnich stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	109
Rycina 32. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	109

Rycina 33. Graficzne przedstawienie średnich stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	111
Rycina 34. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	111
Rycina 35. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	116
Rycina 36. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	117
Rycina 37. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	117
Rycina 38. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń HDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	118
Rycina 39. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	118
Rycina 40. Graficzne przedstawienie stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	119
Rycina 41. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	120
Rycina 42. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	120
Rycina 43. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	123
Rycina 44. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	124
Rycina 45. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	124

Rycina 46. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń HDL – cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	125
Rycina 47. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	125
Rycina 48. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	128
Rycina 49. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	129
Rycina 50. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.	129
Rycina 51. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	132
Rycina 52. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.	134
Rycina 53. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	137
Rycina 54. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) surowicy chorych krwi na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.	139
Rycina 55. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.	142

Rycina 56. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.	144
Rycina 57. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	146
Rycina 58. Graficzne przedstawienie stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.	148
Rycina 59. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.	150
Rycina 60. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.	152
Rycina 61. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	159
Rycina 62. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	159
Rycina 63. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.	161
Rycina 64. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	161
Rycina 65. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	165

Rycina 66. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	166
Rycina 67. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia LDL – cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	166
Rycina 68. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia HDL – cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	167
Rycina 69. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	167
Rycina 70. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normo - homocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.	169
Rycina 71. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	170
Rycina 72. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemii i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	170
Rycina 73. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia HDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	171
Rycina 74. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	171

Rycina 75. Graficzne przedstawienie średniego stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych krwi na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.	174
Rycina 76. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	175
Rycina 77. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia apoproteiny (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.	175
Rycina 78. Graficzne przedstawienie średniego stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych krwi na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.	177
Rycina 79. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężeń apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	178
Rycina 80. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężeń apoproteiny (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.	178

WYKAZ SKRÓTÓW

(ONOO⁻) - nadtlenoazotyn

ACE - enzym konwertujący angiotensynę (*ang. angiotensin converting enzyme*)

ADH - hormon antydiuretyczny

ADMA - asymetryczna dimetyloarginina

ADP - adenzynodifosforan

AME - pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów (*ang. Apparent Mineralocorticoid Excess*)

ANF - czynnik natriuretyczny

ANP - przedsionkowy czynnik natriuretyczny (*ang. arteria natriuretic peptide*)

apo A1 - apoproteina A1

apo B - apoproteina B

apo C - apoproteina C

ARO - aktywność reninowa osocza (*ang. plasma renin activity*)

ASH - Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (*ang. American Society of Hypertension*)

ATG - łańcuch polipeptydowy angiotensynogenu

ATP - adenzynotryfosforan

BMI - wskaźnik masy ciała (*ang. body mass indeks*)

BNP - mózgowy peptyd natriuretyczny (*ang. brain natriuretic peptide*)

cGMP - cykliczny guanozynomonofosforan

CNP - peptyd natriuretyczny typu C (*ang. C-type natriuretic peptide*)

CRP – białko C-reaktywne (*ang. C-reactive protein*)

CSB - β-syntaza cystationiny

CST - γ-cystationaza

DASH - *ang. Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DNP - peptyd natriuretyczny typu D (*ang. dendroaspis*)

DOC - dezoksykortykosteron

ECAP - European Concerted Action Project

ENaC - nabłonkowy kanał sodowy (*ang. Epithelial Sodium Chanel*)

ESH/ESC – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia tętniczego / Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*ang. European Society of Hypertension / European Society of Cardiology*)

ET₁ - endotelina

EUROASPIRE II - ang. European Action on Secondary and Primary Prevention Through Intervention to Reduce Evets

FH - rodzinny hiperaldosteronizm (*ang. Familian Hyperaldosteronism*)

FPIA - metoda immunoenzymatyczna z pomiarem natężenia fluorescencji (*ang. Fluorescence Polarisation Immunoassay*)

G-6-PDH - dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa

GC – cyklaza guanylowa

GRA - hiperaldosteronizm steroidozależny lub hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami (*ang. Glucocorticoid - Remediabale Aldosteronism*)

GSH - glutation

HCY - homocysteina (kwas 2-amino 4 merkaptomasłowy)

Hcys-AMP - homocysteinylo-AMP

HDL-C - HDL- cholesterol , lipoproteiny o dużej gęstości

HGB - hemoglobina

HPLC - metoda chromatografii cieczowej o wysokiej rozdzielczości

hsCRP – wysokoczułe białko C – reaktywne (*ang. high sensivity C reactive protein*)

HTL - tiolakton homocysteiny

Ile-RS - izoleucyno-tRNA

INTERSALT – badanie obserwacyjne w celu określenia związku pomiędzy spożyciem soli a nadciśnieniem tętniczym

LDL-C - LDL-cholesterol , lipoproteiny o małej gęstości

LeuRS - syntetaza Lucylo-tRNA

L-NAME - metyloester-L-nitroargininy

L-NMMA - L-N-monometyloarginina

Lp(a) – lipoproteina(a)

Lp-TG - lipoproteina bogata w triglicerydy

MAT - adenozylotransferaza metioninowa

MCP-1 - białka przyciągające monocyty (*ang. monocyte chemoattract protein-1*)

MEIA - metoda immunoenzymatyczna z wykorzystaniem mikrocząsteczek

MetRS - syntetaza metionylo-tRNA

MON - liczba monocytów

MR - receptor mineralokortykosteroidów

MRFIT - Multiple Risk Factor Interwention Trial

MS - syntaza metioninowa

MTHFR - reduktaza metylenotetrahydrofolianowa

NAD/NADH₂ - dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (*ang. Nicotinamide adenine dinucleotide*)

NATPOL II i NATPOL III PLUS – programy epidemiologiczne oceniające rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce

NF-β - czynnik jądrowy (*ang. nuclear factor kappa-light-chain-ahancer of activated cells*)

NHANES – *ang. National Health and Nutrition Examination Survey*

NORVIT - Norwegian Study of Lovening Hcy with B-vitamins

NPRA, NPRB, NPRC - receptory peptydów natriuretycznych a,b i c (*ang. Natriuretic Peptide Receptor*)

OFR – wolne rodniki tlenowe (*ang. oxygen free radicals*)

PAI-1 - tkankowy aktywator plazminogenu

PDGF - czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (*ang. platelet derived growth factor*)

PETJA - metoda immunoturbidymetryczna (*ang. Particie-Enhanced Turbimetric Immunoassay*)

PGH₂ - prostaglandyna H₂

PGJ₂ - prostacyklina

PHAI - zespół Gordona (*ang. pseudohypoaldosteronism type II*)

PLT - liczba krwinek płytkowych

POLCARD - Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo – Naczyniowego na lata 2003-2005

PP 400M - Polski Projekt 400 Miast

PPARγ - receptor aktywacji proliferacji peroksysomów gamma (*ang. Peroxisome proliferator – activated receptor gamma*)

PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RAA - układu renina – angiotensyna – aldosteron

RBC - liczba krwinek czerwonych

SAM - S-adenozylometionina

SERACH - Study of Effectivness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine

SNPs - polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*ang. single nucleotide polymorphism*)

SOD - dysmutaza ponadtlenkowa

TC – cholesterol całkowity

TG – triglicerydy

THF - tetrahydrofolian

TNT- α – ang. tumor necrosis factor – α

VCAM-1 - naczyniowa molekula przylegania komórkowego-1

(*ang. vascular cell adhesion molekule-1*)

VII Raport JNC - VII Raport Narodowego Połączonego Komitetu

(*ang. VII Raport Joint National Committee*)

VISP - Vitamin Intervention for Stroke Prevention

VLDL - lipoproteiny o bardzo małej gęstości

WBC - liczba krwinek białych

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia

WHO/MONICA Project - ang. Multinational Monitoring of trends and determinants In

Cardiovascular Disease

WHO/ISH – Światowa Organizacja Zdrowia / Międzynarodowe Towarzystwo

Nadciśnienia Tętniczego (*ang. World Health Organization / International Society of Hypertension*)

WHO/Pol-MONICA – polski projekt badań epidemiologicznych dotyczący chorób sercowo -

naczyniowych (*ang. Multinational Monitoring of Trends and Determinants In Cardiovascular Disease*)

WOBASZ - Wielokierunkowe Badania Stanu Zdrowia Ludności - przeprowadzone w latach

2003-2005 przez Instytut Kardiologii w Warszawie

I. WSTĘP

1. Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (hypertonia arterialis) jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą układu krążenia. Ze względu na jego zasięg a także istotne powiązania ze stylem życia współczesnych społeczeństw uważane jest za chorobę cywilizacyjną XXI wieku [176]. Szacuje się, że na świecie choruje ponad 1 miliard ludzi i rocznie z powodu nadciśnienia tętniczego umiera około 3 miliony, co stanowi około 6 % wszystkich stwierdzonych zgonów [28]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podaje, że w 2005 roku choroby sercowo – naczyniowe były przyczyną 17,5 milionów zgonów na świecie (30,0 %). Prognozuje się, że w 2015 roku choroby układu krążenia mogą być przyczyną 20 milionów zgonów na świecie. Istotnymi problemami związanymi z nadciśnieniem tętniczym jest powszechność jego występowania, na ogół bezobjawowy charakter tego schorzenia, a równocześnie bardzo poważne zagrożenie, które ze sobą niesie.

W Polsce w dorosłej populacji nadciśnienie tętnicze występuje u około 37,5 % osób dorosłych, a zachorowalność wykazuje tendencję wzrostową [250]. Rocznie przybywa około 420 tysięcy zachorowań. Nadciśnienie tętnicze sprzyja przyspieszonemu rozwojowi choroby niedokrwiennej serca, która jest jedną z głównych przyczyn zawału serca [80,114,119,173]. Często pierwszymi objawami istniejącego nadciśnienia tętniczego powodującymi kontakt chorego z lekarzem są jego powikłania.

Nadciśnienie tętnicze nie leczone lub leczone niewłaściwie prowadzi do trwałych zmian w istocie białej i szarej kory mózgu. Jest przyczyną ostrych niedokrwień mózgu, udarów niedokrwienych i wylewów wewnątrzczaszkowych oraz ostrej encefalopatii niedokrwiennej bez udaru [173]. Wynikiem nadciśnienia tętniczego jest uszkodzenie nerek (nefropatia nadciśnieniowa) i ich niewydolność. Z kolei nerki są narządami, które w zasadniczy sposób wpływają na nadciśnienie tętnicze, dlatego ich uszkodzenie prowadzi do dalszego rozwoju tej choroby [114]. U chorych na nadciśnienie tętnicze mogą wystąpić zmiany w naczyniach siatkówki widoczne podczas badania dna oka [93]. Obecność uszkodzeń narządowych zwiększa ryzyko chorób sercowo – naczyniowych [43,108,119].

Nadciśnienie tętnicze rzadko występuje w izolacji od innych czynników ryzyka schorzeń sercowo - naczyniowych. Jak wykazały badania epidemiologiczne, kliniczne i laboratoryjne nadciśnienie tętnicze zwykle powiązane jest z zaburzeniami metabolicznymi, ujawniającymi się pod postacią zaburzeń gospodarki lipidowej, lipoproteinowej,

hiperinsulinemii, cukrzycy, otyłości, hiperurykemii i zmian w składzie ilościowym czynników krzepnięcia [41,131,145,194,239]. Gdy powiązane metabolicznie wymienione czynniki ryzyka występują łącznie, wówczas stanowią połączenia wybitnie miażdżycorodne [130,223]. Obecnie przyjmuje się, że miażdżyca jest podstawową przyczyną większości chorób sercowo – naczyniowych.

W ostatnim dziesięcioleciu dużo uwagi poświęcono nowym czynnikom ryzyka chorób sercowo – naczyniowych: lipoproteinie(a) {Lp(a)}, hiperhomocysteinemii, wysokoczułemu białku C reaktywnemu (hsCRP), czynnikom infekcyjnym oraz zaburzonej funkcji śródbłona naczyniowego [20,30,156].

Jak wynika z przedstawionych danych u chorych na nadciśnienie tętnicze występują różnorodne dysfunkcje metaboliczne. Charakter tych zaburzeń oraz powodowane przez nie objawy kliniczne zależą od stopnia zaawansowania i czasu trwania choroby nadciśnieniowej. Należy przyjąć, że patogeneza samoistnego nadciśnienia tętniczego, nie została dotychczas wystarczająco wyjaśniona. Przyjmuje się, że rozwija się ono w wyniku zaburzeń fizjologicznej regulacji ciśnienia krwi, w której bierze udział wiele czynników, pozostających ze sobą w bezpośredniej i pośredniej zależności. Nie zawsze można ustalić, co jest przyczyną, a co skutkiem obserwowanych zmian.

Z uwagi na rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, koszty leczenia oraz możliwość skutecznej profilaktyki chorób sercowo – naczyniowych podejmuje się działania mające na celu efektywną redukcję ryzyka występowania chorób układu krążenia. Staje się to możliwe poprzez rozwój nauk zajmujących się badaniem etiologii tych chorób, rozwój technologii w dziedzinie leczenia chorób sercowo – naczyniowych oraz monitorowanie trendów epidemiologicznych związanych z występowaniem czynników ryzyka. Jednym ze sposobów prowadzenia takich działań jest wdrażanie programów prewencyjnych i badawczych prowadzonych przez WHO: the WHO MONICA Project (Multinational Monitoring of Trends and Determination in Cardiovascular Disease) [202,243], europejskie projekty : EUROASPIRE II (European Action on Secondary and Primary Prevention Through Intervention to Reduce Events) [22], oraz liczne programy narodowe, takie jak: NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [5], a w Polsce między innymi POLCARD (Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo – Naczyniowego na lata 2003-2005) [274,276]. Równocześnie prowadzone są badania nad etiopatogenezą chorób sercowo – naczyniowych.

Niniejsza praca przedstawia wybrane aspekty zaburzeń biochemicznych w zakresie parametrów gospodarki lipidowej i lipoproteinowej w surowicy krwi chorych na pierwotne

nadciśnienie tętnicze oraz stanowi próbę oceny wpływu hiperhomocysteinemii na obraz dyslipidemii i dyslipoproteinemii u tych chorych.

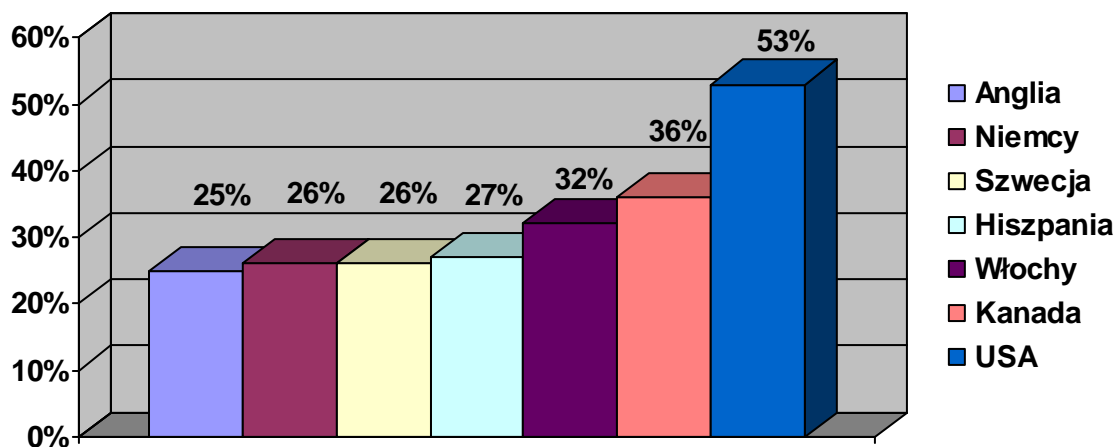
2. Zarys epidemiologii nadciśnienia tętniczego w Polsce

Nadciśnienie tętnicze jako niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego, z uwagi na jego rozpowszechnienie i powikłania stanowi w większości krajów poważny problem zdrowotny i ekonomiczny [137,204]. Doświadczenia amerykańskie wskazują, że nadciśnienie tętnicze można skutecznie leczyć, co przekłada się na spadek częstości występowania powikłań sercowo – naczyniowych, w tym zawałów, udarów mózgu i zgonów. W krajach, w których udało się tego dokonać, zaobserwowano poprawę sytuacji epidemiologicznej. Na przykład w USA od lat 70 do 90-tych XX wieku liczba zawałów serca zmniejszyła się o połowę [59,264].

Na świecie choruje około 1 miliarda ludzi. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest zróżnicowana i zależy od warunków geograficznych, społeczno – kulturowych i ekonomicznych [226]. Do krajów o dużej częstości występowania należą kraje wysoko uprzemysłowione, Stany Zjednoczone, Kanada, Australia, Japonia i większość krajów europejskich. Najrzadziej nadciśnienie tętnicze obserwuje się w populacjach o niskim stopniu uprzemysłowienia. Na przykład wśród prymitywnych plemion dorzecza Amazonki nadciśnienie tętnicze nie występuje, a w populacji Afryki i słabo rozwiniętej południowej części Chin odsetek nie przekracza 15% [129]. Epidemiolodzy podają, że między 2000 a 2025 rokiem liczba chorych na nadciśnienie tętnicze może wzrosnąć nawet o 60% [137,161].

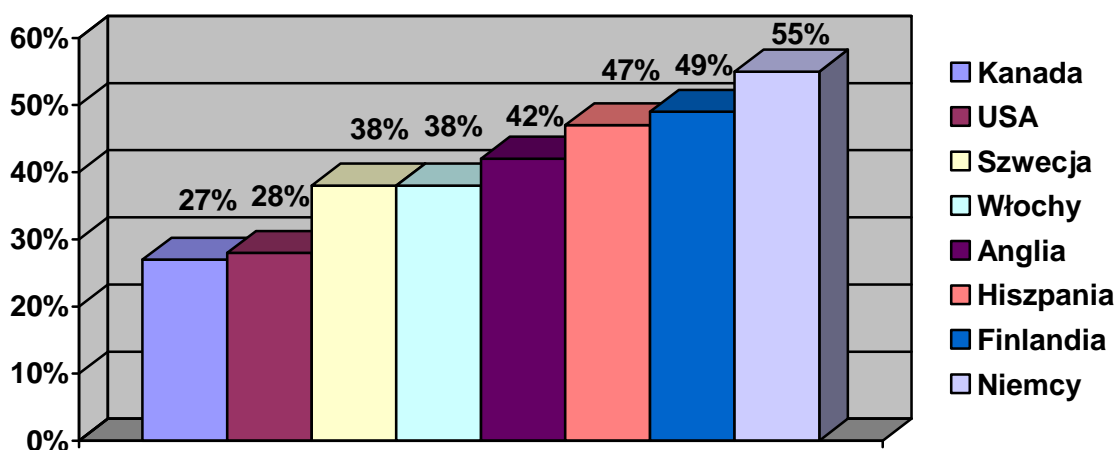
Właściwe planowanie walki z nadciśnieniem tętniczym wymaga znajomości podstawowych parametrów, takich jak: rozpowszechnienie nadciśnienia, wykrywalność i skuteczność leczenia. Amerykańskie ośrodki badawcze podają, że spośród wszystkich osób chorujących na nadciśnienie tętnicze 33% wie o chorobie, a leczonych jest 26%. Wolf-Maier i wsp. uważają, że rozpowszechnienie leczenia na całym świecie jest jeszcze niższe. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w wybranych krajach Europy i Ameryki Północnej przedstawia rycina 1.

Rycina 1. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w wybranych krajach Europy i Ameryki Północnej [250].



Niepokojąca jest skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego na świecie, która waha się w granicach od 5% w Hiszpanii, 8% na Litwie, 9-10% w Anglii do 14,3% we Francji. Nieco lepsze wyniki leczenia są w Kanadzie (16%) w Stanach Zjednoczonych 36%, choć i te współczynniki nie są zadowalające [146,250]. Rozpowszechnienie podjętego leczenia nadciśnienia tętniczego na świecie przedstawia rycina 2.

Rycina 2. Rozpowszechnienie podjętego leczenia nadciśnienia tętniczego [146].



W Polsce pierwszy referat na temat częstości występowania nadciśnienia tętniczego w grupie 2700 żołnierzy opublikował w 1929 roku na łamach Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej profesor Uniwersytetu im. Stefana Batorego w Wilnie Aleksander Januskiewicz. [273].

Epidemiologia nadciśnienia tętniczego w swym rozwoju historycznym zaczyna się od badania populacji Framingham oraz od populacji siedmiu krajów, znanego pod nazwą Seven Countries Study. Badania te podobnie jak i kolejne badania epidemiologiczne prowadzone między innymi w Wielkiej Brytanii i Szwecji wykazały, że częstość nadciśnienia tętniczego zależy od wieku badanych osób oraz stosowanej diety i wynosiła od 3,4% do 68,9% wśród mężczyzn, od 6,8% do 72,5% wśród kobiet [91,205]. W toku dalszych badań wykazano, że nadciśnienie tętnicze występuje częściej wśród dzieci i rodzeństwa osób chorych na nadciśnienie niż w rodzinach bez nadciśnienia tętniczego [101].

Nadciśnienie tętnicze u dzieci występuje, jak różne źródła podają, np. Londez 1996 roku w 2,3%, Wyszynska z 1985 roku w 0,79%, a Nowakowska z 2002 roku w 8,5%. W większości przypadków wykryte przed 30 rokiem życia ma charakter wtórny. U dzieci nadciśnienie pierwotne najczęściej ujawnia się po 10 roku życia [28,72].

W przypadku kobiet w ciąży, nadciśnienie tętnicze obserwuje się u około 5-10% pacjentek, a powikłania nadciśnienia tętniczego stanowią jedną z głównych przyczyn śmierci matki i płodu [119].

Generalnie przyjmuje się, że wartość ciśnienia tętniczego wzrasta wraz z rozwojem społeczno – ekonomicznym i związanymi z nim zmianami stylu życia i odżywiania. Społeczeństwa krajów o wysokich i średnich dochodach charakteryzują się wysokoenergetyczną i wysokosolną dietą, dużym spożyciem alkoholu oraz stresogennym stylem życia przy zmniejszonej aktywności fizycznej. Prowadzi to do nadwagi, otyłości, insulinooporności i wzrostu ciśnienia tętniczego u znacznego odsetka populacji tych społeczeństw [176]. W konsekwencji szybko wzrasta liczba zachorowań i śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia, które stały się epidemią drugiej połowy XX wieku i początku XXI wieku. Wspomniane wcześniej programy prozdrowotne dają pozytywne efekty w postaci zmniejszenia śmiertelności z powodu udarów mózgu i zawałów serca. Jednak jak wykazały prospektywne badania epidemiologiczne, stopień świadomości dotyczący ryzyka rozwoju chorób sercowo – naczyniowych wzrasta głównie wśród osób najlepiej sytuowanych, podczas gdy w pozostałej części populacji zachorowalność wzrasta wraz z poprawą warunków materialnych. Dodatkowym czynnikiem powodującym wzrost odsetka chorych na nadciśnienie

tętnicze, szczególnie z izolowanym wysokim nadciśnieniem skurczowym, jest starzenie się społeczeństw [254].

Pionierami epidemiologii nadciśnienia tętniczego w Polsce byli: Falkiewicz, Tochowicz i Askanas. [244]

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce opierają się głównie na pracach Rywika i współpracowników realizowanych w ramach projektu WHO/Pol – MONICA prowadzonych w latach 1983-1994 w Warszawie i byłym województwie tarnobrzeskim [27,216].

Autorzy tego projektu na podstawie danych z 1993 roku wykazali nadciśnienie tętnicze w Polsce u 46% u mężczyzn i 36% u kobiet [218]. Dane te opierają się na wynikach badań w rejonie Warszawy i w byłym województwie tarnobrzeskim.

Projekt ten miał fundamentalne znaczenie dla potrzeb epidemiologii chorób układu krążenia w latach 80 i 90-tych XX wieku. Należy jednak podkreślić, że dotyczył on tylko dwóch wybranych lokalnych populacji [7]. Dlatego przydatność tych badań do oceny sytuacji epidemiologicznej w skali kraju była ograniczona. Badania Pol-MONICA miały też kilka innych ograniczeń, między innymi wykazywały brak oceny skuteczności leczenia. Ponadto w badaniach Pol-MONICA zakres wieku ograniczony był do przedziału 35-64 lat [198,215].

Próba uzupełnienia badań epidemiologicznych WHO/Pol–MONICA były przeprowadzone w 1997 roku dwa ogólnopolskie badania epidemiologiczne przez Klinikę Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku oparte o standardy WHO [5,153,154].

W jednym z tych badań, NATPOL II, przeprowadzonym we współpracy z Sopotką Pracownią Badań Społecznych, wykorzystano metodę doboru losowo – kwotowego i objęto reprezentatywną dla Polski grupę 1664 dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 91 lat, której struktura pod względem wieku, płci i miejsca zamieszkania odzwierciedlała strukturę populacji polskiej. Nadciśnienie tętnicze wykazano u 44% badanych, wykrywalność wynosiła 47%, a skuteczność leczenia 8,5%.

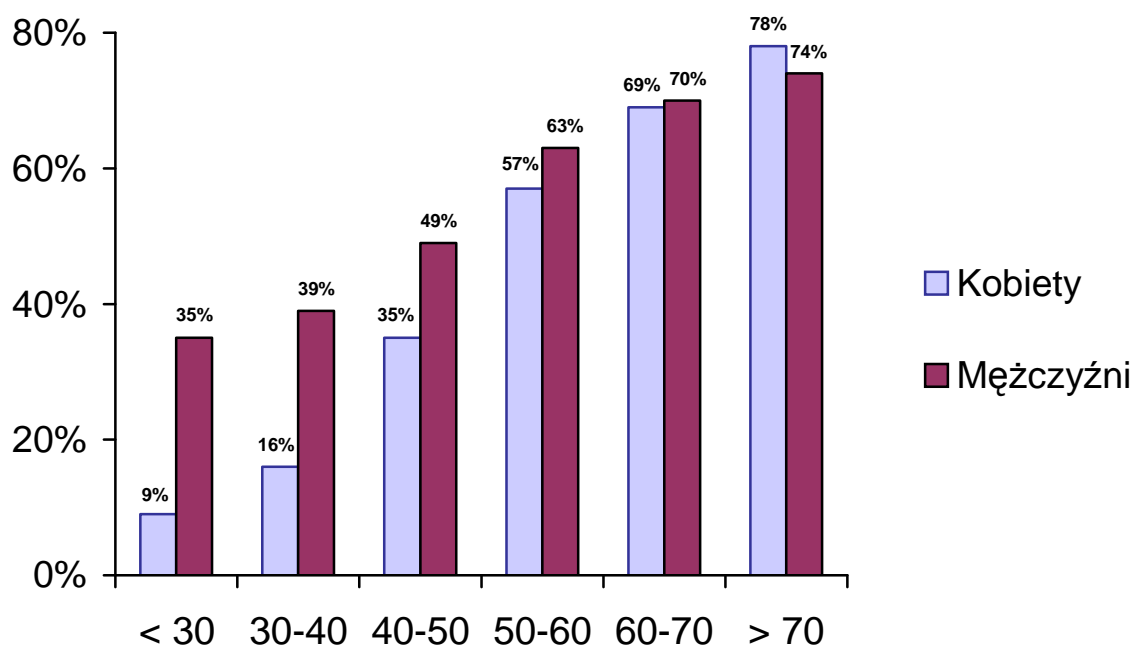
Zaletą badania NATPOL II był zakres wieku badanych rozszerzony do ponad 90 lat. Badania osób starszych (powyżej 64 roku życia) wykazały, że większość z nich miało podwyższone ciśnienie tętnicze. U ponad 70% przypadków powyżej 64 roku życia rozpoznano izolowany wzrost skurczowego ciśnienia krwi.

Drugim, o dużym zasięgu badaniem, była akcja profilaktyczna „Mierz ciśnienie raz w roku” zorganizowana we współpracy z PZU Życie SA. i Powszechną Kasą Chorych SA. w Sopocie, która umożliwiła zebranie wyników badań u 308.361 dorosłych Polaków [153].

U 45,9% uczestników tej akcji stwierdzono nadciśnienie tętnicze. W grupie badanej nadciśnienie występowało znamienne częściej u mężczyzn (52,0%) niż u kobiet (41,2%). Rezultaty tych badań były zbliżone do wyników badań Rywika i współpracowników [27,216,217].

Występowanie nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku przedstawia rycina 3.

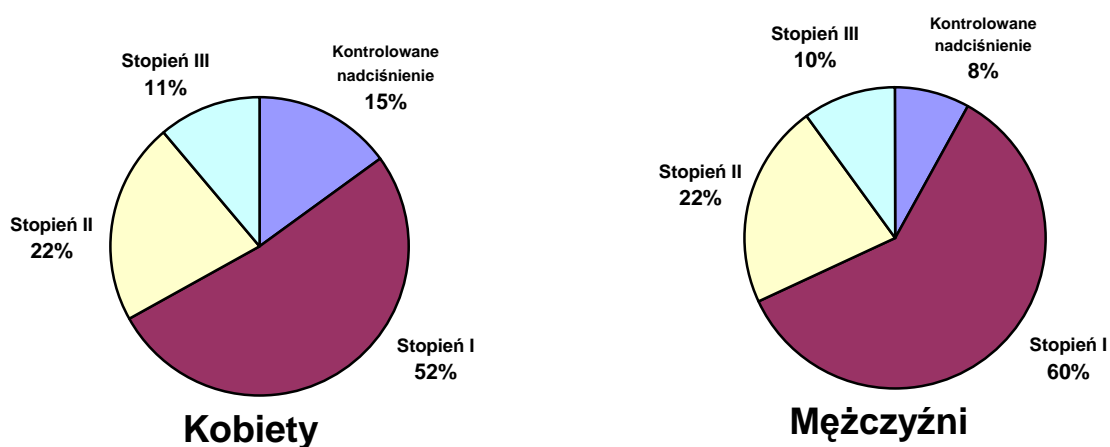
Rycina 3. Częstość nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku [153].



Dalsza analiza wyników tych badań wykazała, że wśród osób w wieku do 30 lat nadciśnienie stwierdzono około 4-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zarówno u mężczyzn, jak i kobiet częstość nadciśnienia tętniczego zwiększała się wraz z wiekiem, jednakże u kobiet wpływ wieku był bardziej wyraźny. Porównanie badanych poniżej 30 roku życia z osobami powyżej 70 roku życia wykazało, że częstość nadciśnienia tętniczego wraz z wiekiem zwiększyła się u mężczyzn 2-krotnie a u kobiet aż 8-krotnie. Ostatecznie u osób powyżej 70 roku życia nadciśnienie występowało częściej wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami.

Analizę częstości poszczególnych stopni nadciśnienia tętniczego na podstawie klasyfikacji INC VI i WHO/ISH z 1999 roku przedstawia rycina 4.

Rycina 4. Kategorie nadciśnienia tętniczego w grupie kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [153].



Zadowolającą kontrolę ciśnienia tętniczego stwierdzono u około 15% kobiet i 8% mężczyzn z nadciśnieniem. U większości kobiet i mężczyzn wartości ciśnienia skurczowego wahały się pomiędzy 140-159 mmHg i/lub rozkurczowego w granicach 90-99 mmHg. Mniej niż u jednej trzeciej chorych stwierdzono wartości ciśnienia tętniczego, które odpowiadały progowi rozpoznania II lub III stopnia nadciśnienia. Nadciśnienie tętnicze III stopnia występowało u około 10% mężczyzn i 11% kobiet.

Dalsze wyniki z badań przeprowadzonych w ramach programu „Mierz ciśnienie raz w roku” wykazały, że częstość nadciśnienia II i III stopnia zwiększyła się z wiekiem. Stopień II i III nadciśnienia stwierdzono jedynie u około 12% chorych kobiet poniżej 40 roku życia i u 40% chorych powyżej 60 roku życia. Podobne zależności obserwowano u mężczyzn.

Kategorie nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Kategorie nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku w grupie kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [235].

Kobiety	< 40 r.ż.	40 – 60 r.ż.	> 60 r.ż.
Kontrolowane nadciśnienie	13,8 %	16,3 %	13,8 %
Stopień I	77,6 %	53,9 %	46,0 %
Stopień II	9,7 %	20,1 %	26,0 %
Stopień III	2,7 %	9,6 %	14,1 %
Mężczyźni	< 40 r.ż.	40 – 60 r.ż.	> 60 r.ż.
Kontrolowane nadciśnienie	3,7 %	8,9 %	9,1 %
Stopień I	79,5 %	59,4 %	47,1 %
Stopień II	14,4 %	22,3 %	28,5 %
Stopień III	2,4 %	9,4 %	15,4 %

Uzyskane wyniki tych badań były zgodne z obserwacjami badaczy amerykańskich i holenderskich, którzy wykazali znaczny wzrost częstości nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie i w konsekwencji częstsze występowanie wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami [8]. Prawdopodobnie wzrost ciśnienia u kobiet po menopauzie jest uwarunkowany zwiększeniem masy ciała. Podobne wyniki badań uzyskali inni autorzy badań, którzy sugerowali wpływ zwiększonej masy ciała na wzrost częstości nadciśnienia tętniczego częściej u kobiet aniżeli u mężczyzn [92,176].

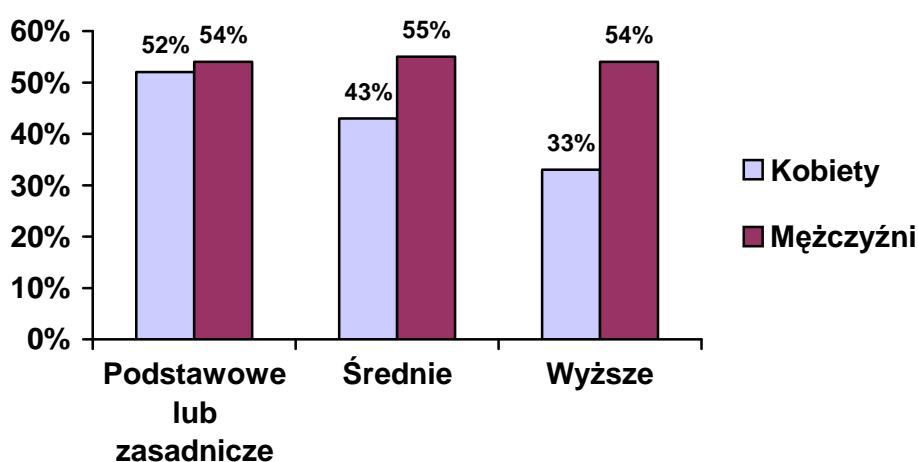
W badanej grupie, świadomych swojego nadciśnienia tętniczego było 65% kobiet i tylko 43% mężczyzn [235]. Wiek wykazał silny związek ze świadomością leczenia i kontrolą nadciśnienia tętniczego u kobiet. Nieświadomych swojej choroby było 65% kobiet do 40 roku życia. Odsetek ten zmniejszył się do 35% w średniej i do 31% w najstarszej grupie wiekowej. Ten wzrost świadomości można tłumaczyć częstymi dolegliwościami przez zainteresowanych i ich rówieśników. Z wiekiem wzrastał odsetek leczonych, co nie korelowało z poprawą kontroli ciśnienia tętniczego, które wynosiło około 14% w grupie młodszych i starszych kobiet. Około 12% chorych kobiet i mężczyzn nie podejmowało leczenia pomimo świadomości choroby nadciśnieniowej. Tylko 14,9% kobiet i 7,5% mężczyzn skutecznie leczyło nadciśnienie [235]. Dalsze wyniki badań wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku” wykazały, że wśród młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym tylko zaledwie 4% leczyło się skutecznie. W średniej i starszej grupie wiekowej odsetek ten wzrastał do około 9%. Podobnie niepokojąca sytuacja dotyczyła świadomości własnego nadciśnienia u ponad 80% młodych mężczyzn, którzy nie wiedzieli o podwyższonym ciśnieniu. Aż 25% mężczyzn w wieku 40-60

lat wiedziało o chorobie i nie leczyło się, a co trzeci chory powyżej 60 roku życia wiedział o nadciśnieniu, ale nie leczył się skutecznie.

Wśród kobiet autorzy programu wykazali wyraźną zależność pomiędzy stopniem edukacji, a częstością nadciśnienia tętniczego, świadomością leczenia i kontrolą nadciśnienia tętniczego [235]. Nadciśnienie tętnicze występowało najczęściej u kobiet z wykształceniem podstawowym lub zasadniczym. Wśród mężczyzn w przeciwieństwie do kobiet nie obserwowano takich zależności.

Częstość nadciśnienia tętniczego w zależności od wykształcenia przedstawia rycina 5.

Rycina 5. Częstość nadciśnienia tętniczego w zależności od wykształcenia [235].



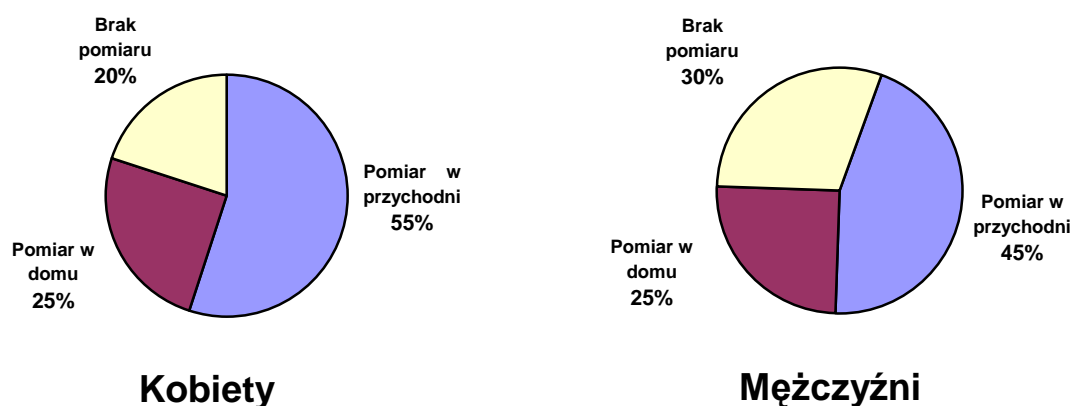
Nieświadomych swojego nadciśnienia tętniczego było 33% kobiet z wykształceniem podstawowym i średnim, a ponad 40% chorych leczyło się nieskutecznie. Z kolei analiza wyników u kobiet z wyższym wykształceniem wykazała z jednej strony bardzo wysoki odsetek chorych nieświadomych nadciśnienia (prawie 42%), ale z drugiej strony był wyższy odsetek osób leczących się skutecznie.

U mężczyzn związek stopnia edukacji ze świadomością leczenia i kontrolą nadciśnienia tętniczego był nieznaczny.

Wśród chorych na nadciśnienie tętnicze, 20% kobiet i 33% mężczyzn nie mierzyło ciśnienia w ciągu roku poprzedzającego badanie w ramach programu „Mierz ciśnienie raz w roku”. Jedynie 25% kobiet i 22% mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym wykonywało pomiary ciśnienia w warunkach domowych.

Odsetek chorych mierzących ciśnienie tętnicze wśród kobiet i mężczyzn przedstawia rycina 6.

Rycina 6. Odsetek chorych mierzących ciśnienie tętnicze wśród kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [235].



Odsetek chorych mierzących ciśnienie tętnicze wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym w różnych grupach wiekowych przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Odsetek chorych mierzących ciśnienie tętnicze wśród kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym w różnych grupach wiekowych [235].

Kobiety	< 40 r.ż.	40 – 60 r.ż.	> 60 r.ż.
Nie mierzyły w ciągu ostatniego roku	42,8 %	19,3 %	15,4 %
Mierzyły tylko w przychodni	40,2 %	55,3 %	59,2 %
Mierzyły w domu	17,0 %	25,5 %	25,5 %
Mężczyźni	< 40 r.ż.	40 – 60 r.ż.	> 60 r.ż.
Nie mierzyli w ciągu ostatniego roku	50,7 %	29,3 %	23,2 %
Mierzyli tylko w przychodni	35,0 %	47,7 %	51,2 %
Mierzyli w domu	14,3 %	23,0 %	25,6 %

Dalszym badaniem epidemiologicznym oceniającym rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce w 2000 roku był program epidemiologiczny PENT [184]. Wyniki te potwierdzają dane przeprowadzonych badań w latach poprzednich [218]. Badania przeprowadzono u ponad 31.000 pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 44,2% badanych (u 45,0% mężczyzn i 43,7% kobiet). Częstość nadciśnienia wzrastała wraz z wiekiem u obu płci – u mężczyzn od 13% w najmłodszej grupie wiekowej do

64% w grupie 65-74 lat, a u kobiet – odpowiednio od 3% do 74% w najstarszej grupie wiekowej. Częstość nadciśnienia była istotnie zróżnicowana między mężczyznami i kobietami we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem osób w wieku 55-64 lat. U osób powyżej 55 roku życia odsetki nadciśnienia były wyższe u kobiet, a poniżej tego wieku u mężczyzn. Zjawisko to wiąże się prawdopodobnie ze zwiększoną zachorowalnością kobiet w okresie menopauzy.

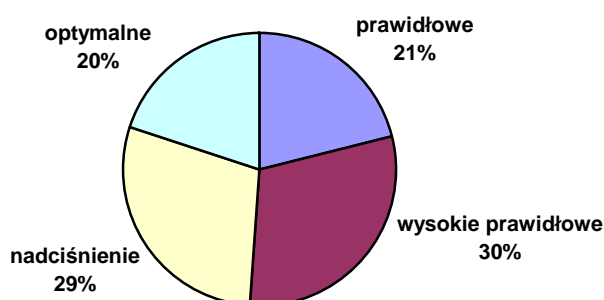
Dalsza analiza wyników tych badań wykazała, że wśród badanych u 24% nie rozpoznano uprzednio nadciśnienia, u 6% rozpoznano je, ale nie podjęto leczenia, a u 51% rozpoznano i leczono, lecz bez należytego efektu. Natomiast tylko u 19% badanych odnotowano prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego.

Badaniem o podstawowym znaczeniu dla oceny sytuacji w Polsce był program NATPOL III PLUS zrealizowany 2002 roku na ponad 3000 reprezentatywnej grupie dorosłych Polaków w wieku od 18 do 39 lat [275]. Jego celem była ocena globalnego czynnika ryzyka sercowo – naczyniowego, a także określenie rozpowszechnienia głównych czynników ryzyka zawału serca, udarów mózgu, tj. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, otyłości, palenia tytoniu i wywiadu rodzinnego.

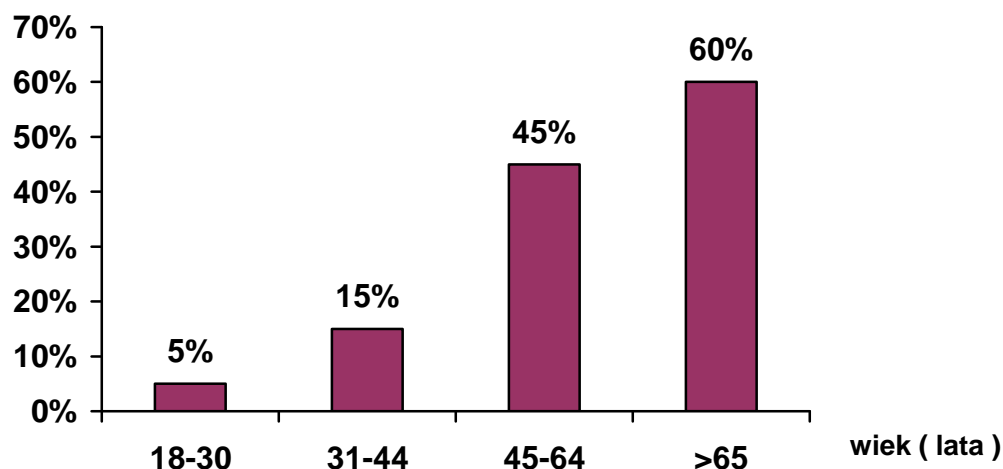
Jak wynika z przeprowadzonych badań, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce w roku 2002 wynosiło 29%. Częstość ciśnienia tętniczego wysokiego prawidłowego wynosiła 30%, prawidłowe ciśnienie tętnicze miało 21% Polaków, natomiast 20% miało ciśnienie optymalne. [265]

Rozpowszechnienie poszczególnych wartości ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków przedstawia rycina 7 i 8.

Rycina 7. Rozpowszechnienie poszczególnych wartości ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków [277].



Rycina 8. Rozpowszechnienie poszczególnych wartości ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków w poszczególnych grupach wiekowych [277].



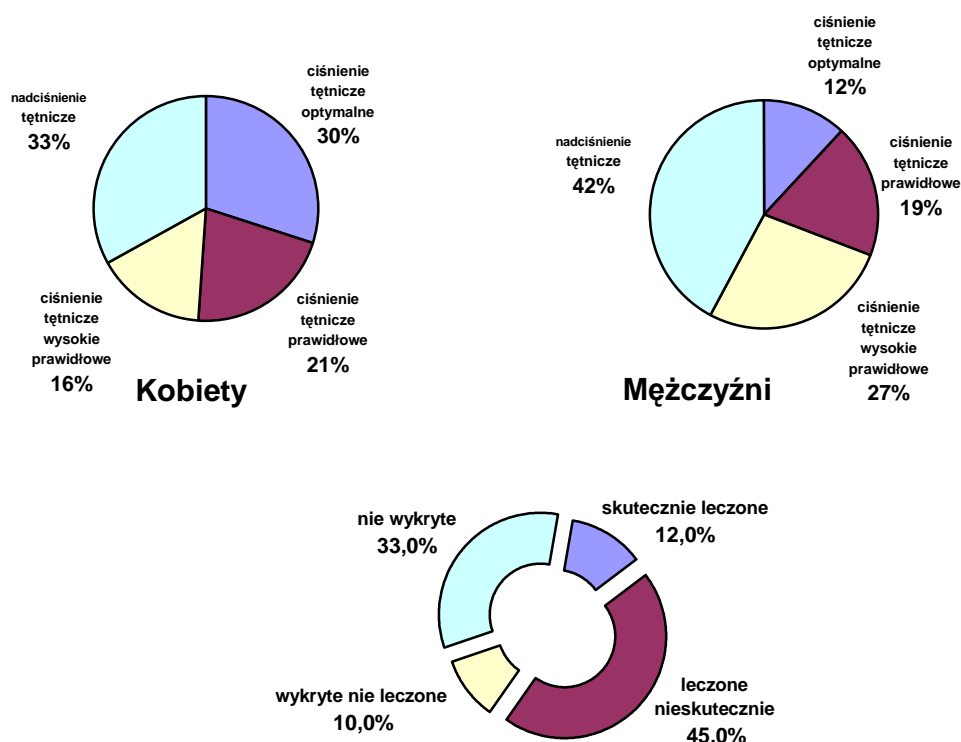
Dalsza analiza wyników tych badań wykazała, że odsetek nie wykrytego nadciśnienia tętniczego wyrażał się wartością rzędu 33%, a 10% osób świadomych było posiadania choroby nadciśnieniowej. Wśród wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze, 47% było leczonych nieskutecznie, a tylko 12% skutecznie.

Na szczególną uwagę zasługuje Polski Projekt 400 Miast (PP 400M), którego głównym celem było obniżenie zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu krążenia w Polsce [261]. W programie tym szczególną uwagę zwrócono na wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i cukrzycy oraz zmniejszenie odsetka osób palących tytoń w środowiskach małych miast i wsi, szczególnie wśród mężczyzn oraz osób z niższym wykształceniem. Ważnym celem projektu była również poprawa wiedzy na temat modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo – naczyniowego, roli aktywności ruchowej i zdrowego żywienia.

Obecną sytuację epidemiologiczną nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniono także w ramach programu WOBASZ (Wielokierunkowego Badania Stanu Zdrowia Ludności) przeprowadzonego w latach 2003-2005 przez Instytut Kardiologii w Warszawie we współpracy z ośrodkami naukowo – badawczymi z Gdańska, Łodzi, Poznania, Krakowa i Katowic [250]. W projekcie tym u 15.000 osób oceniono bardzo szeroki zakres klasycznych i tzw. nowych czynników ryzyka chorób sercowo – naczyniowych oraz chorobowość z powodu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Oceniono także wiedzę pacjentów dotyczącą prewencji chorób układu krążenia, w tym wiedzę na temat nadciśnienia tętniczego i jego powikłań.

W odniesieniu do nadciśnienia tętniczego wyniki projektu WOBASZ wykazały, że w populacji polskiej w wieku 20-74 lat częstość tego schorzenia wynosiła prawie 42% wśród mężczyzn i 33% wśród kobiet. Rozkład procentowy kategorii ciśnienia tętniczego w populacji polskiej u osób w wieku 20-74 lat według kryteriów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w badaniu WOBASZ oraz skuteczność leczenia przedstawia rycina 9.

Rycina 9. Rozkład procentowy kategorii ciśnienia tętniczego w populacji polskiej u osób w wieku 20-74 lat według kryteriów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w badaniu WOBASZ oraz skuteczność leczenia [250].

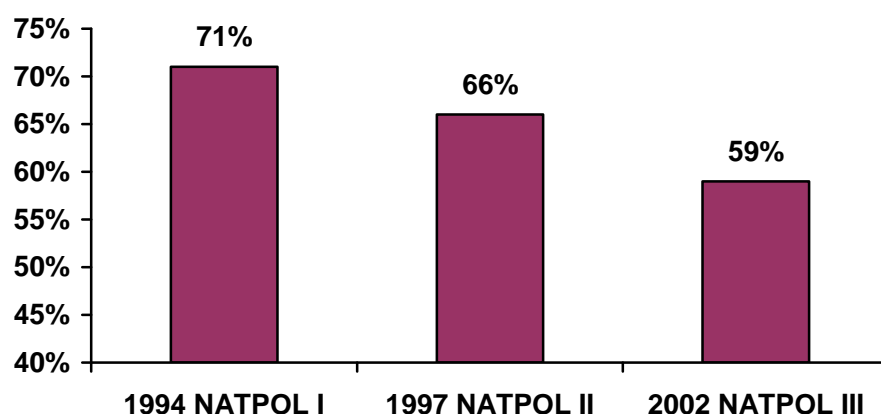


Wykazano znaczne zróżnicowanie regionalne, najwyższe odsetki nadciśnienia (49-50%) wśród mężczyzn i (37-38%) wśród kobiet obserwowano w województwie śląskim i wielkopolskim, a najniższe (24-30%) wśród mężczyzn i 24% wśród kobiet w województwie łódzkim i lubelskim. Podobne zróżnicowanie obserwowano w przypadku leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, tylko 10% mężczyzn i 16% kobiet było skutecznie leczonych. Najlepszą sytuację stwierdzono w województwie małopolskim (skutecznie leczonych było 14% mężczyzn i 29% kobiet), a najgorszą w województwie wielkopolskim i dolnośląskim,

gdzie skutecznie leczonych było tylko 5% chorych. Wśród kobiet najniższe odsetki chorych na nadciśnienie tętnicze obserwowano w województwie lubelskim i opolskim.

Podstawowe znaczenie dla oceny rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce miały programy NATPOL. Ostatni z tych programów NATPOL III PLUS wykazał, że na nadciśnienie tętnicze choruje około 8,8 mln dorosłych Polaków i tylko 1,1 mln spośród nich jest skutecznie leczonych. W badaniu tym dowiedziono też, że aż 8,5 mln Polaków ma ciśnienie wysokie prawidłowe i w związku z zagrożeniem rozwojem nadciśnienia tętniczego powinno się stosować aktywną profilaktykę. Ponadto seria programów NATPOL wykazała istotnie i szybko zmniejszającą się w latach 1994-2002 znajomość własnego ciśnienia wśród dorosłych Polaków (rycina 10).

Rycina 10. Zmiany znajomości własnego ciśnienia tętniczego w Polsce [277].



Jak wynika z przedstawionych danych w kolejnych badaniach znajomość własnego ciśnienia spadła z 71% w 1994 r. do 66% w 1997 r. aż do 59% w 2002 roku. Istotnie większy spadek znajomości własnego ciśnienia obserwowano wśród osób gorzej wykształconych oraz mieszkańców małych miejscowości o niskim statusie ekonomicznym i społecznym. Sytuacja ta wymaga wdrożenia pilnych i skutecznych działań prewencyjnych w skali całego kraju, szczególnie w małych miastach i na wsi. Poprawa sytuacji zależy będzie od lepszej ochrony zdrowia, wprowadzenia zintegrowanych, systematycznych działań prewencyjnych, zdecydowanej poprawy wiedzy w społeczeństwie o przyczynach i skutkach nadciśnienia tętniczego, jak również intensywnej współpracy lekarzy i samorządów. W tym celu w ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo – Naczyniowego na

lata 2003–2005 (POLKARD) jako jedno z głównych zadań w zakresie profilaktyki wyznaczono poprawę sytuacji w środowiskach najbardziej zagrożonych [236,237].

Ogromną szansą są skuteczne działania w dziedzinie prewencji nadciśnienia tętniczego i chorób serca są regulacje prawne zgodne z wymogami Unii Europejskiej. Przykładem integracji działań w Europie są wspólne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego i podjęte działania tych organizacji w Parlamencie Unii Europejskiej. Badania epidemiologiczne i programy prewencyjne wspierać powinna nowoczesna i skuteczna polityka marketingowa. Jej zadaniem winno być dotarcie do środowisk opiniotwórczych i decyzyjnych w Polsce z rzetelną wiedzą i aktualną informacją o zagrożeniach związanych z nadciśnieniem tętniczym i sposobem jego zapobiegania.

3. Definicja, klasyfikacja i kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego.

3.1. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1972 roku nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie skurczowe 140 mmHg lub wyższe i (lub) ciśnienie rozkurczowe 90 mmHg lub wyższe, stwierdzone podczas dwóch następujących po sobie wizyt, u osoby dorosłej nie przyjmującej leków hipotensyjnych [43,93,144,164].

W maju i czerwcu 2003 roku opublikowano dwa bardzo istotne dokumenty dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym: VII Raport Narodowego Połączonego Komitetu (VII Raport Joint National Committee - JNC) [82,112] oraz zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (European Society of Hypertension – ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) [1,93,146]. Przesłanką do opracowania tych dokumentów, były wyniki kilku ważnych wieloośrodkowych badań, które zakończono w ciągu minionych lat od czasu ukazania się poprzednich zaleceń. Twórcy obydwu dokumentów są zgodni, że za optymalne ciśnienie krwi należy uznać wartość ciśnienia tętniczego poniżej 120/80 mmHg. Stanowisko to jest zgodne z poprzednimi zaleceniami opublikowanymi w latach 90-tych XX wieku [93,114].

Wytyczne ESH–ESC podtrzymują, z niewielkimi zmianami klasyfikację poprzednich lat, podczas gdy JNC VII nadciśnienie tętnicze dzieli na dwa stopnie: I stopień charakteryzuje się ciśnieniem skurczowym od 140 do 159 mmHg a rozkurczowym od 90 do 99 mmHg, natomiast II stopień od 160 do 179 mmHg skurczowym i od 100 do 109 mmHg ciśnieniem rozkurczowym. Ponadto VII Raport Joint National Committee proponuje uznanie wartości 120-139/80-89 mmHg za stan przednadciśnieniowy [82].

Podział nadciśnienia tętniczego według zaleceń WHO/ISC (1999), ESH-ESC i JNC VII przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według zaleceń WHO/ISH (1999), ESH-ESC(2003) i JNC VII (2003) [93,134].

Ciśnienie skurczowe (mmHg)	Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	WHO / ISH (1999)	ESH – ESC (2003)	JNC VII (2003)
< 120	< 80	Optymalne	Optymalne	Optymalne
120 - 129	80 - 84	Prawidłowe	Prawidłowe	Stan przednadciśnieniowy
130 - 139	85 - 89	Wysokie prawidłowe	Wysokie prawidłowe	
140 - 159	90 - 99	Stopień 1 - łagodne	Stopień 1 - łagodne	Stopień 1
140 - 149	90 - 94	Podgrupa graniczna		
160 - 179	100 - 109	Stopień 2 - umiarkowane	Stopień 2 - umiarkowane	Stopień 2
≥ 180	≥110	Stopień 3 - ciężkie	Stopień 3 - ciężkie	
≥140	< 90	Izolowane skurczowe	Izolowane skurczowe	
140 - 149	< 90	Podgrupa graniczna		

Biorąc jednak pod uwagę brak danych oceniających wyniki interwencji kardiologicznej w grupie osób z nadciśnieniem w przedziale 120-139/80-89 mmHg, a jednocześnie uznając wyniki badań epidemiologicznych wskazujących na liniowy wzrost ryzyka wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) i Kolegium Lekarzy Rodzinnych stosuje klasyfikację zaproponowaną przez ESH-ESC, czyli za optymalne uznaje ciśnienie poniżej 120/80 mmHg, a za wysokie prawidłowe zakres 130-139/85-89 mmHg [271]. Klasyfikację ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia wg PTNT przedstawia tabela 4.

Warto podkreślić, że autorzy zaleceń europejskich zrezygnowali z określenia „nadciśnienie graniczne”, a w klasyfikacji JNC brak jest izolowanego nadciśnienia skurczowego [82,93].

Tabela 4. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego wg PTNT [270].

Kategoria ciśnienia	Ciśnienie skurczowe (mmHg)	Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)
Ciśnienie optymalne	< 120	< 80
Ciśnienie prawidłowe	120 – 129	80 – 84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130 – 139	85 – 89
Nadciśnienie 1 stopnia (łagodne)	140 – 159	90 – 99
Nadciśnienie 2 stopnia (umiarkowane)	160 – 179	100 – 109
Nadciśnienie 3 stopnia (ciężkie)	≥ 180	≥ 110
Nadciśnienie izolowane skurczowe	≥ 140	≥ 90

Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na fakt, że nadciśnienie to nie tylko liczby wyznaczające wartości graniczne pomiędzy ciśnieniem prawidłowym a patologicznym. W maju 2005 roku, na Kongresie w San Francisco, prezes Amerykańskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ASH, American Society of Hypertension) D.Giles przedstawił nową definicję określającą nadciśnienie tętnicze jako zespół objawów sercowo – naczyniowych, będących następstwem złożonych i wzajemnie na siebie oddziałujących czynników. Autor wystąpienia podkreślił, że markery choroby nadciśnieniowej w układzie krążenia, będące następstwem powtarzających się epizodów wzrostu ciśnienia krwi, mogą pojawiać się wcześniej niż rozwinie się utrwalone nadciśnienie tętnicze. Zaakcentował też konieczność kompleksowej oceny układu krążenia i włączenia do rozpoznania nadciśnienia także innych czynników ryzyka oraz obecność zmian narządowych występujących w następstwie podwyższonego ciśnienia krwi [78].

Takie podejście do problemu nadciśnienia zbliża stanowisko amerykańskich hipertensjologów do wytycznych europejskich z 2003 i 2007 roku. Wytyczne PTNT wskazują na konieczność określenia epizodu sercowo–naczyniowego, powikłań narządowych i chorób współistniejących wpływających na stratyfikację ryzyka chorób sercowo – naczyniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze [271].

3.2. Kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego.

W rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego decydujące znaczenie ma badanie przedmiotowe, którego podstawową składową jest standaryzowany pomiar ciśnienia krwi [1,72,136,191].

Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC badanie powinno odbywać się według następujących zasad [133,271] :

- a. pomiaru ciśnienia tętniczego powinno dokonywać się w cichym pomieszczeniu, po kilku minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej; pacjent w czasie pomiaru powinien znajdować się w pozycji leżącej lub siedzącej, w szczególnych przypadkach, np. u osób starszych lub chorych na cukrzycę, wskazany jest pomiar w pozycji stojącej;
- b. powinno się powtórzyć pomiar ciśnienia tętniczego w odstępach 1-2 minut, a jego wynik należy podać w postaci średniej arytmetycznej;
- c. do pomiaru ciśnienia należy użyć sfigmomanometr rtęciowy lub inny typ, przy czym musi on być okresowo kontrolowany, a jego dokładność udokumentowana;
- d. mankiet z poduszką gumową powinien być o szerokości 12-13 cm i długości 35 cm, u osób otyłych lub u dzieci powinno się stosować mankiety o odpowiednio dobranych wymiarach;
- e. ramię, na którym dokonuje się pomiaru ciśnienia powinno znajdować się na wysokości serca bez względu na pozycję ciała;
- f. podczas pierwszej wizyty, pomiaru ciśnienia dokonuje się na obu ramionach, przy następnych wizytach na kończynie, na której stwierdzono wyższe ciśnienie.

Metodą przydatną w wykrywaniu nadciśnienia może być także 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tzw. „holter ciśnieniowy” zalecany do oceny nocnych spadków ciśnienia i wzrostu ciśnienia w ciągu dnia. Wartości referencyjne dla tego badania wynoszą średnio: 125/80 mmHg w ciągu całej doby, 135/85 mmHg w czasie czuwania i 120/75 mmHg w czasie snu [93,134].

W rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego oprócz pomiaru ciśnienia krwi należy u pacjenta przeprowadzić dalsze badania przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem [271] :

- pomiaru wzrostu i masy ciała oraz obwodu pasa;
- oceny stanu tętnic szyjnych (obecność szmeru naczyniowego);
- oceny stanu wypełnienia żył;
- oceny charakteru i lokalizacji uderzenia koniuszkowego, rytmu serca, szmerów oraz obecność III i IV tonu;

- oceny gruczołu tarczowego ;
- obecności trzeszczeń w płucach, rzężeń oraz objawów bronchospastycznych;
- obecności szmerów naczyniowych w jamie brzusznej, nieprawidłowych tętnień aorty;
- oceny nerek;
- oceny stanu neurologicznego.

U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym należy wykonać badania laboratoryjne [1,72,114,134,136]. Oprócz badań specjalistycznych, takich jak: stężenie aldosteronu, angiotensyny II, stężenia amin katecholowych, aktywności reniny w osoczu (ARO), przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANF), stosowanych w diagnostyce biochemicznej nadciśnienia tętniczego, należy wykonać inne mniej specyficzne badania, które ważne są we wstępnej diagnostyce nadciśnienia tętniczego, do wyjaśnienia ewentualnych przyczyn i w ocenie jego powikłań.

Zakres rutynowych badań laboratoryjnych obejmuje:

- morfologię krwi
- hematokryt
- stężenie hemoglobiny
- stężenie jonów sodu i potasu
- stężenie wapnia
- stężenie glukozy
- stężenie kreatyniny
- stężenie kwasu moczowego
- stężenie cholesterolu całkowitego, HDL – cholesterolu, LDL – cholesterolu, stężenie triglicerydów
- badanie ogólne moczu.

Wytyczne ESH/ESC kładą duży nacisk na wykorzystanie zwłaszcza wśród młodych pacjentów z zespołami metabolicznymi szerokiego panelu badań dodatkowych, akcentując przydatność oznaczenia białka C-reaktywnego, mikroalbuminurii i testu tolerancji glukozy. Dodatkową wskazówką mogącą wyjaśnić etiologię nadciśnienia tętniczego są badania genetyczne. Towarzystwa europejskie wymieniają mutacje genów dla enzymu konwertującego angiotensynę, receptora angiotensynowego, angiotensyny i α -adducyny. W raporcie JNC VII akceptuje się badanie gruczołu tarczowego z uwzględnieniem oznaczania TSH, fT₃, fT₄, jako cennej wskazówki o endokrynopatii powodującej wystąpienie nadciśnienia tętniczego.

W listopadzie 2009 roku ukazały się uzupełnienia dotyczące konieczności wykonywania badań. Zgodnie z tymi zaleceniami należy poszukiwać subklinicznych uszkodzeń

narządowych, np. elektro lub echokardiograficzne cechy przerostu lewej komory serca, blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych lub pogrubiałe ich ściany, spadek oszacowanego przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz mikroalbuminuria lub białkomocz w stopniu znaczącym, zwiększają ryzyko uszkodzeń narządowych. Choć mogą być przydatne klinicznie: rezonans magnetyczny i zmiany strukturalne w małych tętnicach podskórnych, ze względu na wysoki koszt badania nie mogą być badaniami rutynowymi. [44]

Do innych badań zalecanych przez ESC/ESH należy: badanie dna oka, RTG klatki piersiowej, echokardiogram, USG nerek, tętnic szyjnych i udowych.

4. Podział kliniczny nadciśnienia tętniczego.

Ze względu na przyczynę rozwoju nadciśnienia tętniczego wyróżnia się nadciśnienie pierwotne i wtórne.

Nadciśnienie pierwotne, inaczej samoistne, stanowi około 95% przypadków, a jego bezpośrednia etiologia nie została w pełni wyjaśniona. U pacjentów tych nadciśnienie pojawia się jako obraz pierwotny, nie związany z żadną chorobą, a jego rozpoznanie dokonuje się przez wyeliminowanie przyczyn prowadzących do nadciśnienia wtórnego. Przyjmuje się, że na jego powstanie składa się obciążenie dziedziczne, czynniki hormonalne, niekorzystny wpływ środowiska i dieta oraz substancje wytwarzane i wydzielane przez śródbłonek naczyń. Patogenezę uwzględniającą poznane i opisane czynniki ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego przedstawię w dalszej części pracy.

Pierwotne nadciśnienie tętnicze pomimo wczesnego rozwoju ujawnia się dopiero między 30 a 50 rokiem życia [72,116]. Natomiast nadciśnienie wtórne, inaczej objawowe, którego bezpośrednia przyczyna jest znana, dotyczy około 5% wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze, a w 10% przypadków towarzyszy jako jeden z objawów choroby o określonej etiologii.

Pomimo, że nadciśnienie wtórne występuje o wiele rzadziej niż pierwotne, jego przebieg jest bardziej niekorzystny. Występuje u osób przed 30 lub po 50 roku życia [226]. Charakteryzuje się przede wszystkim znacznym wzrostem ciśnienia tętniczego, nagłym wystąpieniem i zaostrzeniem choroby, a także słabą reakcją na farmakoterapie [148,268]. Prawidłowe rozpoznanie i wdrożenie leczenia pozwala uzyskać całkowite wyleczenie [71].

Etiologiczną klasyfikację nadciśnienia tętniczego wtórnego przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Etiopatologiczna klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wtórnego [49].

<p>Nadciśnienie tętnicze wtórne w chorobach nerek</p>	<ul style="list-style-type: none"> • mięszkowe zapalenie nerek: - ostre kłębuszkowe zapalenie - przewlekłe kłębuszkowe zapalenie - przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie - nefropatia zaporowa - wielotorbielowatość nerek - nefropatia w kolagenozach - nefropatia cukrzycowa - nefropatia po RTG - nefropatia polekowa - wodonercze - wrodzona hipoplazja nerek - uraz • nadciśnienie naczyniowo-nerkowe • guzy wydzielające reninę • pierwotna retencja sodu (zespół Liddle'a, zespół Gordona)
<p>Nadciśnienie tętnicze wtórne w chorobach gruczołów dokrewnych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadnerczowe: - nadczynność kory: zespół Cushinga, pierwotny hiperaldosteronizm, wrodzona hiperplazja nadnerczy, spożycie korzenia lukrecji - rdzeń: pheochromatoma, pozanerwowe chromatofinowe guzy, karcinoidy • nadczynność tarczycy • niedoczynność tarczycy • nadczynność przytarczyc • akromegalia
<p>Zwężenie cieśni aorty</p>	
<p>Nadciśnienie tętnicze wtórne w chorobach układu nerwowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost ciśnienia śródczaszkowego - guzy mózgu - zapalenie mózgu - kwasica oddechowa • bezdech nocny • kwadriplegia • ostre porfirie • rodzinna dysautonomia • zatrucie ołowiem, fosforem • zespół Guillaína – Barre'a
<p>Nadciśnienie tętnicze wywołane przez substancje egzogenne lub leki</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hormonalne środki antykoncepcyjne • kortykosteroidy • sympatykomimetyki • kokaina • tyramina i inhibitory MAO • niesteroidowe leki przeciwzapalne • cyklosporyna • erytropoetyna
<p>Zabiegi chirurgiczne i okołooperacyjne nadciśnienie</p>	

Należy wspomnieć również o nadciśnieniu opornym oraz złośliwym. Pierwsze z nich występuje, gdy pomimo przyjmowania odpowiednich leków (minimum 3 hipotensyjnych i 1 diuretyku) nie udaje się uzyskać wartości docelowych ciśnienia < 140/90 mmHg [121]. Do najcięższych postaci nadciśnienia tętniczego należy nadciśnienie złośliwe. Charakteryzuje się wysokimi wartościami ciśnienia rozkurczowego, wzmożonym rozwojem powikłań narządowych (zwłaszcza niewydolności serca i nerek, zmianami na dnie oka). Może występować w nadciśnieniu pierwotnym (0,1-1,0%), jednak przyjmuje się, że większą rolę odgrywa w postaci objawowej [115].

5. Wybrane zagadnienia z patogenezy nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dokonał się istotny postęp w badaniach nad patogenezą nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Został on uwarunkowany bardziej szczegółowym poznaniem mechanizmów regulujących ciśnienie krwi, a także pogłębieniem wiedzy o procesach leżących u podłoża zmian strukturalnych i funkcjonalnych w układzie sercowo – naczyniowym w przebiegu nadciśnienia. Obecnie akceptowany jest pogląd, że patogeneza nadciśnienia tętniczego pierwotnego ma charakter złożony, a w jej rozwoju uczestniczy wiele ściśle ze sobą powiązanych układów i mechanizmów [45,120,128,272]. Wzajemne powiązania pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi oraz oddziaływanie układu nerwowego i hormonalnego sprawiają, że zaburzenia jednego ogniwa w regulacji ciśnienia krwi wywołuje zmiany wtórne mające charakter wyrównawczy. Utrudnia to, a nawet często uniemożliwia określenie charakteru czynnika inicjującego powstałe zaburzenia [73,118].

Czynniki patogenetyczne pierwotnego nadciśnienia tętniczego można podzielić na cztery grupy [80,118] :

a/ czynniki genetyczne;

b/ czynniki środowiskowe, do których należą w szczególności:

- nadmierna masa ciała
- nadmierne spożycie soli kuchennej
- niedobór potasu
- używki (papierosy, kawa, alkohol)
- dieta bogatotłuszczowa
- mała aktywność fizyczna
- powtarzające się silne bodźce stresowe;

c/ układy regulacyjne;

d/ nowe czynniki ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego

- hiperhomocysteinemia
- dysfunkcja śródbłonna naczyniowego.
- białko C-reaktywne.

5.1. Czynniki genetyczne.

W naukowych badaniach patogenezy nadciśnienia tętniczego bardzo wcześnie zainteresowano się rolą czynników wrodzonych. Już na dwadzieścia lat przed wynalezieniem przez Scipione Riva – Rocci sfigmomanometru służącego do pomiaru ciśnienia, Dieulafoy podkreślał znaczenie dziedziczności w powstawaniu krwotoków mózgowych [39].

W 1923 roku Rosenbloom, a w 1934 Avman zwrócili uwagę na zjawisko częstego występowania przypadków nadciśnienia tętniczego w niektórych rodzinach. Te właśnie epidemiologiczne i biometryczne badania rodzin przyniosły pierwsze istotne informacje na temat roli czynników genetycznych w patogenezie nadciśnienia. Z dotychczasowych badań epidemiologicznych wynika, że im bliższy jest stopień genetycznego pokrewieństwa, tym bardziej zbliżone są wartości ciśnienia tętniczego. Współczynnik korelacji ciśnienia tętniczego między bliźniakami jednojajowymi wynosi 0,75, natomiast wartość tego współczynnika dla rodzeństwa niebliźniaczego jest trzykrotnie niższa [241]. Z kolei korelacja wartości ciśnienia pomiędzy rodzeństwem jest istotnie wyższa niż pomiędzy rodzicami a ich potomstwem. Zgodność wartości ciśnienia między rodzeństwem nie wynika jedynie z uwarunkowań genetycznych, ale zależy także od wpływu wspólnych dla każdego pokolenia wzorców zachowań i stylu życia. Siła oddziaływania wspólnego środowiska ma olbrzymie znaczenie i jest tym większa, im wcześniejszych okresów życia dotyczy. U osób dorosłych wpływ środowiska jest mniej wyraźny [141,195].

W ostatniej dekadzie XX wieku wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostycznych z dziedziny biologii molekularnej zapoczątkowało szybki rozwój badań nad podłożem genetycznym nadciśnienia tętniczego.

W świetle obecnych wyników badań należy przyjąć, że w około 30% przypadków wielkość ciśnienia krwi zależy od ekspresji wielu genów. Przy czym geny te nie oddziałują bezpośrednio na cechę fenotypową, jaką jest ciśnienie krwi, lecz za pośrednictwem mechanizmów przekąźnikowych, jakimi są enzymy, receptory oraz mechanizmy tkankowe. Ekspresja ta jest modyfikowana zarówno przez różne geny, jak i czynniki środowiskowe [37,38,39,80].

Geny pojedyncze warunkują tylko kilka procent rzadkich form nadciśnienia tętniczego. Jednogenowe formy nadciśnienia tętniczego przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Jednogenowe formy nadciśnienia tętniczego [38].

Choroba	Gen lub locus	Dziedziczenie
Niedobór 11 β – hydroksylazy steroidowej	CYP1 β 1	autosomalne recesywne
Niedobór 17 α – hydroksylazy steroidowej	CYP 17	autosomalne recesywne
Zespół Liddle'a	Podjednostka β lub γ ENaC	autosomalne dominujące
Pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów (AME)	11 β – HSD11 β 2	autosomalne recesywne
Mutacja S 810L genu receptora mineralokortykosteroidów	MR	autosomalne dominujące
Rodzinny hiperaldosteronizm typu I (FH-1, GRA)	gen chimeryczny CYP 11 β 1 / β 2	autosomalne dominujące
Rodzinny hiperaldosteronizm typu II (FH II)	7 p 22	autosomalne dominujące ?
Zespół Gordona (PHA II)	1q31 – q42 WNK I (12p13.3) WNAK IV (17p-11q21)	autosomalne dominujące
Nadciśnienie z brachydaktylią	12p	autosomalne dominujące

Badania nad genetycznym podłożem pierwotnego nadciśnienia tętniczego skupiają się także na poszukiwaniu polimorfizmu genetycznego wśród genów „kandydatów”. Do genów „kandydatów”, których zmienność może przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, zaliczono przede wszystkim geny kodujące białka, które biorą udział w regulacji ciśnienia tętniczego.

Spośród genów „kandydatów” nadciśnienia tętniczego, największe zainteresowanie budzą geny kodujące poszczególne enzymy układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAA) [212]. Przegląd najważniejszych genów kandydatów samoistnego nadciśnienia tętniczego przedstawia tabela 7.

Tabela 7. Przegląd genów kandydatów samoistnego nadciśnienia tętniczego [38].

Gen	Polimorfizm	Znaczenie czynnościowe
Angiotensynogen (ATG)	M ₂₃₅ T=G(6)A	Wyższe stężenie angiotensynogenu
Konwertaza angiotensyny (ACE)	I / D	Wyższa aktywność konwertazy
Receptor angiotensyny typ I (AT1R)	A1166C	Zmiana wrażliwości na angiotensynę II?
Syntaza aldosteronu (CYP11β2)	T(334)C	Zmiany aktywności syntazy aldosteronu?
Podjednostka β3 białka G (GNβ3)	C825T	Podwyższona aktywność NHE
Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP)	G1837A G664A T2238C	? ? Wyższe stężenie ANP
Śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (eNOS)	G894T (Glu298Asp)	Obniżona synteza NO
Receptor β ₂ -adrenergiczny (β ₂ -ADR)	G46A (Arg16Gly) i G79C (Glu27Gln)	Zmniejszona wazodylatacja
Receptor β ₁ -adrenergiczny (β ₁ -ADR)	G1165C (Gly389Arg)	Nasilona aktywacja cykazy adenylanowej in vitro
Kalikeina nerkowa (hKLLK 1)	Promotor (allel 1)	Obniżona aktywność enzymu
Alfa adducyna (α-ADD)	G614T (Gly460Trp)	Wzrost aktywności Na ⁺ K ⁺ - ATP-azy
Podjednostka β-nabłonkowego kanału sodowego (βENaC)	T594M	Wzrost aktywności ENaC?
Dehydrogenaza 11β-hydroksysteroidowa, typ2 (11β-HSD2)	G564A	Zmniejszona aktywność 11β-HSD2 ?

Jeunemaitre i wsp. wykazali, że podstawienie metioniny w pozycji 235 łańcucha polipeptydowego angiotensynogenu (ATG) przez treoninę (Met 235Thr) nie tylko stanowi genetyczną predyspozycję do nadciśnienia, ale także wiąże się z wyższym stężeniem ATG w osoczu [122]. Polimorfizm M235T nie determinuje bezpośrednio stężenia ATG w osoczu, ale pozostaje w bardzo ścisłym sprzężeniu z innym polimorfizmem tego genu, położonym w promotorze sześć nukleotydów od miejsca inicjacji transkrypcji i polega na zastąpieniu w allelach T235 guaniny przez adeninę. Jest to tzw. polimorfizm G(6)A. Obecność adeniny w pozycji 6 ułatwia przyłączenie odpowiednich czynników transkrypcyjnych, co prowadzi do nasilenia transkrypcji genu ATG, a w konsekwencji do wzrostu poziomu tego białka w osoczu [107].

Sugerowano również, że dużą rolę w predyspozycji do nadciśnienia odgrywa polimorfizm insercyjno/delecyjny (I/D) genu kodującego konwertazę angiotensyny (odpowiednio: obecność lub brak 287 par zasad w 16 intronie genu ACE) [99].

Niektórzy autorzy sugerują, że polimorfizm I/D genu ACE ma duże znaczenie funkcjonalne, gdyż w regionie delecji zlokalizowany jest 13-nukleotydowy motyw „wyciszacza” (silencer) ekspresji genu tj. miejsce wiążące białko regulatorowe hamujące ekspresję genu. Brak tego motywu u osób z allelem D może prowadzić do aktywniejszej ekspresji genu ACE, a w konsekwencji do wyższej aktywności konwertazy w surowicy i w tkankach [39]. W części opublikowanych prac nie znaleziono żadnego związku pomiędzy polimorfizmem ACE i nadciśnieniem tętniczym, w innych wykryto znamienne korelację pomiędzy nadciśnieniem i obecnością allelu insercyjnego [99,111].

Duże zainteresowanie wzbudził także wykryty i opisany przez White'a i wsp. polimorfizm T(344)C regionu wiązania czynnika transkrypcyjnego ST-1 w promotorze genu syntazy aldosteronu (CYP11 β 2). Zwiększone wiązanie ST-1 przez allel C(344) może powodować różnicę w ekspresji genu, a przez to wpływać na aktywność enzymu zmieniając w ten sposób wydajność syntezy aldosteronu [30,39,260]. Próby odpowiedzi na pytanie, czy allel C(344) CYP11 β 2 jest genetycznym markerem nadciśnienia, a szczególnie jego formy sodowowrażliwej, nie przyniosły jednoznacznych wyników [26,175].

Przedsiomkowy czynnik natriuretyczny (ANP) bierze udział w regulacji równowagi wodno – elektrolitowej i ciśnienia tętniczego. Niedawno przedstawiono przekonujące dowody bezpośredniego udziału ANP w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego [124]. Ważne obserwacje dotyczące roli genu ANP w patogenezie nadciśnienia przyniosły badania Rutledge'a i wsp. przeprowadzone u Afroamerykanów, grupy etnicznej o wysokiej częstości nadciśnienia sodowowrażliwego [214]. Autorzy ci badając polimorfizm C1837A w drugim intronie genu ANP wykazali, że u chorych na nadciśnienie allel A1837 występował ponad 6 razy częściej niż u osób bez nadciśnienia. Polimorfizm G1837A pozostaje w ścisłej nierównowadze sprzężenia z mutacją G664A, odpowiedzialną za podstawienie waliny przez metioninę w pozycji 7 łańcucha polipeptydowego prekursora ANP.

W 1998 roku badacze japońscy wykryli w genie kodującym syntazę tlenu azotu (eNOS) transwersję G894T, której następstwem jest zastąpienie kwasu glutaminowego kwasem asparaginowym w pozycji 298 łańcucha polipeptydowego (Glu298Asp). Wyniki tych prac sugerowały, że w populacji Japonii wariant Asp298 nie tylko usposabia do skurczu tętnic wieńcowych, zawału mięśnia sercowego, ale także do nadciśnienia tętniczego [155].

Prowadzone w Europie obserwacje kliniczne Locolley'a i wsp. przyniosły przeciwne wyniki, wiążąc nadciśnienie tętnicze raczej z obecnością wariantu Glu298 [155].

Znaczenie polimorfizmu G894T eNOS w patogenezie nadciśnienia tętniczego populacji Japonii podważyły badania Kato i współpracowników [135]. Dla pozostałych polimorfizmów genów zestawionych w tabeli 7, wyniki przynajmniej części badań, wskazują na ich powiązanie z podatnością do rozwoju samoistnego nadciśnienia tętniczego. W realizację tych badań włożono wiele wysiłku i poniesiono olbrzymie nakłady finansowe. Mimo to, dotychczasowe wyniki badań są skromne. Z wyjątkiem angiotensynogenu w jednoznaczny sposób nie określono roli pojedynczych genów i ich poszczególnych wariantów w determinowaniu wysokości ciśnienia tętniczego i w patogenezie nadciśnienia samoistnego. Przyczyn tego zjawiska należy upatrywać po części w trudnościach precyzyjnego zdefiniowania przedmiotu badań, a po części w niedoskonałości dotychczas stosowanej strategii badawczej.

Aktualnie, duże nadzieje na wyjaśnienie roli czynników genetycznych w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego wiąże się ze strategią tzw. klonowania pozycyjnego (positional cloning). W odróżnieniu od dotychczasowej metody, gdzie wyboru genów kandydatów dokonuje się głównie na podstawie przesłanek patofizjologicznych w klonowaniu pozycyjnym nie stosuje się takiej wstępnej selekcji, ale przy zastosowaniu kilkietapowej analizy sprzężeń (linkage analysis) poprzez skanowanie całego genomu (genome - wide scanning), identyfikuje się regiony zawierające loci potencjalnych genów kandydatów. Metoda ta odgrywa kluczową rolę w identyfikacji genów, których mutacje stanowią przyczynę tzw. chorób jednogenowych (np. monogenowe formy nadciśnienia tętniczego). Jednakże dla choroby o złożonej wieloczynnikowej i wielogenowej etiologii, jaką jest samoistne nadciśnienie tętnicze, szansa identyfikacji obrazów gdzie zlokalizowane są geny, których produkty wywierają niewielki wpływ na wysokość ciśnienia jest mała.

Należy przypuszczać, że dzięki postępowi metodycznemu i technologicznemu w analizie DNA w ciągu kilku lat dokona się weryfikacja rzeczywistej patofizjologicznej roli produktów poszczególnych wariantów genów kandydatów.

Z drugiej strony warto podkreślić, że najważniejszym celem oceny polimorfizmu DNA nie jest odpowiedź na pytanie, czy korelacja pomiędzy szczególnym układem alleli, a ryzykiem choroby jest statystycznie znamienne, ale to, jakie jest praktyczne znaczenie tej korelacji. Bowiem jak już wspomniano, dopiero łączna obecność i działanie kilku określonych alleli genów „nadciśnienia” w niekorzystnych warunkach środowiskowych prowadzić może do wyższych wartości ciśnienia.

5.2. Czynniki populacyjne i środowiskowe.

Czynniki środowiskowe i styl życia, odgrywają istotną rolę w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego [102]. Istnieją jednak bardzo duże trudności w izolowaniu, szczególnie w badaniach populacyjnych, jednego czynnika, który miałby decydujące znaczenie w rozwoju nadciśnienia tętniczego. W oparciu o liczne badania naukowe przyjmuje się, że stanowią one zbiór czynników ryzyka wystąpienia podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Modyfikując te czynniki możemy wpływać na częstość występowania i przebieg choroby nadciśnieniowej, co ma zasadnicze znaczenie w profilaktyce omawianego schorzenia. Działania takie są niezbędne, gdyż nadciśnienie jest chorobą wymagającą w chwili rozpoznania wprowadzenia leczenia trwającego całe życie pacjenta, co pociąga za sobą znaczne koszty bezpośrednie, jak i wysokie koszty leczenia powikłań.

Choć w wielu przypadkach sama zmiana stylu życia nie wystarczy, by właściwie leczyć chorobę, ale jest niezbędna, gdyż często pozwala zmniejszyć liczbę i dawki leków hipotensyjnych koniecznych do osiągnięcia celu.

Wyniki badań epidemiologicznych pozwoliły na identyfikację wielu czynników, które wiążą się z występowaniem nadciśnienia tętniczego w populacji. Czynniki te można podzielić na te, które nie poddają się modyfikacji: wiek, płeć, czynniki etniczne i omówione już czynniki genetyczne oraz czynniki poddające się modyfikacji: nadmierna masa ciała, wysokie spożycie soli kuchennej, niedobór potasu, wapnia, niedobór witamin w diecie, cukrzyca, dyslipidemia, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, nadmierne spożycie kawy i alkoholu oraz powtarzające się silne bodźce stresowe [21,41,43,80,105,126,227].

5.2.1. Czynniki ryzyka rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego nie poddające się modyfikacji.

Czynniki etniczne

Badania epidemiologiczne prowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych wykazały różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach etnicznych. Nadciśnienie tętnicze występuje najczęściej u Afroamerykanów, a najrzadziej wśród Amerykanów pochodzenia azjatyckiego [33]. Przyczyn większej podatności Afroamerykanów na rozwój nadciśnienia upatruje się głównie w genetycznie uwarunkowanych tendencjach do nadmiernej reaktywności naczyń i zmniejszenia ich rozkurczu, zwiększonej sztywności naczyń, a także większej sódowrażliwości [103,229].

Niska waga urodzeniowa i oligonefronia

W 1998 roku pojawiły się sugestie, że przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego może być zmniejszona liczba nefronów w nerkach. Następstwem redukcji liczby nefronów jest kompensacyjna hipertrofia pozostałych nefronów, która powoduje zaburzenia wydalania jonów sodu, wzrost ciśnienia śródkłębkowego, a w następstwie wzrost ciśnienia tętniczego. [38,120,272]

U osób z upośledzoną funkcją wydalania sodu rozwija się proces stwardnienia kłębuszków nerkowych i zmniejsza się powierzchnia filtracyjna nerek [17]. Przyczyną wrodzonej oligonefronii może być mała masa urodzeniowa spowodowana dystrofią wewnątrzmaciczną lub wcześniactwem. Znaczna część procesu nefrogenezy zachodzi bowiem w ostatnich 6-8 tygodniach życia płodowego i mimo właściwego odżywiania już po urodzeniu nie można zwiększyć liczby nefronów [17].

Zależność pomiędzy zmniejszoną liczbą nefronów a pierwotnym nadciśnieniem tętniczym potwierdziły badania populacyjne. Niektóre z nich wskazują, że niska waga urodzeniowa i oligonefronia wywołują nie tylko rozwój nadciśnienia tętniczego, ale także inne zaburzenia metaboliczne [69].

Wiek

Tendencję do wzrostu ciśnienia tętniczego z wiekiem obserwowano w trakcie wielu badań populacyjnych w krajach uprzemysłowionych. U osób starszych obserwuje się wyraźny wzrost ciśnienia skurczowego oraz tętna, podczas gdy ciśnienie rozkurczowe pozostaje na stałym poziomie lub obniża się [47,250].

Mimo, że wzrost ciśnienia tętniczego w podeszłym wieku jest rozpowszechniony u ludzi, jego występowanie traktuje się jako patologię, która nie leczona zwiększa ryzyko występowania chorób układu sercowo – naczyniowego [255]. Pojawienie się nadciśnienia tętniczego w starszym wieku tłumaczy między innymi teoria telomerowa. Jej twórcy zakładają, że podział komórek i związane z tym skracanie się telomerów i aneuploidia mogą prowadzić do nasilającego się wraz z wiekiem manifestowania odmian genów prowadzących do nadciśnienia [9]. U osób starszych zachodzą zmiany w obrębie dużych tętnic, gdzie w wyniku zwiększonej syntezy kolagenu i zmniejszona się liczby włókien sprężystych dochodzi do usztywnienia ścian, co odgrywa ważną rolę w rozwoju izolowanego nadciśnienia skurczowego [81].

Płeć

Przedstawione we wstępie wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że nadciśnienie tętnicze występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. Jednak jeżeli bada się zależność w poszczególnych grupach wiekowych, to zależność ta jest silnie zaznaczona w populacji młodej i w wieku średnim. U osób starszych zależność ta jest nawet odwrotna [249]. Powszechnie przyjmuje się, że kobiety przed menopauzą mają istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia chorób naczyniowych niż u mężczyzn ze względu na ochronne działanie estrogenów. Natomiast okres menopauzy wiąże się z niekorzystnymi zmianami w profilu lipidowym i w układzie krzepnięcia oraz z zaburzeniami funkcjonowania śródbłonna naczyń. W tym okresie życia mogą się też ujawniać genetyczne predyspozycje do rozwoju chorób układu krążenia u kobiet. [171]

5.2.2. Czynniki ryzyka rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego poddające się modyfikacji.

Czynniki związane z dietą

Składową stylu życia o niebagatelnym znaczeniu w profilaktyce i leczeniu nadciśnienia tętniczego jest właściwie dobrana dieta. O tym, że odpowiednio dobrany skład diety wpływa na redukcję ciśnienia tętniczego przekonują wyniki badań DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), w trakcie których, pacjentom z prawidłowym ciśnieniem krwi podawano odpowiednio skomponowaną dietę hipotensyjną, różniącą się znacznie od zwyczajowej (Tabela 8).

Tabela 8. Skład zwyczajowej i hipotensyjnej diety zastosowanej w badaniach DASH. (w nawiasach podano wielkość średniego rzeczywistego spożycia) [150].

Dieta / składniki odżywcze	Dieta zwyczajowa	Dieta hipotensyjna
% energii z tłuszczu	37 (35,7)	27 (25,6)
% energii z nasyconych kwasów tłuszczowych	16 (14,1)	7 (7,0)
% energii z węglowodanów	48 (50,5)	55 (56,5)
% energii z białka	15 (13,8)	18 (17,9)
Cholesterol mg/24h	300 (233)	150 (151)
Błonnik g/24h	9	31
Potas mg/24h	1700 (1752)	4700 (4415)
Magnez mg/24h	165 (176)	500 (480)
Wapń mg/24h	450 (443)	1240 (1265)
Sód mg/24h	3000 (3028)	3000 (2859)

Wyniki tych badań wykazały, że dieta hipotensyjna zawiera mniej tłuszczów, nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu. Dzielne spożycie cholesterolu pokarmowego nie powinno przekroczyć 300 mg/dobę. Energia pochodząca z tłuszczów nie powinna przekroczyć 30%, w tym udział nasyconych kwasów nie powinien być większy niż 7%. Preferowana jest dieta zawierająca wielonienasycone kwasy tłuszczowe, w tym omega-3 pochodzące z ryb morskich [150].

Istnieją dowody wskazujące, że podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, stwierdzone u osób otyłych, może wywierać bezpośredni wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego poprzez hamowanie śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [48].

Redukcja masy ciała i stosowanie odpowiedniej diety należą do podstawowych zaleceń w prewencji i leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Udokumentowano jednoznacznie, że zmniejszenie masy ciała powoduje obniżenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz zmniejsza ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze [230]. Skuteczność stosowania odpowiednio skomponowanej diety w celu obniżenia ciśnienia tętniczego wykazano między innymi we wspomnianym badaniu DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) [200].

Wysokokaloryczna dieta oraz mała aktywność fizyczna bardzo często prowadzą do otyłości, dyslipidemii, dyslipoproteinemii i zaburzeń tolerancji glukozy, którym towarzyszy nadciśnienie tętnicze [176]. Szacuje się, że otyłość występuje u około 40-70% chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Każde 5 kg nadwagi powoduje podwyższenie ciśnienia skurczowego o 4,5 mmHg [129].

Nadwaga, a szczególnie otyłość trzewna, uważana jest za jeden z głównych czynników przyczyniających się do rozwoju nadciśnienia tętniczego [45]. Wśród wielu czynników patogenetycznych związanych z otyłością wymienia się zaburzenia hemodynamiczne, w tym (wzrost oporu obwodowego i zwiększenie objętości minutowej serca), insulinooporność tkanek obwodowych, hiperleptynemię, hiperrezytynemię, hipoadiponektynemię, zwiększenie aktywności współczulnego układu nerwowego, zwiększoną sodowrażliwość oraz dysfunkcję śródbłonka prowadzącą do upośledzenia rozkurczu naczyń [94,177,196,197].

Nie tylko podwyższona kaloryczność posiłków wpływa na wzrost wartości ciśnienia krwi. Wykazano także zależność między ilością spożywanego sodu a częstością nadciśnienia tętniczego [43]. Badania te wykazały, że odpowiednio duża podaż soli kuchennej w diecie może wywołać wzrost ciśnienia tętniczego. Spożycie soli u ludzi w Polsce wynosi 18-21g na dobę, podczas gdy zapotrzebowanie fizjologiczne wynosi 5g. Oznacza to w praktyce, iż nie powinno się dosalać posiłków w trakcie ich przygotowania, gdyż 50-70% sodu zawartego w

diecie pochodzi z produktów spożywczych. W populacjach o niskim spożyciu sodu średnie ciśnienie tętnicze jest niskie, a nadciśnienie nie występuje. Najczęściej cytowanym przykładem takiej grupy etnicznej jest szczep Indian w Północnej Brazylii, u których spożycie sodu i wydalanie tego jonu z moczem wynosi około 1 mmol/dobę [192].

W badaniach INTERSALT obejmujących 52 ośrodki na całym świecie wykazano słabą, lecz statystycznie istotną zależność pomiędzy dobowym spożyciem sodu i wartościami ciśnienia tętniczego oraz bardziej znamiennej związek pomiędzy spożyciem soli i podwyższaniem się ciśnienia tętniczego z wiekiem [132].

Kaplan sformułował pogląd, że nadmierne spożycie sodu jest ściśle związane z patogenezą nadciśnienia tętniczego pierwotnego, jest jego warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym. Inna grupa badaczy nie zgadza się z tymi poglądami i dyskusja nad znaczeniem nadmiernego spożycia sodu jako istotnego czynnika w patogenezie nadciśnienia tętniczego jest kontynuowana [242].

Jedną z możliwych przyczyn tych kontrowersji jest zróżnicowana reakcja ciśnienia tętniczego na zwiększoną doustną lub pozajelitową podaż chlorku sodu. Wykazano, że około 26% osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym cechuje się wyraźnym podwyższeniem ciśnienia tętniczego po obciążeniu chlorkiem sodu, co jest określone mianem sodowrażliwości ciśnienia tętniczego, w odróżnieniu od pozostałych osób nazwanych sodoniewrażliwymi [258].

Ta zróżnicowana odpowiedź ciśnienia tętniczego na podaż sodu stanowi kolejny argument potwierdzający heterogenność pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Wiele argumentów przeważa za genetycznym uwarunkowaniem sodowrażliwości ciśnienia tętniczego u ludzi, co zostało podkreślone w rozdziale „czynniki genetyczne”.

Inne wyniki uzyskano kiedy badano wpływ potasu na wielkość ciśnienia tętniczego [96,150]. Zbyt małe spożycie potasu w diecie może powodować wzrost ciśnienia tętniczego. Z kolei dieta wysokopotasowa chroni przed rozwojem nadciśnienia tętniczego, a u chorych na nadciśnienie ułatwia kontrolowanie. Zawartość potasu w diecie powinna wynosić około 50-90 mmol/dobę. Z innych badań wynika, że zawartość wapnia i magnezu w dziennych racjach pokarmowych ułatwia utrzymywanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego [96]. Natomiast nie ma uzasadnienia celowana suplementacja wapnia i magnezu w diecie, w celu obniżenia ciśnienia tętniczego.

Innym czynnikiem, który ma związek z nadciśnieniem tętniczym jest aktywność fizyczna. Umiarkowany wysiłek fizyczny (ćwiczenia aerobowe, pływanie, szybki marsz, jazda rowerem, przez co najmniej 30-45 minut w większości dni w tygodniu) obniża ciśnienie tętnicze. Regularne ćwiczenia fizyczne ułatwiają odchudzanie lub utrzymywanie należyj

masy ciała, zwiększają wydolność czynnościową organizmu, zmniejszając jednocześnie ryzyko zachorowania na nadciśnienie [43].

W badaniach epidemiologicznych i eksperymentalnych stwierdzono ścisły związek pomiędzy spożyciem alkoholu a nadciśnieniem tętniczym. Alkohol spożywany w nadmiarze jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [102,150,227,232]. Osobom, które piją alkohol, należy zalecać, aby spożycie nie przekraczało 30 ml etanolu dziennie, co odpowiada np. 720 ml piwa, 300 ml wina lub 60 ml wódki. U kobiet, które wchłaniają z przewodu pokarmowego więcej etanolu niż mężczyźni, oraz u osób szczupłych, które są podatne na działanie alkoholu znacznie bardziej niż osoby otyłe, dawki te powinny być zmniejszone do 15 ml etanolu dziennie. [256]

Wiele kontrowersji budzi rola kofeiny w diecie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano dotychczas, że kofeina może powodować ostry wzrost ciśnienia tętniczego. Istnieje bardzo zróżnicowana osobnicza reakcja na działanie kofeiny. Jednak w innych badaniach nie wykazano bezpośredniego związku między spożyciem kofeiny a podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Z tego względu u każdego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym należy ocenić indywidualną wrażliwość na działanie kofeiny i indywidualnie zalecać spożywanie kawy bezkofeinowej. Uważa się, że dwie filiżanki kawy nie powinny zmieniać ciśnienia tętniczego. [43,150]

Palenie tytoniu

Prewencja nadciśnienia tętniczego musi obejmować także zaprzestanie palenia papierosów, które są silnym czynnikiem powodującym wzrost ciśnienia tętniczego [13,43].

Przyjmuje się, że około 20% zgonów wywołanych chorobami układu krążenia można bezpośrednio powiązać z paleniem tytoniu. Składniki dymu tytoniowego w różny sposób wpływają na czynność układu krążenia. Szkodliwość palenia tytoniu wiąże się z powtarzalną ekspozycją na składniki zawarte w dymie tytoniowym, w którym zidentyfikowano kilkanaście tysięcy substancji o potencjalnej toksyczności. Składniki dymu tytoniowego w różny sposób wpływają na czynność układu krążenia. Nikotyna jako główna trucizna zwiększa częstość akcji serca oraz przejściowo podnosi ciśnienie tętnicze krwi.

Inne składniki dymu tytoniowego zaburzają czynności śródbłonna, wywołują odczyn zapalny w ścianie naczyń, powodują zwiększoną agregację płytek krwi oraz stan zwiększonej gotowości zakrzepowej. Osoby nałogowo palące mają wyższe stężenie cholesterolu frakcji LDL, a niższe cholesterolu frakcji HDL. Obserwuje się u nich także zwiększone powstawanie aterogennych oxy-LDL. Ekspozycja na tlenek węgla i powstawanie hemoglobiny

tlenkowej powoduje wtórną nadkrwistość, która zwiększa lepkość krwi, sprzyja powikłaniom zakrzepowym [278].

Jak już wspomniano, u osób palących tytoń obserwuje się wyższe wartości ciśnienia tętniczego a także zwiększoną wartość tętna oraz zaburzenia zmienności rytmu serca, które można wiązać z aktywnością układu współczulnego [84,172].

Pomiar stężenia amin katecholowych we krwi wskazuje na wyższe stężenie adrenaliny i noradrenaliny u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi. W okresie „abstynencji tytoniowej” stężenie amin katecholowych w osoczu obniża się. Istotnie zmniejsza się także spoczynkowa częstość akcji serca oraz wykładniki rytmu serca wskazujące na aktywację układu współczulnego. Aktywację układu współczulnego w trakcie palenia tytoniu potwierdzili Narkiewicz i współpracownicy [178]. Autorzy przy użyciu mikroneurografii wykazali wzrost impulsacji włókien nerwowych mięśni szkieletowych i skóry w trakcie palenia tytoniu, czego nie stwierdzono u osób symulujących palenie. Podobnie jak inni badacze zaobserwowali oni wzrost ciśnienia tętniczego krwi w trakcie palenia.

Palenie tytoniu zmniejsza wytwarzanie tlenu azotu, przez co upośledza rozszerzalność naczyń. Dlatego zaprzestanie palenia, uważa się za jeden z podstawowych elementów profilaktyki i leczenia wszystkich chorób sercowo – naczyniowych [208].

Stres emocjonalny i zmniejszona aktywność fizyczna

Innym czynnikiem mogącym powodować gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego jest stres emocjonalny [126]. Krótkotrwały silny stres prowadzi do wzrostu aktywności adrenergicznej. Wzrost stężenia amin katecholowych powoduje blisko 2,5-krotny wzrost aktywności układu współczulnego. Badania wykazały, że czynniki emocjonalne prowadzące początkowo do przejściowego wzrostu aktywności układu współczulnego i ciśnienia tętniczego jedynie w momencie stresu mogą być odpowiedzialne za utrwalenie aktywności adrenergicznej. W tym aspekcie istotna może być obserwacja, że nadmierna reakcja presyjna na stres jest niezależnym czynnikiem ryzyka utrwalenia nadciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie graniczne. Przewlekły stres związany z nawykami i zachowaniami, takimi jak palenie tytoniu, spożywanie nadmiernej ilości alkoholu oraz brak regularnego wysiłku fizycznego, mogą również prowadzić do wzrostu aktywności układu współczulnego.[174]

Rolę stresu w rozwoju nadciśnienia tłumaczy się jego wpływem na wzrost wydzielania adrenaliny w zakończeniach nerwów współczulnych, na obniżenie wydalania sodu oraz na upośledzenie funkcji śródbłonna poprzez wzrost stężenia cytokin zapalnych i fibrynogenu [77].

Sugeruje się, że stres uaktywnia oś podwzgórzowo – przysadkową i układ RAA powodując wydalanie katecholamin, glikokortykosteroidów, glukagonu, hormonu wzrostu i reniny [126]. U osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, szczególnie z towarzyszącym zespołem metabolicznym, charakterystyczne jest odmienne funkcjonowanie układu RAA i syntezy tlenu azotu w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto stres psychiczny poprzez receptor dla endoteliny-1 powoduje przejściowe upośledzenie czynności śródbłonna naczyniowego [126].

Badania kliniczne wykazały, że stosowanie niektórych metod relaksacyjnych oraz regularny wysiłek fizyczny osłabia reakcję na stres oraz powodują szybszą normalizację ciśnienia krwi po stresie psychicznym. Regularne ćwiczenia fizyczne wpływają na zmniejszenie aktywności układu współczulnego i wzrost wrażliwości na insulinę. [259]

5.3. Regulacyjne czynniki rozwoju nadciśnienia tętniczego.

W patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego istotne znaczenie mają czynniki regulacyjne działające głównie poprzez:

- układ nerwowy współczulny
- układ hormonalny
- substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyniowy.

5.3.1. Udział układu nerwowego w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Najważniejszą rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi odgrywają objętość wyrzutowa serca i opór naczyń obwodowych. Wzrost każdego z nich powoduje podwyższenie ciśnienia tętniczego. Na opór naczyń obwodowych i objętość wyrzutową serca wpływa regulacyjnie autonomiczny układ nerwowy [118,179]. Układ współczulny jest podstawowym mechanizmem krótkookresowej regulacji ciśnienia tętniczego. Pobudzenie układu współczulnego prowadzi do przyspieszenia akcji serca i skurczu naczyń obwodowych [90,179].

Podczas stymulacji układu współczulnego na drodze pobudzenia receptorów β zlokalizowanych w aparacie przykłębuszkowym, dochodzi do zwiększenia sekrecji reniny, przy udziale której, z angiotensynogenu powstaje angiotensyna I o słabych właściwościach

presyjnych. Z kolei z angiotensyny I przy udziale enzymu konwertującego angiotensynę (ACE- angiotensin – converting enzyme) powstaje oktapeptyd – angiotensyna II, która jest jedną z najsilniejszych substancji wazokonstrykcyjnych w ustroju.

Układ współczulny wpływa również na naczynia postkapilarne naczyń żylnych i płytki krwi [179,201]. Zmniejszenie objętości osocza, wzrost hematokrytu i zwiększenie agregacji płytek może prowadzić do rozwoju zakrzepicy tętnic wieńcowych i wystąpienia zawału serca.

Ponadto nadmierna aktywacja układu współczulnego może prowadzić do tachykardii oraz do zwiększonej objętości wyrzutowej serca. Przyspieszona czynność serca jest następstwem zaburzonej autonomicznej kontroli węzła zatokowego [125,209]. W wielu analizach wykazano, że częstość rytmu serca jest istotnym, niezależnym czynnikiem pozwalającym przewidywać wysokość ciśnienia tętniczego u mężczyzn i kobiet.

Wzrost ciśnienia tętniczego wskutek wzmożonej aktywacji układu współczulnego powoduje zwiększenie mechanicznych sił rozciągających ścianę naczynia tętniczego, wywołujących wzrost jej naprężenia. W wyniku reakcji adaptacyjnej następuje pogrubienie ściany, co ma przywrócić prawidłowe naprężenia mięśniowo – sprężystej błony środkowej, ponieważ jest ono wprost zależne od stosunku światła naczynia do grubości jego ściany. Pogrubienie i stwardnienie ścian tętnic jest spowodowane zwiększeniem masy komórek mięśniowych i zagęszczeniem siatki włókien kolagenowych.

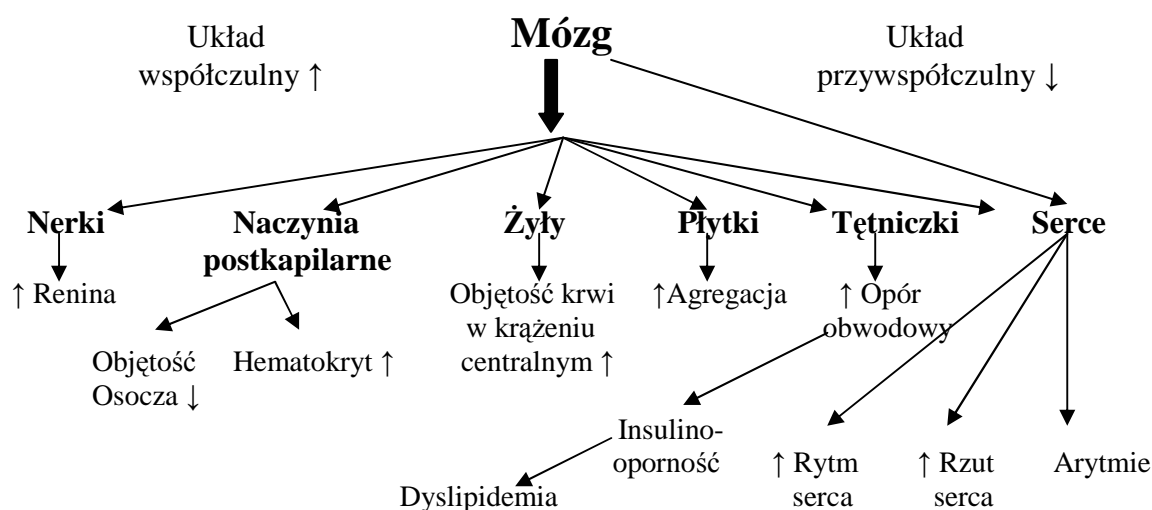
Masa komórkowa zwiększa się przede wszystkim przez przerost komórek (hipertrofia), ale także przez ich rozplam (hiperplazja). Te zmiany upośledzają również podatność naczyń. W dużych naczyniach tętniczych dochodzi do usztywnienia ścian i zbyt duża objętość krwi podczas skurczu lewej komory przerzucona jest falą tętna do małych naczyń oporowych. Z kolei w małych tętniczkach dochodzi do drastycznego zmniejszenia światła naczynia spowodowanego przerostem błony środkowej. Bardzo podobny proces zachodzi w kardiomiocytach, w których przede wszystkim pojawia się hipertrofia powodująca przerost koncentryczny mięśnia lewej komory. Dodatkowo przeciążenie mechaniczne prowadzi do zmian w obrębie białek kurczliwych, co wpływa na zmniejszenie szybkości ich skracania (wzrasta synteza miozyny V_3 o małej aktywności ATP-azy). [65,185]

Wiele danych doświadczalnych wskazuje na związek wzmożonej aktywności współczulnej z zaburzeniami metabolicznymi, często współistniejącymi z nadciśnieniem tętniczym. Dotyczy to otyłości, dyslipidemii, nietolerancji glukozy, cukrzycy i hiperurykemii. [158,179,209] Przyjmuje się, że ogniwami łączącymi te zaburzenia są insulinooporność z wtórną hiperinsulinemią. Hiperinsulinemia prowadzi do zwiększenia napięcia układu

współczulnego, a tym samym do wzrostu oporu obwodowego. Na poziomie komórkowym powoduje ona wzrost aktywności $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azy}$ i spadek aktywności $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP-azy}$. Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów sodu i wapnia zwiększa podatność naczyń na działanie katecholamin, co przekłada się na wzrost oporu obwodowego. Przewlekła hiperinsulinemia wykazuje silne działanie mitogenne, oraz wywołuje retencję sodu poprzez zwiększenie wchłaniania zwrotnego tego jonu w cewkach nerkowych. Według Juliusa kolejność zmian jest odwrotna, to zwiększenie oporu obwodowego na skutek aktywacji układu współczulnego powoduje insulinooporność i dyslipidemię. [125]

Efekty pobudzenia układu adrenergicznego przedstawia rycina 11.

Rycina 11. Efekty pobudzenia układu adrenergicznego (wg Juliusa) [125].



Niezależnie od tego, która przyczyna jest pierwotna, a która wtórna, nie ma wątpliwości, że zaburzenia metaboliczne, w tym zaburzenia układu hormonalnego są ściśle związane z pobudzeniem układu współczulnego [4,179].

Przykładem związku układu hormonalnego z aktywacją układu współczulnego jest leptyna. Leptyna, której wpływ na apetyt i metabolizm jest dobrze udokumentowany uczestniczy również w patogenezie pierwotnego ciśnienia tętniczego [4].

Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wykazały, że leptyna uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez wpływ na współczulny układ nerwowy, wolemię, czynność śródbłonna i procesy przebudowy układu krążenia [4]. Hormon ten zwiększa aktywność

nerkowych, nadnerczowych i lędźwiowych włókien współczulnego układu nerwowego. Wykazuje właściwości diuretyczne i natriuretyczne poprzez bezpośredni wpływ na transport jonów sodu w cewkach zbiorczych nefronu. Leptyna stymuluje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich ściany aorty zwierząt doświadczalnych.

Dotychczasowe badania laboratoryjne i kliniczne wykazały także prawdopodobny udział leptyny w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u ludzi. Wykazano występowanie korelacji między leptynemią a ciśnieniem tętniczym krwi. Leptyna może również w sposób istotny uczestniczyć w rozwoju narządowych powikłań nadciśnienia tętniczego. Istnieje związek pomiędzy leptynemią, a stopniem zaawansowania retinopatii nadciśnieniowej. [109] Hipertensyjne działanie leptyny może być również w pewnym stopniu związane z pobudzeniem układu RAA. Często u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z podwyższonym stężeniem leptyny obserwuje się tachykardię [67].

W świetle przytoczonych faktów, należy przyjąć, że leptyna stanowi jedno z ogniw w wieloczynnikowej etiologii pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Wykładnikiem aktywacji układu współczulnego u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze jest poziom amin katecholowych. W latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych pojawiło się szereg doniesień naukowych oceniających poziom noradrenaliny u chorych na nadciśnienie tętnicze. Część tych prac wykazała, że stężenie tego hormonu u chorych na nadciśnienie tętnicze jest wyższe aniżeli u ludzi zdrowych, z kolei inne doniesienia nie potwierdziły tego spostrzeżenia [179].

Badania z wykorzystaniem regionalnego uwalniania katecholamin wykazały, że o ile wzrost całkowitego uwalniania noradrenaliny w organizmie jest rzędu 20-25%, to w sercu obserwuje się prawie 2,5-krotny wzrost aktywności współczulnej. W przypadku nerek regionalne uwalnianie katecholamin u ludzi z nadciśnieniem tętniczym jest o 70% większe niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Wyniki te potwierdzają badania z wykorzystaniem mikroneurografii, która umożliwia bezpośredni zapis aktywności włókien współczulnych. [89]

Do aktywacji układu współczulnego w nadciśnieniu tętniczym mogą prowadzić dwie grupy mechanizmów: obwodowe i ośrodkowe [65,179].

Mechanizmy obwodowe wiążą się z upośledzoną funkcją baroreceptorów i mechanoreceptorów sercowo – płucnych. Mechanoreceptory sercowo – płucne warunkują odpowiedź układu krążenia na zmianę pozycji ciała. Wzrost aktywności układu współczulnego po pionizacji ciała chorych z nadciśnieniem tętniczym jest większy niż w populacji osób zdrowych. Kolejnym mechanizmem obwodowym prowadzącym do aktywacji układu

sympatycznego jest upośledzenie funkcji chemoreceptorów. Mechanizm ten może odgrywać szczególną rolę u chorych z zespołem bezdechu obturacyjnego w trakcie snu. Badania epidemiologiczne wskazują na bardzo częste występowanie nadciśnienia tętniczego wśród chorych z zespołem bezdechu sennego. Epizody bezdechu, trwające od kilkunastu do kilkudziesięciu sekund, prowadzą do hipoksji. Hipoksja i hiperkapnia wywołują pobudzenie chemoreceptorów, a ich aktywacja prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego. [133]

Mechanizm ośrodkowy zakłada, że u podłoża aktywacji układu współczulnego leży wzrost uwalniania adrenaliny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [66]. Zwiększenie uwalniania adrenaliny dotyczy głównie okolic podkorowych, odpowiedzialnych między innymi za reakcje emocjonalne. Tak więc układ współczulny może być ogniwem łączącym stres psychiczny z występowaniem nadciśnienia tętniczego.

W przedstawionym mechanizmie ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego ważną rolę odgrywają receptory α_2 -adrenergiczne i receptory imidazolowe zlokalizowane w strukturach rdzenia przedłużonego [251].

W podsumowaniu tego rozdziału należy przyjąć, że układ współczulny odgrywa szczególną rolę w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Jest on podstawowym mechanizmem krótkofalowej regulacji układu krążenia. Jego aktywacja może również mieć długookresowy wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego. Istnieje coraz więcej dowodów naukowych wskazujących na to, że układ współczulny jest ogniwem łączącym zaburzenia metaboliczne z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Należy przypuszczać, że pełne poznanie roli układu współczulnego w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego będzie miało istotne znaczenie dla diagnostyki i terapii chorób układu krążenia.

5.3.2. Udział układu hormonalnego w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

W poprzednim rozdziale niniejszej pracy wykazano, że aktywność układu współczulnego jest powiązana z czynnikami wpływającymi na ciśnienie krwi. Stwierdzono, związek pomiędzy czynnikami metabolicznymi, takimi jak insulinooporność i leptynemia a aktywacją układu współczulnego u chorych na nadciśnienie tętnicze. Jednak szczególnie zaznaczona jest zależność między układem współczulnym a układem renina – angiotensyna – aldosteron (RAA).

Systemowy, układ RAA krążący we krwi i lokalne układy RAA są ważnymi ogniwami regulacji ciśnienia tętniczego w warunkach fizjologicznych [55,143,147,221,269].

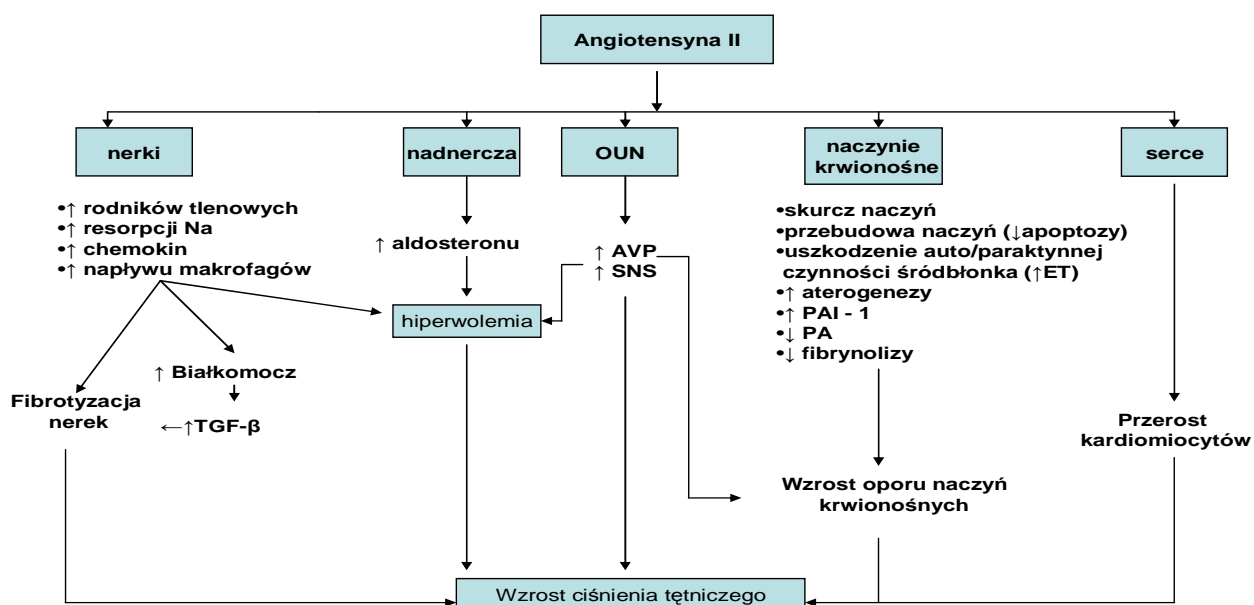
Aktywność systemowego układu RAA zależy od wolemii i ciśnienia perfuzyjnego nerek. Hipoperfuzja nerek spowodowana hipowolemią, spadkiem ciśnienia tętniczego lub niedokrwieniem (zweżenie tętnic nerkowych), obniżonym stężeniem jonów sodu w ustroju oraz aktywacja układu sympatycznego są czynnikami pobudzającymi sekrecję reniny przez aparat przykłębuszkowy.

Renina działając na angiotensynogen, katalizuje powstawanie angiotensyny I. Ta ostatnia ulegając proteolitycznemu działaniu konwertazy, jest źródłem syntezy angiotensyny II. Konwertaza angiotensyny I katalizuje również rozkład innych biologicznie aktywnych peptydów, takich jak bradykinina.

Angiotensyna I oraz angiotensyna IV, angiotensyna V nie wydają się posiadać większego znaczenia fizjologicznego. W przeciwieństwie do nich angiotensyna II, która jest oktapeptydem, wykazuje wielokierunkowe działanie [143].

Efekty biologiczne angiotensyny II przedstawia rycina 12.

Rycina 12. Efekty biologiczne angiotensyny II; TGF- β – czynnik wzrostowy transformujący beta; AVP – wazopresyna; SNS – układ sympatyczny; ET – endotelina; PA – aktywator plazminogenu; PAI – inhibitor aktywatora plazminogenu [143].



Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 12, angiotensyna II stymuluje skurcz miocytów naczyniowych i przebudowę naczyń krwionośnych, uwalnianie tlenku azotu, prostacykliny, endoteliny i tromboksanów przez śródbłonek naczyniowy, proces aterogenezy naczyń, przerost kardiomiocytów, uczucie pragnienia, sekrecję wazopresyny i aldosteronu oraz aktywację fibroblastów w nerkach i mięśniu sercowym, prowadząc do zwłóknienia tych narządów. Ponadto, angiotensyna II stymuluje układ sympatyczny, pobudza ekspresję genu kodującego inhibitor aktywatora plazminogenu, a tym samym hamuje procesy antyfibrynolityczne. Natomiast hormon ten hamuje procesy apoptyczne, co w konsekwencji sprzyja proliferacji różnych komórek, między innymi komórek immunologicznie kompetentnych. Angiotensyna II poprzez spadek ukrwienia nerek wpływa także na hemodynamikę tego narządu oraz pobudza wchłanianie zwrotne sodu w cewkach nerkowych. Receptorami dla angiotensyny II są receptory AT₁ i AT₂ [118,143].

Stymulacja receptorów AT₁ wywołuje przedstawione wyżej zmiany humoralne, sercowo – naczyniowe i nerwowe. Działanie antyproliferacyjne, proapoptyczne, wazodylatacyjne, antydiuretyczne wywołuje stymulacja receptorów AT₂. Obecność receptorów zarówno AT₁ jak i AT₂ stwierdzono w sercu, naczyniach krwionośnych, nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym. Angiotensyna 1-7 pobudza syntezę i uwalnianie wazodylatacyjnie działających prostaglandyn, potęguje efekty metaboliczne bradykininy i wzmacnia syntezę tlenku azotu. [143]

W odróżnieniu do systemowego układu RAA znacznie mniej poznana jest funkcja i regulacja tzw. tkankowych układów RAA. W narządach takich jak nerki, nadnercza, serce, naczynia krwionośne, mózg są syntetyzowane główne ogniwa układu RAA. W oparciu o wyniki wielu badań doświadczalnych, należy przyjąć, że działanie tkankowych układów RAA ograniczone jest do komórek wytwarzających poszczególne ogniwa układu RAA (działanie autokryjne) lub komórek sąsiadujących (działanie parakryjne). I tak np. w ośrodkowym układzie nerwowym angiotensyna II pobudza ośrodek pragnienia i wydzielania wazopresyny, w naczyniach krwionośnych uwalnianie związków o działaniu wazopresyjnym (endoteliny, amin katecholowych) jak i naczyniowoskurczowym, w sercu przerost kardiomiocytów i uwalnianie czynników wzrostowych powodujących włóknienie mięśnia sercowego, a w nerkach uwalnianie cytokin (TGF-β) i chemokin (MCP-1) oraz czynników wzrostowych (PDGF) [143].

Reasumując, układy RAA stanowią ważne ogniwa regulacji dwóch głównych determinantów ciśnienia tętniczego, tj. wolemii i oporu naczyń krwionośnych. Zarówno angiotensyna II jak i aldosteron działając na nerki stymulują retencję sodu i wody, przez co zwiększają objętość krążącej krwi. Sprzyjają zwłóknieniu nerek, przez co mogą stać się

główną przyczyną inicjacji nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II stymuluje układ sympatyczny, działa wazopresyjnie, pobudza procesy prokoagulacyjne oraz wywołuje przebudowę naczyń. Zaburzenia w układzie RAA mają niekwestionowany udział w rozwoju wtórnego nadciśnienia naczyniowonerkowego oraz nadciśnienia w przebiegu chorób z nadnerczym wydzielaniem hormonów, takich jak renina, aldosteron, mineralokortykosteroidy czy ACTH [143].

Natomiast udział układu RAA w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego nie jest w pełni wyjaśniony. Ważnym argumentem przemawiającym za udziałem układu RAA w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego są pozytywne efekty lecznicze po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny lub inhibitorów dla mineralokortykoidów. [55,147,178,221]

Działanie wspomnianych leków nie polega tylko na obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi, wpływają one także na zmienioną funkcję auto- i parakrynną śródbłonna naczyniowego, przywracają równowagę pomiędzy hormonami pochodzenia sercowego, naczyniowego i nerkowego oraz zaburzoną sekrecję hormonów uczestniczących w gospodarce wodno – elektrolitowej. [143,221]

Wiadomo jednak, że chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze różnią się pod względem aktywności reninowej osocza krwi [143]. Stąd pogląd, że u około 20% chorych z wysoką aktywnością reninową osocza, rola zaburzeń układu RAA w rozwoju nadciśnienia tętniczego może być istotna, a u pozostałych mniej ważna. Inny pogląd sugeruje, że aktywność systemowa układu RAA przy wzroście aktywności reniny może być prawidłowa lub niska, za to wzrasta znacząco aktywność tego układu w nadnerczach. [117]

5.3.3. Peptydy natriuretyczne i inne czynniki hormonalne.

Substancje neurohormonalne przeciwdziałające układom presyjnym są przedmiotem zainteresowania badaczy zajmujących się patogenezą nadciśnienia tętniczego. Wśród tych substancji szczególnie miejsce zajmują peptydy natriuretyczne [10,16,138,165,240,267].

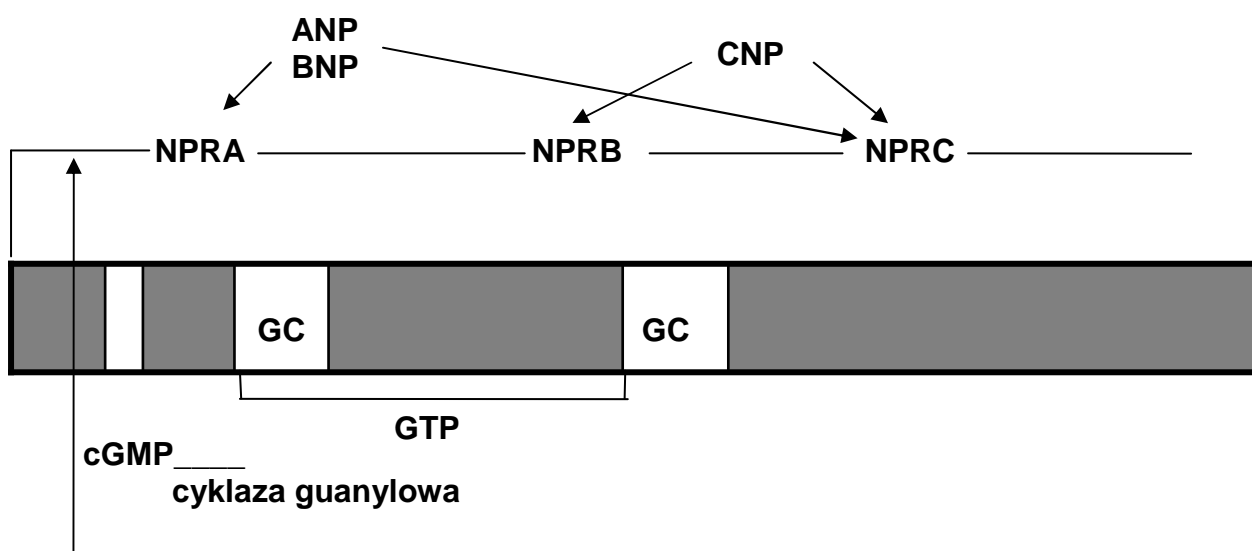
Peptydy te uwalniane są w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe poszczególnych struktur układu krążenia. Peptyd A (ANP) wydzielany jest przez kardiomiocyty przedsionków serca, peptyd B (BNP), choć nazywany mózgowym, uwalniany jest głównie z kardiomiocytów komór serca oraz w mniejszym stopniu z kardiomiocytów przedsionków serca i z fibroblastów mięśnia sercowego. Natomiast peptyd C (CNP)

wydzielany jest przez śródbłonek naczyń krwionośnych. Do mniej poznanych należy peptyd natriuretyczny typu D (DNP) wyizolowany z jadu węża, którego obecność stwierdzono także w ludzkich komórkach pochodzących z przedsionków oraz peptyd uroguanylina, zidentyfikowana w moczu [16,138,240].

Wszystkie znane peptydy natriuretyczne mają podobną budowę i sposób działania poprzez aktywację receptorów tkankowych. Receptory natriuretyczne typu A i B mają domeny wewnątrzkomórkowe zawierające cyklazę guanylową i kinazę, przez co warunkują tworzenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Receptor typu C umożliwia transport hormonów natriuretycznych do komórek.

Receptory dla peptydów natriuretycznych przedstawia rycina 13.

Rycina 13. Receptory dla peptydów natriuretycznych [240].



Receptory typu NPR_A i NPR_B działają poprzez aktywację cyklazy guanylowej i zwiększenie stężenia cGMP, co z kolei prowadzi do defosforylacji fosforanu miozyny przy udziale kinaz białkowych. Proces ten prowadzi do relaksacji mięśni. Receptory typu NPR_C działają poprzez cyklazę adenylową lub aktywację fosfolipazy C.

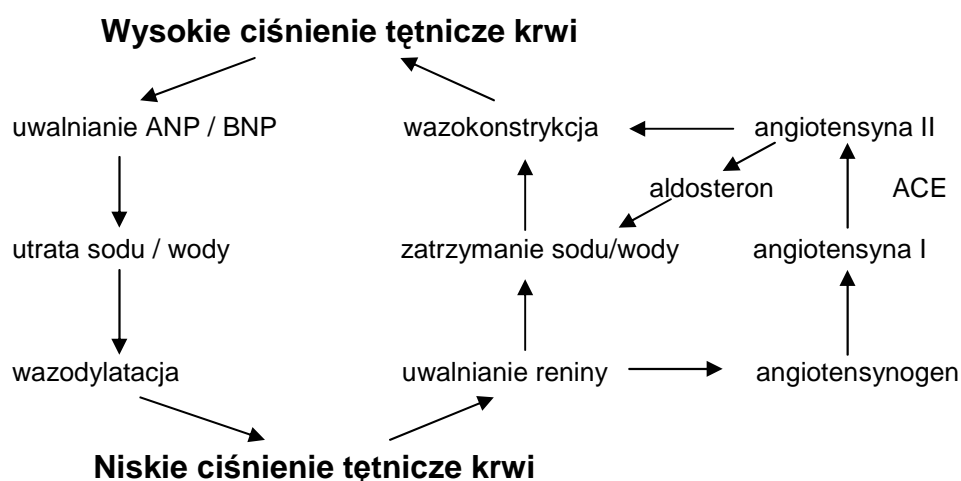
Peptydy natriuretyczne wykazują właściwości hipotensyjne. Zmniejszają opór naczyniowy. Są naturalnymi antagonistami układu renina – angiotensyna - aldosteron i nerwowego układu sympatycznego. ANP i BNP zwiększają szybkość filtracji kłębkowej, zwiększają natriurezę i diurezę. Rozszerzają naczynia krwionośne i mają działanie antymitogenne na komórki układu

sercowo – naczyniowego. Kontrolują homeostazę płynową i elektrolitową, poprzez mechanizmy obwodowe i centralne. [240]

Udział peptydów w systemie regulującym objętość i ciśnienie krwi nie został wystarczająco poznany. W systemie tym biorą udział: hormon antydiuretyczny (ADH), peptydy natriuretyczne, renina, enzym konwertujący angiotensynę I, angiotensyna II i aldosteron. Efektem działania różnych składowych takiego układu jest w zależności od pojemności łożyska naczyniowego, wazodylatacja, natriureza i diureza lub wazokonstrykcja, retencja wody i sodu.

Współdziałanie peptydów natriuretycznych z układem RAA przedstawia rycina 14.

Rycina 14. Współdziałanie peptydów natriuretycznych z układem RAA w regulacji ciśnienia tętniczego krwi [240].



Głównym bodźcem uwalniającym ANP jest rozciąganie przedsionków, chociaż nadal istnieją kontrowersje, czy działa rozciąganie czy zwiększone ciśnienie w przedsionku serca. Z kolei BNP uwalniany jest w wyniku działania przez dłuższy czas zwiększonego ciśnienia krwi na ściany komory serca. Dokładny mechanizm uwalniania BNP nie jest znany.

Badania wskazują na zwiększone stężenie BNP w osoczu chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie pierwotne w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem krwi. Zwiększone stężenie ANP i BNP w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze wiąże się ze zmianami hemodynamicznymi. Badania wskazują, że zmiana geometrii lewego przedsionka, będąca następstwem zaburzonej funkcji lewej komory, prowadzi do zwiększonego uwalniania

ANP. Dotyczy to zwłaszcza chorych na nadciśnienie, u których stwierdza się przerost lewej komory serca. W związku z tym uważa się, że zmiany w stężeniu ANP i BNP obserwowane u chorych na nadciśnienie tętnicze mogą odzwierciedlać stopień zaawansowania powikłań narządowych, a zwłaszcza przerostu lewej komory serca. Wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych wskazują, że stężenie ANP w osoczu może stanowić wykładnik genetycznych predyspozycji do wystąpienia i rozwoju nadciśnienia tętniczego [240]. U osób z obciążającym wywiadem nadciśnieniowym, stwierdzono znamienne niższe stężenia ANP w osoczu niż w grupie badanej, u których rodziców nie stwierdzono tej choroby. Kontynuowane są badania kliniczne mające wyjaśnić, czy u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze istnieje związek między polimorfizmem genu kodującego receptor NPRA a rozwojem nadciśnienia tętniczego. Stężenie BNP jest uznanym wskaźnikiem diagnostycznym i profilaktycznym w niewydolności krążenia, a obecnie trwają badania nad przydatnością tego markera w diagnostyce i stratyfikacji całkowitego ryzyka sercowo – naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze [64].

5.4. Nowe czynniki ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Obok klasycznych czynników ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego wymienia się nowe czynniki. Należą do nich między innymi:

- hiperhomocysteinemia
- dysfunkcja śródbłonna naczyniowego
- przewlekły proces zapalny rozwijający się w ścianach naczyń krwionośnych.

Z nowych czynników ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego przedstawię hiperhomocysteinemią i jej metaboliczne i kliniczne konsekwencje.

5.4.1. Hiperhomocysteinemia u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Homocysteina (kwas 2-amino 4 merkaptomasłowy) odkryta w 1932 roku przez Butza i du Vigneauda jest aminokwasem siarkowym nie wchodzącym bezpośrednio w skład białek. Aminokwas ten powstaje endogennie podczas przekształcania metioniny pochodzącej z białek pokarmowych, do cysteiny [167]. Około 80% homocysteiny występuje w postaci związanej z białkami osocza, natomiast na postać wolną przypada około 20% tego aminokwasu. Homocysteina wolna występuje głównie w postaci disiarczków (połączenie homocysteiny z drugą cząsteczką homocysteiny tworzy homocystynę).

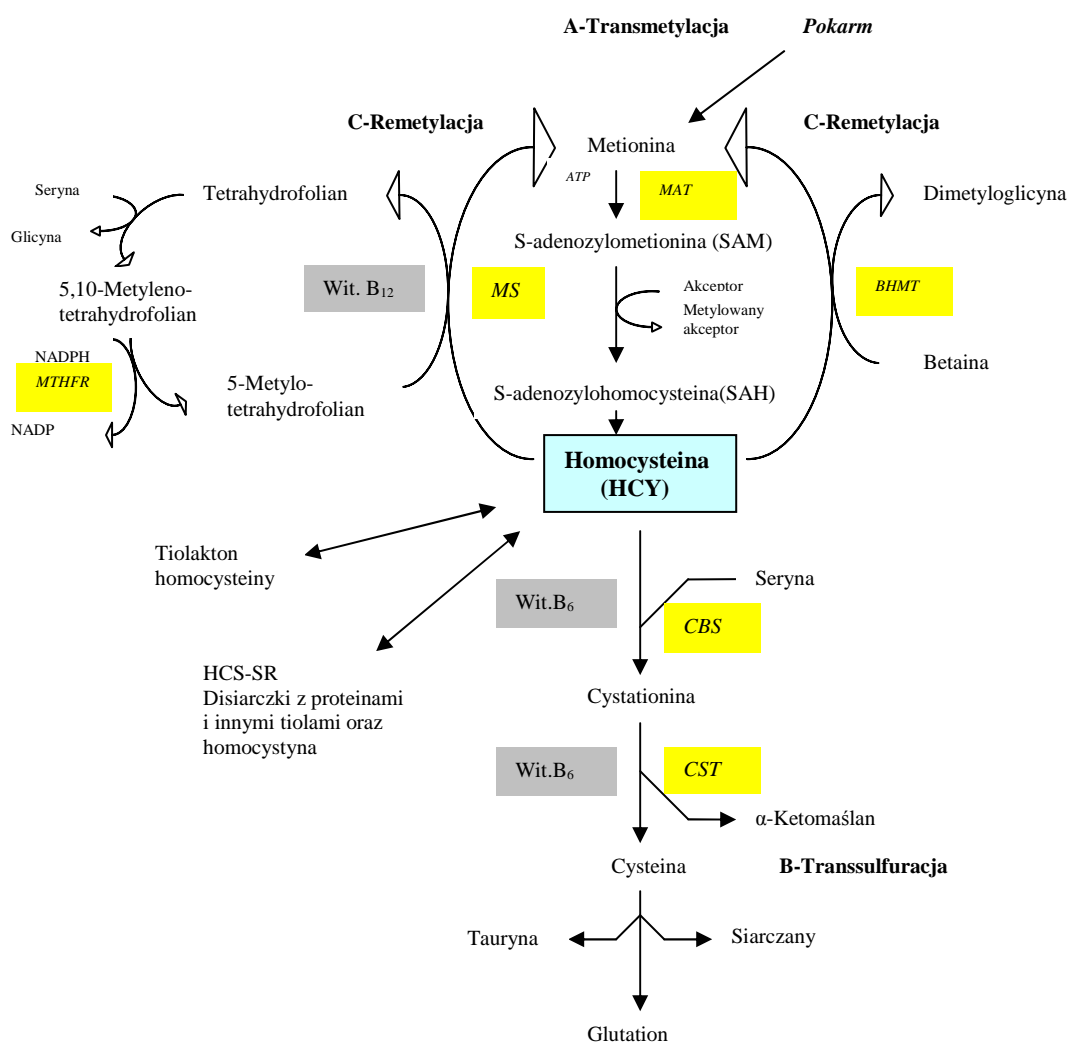
Tylko około 1% wolnej homocysteiny występuje w osoczu w postaci zredukowanej. Suma wszystkich form homocysteiny w osoczu: zredukowanej, wolnej i związanej z białkami stanowi homocysteinę całkowitą [167]. Homocysteina może także ulegać cyklizacji do tiolaktonu. Tiolakton homocysteiny (HTL) jest bezwodnikiem homocysteiny. Powstaje przy wysokim stężeniu homocysteiny w organizmie poprzez błędną aktywację tego aminokwasu przy udziale syntetazy metionilo-tRNA (MetRS) do homocysteinylo-AMP (Hcys-AMP). Następnie Hcys-AMP zostaje przekształcony do tiolaktonu homocysteiny [12,74]. Tiolakton homocysteiny może również powstawać w reakcjach katalizowanych przez syntetazę leucyno-tRNA (LeuRS) oraz izoleucyno-tRNA (Ile-RS) [162]. W ciągu doby powstaje 15-20 mmol homocysteiny we wszystkich rodzajach komórek w organizmie [167]. U zdrowych osób dieta bogatobiałkowa powoduje wzrost stężenia tego aminokwasu o 10-15%, którego szczyt przypada w 6-8 godzinie po posiłku.

W świetle aktualnych poglądów hiperhomocysteinemia wywołuje zmiany naczyniowe, chociaż generalnie uznawana jest za raczej słaby, niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Związek hiperhomocysteinemii ze zmianami naczyniowymi po raz pierwszy opisał Mc Culley w 1969 roku [24]. Swoje spostrzeżenia oparł na badaniach dwojga dzieci zmarłych w wyniku powikłań homocysteinurii, u których stwierdzono rozległe zmiany zakrzepowe i miażdżycowe. Dalsze badania wykazały, że wzrost stężenia homocysteiny w osoczu krwi powoduje szereg niekorzystnych zmian w ścianie naczynia, między innymi wywołuje odczyn zapalny, zwiększa gromadzenie się cząsteczek cholesterolu, ułatwia powstawanie zakrzepu, uszkadza komórki śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji prowadzi do upośledzenia wytwarzania tlenu azotu. W dalszej kolejności zmiany te mogą sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętniczego krwi. [24,128,156,251,257]

5.4.2. Metabolizm homocysteiny.

Tory przemian homocysteiny przedstawia rycina 15 [12].

Rycina 15. Szlaki metaboliczne homocysteiny [12, modyfikacja własna]



- BHMT** - metylotransferaza betajna : homocysteina
- CBS** - β -syntaza cystioniny
- CST** - γ -cystionaza
- MAT** - adenozylotransferaza metioninowa
- MS** - synteza metioninowa
- MTHFR** – reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa

Jak wynika z ryciny 15, w przemianie homocysteiny funkcjonują trzy główne drogi metaboliczne.

A - Transmetylacja

Metionina w obecności ATP i adenozylotransferazy metioninowej (MAT) przekształca się do S-adenozylometioniny (SAM). SAM jest głównym donorem grupy metylowej w przemianach metabolicznych, między innymi wykorzystana jest do syntezy keratyny, betainy, choliny, epinefryny, sarkozyny i melatoniny. Produktem ubocznym tych przemian jest S-adenozylhomocysteina (SAH), która jest bezpośrednim substratem do syntezy homocysteiny (HCY) [156,201,2577].

B - Transsulfurylacja

W warunkach fizjologicznych przy prawidłowej podaży metioniny z dietą homocysteina ulega transsulfuracji regulowanej przez β -syntazę cystationinową. W reakcji tej homocysteina kondensuje się z seryną i tworzy cystationinę, która przy udziale γ -cystationazy (CST), przekształca się w cysteinę. Produktem ubocznym tej reakcji jest α -ketomaślan. Kofaktorem β -syntazy cystationiny i γ -cystationazy jest witamina B₆. Wytworzona cysteina bierze udział w syntezie glutationu lub jest przekształcana do innych metabolitów zawierających siarkę, takich jak: tauryna i siarczany. [128,156,257]

C - Remetylacja

W przypadku niedoboru metioniny i niskiego stężenia SAM homocysteina jest remetylowana do metioniny. Remetylacja może przebiegać dwiema drogami.

Pierwsza, główna droga remetylacji, przeprowadzana jest przez zależną od witaminy B₁₂ syntazę metioninową (MS). Proces remetylacji wymaga obecności kwasu foliowego pełniącego rolę donora grup metylowych. Dostarczone z żywnością foliany są przekształcane do aktywnej postaci tetrahydrofolianu (THF), dla którego źródłem grupy metylowej jest seryna. Powstający 5,10-metylotetrahydrofolian w obecności reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), zostaje zredukowany do 5-metylotetrahydrofolianu.

5-metylotetrahydrofolian jest donorem grupy metylowej w reakcji remetylacji homocysteiny [12]. Przemiana homocysteiny podlega precyzyjnej kontroli. S-adenozylometionina (SAM) jako główny metabolit metioniny odgrywa rolę w regulacji utrzymania prawidłowego stężenia homocysteiny. Wysoki poziom SAM wynikający z nadmiaru metioniny, aktywuje β -syntazę cystationiny (CSB) oraz nasila nieodwracalny proces katabolizmu homocysteiny w procesie transsulfuracji. Równocześnie nadmiar S-adenozylometioniny hamuje enzymy uczestniczące w procesach remetylacji. Mechanizm ten zapobiega remetylacji homocysteiny do metioniny przy zwiększonej jej suplementacji. Długotrwała podaż metioniny, przy równoczesnym niedoborze kwasu foliowego, witaminy B₆ i B₁₂ oraz enzymów biorących udział w przemianach

metabolicznych homocysteiny, może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie tych mechanizmów, prowadząc do zwiększenia stężenia homocysteiny w surowicy krwi [248,257]. Druga, alternatywna droga, o mniejszej wydajności metabolicznej, prowadząca do remetylacji, zachodzi przy udziale metylotransferazy betainy : homocysteina (BHMT), wykorzystująca betainę jako donora grupy metylowej, z wytworzeniem N,N-dimetyloglicyny i metioniny [12]. Reakcje te zachodzą w wątrobie i w nerkach [142,257].

5.4.3. Hiperhomocysteinemia

Jak już wspomniano, homocysteina powstaje w komórkach organizmów ssaków z metioniny dostarczanej z pokarmem. Może być metabolizowana na drodze transsulfuracji do cysteiny lub remetylacji do metioniny. Jeżeli pojemność metaboliczna komórki zostanie przekroczona, tzn. jeżeli ilość produkowanej homocysteiny jest większa od metabolizowanej, wówczas aminokwas ten transportowany jest do przestrzeni pozakomórkowej, głównie do osocza [12]. Organem, który usuwa homocysteinę z osocza są nerki. Niewielka jej zawartość, bo poniżej 1%, jest wydalana z moczem, a większość jej jest resorbowana przez cewki nerkowe i tam metabolizowana, najprawdopodobniej na drodze transsulfurylacji. Wraz z utratą funkcji wydalniczych w niewydolności nerek spada również ich zdolność do resorbowania i katabolizowania homocysteiny. Podwyższone jej stężenia pojawiają się już we wczesnych stadiach niewydolności nerek [12].

Termin hiperhomocysteinemia został wprowadzony przez Malinowa i współpracowników w 1989 roku [63]. Badacze ci wyróżnili hiperhomocysteinemię łagodną, średniozaawansowaną i ciężką, odnoszącą się odpowiednio do stężeń homocysteiny całkowitej między 16 i 30, między 30 i 100 oraz powyżej 100 $\mu\text{mol/l}$ osocza. Za wartości referencyjne homocysteiny w surowicy krwi ludzkiej przyjmuje się stężenia od 5 do 15 $\mu\text{mol/l}$ [207,247]. Wiele ośrodków badawczych przyjmuje wartość odcinającą 12 $\mu\text{mol/l}$ surowicy [88,179]. Niektórzy badacze prezentują pogląd, że wzrost stężenia homocysteiny o 10 $\mu\text{mol/l}$ powyżej górnej granicy wartości referencyjnych, stanowi ryzyko choroby niedokrwiennej serca [128,156].

W badaniach NATPOL III PLUS wykazano, że rozpowszechnienie hiperhomocysteinemii w Polsce w 2003 roku wynosiło około 17%. Częstość hiperhomocysteinemii była istotnie wyższa u mężczyzn i wynosiła około 23%, a wśród kobiet około 12%. W badaniach tych wykazano także, że poziom homocysteiny rośnie z wiekiem, hiperhomocysteinemia wynosiła od 12% w najmłodszej grupie wiekowej, do 29% u osób powyżej 59 roku życia [275,277].

Hiperhomocysteinemia może być pierwotna, czyli uwarunkowana genetycznie lub częściej wtórna nabyta [18].

Do defektów genetycznych zaburzających metabolizm homocysteiny zalicza się wrodzony niedobór syntazy β -cystationiny określany mianem homocystynurii. Gen kodujący białko tego enzymu znajduje się w obszarze q22 chromosomu 21. Enzymopatia ta dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, w której osobnicy będący recesywnymi homozygotami umierają w młodym wieku z powodu powikłań sercowo – naczyniowych. Opisano kilkanaście mutacji punktowych tego genu, które prowadzą do rozwoju hiperhomocysteinemii.

Zwykle są to tranzycje powodujące zamianę aminokwasów w kodowanym białku. Najczęściej opisane tranzycje to G 919A, powodujące zamianę glicyny na taurynę i tranzycja C833T, gdzie izoleucyna ulega zamianie na treoninę. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie, a homozygoty umierają zwykle przed 30 rokiem życia. Przyczyną zgonów są powikłania sercowo – naczyniowe rozwijające się na tle przedwcześnie rozwiniętej miażdżycy, często jest to zawał serca. Z powodu uwarunkowanego genetycznie bloku metabolicznego homocysteina nie przekształca się do cysteiny. Wówczas homocysteina gromadzi się w surowicy krwi, a jej poziom przekracza zwykle 30-60 razy wartości występujące u osób zdrowych [31,35,128].

Innymi defektami genetycznymi wywołującymi hiperhomocysteinemię są mutacje genów, które kodują enzymy biorące udział w remetylacji homocysteiny.

Dotyczy to reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) i syntazy metioninowej. Mutacja punktowa w pozycji A 2756 G (Asp-Gly) w obrębie genu syntazy metioninowej dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Następstwa niedoboru tego enzymu zostały opisane przez Mc Cully'ego, który zaobserwował występowanie zaawansowanych zmian miażdżycowych u pacjentów z homocysteinurią i spadkiem poziomu metioniny w osoczu krwi [18,31,201,207,228].

Najczęściej przyczyną umiarkowanej hiperhomocysteinemii jest niedobór reduktazy metylenotetrahydrofolianowej. Defekt ten dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący i związany jest z obecnością mutacji punktowej w pozycji 677C-T, która powoduje zamianę w białku alaniny na walinę. Na skutek tego dochodzi do syntezy enzymu katalitycznie niepełnowartościowego, termowrażliwego, którego aktywność jest znacznie obniżona [128,207].

Częstą przyczyną, powodującą podwyższenie stężenia homocysteiny we krwi człowieka są błędy żywieniowe. Niedobór witamin B₂, B₆, B₁₂ i kwasu foliowego prowadzi do hiperhomocysteinemii. Zostało to potwierdzone przez wielośrodkowe badania między innymi VISP (Witamin Intervention for Stroke Prevention), NORVIT (Norwegian Study of Lovening

Hcy with B-vitamins) i SERACH (Study of Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine) [203]. Z badań innych autorów wynika, że spośród koenzymów czynnych w procesie metabolizmu homocysteiny najczęściej występuje niedobór kwasu foliowego [18,31,139,149,151].

Kwas foliowy jest koenzymem biorącym udział w przenoszeniu grup formylowych i hydroksymetylowych w przemianach homocysteiny. Niska podaż folianów ogranicza remetylację homocysteiny do metioniny, co w konsekwencji prowadzi do hiperhomocysteinemii. Zwiększona podaż kwasu foliowego pozwala obniżyć poziom homocysteiny [151,170,184].

Dla zapewnienia prawidłowego funkcjonowania organizmu codzienne spożycie folianów powinno wynosić co najmniej 350 µg, a optymalne ilości to 600-650 µg na dobę [37,139,149,151].

Wyniki badań populacyjnych wskazują, że styl życia również warunkuje poziom homocysteiny w surowicy. Do czynników zwiększających stężenie tego aminokwasu zaliczamy: palenie papierosów, picie kawy i nadużywanie alkoholu [128,156,207].

Nadużywanie alkoholu i spożywanie dużych ilości kawy zaburzają prawidłowe wchłanianie kwasu foliowego. Alkohol dodatkowo obniża aktywność syntazy metioninowej i hamuje proces remetylacji homocysteiny. Z kolei w dymie papierosowym zawarte są bardzo liczne substancje toksyczne, których tlenek węgla i disiarczek węgla inaktywują witaminę B₆ w wątrobie, hamując katabolizm homocysteiny. Palenie tytoniu powoduje także wzrost frakcji zredukowanej homocysteiny, która jest odpowiedzialna za aterogenne oddziaływanie na naczynia krwionośne.

Palenie papierosów połączone z nadmierną konsumpcją kawy, nadmiernym spożywaniem alkoholu często prowadzi do hiperhomocysteinemii. Natomiast czynnikiem obniżającym stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest aktywność fizyczna.

Stężenie homocysteiny zależy też od stosowanych leków. Wzrost stężenia tego aminokwasu wywołują antagoniści kwasu foliowego (metotreksat) lub witaminy B₁₂, leki przeciwcukrzycowe, przeciwpadaczkowe i leki hipolipemizujące np. z grupy Simwastatyn (Zocor), Atorwastatyn (Atoris, Tulip). Natomiast stosowane przez kobiety leki w hormonalnej terapii zastępczej oraz w antykoncepcji obniżają stężenie homocysteiny we krwi [11].

Hiperhomocysteinemia może towarzyszyć licznym schorzeniom takim jak: przewlekła niewydolność nerek, cukrzyca, nadczynność tarczycy, łuszczyca, białaczka limfoblastyczna, toczeń rumieniowaty, nadciśnienie tętnicze i rak gruczołu piersiowego [18,128,156].

5.4.4. Metaboliczne i kliniczne konsekwencje hiperhomocysteinemii.

Od czasu ogłoszenia przez Mc Cully'ego i Wilsona hipotezy o wpływie podwyższonych stężeń homocysteiny na rozwój miażdżycy przeprowadzono wiele badań potwierdzających tą hipotezę [98,167,168,257]. Liczne badania epidemiologiczne wykazały, że istnieje zależność pomiędzy umiarkowanie podwyższonymi stężeniami homocysteiny a wzrostem zachorowalności na miażdżycę i zakrzepicę naczyń krwionośnych, chorobę niedokrwienną serca i udar mózgu [11,24,54,156,186,207]. Wyniki tych badań nie zawsze znajdowały potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach prospektywnych [128,248]. Dopiero badania przeprowadzone na ponad dwudziestotysięcznej grupie osób zmarłych z powodu choroby niedokrwiennej serca dowiodły, że stężenie homocysteiny w ich osoczu było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej. Analizowane w tym badaniu ryzyko zgonu wzrastało wraz ze wzrostem stężenia homocysteiny w sposób liniowy, już od stężenia homocysteiny 7,2 $\mu\text{mol/l}$ [257].

Ostatecznie hiperhomocysteinemia stała się dość powszechnie akceptowanym niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo – naczyniowych, tak jak hipercholesterolemia czy nadciśnienie tętnicze [68,79]. Przyjmuje się, że wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi o 5 $\mu\text{mol/l}$ powoduje zwiększenie ryzyka chorób naczyń tak jak wzrost stężenia cholesterolu o 0,5 $\mu\text{mol/l}$ (20mg/dl) [25].

Omawiając zagadnienie hiperhomocysteinemii należy pamiętać, że podwyższone stężenie homocysteiny często działa synergistycznie z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak podeszły wiek, płeć męska, palenie papierosów i dyslipidemia [79]. Mimo, że sama hiperhomocysteinemia nie jest uważana za główny czynnik rozwoju chorób naczyń, to jest ona jednym z najsilniejszych czynników ryzyka śmiertelności poddającym się modyfikacji [252].

Pomimo, przeprowadzenia licznych badań doświadczalnych i klinicznych, molekularne mechanizmy patogennego działania homocysteiny na układ krążenia nie zostały jeszcze wystarczająco poznane. Istnieje kilka hipotez, które próbują wyjaśnić te mechanizmy, a wśród nich: bezpośrednie uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, stymulacja syntezy wolnych rodników w komórkach śródbłonna i hamowanie biosyntezy tlenu azotu i prostacyklin, wzrostu proliferacji monocytów, nasilenie stresu oksydacyjnego, zwiększenie agregacji i adhezji płytek krwi do ścian uszkodzonych naczyń i aktywacja czynników krzepnięcia [35,36,186,228].

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem hodowli komórek śródbłonna wykazano bezpośrednie chemiczne uszkodzenie śródbłonna i zaburzenia procesu krzepnięcia

powodowane przez homocysteinę. Wysokie stężenia homocysteiny powodują zmniejszenie żywotności komórek endotelialnych, natomiast łagodna hiperhomocysteinemia działa toksycznie na wcześniej uszkodzone komórki śródbłonna [56,57]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że po podaniu homocysteiny do naczyń krwionośnych następuje złuszczenie się komórek endotelium i przebudowa ścian naczyń krwionośnych. W naczyniach krwionośnych w miejscach pozbawionych endotelium dochodzi do adhezji i agregacji płytek z uwalnianiem czynnika wzrostu PDGF, który aktywuje proliferację i migrację miocytów do błony wewnętrznej naczyń [157].

Mechanizm oddziaływania homocysteiny na naczynia krwionośne jest złożony i wielokierunkowy. Hiperhomocysteinemia może uszkadzać naczynia krwionośne poprzez zaburzenie procesu krzepnięcia i fibrynolizy. W prawidłowym śródbłonku funkcjonuje system regulacji mechanizmów pro- i antykoagulacyjnych. Homocysteina przesuwając te mechanizmy w stronę procesów prozakrzepowych. Redukując mostki disiarczkowe trombomoduliny, zmniejsza aktywację białka C-naturalnego antykoagulantu [213]. Wysokie stężenia homocysteiny powodują zmniejszenie zawartości antytrombiny III na powierzchni endotelium i zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego na komórkach śródbłonna, zmniejszenie ekspresji antykoagulacyjnej siarczanu heparanu, zmniejszenie biosyntezy prostacykliny. Poza tym hiperhomocysteinemia nasila agregację krwinek płytkowych i produkcję trombosanu A_2 oraz stymuluje wiązanie do włókniaka lipoproteiny a [54,183,231]. Działanie prozakrzepowe homocysteiny wynika także ze zwiększenia aktywności osoczowych czynników krzepnięcia (V,VII,XII). Homocysteina osłabia również zdolność wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1) z komórkami śródbłonna [227,262].

Aterogenne działanie homocysteiny na komórki śródbłonna zachodzi najczęściej poprzez mechanizm wolnorodnikowy [166,199,225].

Wolne rodniki tlenowe (ORF), w tym głównie anion nadadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$) odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób układu krążenia, w tym również w nadciśnieniu tętniczym.

Wytwarzane są one i uwalniane przez komórki śródbłonna naczyń, miocyty, makrofagi oraz zaktywowane granulocyty obojętnochłonne. Wolne rodniki tlenowe pełnią funkcje regulacyjne i przekazują sygnały wewnątrzkomórkowe, wpływają na ekspresję genów, regulują stan napięcia naczyń krwionośnych [224]. W komórkach obok wytwarzania rodników tlenowych działają enzymatyczne układy antyoksydacyjne zawierające dysmutazę nadadtlenkową (SOD) oraz katalazę i peroksydazę glutationową (GSH) regulujące równowagę oksydacyjną. Gdy produkcja wolnych rodników tlenowych przekroczy możliwości układów antyoksydacyjnych dochodzi do powstania stresu oksydacyjnego. Ujawniają się wtedy właściwości toksyczne

wolnych rodników tlenowych. Wolne rodniki tlenowe powodują utlenianie lipidów i lipoprotein, białek oraz DNA, przez co stanowią bezpośrednią przyczynę uszkodzenia komórek śródbłonna. Toksyczne produkty utlenienia wspierają działanie cytotoksyczne homocysteiny, powodując uszkodzenie błon komórkowych, aktywację mechanizmów apoptozy [19,29,30,35,186].

Mimo licznych badań doświadczalnych i klinicznych związek między stresem oksydacyjnym a rozwojem nadciśnienia tętniczego pozostaje nadal niewyjaśniony. Przyjmuje się, że reaktywne formy tlenu (ROS) pierwotnie indukują powstanie nadciśnienia, ale może być również tak, że ich nadmierne wytwarzanie jest wyrazem dysfunkcji komórek śródbłonna w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Mechanizmy indukcji nadciśnienia tętniczego przez wolne rodniki tlenowe są złożone i obejmują między innymi wpływ na opór obwodowy, poprzez ograniczenie biodostępności naczyniorozszerzającego tlenu azotu, naczyniokurczącego działania anionu nadtlenoazotynowego, upośledzenie rozkurczu naczyniowego w wyniku peroksydacji lipidów błonowych, podwyższone stężenie naczyniokurczących F₂-izoprostanów, pobudzenie wytwarzania endoteliny i proliferacji mięśni gładkich ściany naczyń krwionośnych [166].

Śródbłonek naczyniowy syntetyzuje i wydziela wiele substancji, takich jak tlenek azotu (NO), prostacyklinę (PGI₂), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący, peptyd natriuretyczny typu C, endotelinę (ET₁), prostaglandynę H₂ (PGH₂) [199]. Zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami kurczącymi a rozszerzającymi naczynia może prowadzić do wzrostu oporu obwodowego i wywołać nadciśnienie tętnicze [12,30,54,111,156].

Rezultaty wielu badań wskazują na związek między zwiększoną produkcją OFR a wzmożonym napięciem naczyń oraz udział wolnych rodników tlenowych w wywoływaniu dysfunkcji śródbłonna [100,234]. Wolne rodniki tlenowe inaktywują tlenek azotu, który jest jednym z podstawowych czynników warunkujących prawidłową funkcję śródbłonna.

Tlenek azotu powstaje z L-argininy przy udziale syntazy tlenu azotu [95,111]. Śródbłonek jest odpowiedzialny za 20-30% całkowitej produkcji tlenu azotu. Pozostałe 70-80% tlenu powstaje w komórkach mięśni gładkich ściany naczyniowej oraz fibroblastach. Tlenek azotu jest związkiem nietrwałym, rozkłada się w ciągu kilku sekund. Może wiązać się z żelazem hemu, cysteiną hemoglobiny i glutationu. W monocytach łącząc się z cykłązą guanylową, indukuje syntezę cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Wzrost stężenia cGMP prowadzi do zablokowania fosforylacji lekkich łańcuchów miozyny, aktywacji czynnego pobierania jonów wapnia do komórek oraz aktywacji kanałów potasowych zależnych od ATP i wzrostu stężenia jonów wapnia w miocytach. W wyniku tych procesów dochodzi do

hiperpolaryzacji i rozkurczu mięśni gładkich w ścianie tętnic. Jest to jeden z podstawowych fizjologicznych mechanizmów obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Przyjmuje się, że obserwowana u chorych z nadciśnieniem tętniczym zmniejszona biodostępność tlenku azotu (NO) może być wynikiem:

- zmniejszonej jego syntezy w wyniku uszkodzenia komórek śródbłonna, między innymi przez podwyższone stężenia homocysteiny lub OFR,
- działania wytwarzanego przez endotelium i krążącego w osoczu endogennego inhibitora syntazy NO – asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), której stężenie dodatkowo koreluje z wartością średniego ciśnienia tętniczego,
- unieczynniania NO przez uwolnione w nadmiarze anion ponadtlenkowy.

Ta ostatnia możliwość uważana jest za najważniejszą przyczynę zmniejszonej biodostępności NO [29,70,123]. Produktem reakcji, która przebiega trzykrotnie szybciej niż reakcja unieczynniania $O_2^{\cdot -}$ katalizowana przez SOD i 10.000 razy szybciej niż neutralizacja rodnika ponadtlenkowego przez witaminę A, E lub C jest nadtlenoazotyn [225].

Anion nadtlenoazotynowy ($ONOO^-$) jest o wiele słabszym niż NO czynnikiem naczyniorozkurczowym, natomiast silniejszym i bardziej stabilnym niż $O_2^{\cdot -}$ i H_2O_2 utleniaczem. Utlenia on grupy tiolowe białek, inicjuje peroksydację lipidów, hamuje mitochondrialny łańcuch oddechowy, zwiększa napływ jonów wapnia do komórek, a w fizjologicznym pH może zostać przekształcony do kwasu nadtlenoazotawego ($ONOO^- + H^+ \rightarrow ONOOH$). Kwas nadtlenoazotawy rozpadając się jest źródłem nadzwyczaj reaktywnych form tlenu tj. rodnika wodorotlenowego (OH^{\cdot}), dwutlenku azotu (NO_2), kationu nitroniowego (NO_2^+) i anionu wodorotlenowego (OH^-) [29]. Nadtlenoazotyn, kwas nadtlenoazotawy i rodnik wodorotlenowy mogą być przyczyną poważnego uszkodzenia komórek śródbłonna [29]. Tlenek azotu wywiera działanie rozkurczające naczynia, antyagregacyjne, hamuje proliferację miocytów naczyniowych, a wobec jego niedoboru przewagę zyskują śródbłonkowe czynniki wazokonstrykcyjne i proagregacyjne wytwarzane w szlaku cyklooksygenazy: TXA_2 i PGH_2 oraz endoteliny [160]. Endotelina, poza obkurczaniem naczyń, stymuluje proliferację miocytów, przyspiesza syntezę białek adhezyjnych i chemotaktycznych powodując chemotaksję i adhezję monocytów [123,160].

O istotnej roli NO w regulacji napięcia naczyniowego świadczy fakt, że zahamowanie syntezy innego silnego czynnika wazodylatacyjnego – PGI_2 przez inhibitory cyklooksygenazy, w większości naczyń nie zmienia napięcia i nie upośledza perfuzji [160]. Przemawia to za stałym podstawowym uwalnianiem tlenku azotu utrzymującym naczynia w stanie rozkurczu czego się nie obserwuje pod wpływem prostacykliny, a jego niedobór może przyczynić się do wzrostu

oporu obwodowego i rozwoju nadciśnienia. W badaniach eksperymentalnych oraz *in vitro* skutkiem hamowania syntazy NO przez analogi argininy: L-NMMA (L-N-monometylo-argininę) lub L-NAME (metyloester-L-nitroargininy) jest śródbłonkowo – zależna wazokonstrykcja i istotny wzrost ciśnienia tętniczego, a dłuższe podawanie L-NAME wywołuje trwałe nadciśnienie tętnicze [37,206,245,246].

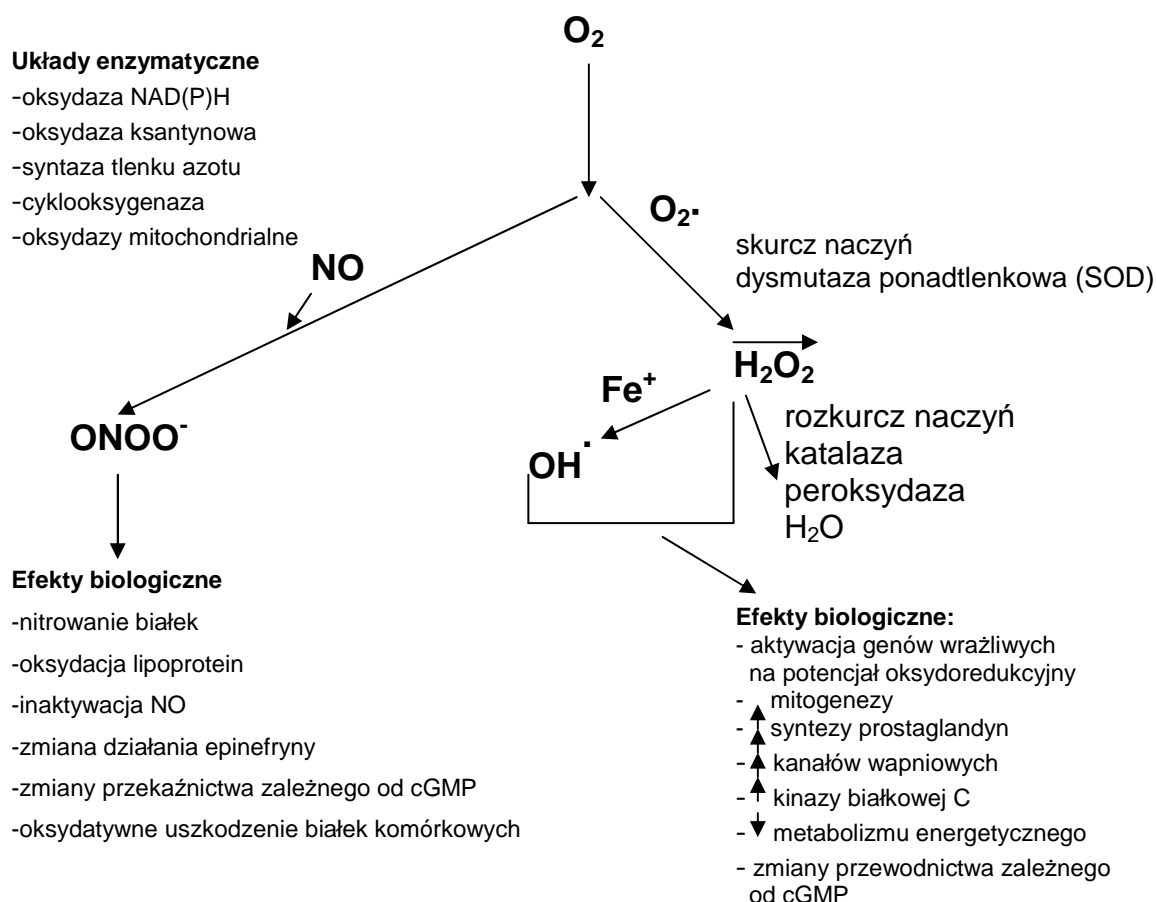
Inne wyniki badań wskazują na związek OFR ze wzmożoną aktywnością układu RAA w nadciśnieniu tętniczym. Wykazano, że aktywność enzymu konwertującego angiotensynę w naczyniach chorych na nadciśnienie tętnicze prawdopodobnie jest też istotna dla hipertrofii miocytów wywołanej angiotensyną II. Pośredniczą one w aktywacji przez angiotensynę protoonkogenów c-fos i c-jun, prowadzących do proliferacji i hipertrofii miocytów.

Angiotensyna II poprzez wzmożoną produkcję OFR wpływa na wzrost napięcia naczyń, ich przebudowę, proliferację neointymy, zakrzepicę wewnątrznacyniową i rozwój miażdżycy, co może wyjaśniać kliniczne obserwacje większej częstości powikłań sercowo – naczyniowych u osób z wysokimi stężeniami reniny i angiotensyny niż u pacjentów z niskim profilem reninowym [225].

Wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę czynników wzrostowych w komórkach endotelium wywołuje także nadtlenek wodoru. Wpływa on na proces przyłączenia PDGF do miocytów, co w następstwie powoduje fosforylację tyrozyny i wzrost syntezy DNA. Nadtlenek wodoru przyczynia się również do degradacji macierzy pozakomórkowej poprzez aktywację metaloproteinaz [225]. Pod wpływem wolnych rodników tlenowych w błonach komórek endotelium dochodzi także do peroksydacji lipidów, w wyniku której powstają rodniki lipidowe (L[•]). Powstające rodniki lipidowe w połączeniu z tlenem tworzą rodniki nadtlenkowe (LOO[•]), a te z kolei reagując z innymi lipidami generują kolejne rodniki lipidowe oraz wodorotlenki lipidów. Błony komórkowe zawierające wodorotlenki lipidów stają się bardziej narażone na uszkodzenia, przepuszczalne dla jonów, sztywne i mniej sprawne czynnościowo [123].

Przemiany wolnych rodników tlenowych i ich potencjalne działanie w komórkach układu krzepnięcia przedstawia rycina 16.

Rycina 16. Przemiany wolnych rodników tlenowych i ich potencjalne działania w komórkach układu krzepnięcia [wg 15].



Z reaktywności grupy sulfhydrylowej homocysteiny wynika też bezpośrednie oddziaływanie homocysteiny na komórki śródbłonna. Homocysteina uczestniczy w reakcjach wymiany tiol-disiarczek. Dotyczy to disiarczków, które decydują o strukturze i właściwościach biologicznych białek [248]. Potranslacyjna modyfikacja białek polegająca na łączeniu się homocysteiny w formie tiolaktonu do lizyny lub seryny prowadzi do zmian ich właściwości fizyko – chemicznych i do uszkodzenia ich funkcji biologicznej [110,168,248].

Homocysteina w postaci pochodnej S-nitrozohomocysteiny może włączać się do białek na etapie ich biosyntezy. Komórki zawierające zarówno białka zmodyfikowane przez homocysteinę, jak i białka z wbudowaną homocysteina są rozpoznawane przez układ immunologiczny jako uszkodzone. Komórki te zostają opłaszczane przeciwciałami, które poprzez receptory Fc łączą się z makrofagami i ulegają niszczeniu powodując uszkodzenie endotelium [248].

Procesom tiolowania ulegają także wolne grupy aminowe LDH, co powoduje zwiększone pobieranie tych lipoprotein przez makrofagi i odkładanie lipidów w płytkach miażdżycowych. W ścianach naczyń, gdzie gromadzą się makrofagi tiolakton jest uwalniany z LDL wywołując utlenianie cholesterolu i nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz agregację płytek, wzmożone uwalnianie czynników krzepnięcia, miohypoplazję, odkładanie glikozoaminoglikanów, a także włóknienie i wapnienie płytek miażdżycowych [74,169].

Homocysteina bezpośrednio wpływa na supresję syntezy DNA w komórkach śródbłonna, a blokowanie metylacji białka p21^{ras} powoduje obniżenie syntezy DNA. Hipometylacja białka p21^{ras} obniża jego powinowactwo do błony komórkowej, co w konsekwencji obniża aktywację kinaz uczestniczących w regulacji podziałów komórkowych. Komórki śródbłonna pozostają w fazie G1 cyklu komórkowego i dlatego następuje zahamowanie wzrostu endotelium [54]. Natomiast hiperhomocysteinemia pobudza podziały mitotyczne komórek mięśni gładkich oraz zwiększa gromadzenie się kolagenu w ścianie naczynia [159,162]. Homocysteina może wywoływać ten efekt poprzez indukcję i ekspresję genów dla cyklin A i D1, uaktywnienie płytkowego czynnika wzrostu lub stymulowanie aktywności kinazy białkowej C oraz indukcję genów c-fos i c-myb w komórkach mięśni gładkich [54]. Obserwuje się ponadto migrację komórek mięśniowych. Zmiany te mogą być związane z sekrecją cytokin i czynników wzrostowych przez uszkodzone komórki [12]. W efekcie tych zmian dochodzi do pogrubienia i utraty elastyczności ścian tętnic, zwężenia światła naczyń, wzrostu oporu naczyniowego i rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Działanie mitogenne homocysteiny jest uważane za jeden z najważniejszych mechanizmów zapoczątkowujących proces miażdżycowy naczyń. Dysfunkcja naczyń krwionośnych, powodowana przez toksyczne oddziaływanie homocysteiny na śródbłonek, polega także na zwiększeniu stresu oksydacyjnego przez reaktywność jej grup tiolowych. Grupy tiolowe w obecności jonów miedzi i żelaza mogą przyczyniać się do powstania wolnych rodników tlenowych, których udział w powstawaniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego został wcześniej omówiony w niniejszej pracy.

Homocysteina inicjuje także oksydacyjną modyfikację cząstek LDL. Utlenione cząstki LDL (oxLDL) niszczą błony i organelle komórkowe, uaktywniają kaspazy i sfingomielinazy. Hamują syntezę prostacyklin i uwrażliwiają komórki na sygnały apoptotyczne, przyczyniając się do zmniejszenia przeżywalności komórek endotelium. Cząstki LDL w połączeniu z tiolaktonem homocysteiny tworzą agregaty, które powodują aktywację proteaz, nukleaz i kinaz białkowych [248]. Utlenione cząstki LDL są kumulowane w komórkach piankowatych które umiejscawiają się pod powierzchnią śródbłonna uszkodzając strukturę naczynia, przyczyniają

się do tworzenia blaszek miażdżycowych [12,97]. Homocysteina zwiększa stężenie lipoproteiny a i obniża stężenie cholesterolu frakcji HDL [97].

Stres oksydacyjny towarzyszący hiperhomocysteinemii jest nie tylko przyczyną oksydacji LDL i HDL. W wyniku utleniania fosfolipidów zawartych we frakcjach LDL i HDL, stres oksydacyjny prowadzi do zwiększenia ekspresji czynników transkrypcyjnych: czynnika jądrowego (NF- κ B -ang. nuclear factor kappa – light – chain – enhancer of activated β cells) i receptora aktywacji proliferacji peroksysomów gamma (PPAR γ – ang. peroxisome proliferator – activated receptor gamma). Pogłębia się stan zapalny, czego wykładnikiem jest wzrost stężenia białka CRP [23].

Badania innych autorów dowiodły, że istnieje dodatnia korelacja między poziomem homocysteiny a stężeniem czynnika martwicy nowotworów (TNF- α – ang. tumor necrosis factor – α), białka przyciągającego monocyty (MCP-1- ang. monocyte chemoattract protein–1) i naczyniowej molekuly przylegania komórkowego-1 (VCAM-1 – ang. vascular cell adhesion molecule-1), które mogą powodować i nasilać dodatkowo procesy zapalne [74,162,196,197].

Reasumując, wzrost stężenia homocysteiny powoduje w naczyniach krwionośnych szereg niekorzystnych zmian, w tym przewlekłego stanu zapalnego śródbłonna. Zmiany te prowadzą do rozwoju miażdżycy, a przez obniżenie czynników rozszerzających naczynia, głównie poprzez obniżenie dostępności tlenu azotu, mogą sprzyjać powstawaniu nadciśnienia tętniczego.

II. CEL PRACY

Z przedstawionych we wstępie danych wynika, że hiperhomocysteinemia wykazuje patogenne oddziaływanie na naczynia krwionośne. Wyzwała szereg niekorzystnych zmian, które poprzez obniżenie zawartości czynników rozszerzających naczynia krwionośne sprzyjają powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Hiperhomocysteinemia jest także uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy tętnic. Niezbędnym elementem rozpoczynającym proces zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych jest modyfikacja oksydacyjna cząstek LDL oraz uszkodzenie śródbłonna. Znane jest zjawisko dyslipidemii u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Mimo licznych badań eksperymentalnych i klinicznych nad synergizmem hiperhomocysteinemii, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego dotychczas nie dokonano pełnej oceny zależności między hiperhomocysteinemią a zaburzeniami gospodarki lipidowej i lipoproteinowej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania :

1. Jak kształtują się stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?
2. Jak zachowuje się stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze I i II stopnia ?
3. Jaka jest zależność między stężeniem homocysteiny a poziomem cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?
4. Czy obniżenie stężenia homocysteiny modyfikuje poziom cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?

Poszukiwano także zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny a zawartością kwasu foliowego oraz podjęto próbę określenia zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B a wiekiem badanych, płcią, wskaźnikiem masy ciała (BMI), poziomem glukozy na czczo oraz stopniem nadciśnienia tętniczego.

III. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

1. Grupy badane

Badania przeprowadzono w wyodrębnionej grupie 50 chorych na pierwotne nadciśnienie w wieku od 25 do 65 lat ($\bar{x} = 51,2$ lat), w tym 19 kobiet w wieku od 25 do 65 lat ($\bar{x} = 52,5$ lat) i 31 mężczyzn od 19 do 65 lat ($\bar{x} = 50,0$ lat) leczonych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2003–2008. Grupę referencyjną stanowiło 45 zdrowych ochotników i pracowników Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w wieku od 24 do 65 lat ($\bar{x} = 41,2$ lat), w tym 19 kobiet w wieku od 24 do 52 lat ($\bar{x} = 37,7$ lat) i 26 mężczyzn w wieku od 24 do 65 lat ($\bar{x} = 44,8$ lat), u których nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego, chorób serca, cukrzycy, chorób nerek, łuszczycy, nowotworów i chorób endokrynologicznych. Na wykonanie badania klinicznego i laboratoryjnego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1093/03 z dnia 11 września 2003 roku).

Klasyfikacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym została oparta na dokumentacji lekarskiej opracowanej i obowiązującej w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, uwzględniająca kartę leczenia w poradni przyszpitalnej, wywiady z pacjentami oraz badania lekarskie i laboratoryjne. Pacjentów do badań wybrano w dwuetapowym postępowaniu kwalifikacyjnym.

Kwalifikacja wstępna obejmowała wywiad przeprowadzony z każdym pacjentem, badania potwierdzające w grupie badanej lub wykluczające w grupie kontrolnej występowanie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

W przypadku grupy badanej, pierwotne nadciśnienie tętnicze musiało być udokumentowane przynajmniej półtoraroczną dokumentacją medyczną. Chorzy ci podczas kwalifikacji, jak i suplementacji nie zażywali statyn. Stosowali jedynie leki hipotensyjne różnych grup, np. Tertensif, Furosemid, Concor, Nitrendypina, Bisocard, Vivace.

Kryteriami wykluczenia kwalifikacji do grupy badanej jak i kontrolnej były:

1. niestabilna choroba wieńcowa
2. zawał mięśnia sercowego
3. stan po udarze mózgu (do 6 miesięcy)

4. niewydolność nerek
5. cukrzyca
6. upośledzona funkcja wątroby (marskość i stłuszczenie)
7. ciąża
8. ostre i przewlekłe procesy zapalne

Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe – ochotnicy.

W celu potwierdzenia lub wykluczenia pierwotnej postaci nadciśnienia tętniczego lub w przypadku występowania w badaniu podmiotowym odchyień od stanu prawidłowego sugerujących powikłania, zlecono badania dodatkowe: badanie dna oka, ultrasonografię nerek, wątroby, oznaczanie stężenia hormonów tarczycy i stężenia cystatyny C, glukozy oraz białka C-reaktywnego (hsCRP). Pacjentów zakwalifikowanych do dalszych badań informowano o celach prowadzonego badania klinicznego, rodzajach zaplanowanych badań i dalszym postępowaniu leczniczym oraz proszono ich o wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu. Pacjenci, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu otrzymali instrukcję dotyczącą przygotowania się do badań oraz informacje w sprawie trybu zgłaszania się do poradni przyklinicznej i do laboratorium w celu wykonania dalszych badań.

Do poradni przyklinicznej pacjenci zgłaszali się rano, na czczo po 12-godzinnym głodzeniu i wypoczynku nocnym. Zalecane wcześniej leki hipotensyjne pacjenci przyjmowali po badaniu lekarskim i po pobraniu krwi na badania laboratoryjne.

Na potrzeby badania klinicznego zakładano kartę pacjenta z danymi osobowymi oraz z identyfikatorem w postaci kodu. W trakcie wywiadu zbierano informacje dotyczące ewentualnych powikłań nadciśnienia tętniczego, występowania w rodzinie chorób sercowo-naczyniowych, nawyków żywieniowych, stosowanych używek i leków, palenia tytoniu oraz aktywności fizycznej pacjenta. U żadnego z zakwalifikowanych do badań pacjentów nie występowały powikłania nadciśnienia tętniczego.

Spośród 45 osób z grupy referencyjnej żadna z nich nie podawała występowania chorób sercowo – naczyniowych u członków najbliższej rodziny. Inne dane dotyczące występowania chorób sercowo – naczyniowych w rodzinie uzyskiwano z wywiadów przeprowadzonych wśród chorych na nadciśnienie tętnicze.

W rodzinach u 50% badanych osób z nadciśnieniem tętniczym występowało nadciśnienie tętnicze i/lub inne choroby sercowo – naczyniowe.

W grupie referencyjnej i wśród chorych na nadciśnienie tętnicze były osoby, które stosowały dietę niskotłuszczową, prowadziły aktywny tryb życia i nie stosowały używek jak i osoby spożywające wysokokaloryczne posiłki, prowadzące siedzący tryb życia i spożywające

umiarkowane ilości alkoholu. Do palenia tytoniu przyznało się 20% pacjentów z grupy kontrolnej i 23% chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

W czasie wizyty w poradni przyklinicznej dokonywano, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, standardowych pomiarów ciśnienia tętniczego za pomocą sfigmomanometru. Przed pomiarem ciśnienia pacjenci odpoczywali przez 5-10 minut. Pomiar ciśnienia wykonywano dwukrotnie w odstępach około 2 minut, a wynik przedstawiano w postaci średniej arytmetycznej z dwóch pomiarów. Do grupy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze zakwalifikowano osoby, u których ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramiennej wykazywało wartości równe lub wyższe niż 140/90 mmHg, zgodnie z zaleceniami WHO/ISH (1999) i ESH/ESC (2007). Do grupy chorych zakwalifikowano tylko tych pacjentów, u których występowało nadciśnienie tętnicze. Pacjentów, u których stwierdzono wartości ciśnienia skurczowego w granicach 140-159 mmHg i/lub ciśnienia rozkurczowego 90-99 mmHg zakwalifikowano do grupy chorych na nadciśnienie tętnicze stopnia pierwszego. Jeżeli wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u badanych pacjentów wynosiły odpowiednio: 160-179 mmHg i 100-109 mmHg, zakwalifikowano ich do grupy chorych na nadciśnienie tętnicze stopnia drugiego. Natomiast wartości ciśnienia skurczowego wyższe lub równe 180 mmHg i/lub ciśnienia rozkurczowego wyższe lub równe 110 mmHg stanowiły podstawę do zakwalifikowania pacjenta do grupy chorych na nadciśnienie tętnicze stopnia trzeciego.

W trakcie badania klinicznego oceniano stan układu krążenia, osłuchiwano klatkę piersiową, badano tętnice szyjne pacjentów i mierzono tętno. Następnie mierzono masę ciała, wzrost, obwód talii i bioder, po czym obliczano wskaźnik masy ciała BMI wg wzoru: $BMI = \text{masa ciała w kg} / \text{wzrost w m}^2$ oraz wskaźnik talia / biodra.

Chorych kwalifikowano do poszczególnych grup wg wartości BMI:

- grupa z prawidłowym BMI : 18,0 - 24,9 kg/m²
- grupa z nadwagą : 25,0 - 29,9 kg/m²
- grupa z otyłością I stopnia : 30,0 - 35,0 kg/m²

U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania wykonywano oznaczenia laboratoryjne przydatne do oceny ogólnego stanu ich zdrowia i do poszerzenia informacji na temat ryzyka chorób sercowo – naczyniowych, zalecane przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wykaz wykonanych badań laboratoryjnych i zakresy wartości referencyjnych przedstawia tabela nr 9.

Po wykonaniu badań klinicznych i laboratoryjnych oceniających ogólny stan zdrowia i ryzyko chorób sercowo – naczyniowych osób badanych wykonano badania programowe. Oznaczano stężenia: homocysteiny (Hcy), cholesterolu całkowitego (TC), HDL-cholesterolu (HDL-C), LDL-cholesterolu (LDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apoB) oraz kwasu foliowego, którego stężenie w dużym stopniu wpływa na zawartość homocysteiny.

Z grupy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wyodrębniono chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią. Podstawę tego podziału stanowiło stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Jako stężenie graniczne przyjęto górną granicę wartości referencyjnej dla homocysteiny oznaczanej metodą FPIA - 12 $\mu\text{mol/l}$ surowicy. Pacjentów, u których stężenie homocysteiny było niższe lub równe 12 $\mu\text{mol/l}$ zakwalifikowano do grupy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią. Natomiast pacjentów ze stężeniem homocysteiny wyższym niż 12 $\mu\text{mol/l}$ zaliczono do grupy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią.

W dalszym etapie badań wszystkim chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze podano kwas foliowy w dawce 15 mg jeden raz dziennie przez 45 dni. W trakcie przyjmowania kwasu foliowego chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie hipotensyjne. Po upływie 45 dni od rozpoczęcia przyjmowania kwasu foliowego pacjenci ponownie zgłaszali się na badanie lekarskie i laboratoryjne. Podczas drugiej wizyty lekarskiej chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze mierzono ciśnienie i tętno oraz wykonano pomiary antropometryczne. Następnie u wszystkich chorych wykonano oznaczenia poziomu tych samych parametrów laboratoryjnych, oprócz stężenia kwasu foliowego, które były wykonane przed podaniem kwasu foliowego (stężenie homocysteiny, TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B).

Tabela 9. Zakres dodatkowych badań laboratoryjnych i ich wartości referencyjne.

Rodzaj badania	Wartości referencyjne	Jednostki miary
Morfologia krwi obwodowej		
Liczba krwinek czerwonych (RBC)	Kobiety 3,9 - 5,2 Mężczyźni 4,5 - 5,9	10 ¹² /l
Stężenie hemoglobiny (HGB)	Kobiety 7,5 - 9,9 Mężczyźni 8,7 - 11,2	mmol/l
Liczba krwinek białych (WBC)	4,0 - 10,0	10 ⁹ /l
Liczba monocytów (MONO)	0,24 - 0,48	10 ⁹ /l
Liczba krwinek płytkowych (PLT)	130 - 390	10 ⁹ /l
Badania biochemiczne w surowicy krwi		
Stężenie glukozy na czczo	3,5 - 5,5	mmol/l
Stężenie sodu	135 - 145	mmol/l
Stężenie potasu	3,5 - 5,1	mmol/l
Stężenie kwasu moczowego	Kobiety < 340 Mężczyźni < 420	μmol/l
hsCRP	< 3,00	mg/l
Stężenie cystatyny C	0,54 - 1,21	mg/l
Badania ogólne moczu		
Gęstość względna	1,016 - 1,022	kg/l
pH	5,5 - 6,6	
Białko	Nieobecne	
Glukoza	Nieobecne	
Związki ketonowe	Nieobecne	
Bilirubina	Nieobecne	
Urobilinogen	0,1 - 1,0	mg/l
Liczba leukocytów	0 - 5	Średnia w polu widzenia mikroskopu
Liczba erytrocytów	0 - 5	Średnia w polu widzenia mikroskopu

2. Materiał do badań i metody oznaczania stężenia parametrów laboratoryjnych.

Badania wykonywano w krwi pobranej z żyły promieniowej do strzykawko – probówek systemu zamkniętego firmy Sarstedt zgodnie z zaleceniami wytwórcy sprzętu. Przed pobraniem krwi pacjenci stosowali zwyczajową dietę, nie palili tytoniu i nie przyjmowali leków. Krew pobierano od pacjentów po wypoczynku nocnym, rano, na czczo w pozycji siedzącej, po około 15 minutowym odpoczynku. Oznaczenia z zakresu podstawowych parametrów hematologicznych wykonywano w krwi pełnej pobranej na wersnian disodowy. Po pobraniu krwi, próbki dokładnie mieszano, a następnie wykonywano rutynowe badania z zakresu hematologii (RBC, WBC, HGB, PLT, MONO) przy zastosowaniu automatycznego analizatora hematologicznego CELL-DYN 3700 firmy Abbott. Zachowując te same warunki przedlaboratoryjne pobierano krew do oznaczania stężenia: homocysteiny, kwasu foliowego, cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, triglicerydów, Apo A1, Apo B, cystatyny C, hsCRP, kwasu moczowego, glukozy oraz stężenia sodu i potasu.

Krew pozostawiano na okres 30 minut do wykrzepienia, po czym wirowano z szybkością 3.000 xg w ciągu 10 minut. Surowicę dzielono na dwie części: jedną część surowicy przeznaczoną do oznaczania homocysteiny, kwasu foliowego, cystatyny C, Apo A1 i Apo B przenoszono do probówek Eppendorfa i zamrażano w temperaturze poniżej -20°C. Próbki przechowywano do czasu oznaczenia, jednak nie dłużej jak 2 miesiące.

W drugiej części surowicy w czasie nie dłuższym niż 3 godziny od chwili wykrzepienia krwi wykonywano pomiar stężenia: glukozy, cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglicerydów, glukozy, kwasu moczowego, sodu, potasu oraz hsCRP.

Mocz do badania ogólnego pozyskiwano z pierwszej porannej mikcji po wypoczynku nocnym. Oznaczenia stężenia homocysteiny, kwasu foliowego, cystatyny C, apo A1 i apo B wykonano w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przy ul.Łąkowej 1/2, natomiast badania stężenia TC, LDL-C, HDL-C, TG, hsCRP, glukozy, morfologię krwi obwodowej oraz badanie ogólne moczu wykonano w Laboratorium Nr 3 Działu Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego przy ul.Szamarzewskiego 82/84 w Poznaniu.

2.1. Oznaczanie stężenia homocysteiny (Hcy) w surowicy krwi metodą immunochemiczną z pomiarem fluorescencji [3].

Zasada metody

Homocysteinę oznaczano na analizatorze AxSYM firmy Abbott Laboratories metodą immunologiczną (FPIA - ang. Fluorescence Polarisation Immunoassay) z zastosowaniem pomiaru natężenia fluorescencji w świetle spolaryzowanym.

2.1.1. Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia homocysteiny.

W trakcie wykonywania oznaczeń stężenia homocysteiny prowadzona była kontrola jakości wyników badań. W każdej serii badań oznaczano stężenie homocysteiny w trzech materiałach kontrolnych, które zawierały homocysteinę w stężeniach: 7,0 $\mu\text{mol/l}$, 12,5 $\mu\text{mol/l}$ i 25,0 $\mu\text{mol/l}$. Uzyskane wyniki oznaczeń kontrolnych nanoszono na wykresy Levey-Jenningsa i oceniono je zgodnie z regułami Westgarda. Wyniki kontroli jakości oznaczeń homocysteiny wykonanych w trakcie prowadzenia badań mieściły się w przyjętych zakresach odchyłeń standardowych, co wskazywało, że pomiary zostały wykonane z właściwą precyzją i dokładnością.

2.1.2. Parametry analityczne metody.

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności CV wynosi $\pm 3,0\%$.

Czułość analityczną testu określono na $\geq 0,8 \mu\text{mol/l}$.

Swoistość analityczna testu:

S-adenozyl-L-metionina i adenozyna nieznacznie interferują w reakcji z przeciwciałami stosowanymi w teście AxSYM Homocysteina. Metoda FPIA pozwala na ograniczenie wpływu interferencji tła (lipemii, hemolizy i wysokich stężeń bilirubiny) na wartość wyniku, ponieważ mierzona polaryzacja emitowanego światła zależy tylko od szybkości rotacji cząstek znakowanych fluoresceiną.

Wartości referencyjne stężenia homocysteiny w surowicy krwi przyjęto 5,00-12,00 $\mu\text{mol/l}$ [3].

2.2. Oznaczanie stężenia kwasu foliowego (folanów) w surowicy krwi metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem mikrocząsteczek (MEIA) [2].

Zasada metody

W surowicy krwi kwas foliowy (kwas pteroiloglutaminowy) występuje w postaci kilku jego pochodnych określanych folanami. Do oznaczenia stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi w teście AxSYM Folate wykorzystano technologię wychwytu jonów w połączeniu z metodą immunoenzymatyczną i z pomiarem fluorescencji.

2.2.1. Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia kwasu foliowego.

W trakcie wykonywania oznaczeń stężenia kwasu foliowego prowadzona była kontrola jakości wyników badań. W każdej serii badań oznaczano stężenie kwasu foliowego w trzech materiałach kontrolnych zawierających kwas foliowy w stężeniach: 2,5 ng/ml, 7,0 ng/ml i 15,0 ng/ml. Uzyskane wyniki oznaczeń kontrolnych nanoszono na wykresy Levey-Jenningsa i oceniano zgodnie z regułami Westgarda.

Wyniki kontroli jakości oznaczeń kwasu foliowego mieściły się w przyjętych zakresach odchyłeń standardowych, co dowodzi, że pomiary wykonane zostały z właściwą precyzją i dokładnością.

2.2.2. Parametry analityczne metody

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 5,37\%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na $\geq 0,9$ ng/ml.

Swoistość analityczna: aminopteryna, kwas foliowy i metotreksat mogą nieznacznie (1-3%) interferować z przeciwciałami w teście AxSYM Folate. Ponadto wykazano, że w teście AxSYM Folate bardzo wysokie stężenia niektórych składników surowicy:

- bilirubiny w stężeniu 20 mg/dl,
- białka w stężeniu 12 g/dl,
- triglicerydów w stężeniu 2,00 mg/dl,

zmieniają wyniki stężenia kwasu foliowego o wartość nie większą niż 11%.

Wartości referencyjne stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi wyznaczone na podstawie badań w wielu ośrodkach naukowych za pomocą analizy nieparametrycznej jako

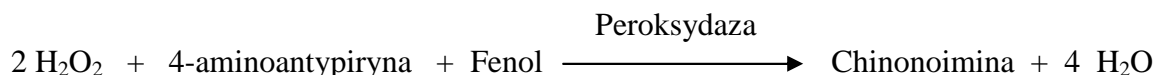
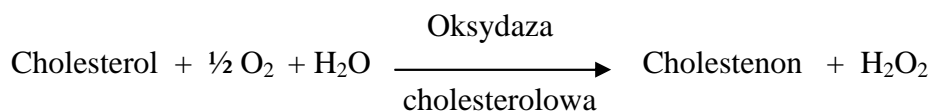
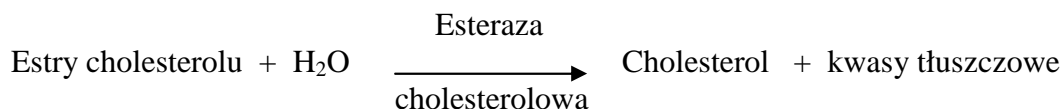
centralne 95% populacji wynoszą: 5,30-14,40 ng/ml, przy czym stężenia kwasu foliowego poniżej 3,70 ng/ml wskazują na jawny niedobór kwasu foliowego w granicach 3,70-5,29 ng/ml uznawane są za wartości suboptymalne [2].

2.3. Oznaczanie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi enzymatycznym testem kolorymetrycznym [52].

Zasada metody

Oznaczanie stężenia cholesterolu całkowitego wykonano przy użyciu testu Flex firmy Siemens (dawna nazwa firmy Dade Behring) na analizatorze Dimension. Estry cholesterolu przy udziale esterazy cholesterolowej hydrolizowane są do cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Następnie wolny cholesterol przy udziale oksydazy cholesterolowej jest utleniany do cholestenonu i nadtlenu wodoru. Uwolniony tlen z nadtlenu wodoru w obecności peroksydazy i fenolu przekształca 4-aminoantypirynę do chinonoiminy, która wykazuje czerwone zabarwienie. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu całkowitego.

Mechanizm zachodzących reakcji przedstawia następujący schemat:



2.3.1. Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia cholesterolu całkowitego.

W każdej serii badań oznaczano stężenie cholesterolu w surowicy kontrolnej, które mieściło się w zakresie wartości od 4,4 do 5,3 mmol/l podanych w opisie metody dołączonej do zestawu odczynników przez firmę Siemens.

Dowodzi to, że pomiary wykonane zostały z właściwą precyzją i dokładnością.

2.3.2. Parametry analityczne metody.

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 3,7\%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na $\geq 0,15$ mmol/l.

Swoistość analityczna: wysokie stężenie bilirubiny powoduje zaniżenie stężenia cholesterolu całkowitego.

Klasyfikacja stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi [270] :

< 5,20 mmol/l - pożądane stężenia cholesterolu całkowitego

5,20 – 6,20 mmol/l - graniczne stężenia cholesterolu całkowitego

> 6,20 mmol/l - wysokie stężenia cholesterolu całkowitego

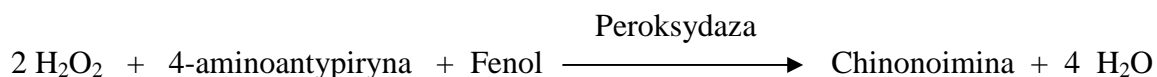
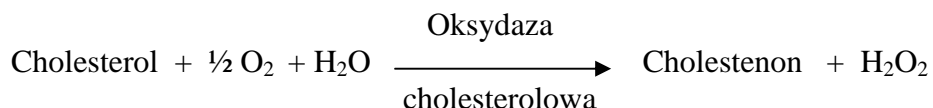
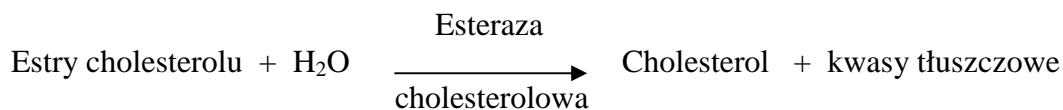
2.4. Oznaczanie stężenia HDL-cholesterolu w surowicy krwi enzymatycznym testem kolorymetrycznym [50].

Zasada metody

Oznaczanie stężenia HDL-cholesterolu wykonano przy użyciu testu HDL Flex reagent cartridge firmy Siemens (dawna nazwa firmy Dade Behring) na analizatorze Dimension.

Lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) i lipoproteiny o małej gęstości (LDL) w surowicy badanej próbki strącano fosforowolframianem i jonami magnezu. Uzyskany supernatant zawierał lipoproteiny o dużej gęstości (HDL). Estry cholesterolu z frakcji HDL zawarte w supernatancie przy udziale esterazy cholesterolowej hydrolizowano do cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Następnie wolny cholesterol przy udziale oksydazy cholesterolowej był utleniany do cholestenonu i nadtlenku wodoru. Uwolniony tlen z nadtlenku wodoru w obecności peroksydazy i fenolu przekształca 4-aminoantypirynę do chinonoiminy, która wykazuje czerwone zabarwienie. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia HDL-cholesterolu.

Mechanizm reakcji przedstawia następujący schemat:



2.4.1. Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia HDL-cholesterolu.

W każdej serii badań oznaczano stężenie HDL-cholesterolu w surowicy kontrolnej, które mieściło się w zakresie wartości od 1,25 do 1,35 mmol/l podanych w opisie metody dołączonej do zestawu odczynników przez firmę Siemens.

Dowodzi to, że pomiary zostały wykonane z właściwą precyzją i dokładnością.

2.4.2. Parametry analityczne metody.

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 1,1 \%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na $\geq 0,12$ mmol/l.

Swoistość analityczna: nie stwierdzono substancji interferujących w teście HDL.

Klasyfikacja stężenia HDL-cholesterolu w surowicy krwi [270] :

dla kobiet :

$\leq 1,2$ mmol/l - niskie stężenie HDL-C

$> 1,7$ mmol/l - pożądane stężenia HDL-C

dla mężczyzn:

$\leq 1,0$ mmol/l - niskie stężenie HDL-C

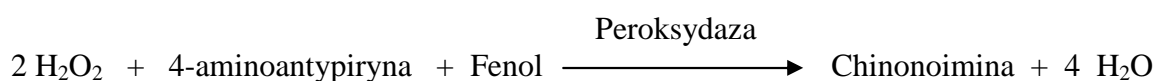
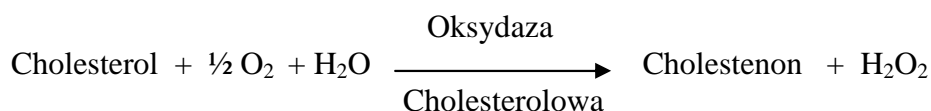
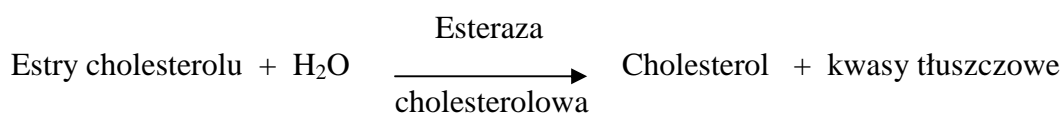
$> 1,5$ mmol/l - pożądane stężenia HDL-C.

2.5. Oznaczanie stężenia LDL-cholesterolu w surowicy krwi bezpośrednim testem enzymatycznym, metodą eliminacji [51].

Zasada metody

Stężenie LDL-cholesterolu w surowicy krwi oznaczano przy zastosowaniu bezpośredniej metody enzymatycznej. Chylomikrony, lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) wytrącano kationami metali dwuwartościowych. Uzyskany supernatant zawiera lipoproteiny o małej gęstości (LDL). Estry cholesterolu przy udziale esterazy cholesterolowej hydrolyzowano do cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Następnie wolny cholesterol przy udziale oksydazy cholesterolowej utleniano do cholesterolenu i nadtlenku wodoru. Uwolniony tlen z nadtlenku wodoru w obecności peroksydazy i fenolu przekształca 4-aminoantypirynę do chinonoiminy, która wykazuje czerwone zabarwienie wprost proporcjonalne do stężenia cholesterolu LDL.

Mechanizm zachodzących reakcji przedstawia następujący schemat:



2.5.1. Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia LDL-cholesterolu.

W każdej serii badań oznaczano stężenie LDL-cholesterolu w surowicy kontrolnej, które mieściło się w zakresie wartości 2,50-4,50 mmol/l podanych w opisie metody dołączonej do zestawu odczynników przez firmę Siemens.

Dowodzi to, że pomiary zostały wykonane z właściwą precyzją i dokładnością.

2.5.2. Pomiary analityczne metody

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 0,94 \%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na $\geq 0,13 \text{ mmol/l}$.

Swoistość analityczna: wysokie stężenie bilirubiny ($1368 \mu\text{mol/l}$) i triglicerydów ($>15,8 \text{ mmol/l}$) zmienia stężenie LDL-cholesterolu.

Klasyfikacja stężenia LDL-cholesterolu w surowicy krwi [270] :

$< 3,5 \text{ mmol/l}$ - stężenia pożądane LDL-C

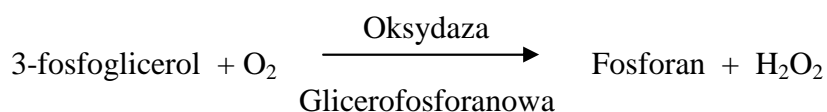
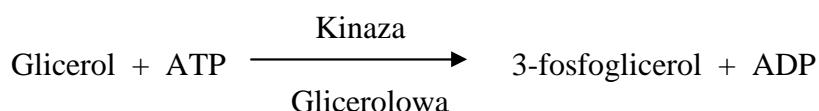
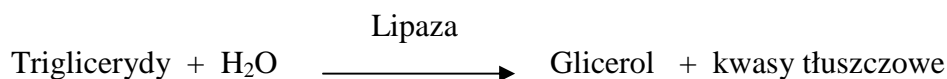
$3,5 - 4,5 \text{ mmol/l}$ - stężenia graniczne LDL-C

$> 4,5 \text{ mmol/l}$ - stężenia wysokie LDL-C.

2.6. Oznaczanie triglicerydów w surowicy krwi enzymatycznym testem kolorymetrycznym [53].

Stężenie triglicerydów w surowicy krwi oznaczano przy pomocy kilkustopniowej metody enzymatycznej. Triglicerydy przy udziale lipazy hydrolizowano do glicerolu i kwasów tłuszczowych. Następnie glicerol przy udziale kinazy glicerolowej i ATP przekształcano do 3-fosfoglicerolu i ADP, po czym 3-fosfoglicerol przy udziale oksydazy glicerofosforanowej utleniało do fosfodihydroksyacetonu i nadtlenu wodoru. Uwolniony tlen z nadtlenu wodoru przy udziale peroksydazy i 4-chlorofenolu przekształca 4-aminoantypirynę do chinonoiminy, która wykazuje czerwone zabarwienie. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia triglicerydów.

Mechanizm zachodzących reakcji przedstawia następujący schemat:



2.6.1. Kontrola wyników oznaczeń stężenia triglicerydów w surowicy krwi.

W każdej serii badań oznaczano stężenie triglicerydów w surowicy kontrolnej, które mieściło się w zakresie wartości od 1,07 do 1,19 mmol/l podanych w opisie metody dołączonej do zestawu odczynników przez firmę Siemens.

Dowodzi to, że pomiary zostały wykonane z właściwą precyzją i dokładnością.

2.6.2. Pomiary analityczne metody.

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 0,5\%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na 0,17 mmol/l.

Swoistość analityczna: wysokie stężenie hemoglobiny i bilirubiny w niewielkim stopniu zmienia stężenie triglicerydów.

Klasyfikacja stężenia triglicerydów w surowicy krwi :

< 2,3 mmol/l - pożądane stężenia TG

2,3 - 4,6 mmol/l - graniczne stężenia TG

> 4,6 mmol/l -wysokie stężenia TG.

2.7. Oznaczanie apoproteiny A1 w surowicy krwi metodą nefelometryczną [46].

Zasada metody

Apoproteinę A1 oznaczano w analizatorze Nephelometer Analyzer II firmy Siemens (dawna nazwa firmy Dade Behring) metodą nefelometryczną z wykorzystaniem swoistych przeciwciał przeciwko apo A1. Przeciwciała przeciw ludzkiej apoproteinie A1 w powiązaniu z antygenem jakim jest białko apoproteiny A1 tworzy kompleksy immunologiczne. Powstały koloid, zawierający zawieszony w ośrodku kompleksy immunologiczne wywołuje rozproszenie wiązki światła przechodzącego przez próbkę. Następnie układ optyczny analizatora mierzy natężenie powstałego rozproszenia światła, które jest wprost proporcjonalne do stężenia apo A1 w próbce.

2.7.1. Kontrola wyników oznaczeń stężenia apoproteiny A1 [46].

Do kontroli stabilności krzywej wzorcowej, przy każdej serii badań oznaczano stężenie apo A1 w surowicy krwi kontrolnej, które mieściło się w zakresie wartości 1,39-1,87 mg/ml podanych w opisie metody dołączonej do zestawu odczynników przez firmę Siemens. Dowodzi to, że pomiary zostały wykonane z właściwą precyzją i dokładnością.

2.7.2. Pomiary analityczne metody.

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 2,2\%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na $\geq 9,0$ mg/dl.

Swoistość analityczna: stosowane przeciwciała są swoiste dla białka apo A1.

Wartości referencyjne stężenia apo A1 w surowicy krwi: 1,15 - 2,10 g/l [46]

2.8. Oznaczanie apoproteiny B w surowicy krwi metodą nefelometryczną [46].

Zasada metody

Apoproteinę B oznaczano w analizatorze Nephelometr Analyzer II firmy Siemens (dawna nazwa firmy Dade Behring) metodą nefelometryczną z wykorzystaniem swoistych przeciwciał przeciwko apo B.

Przeciwciała przeciwko ludzkiej apoproteinie B związane z antygenem jakim jest białko B tworzy kompleksy immunologiczne. Powstały koloid zawierający zawieszony w ośrodku kompleksy immunologiczne wywołuje rozproszenie wiązki światła przechodzącego przez próbkę. Następnie układ optyczny analizatora mierzy stężenie powstałego rozproszenia światła spowodowanego obecnością kompleksów immunologicznych, którego intensywność jest wprost proporcjonalna do stężenia apo B w próbce.

2.8.1. Kontrola wyników oznaczeń stężenia apoproteiny B w surowicy krwi.

Do kontroli stabilności krzywej wzorcowej przy każdej serii badań, oznaczano stężenie apo B w surowicy krwi kontrolnej, które mieściło się w zakresie wartości 0,83-1,13 mg/ml podanych w metodyce badań dołączonej do zestawu odczynników przez firmę Siemens. Dowodzi to, że pomiary zostały wykonane z właściwą precyzją i dokładnością.

2.8.2. Pomiary analityczne metody

Nieprecyzja metody oznaczona jako współczynnik zmienności wynosi $\pm 1,09\%$.

Czułość analityczną testu oznaczono na $\geq 6,0$ mg/dl.

Swoistość analityczna: stosowane przeciwciała są swoiste dla białka apo B.

Wartości referencyjne stężenia apo B w surowicy krwi: 0,55 - 1,35 mg/dl

2.9. Metody oznaczania pozostałych parametrów laboratoryjnych.

Morfologię krwi obwodowej oznaczano za pomocą automatycznego analizatora hematologicznego CELL-DYN 3700 firmy Abbott. Stężenie hemoglobiny oznaczano metodą kolorymetryczną – cyjanomethemoglobinową. Do oznaczenia liczby krwinek czerwonych, białych i płytek krwi zastosowano technologię impedancyjną, w połączeniu z technologią ogniskowania hydrodynamicznego. Do zliczenia liczby monocytów oprócz technologii impedancyjnej wykorzystano technologię optyczną.

Badania biochemiczne wykonano za pomocą automatycznego analizatora biochemicznego Dimension firmy Siemens przy zastosowaniu zestawów odczynnikowych tej firmy.

Stężenie glukozy oznaczano przy pomocy dwustopniowej reakcji enzymatycznej, w której fosforylacja zachodzi przy udziale heksokinazy, a następnie jej produkt glukozo-6-fosforan zostaje utleniony za pomocą dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PDH) z jednoczesną redukcją NAD do NADH₂.

Stężenie kwasu moczowego oznaczano metodą kinetyczną z urykaza, która przekształca kwas moczowy w barwną alantoinę.

Metodę potencjometryczną z użyciem elektrod jonoselektywnych zastosowano przy oznaczaniu jonów sodu i potasu.

Stężenie cystatyny C oznaczano metodą nefelometryczną z wykorzystaniem mikrocząsteczek polistyrenowych opłaszczonych przeciwciałami przeciw cystatynie C przy użyciu automatycznego nefelometru BN II firmy Siemens.

Do oznaczania stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) zastosowano ultraczułą metodę absorpcyjną z wykorzystaniem mikrocząsteczek (PETIA) (ang. Particle-Enhanced Turbimetric Immunoassay).

Badanie ogólne moczu wykonano metodą suchych testów paskowych przy użyciu czytnika CLINTEK firmy Bayer Healthcare, a do badania osadu moczu zastosowano metodę mikroskopową.

IV. ANALIZA STATYSTYCZNA

Otrzymane wyniki stężeń homocysteiny, kwasu foliowego, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1, apo B poddano analizie statystycznej. Dla każdego parametru obliczono średnią arytmetyczną, medianę i odchylenie standardowe. W analizie statystycznej skorzystano z metod nieparametrycznych, które nie wymagają spełnienia warunku zgodności z rozkładem normalnym. Do wykazania różnic statystycznie istotnych pomiędzy stężeniem badanego parametru w grupie kontrolnej a wartościami w grupie badanej zastosowano test nieparametryczny U.Manna-Whitneya. Do porównania większej liczby grup zastosowano test Kruskala–Wallisa. Natomiast do porównania stężeń analizowanych parametrów przed i po podaniu kwasu foliowego wykorzystano test Wilcoxon. W celu ustalenia zależności pomiędzy zmiennymi wyliczono współczynniki korelacji Spearmana.

Dokonano analizy wieloczynnikowej regresji zależności stężenia homocysteiny od wieku, BMI, triglicerydów i HDL-cholesterolu.

Wszystkie hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Opracowanie danych liczbowych i analizy statystycznej wykonano za pomocą pakietu komputerowego CSS STATISTICA P1 dla Windows wersja 8.

V. KRYTYKA METODY

1. Badana populacja

W badaniach wykorzystano metody pomiarowe dostępne rutynowo w diagnostyce laboratoryjnej w roku 2005. Nie zmieniano ich w trakcie badań, pomimo wprowadzenia na rynek lepszych, bardziej czułych i precyzyjnych metod.

Do badań wybrano pięćdziesięciu chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz czterdzieści pięć osób stanowiących grupę kontrolną. W grupie kontrolnej u 5 osób występowała hiperhomocysteinemia. Grupa ta była zbyt mała liczebnie, aby ją wydzielić i przeprowadzić dla niej odrębną analizę statystyczną. Ponadto liczba osób z hiperhomocysteinemią w grupie kontrolnej stanowiła około 11% tej grupy, a więc podobnie jak podaje piśmiennictwo.

Badane populacje, choć nie były duże liczebnie, to liczba badanych pozwoliła na przeprowadzenie analizy statystycznej uzyskanych wyników. Po dokonaniu podziału liczebność niektórych podgrup zmniejszyła się. Szczególnie odnosi się to do oceny stężenia homocysteiny, TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1, apo B w surowicy krwi osób z grupy kontrolnej w zależności od wieku. Liczebność pacjentów w grupie kontrolnej w wieku > 50 lat zmniejszyła się do 7 osób. Badana populacja nie była też duża liczebnie (10 osób), u której dokonano oznaczenia stężenia TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z prawidłowym BMI. Z punktu rozważań statystycznych celowym byłoby zwiększenie grupy kontrolnej.

Średnia wieku w grupie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wynosiła 51,2 lat a w grupie kontrolnej 41,2 lat. Istniejąca różnica średniej wieku między grupą badaną i kontrolną wynosząca około 10 lat mogła mieć jakiś wpływ na analizę wyników, jak i wyciągnięte wnioski. W populacji chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze występowało więcej pacjentów powyżej pięćdziesiątego roku życia (33 osoby) w porównaniu do grupy kontrolnej w tym samym przedziale wiekowym (7 osób). W populacji osób z grupy kontrolnej większa była liczba badanych poniżej 50 roku życia (37 osób). W grupie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze i w grupie kontrolnej występowała podobna rozpiętość wieku badanych pacjentów. Najmłodszy uczestnik programu badawczego z grupy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze miał 19 lat, a najstarszy 65 lat. Podobna rozpiętość wieku pacjentów była w grupie kontrolnej. Najmłodsza osoba była w wieku 24 lat, a najstarsza 65 lat.

Taka struktura wiekowa i liczebność badanych populacji wynika z cech populacji ogólnej oraz założeń przyjętych w niniejszej pracy. Otóż do badań kwalifikowani byli chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze bez innych chorób sercowo - naczyniowych i powikłań nadciśnienia tętniczego. Jak wiadomo, pierwotne nadciśnienie tętnicze występuje częściej u osób starszych. W tej sytuacji trudno było zebrać grupę kontrolną i badaną o identycznej strukturze wiekowej. Mimo dokładnie przeprowadzonego wstępnego postępowania kwalifikacyjnego w grupie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, po wykonaniu badań laboratoryjnych stwierdzono u 44% chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze stężenia glukozy na czczo w granicach 5,6-6,9 mmol/l. Glikemia na czczo w zakresie 5,6-6,9 mmol/l, zwana „nieprawidłową glikemią na czczo” została uwzględniona przy analizie wyników stężenia TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B. Decyzję taką podjęto dlatego, że stężenie glukozy na czczo w zakresie 5,6-6,9 mmol/l uwzględnione jest wśród istotnych czynników branych pod uwagę przy stratyfikacji ryzyka chorób sercowo – naczyniowych u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze [270]. W tej grupie chorych należałoby wykonać test obciążenia glukozą, aby rozpoznać ewentualną upośledzoną tolerancję glukozy. Ze względu jednak na koszty odstąpiono od rozszerzenia panelu badań laboratoryjnych.

W analizie wyników uwzględniono także wagę ciała chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, ponieważ otyłość, szczególnie brzuszna, stanowi ważny czynnik ryzyka. W badaniach brali więc udział chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze o prawidłowej masie ciała (10 osób), z nadwagą (15 osób) i otyłością pierwszego stopnia (25 osób). Jak wiadomo, tylko około 40% Polaków w wieku 20-70 lat ma prawidłową wagę ciała co utrudnia kwalifikację pacjentów z prawidłową masą ciała. [249]

Grupa z nieprawidłową glikemią na czczo jak i z otyłością, mogłaby być wydzielona w grupie badanej i być poddana odrębnej analizie statystycznej. Jednak ze względu na i tak duże rozmiary pracy odstąpiono od tego podziału. Analiza zostanie przeprowadzona w odrębnej pracy, której wyniki zostaną opublikowane.

W wynikach badań przedstawiono wartości badanych parametrów u kobiet i mężczyzn, ponieważ płeć ma znaczenie w ocenie ryzyka chorób sercowo – naczyniowych, a wartości referencyjne niektórych wskaźników laboratoryjnych, w szczególności HDL-cholesterolu, różnią się u obu płci. Chorzy otrzymywali leki hipotensyjne, bowiem ze względów etycznych nie można ich było odstawić.

Nie analizowano stężenia homocysteiny u chorych z pierwszym, drugim i trzecim stopniem nadciśnienia tętniczego ze względu na zbyt małą liczebność badanych grup (< 20 osób). Obecnie kontynuuję badania nad stężeniem homocysteiny w tych grupach chorych.

2. Dawkowanie kwasu foliowego i leczenie hipotensyjne.

Z przeglądu dostępnego piśmiennictwa wynika, że w celach leczniczych hiperhomocysteinemii stosowano różne dawki kwasu foliowego, przeważnie od 1 mg do 15 mg dziennie [139,210]. Badania Sundrer – Plasmann i wsp. wykazały, że skuteczna dawka kwasu foliowego w przypadku ciężkiej hiperhomocysteinemii wynosi 15 mg na dobę. Większe dawki kwasu foliowego nie poprawiają wyników leczenia i nie są zalecane [210]. Kwas foliowy jest najczęściej dobrze tolerowany przez pacjentów. Wyjątkowo rzadko obserwuje się reakcje alergiczne na preparaty kwasu foliowego [61]. Jedynym istotnym skutkiem ubocznym podawania dużych dawek kwasu foliowego jest możliwość zaostrzenia się neurologicznych objawów deficytu witaminy B₁₂ u pacjentów z niedoborem tej witaminy. Dlatego przy długotrwałym podawaniu kwasu foliowego zaleca się oznaczanie stężenia witaminy B₁₂ i/lub jej równoległe podawanie [224]. W badaniach własnych poddano ocenie wpływ podawania kwasu foliowego na zachowanie się stężenia TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w krótkim czasie (45 dni). Dlatego zastosowano dawkę 15 mg tej witaminy dziennie.

W czasie trwania badań u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ze względów etycznych kontynuowano leczenie hipotensyjne. U piętnastu chorych stosowano terapię nefarmakologiczną. Pozostali chorzy przyjmowali leki hipotensyjne. Monoterapię stosowano u dwudziestu dwóch chorych, a dziesięciu chorych przyjmowało jednocześnie dwa leki hipotensyjne o różnym działaniu farmakologicznym (np. Bisocard, Diuver, Furosemid, Vivace, Nitrendypina, itp.). Najczęściej stosowano preparaty należące do grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę II, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, leki z grupy antagonistów wapnia i leki moczopędne. W trakcie trwania eksperymentu nie wdrażano nowych leków i nie modyfikowano schematu leczenia. Przyjmowane leki mogły mieć wpływ na wyniki badań po podaniu kwasu foliowego, jednak analiza takiego wpływu wymaga oddzielnych badań.

3. Stosowane metody pomiarowe.

3.1 Pomiar ciśnienia tętniczego.

W ostatnich latach podkreśla się większą wartość kliniczną automatycznych, całodobowych pomiarów ciśnienia krwi w warunkach zbliżonych do zwyczajowego trybu

życia pacjentów. Ostatnie zalecenia ESH/ESC z 2007 roku oraz PTNT i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce z 2008 roku dopuszczają gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego za pomocą sfigmomanometru jako metodę stosowaną w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia nadciśnienia tętniczego [232,270]. W badaniach własnych wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów mierzono za pomocą sfigmomanometru. Jednocześnie starano się, aby zostały spełnione wszelkie zalecenia dotyczące sposobu i warunków wykonywania pomiarów ciśnienia krwi zamieszczone w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku oraz PTNT i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce z 2008 roku [232,270].

3.2. Dodatkowe badania laboratoryjne.

Pacjentom objętym badaniami wykonano zalecane przez PTNT i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce z 2008 roku dodatkowe badania laboratoryjne: stężenie glukozy na czczo, stężenie sodu i potasu, morfologię krwi obwodowej i badanie ogólne moczu. Przy pobieraniu materiału do wszystkich badań laboratoryjnych i przy wykonywaniu metod badawczych zachowane były obligatoryjne standardy jakości w zakresie czynności diagnostyki laboratoryjnej. Krew i mocz do badań pobierane były rano, po wypoczynku nocnym, na czczo i przy zachowaniu dotychczasowej diety.

W celu oceny funkcji nerek zamiast oznaczania stężenia kreatyniny oznaczano stężenie cystatyny C. Zaletą oznaczania cystatyny C w surowicy pozostaje fakt, że jej stężenie, w przeciwieństwie do poziomu kreatyniny, w bardzo niewielkim stopniu zależy od płci, wieku, masy ciała, diety oraz nie jest ona wydzielana ani resorbowana w cewkach nerkowych. Poza tym stężenie cystatyny C wzrasta już przy obniżeniu filtracji kłębkowej do wartości 80 ml/min [224]. Wykazuje silną korelację ze wskaźnikiem filtracji kłębkowej mierzonym klirensiem inuliny lub metodami izotopowymi. Dlatego poziom cystatyny C w surowicy krwi uważa się za bardzo dobry wskaźnik wczesnych stadiów niewydolności nerek [224]. Do oznaczania cystatyny C zastosowano metodę nefelometryczną cechującą się wysoką czułością i swoistością analityczną o niskim współczynniku zmienności.

Z kolei do wykluczenia możliwości występowania chorób infekcyjnych u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze zakwalifikowanych do udziału w badaniach, oznaczano w surowicy tych pacjentów stężenie białka CRP o wysokiej czułości (hsCRP).

Niektórzy autorzy podkreślają, że ze względu na wysokie wskaźniki zmienności wewnątrzsobniczej przy niskiej wartości odcięcia dla górnej granicy wartości referencyjnej (3,0 mg/l) pojedyncze oznaczenie stężenia hsCRP nie musi odzwierciedlać jego stałego

poziomu w organizmie człowieka [34]. Przyjmuje się, że stężenia CRP od 2 do 10 mg/l wskazują na stan zapalny o małym nasileniu obserwowany między innymi w przebiegu chorób sercowo – naczyniowych [182]. W przypadku otrzymania wyniku stężenia hsCRP powyżej 10 mg/l, pacjenta należy poddać obserwacji i ewentualnemu leczeniu stanu zapalnego, a po 2 tygodniach ponownie oznaczyć stężenie białka C-reaktywnego [182].

W badaniach własnych po uzyskaniu stężenia hsCRP powyżej 10 mg/l w surowicy krwi pacjentów grupy kontrolnej i chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, zostali oni wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.

Stężenie białka CRP oznaczano zmodyfikowaną metodą turbidymetryczną PETIA.

W metodzie tej do identyfikacji białka C-reaktywnego wykorzystano specyficzne przeciwciała monoklonalne. Klasyczna metoda turbidymetryczna stosowana do oznaczania dużych cząstek białek wykazuje czułość nie większą niż 10^{-8} mol/l. Dlatego w przypadku ultraczułych metod oznaczania stężenia białek niskocząsteczkowych stosuje się modyfikacje tych metod. W metodzie PETIA, którą zastosowano w niniejszej pracy, wykorzystano mikrocząsteczki opłaszczane przeciwciałami, które w połączeniu z antygenem – białkiem C-reaktywnym tworzą kompleksy immunologiczne. Ułatwia to detekcję kompleksów immunologicznych i zwiększa czułość metody do 10^{-10} mol/l. Dlatego metoda, która ma zastosowanie w oznaczaniu niskich stężeń CRP nazywa się metodą o wysokiej czułości, a białko C-reaktywne opisuje się dodatkowo literami „hs” (high sensitivity) [222].

3.3. Laboratoryjne badania programowe.

3.3.1. Oznaczanie stężenia homocysteiny w surowicy krwi.

Stężenie homocysteiny oznaczano w surowicy krwi na czczo. Zgodnie z zaleceniami, próbki krwi do oznaczenia homocysteiny po wykrzepieniu, były natychmiast wirowane. Czas od momentu pobrania krwi do oddzielenia surowicy od krwinek nie przekraczał 40 minut. Po czym surowicę zamrażano w temp. -20°C i przechowywano do czasu wykonania oznaczenia, jednak nie dłużej niż 2 miesiące. Do oznaczenia stężenia homocysteiny zastosowano całkowicie zautomatyzowaną metodę immunoenzymatyczną z pomiarem natężenia fluorescencji (FPIA). Początkowo za tzw. „złoty standard” w oznaczaniu homocysteiny uznawano metody chromatografii cieczowej o wysokiej rozdzielczości (HPLC). Metody te wymagają kosztownej aparatury, a co najważniejsze nie zostały do tej pory wystandaryzowane [207]. Obecnie za wystarczająco czułe i swoiste analitycznie uznawane są powszechnie

stosowane zautomatyzowane metody immunochemiczne, a wśród nich metoda FPIA [207]. Metodę tę ze względu na pełną dostępność do aparatury pomiarowej (analyzer AXSYM firmy Abbott) wykorzystano do oznaczania stężenia homocysteiny.

W piśmiennictwie można znaleźć różne zakresy wartości referencyjnych dla homocysteiny. Jednak obecnie, przy zastosowaniu metod immunochemicznych, za wartość graniczną, powyżej której rozpoznaje się hiperhomocysteinemię przyjmuje się stężenie 12 $\mu\text{mol/l}$, a wartości pożądane homocysteiny poniżej 10 $\mu\text{mol/l}$ surowicy [207].

3.3.2. Oznaczanie kwasu foliowego (folianów) w surowicy krwi.

Do klasycznych metod oznaczania kwasu foliowego należą metody radioimmunologiczne z zastosowaniem izotopu jodu J^{125} . Jednak badania te można wykonać tylko w specjalistycznych laboratoriach izotopowych. Obecnie na rynku świadczeń laboratoryjnych pojawiły się czułe i swoiste metody oznaczania stężenia kwasu foliowego nie wymagające stosowania substancji radioaktywnych. Do takich metod należy technologia wychwytu jonów w połączeniu z metodą immunoenzymatyczną i z pomiarem fluorescencji. Metodę taką zastosowano do oznaczania kwasu foliowego w surowicy krwi badanych pacjentów.

W piśmiennictwie nie ma zgodności w sprawie ustalenia zakresu wartości zalecanych dla stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi. Niedobór kwasu foliowego został zdefiniowany jako stężenie równe lub niższe niż 6,2 ng/ml [127]. Podobne wartości sugerują inni badacze, którzy uważają, że w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu kwasu foliowego w tkankach jego stężenie w surowicy krwi powinno wynosić co najmniej 6,6 ng/ml. W badaniach własnych za wartości referencyjne stężenia kwasu foliowego przyjęto: 5,30-14,40 ng/ml podane przez wytwórcę zestawu do oznaczania poziomu tej witaminy. Wartości te zostały ustalone na podstawie wielośrodkowych badań [2]. W analizie wyników badań własnych przyjęto też dodatkową wartość dla kwasu foliowego 3,70 ng/ml, poniżej której występuje jawny niedobór folianów [207].

3.3.3. Oznaczanie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi.

Powszechnie rekomendowany podstawowy zestaw badań przydatny do wykrycia zaburzeń gospodarki lipidowej i lipoproteinowej obejmuje oznaczanie stężenia: cholesterolu

całkowitego, stężenia cholesterolu frakcji LDL, HDL i triglicerydów. Często oznaczane jest stężenie także apo A1 i apo B w surowicy krwi. Większość metod polegających na ekstrakcji, strącaniu czy wywoływaniu reakcji barwnej jest pracochłonna i czasochłonna, dlatego nie znalazły one szerszego zastosowania w badaniach laboratoryjnych. Zostały one zastąpione metodami enzymatycznymi, w których postępowanie analityczne uproszczone jest do pojedynczej czynności dodania gotowej mieszaniny odczynników do badanej próbki. Metody te są w pełni zautomatyzowane. Cechują się niskim współczynnikiem zmienności, wysoką czułością i swoistością analityczną. Ponadto wytwórca przy każdej serii badań oferuje możliwość wykonania kontroli jakości wyników oznaczeń stężenia cholesterolu całkowitego przy użyciu surowicy kontrolnej. Jeżeli wyniki tej kontroli spełniają wymagania podane w opisie metody dołączonej do zestawu odczynników, daje to przekonanie, że pomiary wykonane zostały z właściwą precyzją i dokładnością.

Stężenie cholesterolu całkowitego oznaczane metodą enzymatyczną, którą zastosowano w badaniach własnych wykazuje różnice uwarunkowane wiekiem, płcią i zwyczajami żywieniowymi. Ze względu na ryzyko rozwoju miażdżycy uważa się, że wartości referencyjne cholesterolu u osób dorosłych nie powinny przekraczać stężenia 5,2 mmol/l. Tak więc stężenie poniżej 5,2 mmol/l przyjmuje się jako wartości pożądane. Natomiast stężenia 5,2-6,5 mmol/l przyjmuje się jako wartości umiarkowanie wysokie, a powyżej 6,5 mmol/l jako stężenia wysokie [188].

Referencyjną metodą frakcjonowania lipoprotein jest długotrwałe ultrawierowanie w roztworze soli o odpowiednich gradientach gęstości. Jest to metoda definiująca lipoproteiny, ponieważ różnią się one stosunkiem białek do lipidów, a tym samym gęstością. Z powodu wysokich kosztów jest to metoda stosowana w szczególnych przypadkach diagnostycznych. Z kolei rozdział elektroforetyczny lipoprotein nie daje możliwości dokładnej oceny ilościowej poszczególnych frakcji. Zależność rozdziału od wielu czynników: rodzaju nośnika, buforów, temperatury, sprawia, że wyniki są mało porównywalne i wymagają opracowania własnych wewnętrznlaboratoryjnych zakresów wartości referencyjnych. Obecnie produkowane są zestawy do elektroforezy lipoprotein na żelu poliakrylamidowym, które pozwalają na uzyskanie pełniejszego obrazu rozdziału i oceny ilościowej lipoprotein. Najpopularniejszą metodą oceny ilościowej lipoprotein jest ich precypitacja i obliczanie cholesterolu LDL z formuły Friedewalda. Cholesterol HDL oznacza się w supernatancie po strąceniu frakcji zawierających apo B (VLDL i LDL) jonami Mn^{2+} i heparyną lub jonami Mg^{2+} i kwasem fosforofolframowym. Metoda ta ma jednak ograniczenia, ponieważ jest możliwa do wykorzystania tylko przy wartościach stężeń triglicerydów $< 4,6$ mmol/l. Przy znacznej

hipertriglicydemii ($> 4,6$ mmol/l) strącanie frakcji VLDL i LDL jest niekompletne, zatem formuła Friedewalda jest nieprzydatna. Z tego powodu wprowadzono do powszechnego użytku tzw. metody bezpośredniego oznaczania cholesterolu LDL i HDL. Metody te stosowano w niniejszej pracy. Cechują się jakością zbliżoną do referencyjnej metody separacji lipoprotein za pomocą ultrawierwienia. Są metodami łatwymi w wykonaniu i są dostępne do aparatury pomiarowej (analyzer Dimension). Nie wymagają wstępnej obróbki materiału biologicznego, nie dają interferencji triglicerydów do stężenia $15,8$ mmol/l i bilirubiny do stężenia 510 μ mol/l. Z tych względów metody enzymatyczne z testem kolorymetrycznym wykorzystano w niniejszej pracy do oznaczania stężenia LDL-C i HDL-C w surowicy krwi. Cechują się niskimi współczynnikami zmienności, wysoką czułością i swoistością analityczną.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że towarzystwa naukowe zalecają różne wartości referencyjne dla LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu. W badaniach własnych wykorzystując testy enzymatyczne i uwzględniając zasady interpretacji wyników wartości granicznych przez towarzystwa naukowe, za wartości pożądane dla LDL-C przyjęto stężenia $\leq 3,5$ mmol/l, a dla HDL-C stężenia $> 1,7$ mmol/l dla kobiet i stężenia $> 1,5$ mmol/l dla mężczyzn [188]. Do analizy wyników badań własnych dodatkowo wprowadzono dla LDL-C wartości graniczne ($3,5$ - $4,5$ mmol/l) i wysokie ($>4,5$ mmol/l) a dla HDL-C stężenia niskie dla kobiet $\leq 1,2$ mmol/l i dla mężczyzn $\leq 1,0$ mmol/l.

Metodę enzymatyczną z testem kolorymetrycznym wykorzystano także do oznaczania triglicerydów w surowicy krwi. Metoda ta cechuje się niskim współczynnikiem zmienności, wysoką czułością i swoistością analityczną. W każdej serii badań oznaczano stężenia LDL-C, HDL-C i TG w surowicy kontrolnej, potwierdzając akceptowaną precyzję i dokładność pomiarów deklarowanych przez wytwórcę testów.

3.3.4. Oznaczanie stężenia apoproteiny A1 i apoproteiny B w surowicy krwi.

Obecnie za wystarczająco czułe i swoiste analitycznie uznawane są metody nefelometryczne do oznaczania stężenia apo A1 i apo B w surowicy. Zasadą oznaczania tych specyficznych białek jest tworzenie kompleksów immunologicznych apo A1 i apo B ze swoistymi przeciwciałami. Pozwala to na wykonanie oznaczeń z dużą dokładnością, precyzją i wysoką swoistością analityczną. Zaakceptowanie przez Międzynarodową Federację Chemii Klinicznej i Światową Organizację Zdrowia materiału referencyjnego do oznaczeń apo A1 i apo B umożliwia kalibrację produkowanych roztworów standardowych i materiałów kontrolnych, co dodatkowo pozwala uzyskać porównywalne wyniki oznaczeń tych apoprotein

wykonywanych w różnych laboratoriach. Ze względu na dostępność do aparatury pomiarowej (analizator Nephelometr Analyzer II firmy Siemens) do oznaczeń stężenia apo A1 i apo B wykorzystaliśmy metodę nefelometryczną.

W oparciu o Framingham Offspring Study oraz o wartości podane przez wytwórcę testu przyjęto stężenia graniczne dla apo A1 w zakresie 1,15-2,10 g/l a dla apo B w zakresie wartości 0,55-1,35 g/l [46.188].

VI. WYNIKI BADAŃ

1. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej i oceny laboratoryjnej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

U chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego różniły się statystycznie znamienne w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej. Spośród 50 chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze u 16 pacjentów wykazano nadciśnienie 1 stopnia, u 17 osób nadciśnienie 2 stopnia i u 17 pacjentów nadciśnienie 3 stopnia. Średnie ciśnienie tętnicze skurczowe było o 40,2 mmHg wyższe w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej, a średnie ciśnienie rozkurczowe było wyższe o 22,4 mmHg. Średnia wieku chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze była o 10 lat wyższa aniżeli w grupie kontrolnej i różnice te cechowały się znamiennością statystyczną. Większa też była liczebność mężczyzn i kobiet zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej. Natomiast wartości wskaźnika masy ciała (BMI) osób chorych nie różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 10).

U wszystkich badanych osób zakwalifikowanych do badania klinicznego, oprócz badań programowych wykonano dodatkowe badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej (liczbę erytrocytów, leukocytów, monocytów, płytek krwi i stężenie hemoglobiny), oraz badania biochemiczne: stężenie cystatyny C, glukozy, hsCRP, kwasu moczowego, sodu, potasu i badanie ogólne moczu. Wartości parametrów morfologii krwi oraz stężenia glukozy, cystatyny C i hsCRP przedstawia tabela 11.

U 91,1% pacjentów stężenie glukozy w grupie kontrolnej mieściło się w zakresie wartości referencyjnych a tylko u czterech pacjentów (8,9%) wykazano glikemię nie przekraczającą wartość 6,90 mmol/l. Natomiast wśród pięćdziesięciu chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze u 22 pacjentów (44,0 %) wykazano glikemię w zakresie wartości 5,6 - 6,9 mmol/l, a u 28 chorych (56,0 %) normoglikemię. Analiza statystyczna wykazała, że stężenia glukozy w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze i u osób z grupy kontrolnej różniły się statystycznie znamienne. Różnice statystycznie znamienne uzyskano także, kiedy porównywano stężenia hsCRP w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z wartościami tego białka u pacjentów z grupy kontrolnej (tabela 11). Częstość występowania stężenia hsCRP < 1,00 mg/l była większa u pacjentów w grupie kontrolnej (35,6%) w porównaniu z grupą badaną (18,0%). Natomiast stężenia > 3,00 mg/l występowały ponad 6-krotnie częściej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze aniżeli w grupie kontrolnej.

Tabela 10. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Parametr	Grupa kontrolna n=45	Grupa chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50
Wiek (lata)		
Średnia	41,2	51,2 *
± SD	10,1	10,5
Mediana	42,0	54,0
X min – X max	24,0 - 65,0	25,0 - 65,0
Płeć		
Kobiety	n=19 (42,2)	n=19 (38,0)
Średnia	37,7	52,5*
± SD	8,5	9,6
Mediana	43,0	56,0
X min – X max	24,0 - 52,0	25,0 - 65,0
Mężczyźni	n=26 (57,8)	n=31 (62,0)
Średnia	44,8	50,0 *
± SD	10,6	11,0
Mediana	46,0	53,0
X min – X max	24,0 - 65,0	19,0 - 65,0
BMI (kg/m²)		
Średnia	26,6	30,6
± SD	3,3	4,8
Mediana	26,0	30,0
X min – X max	17,8 - 32,4	25,0 - 54,8
Waga prawidłowa	N = 18 (40,0)	N = 10 (20,0)
Nadwaga	N = 21 (46,6)	N = 15 (30,0)
Otyłość I-go stopnia	N = 6 (13,4)	N = 25 (50,0)
Ciśnienie tętnicze		
Optymalne lub prawidłowe	N = 45 (100,0)	N = 0 (0,0)
Nadciśnienie 1 stopnia	N = 0 (0,0)	N = 16 (32,0)
Nadciśnienie 2 stopnia	N = 0 (0,0)	N = 17 (34,0)
Nadciśnienie 3 stopnia	N = 0 (0,0)	N = 17 (34,0)
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)		
Średnia	117,2	157,6 *
± SD	12,6	20,2
Mediana	120,0	150,0
X min – X max	90,0 – 135,0	130,0 – 220,0
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)		
Średnia	78,0	100,4 *
± SD	9,1	8,9
Mediana	80,0	100,0
X min – X max	57,0 – 85,0	80,0 – 120,0
Tętno		
Średnia	71,7	73,3
± SD	9,7	9,5
Mediana	71,0	74,0
X min – X max	50,0 – 100,0	56,0 – 94,0

± SD - odchylenie standardowe

X min – X max - wartość minimalna i maksymalna

n – liczba pacjentów

N – liczba pacjentów, u których badany był parametr kliniczny

() - procent pacjentów, u których badany był parametr kliniczny

* różnica statystycznie znamiennej w porównaniu z grupą kontrolną przy poziomie istotności p<0,05

Tabela 11. Ocena parametrów morfologii krwi obwodowej i wybranych parametrów biochemicznych u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Parametr	Grupa kontrolna n=45	Grupa chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50
Liczba krwinek czerwonych RBC (x 10¹²/l) Średnia ± SD Mediana X min – X max Wartości referencyjne : Kobiety 3,9 - 5,2 x 10 ¹² /L Mężczyźni 4,5 – 5,9 x 10 ¹² /L	4,78 0,48 4,75 3,82 – 5,92	4,85 0,51 4,81 3,88 – 5,91
Hemoglobina HGB (mmol/l) Średnia ± SD Mediana X min – X max Wartości referencyjne : Kobiety 7,5 – 9,9 mmol/l Mężczyźni 8,7 -11,2 mmol/l	8,84 0,86 8,67 7,35 – 11,0	9,01 0,90 9,04 7,00 – 11,00
Liczba krwinek białych WBC (x 10⁹/l) Średnia ± SD Mediana X min – X max Wartości referencyjne : 4,0 - 10,0 x 10 ⁹ /L	6,36 1,30 6,47 3,70 – 10,50	6,79 1,61 6,78 3,99 – 11,60
Liczba monocytów MON (x 10⁹/l) Średnia ± SD Mediana X min – X max Wartości referencyjne : 0,24 – 0,48 x 10 ⁹ /L	0,49 0,12 0,51 0,20 – 0,69	0,55 0,18 0,54 0,26 – 0,94
Liczba krwinek płytkowych PLT (x 10⁹/L) Średnia ± SD Mediana X min – X max Wartości referencyjne : 130,0 – 390,0 x 10 ⁹ /L	245,0 46,0 245,0 145,0 – 335,0	248 49 241 170,0 – 381,0
Stężenie glukozy (mmol/l) Średnia ± SD Mediana X min – X max Stężenie glukozy na czczo < 5,60 mmol/l Stężenie glukozy na czczo 5,60 - 6,90 mmol/l	4,89 0,58 4,92 3,72 – 6,81 N = 41 (91,1) N = 4 (8,9)	6,35 * 1,87 5,81 4,39 – 6,90 N = 28 (56,0) N = 22 (44,0)
Stężenie cystatyny C (mmol/l) Średnia ± SD Mediana X min – X max	0,74 0,09 0,73 0,59 – 0,94	0,77 0,11 0,77 0,60 – 0,94

Stężenie hsCRP (mg/l)		
Średnia	2,25	3,17 *
± SD	1,60	1,70
Mediana	2,30	2,80
X min – X max	0,50 – 5,90	0,50 – 9,76
Stężenie < 1,00 mg/l	N = 16 (35,6)	N = 9 (18,0)
Stężenie 1,00 – 3,00 mg/l	N = 17 (37,8)	N = 21 (42,0)
Stężenie > 3,00 mg/l	N = 3 (6,6)	N = 20 (40,0)

± SD - odchylenie standardowe

X min – X max - wartości minimalna i maksymalna

N - liczba pacjentów, u których stężenie glukozy było niższe niż 5,60 mmol/l lub mieściło się w zakresie 5,60-6,90 mmol/l

() – procent wyników mieszczących się < 5,60 mmol/l lub mieszczących się w zakresie wartości 5,60-6,90 mmol/l

* różnica statystycznie istotna pomiędzy średnim stężeniem glukozy lub hsCRP w grupie badanej i kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

2. Ocena stężenia homocysteiny, kwasu foliowego, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apoproteiny A1, apoproteiny B i kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed podaniem kwasu foliowego.

2.1. Stężenie homocysteiny (HCY) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z wartościami tego aminokwasu w grupie kontrolnej (tabela 12, rycina 17, rycina 18). W grupie 50 chorych średnie stężenie homocysteiny w surowicy wynosiło 12,94 $\mu\text{mol/l}$, podczas gdy w grupie kontrolnej wyrażało się wartością 8,76 $\mu\text{mol/l}$. Dalsza analiza wyników wykazała, że spośród 45 pacjentów z grupy kontrolnej u 40 osób (88,9%) stężenie homocysteiny w surowicy krwi mieściło się w zakresie wartości referencyjnych, tj. $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$, a tylko u 5 osób (11,1%) jej poziom był powyżej wartości odcinającej.

Natomiast w grupie 50 chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze u 20 pacjentów (40,0%) stężenie homocysteiny było w zakresie wartości referencyjnych ($\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$), a u 30 osób (60,0%) $> 12,00 \mu\text{mol/l}$ (tabela 12, rycina 17, rycina 18).

Stężenie homocysteiny 12,00 $\mu\text{mol/l}$ uznano za wartość graniczną. U chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, u których poziom homocysteiny był niższy lub równy 12,00 $\mu\text{mol/l}$ zakwalifikowano do grupy z normohomocysteinemią, natomiast pacjentów ze stężeniem homocysteiny powyżej 12,00 $\mu\text{mol/l}$ zaliczono do grupy z hiperhomocysteinemią. Średnie stężenie homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią było o 47,5% wyższe aniżeli jej poziom u pacjentów z normohomocysteinemią i różnice te wykazywały cechy statystycznie znamienne (tabela 13, rycina 19, rycina 20).

Tabela 12. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)	
	Grupa kontrolna n=45	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50
Średnia	8,76	12,94 * [47,7]
\pm SD	2,17	2,91
Mediana	8,35	12,81
X min – X max	5,20 – 13,38	8,27 – 21,98
Stężenie homocysteiny $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$	N = 40 (88,9)	N = 20 (40,0)
Stężenie homocysteiny $> 12,00 \mu\text{mol/l}$	N = 5 (11,1)	N = 30 (60,0)

SD - odchylenie standardowe

X min - X max – wartość minimalna i maksymalna

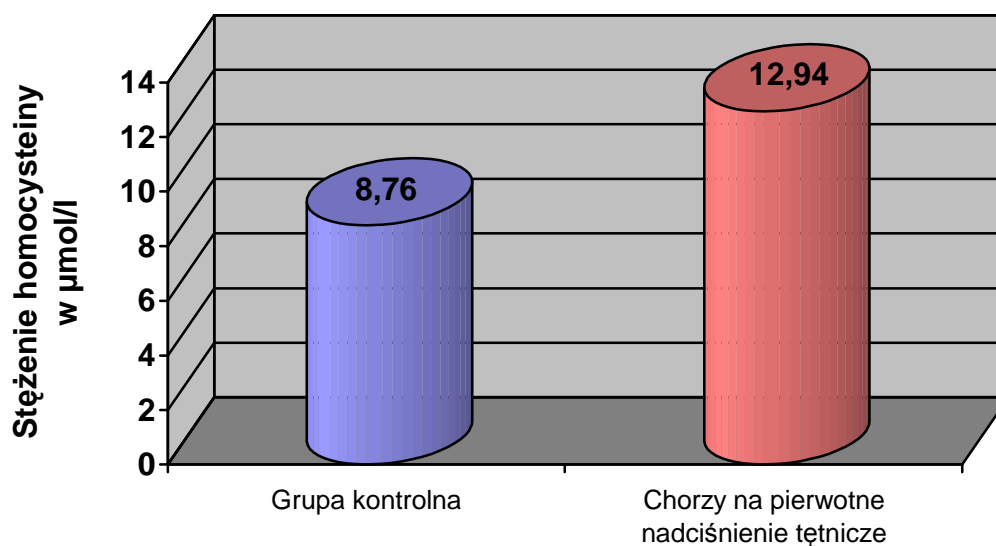
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny znajdowały się $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$ lub były $> 12,00 \mu\text{mol/l}$

() – procent wyników mieszczących się $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$ lub $> 12,00 \mu\text{mol/l}$

[] – procent wzrostu średniego stężenia homocysteiny w porównaniu do średniego poziomu u osób w grupie kontrolnej

* różnica statystycznie istotna w porównaniu z poziomem homocysteiny w surowicy krwi osób w grupie kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Rycina 17. Graficzne przedstawienie średniego stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 18. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

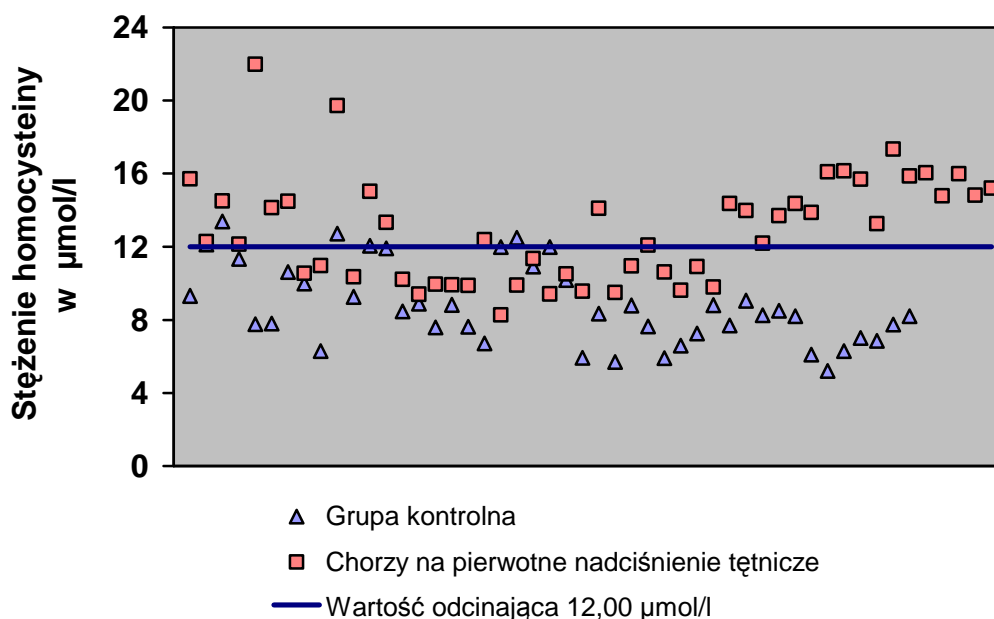


Tabela 13. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny (µmol/l)		
	Grupa kontrolna n=45	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50	
		z normohomocysteinemią n=20	z hiperhomocysteinemią n=30
Średnia	8,76	10,07	14,85 * # [+47,5]
± SD	2,17	0,71	2,13
Mediana	8,35	9,92	14,48
X min – X max	5,20 – 13,38	8,27 – 11,34	12,08 – 21,98
Stężenie homocysteiny ≤ 12,00 µmol/l	N=40 (88,9)	N = 20 (40,0)	N = 0 (0,0)
Stężenie homocysteiny > 12,00 µmol/l	N = 5 (11,5)	N = 0 (0,0)	N = 30 (60,0)

SD - odchylenie standardowe

X min - X max – wartość minimalna i maksymalna

N - liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny znajdowały się ≤ 12,00 µmol/l lub były > 12,00 µmol/l

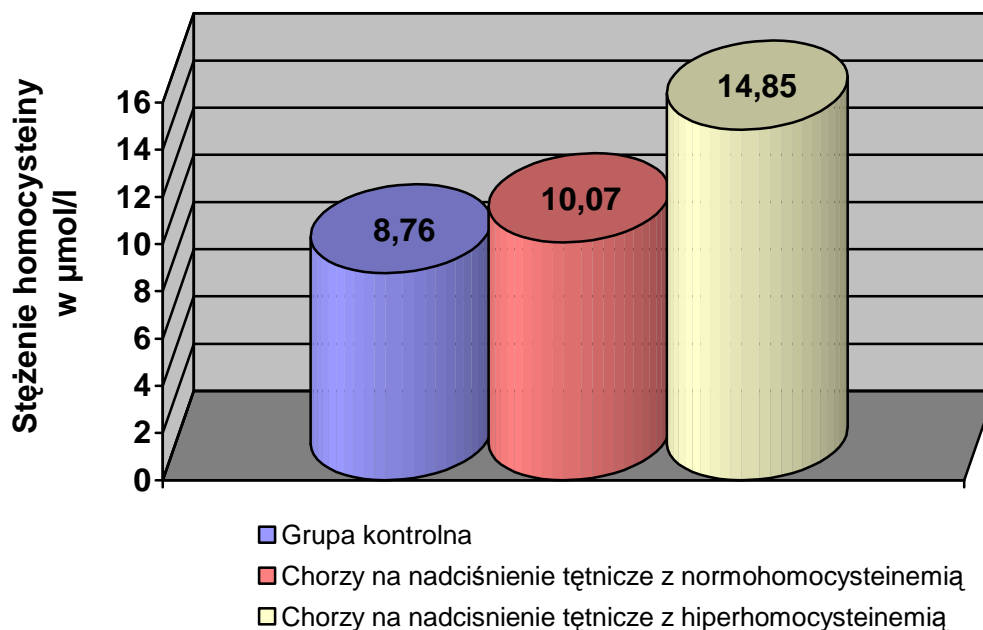
() – procent chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią lub hiperhomocysteinemią

[] – procent wzrostu średniego stężenia homocysteiny w porównaniu z poziomem w grupie chorych z normohomocysteinemią

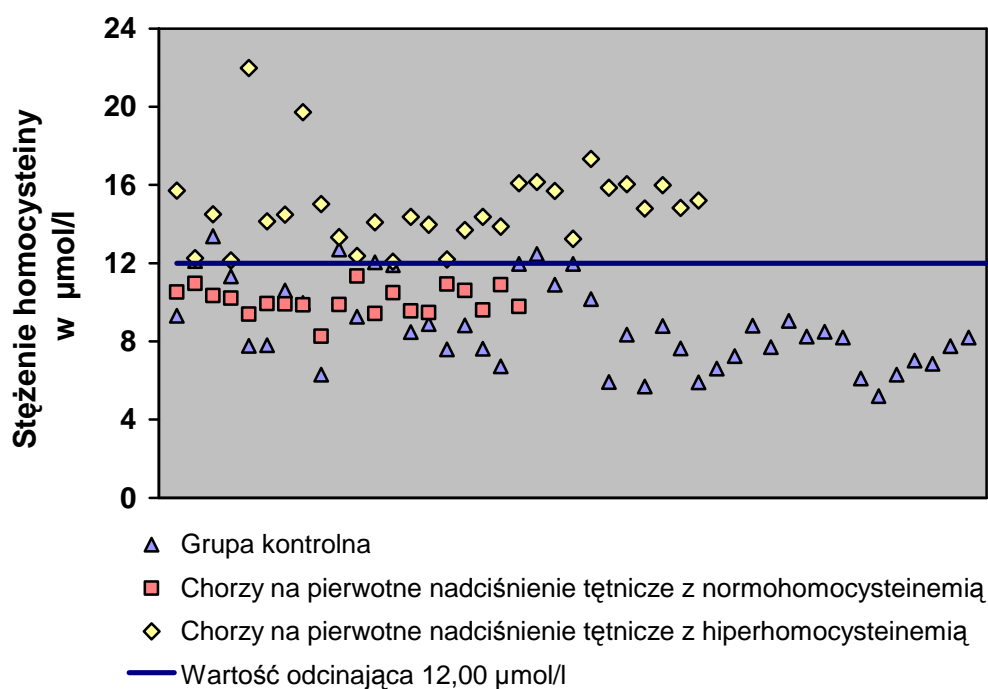
* różnica statystycznie istotna w porównaniu z poziomem homocysteiny w surowicy krwi osób z normohomocysteinemią przy poziomie istotności p < 0,05

różnica statystycznie istotna w porównaniu ze stężeniem homocysteiny w grupie kontrolnej przy poziomie istotności p < 0,05

Rycina 19. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



Rycina 20. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



2.2. Stężenie homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku, płci, stopnia nadciśnienia tętniczego, BMI i od stężenia glukozy na czczo.

Zarówno u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, jak i u pacjentów z grupy kontrolnej średnie stężenie homocysteiny u pacjentów w wieku powyżej pięćdziesiątego roku życia, nie różniło się statystycznie znamienne od średniego poziomu tego aminokwasu u osób w wieku poniżej pięćdziesiątego roku życia (tabela 14, rycina 21, rycina 22). Natomiast różnice statystycznie znamienne uzyskano, kiedy porównywano stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie i pacjentów w grupie kontrolnej w wieku powyżej pięćdziesiątego roku życia i poniżej pięćdziesiątego roku życia.

Większy odsetek występowania hiperhomocysteinemii, wykazano wśród pacjentów z grupy kontrolnej w wieku poniżej pięćdziesiątego roku życia, natomiast u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wśród pacjentów w wieku powyżej pięćdziesiątego roku życia (tabela 14, rycina 22).

Tabela 14. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)			
	Grupa kontrolna n=45		Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50	
	≤ 50 lat n=38	> 50 lat n=7	≤ 50 lat n=17	> 50 lat n=33
Średnia	9,00	8,44	13,06 *	12,87 #
\pm SD	2,19	1,53	3,97	2,26
Mediana	8,49	7,64	12,08	13,33
X min – X max	5,90 – 13,38	5,20 – 9,26	8,27 – 21,98	9,4 – 16,09
Stężenie homocysteiny $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$	N = 33 (86,8)	N = 7 (100,0)	N = 8 (47,1)	N = 12 (36,4)
Stężenie homocysteiny $> 12,00 \mu\text{mol/l}$	N = 5 (13,2)	N = 0 (0,0)	N = 9 (52,9)	N = 21 (63,4)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

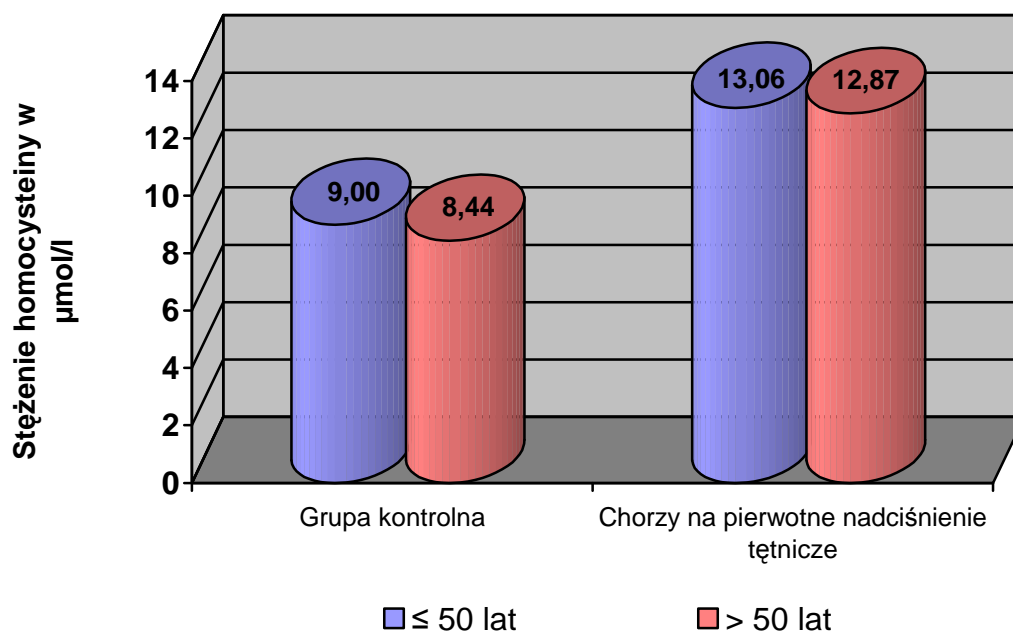
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny mieściły się w zakresie wartości $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$ lub były $> 12,00 \mu\text{mol/l}$

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$ lub $> 12,00 \mu\text{mol/l}$

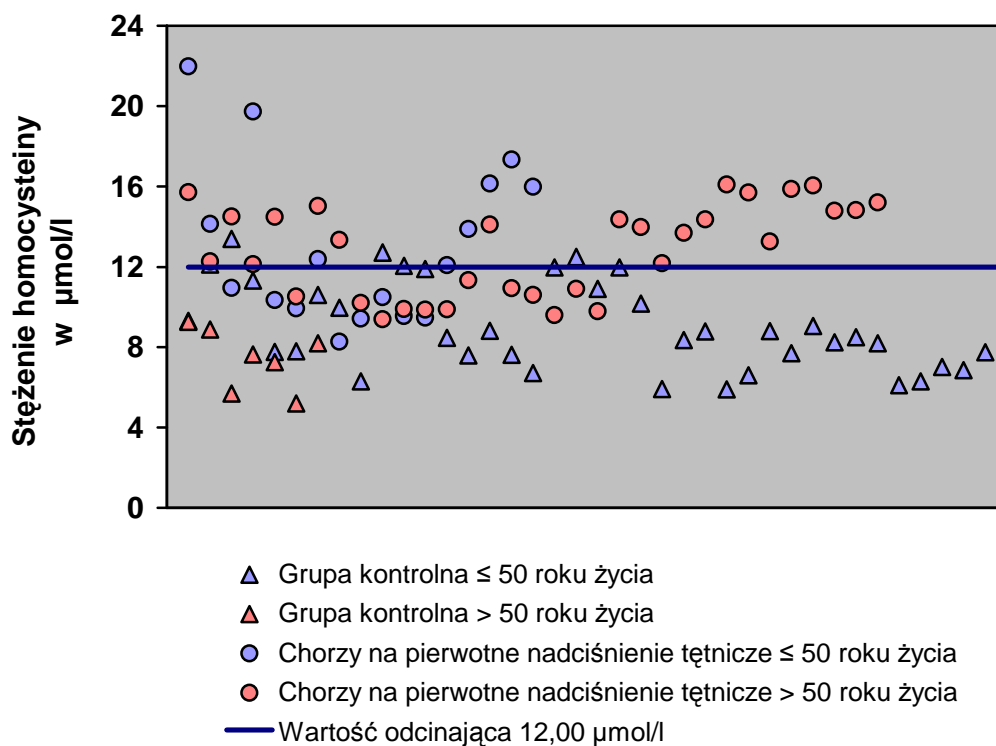
* - różnice statystycznie znamienne w porównaniu do stężenia homocysteiny u pacjentów w grupie kontrolnej \leq pięćdziesiątego roku życia przy poziomie istotności $p < 0,05$

- różnice statystycznie znamienne w porównaniu do stężenia homocysteiny w grupie kontrolnej w wieku $>$ pięćdziesiątego roku życia przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 21. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.



Rycina 22. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.



Istotnie wyższe średnie stężenie homocysteiny i większa częstość występowania hiperhomocysteinemii występowały u mężczyzn chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze aniżeli u kobiet. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic kiedy porównywano stężenie homocysteiny w surowicy kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej (tabela 15, rycina 23, rycina 24).

Tabela 15. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)			
	Grupa kontrolna n=45		Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50	
	kobiety n=19	mężczyźni n=26	kobiety n=19	mężczyźni n=31
Średnia	8,95	8,61	11,55 **	13,78 * #
\pm SD	2,14	2,21	2,04	3,07
Mediana	8,80	8,22	10,90	14,13
X min – X max	5,92 – 12,12	5,20 – 13,38	9,56 – 16,14	8,27 – 21,98
Stężenie homocysteiny $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$	N = 18 (94,7)	N = 22 (84,6)	N = 11 (57,9)	N = 8 (25,8)
Stężenie homocysteiny $> 12,00 \mu\text{mol/l}$	N = 1 (5,3)	N = 4 (15,4)	N = 8 (42,1)	N = 23 (74,1)

SD - odchylenie standardowe

X min – X max – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny mieściły się w zakresie wartości $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$ lub były $> 12,00 \mu\text{mol/l}$

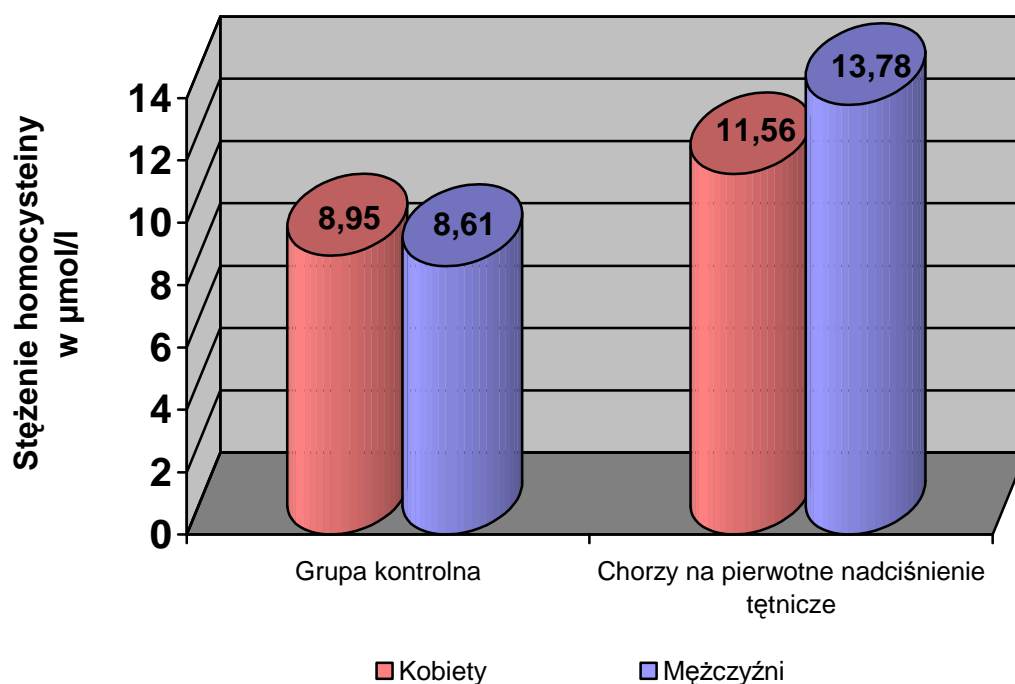
* - różnica istotna statystycznie w porównaniu do stężenia homocysteiny w surowicy krwi kobiet chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przy poziomie istotności $p < 0,05$

** - różnica statystycznie znamienne w porównaniu do stężenia homocysteiny w surowicy krwi kobiet w grupie kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

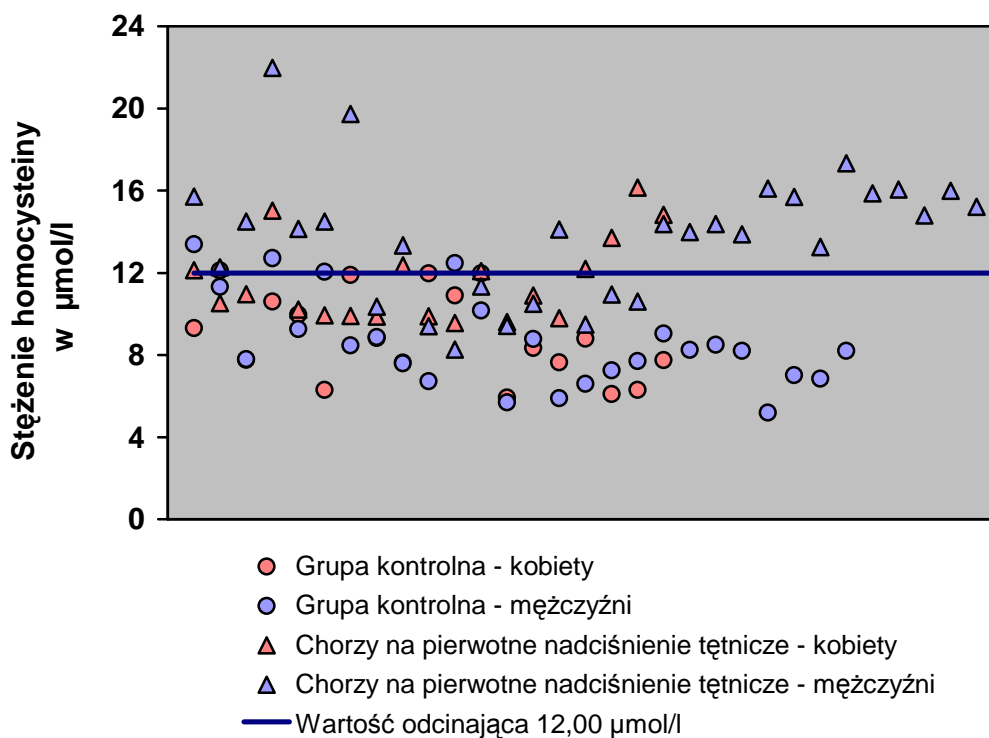
- różnica statystycznie znamienne w porównaniu do stężenia homocysteiny w surowicy krwi mężczyzn w grupie kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości $\leq 12 \mu\text{mol/l}$ lub $> 12,00 \mu\text{mol/l}$

Rycina 23. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.



Rycina 24. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.



Dalsza analiza wyników stężeń homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze odnosiła się do wielkości nadciśnienia krwi, BMI i wartości glikemii na czczo.

Im wyższy był stopień nadciśnienia tętniczego, tym wyższe było średnie stężenie homocysteiny (tabela 16, rycina 25, rycina 26). Wraz ze wzrostem stopnia nadciśnienia tętniczego wzrastała też częstość występowania hiperhomocysteinemii. Spośród 16 chorych w pierwszym stopniu nadciśnienia tętniczego tylko u 2 pacjentów (12,5%) wykazano stężenia homocysteiny powyżej 12,00 $\mu\text{mol/l}$, u 5 osób (29,4%) w 2 stopniu nadciśnienia i aż u 11 chorych (64,7%) w 3 stopniu nadciśnienia stężenia HCY przekraczały wartość odcinającą. Różnice te nie wykazywały cech statystycznie znamiennej (tabela 16).

Tabela 16. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)		
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50		
	1 stopnia n=16	2 stopnia n=17	3 stopnia n=17
Średnia	12,54	13,00	13,24
\pm SD	3,36	2,97	2,52
Mediana	10,95	13,87	13,25
X min. – X max.	9,40 – 21,98	8,27 – 19,27	9,56 – 17,33
Stężenie homocysteiny \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$	N = 14 (87,5)	N = 12 (70,6)	N = 6 (35,3)
Stężenie homocysteiny $>$ 12,00 $\mu\text{mol/l}$	N = 2 (12,5)	N = 5 (29,4)	N = 11 (64,7)

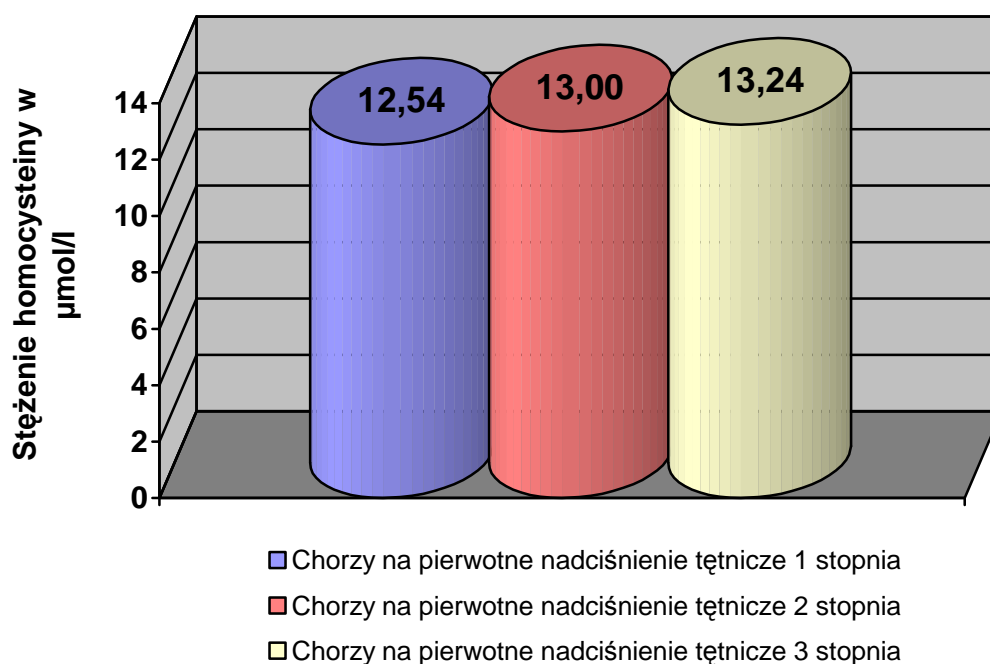
SD - odchylenie standardowe

X min – X max – wartość minimalna i maksymalna

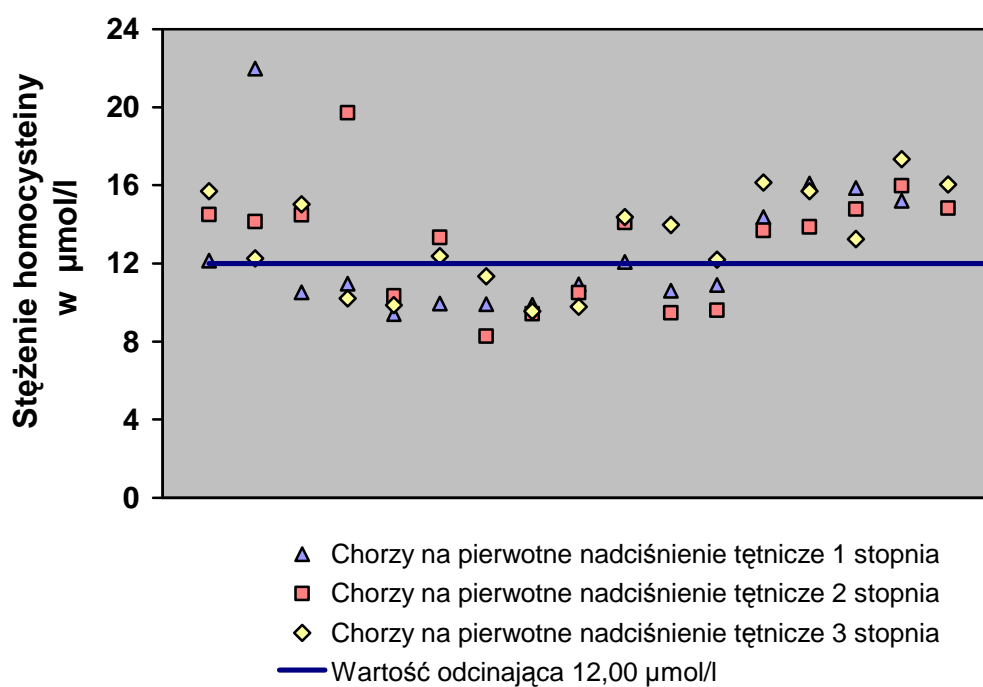
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny mieściły się w zakresie wartości \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$ lub były $>$ 12 $\mu\text{mol/l}$

() - procent wyników mieszczących się w zakresie wartości \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$ lub $>$ 12 $\mu\text{mol/l}$

Rycina 25. Graficzne przedstawienie stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.



Rycina 26. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.



Różnic statystycznie znamiennej nie wykazano także kiedy porównywano stężenie homocysteiny u chorych z prawidłową wagą ciała, nadwagą i otyłością 1 stopnia. U chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z prawidłową wagą ciała średnie stężenie homocysteiny wynosiło 12,23 $\mu\text{mol/l}$, u osób z nadwagą 12,95 $\mu\text{mol/l}$, a u pacjentów z otyłością 1 stopnia 13,20 $\mu\text{mol/l}$. Wraz ze wzrastającą wagą ciała chorych zwiększała się też częstość występowania hiperhomocysteinemii. U osób z prawidłową wagą ciała częstość hiperhomocysteinemii wyrażała się wartością 20,0% u osób z nadwagą 40,0%, a u pacjentów z otyłością 1 stopnia aż 52,0% (tabela 17, rycina 27, rycina 28).

Tabela 17. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)		
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50		
	z prawidłowym BMI n=10	z nadwagą n=15	z otyłością 1 stopnia n=25
Średnia	12,23	12,95	13,20
\pm SD	4,96	3,18	4,57
Mediana	12,11	13,87	13,33
X min – X max	9,79 – 16,09	8,27 – 19,72	8,42 – 21,98
Stężenie homocysteiny \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$	N = 8 (80,0)	N = 9 (60,0)	N = 12 (48,0)
Stężenie homocysteiny > 12,00 $\mu\text{mol/l}$	N = 2 (20,0)	N = 6 (40,0)	N = 13 (52,0)

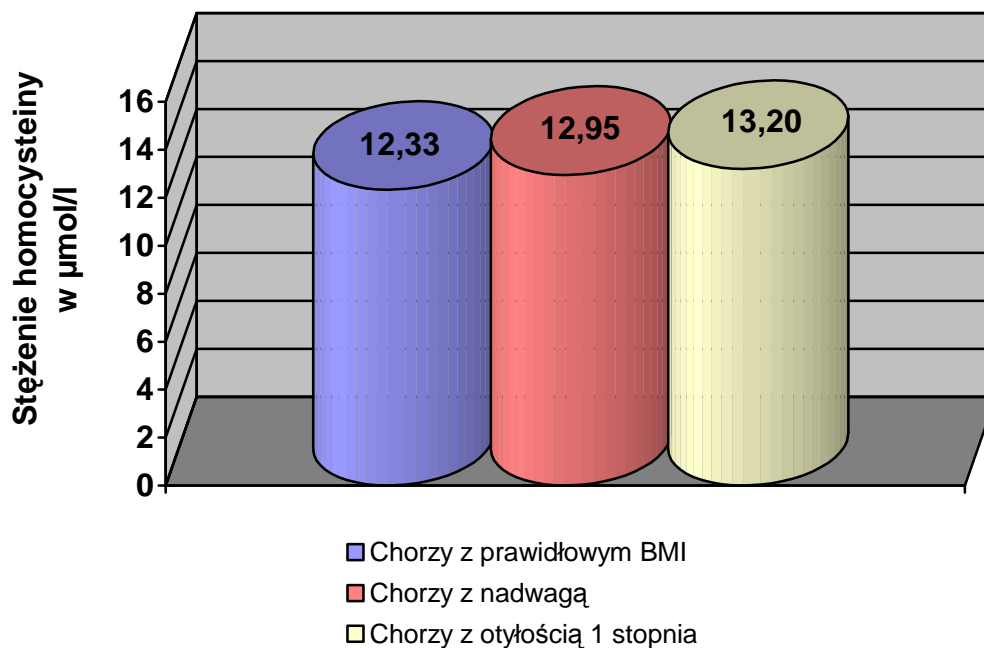
SD - odchylenie standardowe

X min – X max – wartość minimalna i maksymalna

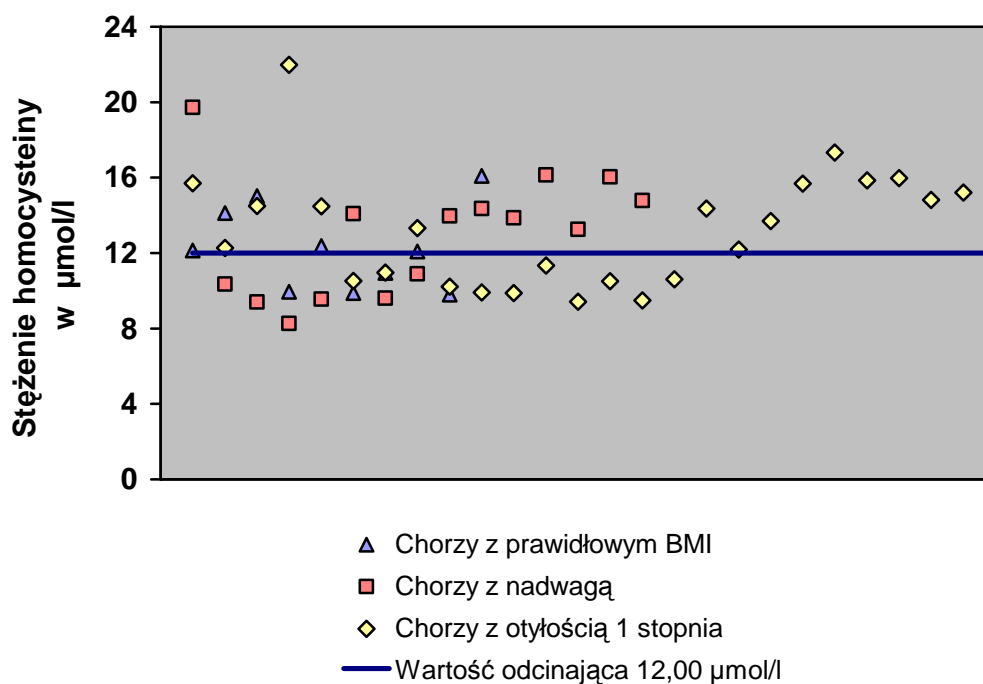
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny mieściło się w zakresie wartości \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$ lub były > 12,00 $\mu\text{mol/l}$

() - procent wyników mieszczących się w zakresie wartości \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$ lub >12,00 $\mu\text{mol/l}$

Rycina 27. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.



Rycina 28. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.



Wyższe stężenia homocysteiny bez cech zmienności statystycznej uzyskano w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z glikemią w zakresie wartości 5,6 - 6,9 mmol/l, aniżeli u chorych z poziomem glukozy < 5,6 mmol/l (tabela 18, rycina 29, rycina 30). U chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z glikemią na czczo w zakresie wartości referencyjnych średnie stężenie homocysteiny w surowicy wynosiło 12,09 $\mu\text{mol/l}$ a u pacjentów z glikemią w zakresie wartości od 5,6 - 6,9 mmol/l średnie stężenie homocysteiny wynosiło 13,77 $\mu\text{mol/l}$. Większy był też odsetek występowania hiperhomocysteinemii u chorych z glikemią w zakresie wartości 5,6 - 6,9 mmol/l (70,0%) aniżeli u pacjentów, u których stężenie glukozy było niższe od 5,6 mmol/l (47,4%).

Tabela 18. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)	
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze z glikemią na czczo w zakresie wartości < 5,6 mmol/l n = 19	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze z glikemią na czczo w zakresie wartości 5,6 - 6,9 mmol/l n=20
Średnia	12,09	13,77
\pm SD	2,88	3,10
Mediana	10,98	14,22
X min – X max	8,27 – 19,70	9,60 – 21,00
Stężenie homocysteiny \leq 12,00 $\mu\text{mol/l}$	N = 10 (52,6)	N = 6 (30,0)
Stężenie homocysteiny > 12,00 $\mu\text{mol/l}$	N = 9 (47,4)	N = 14 (70,0)

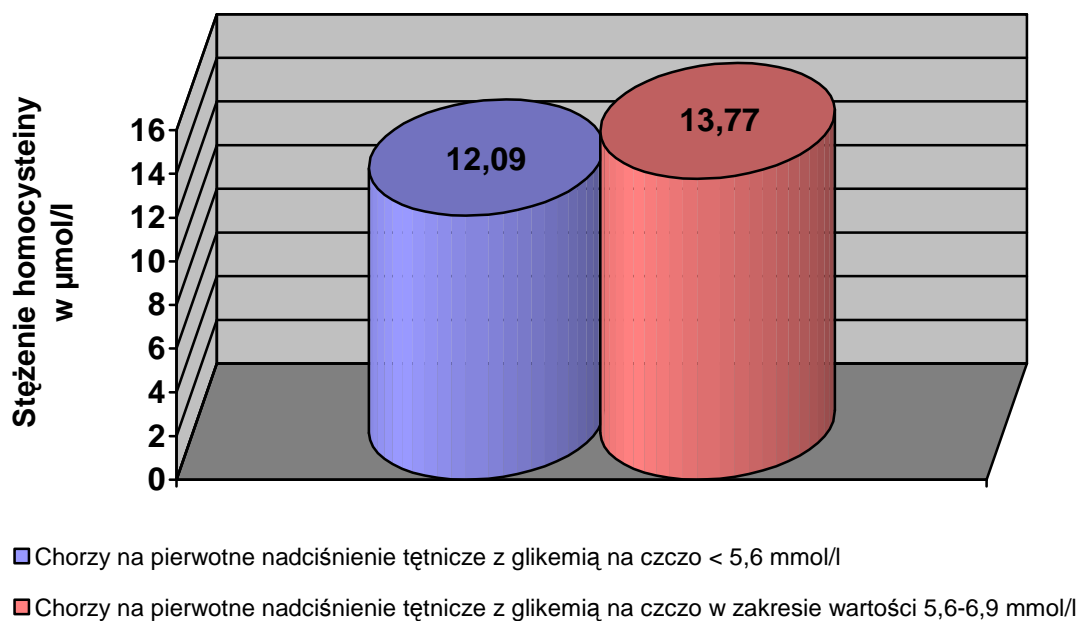
SD - odchylenie standardowe

X min - X max – wartość minimalna i maksymalna

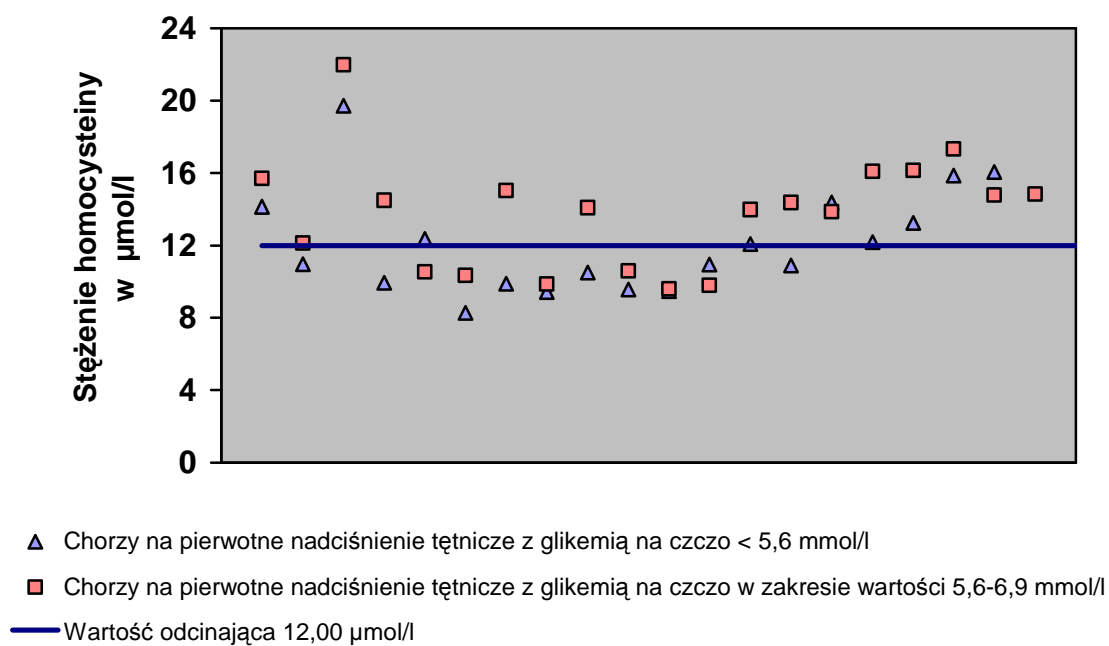
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia homocysteiny mieściły się w zakresie wartości referencyjnych lub były > 12,00 $\mu\text{mol/l}$

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości referencyjnych lub > 12,00 $\mu\text{mol/l}$

Rycina 29. Graficzne przedstawienie średnich stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.



Rycina 30. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.



2.3. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Średnie stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było nieistotnie niższe w porównaniu do wartości tej witaminy u osób z grupy kontrolnej (tabela 19, rycina 31, rycina 32). Dalsza analiza wyników wykazała, że w grupie chorych, jawny niedobór kwasu foliowego (< 3,70 ng/ml) występował u ośmiu osób (16,0 %), a w grupie kontrolnej tylko u 2 pacjentów (4,4 %). Odsetek wyników stężeń kwasu foliowego w zakresie wartości suboptymalnych (3,70 - 5,29 ng/ml) w grupie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze i w grupie kontrolnej był porównywalny. U pacjentów w grupie kontrolnej i badanej porównywalny był też procent wyników poziomu kwasu foliowego w zakresie wartości referencyjnych (5,30 - 14,40 ng/ml). Natomiast u żadnego pacjenta, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, nie wykazano stężenia kwasu foliowego powyżej górnej granicy wartości referencyjnych (14,40 ng/ml) (tabela 19, ryciny 31, rycina 32).

Tabela 19. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Cecha badana	Stężenie kwasu foliowego (ng/ml)	
	Grupa kontrolna n=45	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50
Średnia	6,16	5,59
± SD	1,86	2,01
Mediana	5,75	5,32
X min – X max	2,71 – 10,25	1,80 – 12,36
Jawny niedobór kwasu foliowego < 3,70 ng/ml	N = 2 (4,4)	N = 8 (16,0)
Wartości suboptymalne kwasu foliowego 3,70 - 5,29 ng/ml	N = 16 (35,0)	N = 16 (32,0)
Wartości referencyjne kwasu foliowego 5,30 - 14,40 ng/ml	N = 27 (60,0)	N = 26 (52,0)
Stężenie kwasu foliowego powyżej górną granicy wartości referencyjnych >14,40 ng/ml	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)

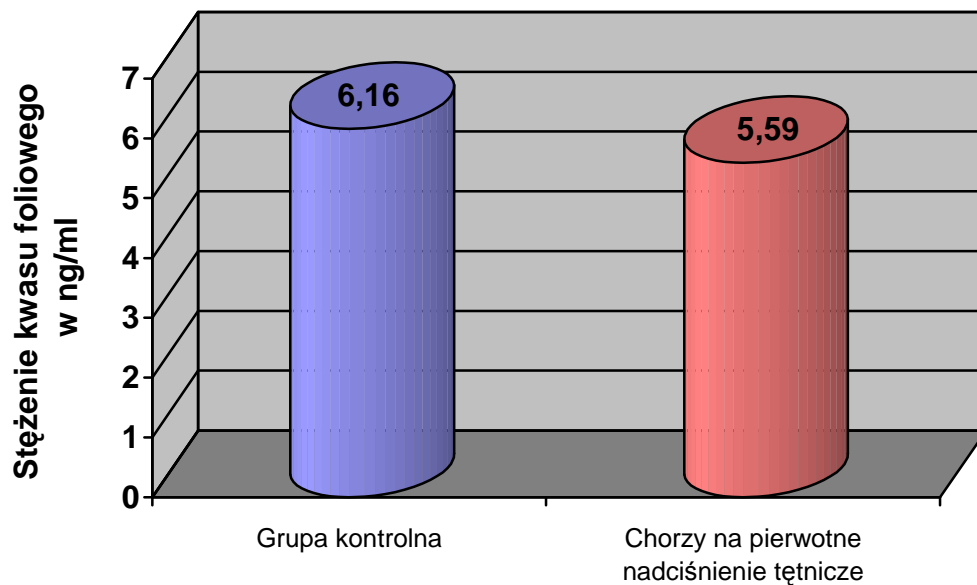
SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

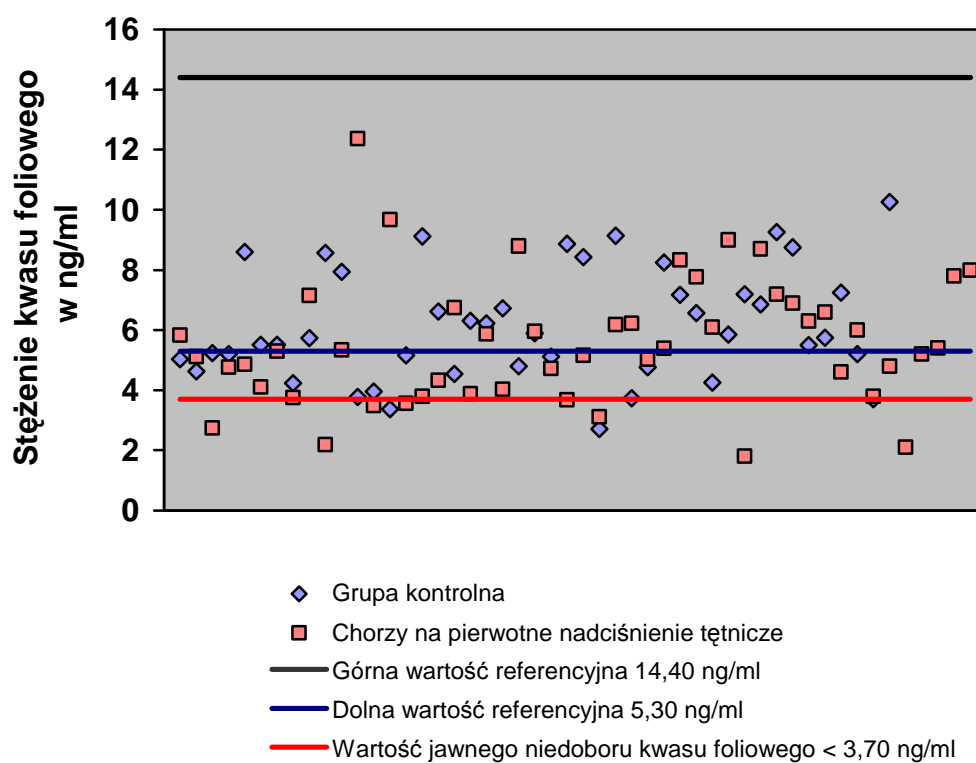
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenie kwasu foliowego mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, < 3,70 ng/ml, w zakresie stężeń 3,70-5,29 ng/ml lub > 14,40 ng/ml.

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości referencyjnych, < 3,70 ng/ml, 3,70-5,29 ng/ml lub > 14,40 ng/ml.

Rycina 31. Graficzne przedstawienie średnich stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 32. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Statystycznie nieistotne różnice średnich stężeń kwasu foliowego otrzymano także kiedy oznaczano poziom tej witaminy w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią (tabela 20, rycina 33, rycina 34).

U chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią uzyskano porównywalny odsetek wyników w zakresie jawnego niedoboru kwasu foliowego, wartości suboptymalnych i wartości referencyjnych. U żadnego chorego nie wykazano stężenia kwasu foliowego powyżej górnej granicy wartości referencyjnych.

Tabela 20. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.

Cecha badana	Stężenie kwasu foliowego (ng/ml)		
	Grupa kontrolna n=45	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią n=20	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią n=30
Średnia	6,16	5,66	5,54
± SD	1,86	3,63	5,06
Mediana	5,75	5,36	5,25
X min. – X max.	2,71 – 10,25	3,1 – 9,67	1,80 – 12,36
Jawny niedobór kwasu foliowego <3,70 ng/ml	N = 2 (4,4)	N = 3 (15,0)	N = 5 (16,7)
Wartości suboptymalne kwasu foliowego 3,70 - 5,29 ng/ml	N = 16 (35,6)	N = 6 (30,0)	N = 10 (33,3)
Wartości referencyjne kwasu foliowego 5,30 - 14,40 ng/ml	N = 27 (60,0)	N = 11 (55,0)	N = 15 (50,0)
Stężenie kwasu foliowego powyżej górnej granicy wartości referencyjnych >14,40 ng/ml	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)

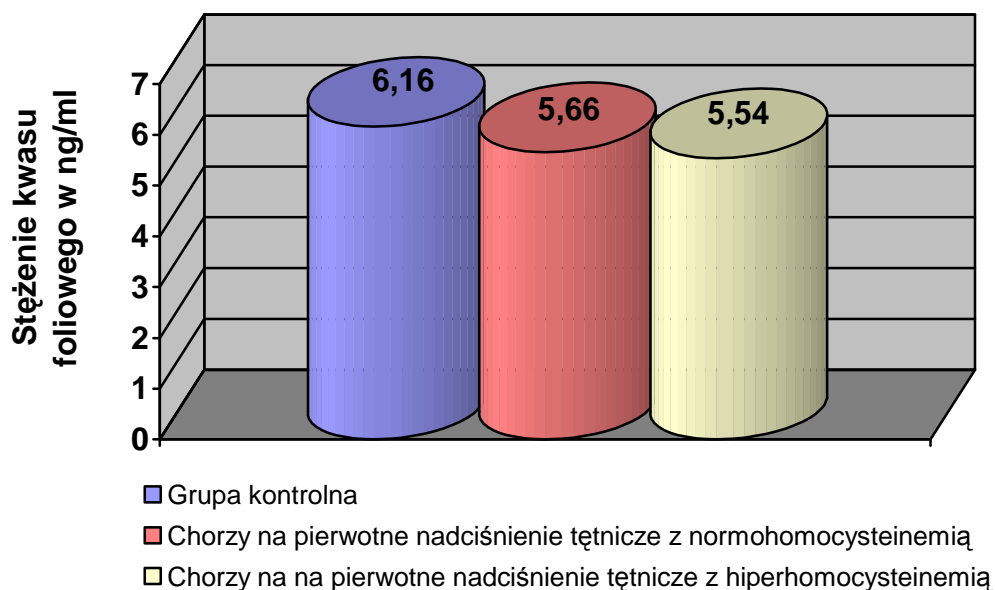
SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

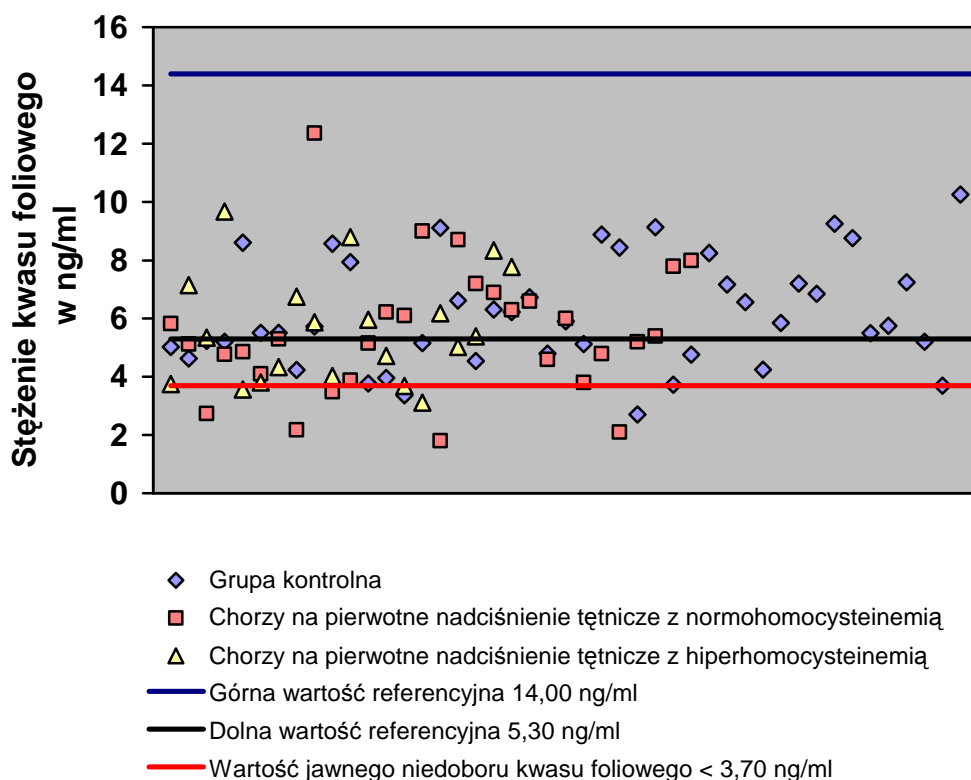
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia kwasu foliowego mieściły się w zakresie wartości < 3,70 ng/ml, w zakresie stężeń 3,70 - 5,29 ng/ml, wartości referencyjnych lub > 14,40 ng/ml.

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości < 3,70 ng/ml, w zakresie stężeń 3,70 - 5,29 ng/ml, wartości referencyjnych lub > 14,40 ng/ml.

Rycina 33. Graficzne przedstawienie średnich stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



Rycina 34. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



2.4. Korelacje między stężeniem homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a wiekiem, BMI, wartościami ciśnienia tętniczego, poziomem glukozy i zawartością kwasu foliowego.

W przeprowadzonej analizie statystycznej nie wykazano istotnych dodatnich lub ujemnych korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny a wiekiem, wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, poziomem glukozy i zawartością kwasu foliowego (tabela 21).

Tabela 21. Korelacje między stężeniem homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a wiekiem, BMI, wartościami ciśnienia tętniczego, poziomem glukozy i kwasu foliowego.

Zależność pomiędzy stężeniem homocysteiny a :	Współczynnik korelacji	Poziom istotności statystycznej
wiekiem	$r_s = 0,031422$	$p = 0,828504$
BMI	$r_s = 0,198065$	$p = 0,167954$
ciśnieniem skurczowym	$r_s = 0,062742$	$p = 0,665117$
ciśnieniem rozkurczowym	$r_s = 0,164888$	$p = 0,252499$
poziomem glukozy	$r_s = 0,197901$	$p = 0,168312$
poziomem kwasu foliowego	$r_s = 0,031118$	$p = 0,830139$

r_s – współczynnik korelacji Spearmana

2.5. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród pięćdziesięciu chorych tylko u sześciu pacjentów wykazano stężenia cholesterolu w zakresie wartości pożądanych (< 5,2 mmol/l), u dwudziestu dziewięciu osób w zakresie wartości umiarkowanie wysokich (5,2-6,5 mmol/l), a u piętnastu osób otrzymano wartości wysokie (>6,5 mmol/l). Natomiast spośród czterdziestu pięciu pacjentów w grupie kontrolnej tylko u pięciu osób stężenia cholesterolu całkowitego mieściły się w zakresie wartości wysokich, u dziesięciu były umiarkowanie wysokie, i aż u trzydziestu jeden pacjentów osiągały wartości pożądane (tabela 22, rycina 35, rycina 36).

Różnice statystycznie istotne wykazano także, kiedy porównywano średnie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z wartościami tej lipoproteiny u pacjentów z grupy kontrolnej (tabela 22, rycina 35, rycina 37).

Średnie stężenie frakcji LDL-C w surowicy chorych było o 44,5% wyższe aniżeli u osób z grupy kontrolnej. Stężenia pożądane LDL-C (< 3,5 mmol/l) wykazano tylko u 12,0% chorych, natomiast u osób w grupie kontrolnej aż 86,7%. Z kolei stężenia wysokie frakcji LDL-C otrzymano u 36,0% chorych i tylko u 8,8% pacjentów z grupy kontrolnej.

Statystycznie wyższe średnie stężenia u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej wykazano również, kiedy oznaczano zawartość triglicerydów (tabela 22, rycina 35, rycina 39).

Stężenia triglicerydów w zakresie wartości pożądanych (< 2,30 mmol/l) zanotowano u 62,0% chorych na pierwotne nadciśnienie i u 91,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Większy odsetek stężeń triglicerydów w surowicy chorych w porównaniu z grupą kontrolną otrzymano także w zakresie wartości granicznych i wysokich.

Inny kierunek zmian u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w stosunku do osób z grupy kontrolnej obserwowano kiedy oznaczano stężenie cholesterolu frakcji HDL. Średnie stężenie HDL-C w surowicy było o 63,3% niższe aniżeli u osób w grupie kontrolnej i różnice te cechowały się znamiennością statystyczną (tabela 22, rycina 35, rycina 38).

Stężenia niskie cholesterolu frakcji HDL otrzymano u 34,0% kobiet i 60% mężczyzn, natomiast u pacjentów w grupie kontrolnej u 15,0% kobiet i 20,0% mężczyzn.

Dalsze badania wykazały, że średnie stężenie apo A1 w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było o 37,7 % niższe w stosunku do średniej wartości tego białka w grupie kontrolnej i różnice te wykazywały cechy znamienności statystycznej (tabela 23, rycina 40, rycina 41). Stężenia niskie apo A1 otrzymano u 20 % chorych, natomiast wartości wysokie tego białka (> 2,10 g/l) wykazano tylko u trzech chorych i aż u 33 osób w grupie kontrolnej.

Inny kierunek zmian obserwowano w przypadku oznaczania apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (tabela 23, rycina 40, rycina 42). Średnie stężenie apo B w surowicy chorych było o 30,8 % wyższe w porównaniu do jej średniej zawartości w grupie kontrolnej i różnice te były statystycznie znamienne.

Tabela 22. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)	
	Grupa kontrolna n=45	Grupa badana n=50
Średnia	5,12	6,02 * [+17,6]
± SD	0,99	0,89
Mediana	5,00	5,75
X min. – X max.	3,66 – 8,41	4,17 – 8,13
Stężenia pożądane < 5,20 mmol/l	N = 31 (68,8)	N = 6 (12,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20 - 6,50 mmol/l	N = 9 (20,0)	N = 29 (58,0)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N = 5 (11,2)	N = 15 (30,0)
	LDL - cholesterol (mmol/l)	
Średnia	3,01	4,35 * [+44,5]
± SD	0,82	1,19
Mediana	2,98	3,90
X min. – X max.	1,56 – 5,60	2,92 – 9,50
Stężenia pożądane < 3,50 mmol/l	N = 39 (86,7)	N = 6 (12,0)
Stężenia graniczne 3,50 – 4,50 mmol/l	N = 2 (4,5)	N = 26 (52,0)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N = 4 (8,8)	N = 18 (36,0)
	HDL – cholesterol (mmol/l)	
Średnia	1,77	1,12 * [-63,3]
± SD	0,39	0,27
Mediana	1,78	1,11
X min. – X max.	1,05 – 2,67	0,71 – 1,81
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni > 1,50 mmol/l	N=12 (26,7) N=17 (37,8)	N=2 (4,0) N=1 (2,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,00 mmol/l	N=7 (15,5) N=9 (20,0)	N=17 (34,0) N=30 (60,0)
	Triglicerydy (mmol/l)	
Średnia	1,28	2,58 * [+202,0]
± SD	0,75	1,52
Mediana	1,09	2,12
X min. – X max.	0,34 – 3,25	1,04 – 9,92
Stężenia pożądane < 2,30 mmol/l	N = 41 (91,0)	N = 31 (62,0)
Stężenia graniczne 2,30 – 4,60 mmol/l	N = 4 (9,0)	N = 15 (30,0)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N = 0 (0,0)	N = 4 (8,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

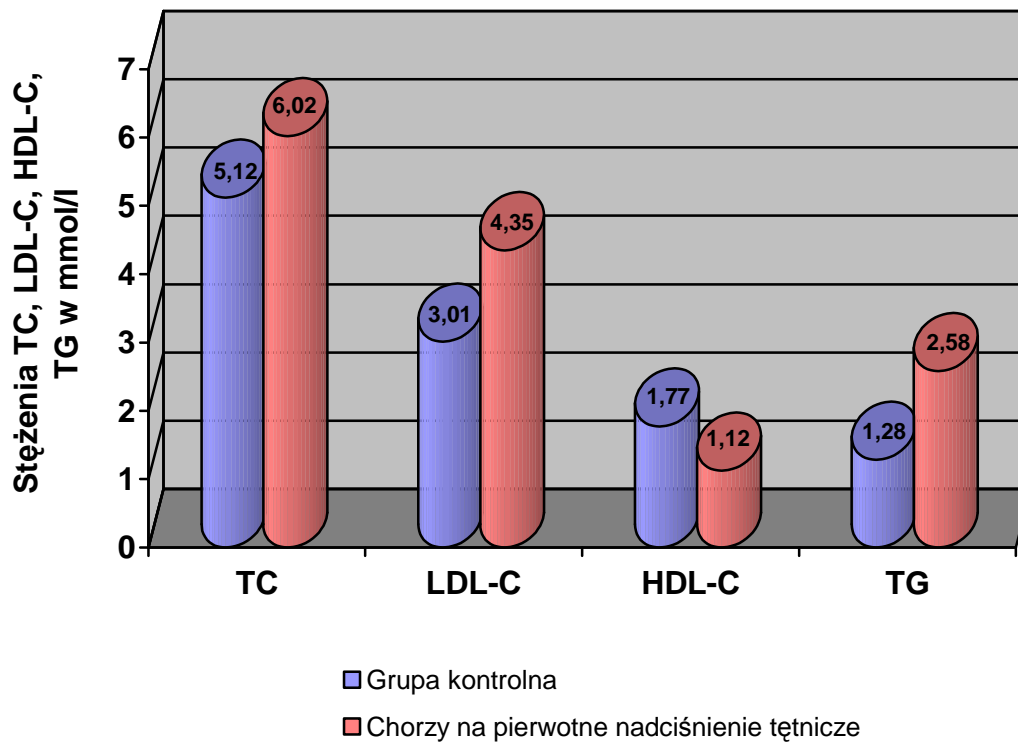
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w zakresie wartości pożądanych, granicznych, umiarkowanie wysokich, wysokich lub niskich

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, granicznych, umiarkowanie wysokich, wysokich lub niskich

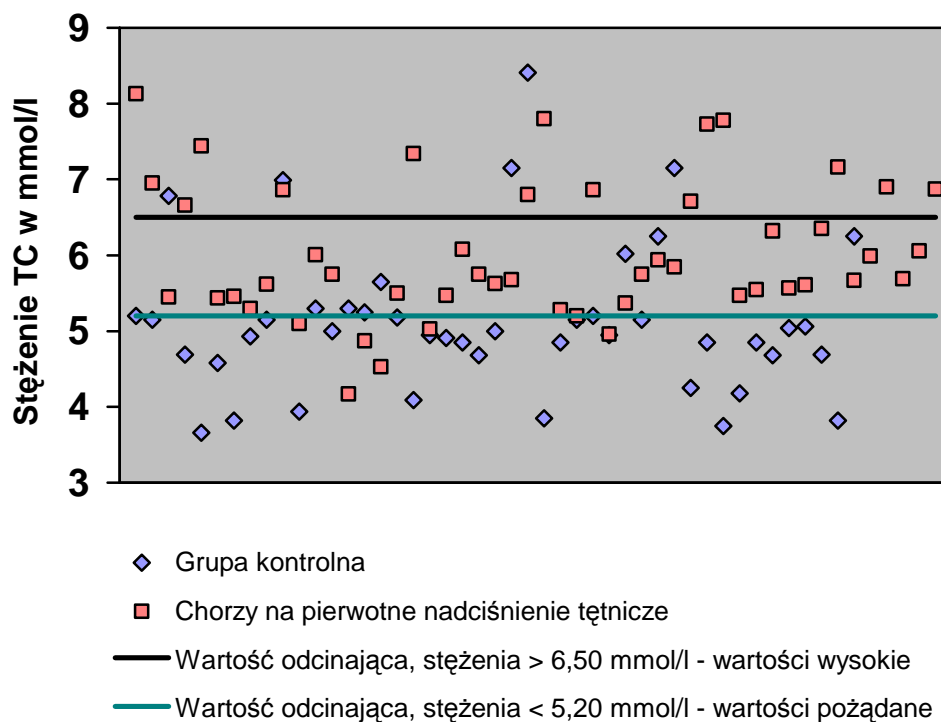
[] – procent wzrostu stężenia TC, LDL-C i TG lub spadku poziomu HDL-C surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w porównaniu do poziomu w grupie kontrolnej.

* - różnice statystycznie istotne w porównaniu do wartości stężeń TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy osób z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$.

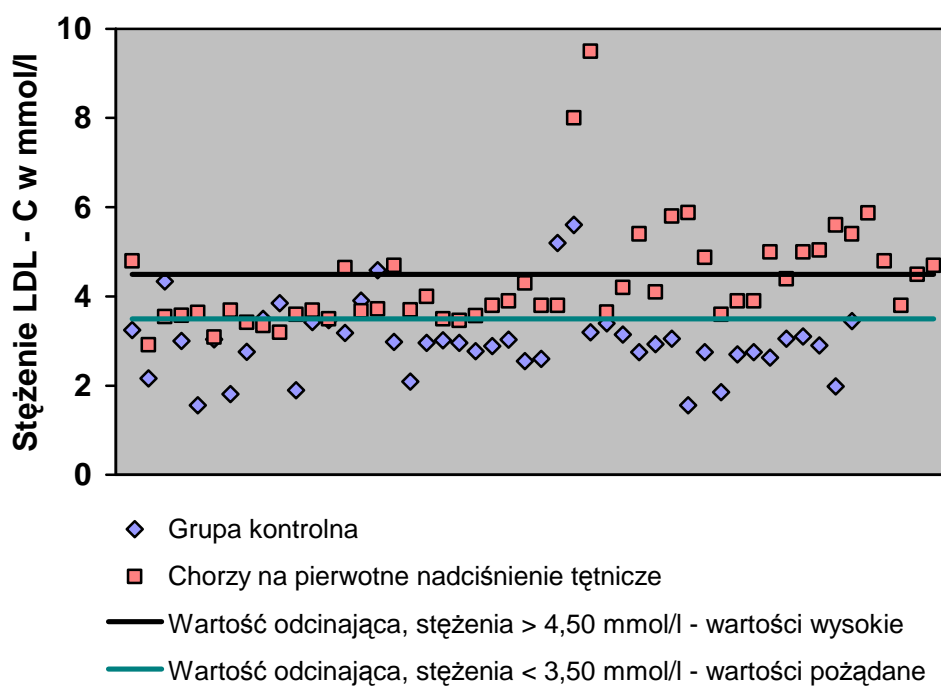
Rycina 35. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



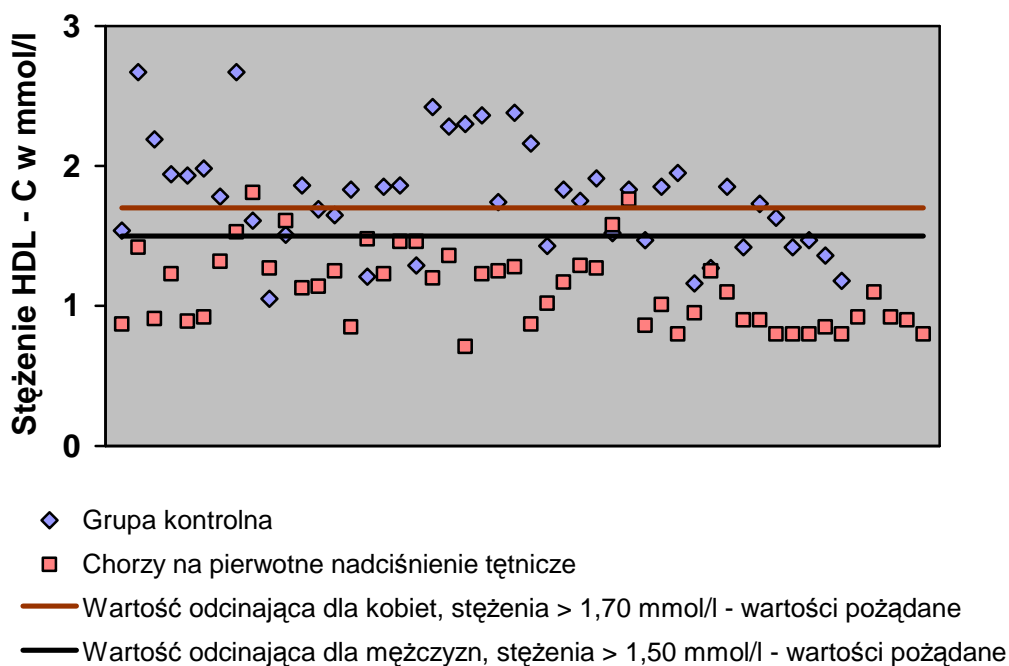
Rycina 36. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 37. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 38. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń HDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 39. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

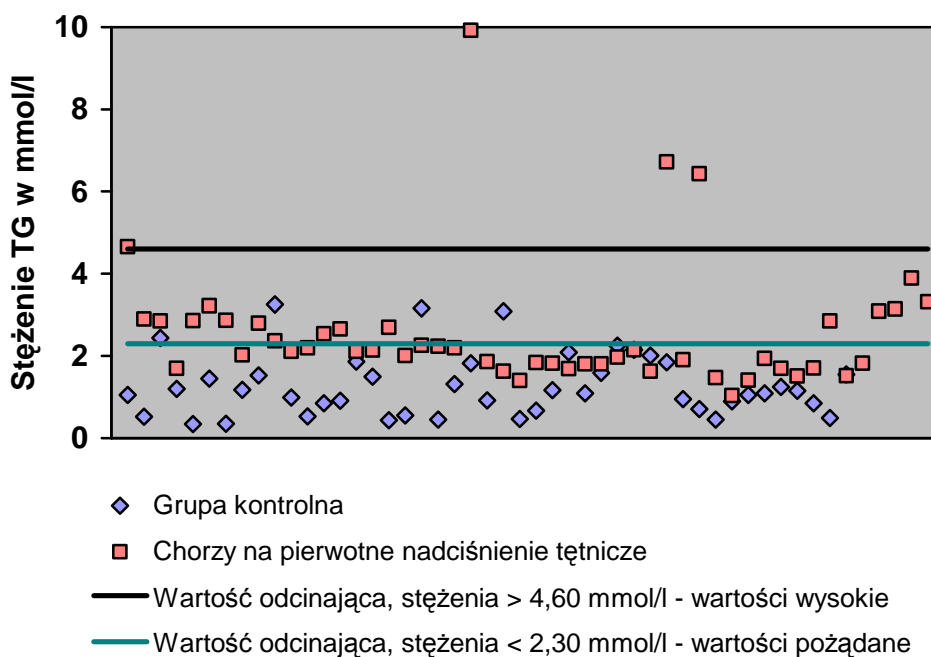


Tabela 23. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1), apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Cecha badana	Grupa kontrolna n=45	Grupa chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50
Apoproteina A1 g/l		
Średnia	2,39	1,49 [- 37,7] *
± SD	0,44	0,39
Mediana	2,32	1,39
X min. – X max.	1,46 – 3,65	0,85 – 2,20
Wartości niskie < 1,15 g/l	N = 0 (0,0)	N = 10 (20,0)
Wartości referencyjne od 1,15 do 2,10 g/l	N = 12 (26,6)	N = 37 (74,0)
Wartości wysokie > 2,10 g/l	N = 33 (73,4)	N = 3 (6,0)
Apoproteina B g/l		
Średnia	1,07	1,40 [+ 30,8] *
± SD	0,39	0,34
Mediana	1,78	1,35
X min. – X max.	1,05 – 2,67	0,70 – 2,30
Wartości niskie < 0,55 g/l	N = 3 (6,6)	N = 0 (0,0)
Wartości referencyjne od 0,55 do 1,35 g/l	N = 34 (75,6)	N = 40 (80,0)
Wartości wysokie > 1,35 g/l	N = 8 (17,8)	N = 10 (20,0)

SD - odchylenie standardowe

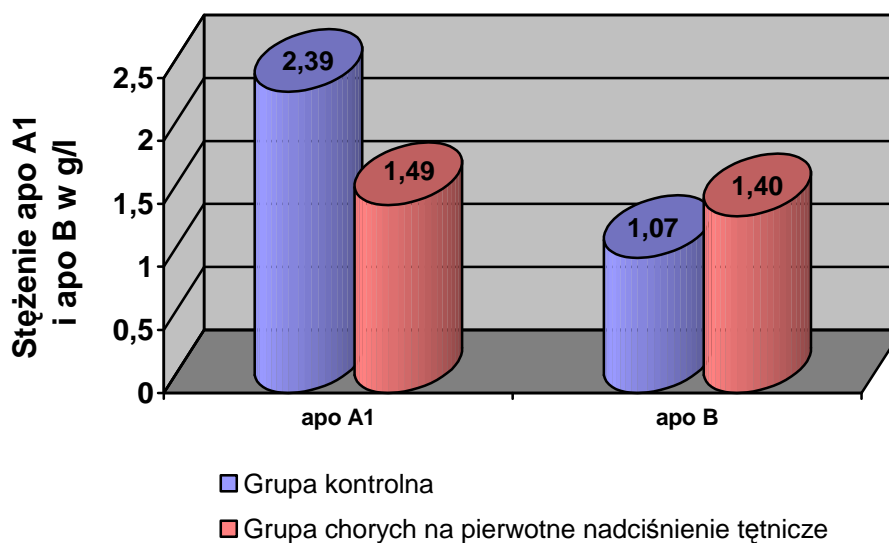
X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, wartości referencyjne i wysokie
() – procent wyników niskich, wartości referencyjnych i wysokich

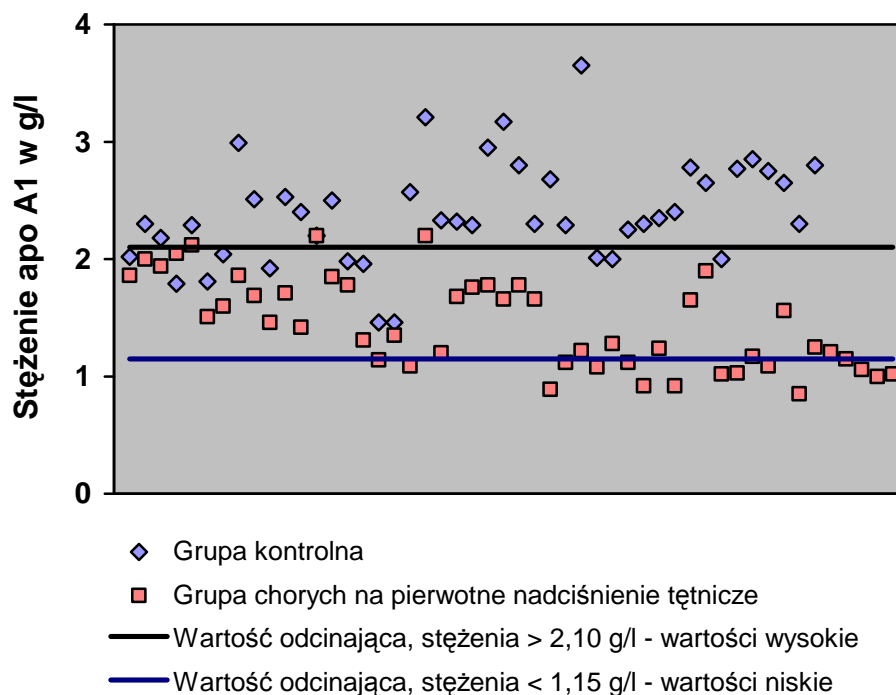
[] – procent spadku średniego stężenia apo A1 lub wzrostu apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie w porównaniu ze średnim poziomem w grupie kontrolnej.

* różnica statystycznie istotna w porównaniu ze stężeniem w surowicy osób z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$.

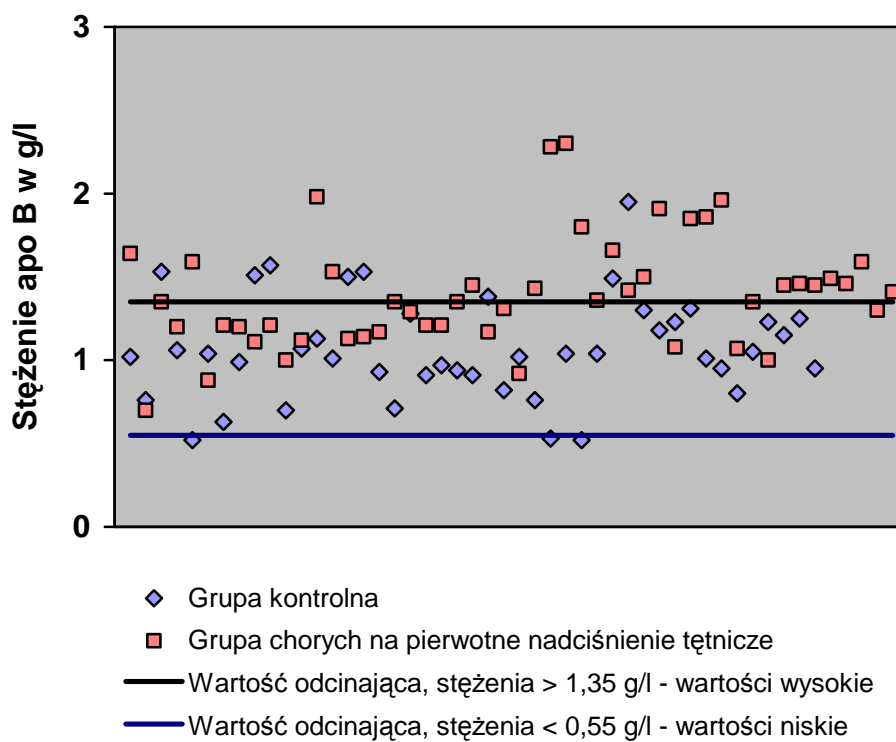
Rycina 40. Graficzne przedstawienie stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 41. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



Rycina 42. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.



2.6. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normo- i hiperhomocysteinemią.

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią było znamienne wyższe od średniego stężenia tego parametru u chorych z normohomocysteinemią. Spośród 30 chorych z hiperhomocysteinemią odsetek wysokich stężeń TC występował u 12 pacjentów, natomiast u chorych z normohomocysteinemią tylko u dwóch chorych (tabela 24, rycina 43, rycina 44).

U chorych z hiperhomocysteinemią wyższe były także stężenia LDL-C i TG, w porównaniu z wartościami u pacjentów z normohomocysteinemią, jednak różnice te nie wykazywały cech znamienności (tabela 24, rycina 44, rycina 45, rycina 47).

Inaczej zachowywały się wartości HDL-cholesterolu, średnie stężenia HDL-C u chorych z hiperhomocysteinemią były istotnie niższe w porównaniu do zawartości w surowicy chorych z normohomocysteinemią. U wszystkich kobiet i mężczyzn chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze występowały niskie wartości HDL-C, natomiast spośród dwudziestu pacjentów z normohomocysteinemią tylko u dwóch kobiet i jednego mężczyzny wykazano pożądane stężenia HDL-cholesterolu a u pozostałych pacjentów wykazano wartości niskie (tabela 24, rycina 43, rycina 46).

Tabela 24. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.

Cholesterol całkowity (mmol/l)			
Cecha badana	Grupa kontrolna n=45	Chorzy z normohomocysteinemią n = 20	Chorzy z hiperhomocysteinemią n = 30
Średnia	5,12	5,52	6,37 [+ 15,3] *#
± SD	0,99	0,70	0,73
Mediana	5,00	5,48	6,19
X min – X max	3,66 – 8,41	4,17 – 7,34	5,03 – 8,13
Stężenia pożądane < 5,20 mmol/l	N = 31 (68,8)	N = 5 (25,0)	N = 1 (3,3)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20-6,50 mmol/l	N = 9 (20,0)	N = 13 (65,0)	N = 17 (56,7)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N = 5 (11,2)	N = 2 (10,0)	N = 12 (40,0)
LDL - cholesterol (mmol/l)			
Średnia	3,01	4,13 **	4,50 [+ 8,9] *
± SD	0,83	1,04	1,27
Mediana	2,98	3,76	4,20
X min. – X max.	1,56 – 5,60	3,35 – 8,00	2,92 – 9,50
Stężenia pożądane < 3,50 mmol/l	N = 39 (86,7)	N = 2 (10,0)	N = 3 (10,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 3,50–4,50 mmol/l	N = 5 (11,1)	N = 17 (85,0)	N = 23 (76,7)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N = 1 (2,2)	N = 1 (5,0)	N = 4 (13,3)
HDL – cholesterol (mmol/l)			
Średnia	1,77	1,30 **	1,01 [- 22,4] *#
± SD	0,39	0,29	0,20
Mediana	1,78	1,26	0,92
X min – X max	1,05 – 2,67	0,71 – 1,81	0,80 – 1,46
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni > 1,50 mmol/l	N = 12 (26,7) N = 17 (37,8)	N = 2 (10,0) N = 1 (5,0)	N = 0 (0,0) N = 0 (0,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,00 mmol/l	N = 7 (15,5) N = 9 (20,0)	N = 9 (45,0) N = 8 (40,0)	N = 8 (26,7) N = 22 (73,3)
Triglicerydy (mmol/l)			
Średnia	1,28	2,44 **	2,65 [+ 8,6] *
± SD	0,75	1,79	1,34
Mediana	1,09	2,07	2,31
X min. – X max.	0,34 – 3,25	1,40 – 9,92	1,04 – 6,72
Stężenia pożądane < 2,30 mmol/l	N = 41 (91,0)	N = 16 (80,0)	N = 15 (50,0)
Stężenia graniczne 2,30 - 4,60 mmol/l	N = 4 (9,0)	N = 3 (15,0)	N = 12 (40,0)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N = 0 (0,0)	N = 1 (5,0)	N = 3 (10,0)

SD - odchylenie standardowe

X min - X max – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w zakresie wartości pożądanych, granicznych, umiarkowanie wysokich, wysokich lub niskich.

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, granicznych, umiarkowanie wysokich, wysokich lub niskich

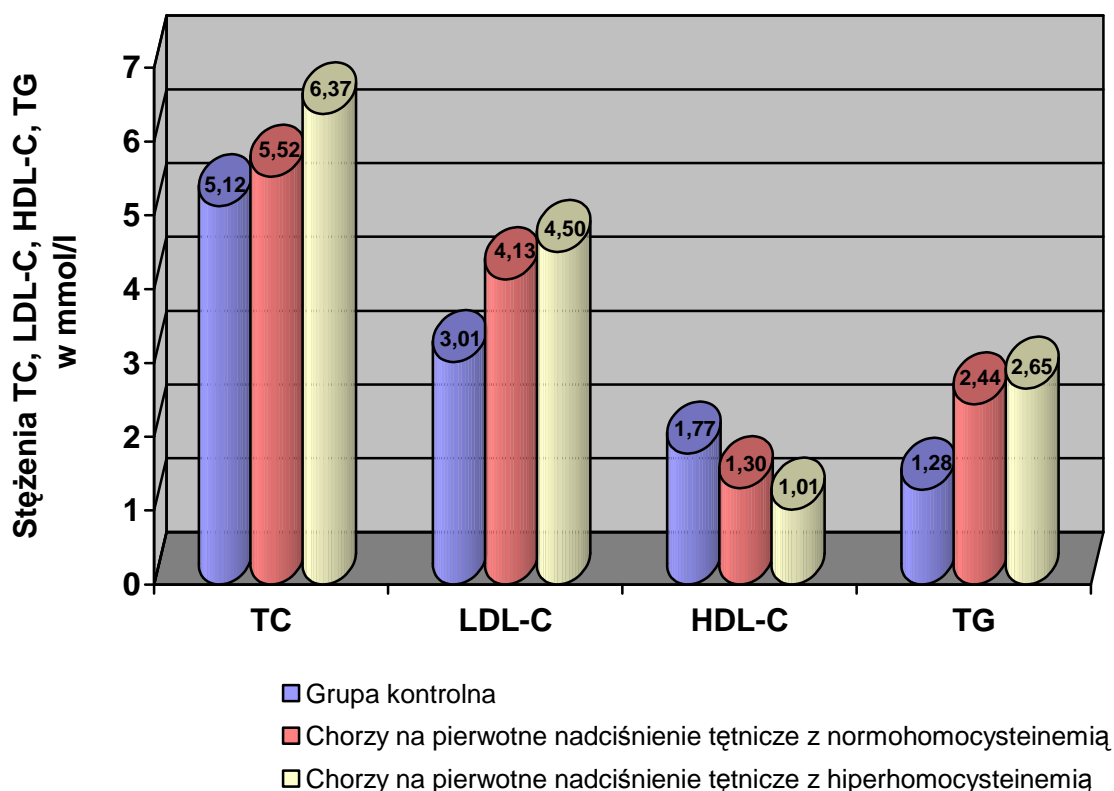
[] – procent wzrostu stężenia TC, LDL-C i TG lub spadku HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią w porównaniu do wartości tych parametrów w grupie z normohomocysteinemią.

różnica statystycznie istotna w porównaniu do poziomu TC i HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią przy poziomie istotności $p < 0,05$

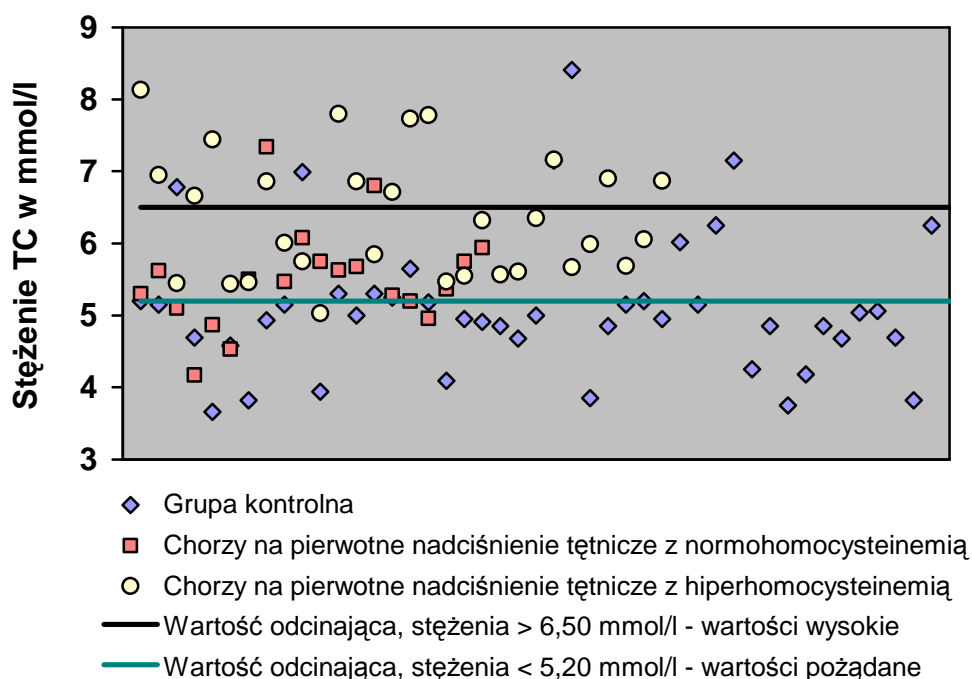
* różnica statystycznie istotna w porównaniu z poziomem TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy osób z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$.

** różnica statystycznie istotna w porównaniu z poziomem LDL-C, HDL-C i TG w surowicy osób z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

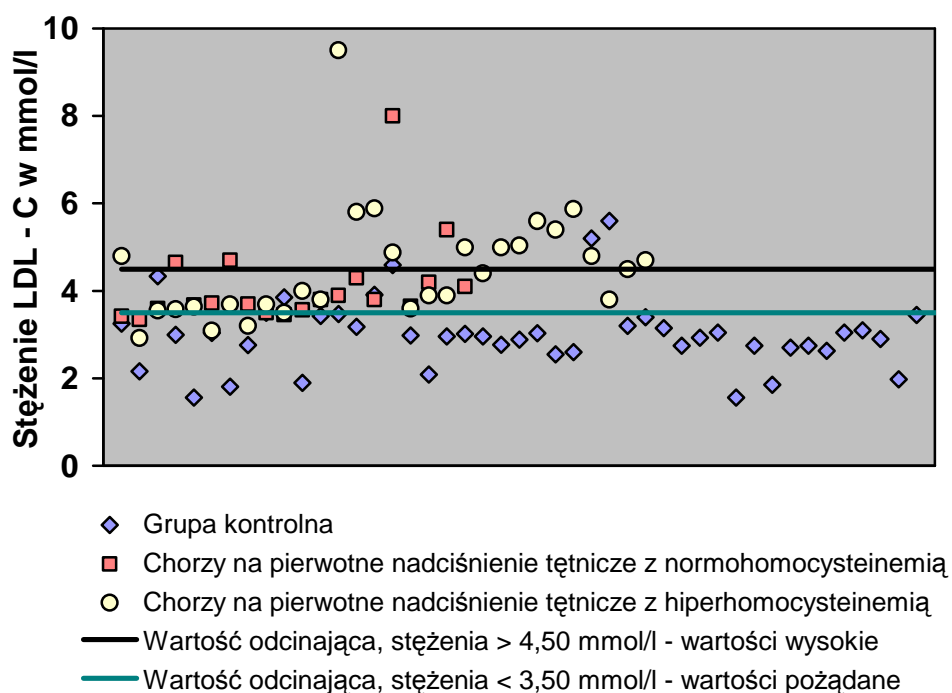
Rycina 43. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



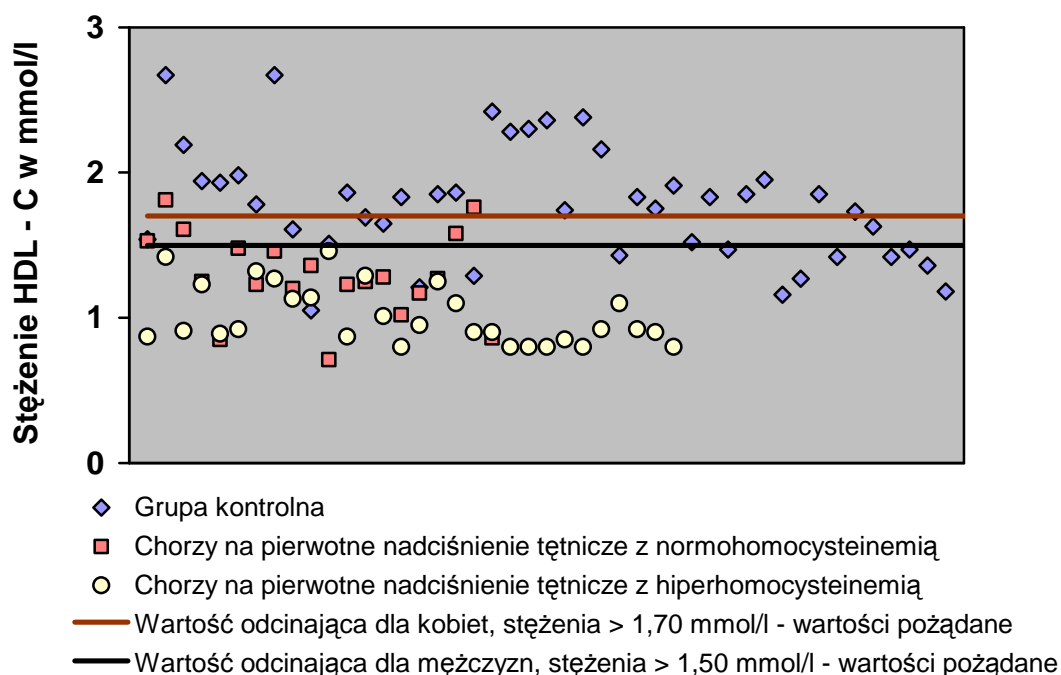
Rycina 44. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



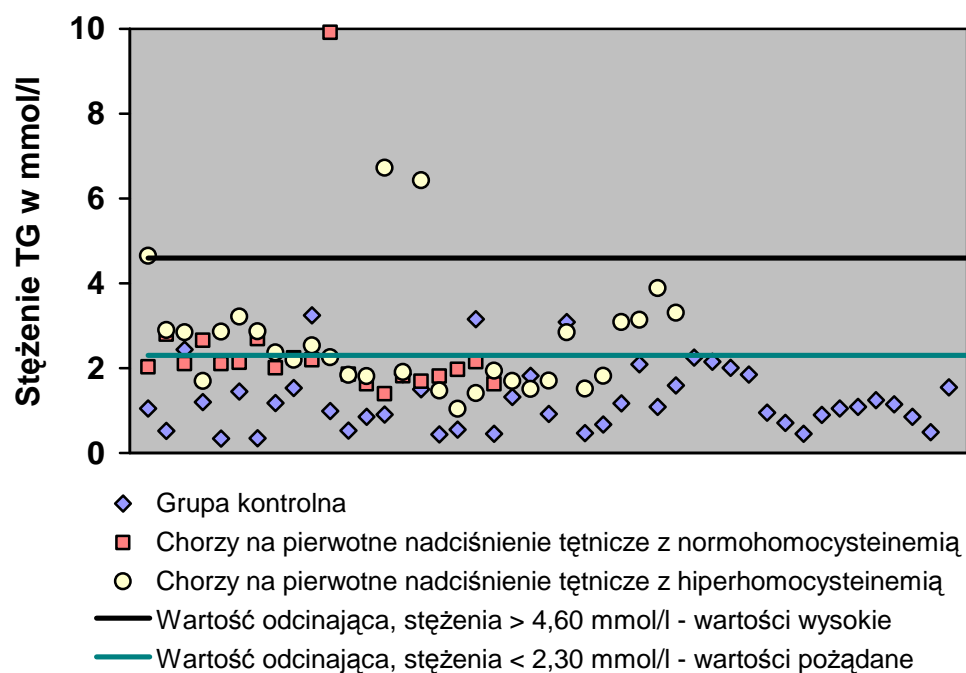
Rycina 45. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



Rycina 46. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń HDL – cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



Rycina 47. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



U chorych z hiperhomocysteinemią wykazano niższe średnie stężenie apo A1 i wyższy średni poziom Apo B w porównaniu do zawartości tych białek u pacjentów z normohomocysteinemią. Jednak różnice te nie wykazywały cech znamienności statystycznej. Odsetek chorych z hiperhomocysteinemią, u których stężenie apo A1 było poniżej wartości referencyjnych, wyrażał się wartością ponad 2-krotnie większą aniżeli w grupie chorych z normohomocysteinemią. Natomiast odsetek wartości wysokich apo A1 u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią i normohomocysteinemią był porównywalny (tabela 25, rycina 48, rycina 49).

Cech znamienności statystycznej nie wykazano także kiedy porównywano stężenia apo B w surowicy chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią (tabela 25, rycina 48, rycina 50).

Tabela 25. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)		
	Grupa kontrolna n=45	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze	
		z normohomocysteinemią n = 20	z hiperhomocysteinemią n = 30
Średnia	2,39	1,51 *	1,41 [- 6,7] #
± SD	0,44	0,34	0,41
Mediana	2,32	1,66	1,24
X min. – X max.	1,46 – 3,65	0,89 – 2,20	0,85 – 2,20
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N = 0 (0,0)	N = 3 (15,0)	N = 11 (36,7)
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N=12 (26,6)	N = 16 (80,0)	N = 17 (56,7)
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N=33 (73,4)	N = 1 (5,0)	N = 2 (6,6)
Apoproteina B (g/l)			
Średnia	1,07	1,36 *	1,41 [+ 4,4] #
± SD	0,31	0,29	0,36
Mediana	1,04	1,33	1,43
X min. – X max.	0,52 – 1,95	1,00 – 2,28	0,70 – 2,30
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N = 3 (6,6)	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N=34 (75,6)	N = 12 (60,0)	N = 14 (46,7)
Stężeni wysokie > 1,35 g/l	N= 8 (17,8)	N = 8 (40,0)	N = 16 (53,3)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

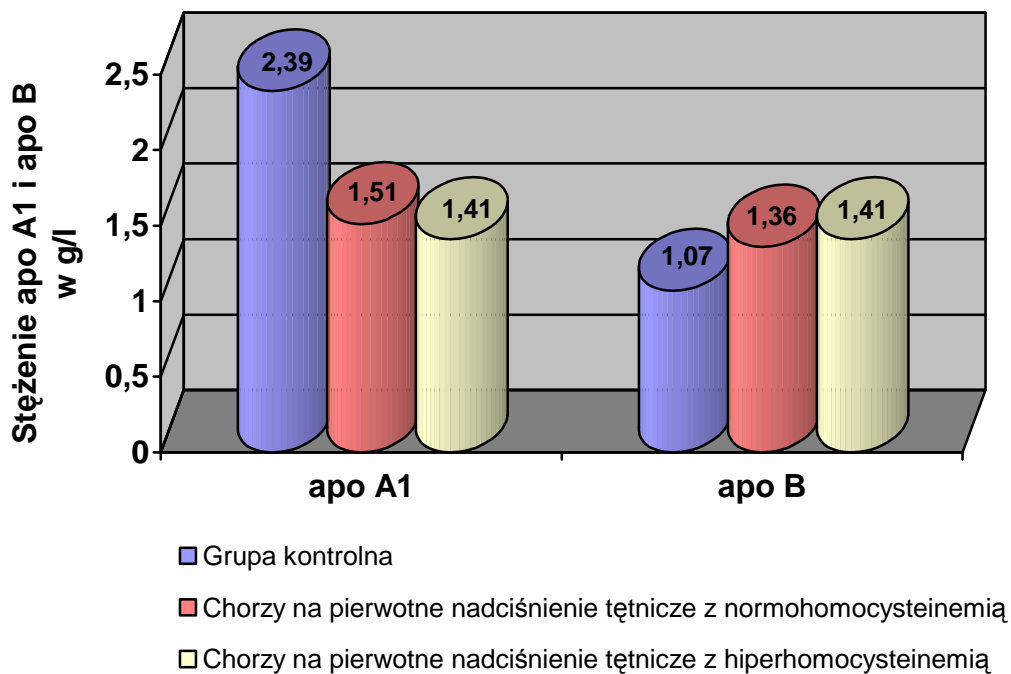
() – procent stężeń niskich, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

[] – procent spadku apo A1 i wzrostu apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią w porównaniu z poziomem u pacjentów z normohomocysteinemią

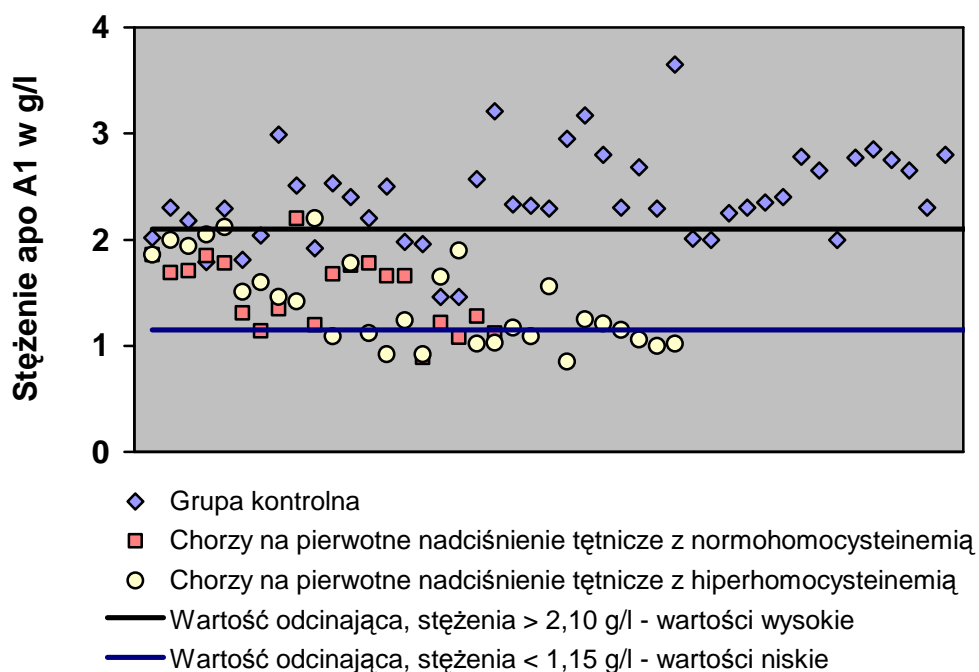
* różnica statystycznie znamienne w porównaniu z poziomem apo A1 i apo B w surowicy pacjentów z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$.

różnica statystycznie znamienne w porównaniu z poziomem apo A1 i apo B w surowicy pacjentów z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$.

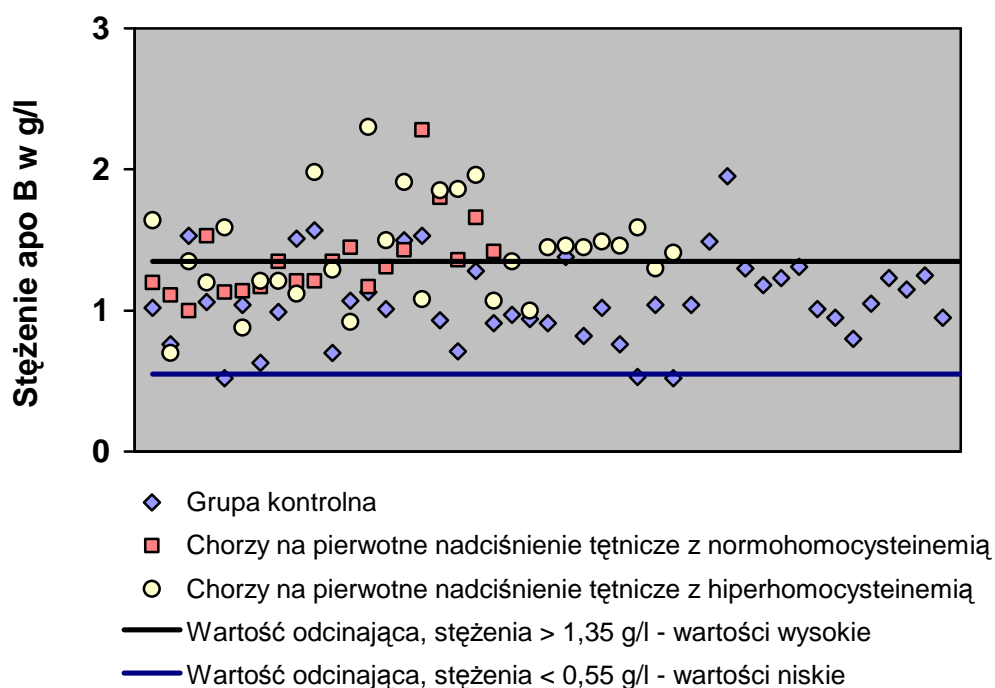
Rycina 48. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



Rycina 49. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



Rycina 50. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią.



2.7. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku, płci, stopnia nadciśnienia tętniczego, BMI oraz od stężenia glukozy na czczo.

2.7.1. Stężenie TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.

Średnie stężenia TC, LDL-C i TG u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w wieku powyżej pięćdziesiątego roku życia było nieistotnie wyższe od poziomu tego parametru u chorych w wieku poniżej pięćdziesiątego roku życia. Różnic statystycznie znamiennej nie uzyskano także kiedy porównywano stężenia tych parametrów w surowicy pacjentów w wieku powyżej i poniżej pięćdziesiątego roku życia w grupie kontrolnej. Natomiast średnie stężenie HDL-C u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze i u pacjentów z grupy kontrolnej w wieku powyżej pięćdziesiątego roku życia było nieistotnie niższe aniżeli u pacjentów poniżej pięćdziesiątego roku życia (tabela 26, rycina 51).

Wiek pacjentów zarówno w grupie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze jak i w grupie kontrolnej także nie wpływał istotnie na stężenie apo A1 i apo B (tabela 27, rycina 52).

Tabela 26. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)			
	Grupa kontrolna n=45		Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50	
	≤ 50 lat n=38	> 50 lat n=7	≤ 50 lat n=17	> 50 lat n=33
Średnia	5,14	5,05	5,86 *	6,11 #
± SD	1,05	0,70	0,83	0,93
Mediana	4,98	5,15	5,62	5,94
X min. – X max.	3,66 – 8,41	3,94 – 6,25	4,53 – 7,44	4,17 – 8,13
Stężenia pożądane <5,20 mmol/l	N=28 (73,6)	N=4 (57,2)	N=3 (17,6)	N=3 (9,1)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20 - 6,50 mmol/l	N=5 (13,2)	N=3 (42,8)	N=9 (53,0)	N=20 (60,6)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N=5 (13,2)	N=0 (0,0)	N=5 (29,4)	N=10 (30,3)
	LDL - cholesterol (mmol/l)			
Średnia	2,98	3,29	4,18 *	4,43
± SD	0,79	1,06	1,48	1,03
Mediana	2,97	3,20	3,80	4,20
X min. – X max.	1,56 – 5,60	1,90 – 5,20	3,09 – 9,50	2,92 – 8,00
Stężenia pożądane <3,50 mmol/l	N=33 (86,8)	N=5 (71,4)	N=3 (17,6)	N=3 (9,1)
Stężenia graniczne 3,50 – 4,50 mmol/l	N=4 (10,6)	N=2 (28,6)	N=12 (70,6)	N=26 (78,8)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N=1 (2,6)	N=0 (0,0)	N=2 (11,8)	N=4 (12,1)
	HDL – cholesterol (mmol/l)			
Średnia	1,80	1,61	1,18 *	1,09 #
± SD	0,41	0,24	0,29	0,26
Mediana	1,84	1,73	1,23	1,10
X min. – X max.	1,05 – 2 67	1,18 – 1,83	0,80 – 1,80	0,71 – 1,76
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni > 1,50 mmol/l	N=11 (28,9) N=13 (34,3)	N=1 (14,3) N=4 (57,1)	N=1 (5,9) N=1 (5,9)	N=3 (9,1) N=0 (0,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,00 mmol/l	N=7 (18,4) N=7 (18,4)	N=0 (0,0) N=2 (28,6)	N=5 (29,4) N=10 (58,8)	N=10 (30,3) N=20 (60,6)
	Triglicerydy (mmol/l)			
Średnia	1,25	1,41	2,21 *	2,75 #
± SD	0,79	0,44	0,58	1,81
Mediana	1,05	1,17	2,14	2,11
X min. – X max.	0,34 – 3,25	0,99 – 2,15	1,40 – 3,22	1,04 – 9,92
Stężenia pożądane <2,30mmol/l	N=34 (89,5)	N=7 (100,0)	N=10 (58,8)	N=20 (60,0)
Stężenia graniczne 2,30 – 4,60 mmol/l	N=4 (10,5)	N=0 (0,0)	N=7 (41,2)	N=9 (27,3)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=4 (12,1)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w granicach wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

* - różnica statystycznie istotna w porównaniu do wartości stężeń TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy osób w wieku ≤ 50 lat z grupy kontrolnej przy poziomie istotności p<0,05.

- różnica statystycznie istotna w porównaniu do wartości stężeń TC, HDL-C i TG w surowicy chorych w wieku > 50 lat z grupy kontrolnej przy poziomie istotności p<0,05

Rycina 51. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.

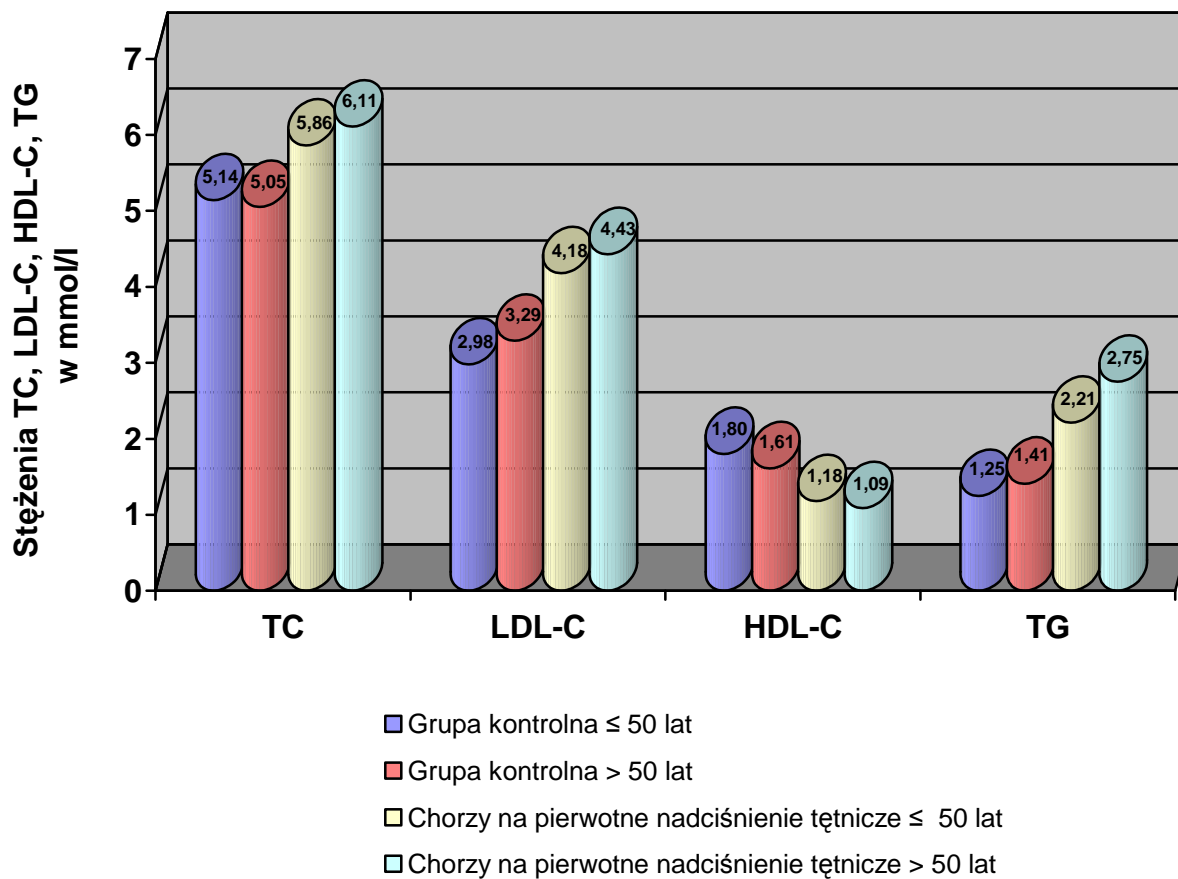


Tabela 27. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)				
	Grupa kontrolna n=45		Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50		
	≤ 50 lat n=38	> 50 lat n=7	≤ 50 lat n=17	> 50 lat n=33	
Średnia	2,39	2,38	1,48 *	1,43 #	
± SD	0,46	0,33	0,39	0,38	
Mediana	2,32	2,30	1,51	1,28	
X min. – X max.	1,46 – 3,65	1,98 – 2,80	0,85 – 2,20	0,89 – 2,20	
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=5 (29,4)	N=10 (30,3)	
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N=10 (26,3)	N=2 (28,6)	N=10 (58,8)	N=21 (63,6)	
Stężenia wysokie >2,10 g/l	N=28 (73,7)	N=5 (71,4)	N=2 (11,8)	N=2 (6,1)	
	Apoproteina B (g/l)				
	Średnia	1,07	1,34	1,10	1,40
	± SD	0,30	0,33	0,34	0,33
Mediana	1,04	0,95	0,99	1,36	
X min. – X max.	0,52 – 1,95	0,70 – 1,50	0,64 – 2,00	0,70 – 2,28	
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N=3 (7,9)	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N=29 (76,3)	N=5 (71,4)	N=9 (52,9)	N=13 (39,4)	
Stężenia wysokie >1,35 g/l	N=6 (15,8)	N=2 (28,6)	N=8 (47,1)	N=20 (60,6)	

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

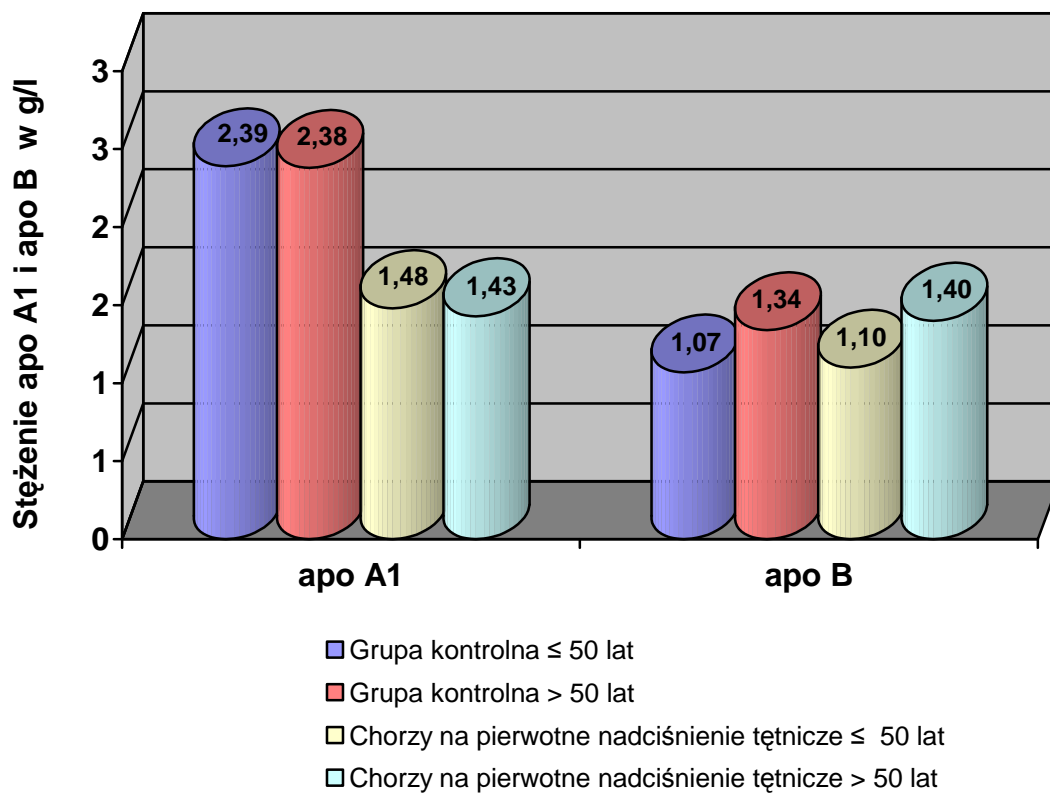
N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

() – procent wyników niskich, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

* - różnica statystycznie istotna w porównaniu do stężenia apo A1 w surowicy osób poniżej pięćdziesiątego roku życia z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

- różnica statystycznie istotna w porównaniu do stężenia apo A1 w surowicy osób powyżej pięćdziesiątego roku życia z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 52. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku.



2.7.2. Stężenie TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.

Nieistotnie wyższe średnie stężenie cholesterolu całkowitego uzyskano w surowicy mężczyzn aniżeli u kobiet, zarówno u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, jak i u pacjentów w grupie kontrolnej (tabela 28, rycina 53).

Największy odsetek stężeń cholesterolu w surowicy mężczyzn i kobiet chorych występował w zakresie wartości umiarkowanie wysokich, a najniższy w zakresie wartości pożądanych. Natomiast w surowicy kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej największy odsetek wyników stężeń cholesterolu występował w zakresie wartości pożądanych, a najniższy w zakresie wartości wysokich.

Płeć nie miała też istotnego wpływu na średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. U kobiet i mężczyzn chorych podobny był też odsetek częstości występowania stężeń LDL-C w zakresie wartości pożądanych, stężeń granicznych i wysokich (tabela 28, rycina 53).

Natomiast istotnie wyższe stężenia LDL-C otrzymano w surowicy mężczyzn w porównaniu do kobiet w grupie kontrolnej.

Niższe stężenia HDL-C bez znamienności statystycznej wykazano u mężczyzn (1,02 mmol/l), w porównaniu do kobiet (1,29 mmol/l) chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Podobne wyniki analizy statystycznej uzyskano kiedy mierzono stężenie cholesterolu frakcji HDL u kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej (tabela 28, rycina 53).

Znamiennych różnic nie wykazano również kiedy porównywano średnie stężenia triglicerydów w surowicy kobiet i mężczyzn chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz u kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej (tabela 28, rycina 53). W surowicy chorych kobiet i mężczyzn stężenia triglicerydów w zakresie wartości pożądanych (<2,3 mmol/l) cechowały się największym odsetkiem występowania, a najmniejszym w zakresie wartości wysokich (> 4,6 mmol/l).

U pacjentów z grupy kontrolnej stężenia triglicerydów w zakresie wartości pożądanych występowały u 100,0 % kobiet i u 84,6 % mężczyzn. Natomiast u żadnej kobiety i żadnego mężczyzny z grupy kontrolnej nie wykazano wysokich stężeń triglicerydów (tabela 28, rycina 53).

Tabela 28. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)			
	Grupa kontrolna n=45		Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50	
	kobiety n=19	mężczyźni n=26	kobiety n=19	mężczyźni n=31
Średnia	4,95	5,24	6,00 *	6,04 #
± SD	1,05	0,95	0,99	0,72
Mediana	5,00	5,00	5,92	5,69
X min. – X max.	3,66 – 8,41	3,75 – 7,15	4,17 – 7,78	4,87 – 8,13
Stężenia pożądane <5,20mmol/l	N=15 (78,9)	N=16 (61,5)	N=3 (15,8)	N=3 (9,7)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20 - 6,50 mmol/l	N=3 (15,8)	N=6 (23,1)	N=10 (52,6)	N=19 (61,3)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N=1 (5,3)	N=4 (15,4)	N=6 (31,6)	N=9 (29,0)
	LDL - cholesterol (mmol/l)			
Średnia	2,70	3,24 **	4,37 *	4,33 #
± SD	0,55	0,92	1,36	1,10
Mediana	2,77	3,04	4,10	3,80
X min. – X max.	1,56 – 3,50	1,56 – 5,60	3,35 – 9,50	2,92 – 8,00
Stężenia pożądane <3,50mmol/l	N=10 (52,6)	N=20 (76,9)	N=3 (15,8)	N=3 (9,7)
Stężenia graniczne 3,50 – 4,50 mmol/l	N=9 (47,4)	N=5 (19,2)	N=14 (73,7)	N=24 (77,4)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N=0 (0,0)	N=1 (3,9)	N=2 (10,5)	N=4 (12,9)
	HDL – cholesterol (mmol/l)			
Średnia	1,93	1,65	1,29 *	1,02 #
± SD	0,42	0,33	0,28	0,21
Mediana	1,85	1,73	1,28	0,92
X min. – X max.	1,36 – 2,67	1,05 – 2,28	0,80 – 1,81	0,71 – 1,61
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni > 1,50 mmol/l	N=11 (57,9)	N=18 (69,2)	N=2 (10,5)	N=1 (3,2)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,00 mmol/l	N=8 (42,1)	N=8 (30,8)	N=17 (89,5)	N=30 (96,8)
	Triglicerydy (mmol/l)			
Średnia	0,89	1,55	2,37 *	2,68 #
± SD	0,49	0,79	1,13	1,72
Mediana	0,85	1,38	2,14	2,11
X min. – X max.	0,34 – 2,01	0,45 – 3,25	1,40 – 6,43	1,04 – 9,92
Stężenia pożądane <2,30mmol/l	N=19 (100,0)	N=22 (84,6)	N=14 (73,7)	N=17 (54,8)
Stężenia graniczne 2,30 – 4,60 mmol/l	N=0 (0,0)	N=4 (15,4)	N=4 (21,0)	N=12 (38,7)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=1 (5,3)	N=2 (6,5)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w zakresie wartości pożądanых, niskich, umiarkowanie wysokich lub granicznych

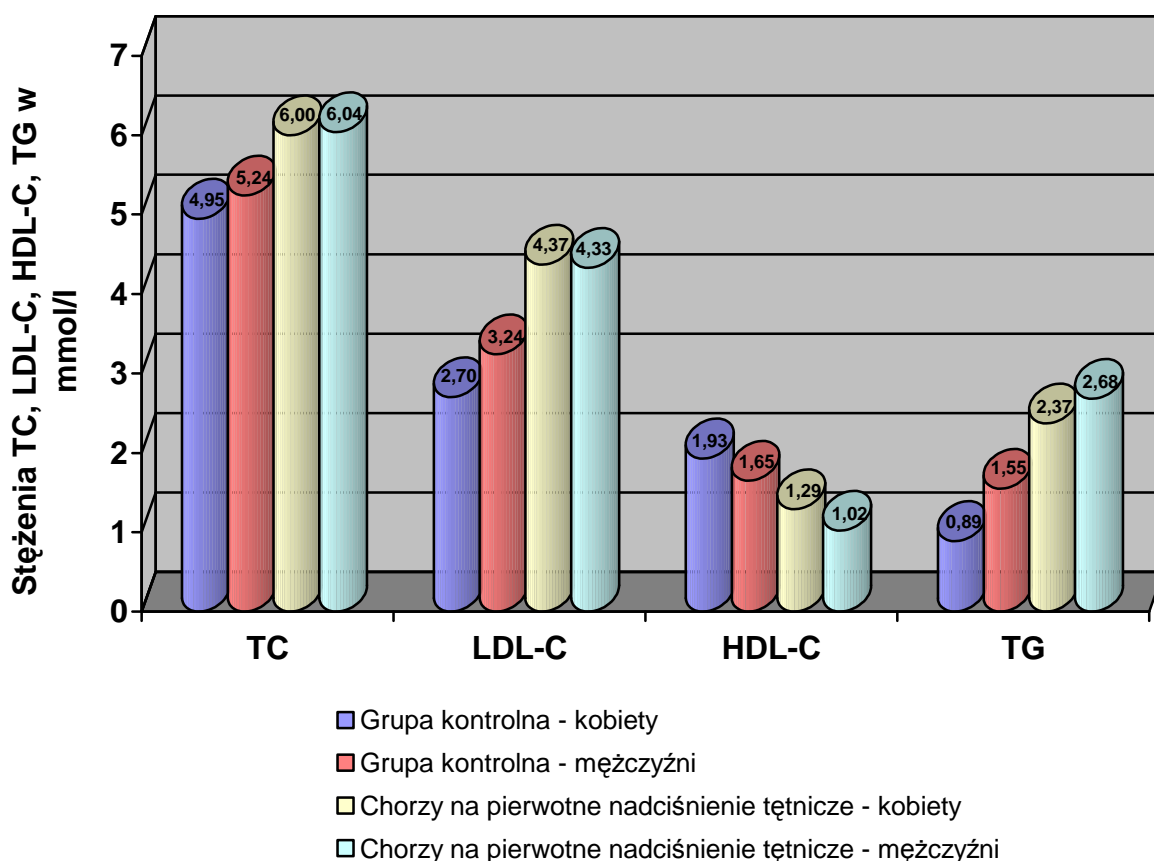
() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanых, niskich, umiarkowanie wysokich lub granicznych

* - różnica statystycznie istotna w porównaniu do wartości stężeń TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy kobiet z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

** - różnica statystycznie istotna w porównaniu do stężenia LDL-C w surowicy kobiet z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

- różnica statystycznie istotna w porównaniu do stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy mężczyzn z grupy kontrolnej przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 53. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.



W surowicy mężczyzn chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze średnie stężenie apo A1 i apo B było nieistotnie wyższe aniżeli u kobiet (tabela 29, rycina 54). U obu płci z grupy chorych otrzymano stosunkowo wysoki procent wyników stężenia apo A1 w zakresie wartości niskich (kobiety 36,9%, mężczyźni 25,8%). Natomiast u żadnej kobiety nie wykazano poziomu tego białka cechującego się wartością wysoką, a tylko u dwóch mężczyzn stężenie apo A1 przekraczało 2,10 g/l.

W przypadku oznaczania stężenia apo B u osób chorych największy odsetek wyników otrzymano w zakresie wartości referencyjnych oraz stosunkowo wysoki procent stężeń w zakresie stężeń wysokich: 31,6% u kobiet i 48,4% u mężczyzn. Różnic statystycznie znamiennej nie otrzymano także, kiedy porównywano stężenia apo A1 i apo B w surowicy kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej (tabela 29, rycina 54).

Tabela 29. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)			
	Grupa kontrolna n=45		Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50	
	kobiety n=19	mężczyźni n=26	kobiety n=19	mężczyźni n=31
Średnia	2,35	2,42	1,36 *	1,49 #
± SD	0,48	0,41	0,33	0,41
Mediana	2,29	2,40	1,28	1,56
X min. – X max.	1,46 – 3,21	1,79 – 3,65	0,92 – 2,05	0,85 – 2,20
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N=2 (10,5)	N=0 (0,0)	N=7 (36,9)	N=8 (25,8)
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N=3 (15,8)	N=7 (26,9)	N=12(63,1)	N=21 (67,7)
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N=14 (73,7)	N=19 (73,1)	N=0 (0,0)	N=2 (6,5)
	Apoproteina B (g/l)			
Średnia	1,00	1,12	1,36 *	1,41 #
± SD	0,31	0,29	0,29	0,35
Mediana	0,95	1,11	1,30	1,45
X min. – X max.	0,51 – 1,95	0,52 – 1,57	1,08 – 2,30	0,70 – 2,28
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N=1 (5,3)	N=2 (7,7)	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N=16 (84,2)	N=18 (69,3)	N=13(68,4)	N=16 (51,6)
Stężenia wysokie > 1,35 g/l	N=2 (10,5)	N=6 (23,0)	N=6 (31,6)	N=15 (48,4)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

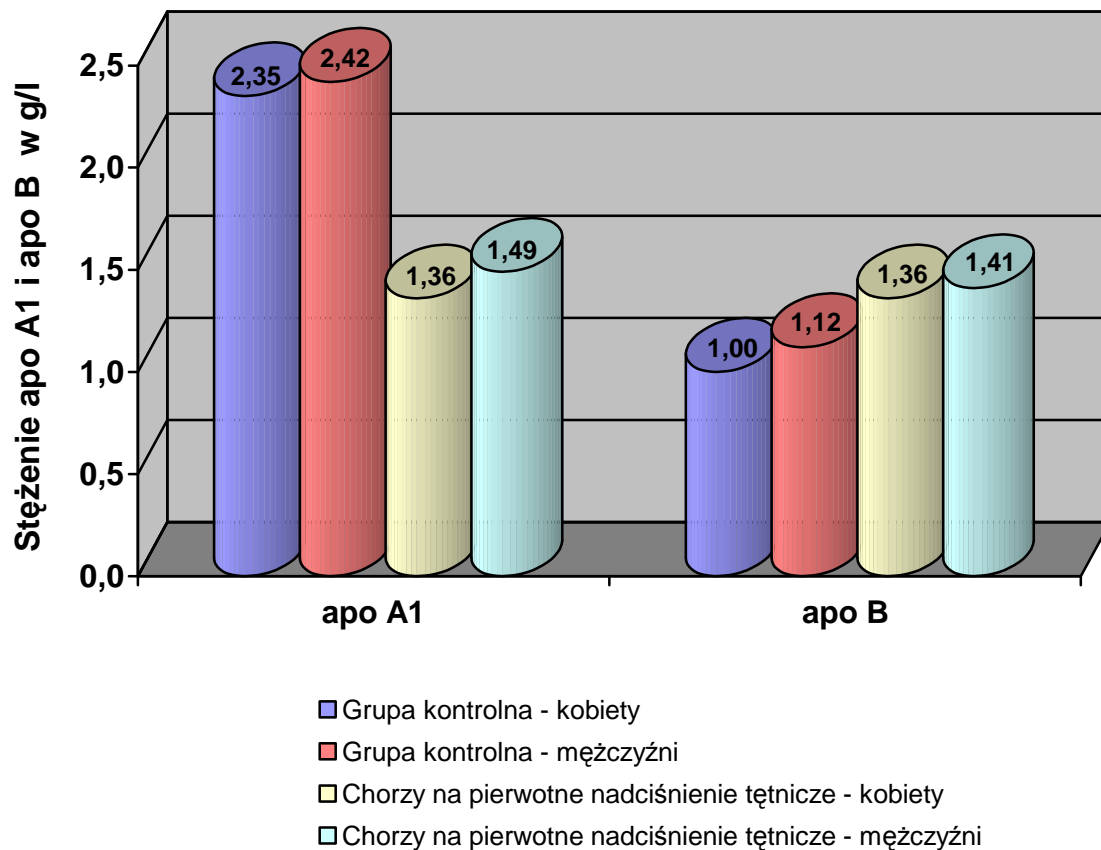
N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, wartości referencyjne i wysokie

() – procent wyników niskich, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

* - różnica statystycznie znamiennej w porównaniu do wartości u kobiet w grupie kontrolnej przy poziomie istotności p<0,05

- różnica statystycznie istotna w porównaniu do wartości u mężczyzn w grupie kontrolnej przy poziomie istotności p<0,05

Rycina 54. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) surowicy chorych krwi na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od płci.



2.7.3. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów (TG), apoproteiny A1(apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.

Nie wykazano różnic statystycznie znamiennej pomiędzy średnim stężeniem TC, HDL-C i TG w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze stopnia pierwszego, drugiego i trzeciego (tabela 30, rycina 55). W miarę wzrostu ciśnienia tętniczego zmniejszała się częstość występowania wartości pożądaných a zwiększał się odsetek wartości wysokich.

Różnicę istotną uzyskano tylko między stężeniem LDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze stopnia drugiego i trzeciego.

Istotności statystycznej nie otrzymano również, kiedy porównywano stężenia apo A1 u chorych w pierwszym, drugim i trzecim stopniu nadciśnienia tętniczego. Podobne wyniki analizy statystycznej uzyskano, kiedy porównywano stężenia apo B u chorych w różnym stopniu nadciśnienia tętniczego (tabela 31, rycina 56).

Tabela 30. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)		
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze		
	1 stopnia n=16	2 stopnia n = 17	3 stopnia n = 17
Średnia	5,81	5,95	6,29
± SD	0,81	0,84	1,00
Mediana	5,64	5,63	6,01
X min – X max	4,53 – 7,44	5,10 – 7,80	4,17 – 8,13
Stężenia pożądane < 5,20 mmol/l	N = 5 (31,3)	N = 3 (17,6)	N = 2 (11,7)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20-6,50 mmol/l	N = 10 (62,5)	N = 12 (70,6)	N = 12 (70,6)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N = 1 (6,2)	N = 2 (11,8)	N = 3 (17,7)
	LDL - cholesterol (mmol/l)		
Średnia	4,69	3,77	4,60 *
± SD	1,75	0,42	0,88
Mediana	3,81	3,80	4,65
X min. – X max.	3,35 – 9,50	3,09 – 4,80	2,92 – 5,88
Stężenia pożądane < 3,50 mmol/l	N = 4 (25,0)	N = 7 (41,2)	N = 4 (23,6)
Stężenia umiarkowanie wysokie 3,50 – 4,50 mmol/l	N = 11 (68,7)	N = 10 (58,8)	N = 12 (70,5)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N = 1 (6,3)	N = 0 (0,0)	N = 1 (5,9)
	HDL – cholesterol (mmol/l)		
Średnia	1,21	1,14	1,02
± SD	0,32	0,23	0,25
Mediana	1,23	1,14	0,92
X min – X max	0,80 – 1,81	0,87 – 1,61	0,71 – 1,46
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni >1,50 mmol/l	N = 2 (12,5) N = 4 (25,0)	N = 1 (5,9) N = 3 (17,6)	N = 1 (5,9) N = 1 (5,9)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,70 mmol/l Mężczyźni ≤1,50 mmol/l	N = 4 (25,0) N = 6 (37,5)	N = 5 (29,4) N = 8 (47,1)	N = 6 (35,3) N = 9 (52,9)
	Triglicerydy (mmol/l)		
Średnia	2,11	2,37	3,19
± SD	0,57	0,70	1,37
Mediana	2,07	2,24	2,20
X min. – X max.	1,04 – 3,31	1,41 – 3,89	1,40 – 9,92
Stężenia pożądane < 2,30 mmol/l	N = 9 (56,2)	N = 7 (41,2)	N = 5 (29,4)
Stężenia graniczne 2,30 - 4,60 mmol/l	N = 5 (31,2)	N = 3 (17,6)	N = 4 (23,5)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N = 2 (12,6)	N = 7 (41,2)	N = 8 (47,1)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich lub granicznych

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

* - różnica statystycznie znamiennej w porównaniu do stężenia LDL-C u chorych w drugim stopniu nadciśnienia tętniczego przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 55. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.

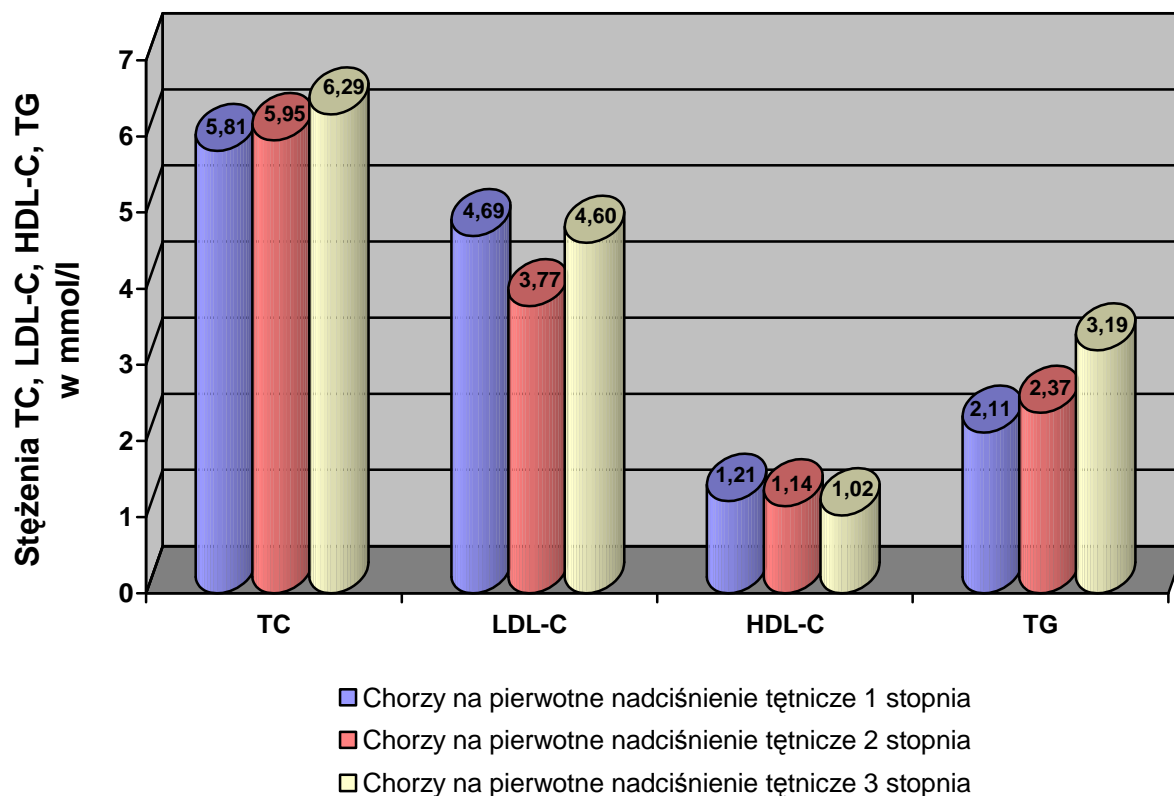


Tabela 31. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)		
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze		
	1 stopnia n=16	2 stopnia n = 17	3 stopnia n = 17
Średnia	1,42	1,56	1,35
± SD	0,40	0,38	0,35
Mediana	1,26	1,65	1,24
X min. – X max.	0,89 – 2,12	1,00 – 2,20	0,85 – 2,00
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N = 5 (31,3)	N = 6 (35,3)	N = 4 (23,5)
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N=10 (62,5)	N = 9 (52,9)	N = 11 (64,7)
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N=1 (6,2)	N = 2 (11,8)	N = 2 (11,8)
	Apoproteina B (g/l)		
Średnia	1,47	1,37	1,35
± SD	0,40	0,32	0,27
Mediana	1,31	1,35	1,35
X min. – X max.	1,07 – 2,30	0,88 – 1,98	0,70 – 1,91
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N = 6 (37,5)	N = 7 (41,2)	N = 8 (47,1)
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N=9 (56,3)	N = 9 (52,9)	N = 9 (52,9)
Stężeni wysokie > 1,35 g/l	N= 1 (6,2)	N = 1 (5,9)	N = 0 (0,0)

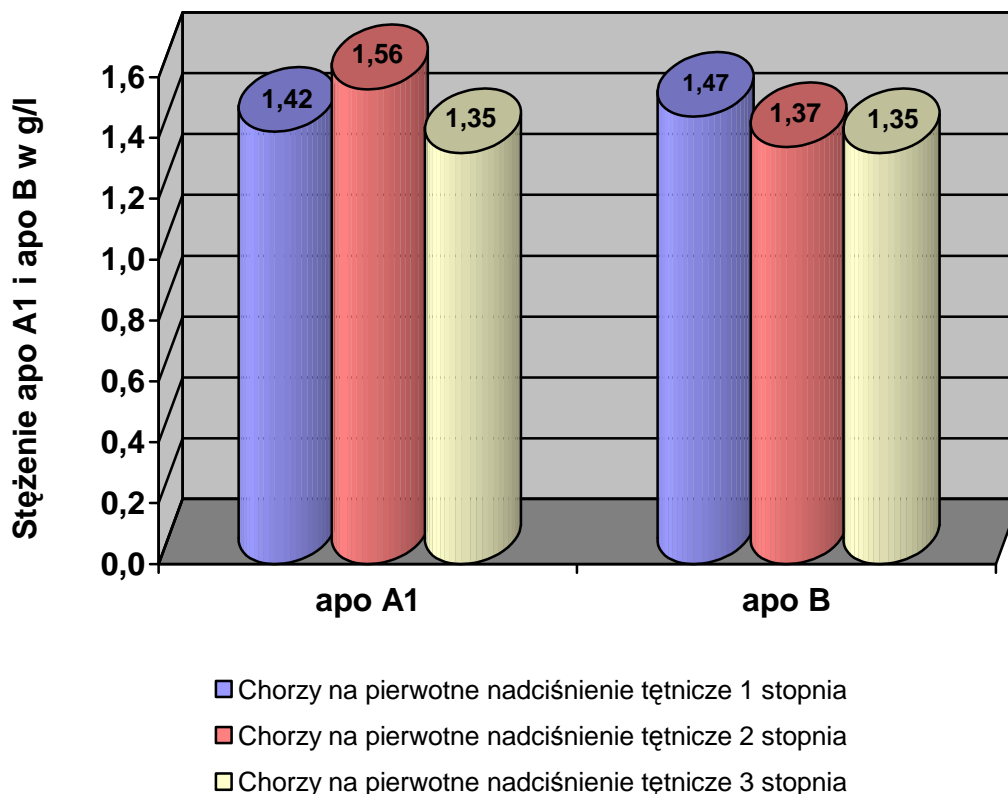
SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

() – procent stężeń niskich, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

Rycina 56. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego.



2.7.4. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.

Różnice między średnim stężeniem TC u chorych z wagą prawidłową, z nadwagą i z otyłością 1 stopnia nie wykazywały cech statystycznie znamiennej (tabela 32, rycina 57). Ze wzrostem wagi ciała zwiększał się odsetek stężeń wysokich cholesterolu. Wartość BMI nie wpływała także znamiennej na stężenie LDL-C, HDL-C i poziom apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (tabela 32, tabela 33, rycina 57, rycina 58).

Natomiast średnie stężenie TG było istotnie wyższe u pacjentów z otyłością 1 stopnia w porównaniu do wartości tego parametru u chorych z prawidłową wagą i u pacjentów z nadwagą (tabela 32, rycina 57).

Tabela 32. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)		
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze		
	z prawidłowym BMI n=10	z nadwagą n = 15	z otyłością 1 stopnia n = 25
Średnia	5,80	6,03	6,11
± SD	0,74	0,82	1,00
Mediana	5,97	5,75	5,69
X min – X max	4,53 – 6,86	4,87 – 7,80	4,17 – 8,13
Stężenia pożądane < 5,20 mmol/l	N = 2 (20,0)	N = 1 (6,7)	N = 1 (4,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20-6,50 mmol/l	N = 7 (70,0)	N = 10 (66,7)	N = 15 (60,0)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N = 1 (10,0)	N = 4 (26,6)	N = 9 (36,0)
	LDL - cholesterol (mmol/l)		
Średnia	4,81	4,36	4,15
± SD	2,16	0,85	0,77
Mediana	3,86	4,20	3,80
X min. – X max.	3,09 – 9,50	3,20 – 5,88	2,92 – 5,80
Stężenia pożądane < 3,50 mmol/l	N = 1 (10,0)	N = 1 (6,7)	N = 3 (12,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 3,50 – 4,50 mmol/l	N = 7 (70,0)	N = 11 (73,3)	N = 20 (80,0)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N = 2 (20,0)	N = 3 (20,0)	N = 2 (8,0)
	HDL – cholesterol (mmol/l)		
Średnia	1,18	1,12	1,10
± SD	0,22	0,32	0,27
Mediana	1,20	1,10	1,02
X min – X max	0,86 – 1,48	0,80 – 1,76	0,71 – 1,81
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni >1,50 mmol/l	N = 0 (0,0) N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0) N = 0 (0,0)	N = 1 (4,0) N = 0 (0,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤1,00 mmol/l	N = 7 (70,0) N = 3 (30,0)	N = 4 (26,7) N = 11 (73,3)	N = 7 (28,0) N = 17 (68,0)
	Triglicerydy (mmol/l)		
Średnia	2,07	1,92	3,15 *
± SD	0,46	0,47	1,95
Mediana	2,04	1,91	2,80
X min. – X max.	1,63 – 3,22	1,04 – 3,09	1,47 – 9,92
Stężenia pożądane < 2,30 mmol/l	N = 6 (60,0)	N = 5 (33,3)	N = 20 (80,0)
Stężenia graniczne 2,30 - 4,60 mmol/l	N = 3 (30,0)	N = 9 (60,0)	N = 3 (12,0)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N = 1 (10,0)	N = 1 (6,7)	N = 2 (8,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich lub granicznych

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

* - różnica statystycznie znamiennej w porównaniu do stężeń TG u osób z prawidłowym BMI i z nadwagą przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 57. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.

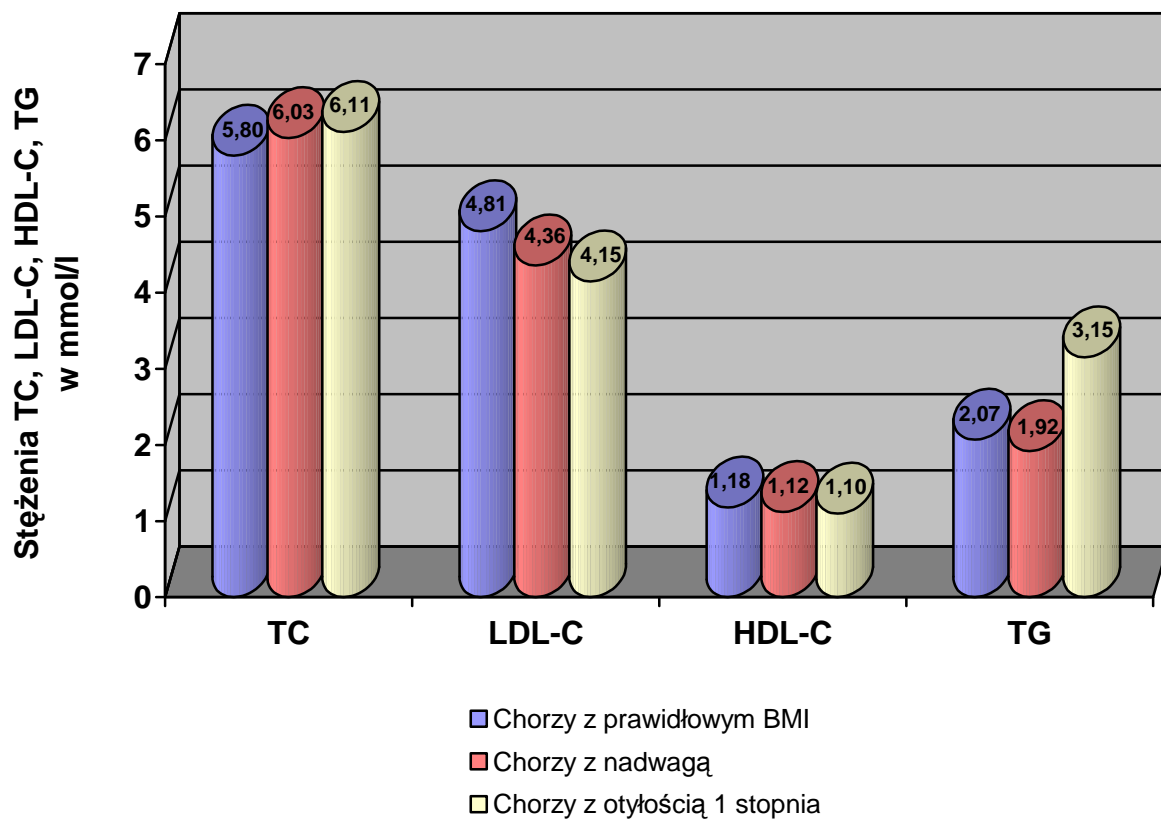


Tabela 33. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)		
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze		
	z prawidłową wagą n=10	z nadwagą n = 15	z otyłością 1 stopnia n = 25
Średnia	1,27	1,48	1,49
± SD	0,32	0,34	0,41
Mediana	1,18	1,46	1,65
X min. – X max.	0,89 – 2,05	1,02 – 2,20	0,85 – 2,20
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N = 4 (40,0)	N = 5 (33,3)	N = 8 (32,0)
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N = 6 (60,0)	N = 9 (60,0)	N = 15 (60,0)
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N = 0 (0,0)	N = 1 (6,7)	N = 2 (8,0)
	Apoproteina B (g/l)		
Średnia	1,39	1,41	1,38
± SD	0,49	0,31	0,28
Mediana	1,20	1,36	1,41
X min. – X max.	0,88 – 2,30	0,92 – 1,96	0,70 – 1,98
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N = 8 (80,0)	N = 9 (60,0)	N = 15 (60,0)
Stężeni wysokie > 1,35 g/l	N = 2 (20,0)	N = 6 (40,0)	N = 10 (40,0)

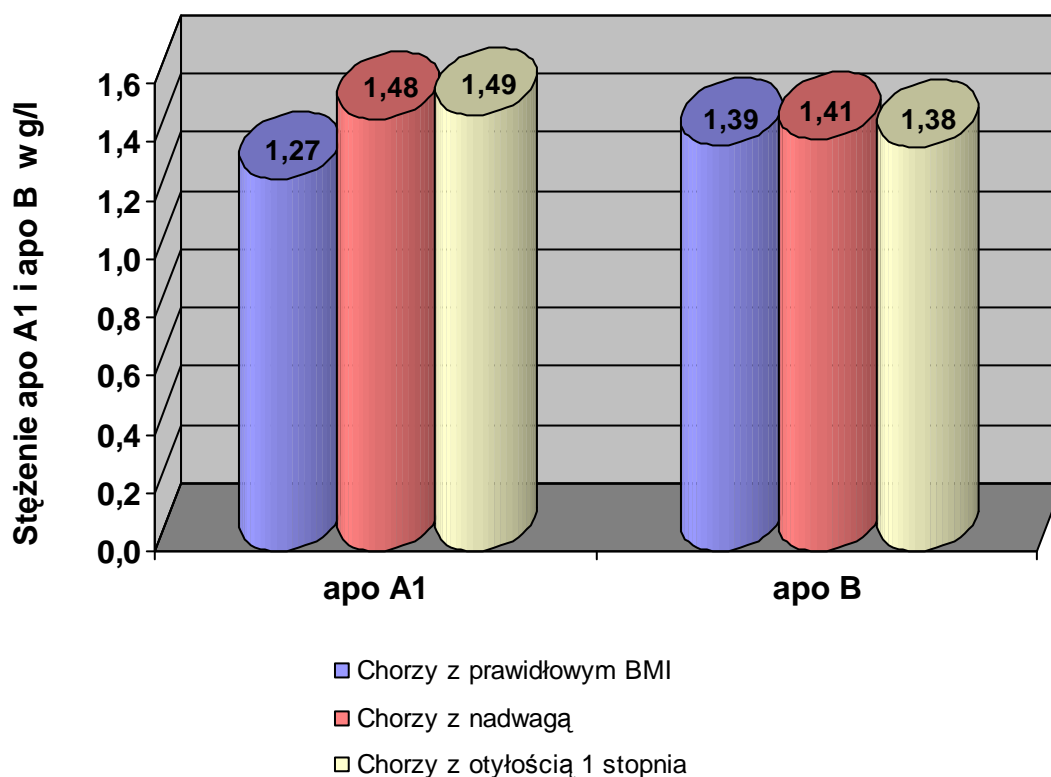
SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

() – procent stężeń niskich, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

Rycina 58. Graficzne przedstawienie stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od BMI.



2.7.5. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów (TG), apoproteiny A1(apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.

Nie wykazano różnic statystycznie znamiennej kiedy porównywano średnie stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z prawidłową glikemią (< 5,6 mmol/l), ze stężeniami tych parametrów u pacjentów z glikemią w zakresie wartości 5,6 - 6,9 mmol/l (tabela 34, rycina 59).

Stężenie glukozy u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze nie miało także wpływu na poziom apo A1 i apo B w surowicy tych chorych (tabela 35, rycina 60).

Tabela 34. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)	
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze ze stężeniem glukozy na czczo w zakresie wartości :	
	< 5,6 mmol/l n=19	5,6 – 6,9 mmol/l n = 20
Średnia	5,88	6,26
± SD	0,76	0,95
Mediana	5,68	6,03
X min – X max	4,53 – 7,73	4,96 – 8,13
Stężenia pożądane < 5,20 mmol/l	N = 2 (10,5)	N = 2 (10,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20-6,50 mmol/l	N = 13 (68,4)	N = 10 (50,0)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N = 4 (21,1)	N = 8 (40,0)
	LDL - cholesterol (mmol/l)	
Średnia	4,73	4,19
± SD	1,68	0,70
Mediana	4,00	3,90
X min. – X max.	3,09 – 9,50	3,42 – 5,88
Stężenia pożądane < 3,50 mmol/l	N = 4 (21,1)	N = 1 (5,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 3,50 – 4,50 mmol/l	N = 7 (36,8)	N = 14 (70,0)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N = 8 (42,1)	N = 5 (25,0)
	HDL – cholesterol (mmol/l)	
Średnia	1,20	1,09
± SD	0,28	0,27
Mediana	1,23	1,00
X min – X max	0,80 – 1,81	0,80 – 1,61
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni >1,50 mmol/l	N = 2 (10,5) N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0) N = 1 (5,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤1,00 mmol/l	N = 6 (31,6) N = 11 (57,9)	N = 8 (40,0) N = 11 (55,0)
	Triglicerydy (mmol/l)	
Średnia	2,51	2,27
± SD	1,49	0,86
Mediana	2,14	1,99
X min. – X max.	1,40 – 6,72	1,04 – 4,65
Stężenia pożądane < 2,30 mmol/l	N =14 (73,7)	N = 14 (70,0)
Stężenia graniczne 2,30 - 4,60 mmol/l	N = 3 (15,8)	N = 5 (25,0)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N = 2 (10,5)	N = 1 (5,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich lub granicznych

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

Rycina 59. Graficzne przedstawienie średnich stężeń cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.

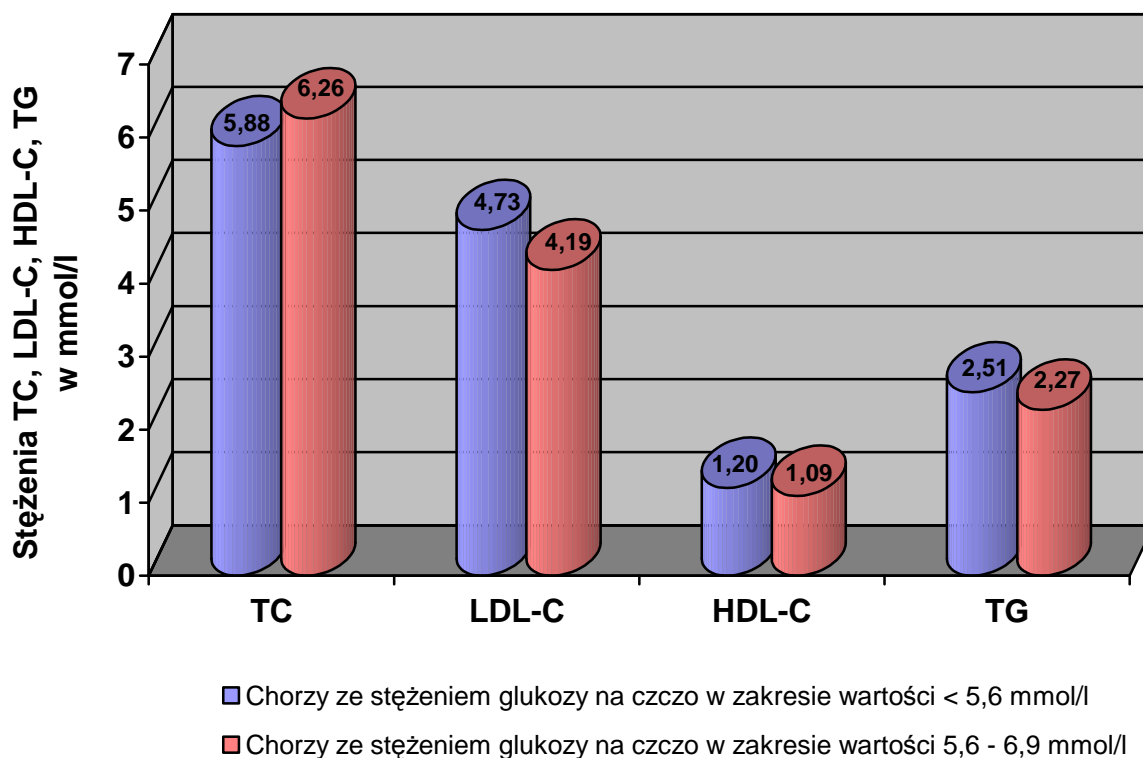


Tabela 35. Stężenie apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)	
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze ze stężeniem glukozy na czczo w zakresie wartości :	
	< 5,6 mmol/l n=19	5,6 – 6,9 mmol/l n = 20
Średnia	1,80	1,42
± SD	0,56	0,39
Mediana	1,84	1,29
X min. – X max.	0,98 – 2,90	0,85 – 2,12
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N = 5 (26,3)	N = 6 (30,0)
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N = 13 (68,4)	N = 13 (65,0)
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N = 1 (5,3)	N = 1 (5,0)
	Apoproteina B (g/l)	
Średnia	1,40	1,40
± SD	0,36	0,30
Mediana	1,31	1,35
X min. – X max.	0,88 – 2,30	0,92 – 1,96
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N = 0 (0,0)	N = 0 (0,0)
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N = 10 (52,6)	N = 10 (50,0)
Stężeni wysokie > 1,35 g/l	N = 9 (47,4)	N = 10 (50,0)

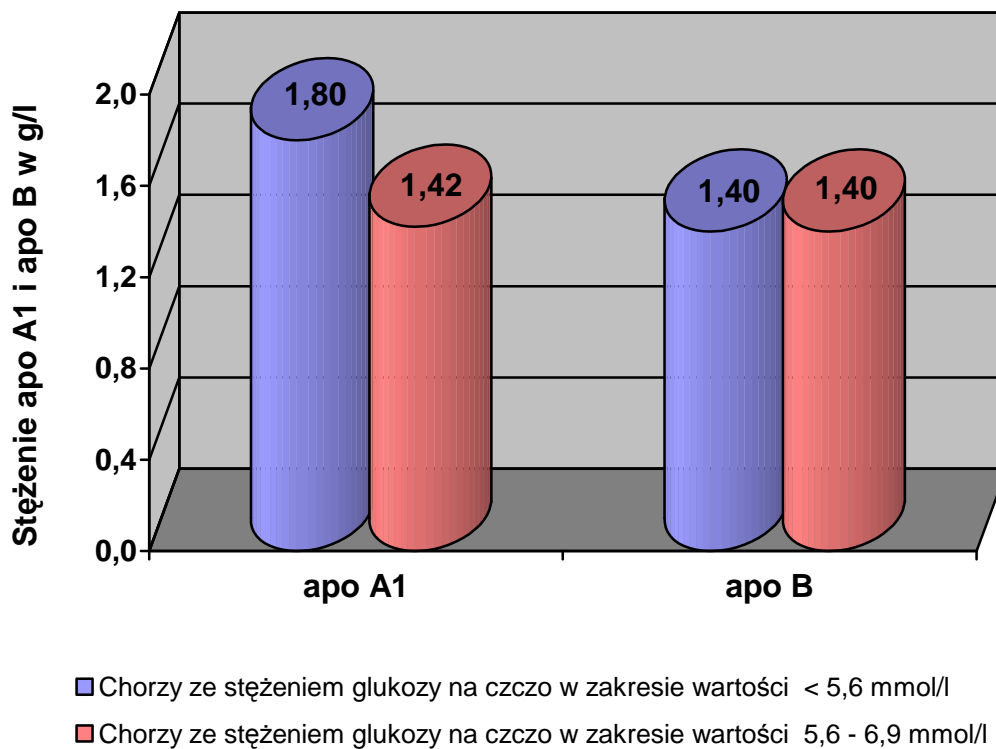
SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, w surowicy których wykazano stężenia niskie, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

() – procent stężeń niskich, w zakresie wartości referencyjnych i wysokich

Rycina 60. Graficzne przedstawienie średnich stężeń apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od stężenia glukozy na czczo.



2.8. Korelacje pomiędzy stężeniem TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B a stężeniem homocysteiny, wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, BMI i stężeniem glukozy na czczo.

Przeprowadzona analiza korelacji pomiędzy stężeniem TC, LDL-C, HDL-C, apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a parametrami takimi jak: stężenie homocysteiny, ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe, BMI oraz stężenie glukozy na czczo, wykazała istotne znamienne korelację zależności pomiędzy:

- a. stężeniem homocysteiny a stężeniem TC,
- b. stężeniem homocysteiny a HDL-C,
- c. ciśnieniem rozkurczowym a stężeniem HDL-C,
- d. BMI a stężeniem triglicerydów,
- e. stężeniem glukozy a stężeniem HDL-C.

(tabela 36)

Przeprowadzona analiza wieloczynnikowej regresji zależności stężenia homocysteiny od wieku, BMI, triglicerydów i HDL-cholesterolu nie wykazała żadnych istotności statystycznych.

Tabela 36. Korelacje pomiędzy stężeniem TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B a stężeniem homocysteiny, wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, BMI i stężeniem glukozy.

Zależność między stężeniem homocysteiny a :	Współczynnik korelacji	Poziom istotności statystycznej
Stężeniem TC	$r_s = 0,401676 *$	$p = 0,003837$
Stężeniem LDL-C	$r_s = 0,224945$	$p = 0,116282$
Stężeniem HDL-C	$r_s = - 0,497801 *$	$p = 0,000235$
Stężeniem TG	$r_s = 0,222660$	$p = 0,120136$
Stężeniem apo A1	$r_s = - 0,233945$	$p = 0,102011$
Stężeniem apo B	$r_s = 0,125517$	$p = 0,385104$
Zależność między wiekiem a :		
Stężeniem TC	$r_s = 0,160904$	$p = 0,264303$
Stężeniem LDL-C	$r_s = - 0,024750$	$p = 0,864529$
Stężeniem HDL-C	$r_s = 0,001083$	$p = 0,994043$
Stężeniem TG	$r_s = - 0,109572$	$p = 0,448761$
Stężeniem apo A1	$r_s = 0,086353$	$p = 0,550987$
Stężeniem apo B	$r_s = - 0,016431$	$p = 0,909828$
Zależność między ciśnieniem skurczowym a :		
Stężeniem TC	$r_s = 0,253961$	$p = 0,075131$
Stężeniem LDL-C	$r_s = 0,189070$	$p = 0,188507$
Stężeniem HDL-C	$r_s = - 0,153878$	$p = 0,286003$
Stężeniem TG	$r_s = 0,026519$	$p = 0,854951$
Stężeniem apo A1	$r_s = - 0,112594$	$p = 0,436273$
Stężeniem apo B	$r_s = 0,090848$	$p = 0,530369$
Zależność między ciśnieniem rozkurczowym a :		
Stężeniem TC	$r_s = 0,181923$	$p = 0,206073$
Stężeniem LDL-C	$r_s = 0,255517$	$p = 0,073303$
Stężeniem HDL-C	$r_s = - 0,380156 *$	$p = 0,006466$
Stężeniem TG	$r_s = 0,172826$	$p = 0,230056$
Stężeniem apo A1	$r_s = - 0,094559$	$p = 0,513635$
Stężeniem apo B	$r_s = - 0,074829$	$p = 0,605532$
Zależność między BMI a :		
Stężeniem TC	$r_s = 0,033359$	$p = 0,818106$
Stężeniem LDL-C	$r_s = - 0,143358$	$p = 0,320613$
Stężeniem HDL-C	$r_s = - 0,183707$	$p = 0,201585$
Stężeniem TG	$r_s = 0,277974 *$	$p = 0,050634$
Stężeniem apo A1	$r_s = 0,199553$	$p = 0,164716$
Stężeniem apo B	$r_s = 0,124715$	$p = 0,388172$
Zależność pomiędzy stężeniem glukozy a :		
Stężeniem TC	$r_s = 0,099503$	$p = 0,491765$
Stężeniem LDL-C	$r_s = - 0,202585$	$p = 0,158262$
Stężeniem HDL-C	$r_s = - 0,271599 *$	$p = 0,056396$
Stężeniem TG	$r_s = 0,220963$	$p = 0,123061$
Stężeniem apo A1	$r_s = 0,204722$	$p = 0,153826$
Stężeniem apo B	$r_s = 0,086557$	$p = 0,550043$

r_s – współczynnik korelacji Spearmana

* - zależność znamiennej przy poziomie istotności $p < 0,05$

3. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej i laboratoryjnej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Po podaniu kwasu foliowego chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze ponownie mierzono ciśnienie tętnicze i tętno oraz wykonano pomiary antropometryczne.

Parametry ciśnienia tętniczego, morfologii krwi (liczba krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, liczba krwinek białych, liczba monocytów i liczba płytek krwi) u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego nie wykazywały cech znamienności statystycznej w porównaniu do wartości przed podaniem kwasu foliowego. Cech znamienności statystycznej nie wykazano także, kiedy porównywano stężenie glukozy w surowicy chorych przed i po podaniu kwasu foliowego (tabela 38).

Natomiast po podaniu kwasu foliowego chorym stężenie hsCRP uległo istotnemu obniżeniu (tabela 38).

Zwiększył się odsetek wartości hsCRP poniżej 1,00 mg/l a zmniejszył się procent wyników powyżej 3,00 mg/l.

Tabela 37. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Parametr badany	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed podaniem kwasu foliowego n=50	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego n=50
BMI (kg/m²)		
Średnia	30,6	30,11
± SD	4,8	4,7
Mediana	30,0	29,8
X min – X max	19,3 – 54,8	25,0 – 53,7
Waga prawidłowa	N = 10 (20,0)	N = 12 (24,0)
Nadwaga	N = 15 (30,0)	N = 22 (44,0)
Otyłość 1 stopnia	N = 25 (50,0)	N = 16 (32,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, u których wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mieściły się w zakresie ciśnienia optymalnego lub prawidłowego, nadciśnienia 1 stopnia, nadciśnienia 2 stopnia lub nadciśnienia 3 stopnia

Tabela 38. Ocena wybranych parametrów morfologii krwi obwodowej i wybranych parametrów biochemicznych u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Parametr badany	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed podaniem kwasu foliowego n=50	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego n=50
Liczba krwinek czerwonych (x 10¹²/l) (RBC)		
Średnia	4,85	4,80
± SD	0,51	0,49
Mediana	4,81	4,77
X min – X max	3,88 – 5,91	3,71 – 5,53
Wartości referencyjne : Kobiety 3,99-5,20 x 10 ¹² /l Mężczyźni 4,50-5,90 x 10 ¹² /l		
Stężenie hemoglobiny (mmol/l) (HGB)		
Średnia	9,01	9,00
± SD	0,90	0,84
Mediana	9,04	8,96
X min – X max	7,00 – 11,80	6,50 – 10,85
Wartości referencyjne : Kobiety 7,50-9,90 mmol/l Mężczyźni 8,70-11,20 mmol/l		
Liczba krwinek białych (x 10⁹/l) (WBC)		
Średnia	6,79	6,85
± SD	1,61	1,46
Mediana	6,78	6,90
X min – X max	3,99 – 11,60	4,30 – 10,20
Wartości referencyjne : 4,0 – 10,0 x 10 ⁹ /l		
Liczba monocytów (x 10⁹/l) (MON)		
Średnia	0,55	0,56
± SD	0,18	0,16
Mediana	0,54	0,57
X min – X max	0,26 – 0,94	0,30 – 0,89
Wartości referencyjne : 0,24 – 0,48 x 10 ⁹ /l		
Liczba płytek krwi (x 10⁹/l) (PLT)		
Średnia	248	246
± SD	49	42
Mediana	241	240
X min – X max	170,0 – 381,0	173,0 – 349,0
Wartości referencyjne : 130,0 – 390,0 x 10 ⁹ /l		
Stężenie glukozy na czczo (mmol/l)		
Średnia	6,35	6,28
± SD	1,87	2,23
Mediana	5,81	5,70
X min – X max	4,39 – 6,81	4,20 – 6,53
Stężenie glukozy na czczo < 5,60 mmol/l	N = 28 (56,0)	N = 32 (64,0)
Stężenie glukozy na czczo 5,60–6,90 mmol/l	N = 22 (44,0)	N = 18 (38,0)
Stężenie hsCRP (mg/l)		
Średnia	3,17	2,20 *
± SD	1,70	1,65
Mediana	2,80	2,05
X min – X max	0,50 – 9,76	0,50 – 6,94
Stężenie < 1,00 mg/l	N = 9 (18,0)	N = 18 (36,0)
Stężenie 1,00 – 3,00 mg/l	N = 21 (42,0)	N = 15 (30,0)
Stężenie > 3,00 mg/l	N = 21 (40,0)	N = 17 (34,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

N – liczba pacjentów, u których stężenia glukozy były niższe niż 5,6 mmol/l, lub mieściło się w zakresie wartości 5,60-6,90 mmol/l lub stężenia hsCRP były < 1,00 mg/l, w zakresie wartości 1,00-3,00 mg/l lub wyższe od 3,00 mg/l

() - procent wyników mieszczących się poniżej 5,60 mmol/l lub w zakresie wartości 5,60-6,90 mmol/l lub mieszczących się < 1,00 mg/l, w zakresie 1,00-3,00mg/l lub > 3,00 mg/l.

4. Zmiany stężenia homocysteiny (HCY), cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C), triglicerydów (TG), apoproteiny A1 (apo A1), apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

4.1. Zmiany stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Podanie chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze 15 mg kwasu foliowego w ciągu 45 dni obniżyło znamienne stężenie homocysteiny (średnio o 34,2%) w stosunku do poziomu przed podaniem tej witaminy (tabela 39, rycina 61, rycina 62).

Spośród 50 chorych u dwudziestu sześciu pacjentów (52,0 %) po podaniu kwasu foliowego stężenie homocysteiny obniżyło się do wartości referencyjnych, tj. $\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$, a u czterech osób nadal utrzymywała się hiperhomocysteinemia. Większy spadek stężenia homocysteiny w surowicy krwi obserwowano u chorych z hiperhomocysteinemią, aniżeli u chorych normohomocysteinemią (tabela 40, rycina 63, rycina 64).

Spośród 30 chorych z hiperhomocysteinemią u dwudziestu sześciu chorych (86,7%) stężenie homocysteiny obniżyło się do wartości referencyjnych ($\leq 12,00 \mu\text{mol/l}$), a u czterech pacjentów (13,3%) nadal utrzymywała się hiperhomocysteinemia.

Natomiast u dwudziestu chorych z normohomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego stężenie homocysteiny obniżyło się, a średni spadek poziomu tego aminokwasu wynosił 24,0%. Różnice te były statystycznie znamienne (tabela 40, rycina 63, rycina 64).

Tabela 39. Zmiany stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)	
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed podaniem kwasu foliowego n=50	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego n=50
Średnia	12,94	8,52 * [-34,2]
\pm SD	2,91	1,87
Mediana	12,81	7,98
X min – X max	8,27 – 21,98	4,94 – 13,90
Stężenie homocysteiny $\leq 12 \mu\text{mol/l}$	N = 20 (40,0)	N = 46 (92,0)
Stężenie homocysteiny $> 12 \mu\text{mol/l}$	N = 30 (60,0)	N = 4 (8,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

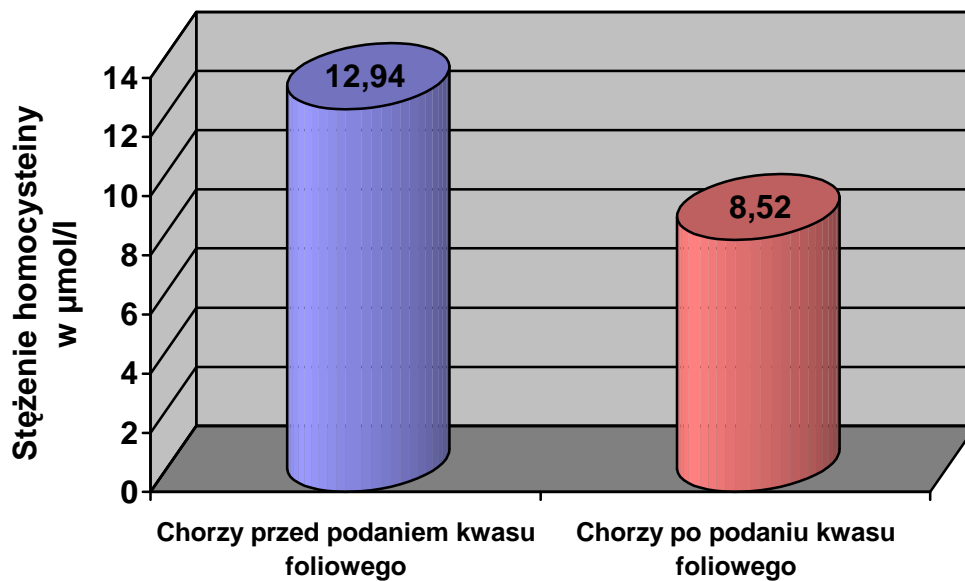
N – liczba pacjentów, u których stężenia homocysteiny mieściły się w zakresie wartości $\leq 12 \mu\text{mol/l}$ lub $> 12 \mu\text{mol/l}$

() procent wyników mieszczących się w zakresie wartości $\leq 12 \mu\text{mol/l}$ lub $> 12 \mu\text{mol/l}$

[] procent spadku średniego stężenia homocysteiny w porównaniu do średniego poziomu przed podaniem kwasu foliowego.

* różnica statystycznie znamiennej w stosunku do wartości stężenia homocysteiny przed podaniem kwasu foliowego przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 61. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 62. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.

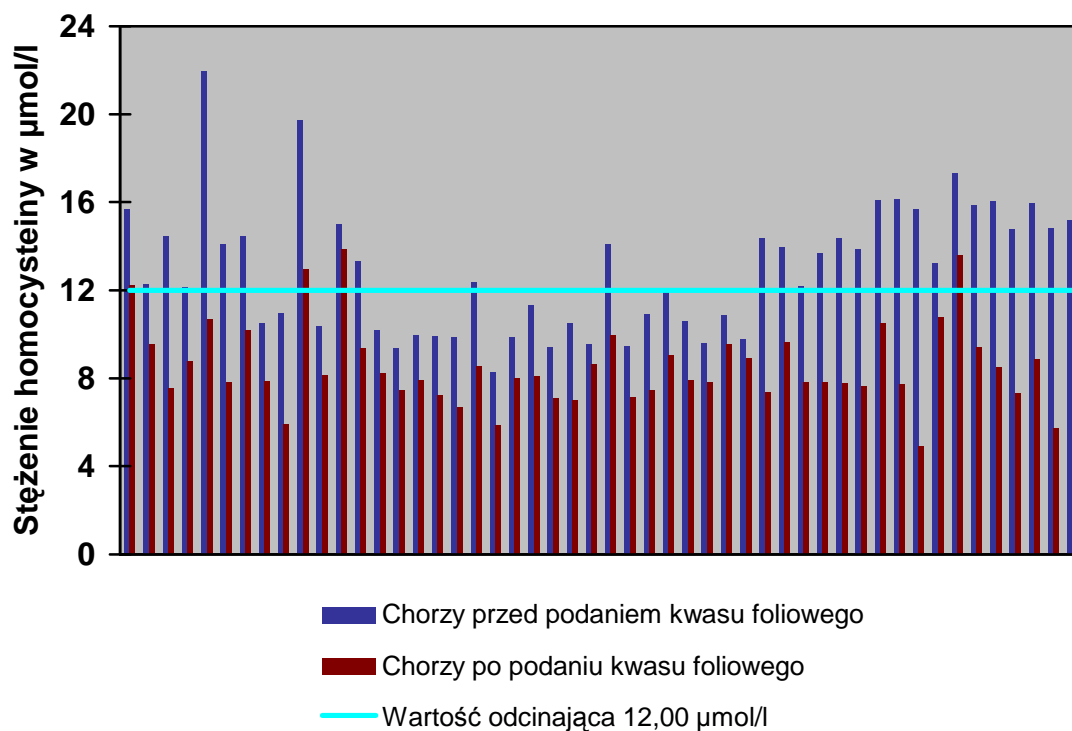


Tabela 40. Zmiany stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.

Cecha badana	Stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)			
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50			
	z normohomocysteinemią n=20		z hiperhomocysteinemią n=30	
	przed podaniem kwasu foliowego	po podaniu kwasu foliowego	przed podaniem kwasu foliowego	po podaniu kwasu foliowego
Średnia	10,07	7,65 * [-24,0]	14,85	9,10 * [-38,7]
\pm SD	0,71	0,90	2,03	2,14
Mediana	9,92	7,88	14,48	8,80
X min – X max	8,27 – 11,34	5,88 – 9,55	12,08 – 21,98	4,94 – 13,9
Stężenie homocysteiny $\leq 12 \mu\text{mol/l}$	N=20 (100,0)	N=20 (100,0)	N=0 (0,0)	N=26 (86,7)
Stężenie homocysteiny $> 12 \mu\text{mol/l}$	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=30 (100,0)	N=4 (13,3)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

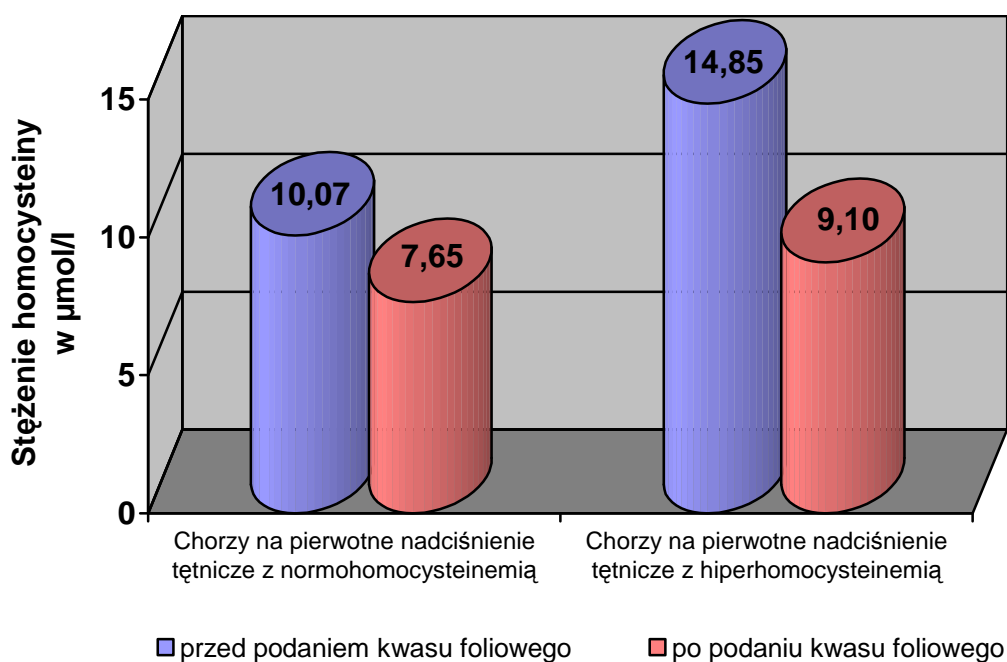
N – liczba chorych, u których stężenia homocysteiny mieściły się w zakresie wartości $\leq 12 \mu\text{mol/l}$ lub $> 12 \mu\text{mol/l}$

() - procent chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego

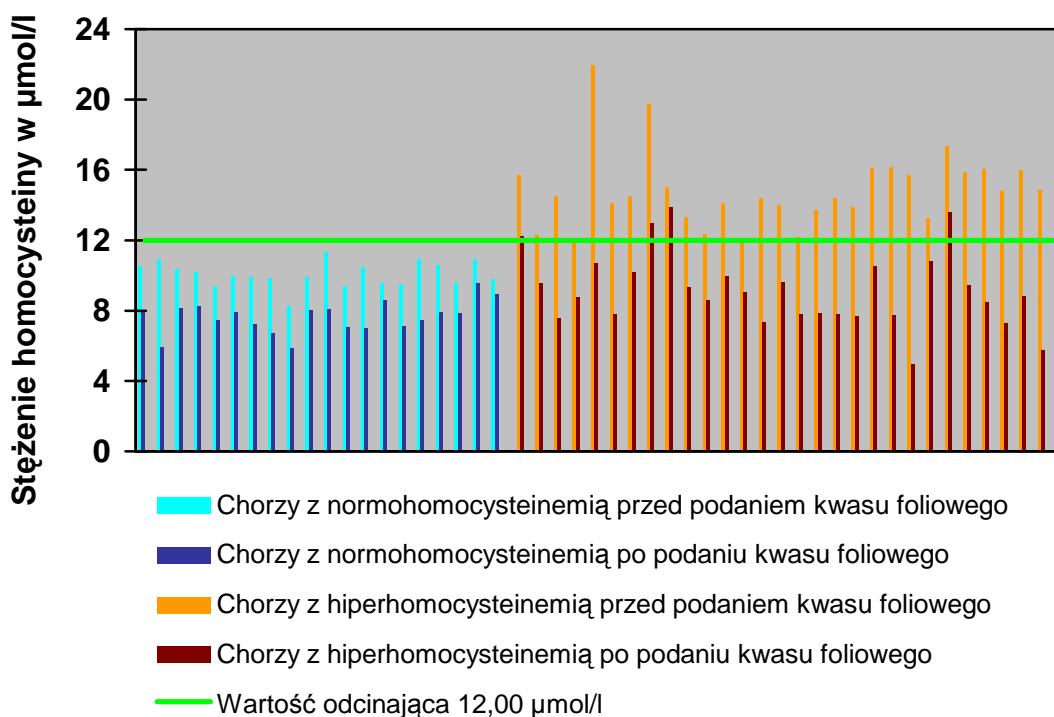
[] - procent spadku średniego stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego

* - różnica statystycznie znamiennej w porównaniu ze stężeniem homocysteiny w surowicy krwi przed podaniem kwasu foliowego przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 63. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 64. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



4.2. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Po podaniu kwasu foliowego obserwowano istotny spadek stężenia TC w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (tabela 41, rycina 65, rycina 66).

Stężenia pożądane cholesterolu (< 5,2 mmol/l) u chorych po podaniu kwasu foliowego wykazano u dwudziestu sześciu osób (52,0%), a przed suplementacją kwasem foliowym tylko u sześciu pacjentów (12,0%), stężenia TC były w zakresie wartości < 5,2 mmol/l. Natomiast obniżył się odsetek stężeń umiarkowanie wysokich i wysokich TC.

Większy spadek TC w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z hiperhomocysteinemią, aniżeli u osób z normohomocysteinemią. Przed podaniem kwasu foliowego chorym z normohomocysteinemią stężenia pożądane TC występowały u pięciu osób (25,0%), a po suplementacji kwasem foliowym u jedenastu chorych (55,0%). Natomiast w grupie pacjentów z hiperhomocysteinemią odsetek chorych z wartościami pożądanymi cholesterolu po podaniu kwasu foliowego wzrósł o 43,4%.

Po suplementacji kwasem foliowym zmniejszyła się liczba pacjentów z wartościami wysokimi cholesterolu w surowicy chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią (tabela 42, rycina 70, rycina 71).

Po podaniu kwasu foliowego obserwowano także istotny spadek LDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Zwiększył się odsetek stężeń LDL-C w zakresie wartości pożądanых, natomiast zmniejszył się procent wyników w zakresie wartości wysokich (tabela 41, rycina 65, rycina 67).

Znamienny spadek stężenia LDL-C wykazano także u chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią, którym podano kwas foliowy. Spośród dwudziestu chorych z normohomocysteinemią u dwunastu pacjentów stężenie LDL-C obniżyło się do wartości pożądanых z jednoczesnym obniżeniem liczby pacjentów z wartościami granicznymi i wysokimi LDL-C (tabela 42, rycina 70, rycina 72).

U chorych, którym podano kwas foliowy otrzymano również znamienny spadek stężenia triglicerydów (tabela 41, rycina 65, rycina 69). Po podaniu kwasu foliowego liczba pacjentów, u których obniżyły się stężenia TG do zakresu wartości pożądanых zwiększyła się do czterdziestu osób. Natomiast zmniejszyła się 2-krotnie liczba chorych, u których stężenia były wysokie. Porównywalny spadek średniego stężenia TG wykazano u chorych z

normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią, którym podano kwas foliowy (tabela 42, rycina 70, rycina 74).

Inaczej zachowywało się stężenie HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego. Wykazano znamienne wzrost poziomu cholesterolu frakcji HDL. Zwiększył się także odsetek chorych, u których obserwowano stężenia w zakresie wartości pożądaných, natomiast zmniejszyła się liczba pacjentów z wysokimi stężeniami HDL-C (tabela 41, rycina 65, rycina 68).

Statystycznie znamienne różnice otrzymano także kiedy porównywano stężenia HDL-C w surowicy chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego (tabela 42, rycina 70, rycina 73).

Większy wzrost średniego stężenia HDL-C u chorych po podaniu kwasu foliowego obserwowano u pacjentów z hiperhomocysteinemią aniżeli z normohomocysteinemią.

Po suplementacji kwasem foliowym u chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią zwiększył się odsetek pacjentów z poziomem HDL-C w zakresie wartości pożądaných.

Tabela 41. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)	
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed podaniem kwasu foliowego n=50	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego n = 50
Średnia	6,02	5,18 [-14,0] *
± SD	0,89	0,88
Mediana	5,75	5,15
X min – X max	4,17 – 8,13	3,25 – 7,80
Stężenia pożądane < 5,20 mmol/l	N = 6 (12,0)	N = 26 (52,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20 - 6,50 mmol/l	N = 29 (58,0)	N = 11 (22,0)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N = 15 (30,0)	N = 3 (6,0)
	LDL - cholesterol (mmol/l)	
Średnia	4,35	3,24 [-25,5] *
± SD	1,19	0,92
Mediana	3,90	3,10
X min. – X max.	2,92 – 9,50	1,41 – 6,50
Stężenia pożądane < 3,50 mmol/l	N = 6 (12,0)	N = 34 (68,0)
Stężenia umiarkowanie wysokie 3,50 – 4,50 mmol/l	N = 26 (52,0)	N = 13 (26,0)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N = 18 (36,0)	N = 3 (6,0)
	HDL – cholesterol (mmol/l)	
Średnia	1,12	1,53 [+36,6] *
± SD	0,27	0,32
Mediana	1,11	1,48
X min – X max	0,71 – 1,81	0,95 – 2,61
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni >1,50 mmol/l	N = 2 (4,0) N = 1 (2,0)	N = 9 (18,0) N = 10 (20,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,20 mmol/l Mężczyźni ≤1,00 mmol/l	N = 17 (34,0) N = 30 (60,0)	N = 10 (20,0) N = 21 (42,0)
	Triglicerydy (mmol/l)	
Średnia	2,58	2,04 [-21,0] *
± SD	1,52	1,42
Mediana	2,12	1,65
X min. – X max.	0,73 – 9,01	0,73 – 9,01
Stężenia pożądane < 2,30 mmol/l	N = 31 (62,0)	N = 40 (80,0)
Stężenia graniczne 2,30-4,60 mmol/l	N = 15 (30,0)	N = 8 (16,0)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N = 4 (8,0)	N = 2 (4,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

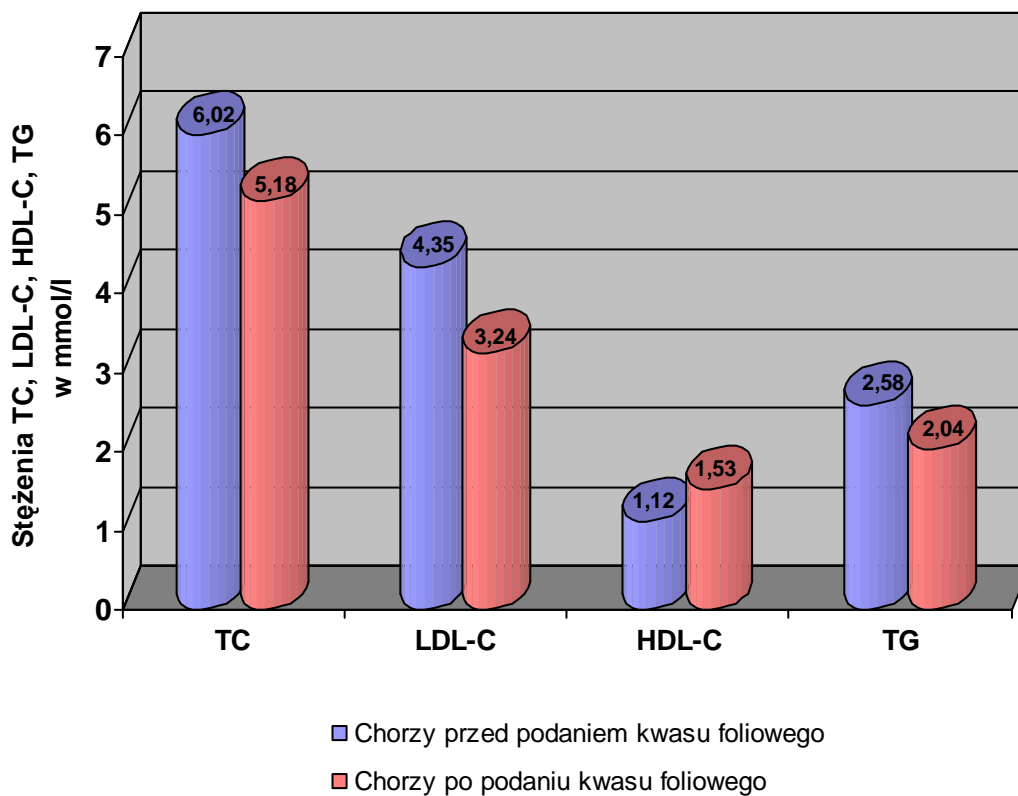
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w granicach wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

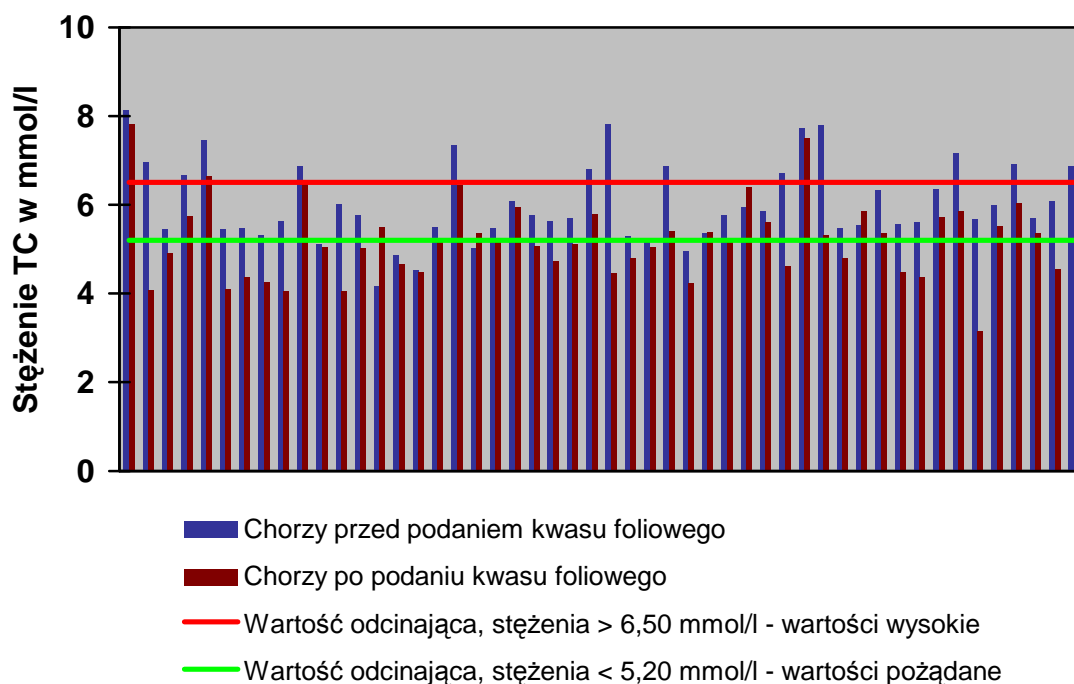
[] - procent spadku TC, LDL-C i TG oraz wzrostu HDL-C w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w porównaniu z wartościami przed podaniem kwasu foliowego

* - różnica statystycznie znamiennej w porównaniu do stężenia badanego parametru przed podaniem kwasu foliowego przy poziomie istotności $p < 0,05$

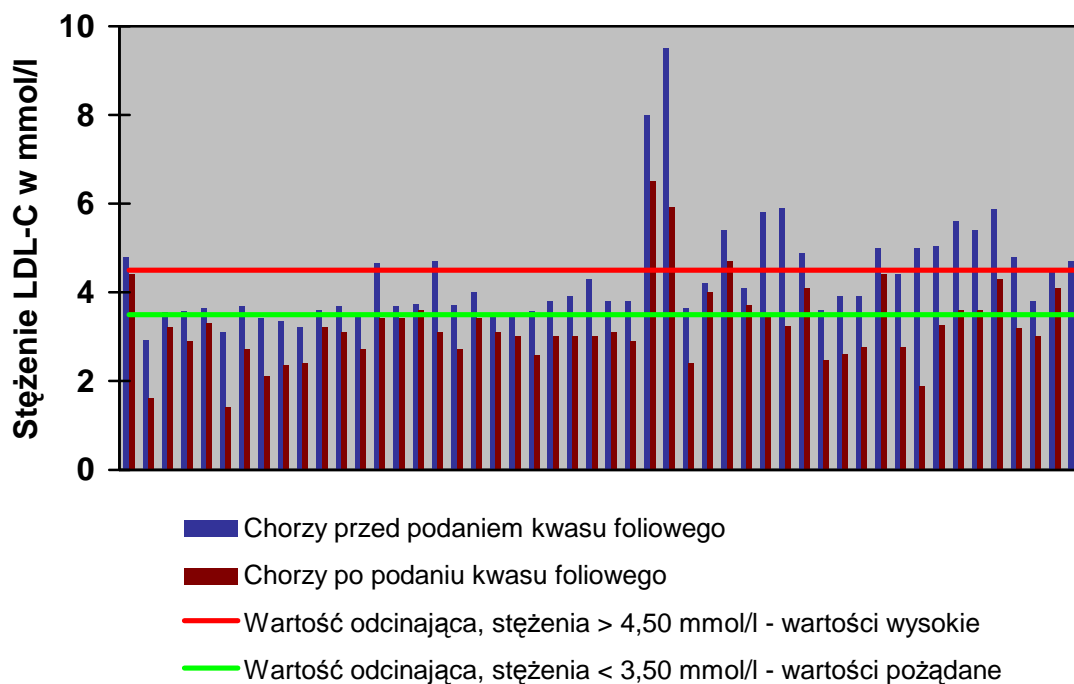
Rycina 65. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.



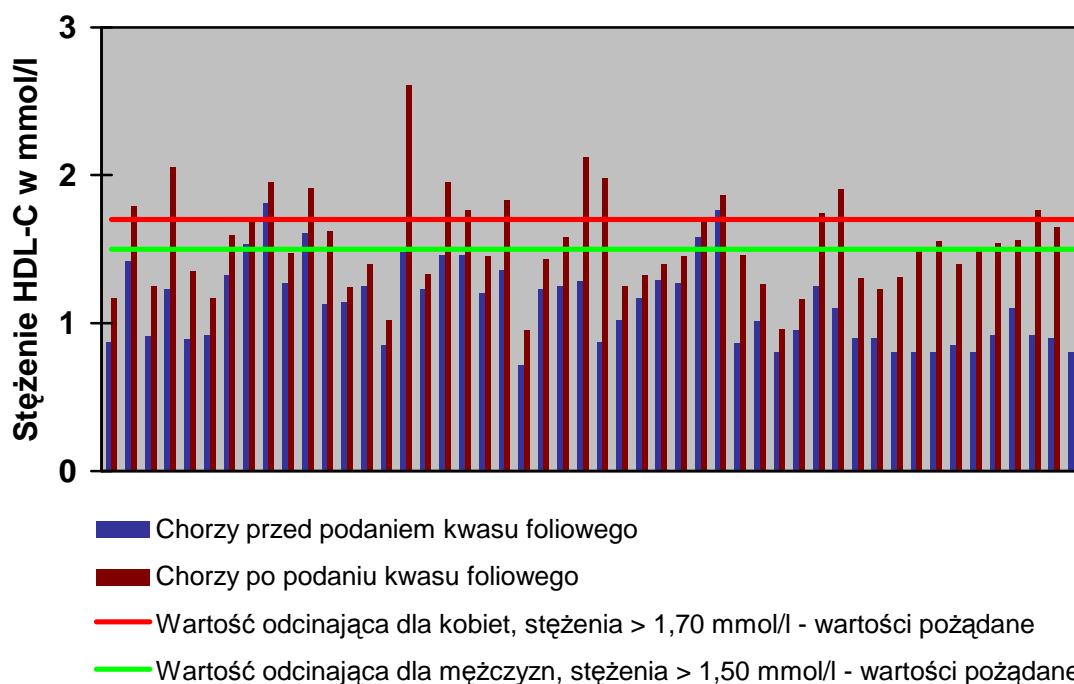
Rycina 66. Graficzne przedstawienie indywidualnych stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 67. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 68. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia HDL – cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 69. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.

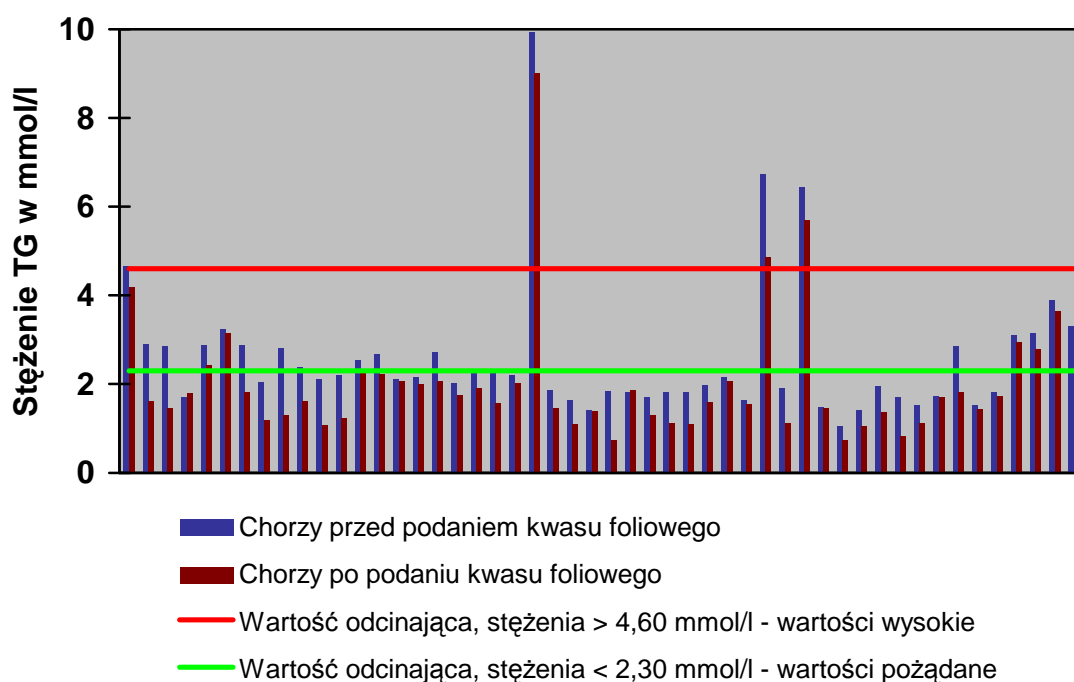


Tabela 42. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.

Cecha badana	Cholesterol całkowity (mmol/l)			
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50			
	z normohomocysteinemią n=20		z hiperhomocysteinemią n=30	
	przed podaniem kwasu foliowego	po podaniu kwasu foliowego	przed podaniem kwasu foliowego	po podaniu kwasu foliowego
Średnia	5,52	5,12 * [-7,3]	6,37	5,22 * [-18,1]
± SD	0,70	0,66	0,85	1,02
Mediana	5,48	5,08	6,19	5,33
X min. – X max.	4,17 – 7,34	4,05 – 6,43	5,03 – 8,13	3,15 – 7,80
Stężenia pożądane <5,20mmol/l	N=5 (25,0)	N=11 (55,0)	N=1 (3,3)	N=14 (46,7)
Stężenia umiarkowanie wysokie 5,20 - 6,50 mmol/l	N=13 (65,0)	N=9 (45,0)	N=16 (53,3)	N=12 (40,0)
Stężenia wysokie > 6,50 mmol/l	N=2 (10,0)	N=0 (0,0)	N=13 (43,4)	N=4 (13,3)
	LDL - cholesterol (mmol/l)			
Średnia	4,12	3,28 * [-20,4]	4,50	3,22 * [-18,5]
± SD	1,04	0,96	1,27	0,91
Mediana	3,76	3,05	4,20	3,19
X min. – X max.	3,55 – 8,00	2,10 – 6,50	2,92 – 9,50	1,41 – 5,90
Stężenia pożądane <3,50mmol/l	N=3 (15,0)	N=15 (75,0)	N=3 (10,0)	N=20 (66,7)
Stężenia graniczne 3,50 – 4,50 mmol/l	N=13 (65,0)	N=3 (15,0)	N=14 (46,7)	N=9 (30,0)
Stężenia wysokie > 4,50 mmol/l	N=4 (20,0)	N=2 (10,0)	N=13 (43,3)	N=1 (3,3)
	HDL – cholesterol (mmol/l)			
Średnia	1,30	1,61* [+23,8]	1,01	1,48 * [+46,5]
± SD	0,29	0,39	0,20	0,26
Mediana	1,26	1,52	0,92	1,48
X min. – X max.	0,71 – 1,81	0,95 – 2,61	0,80 – 1,46	0,95 – 2,05
Stężenia pożądane Kobiety > 1,70 mmol/l Mężczyźni > 1,50 mmol/l	N=2 (10,0) N=1 (5,0)	N=6 (30,0) N=2 (10,0)	N=0 (0,0) N=0 (0,0)	N=3 (10,0) N=9 (30,0)
Stężenia niskie Kobiety ≤ 1,70 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,50 mmol/l	N=9 (45,0) N=8 (40,0)	N=6 (30,0) N=6 (30,0)	N=8 (26,6) N=22 (73,4)	N=5 (16,7) N=13 (43,3)
	Triglicerydy (mmol/l)			
Średnia	2,44	1,97 * [-19,3]	2,65	2,09 * [-21,1]
± SD	1,79	1,69	1,34	1,23
Mediana	2,07	1,57	2,31	1,71
X min. – X max.	1,40 – 9,92	1,07 – 9,10	1,04 – 6,72	0,73 – 5,69
Stężenia pożądane <2,30mmol/l	N=16 (80,0)	N=19 (95,0)	N=15 (50,0)	N=21 (70,0)
Stężenia graniczne 2,30 – 4,60 mmol/l	N=3 (15,0)	N=0 (0,0)	N=12 (40,0)	N=8 (26,7)
Stężenia wysokie > 4,60 mmol/l	N=1 (5,0)	N=1 (5,0)	N=3 (10,0)	N=1 (3,3)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

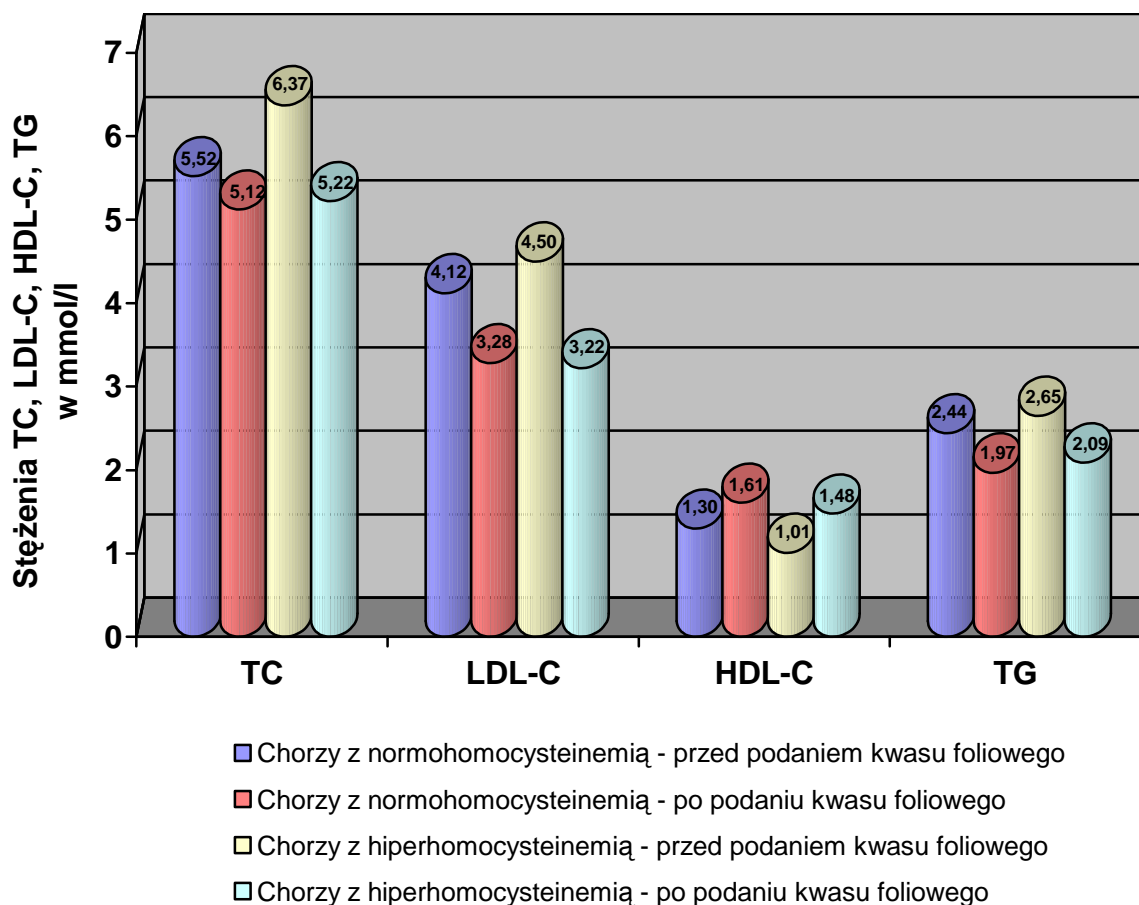
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia TC, LDL-C, HDL-C i TG mieściły się w granicach wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

() – procent wyników mieszczących się w zakresie wartości pożądanych, niskich, umiarkowanie wysokich, wysokich lub granicznych

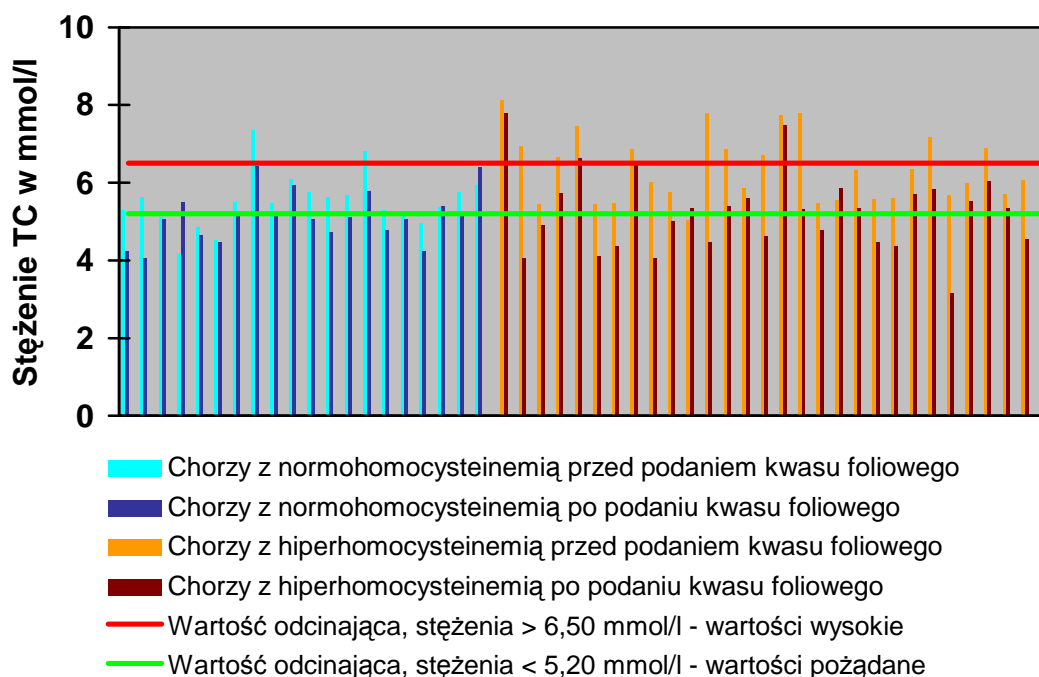
[] - procent spadku średnich stężeń TC, LDL-C, TG lub wzrostu HDL-C w surowicy chorych po podaniu kwasu foliowego

* różnica statystycznie istotna w porównaniu do wartości stężeń TC, LDL-C, HDL-C i TG w surowicy chorych przed podaniem kwasu foliowego przy poziomie istotności $p < 0,05$.

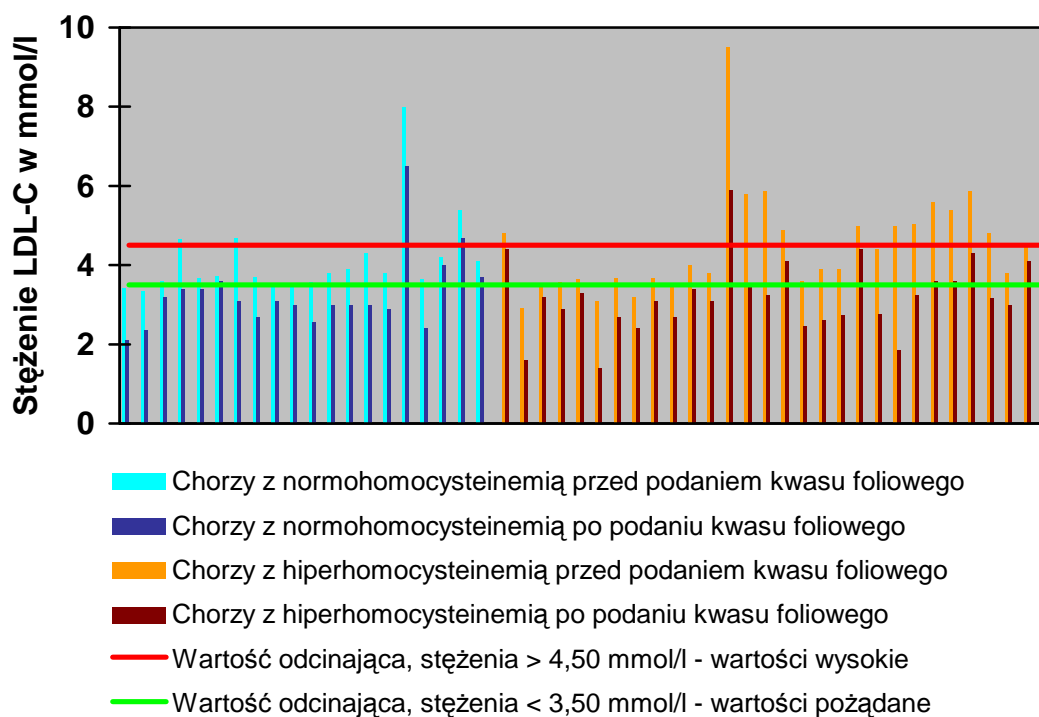
Rycina 70. Graficzne przedstawienie zmian średniego stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), HDL-cholesterolu (HDL-C) i triglicerydów (TG) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.



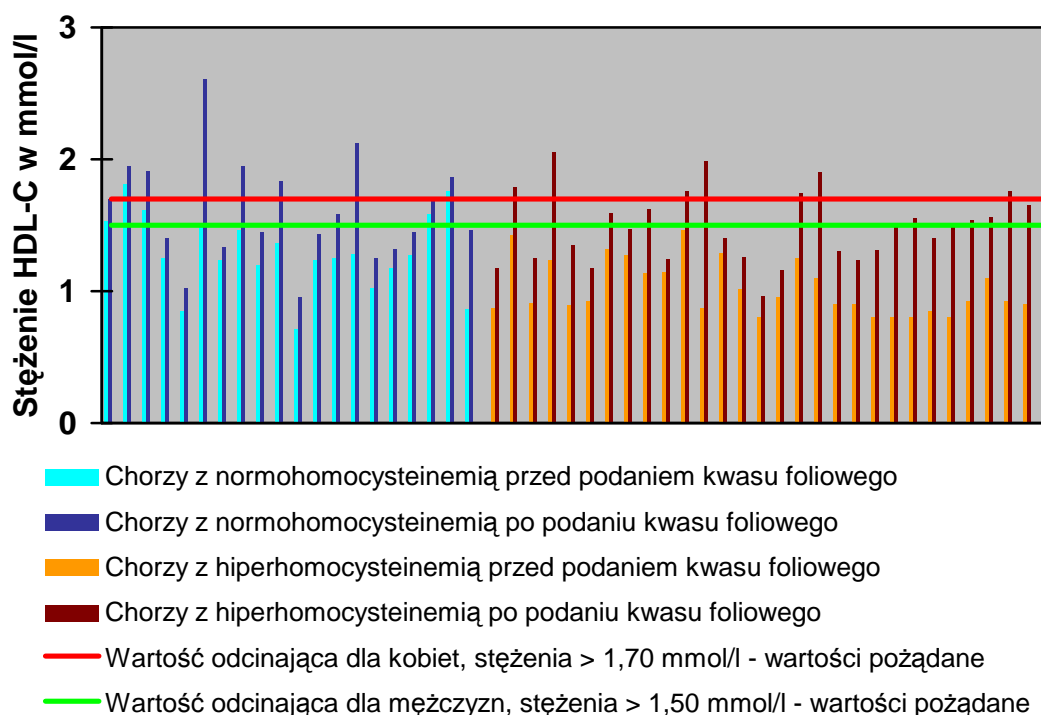
Rycina 71. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



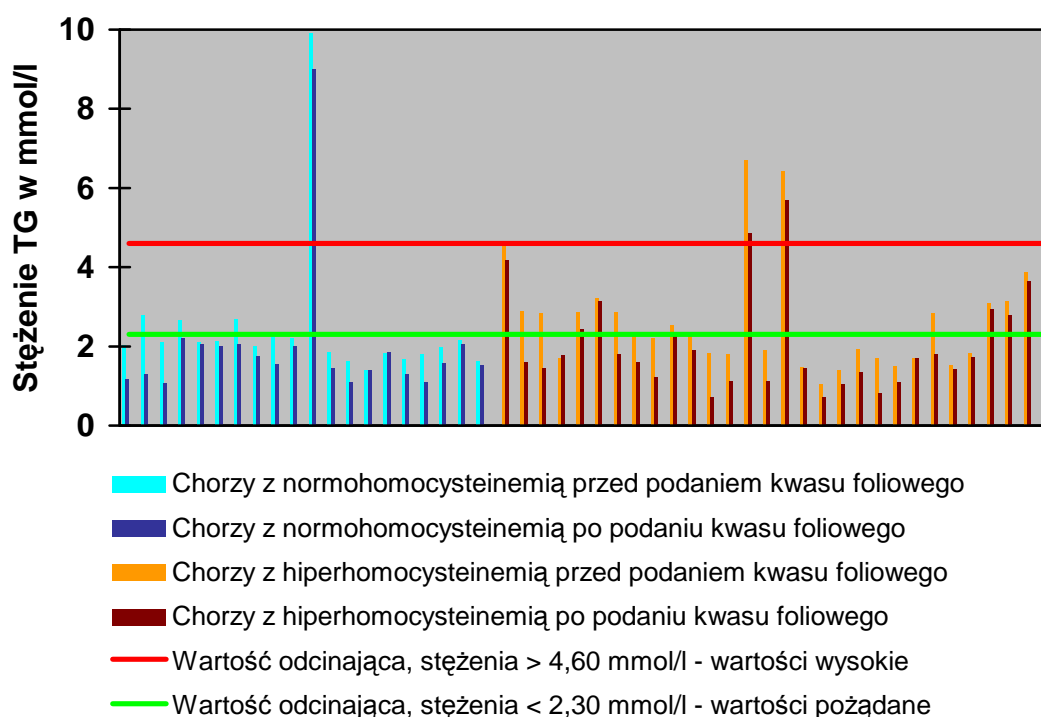
Rycina 72. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia LDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 73. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia HDL - cholesterolu w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 74. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia triglicerydów w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



4.3. Zmiany stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Po podaniu kwasu foliowego chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze średnie stężenie apoproteiny A1 wzrosło o 30,5 % w porównaniu do poziomu tego białka przed suplementacją i różnice te cechowały się znamiennością statystyczną. Zwiększył się odsetek chorych, u których wykazano stężenia apo A1 w zakresie wartości wysokich (> 2,10 g/l) i referencyjnych (1,15 - 2,10 g/l). Natomiast zmniejszyła się liczba pacjentów z niskimi poziomami apo A1 w porównaniu z grupą chorych przed suplementacją kwasem foliowym (tabela 43, rycina 75, rycina 76).

Różnice statystycznie znamienne uzyskano także, kiedy porównywano stężenia apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego. Po podaniu kwasu foliowego prawie 2-krotnie zmniejszył się odsetek apo B w zakresie wartości wysokich, natomiast zwiększyła się liczba pacjentów z wartościami referencyjnymi (tabela 43, rycina 75, rycina 77).

Dalsza analiza wyników wykazała, że średni wzrost stężenia apo A1 w surowicy chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego wykazywał cechy znamienności statystycznej. Zwiększył się odsetek pacjentów ze stężeniami apo A1 w zakresie wartości wysokich w grupie chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią (tabela 44, rycina 78, rycina 79).

Różnice statystycznie znamienne otrzymano również u chorych z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią, u których oznaczano stężenie apo B przed i po podaniu kwasu foliowego (tabela 44, rycina 78, rycina 80).

Zmniejszył się odsetek wartości wysokich apo B, a zwiększyła się liczba pacjentów ze stężeniami tego białka w zakresie wartości referencyjnych. U żadnego chorego z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego nie występowały niskie stężenia apo B.

Tabela 43. Zmiany stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)	
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze	
	przed podaniem kwasu foliowego n = 50	po podaniu kwasu foliowego n = 50
Średnia	1,44	1,88 * [+30,5]
± SD	0,38	0,59
Mediana	1,38	1,82
X min. – X max.	0,85 – 2,20	0,98 – 3,70
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N=26 (52,0)	N=2 (4,0)
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N=21 (42,0)	N=34 (68,0)
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N=3 (6,0)	N=14 (28,0)
	Apoproteina B (g/l)	
Średnia	1,39	1,13 * [-18,8]
± SD	0,33	0,29
Mediana	1,35	1,06
X min. – X max.	0,70 – 2,30	0,64 – 2,00
Stężenia niskie < 0,55 g/l	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)
Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N=27 (54,0)	N=38 (76,0)
Stężenia wysokie > 1,35 g/l	N=23 (46,0)	N=12 (24,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

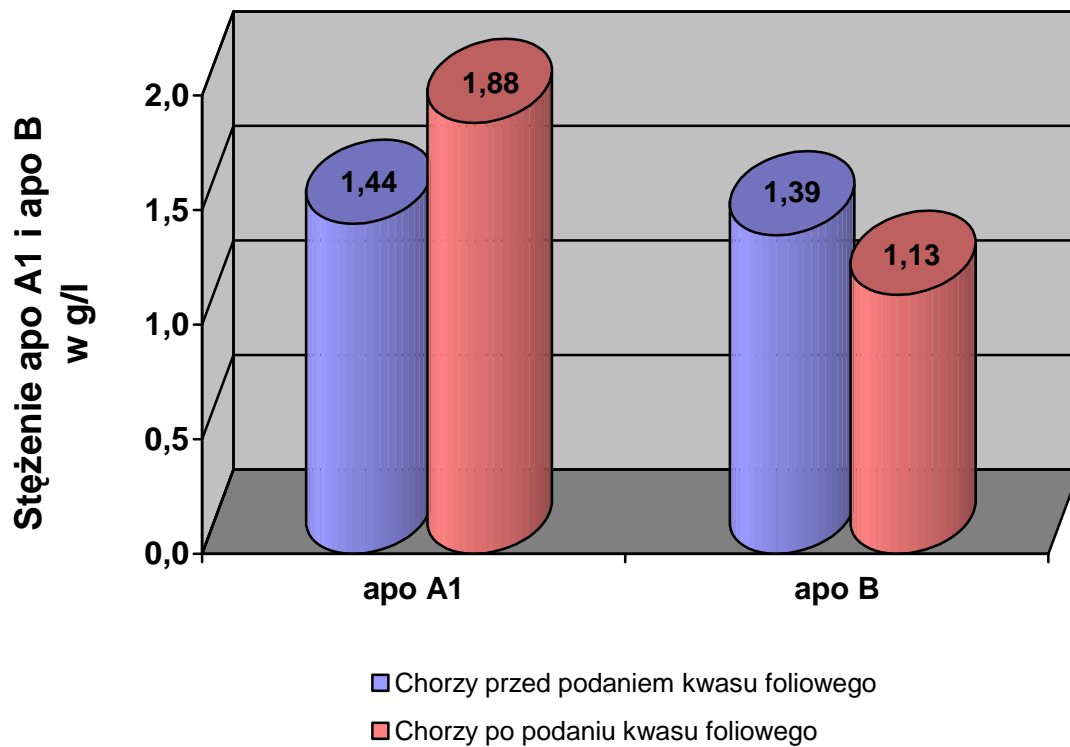
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia apo A1 i apo B mieściły się w zakresie wartości niskich, referencyjnych i wysokich

() – procent stężeń niskich, referencyjnych i wysokich

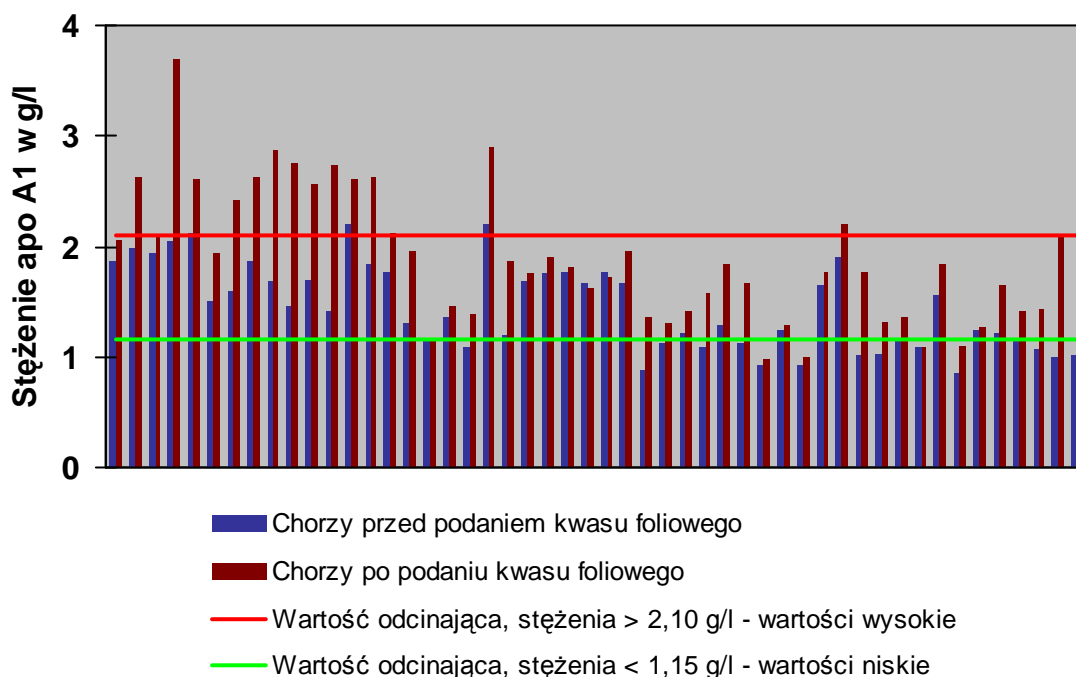
[] – procent wzrostu średniego stężenia apo A1 lub spadku apo B w surowicy chorych po podaniu kwasu foliowego

* - różnice statystycznie znamienne w porównaniu do stężeń przed podaniem kwasu foliowego przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 75. Graficzne przedstawienie średniego stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych krwi na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 76. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 77. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężenia apoproteiny (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze przed i po podaniu kwasu foliowego.

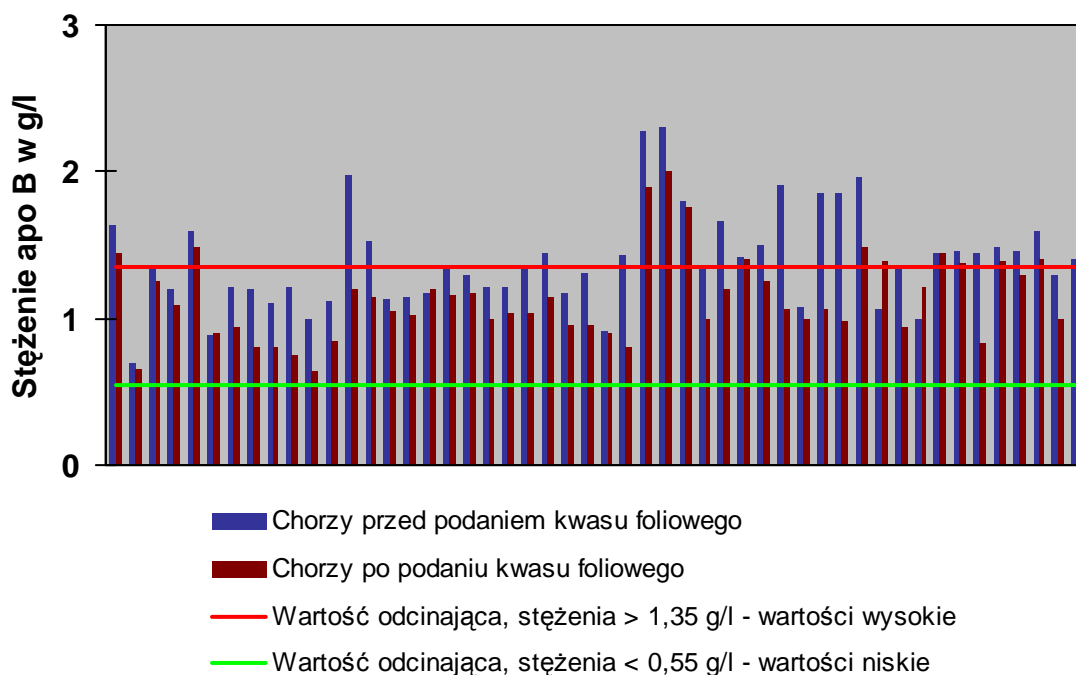


Tabela 44. Zmiany stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.

Cecha badana	Apoproteina A1 (g/l)				
	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze n=50				
	z normohomocysteinemią n=20		z hiperhomocysteinemią n=30		
	przed podaniem kwasu foliowego	po podaniu kwasu foliowego	przed podaniem kwasu foliowego	po podaniu kwasu foliowego	
Średnia	1,51	1,96 * [+29,8]	1,40	1,84 * [+31,4]	
± SD	0,34	0,29	0,41	0,64	
Mediana	1,66	1,33	1,24	1,77	
X min. – X max.	0,89 – 2,20	1,00 – 2,28	0,85 – 2,20	0,98 – 3,70	
Stężenia niskie < 1,15 g/l	N=4 (20,0)	N=0 (0,0)	N=12(40,0)	N=4 (13,3)	
Stężenia referencyjne 1,15 - 2,10 g/l	N=15 (75,0)	N=14 (70,0)	N=16(53,3)	N=18 (60,0)	
Stężenia wysokie > 2,10 g/l	N=1 (5,0)	N=6 (30,0)	N=2 (6,7)	N=8 (26,7)	
	Apoproteina B (g/l)				
	Średnia	1,36	1,10 * [-19,2]	1,41	1,15 * [-18,5]
	± SD	0,29	0,30	0,36	0,28
	Mediana	1,33	1,03	1,43	1,13
	X min. – X max.	1,00 – 2,28	0,64 – 1,90	0,70 – 2,30	0,65 – 2,00
	Stężenia niskie < 0,55 g/l	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)	N=0 (0,0)
	Stężenia referencyjne 0,55 - 1,35 g/l	N=12 (60,0)	N=17 (85,0)	N=14(46,7)	N=21 (70,0)
	Stężenia wysokie > 1,35 g/l	N=8 (40,0)	N=3 (15,0)	N=16(53,3)	N=9 (30,0)

SD - odchylenie standardowe

X min. – X max. – wartość minimalna i maksymalna

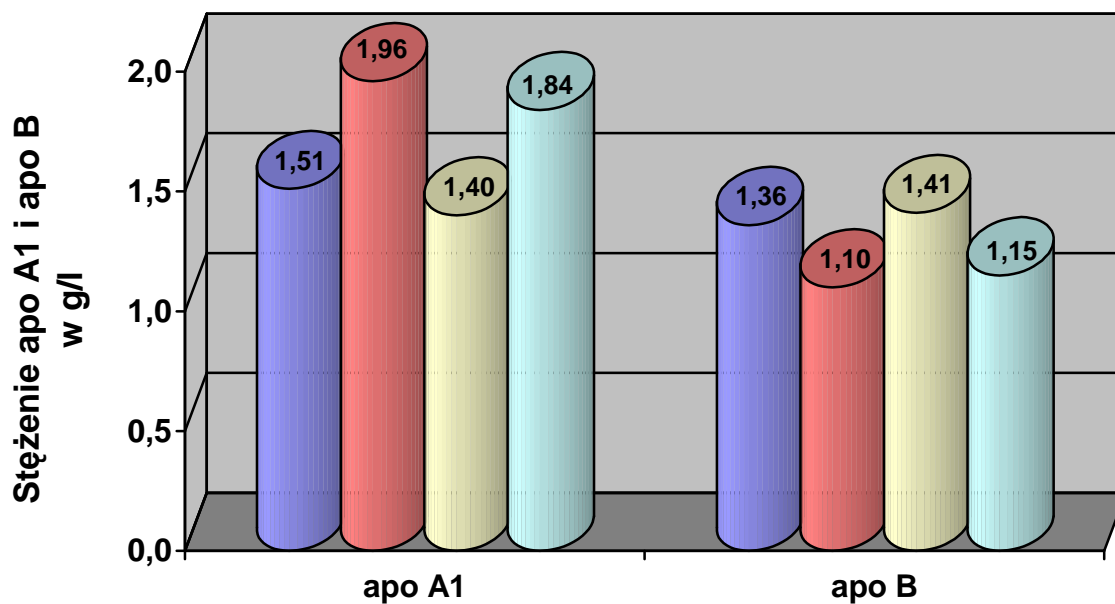
N – liczba pacjentów, w surowicy których stężenia apo A1 i apo B mieściły się w zakresie wartości niskich, stężeń referencyjnych i wysokich

() – procent wyników niskich, referencyjnych i wysokich

[] – procent wzrostu średniego stężenia apo A lub spadku apo B w surowicy chorych po podaniu kwasu foliowego

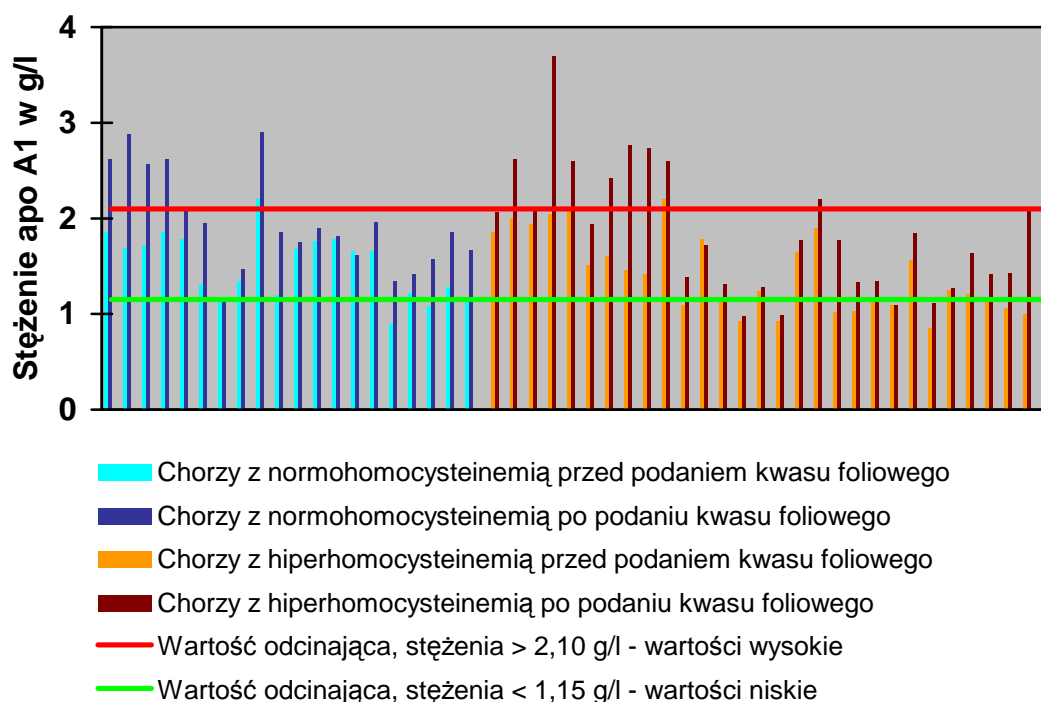
* - różnice statystycznie znamienne w porównaniu do stężeń przed podaniem kwasu foliowego przy poziomie istotności $p < 0,05$

Rycina 78. Graficzne przedstawienie średniego stężenia apoproteiny A1 (apo A1) i apoproteiny B (apo B) w surowicy chorych krwi na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią po podaniu kwasu foliowego.

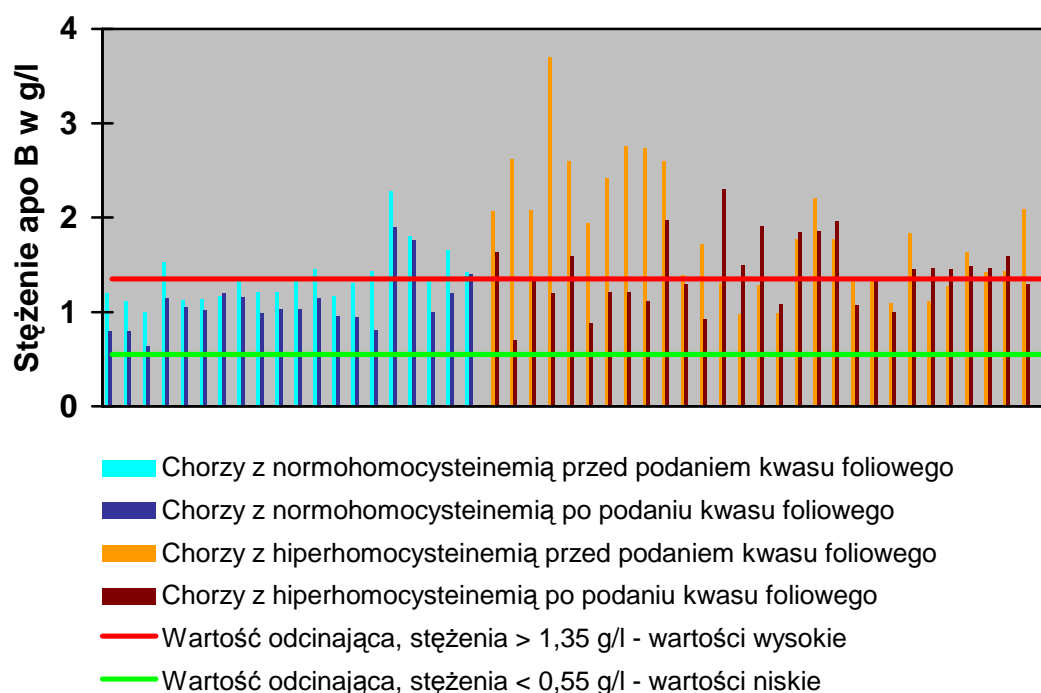


- Chorzy z normohomocysteinemią - przed podaniem kwasu foliowego
- Chorzy z normohomocysteinemią - po podaniu kwasu foliowego
- Chorzy z hiperhomocysteinemią - przed podaniem kwasu foliowego
- Chorzy z hiperhomocysteinemią - po podaniu kwasu foliowego

Rycina 79. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężeń apoproteiny A1 (apo A1) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



Rycina 80. Graficzne przedstawienie indywidualnych zmian stężeń apoproteiny (apo B) w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią przed i po podaniu kwasu foliowego.



VII. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Choroby układu sercowo – naczyniowego są najczęstszą przyczyną zachorowań i zgonów w Polsce. Ich głównymi czynnikami ryzyka są: nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemia, dyslipoproteinemia, insulinooporność, hiperinsulinemia, cukrzyca i palenie tytoniu, które z uwagi na rozpowszechnienie, powikłania oraz koszty leczenia stanowią jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych w naszym kraju. Wieloletnie doświadczenia udowodniły, że nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię można skutecznie leczyć. Przynosi to wymierne korzyści i poprawę sytuacji epidemiologicznej w postaci zmniejszenia liczby zawałów serca i udarów mózgu. Do właściwego planowania walki z nadciśnieniem tętniczym i z innymi czynnikami chorób sercowo – naczyniowych w skali populacyjnej jest potrzebna nie tylko znajomość podstawowych parametrów, takich jak: rozpowszechnienie, wykrywalność i skuteczność leczenia, ale także konieczna jest wiedza w zakresie udziału i współdziałania czynników ryzyka w etiopatogenezie chorób sercowo – naczyniowych.

W badaniach własnych, grupa chorych oprócz nadciśnienia tętniczego charakteryzowała się występowaniem także innych czynników ryzyka chorób sercowo – naczyniowych, takich jak: hiperlipidemia i dyslipidemia, nadwaga (30,0%) lub otyłość pierwszego stopnia (50,0%). Ponadto, u 44,0% chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdzono podwyższony poziom stężenia glikemii na czczo w zakresie wartości 5,6-6,9 mmol/l, a u 60% pacjentów wykazano podwyższone stężenie homocysteiny (> 12,00 μ mol/l).

Jak wynika z przedstawionych we wstępie danych, hiperhomocysteinemia wykazuje patogenne oddziaływanie na naczynia krwionośne. Obniża stężenie czynników rozkurczających naczynia krwionośne, co w konsekwencji sprzyja powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem inicjującym proces zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Uszkadza śródbłonek naczyniowy i modyfikuje lipoproteiny, zwłaszcza cząstki LDL – cholesterolu. Znane jest zjawisko dyslipidemii i dyslipoproteinemii u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Jednak do tej pory nie dokonano pełnej analizy zależności między stężeniem homocysteiny a parametrami gospodarki lipidowej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Dlatego też podjęto próbę oceny stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze i określenia zależności tych parametrów od stężenia homocysteiny.

Wyniki uzyskane z badań własnych wykazały, że w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze dochodzi do:

1. wzrostu stężenia homocysteiny;
2. zaburzeń gospodarki lipidowej i lipoproteinowej charakteryzujących się wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, triglicerydów i apo B z jednoczesnym spadkiem poziomu HDL-cholesterolu i apoA1;
3. spadku stężenia homocysteiny, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, triglicerydów i apo B z jednoczesnym wzrostem frakcji HDL-C i apo A1 u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

1. Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

W końcu lat sześćdziesiątych znakomity patolog amerykański Mc-Cully po raz pierwszy zaproponował, że miażdżycę występującą u osób z niskim poziomem cholesterolu może być indukowana przez homocysteinę. Ta hipoteza była niezauważana i odrzucana przez środowisko naukowe przez prawie dwadzieścia lat, aby obecnie zyskać potwierdzenie zarówno w badaniach podstawowych, jak i klinicznych. Problem hiperhomocysteinemii stał się na tyle ważny z punktu widzenia etiologii chorób układu krążenia, że ten aminokwas został uznany za „cholesterol XXI wieku”.

Już w 1995 roku w metaanalizie obejmującej 27 badań klinicznych stwierdzono, że wzrost stężenia homocysteiny był dodatnio skorelowany ze wzrostem ryzyka chorób sercowo – naczyniowych. Ryzyko to zwiększało się o 60-80% wraz ze wzrostem stężenia homocysteiny o 5 $\mu\text{mol/l}$. Z innych badań klinicznych wynika, że wzrost poziomu homocysteiny już o 1 $\mu\text{mol/l}$ powoduje wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 3-4% oraz udaru mózgu o 6% [40]. Ponadto okazuje się, że ryzyko zawału serca u młodych kobiet ze stężeniami homocysteiny powyżej 15,6 $\mu\text{mol/l}$ jest dwukrotnie wyższe w porównaniu z osobami ze stężeniem homocysteiny 10 $\mu\text{mol/l}$ [35].

Wzrost stężenia homocysteiny o 5 $\mu\text{mol/l}$ powyżej wartości referencyjnej stanowi takie samo ryzyko wystąpienia chorób sercowo - naczyniowych, jak wzrost cholesterolu o 20 mg/dl po przekroczeniu jego wartości 200 mg/dl [31,35].

W badaniach klinicznych Homocysteine Studies Collaboration, które obejmowały 17 tysięcy zdrowych osób, oceniono częstość występowania w przeszłości takich incydentów jak choroby sercowo – naczyniowe i udar mózgu. Wyniki tych badań wykazały, że wzrost stężenia

homocysteiny o 3 $\mu\text{mol/l}$ w analizie prospektywnej wiązała się z 20% wzrostem choroby wieńcowej i z 30% ryzykiem wystąpienia udaru mózgu [86].

Natomiast Wald, Law i Morris, analizując dane z 20 prospektywnych badań klinicznych u 3820 pacjentów stwierdzili, że wzrost homocysteiny o 5 $\mu\text{mol/l}$ jest związany z 32% wzrostem ryzyka wystąpienia niedokrwiennej choroby serca i około 60% wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu [253]. W innym badaniu obejmującym różne czynniki ryzyka chorób sercowo – naczyniowych (MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial) nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny a ryzykiem wystąpienia tych schorzeń [67].

Jednak wyższe stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na chorobę wieńcową w porównaniu z populacją osób zdrowych wykazała liczna grupa badaczy na całym świecie, między innymi Graham i wsp., Sadeghian i wsp. [87,88,220], a w Polsce Naruszewicz i wsp., oraz Dzielińska i wsp. [60,180]. Związek hiperhomocysteinemii z nadciśnieniem tętniczym nie jest w pełni wyjaśniony, ale z dotychczasowych badań klinicznych wynika, że chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze mają podwyższone stężenie homocysteiny, i że wysokie skurczowe ciśnienie tętnicze może być związane ze wzrostem stężenia tego aminokwasu we krwi. Zależność tę potwierdzili Sutto Tyrrell i wsp. [233]. Podobne wyniki badań uzyskali Kądziela i wsp. [127] i Asfar i Safar [6]. Znamienną korelację pomiędzy wartością ciśnienia rozkurczowego a stężeniem homocysteiny otrzymano, gdy analizowano wyniki z obejmującego 16 tysięcy zdrowych osób projektu badawczego Hordaland Homocysteine Study [190].

Wyniki badań własnych wykazały, że średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ($\bar{x}=12,94 \mu\text{mol/l}$), było istotnie wyższe w porównaniu z wartościami tego aminokwasu u pacjentów w grupie kontrolnej ($\bar{x}=8,76\mu\text{mol/l}$). Większa też była częstość występowania hiperhomocysteinemii u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, aniżeli w grupie referencyjnej. Hiperhomocysteinemia występowała u trzydziestu z pięćdziesięciu chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej stężenia homocysteiny wyższe od wartości odcinającej ($> 12,00 \mu\text{mol/l}$) wykazano tylko u pięciu z czterdziestu pięciu badanych pacjentów.

Stężenie homocysteiny w surowicy krwi u ludzi zależy od wielu fizjologicznych czynników. Jak wynika z danych przedstawionych we wstępie niniejszej pracy, hiperhomocysteinemia związana jest z wiekiem i z płcią [153,207,211,250,277].

Wyniki badań własnych wykazały, że wiek pacjentów w grupie kontrolnej jak i badanej nie wywierał istotnego wpływu na stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Nie wykazano też istotnej korelacji między stężeniem homocysteiny a wiekiem chorych. Natomiast istotnie

wyższe średnie stężenie homocysteiny i większą częstość występowania hiperhomocysteinemii wykazano u mężczyzn aniżeli u kobiet chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Zależności takiej nie uzyskano, kiedy porównywano stężenie homocysteiny w surowicy krwi kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej.

Według niektórych badaczy istnieje związek między stężeniem homocysteiny a płcią. Wykazali oni, że poziom tego aminokwasu był średnio o 10% wyższy u mężczyzn niż u kobiet [207]. Wyższe stężenie homocysteiny u mężczyzn aniżeli u kobiet wykazały także wyniki badań WOBASZ [250]. Wyniki tych badań dowiodły, że odsetek mężczyzn, u których stężenie homocysteiny przekroczyło wartość odcinającą 12,00 $\mu\text{mol/l}$ był o 10% większy niż u kobiet. Podobne wyniki uzyskano w badaniu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [5].

Analizując wyniki badań własnych oraz wyniki prezentowane z dostępnego piśmiennictwa, należy zadać pytanie: jaka jest przyczyna wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?

Jak już wcześniej wspomniano, związek hiperhomocysteinemii z nadciśnieniem tętniczym nie został do końca wyjaśniony. Ostatecznie nie wiadomo, czy podwyższony poziom tego aminokwasu jest przyczyną czy skutkiem tej choroby. Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi badanych chorych może być związany nie tylko z płcią, ale także ze spożyciem białka zwierzęcego o wysokim stężeniu metioniny, wpływem leków i występowaniem niektórych schorzeń [18,128,156,159].

W trakcie kwalifikacji chorych do badań własnych zostali wykluczeni pacjenci ze schorzeniami indukującymi hiperhomocysteinemię. U wszystkich chorych oznaczone stężenia cystatyny C mieściły się w zakresie wartości referencyjnych (0,54 - 1,21 mg/l). Można więc przypuszczać, że u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze nie dochodziło do upośledzenia funkcji nerek, a tym samym nie występowały zaburzenia wydalania homocysteiny z organizmu.

Hiperhomocysteinemia u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze może też być następstwem częściowej inhibicji aktywności enzymów, głównie: reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) lub/i β -syntazy cystationowej lub/i syntazy metioninowej, uczestniczących w przemianach biochemicznych homocysteiny, których kofaktorami są: kwas foliowy, witamina B₆ i witamina B₁₂ [12]. Spośród wymienionych witamin, niedobór kwasu foliowego jest najczęstszą przyczyną hiperhomocysteinemii [128,207]. Dotychczas pojawiło się wiele prac, w których wykazano, że stężenie homocysteiny w surowicy krwi było ujemnie skorelowane ze stężeniem kwasu foliowego [207].

W badaniach własnych nie wykazano korelacji między stężeniem homocysteiny i kwasu foliowego. Wprawdzie średnie stężenie kwasu foliowego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było niższe w porównaniu z grupą kontrolną, ale różnice te nie wykazywały cech statystycznie znamiennej. Porównywalny był także w grupie badanej i kontrolnej odsetek stężeń kwasu foliowego w zakresie wartości suboptymalnych i wartości referencyjnych. Należy też zwrócić uwagę na fakt, że u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, jak i u pacjentów w grupie kontrolnej, nie wykazano stężeń kwasu foliowego powyżej wartości referencyjnej. Natomiast u ośmiu osób spośród pięćdziesięciu chorych wykazano jawny niedobór kwasu foliowego.

Różnic statystycznie znamiennej nie wykazano także, kiedy porównywano stężenia kwasu foliowego chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią. Wyniki te sugerują, że poziom kwasu foliowego nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za hiperhomocysteinemię u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Podobne sugestie przedstawiają Berent, Wocial, Kuczyńska i Raczkowska [20]. Istnieją dowody naukowe, które skłaniają do przekonania, że wzrost ciśnienia tętniczego powoduje wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi [6,127,163,190,233]. Potwierdzeniem tych spostrzeżeń są wyniki badań własnych, które wykazały, że ze wzrostem stopnia nadciśnienia tętniczego rosło średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Zwiększał się także odsetek chorych, u których pojawiła się hiperhomocysteinemia. Mimo, że różnice te nie wykazywały cech znamienności statystycznej, to można przypuszczać, że nadciśnienie tętnicze w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka, które wywołują to schorzenie, takimi jak: nadwaga czy otyłość lub podwyższona glikemia, mogą podwyższać stężenie homocysteiny u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Potwierdzeniem tych przypuszczeń są wyniki badań własnych, które wykazały, że wraz ze wzrostem wagi ciała chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze rosło stężenie homocysteiny.

U chorych z prawidłowym BMI stężenie homocysteiny wynosiło 12,23 $\mu\text{mol/l}$, z nadwagą 12,95 $\mu\text{mol/l}$ a u osób z otyłością 1 stopnia 13,20 $\mu\text{mol/l}$. W grupie chorych z otyłością 1 stopnia odsetek pacjentów z hiperhomocysteinemią był ponad 2-krotnie większy aniżeli w grupie chorych z prawidłowym BMI. Można więc przypuszczać, że u chorych z nadwagą i otyłością 1 stopnia dochodzi do zwiększonej kumulacji homocysteiny w komórkach, a w dalszej kolejności zwiększa się jej poziom w surowicy krwi.

W badaniach własnych wykazano, że wielkość glikemii może mieć także wpływ na stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Wyższe

stężenia homocysteiny uzyskano w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z glikemią w zakresie 5,6 - 6,9 mmol/l aniżeli u pacjentów z glikemią w zakresie wartości referencyjnych. U chorych z podwyższoną glikemią większy był też odsetek osób z hiperhomocysteinemią.

Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wywołany jest także uwalnianiem tego aminokwasu z uszkodzonych komórek śródbłoka naczyń krwionośnych [58]. Jak wiadomo, związany z nadciśnieniem „shear stress” (napięcie ścinające) jest istotnym czynnikiem powodującym uszkodzenie ścian naczyń. Ponadto, u chorych na nadciśnienie tętnicze występują też inne czynniki aterogenne, które powodują uszkodzenie i zaburzenia metaboliczne komórek śródbłoka. Procesy te mogą prowadzić do zwiększonego transportu homocysteiny z komórek śródbłoka do płynu pozakomórkowego [248].

Wywołana różnymi czynnikami hiperhomocysteinemia zmieniając czynność śródbłoka naczyniowego i mięśniówki gładkiej naczyń, może wpływać na rozwój i utrwalenie nadciśnienia tętniczego. Opisano kilka możliwych mechanizmów patogenicznego oddziaływania podwyższonych stężeń homocysteiny, które przedstawiono w rozdziale „Metaboliczne i kliniczne konsekwencje hiperhomocysteinemii” niniejszej pracy.

Należy jednak zdać sobie sprawę, że hiperhomocysteinemia u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze rzadko występuje w izolacji od innych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Ocenia się, że sama hiperhomocysteinemia, bez innych czynników ryzyka, może być odpowiedzialna za rozwój około 10% przypadków chorób sercowo – naczyniowych. Pozostałe 90% przypadków związane jest głównie z obecnością klasycznych, dobrze udokumentowanych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Do czynników tych należą zaburzenia gospodarki lipidowej i lipoproteinowej.

2. Zaburzenia gospodarki lipidowej i lipoproteinowej charakteryzujące się wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), triglicerydów (TG) i apoproteiny B (apo B) z jednoczesnym spadkiem poziomu HDL-cholesterolu (HDL-C) apoproteiny A1 (apo A1).

Zaburzenia gospodarki lipidowej związane z podwyższonym stężeniem cholesterolu w surowicy i w lipoproteinach o małej gęstości (LDL), a także zwiększonym stężeniem triglicerydów oraz niskim stężeniem cholesterolu w lipoproteinach o dużej gęstości (HDL) są uznanym, niezależnym i najbardziej udokumentowanym czynnikiem ryzyka miażdżycy [83]. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca, jednej z głównych chorób, powstających na tle miażdżycy, wzrasta wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu w surowicy i wartości ciśnienia tętniczego. Wykazano, że przy niskim stężeniu cholesterolu w surowicy, tzn. < 200 mg/dl, obecność nadciśnienia tętniczego i palenie tytoniu wiąże się prawie z 2-krotnym wzrostem ryzyka śmierci z powodu niedokrwiennej choroby serca. Natomiast przy stężeniu cholesterolu > 250 mg/dl, obecność nadciśnienia tętniczego i palenie tytoniu wiąże się z prawie 10-krotnym wzrostem ryzyka śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród mężczyzn w ciągu 20 lat. [266]

Dotychczasowe badania kliniczne i laboratoryjne potwierdziły częstszą obecność zaburzeń lipidowych u osób z nadciśnieniem tętniczym aniżeli u ludzi zdrowych [27,83,216,238]. Zaburzenia te charakteryzowały się hiperhomocysteinemią, hipertriglicydemią, wzrostem cholesterolu frakcji LDL z jednoczesnym spadkiem stężenia HDL-cholesterolu. Badania eksperymentalne przeprowadzone na szczurach wykazały, że zmiany stężeń parametrów gospodarki lipidowej i lipoproteinowej powodowane są hiperhomocysteinemią. Pozajelitowe podanie homocysteiny zwierzętom wywołało wzrost stężenia frakcji LDL-cholesterolu i triglicerydów [113,219].

Zależność pomiędzy gospodarką lipidową i lipoproteinową a stężeniem homocysteiny u pacjentów z miażdżycą badali Olszewski i wsp. [193]. Autorzy ci wykazali, że u osób z podwyższonymi stężeniami homocysteiny występowały wyższe stężenia LDL-C aniżeli u pacjentów ze stężeniem tego aminokwasu w granicach wartości referencyjnych. Z kolei Knekt i wsp. dowiedli, że stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest wprost proporcjonalne do częstości występowania nadciśnienia tętniczego i poziomu triglicerydów [140].

W badaniach własnych stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem homocysteiny a poziomem cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Wśród pięćdziesięciu chorych tylko u sześciu pacjentów wykazano stężenia cholesterolu

w zakresie wartości pożądaných, u dwudziestu dziewięciu osób w zakresie wartości umiarkowanie wysokich i aż u piętnastu chorych otrzymano wartości wysokie (> 6,5 mmol/l). Wyższa hipercholesterolemia (z wysokimi wartościami cholesterolu) i większy odsetek chorych z wysokimi wartościami cholesterolu występowały u pacjentów z hiperhomocysteinemią aniżeli z normohomocysteinemią. Spośród 30 chorych z hiperhomocysteinemią aż u 40% pacjentów występowały wysokie stężenia cholesterolu, a tylko u jednej osoby poziom tego parametru był w zakresie wartości pożądaných.

Hipercholesterolemia, bez względu na jej przyczyny, jest najlepiej poznanym i najważniejszym biochemicznym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Charakterystyczną cechą ogniska miażdżycowego jest obecność w nim cholesterolu, którego głównym źródłem są przenikające do ściany tętnic lipoproteiny o niskiej gęstości, zwłaszcza LDL-cholesterol. Obserwacje komórek narażonych na działanie wysokiego ciśnienia tętniczego wskazują, że dochodzi wówczas do zmian kształtu komórek, zwiększenia przestrzeni międzykomórkowej, co prowadzi do wzrostu przepuszczalności śródbłonna oraz uszkodzenia jego ciągłości. Sprzyja to zwiększonej infiltracji lipoprotein o małej gęstości oraz elementów morfotycznych krwi do ściany naczyń. Proces filtracji zachodzi przy każdym stężeniu lipoprotein, lecz jest szczególnie wzmożony w przypadku wysokich stężeń LDL-C i uszkodzonego śródbłonna naczyń. Znanych jest wiele czynników uszkadzających śródbłonek. Należą do nich między innymi siły hemodynamiczne związane z nadciśnieniem tętniczym, wysokie stężenie lipoprotein w osoczu i podwyższone stężenie homocysteiny.

Dotychczasowe badania wskazują, że nie tylko podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi, lecz także zaburzony stosunek stężeń między głównymi frakcjami lipoprotein: LDL-C i HDL-C odgrywa istotną rolę w rozwoju zmian miażdżycowych [83,189,219]. Większość zawartości cholesterolu w surowicy krwi (średnio 70%) związana jest z frakcją lipoprotein LDL. Stężenie cholesterolu frakcji LDL jest wyraźniej związane z częstością występowania choroby wieńcowej w populacji niż poziom cholesterolu całkowitego [189].

W badaniach własnych stwierdzono istotne różnice pomiędzy stężeniem cholesterolu frakcji LDL w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a poziomem tej lipoproteiny u pacjentów grupy kontrolnej. Średnie stężenie LDL-C w surowicy chorych było o 44,5% wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Spośród pięćdziesięciu chorych tylko u 12,0% pacjentów wykazano pożądanę stężenia LDL-C, natomiast wartości wysokie otrzymano aż u 36,0% chorych. Większy odsetek pacjentów, u których występowały wysokie stężenia LDL-C otrzymano u chorych z hiperhomocysteinemią aniżeli u osób z normohomo-

cysteinemią. Natomiast nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy stężeniem LDL-C w surowicy kobiet i mężczyzn, ani nie wykazano wzrostu stężenia tej lipoproteiny związanego z wiekiem, masą ciała i glikemią na czczo w zakresie wartości 5,6-6,9 mmol/l. Dalsza analiza wyników badań własnych wykazała, że na stężenia LDL-C w surowicy u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, oprócz podwyższonych stężeń homocysteiny, miał także wpływ stopień nadciśnienia tętniczego. Uzyskano istotnie wyższe stężenia LDL-C u chorych z 3 stopniem nadciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami LDL-C u pacjentów z 2 stopniem nadciśnienia.

Rodzi się pytanie, jaki może być biochemiczny mechanizm wzrostu LDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?

Wydaje się, że wykazana hiperbetalipoproteinemia może być spowodowana zmianami szybkości produkcji cząstek LDL-C, jak i szybkości ich katabolizmu w wyniku pobierania przez tkanki docelowe [75,189]. Wyniki badań sugerują, że synergistyczne działanie hiperhomocysteinemii, nadciśnienia tętniczego, stresu oksydacyjnego, wywołuje modyfikacje cząstek LDL-C. Modyfikowane cząstki LDL-C są w większym stopniu wychwytywane przez „scavenger” receptory na makrofagach aniżeli przez receptory komórek docelowych. Za potwierdzeniem tego mechanizmu przemawiają badania Naruszewicza i wsp. Autorzy ci dowiedli, że tiolakton homocysteiny wykazuje zdolność modyfikacji cząstek LDL-C poprzez wiązanie się tej lipoproteiny z wolnymi grupami lizynowymi apoproteiny B. Zjawisko to powoduje zwiększoną agregację LDL i ich nasilone przyswajanie przez makrofagi, doprowadzając do tworzenia komórek piankowatych [181]. Wykazano także inne powiązania pomiędzy zwiększonym poziomem homocysteiny a wzrostem aterogenności LDL-C. Otóż komórki ściany naczyniowej pobrane od pacjentów z hiperhomocysteinemią posiadają zwiększoną zdolność utleniania LDL. Prawdopodobnie wynika to z faktu cytotoksycznego oddziaływania homocysteiny na pozakomórkową dysmutazę ponadtlenkową, której aktywność maleje wprost proporcjonalnie do wzrostu stężenia tego aminokwasu w krążeniu. W surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze prawdopodobnie może dochodzić także do zaburzeń struktury LDL-C. W praktyce laboratoryjnej najprostszym sposobem pozwalającym ocenić strukturę LDL jest oznaczanie stężenia apo B. Apoproteina B jest głównym składnikiem białkowym LDL. Każda cząsteczka LDL zawiera jedną molekułę apo B. Stężenie apo B w surowicy jest więc miarą liczby obecnych w krążeniu LDL. Jak wynika z doświadczeń klinicznych i laboratoryjnych istotniejsza jest liczba cząstek LDL-C znajdująca się w krążeniu niż stężenie w nich cholesterolu [188]. Wynika to z faktu, że zawartość cholesterolu w LDL nie jest wielkością stałą.

Dlatego znaczenia nabiera pomiar stężenia apo B w przypadku dominacji u osób chorych małych, gęstych, ubogich w cholesterol cząstek LDL. Małe, gęste LDL pozbawione nadmiaru triglicerydów łatwiej niż duże cząstki przenikają przez ściany tętnic. Ponadto mają one większą podatność na oksydację, co zwiększa ich zdolność do uszkodzania śródbłonna i wywoływania reakcji zapalnej [188]. Poprzednie nasze prace wykazały, że u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze rozwija się stan zapalny, głównie u pacjentów z hiperhomocysteinemią [14,15]. Małe, gęste cząstki LDL występują u chorych na cukrzycę z zespołem metabolicznym i hipertriglicydemią. U chorych tych stężenie LDL jest nieznacznie podwyższone, zwiększony jest natomiast poziom apo B.

Analiza wyników badań własnych wykazała, że stężenie apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze jest istotnie wyższe aniżeli u pacjentów w grupie kontrolnej. Wyższe poziomy apo B i większy odsetek wartości wysokich tego białka uzyskano u chorych z hiperhomocysteinemią aniżeli u pacjentów z normohomocysteinemią. Wyniki badań własnych sugerują, że w surowicy części chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza u osób z hiperhomocysteinemią dochodzi do kumulacji małych, gęstych cząstek LDL, które zwiększają ryzyko miażdżycy u tych chorych.

Hiperhomocysteinemia może też wywoływać zaburzenia funkcji receptorów (regulowanych) znajdujących się na komórkach docelowych. Zaburzenia te mogą prowadzić do wzrostu stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Homocysteinemia w stężeniu wyższym od wartości referencyjnych może też oddziaływać na układy enzymatyczne uczestniczące w biosyntezie LDL-cholesterolu [75]. Kluczowymi enzymami uczestniczącymi w przemianie VLDL do LDL jest lipaza lipoproteinowa i lipaza wątrobowa. Aktywatorem lipazy lipoproteinowej jest C II, natomiast inhibitorem apoproteina C III. Być może cząsteczki homocysteiny, które są w nadmiarze w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wiążą apo C III. Dominuje wtedy apo C II, która częściowo aktywuje lipazę lipoproteinową. Zwiększa się wówczas hydroliza triglicerydów zawartych w cząstkach VLDL, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu stężenia LDL-C.

Badania epidemiologiczne wykazały, że nadciśnienie tętnicze i dyslipoproteinemia charakteryzujące się podwyższonym stężeniem triglicerydów i obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL często występują razem [219]. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone przez inny zespół badaczy [83]. W badaniach POL-MONIKA BIS również wykazano częstsze występowanie zaburzeń lipidowych wśród osób z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie pacjentów z prawidłowym ciśnieniem [219]. W badaniach na szczurach SHR (Spontaneously

Hypertensive Rat) z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że istnieje związek między nadciśnieniem tętniczym a obecnością chromosomu γ [62]. Wyniki badań SHR wykazały sprzężenie genów regulujących ciśnienie tętnicze i stężenie triglicerydów oraz poziom cholesterolu frakcji HDL [152]. Rezultaty tych badań są ważne w odniesieniu do wyników badań własnych, które wykazały, że stężenia HDL-C w surowicy mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym występowały częściej poza zakresem wartości referencyjnych aniżeli u kobiet. Nie wykazano jednak istotnych różnic między stężeniami tej lipoproteiny u obu płci. Natomiast wykazaliśmy, że u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze stężenie HDL-C było o 63,3% niższe aniżeli w grupie kontrolnej i różnice te cechowały się znamiennością statystyczną. Spośród pięćdziesięciu chorych wartości niskie HDL-C uzyskano u 34,0% kobiet i u 60,0% mężczyzn. Różnice statystycznie znamienne otrzymano także kiedy porównywano stężenia HDL-C w surowicy chorych z hiperhomocysteinemią i normohomocysteinemią. Masa ciała i glikemia nie miały istotnego wpływu na stężenie HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Dalsza analiza wyników badań własnych wykazała znamiennej ujemną korelację między stężeniem HDL-C a stężeniem homocysteiny i ciśnieniem tętniczym rozkurczowym.

Wykazane niskie stężenie HDL-C u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze może być spowodowane zaburzeniami w metabolizmie lipoprotein bogatych w triglicerydy. Obniżenie stopnia lipolizy wiąże się ze zmniejszonym uwalnianiem elementów powierzchniowych (tzw. surface remnants) tych lipoprotein i zmniejszonym stopniem ich przenoszenia do HDL. Wydłużony okres przebywania lipoprotein bogatych w triglicerydy (Lp-TG) w krążeniu nasila wymianę triglicerydów i estrów cholesterolu między Lp-TG a HDL, prowadząc do istotnych zmian w budowie HDL. Cząstki te zawierają mniej estrów cholesterolu i są wyraźnie bogatsze w triglicerydy. Tak zmienione cząstki HDL są szybciej wychwytywane przez wątrobę i usuwane z krążenia [187]. Najczęściej spotykane w praktyce klinicznej niedobory HDL towarzyszą różnym formom hipertriglicydemii. Zaburzenia metabolizmu lipoprotein bogatych w triglicerydy występują w rodzinnej hiperlipidemii i rodzinnej dyslipidemii. Być może zaburzenia metabolizmu lipoprotein obniżają stężenie HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Potwierdzeniem tych przypuszczeń są wyniki badań własnych, które wykazały znamienne wyższe stężenia triglicerydów w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze aniżeli w grupie kontrolnej. Mniejszy odsetek chorych wykazywał wartości pożądane TG, a większy w zakresie wartości granicznych i wysokich w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast nie wykazano różnic

statystycznie znamiennej kiedy porównywano stężenie TG w surowicy chorych z hiperhomocysteinemią i normohomocysteinemią.

Dalsze wyniki badań własnych wykazały, że stężenia TG w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze zależą od wieku, płci i wagi ciała. Wyższe poziomy TG uzyskano u pacjentów po pięćdziesiątym roku życia aniżeli u osób młodych. Wyższe wartości TG w surowicy chorych obserwowano także u mężczyzn aniżeli u kobiet. Wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego i wagi ciała rosła zawartość triglicerydów. Wykazano znamienne dodatnią korelację stężenia TG i BMI.

Stężenie HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze zależne jest od wielu czynników, ale niewątpliwie dominującą rolę odgrywają czynniki wpływające na katabolizm apo A1. Zmiany w katabolizmie apo A1 mogą być wywołane zaburzeniami w metabolizmie lipidów HDL. Podwyższone stężenia triglicerydów oraz wymiany estrów cholesterolu i triglicerydów wywołują wzrost katabolizmu apo A1 poprzez zwiększone wychwytywanie i usuwanie apo A1 przez nerki. Apo A1 jest charakterystycznym elementem wskaźnikowym HDL oraz elementem warunkującym prawidłowy przebieg przemian metabolicznych tej lipoproteiny i jej antyaterogenne działanie. Apo A1 jest aktywatorem acylotransferazy lecytyna: cholesterol (LCAT) i tym samym odgrywa kluczową rolę w procesie estryfikacji cholesterolu [75,188,189]. Stężenie apo A1 podobnie jak HDL-C jest odwrotnie skorelowane z częstością niedokrwiennej choroby serca. Dziś trudno jest jednak ocenić rzeczywistą siłę diagnostyczną apo A1 w porównaniu z HDL-C i kliniczną przydatność oceny stężenia apo A1. Zbyt mała liczba badań nie pozwala na dokonanie takiej analizy i wyciągnięcie wniosków dla potrzeb codziennej praktyki klinicznej. Dotychczasowe badania eksperymentalne i obserwacje kliniczne wskazują na istotną bezpośrednią rolę apo A1 w etiologii niedokrwiennej choroby serca [188,189].

Wyniki badań własnych wykazały, że średnie stężenie apo A1 w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było istotnie niższe w porównaniu z wartościami tego białka w grupie kontrolnej. Spośród pięćdziesięciu chorych u dziewięciu pacjentów otrzymano niskie stężenia apo A1, a tylko u trzech osób wartości wysokie. Znamienne niższe wartości apo A1 uzyskano także u chorych z hiperhomocysteinemią niż u chorych z normohomocysteinemią. Wiek chorych, płeć, stopień nadciśnienia tętniczego, BMI oraz glikemia w zakresie wartości 5,6-6,9 mmol/l nie miały wpływu na stężenie apo A1 w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Reasumując, badania własne przeprowadzone w grupie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wskazują, że podwyższone stężenie homocysteiny wywołuje zaburzenia

gospodarki lipidowej i lipoproteinowej u tych chorych. Zaburzenia te charakteryzują się wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, triglicerydów i zawartością apo B z jednoczesnym spadkiem poziomu HDL-cholesterolu i stężenia apo A1.

Na obecnym etapie badań trudno jest jednoznacznie określić w jakim stopniu hiperhomocysteinemia u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wpływa na te zaburzenia. Można jednak przyjąć, że zarówno hiperhomocysteinemia, wysokie ciśnienie krwi oraz hiperlipidemia i dyslipidemia, wykazane w niniejszej pracy, wpływają destrukcyjnie na układ naczyniowy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Obok innych czynników zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy.

3. Spadek stężenia homocysteiny, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, triglicerydów i apo B z jednoczesnym wzrostem poziomu HDL-cholesterolu i apo A1 w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze po podaniu kwasu foliowego.

Jak wynika z danych przedstawionych we wstępie, hiperhomocysteinemia wykazuje plejotropowe oddziaływanie na układ krążenia. Zasadniczym elementem zagrożenia ze strony podwyższonych poziomów homocysteiny jest jej oddziaływanie na komórki śródbłonna. Aminokwas ten hamuje wzrost komórek śródbłonna przez zahamowanie metylacji białka p21ras. W konsekwencji zmniejsza się synteza DNA komórkowego, co ogranicza wzrost i odbudowę uszkodzonej w wyniku nadciśnienia ściany naczynia. W tym samym czasie homocysteina może indukować przerost komórek mięśni gładkich poprzez zwiększenie aktywności genów cyklin A i D1. Zmienia się funkcja wydzielnicza tych komórek, które produkują więcej kolagenu. Dochodzi więc do częściowej przebudowy strukturalnej ściany naczyniowej, czemu towarzyszą takie procesy zaburzające jej czynność rozkurczową. Jest to skutek interakcji homocysteiny z tlenkiem azotu i tworzenia S-nitrozohomocysteiny oraz generowania stresu oksydacyjnego, co skutkuje utlenianiem LDL-C i HDL-C oraz fosfolipidów.

Omawiając nowe aspekty promiażdżycowego działania homocysteiny należy wspomnieć o możliwości modyfikacji białek związanych z kumulacją wewnątrzkomórkową tiolaktanu. Konsekwencją procesu zwanego tiolaktacją może być upośledzenie aktywności paraoksonazy w HDL, jak i powstawanie przeciwciał skierowanych także w stosunku do innych białek modyfikowanych na tej drodze. Kolejną koncepcją o dużej wadze jest udział homocysteiny w hamowaniu wydzielania adenozy. Ponieważ adenozy posiada liczne właściwości cytoprotekcyjne, między innymi poprzez hamowanie produkcji angiotensyny II i

noradrenaliny, jak i zmniejszenie ekspresji tkankowego czynnika wzrostu, to jej niedobór może być istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Mając na uwadze powyższe fakty trudno jest obecnie negować promiażdżycową aktywność homocysteiny, szczególnie w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka. Dlatego poszukuje się terapii zmniejszającej stężenie homocysteiny. Najbardziej efektywna, bezpieczna i najtańsza jest terapia witaminowa. W terapii hiperhomocysteinemii stosuje się kwas foliowy, witaminę B₁₂ i B₆. Suplementacja kwasem foliowym obniża poziom homocysteiny zarówno w łagodnej, jak i pośredniej formie hiperhomocysteinemii. Z badań wielu autorów wynika, że kwas foliowy w dawce 0,5-5,0 mg/dobę obniża poziom homocysteiny w surowicy u około 25% badanych [143]. Jednoczesne podawanie z kwasem foliowym witaminy B₁₂ powodowało dodatkowe, niewielkie obniżenie stężenia tego aminokwasu, a dodanie witaminy B₆ praktycznie nie miało wpływu na efekt końcowy terapii [106].

Organizm człowieka nie wytwarza kwasu foliowego, dlatego jego poziom uzależniony jest od podaży z pokarmem. Ponieważ witamina ta szybko ulega rozpadowi pod wpływem obróbki cieplnej, a jej wchłanianie jest upośledzone w przypadku schorzeń jelita cienkiego, często dochodzi do jej niedoboru [61]. Z tych powodów obserwuje się pewien odsetek ludzi z obniżonym stężeniem kwasu foliowego. W ramach europejskiego programu SENECA (Survey in Europe on Nutrition on Elderly – a Concerted Action) badano poziom tej witaminy wśród osób starszych. U około 70% mężczyzn i 62% kobiet w populacji polskiej występował umiarkowany niedobór kwasu foliowego. Wyniki tych badań wykazały, że w naszym kraju, w porównaniu z innymi krajami europejskimi, występowały najniższe stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi ludzi starszych [139].

W badaniach własnych stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było rzędu 5,59 ng/ml, a u pacjentów w grupie kontrolnej 6,16 ng/ml i różnice te nie wykazywały cech znamienności statystycznej. Spośród pięćdziesięciu chorych u 24,0% pacjentów i u 18,0% osób z grupy kontrolnej wykazano stężenia tej witaminy poniżej dolnej granicy zakresu wartości referencyjnych, przy czym jawny niedobór kwasu foliowego wystąpił u ośmiu chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze i u dwóch pacjentów z grupy kontrolnej. U żadnego chorego i u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej nie wykazano stężenia kwasu foliowego powyżej górnej granicy wartości referencyjnej.

Ostatnio podnoszony jest problem dotyczący roli niedoboru kwasu foliowego jako czynnika ryzyka chorób układu krążenia, ponieważ witamina ta jest kluczowym kofaktorem reakcji

remetylacji homocysteiny do metioniny oraz wywiera wpływ na inne reakcje enzymatyczne w komórkach śródbłonna naczyniowego [54].

Związek obniżonego stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi z hiperhomocysteinemią wykazano w badaniach populacyjnych i klinicznych [201]. U chorych na chorobę wieńcową analiza wykonana za pomocą modelu wieloczynnikowej regresji liniowej wykazała ujemną korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniem kwasu foliowego i witaminy B₁₂ [76].

W badaniach własnych nie wykazano korelacji między stężeniem homocysteiny a stężeniem kwasu foliowego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Nie otrzymano także różnic statystycznie znamiennej, kiedy porównywano stężenie kwasu foliowego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią i normohomocysteinemią.

Wyniki badań interwencyjnych wskazują, że podawanie kwasu foliowego jest najbardziej efektywnym sposobem redukcji stężenia homocysteiny. Jak wykazały prace grupy badawczej Homocysteine Lowering Trialists Collaboration opublikowane w 2005 roku, skutki podawania kwasu foliowego zależą od jego dawki oraz wyjściowych stężeń homocysteiny i kwasu foliowego w surowicy pacjentów poddawanych tej terapii. Największą redukcję stężenia homocysteiny uzyskuje się u chorych z najwyższymi stężeniami homocysteiny przy jednocześnie najniższym stężeniu kwasu foliowego w surowicy krwi. Wymagana dzienna dawka kwasu foliowego niezbędna dla istotnego obniżenia poziomu homocysteiny powinna wynosić co najmniej 0,8 mg [106].

Inni autorzy badań klinicznych stosowali zarówno mniejsze dawki kwasu foliowego – 0,4 mg, jak i znacznie wyższe – 30 mg [170,263].

W badaniach własnych, po 45 dniach podawania kwasu foliowego w dawce 15 mg/dobę, otrzymano znamienne spadki stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Średnie stężenie homocysteiny w grupie chorych obniżyło się u prawie wszystkich pacjentów poddanych suplementacji kwasem foliowym (średnio o 32,3%).

Spośród 30, u 26 chorych z hiperhomocysteinemią, po podaniu kwasu foliowego, stężenie tego aminokwasu w surowicy krwi obniżyło się do wartości referencyjnych. Spadek stężenia homocysteiny u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze można wyjaśnić wpływem tej witaminy na aktywację biochemicznych przemian tego aminokwasu.

Powstająca z egzogennej metioniny homocysteina może być dalej przekształcona do cysteiny lub remetylowana do metioniny. Podanie kwasu foliowego powoduje wzrost dostępności grup metylowych, wpływa korzystnie na sprawność procesu remetylacji homocysteiny, a w rezultacie obniża jej stężenie w surowicy krwi [12,170].

Obniżenie stężenia homocysteiny uzyskali także Graban i wsp., którzy po 3 miesiącach podawania witaminy B₆ i B₁₂ i kwasu foliowego otrzymali u chorych na schorzenia neurologiczne z hiperhomocysteinemią istotne obniżenie poziomu homocysteiny [85]. Korzystne oddziaływanie kwasu foliowego na stan zdrowia leczonych osób wykazali Mierzecki i wsp., którzy po 3 miesiącach podawania niskich dawek kwasu foliowego (0,4mg/dobę) uzyskali nie tylko obniżenie stężenia homocysteiny, ale także istotny spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL i wzrost stężenia apoproteiny A1 [170]. Bukowska i wsp., po podaniu młodym mężczyznom napoju zawierającego 250 µg kwasu foliowego dwa razy dziennie przez 4 tygodnie, wykazali spadek 31,6% średniego stężenia homocysteiny i znamienne spadek cholesterolu frakcji LDL przy wzroście poziomu cholesterolu frakcji HDL, co poprawiło wskaźnik aterogeny (LDL-C/HDL-C) [32].

Po podaniu kwasu foliowego obserwowaliśmy istotny spadek stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, ze średniej wartości 6,02 mmol/l na 5,18 mmol/l. Wzrosła liczba chorych, u których wykazano wartości pożądane cholesterolu a zmniejszyła się liczba osób z wartościami wysokimi tego parametru. Większy spadek cholesterolu obserwowano u chorych z hiperhomocysteinemią, którym podano kwas foliowy, aniżeli u pacjentów z normohomocysteinemią. W grupie chorych z hiperhomocysteinemią, po suplementacji kwasem foliowym, większy był też odsetek pacjentów z wartościami pożądanymi cholesterolu, a mniejszy odsetek wyników umiarkowanie wysokich i wysokich. Suplementacja kwasem foliowym wywołuje znamienne spadek stężenia LDL-C, z wartości 4,35 mmol/l do poziomu 3,24 mmol/l. Zmniejszyła się liczba chorych, u których obserwowano wysokie stężenia LDL-C. Po podaniu kwasu foliowego odsetek chorych z wartościami wysokimi LDL-C wynosił tylko 6,0% z umiarkowanie wysokimi 26% i wartościami pożądanymi aż u 68,0%. Podobny kierunek zmian obserwowano u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią. Dalsza analiza wyników badań własnych wykazała, że równoległe do spadku stężenia cholesterolu LDL obniżyła się też zawartość apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Korzystny wpływ podawania kwasu foliowego obserwowano także, kiedy oznaczano triglicerydy w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Wykazano statystycznie znamienne spadek triglicerydów, który wyrażał się wartością 21%. Zwiększył się odsetek chorych z wartościami pożądanymi TG, a obniżyła się liczba chorych ze stężeniami wysokimi. Podobny kierunek zmian obserwowano u chorych z hiperhomocysteinemią po suplementacji kwasem foliowym.

Po podaniu kwasu foliowego wykazano statystycznie znamiennej wzrost stężenia HDL-cholesterolu w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Zmniejszyła się liczba chorych z niskimi wartościami HDL-C, natomiast zwiększył się odsetek pacjentów z wartościami pożądanymi tej lipoproteiny. Większy wzrost poziomu HDL-C w surowicy obserwowano u chorych z hiperhomocysteinemią aniżeli u pacjentów z normohomocysteinemią. Ponad 30% podwyższyło się stężenie apo A1 u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Różnice stężeń apo A1 u chorych przed i po suplementacji kwasem foliowym wykazywały cechy znamienności statystycznej. Przypuszcza się, że kwas foliowy moduluje przemiany lipidowe i lipoproteinowe poprzez swój wpływ na stężenie homocysteiny. Podanie kwasu foliowego w dawce 15 mg dziennie przez okres 45 dni istotnie obniża poziom homocysteiny. Spadek stężenia homocysteiny sprawia, że w organizmie człowieka dochodzi do normalizacji przemiany lipidowej i lipoproteinowej. Aktualnie nie ulega wątpliwości, że związek między hiperhomocysteinemią u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a zaburzeniami lipidów i lipoprotein jest zależnością złożoną i wiąże się z kilkoma mechanizmami i wielostronną rolą HDL-C [75,187,189,193]. Jedną z głównych dróg działania HDL jest udział tych lipoprotein w zwrotnym transporcie cholesterolu z komórek tkanek obwodowych do wątroby. Do tej pory nie dysponujemy jednak narzędziami, które w jednoznaczny sposób pozwalają powiązać stężenie HDL-C w surowicy ze stopniem usuwania nadmiaru cholesterolu i jego pulą w komórkach ściany naczyniowej. Wyniki badań własnych sugerują, że wzrost stężenia apo A1 po suplementacji kwasem foliowym zwiększa się zwrotny transport nadmiaru cholesterolu z komórek tkanek obwodowych do wątroby. Ponadto wzrost stężenia HDL-C w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze moduluje przemiany lipoprotein bogatych w apo B. Dotyczy to głównie LDL-C. Istnieje odwrotna zależność między stężeniem HDL-C a poziomem LDL-C, zwłaszcza małych, bogatych w apo B, będących elementem aterogennego obrazu lipoprotein. Wzrost stężenia HDL w surowicy chorych należy także wiązać z jego zdolnością do hamowania i przeciwdziałania oksydatywnej modyfikacji LDL, która odgrywa kluczową rolę w powstawaniu ognisk miażdżycowych. Antyoksydacyjne właściwości wykazuje przede wszystkim apo A1, z którą związane są między innymi transferyna, ceruloplazmina, paraoksonaza. Apoproteina A1, której stężenie wzrosło po podaniu kwasu foliowego może skutecznie przeciwdziałać oksydacji cząstek LDL. Bogate w fosfolipidy prekursorzy HDL mogą oddziaływać z modyfikowanymi LDL, zmieniać ich skład fosfolipidowy i w ten sposób obniżać ich zdolność do oddziaływania ze scavenger receptorem makrofagów, a więc obniżać ich stopień akumulacji cholesterolu w tych komórkach. Lipoproteiny o wysokiej gęstości obniżają cytotoksyczne działanie LDL w

stosunku do komórek endotelium. Po podaniu kwasu foliowego wzrost stężenia HDL-C w większym stopniu mogą odbierać toksyczne składniki dla komórek śródbłonna naczyń wydzielone podczas lipolizy lipoprotein bogatych w triglicerydy. W ten sposób w większym stopniu spełniać będą rolę ochronną w stosunku do komórek endothelium, a więc w większym stopniu będą zapobiegać dezintegracji śródbłonna.

VIII. WNIOSKI

1. Hiperhomocysteinemia występuje częściej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze aniżeli u ludzi zdrowych, co sugeruje, że u chorych tych może wzrastać ryzyko powikłań o podłożu miażdżycowym.
2. U większości chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze podwyższone stężenie homocysteiny współistnieje z zaburzeniami gospodarki lipidowej i lipoproteinowej, charakteryzującymi się wzrostem stężenia TC, LDL-C, TG i apo B z jednoczesnym spadkiem poziomu HDL-C i apo A1. Zaburzenia te są bardziej nasilone u chorych z hiperhomocysteinemią a wyższym stężeniom homocysteiny towarzyszą większe zmiany ilościowe lipidów i lipoprotein.
3. Wzrost stężenia apo B u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze sugeruje, że w surowicy tych chorych dochodzi do kumulacji małych cząstek LDL-C, które podwyższają ryzyko miażdżycy. Zjawisko to jest bardziej nasilone u chorych z hiperhomocysteinemią.
4. Obniżone stężenie apo A1 w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wskazuje na zaburzenia strukturalne frakcji HDL-C, co może wiązać się z osłabieniem funkcji biologicznej tej lipoproteiny.
5. Podawanie chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze kwasu foliowego w dawce 15 mg dziennie w ciągu 45 dni powoduje obniżenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi i znamienne spadki stężenia TC, LDL-C, TG i apo B z jednoczesnym wzrostem poziomu HDL-C i apo A1. Poprawa parametrów gospodarki lipidowej a także obniżenie stężenia homocysteiny po suplementacji kwasem foliowym może być rozpatrywane jako próba ograniczenia ryzyka rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji incydentów sercowo – naczyniowych.

IX. STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą układu krążenia o złożonej etiologii i różnorodnych czynnikach warunkujących jego rozwój. Jednocześnie należy do najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób sercowo – naczyniowych. Jak wykazały dotychczasowe badania epidemiologiczne, kliniczne i laboratoryjne nadciśnienie tętnicze zwykle powiązane jest z zaburzeniami metabolicznymi ujawniającymi się pod postacią zaburzeń gospodarki lipidowej i lipoproteinowej. Nadciśnieniu tętniczemu towarzyszy także hiperhomocysteinemia.

Mimo licznych badań nie dokonano dotychczas pełnej oceny zależności między hiperhomocysteinemią a zaburzeniami gospodarki lipidowej i lipoproteinowej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania :

1. Jak kształtują się stężenia homocysteiny w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?
2. Jak zachowuje się stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze I i II stopnia ?
3. Jaka jest zależność między stężeniem homocysteiny a poziomem cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?
4. Czy obniżenie stężenia homocysteiny modyfikuje poziom cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze ?

Poszukiwano także zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny a zawartością kwasu foliowego oraz podjęto próbę określenia zależności pomiędzy stężeniem homocysteiny, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglicerydów, apo A1 i apo B a wiekiem badanych, płcią, wskaźnikiem masy ciała (BMI), poziomem glukozy na czczo oraz stopniem nadciśnienia tętniczego.

Badaniami objęto 50 chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w wieku od 25 do 65 lat. Chorych kwalifikowano do grupy badanej na podstawie przynajmniej półtorarocznej dokumentacji lekarskiej. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników.

Kryteriami wykluczenia kwalifikacji do grupy badanej jak i kontrolnej były: choroby nerek, łuszczyca, choroby nowotworowe, zaburzenia hormonalne, otyłość III stopnia,

schorzenia neurologiczne, zabiegi operacyjne w ostatnich sześciu miesiącach. W obu grupach dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego, BMI, oznaczano morfologię krwi, glukozę, cholesterol całkowity, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, TG, Apo A1, Apo B, kwas foliowy, homocysteinę, hsCRP. Z grupy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wyodrębniono pacjentów z normohomocysteinemią i hiperhomocysteinemią. Jako stężenie graniczne przyjęto poziom homocysteiny 12 $\mu\text{mol/l}$. Stężenia homocysteiny oznaczano metodą immunochemiczną (FPIA), natomiast kwasu foliowego metodą immunoenzymatyczną (MEIA) na analizatorze AxSYM. Białko C-reaktywne oznaczano metodą turbidymetryczną (PETIA) na analizatorze Dimension. Metodą nefelometryczną na analizatorze Nefelometr Analyzer II oznaczano stężenie cystatyny C, apoproteiny A1 oraz apoproteiny B. Metodami enzymatycznymi na analizatorze Dimension, oznaczano stężenie glukozy, cholesterolu, cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu oraz poziom triglicerydów.

Następnie pacjentom w grupie badanej podawano kwas foliowy w dawce 15 mg jeden raz na dobę przez 45 dni. Po upływie tego czasu chorzy zgłaszali się ponownie celem powtórnego oznaczania tych samych parametrów laboratoryjnych, które oznaczano przed podaniem kwasu foliowego.

Wyniki badań wykazały, że średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych dodatnich lub ujemnych korelacji między stężeniem homocysteiny a wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, poziomem glukozy na czczo i zawartością kwasu foliowego.

U chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wykazano istotnie wyższe stężenia TC, TG i LDL-C w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast średnie stężenie HDL-C było niższe aniżeli u osób w grupie kontrolnej i różnice te cechowały się znamiennością statystyczną. Różnice statystycznie znamienne uzyskano także, kiedy oznaczano stężenie apo A1 i apo B. Średnie stężenie apo A1 było niższe w stosunku do średniej wartości tego białka w grupie kontrolnej a w przypadku oznaczania stężenia apo B uzyskano wartości wyższe aniżeli w grupie referencyjnej.

Na stężenie TC, LDL-C, HDL-C, TG, apo A1 i apo B w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze nie wykazywał wpływu wiek chorych, płeć i stężenie glukozy na czczo. Natomiast istotnie wyższe wartości LDL-C i TG spostrzegano u chorych w 3 stopniu nadciśnienia tętniczego i u pacjentów z otyłością 1 stopnia.

Dalsza analiza statystyczna wykazała istotnie dodatnią korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniem cholesterolu całkowitego oraz między poziomem TG a BMI.

Natomiast istotnie ujemną korelację otrzymano między stężeniem HDL-C a stężeniem glukozy na czczo, poziomem homocysteiny i ciśnieniem rozkurczowym.

Podanie chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze kwasu foliowego w dawce 15 mg dziennie przez 45 dni spowodowało istotny spadek stężenia homocysteiny oraz znamieny spadek poziomu TC, LDL-C, TG i apo B z jednoczesnym wzrostem stężenia HDL-C i apo A1.

Wnioski:

1. Hiperhomocysteinemia występuje częściej u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze aniżeli u ludzi zdrowych, co sugeruje, że u chorych tych może wzrastać ryzyko powikłań o podłożu miażdżycowym.
2. U większości chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze podwyższone stężenie homocysteiny współistnieje z zaburzeniami gospodarki lipidowej i lipoproteinowej, charakteryzującymi się wzrostem stężenia TC, LDL-C, TG i apo B z jednoczesnym spadkiem poziomu HDL-C i apo A1. Zaburzenia te są bardziej nasilone u chorych z hiperhomocysteinemią a wyższym stężeniom homocysteiny towarzyszą większe zmiany ilościowe lipidów i lipoprotein.
3. Wzrost stężenia apo B u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze sugeruje, że w surowicy tych chorych dochodzi do kumulacji małych cząstek LDL-C, które podwyższają ryzyko miażdżycy. Zjawisko to jest bardziej nasilone u chorych z hiperhomocysteinemią.
4. Obniżone stężenie apo A1 w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze wskazuje na zaburzenia strukturalne frakcji HDL-C, co może wiązać się z osłabieniem funkcji biologicznej tej lipoproteiny.
5. Podawanie chorym na pierwotne nadciśnienie tętnicze kwasu foliowego w dawce 15 mg dziennie w ciągu 45 dni powoduje obniżenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi i znamieny spadek stężenia TC, LDL-C, TG i apo B z jednoczesnym wzrostem poziomu HDL-C i apo A1. Poprawa parametrów gospodarki lipidowej a także obniżenie stężenia homocysteiny po suplementacji kwasem foliowym może być rozpatrywane jako próba ograniczenia ryzyka rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji incydentów sercowo – naczyniowych.

X. ABSTRACT

Hypertension is a cardiovascular disease of complex etiology of various styles of factors relevant to its development. At the same time the most prevalent risk factors for cardiovascular disease. As previous epidemiological, clinical and laboratory studies have shown that hypertension usually is associated with metabolic abnormalities in the guise of revealing lipid and lipoprotein disorders. Hyperhomocysteine also accompanied by high blood pressure.

Despite numerous studies were not yet fully assess the dependence between hyperhomocysteine and impaired lipid and lipoprotein.

The aim of this study was to answer the following questions:

1. What is the homocysteine level in the serum of patients with primary hypertension?
2. Behaves as total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, Apo A1 and Apo B in the blood serum of patients with primary hypertension first and second degree?
3. What is relationship between serum homocysteine and total cholesterol, LDL-and HDL-cholesterol, triglycerides, Apo A1 and Apo B in serum of patients with primary hypertension?
4. Does lowering homocysteine modifies level of total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, Apo A1 and Apo B in serum of patients with primary hypertension?

Also sought the relationship between homocysteine and folic acid levels and attempt to determine the level depending homocysteine, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, Apo A1 and Apo B from age, gender, body mass index (BMI), fasting glucose and hypertension degree.

The study included 50 patients with primary hypertension aged 25 to 65 years. Patients were qualified to the study group on the basis of the least 18-months of medical records. The control group comprised 45 healthy volunteers.

Exclusion criteria of eligibility for both study and control groups were: kidney disease, psoriasis, cancer disease, hormonal disorders, obesity grade III, neurological conditions, surgical procedures in the last six months. In both groups were measured as followed: blood pressure, BMI, determined morphologies, glucose, total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol, TG (triglycerides), Apo A1 and Apo B, folic acid, homocysteine, hsCRP. The

group of patients with primary hypertension was divided into patients with normal- and hyper-homocysteimic. Limits were adopted as the concentration of homocysteine level 12 nmol/l. Concentration of homocysteine was determined by immunochemical method (FPIA), while enzyme immunoassay of folic acid (MEIA) on the AxSYM analyzer. C-reactive protein was determined by turbidimetry (PETIA) on the Dimension analyzer. Nephelometric method, the nephelometer Analyzer II, was used to determine the concentration of cystatin C, apolipoprotein A1 and as well as apolipoprotein B. Enzymatic methods on Dimension analyzer were used to mark concentration of glucose, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol and to determine the level of triglycerides.

Then, patients in the study group were given folic acid 15 mg once a day for 45 days. After this time, patients be reported back to re-sign the same laboratory parameters, which were determined before administration of folic acid.

The results showed that the mean concentration of homocysteine in the blood serum of patients with primary hypertension was significantly higher than in the control group. There was no significant positive or negative correlation between plasma homocysteine and age, systolic and diastolic blood pressure, fasting glucose level and the folic acid content.

Patients with primary hypertension have shown significant higher total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and LDL-C in comparison with control group. However, the mean concentration of HDL-C was lower than in the control group and these differences were statistically significant. Statistical significant differences were also observed when the concentration of Apo A1 and Apo B was determined. The mean concentration of Apo A1 was lower compared to the average value of this protein in the control group, but concentration of Apo B was higher than the values obtained in the reference group.

There was no influence of patient's age, sex and fasting glucose on concentrations of TC, LDL-C, HDL-C, TG, Apo A1 and Apo B. However, significantly higher values of LDL-C and TG levels in patients perceived grade 3 hypertension and in patients with obesity 1 grade.

Further statistical analysis revealed significant positive correlations between plasma homocysteine and total cholesterol (TC) levels and between levels of TG and BMI. However, a significant negative correlation was obtained between the concentration of HDL-C and fasting glucose, homocysteine level and diastolic blood pressure.

Administration of patients with primary hypertension folic acid 15 mg daily for 45 days caused a significant decrease in homocysteine levels and significant decreases in TC, LDL-C, TG and Apo B with a simultaneous increase in HDL-C and Apo A1.

Conclusions:

1. Hyperhomocysteine occurs more often in patients with primary hypertension than in healthy people, suggesting that in these patients can grow the risk of atherosclerotic complications.
2. For most patients with primary hypertension elevated homocysteine coexists with disorders of lipid and lipoprotein parameters, characterized by increasing concentration of TC, LDL-C, TG and Apo B with simultaneous decrease in HDL-C and Apo A1. These disorders are more pronounced in patients with hyperhomocysteinemia, since higher concentrations of homocysteine larger companion quantitative changes in lipid and lipoprotein.
3. The increased concentration of Apo B in patients with primary hypertension suggests that in serum of these patients there is accumulation of small particles of LDL-C which increase the risk of atherosclerosis. This phenomenon is more pronounced in patients with hyperhomocysteinemia.
4. Decreased levels of Apo A1 in the serum of patients with primary hypertension indicate structural abnormalities of HDL-C, which may be associated with a diminished biological function of this lipoprotein.
5. The administration of patients with primary hypertension folic acid 15 mg daily for 45 days will lower the concentration of homocysteine in the blood serum and significant decline in plasma TC, LDL-C, TG and Apo B with a simultaneous increase in HDL-C and Apo A1. Improvement of lipid parameters as well as lower concentration of homocysteine after supplementation with folic acid can be considered as an attempt to reduce the risk of atherosclerosis and consequently cardiovascular events.

XI. PIŚMIENNICTWO

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology, Guidelines for they management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003,21,1011-1053
2. Abbott Folate. Catalog number: 3C81 – metodyka oznaczenia
3. Abbott Homocysteine. Catalog number: 5F51 – metodyka oznaczenia
4. Adamczak M., Kokot F., Więcek A.: Leptyna – czy uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego? *Postępy Nauk Medycznych* 2002. t. XV,2-3,129-132
5. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M.: NCEO – defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHAHES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003,52,5,12010-12014
6. Asfar S., Safar MA.: Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006, 66, 1, 45-54
7. Askanas Z., Czerwińska S., Liszewska D.: Metoda doboru reprezentatywnej próby do badania rozsiewu ciśnienia krwi w dużych populacjach. *Pol Tyg Lek.* 1965,20, 830-834
8. August P., Oparil S.: Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 6, 1862-1866
9. Aviv A.: Chronology versus biology: telomeres, essential hypertension and vascular aging. *Hypertens.* 2002,40,3,229-232
10. Baciór B., Styczkiewicz K.: Rola peptydu natriuretycznego typu B w diagnostyce I rokowaniu niewydolności serca. *Badanie i diagnoza.* 2002,8(2), 89-94
11. Bald E., Czupryniak L.: Homocysteina przyczyną miażdżycy? *Sprawy Nauki.* 2002,8,81
12. Bald E.: Homocysteina, niegdyś egzotyczny metabolit. „Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologii i terapii”. Pod. red. L.Włodek. *Wyd UJ* 2003,73-97
13. Bang L.E., Buttenschen L., Kristensen K.S., Svendsen T.L.: Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensive. *Blood Press Monit.* 2000,5,5-6
14. Baszczuk A., Kopczyński Z., Pupek-Musialik D., Czeryba M., Kopczyński J., Cymerys M., Thielemann A.: Ocena stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009, 13, 3, 167-174
15. Baszczuk A.: Ocena wybranych wskaźników dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. *Praca doktorska, Poznań* 2009

16. Baughman K.L.: B-Type Natriuretic Peptide A Window to the Heart. 2002, *N Engl J Med.* 347,158-159
17. Beaufrils M.: Is hypertension related to the number of nephrons? *Arch Med Coeur Yaiss.* 2006,99,7-8,691-696
18. Bednarek-Tupikowska G., Tupikowski K.: Homocysteina – niedoceniony czynnik ryzyka miażdżycy. Czy hormony płciowe wpływają na stężenie homocysteiny? *Post Hig Med. Dośw.* 2004,58,381-389
19. Bernardi L., Sleight P., Bandinelli G. i wsp.: Effect of autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. *BMJ* 2001,323,7327,1446-1449
20. Bernet H., Wociał B., Kuczyńska K., Raczkowska M.: Homocysteina i hemostatyczne czynniki ryzyka miażdżycy u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Arterial Hypertension.* 2001,5,4,255-260
21. Block P., Carbutt L.: Stres inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res.* 2002,52,1-23
22. Boersma E., Keil U., De Bocyuer D. i wsp.: Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens.* 2003,21,1831-1840
23. Bogdański P., Pupek-Musialik D., Łuczak M., Cymerys M., Kopczyński J., Bryl., Jabłecka A., Miczke A.: Ocena stężenia homocysteiny i wybranych markerów procesu zapalnego u chorych z klinicznymi cechami hiperinsulinooporności. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna.* 2003,3,3,261-267
24. Bolander-Couaille Ch.: Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. Springer Verlag France. Second edition. 2002,15-204
25. Boushey CJ., Beresford SA., Omenn GS., Motulsky AG.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995,274,13,1049-1057
26. Brand E., Chatelian N., Mulatero P., et al.: Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertens.* 1998,32,198-204
27. Broda G., Rywik S., Polakowska M., Kupść W.: Badania długoterminowe Pol-MONICA Warszawa, rozkład ciśnienia tętniczego w populacji oraz wpływ wybranych czynników na poziom ciśnienia. *Pol Arch Med Wew.* 1990, 84,232 -239
28. Broda G., Zdrojewski T.: Czy w Polsce na progu XXI wieku nadciśnienie tętnicze jest prawidłowo diagnozowane i skutecznie leczone? *Kardiologia Polska* 2002, 56, 230-233

29. Brovkovich V., Dobrucki LW., Brovkovich S., Dobrucki J., Do Nascimento CA., Burewicz A., Maliński T.: Nitric oxide release from normal and dysfunctional endothelium. *J Physiol Pharmacol.* 1999,50,575-586
30. Brzezińska A., Balińska M.: Rola homocysteiny w procesie rozwoju zmian na poziomie kontrolnym. *Post Biol Mol.* 2000,27,1,81-96
31. Brzóska S., Hryszko T., Małyszko J.: Homocysteina – nowy czynnik rozwoju miażdżycy i jej powikłań. *Pol Merk Lek.* 2001,X,55,56-59
32. Bukowska H., Gorący J., Żyźniewska-Banszak E., Chelstowski K., Naruszewicz M.: Ocena wpływu napoju zawierającego sok owocowy, bakterie jogurtowe oraz witaminę C i kwas foliowy na poziom homocysteiny, profil lipidowy i jakość życia oceniana rotterdamką listą symptomów u młodych mężczyzn. *Czynniki Ryzyka.* 2004, 1-2, 52-56
33. Burt VL., Whelton P., Roccella EJ. I wsp.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third national Health and Nutrition Examination Survey 1988-1991. *Hypertens.* 1995,25,3,305-313
34. Campbell B., Badrick T., Flatman R., Kanowski D.: Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. *Ann Clin Biochem.* 2002, 39, 85-88
35. Chiżyński K.: Hiperhomocysteinemia – ważny czynnik choroby niedokrwiennej serca. *Pol Przegl Kardiol.* 2002,4,2,103-108
36. Chiżyński K.: Mechanizm działania nitratów w chorobie niedokrwiennej serca. *Forum Kardiologów.* 2002,8,2,153-156
37. Ciechanowicz A.: Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2002, 2-3,11-116
38. Ciechanowicz A.: Diagnostyka molekularna nadciśnienia tętniczego w XXI wieku. *Postępy Nauk Medycznych.* 2003,1-2,7-16
39. Ciechanowicz A.: Genetyka molekularna w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2001,8,20-25
40. Clark R., Collins R., Lewington S., Donald A.: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002, 288, 2015-2022
41. Corti R., Binggeli C., Sudano J., Spiker L., Henseler E.: Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content, role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation.* 2002,106,2935-2940
42. Cybulska B., Szostak W.B.: Otyłość wisceralna jako czynnik zagrożenia chorobą niedokrwinną serca. *Pol Tyg Lek.* 1995 T.L.Supl.1, 43-46
43. Cybulska I.: Nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003,10,24-25

44. Cymerys M., Pupek-Musialik D.: Nowe zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2009 roku dotyczące diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego. *Fam Med.* 2010,vol.12 nr2,335-339 bibliogr. streszcz. summ.
45. Czekalski S.: Nadciśnienie tętnicze jako choroba metaboliczna. *Terapia* 2000,9,2,95-99
46. Dade Behring N Antisera to Human Apoprotein A1 and Apoprotein B OSAN G15 EO 531 (799) H January 2000
47. Dannenberg AL., Garrison RJ., Kannel WB.: Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1988,78,6,676-679
48. Davda R.K., Stepniakowski K.T., Lu G., Ullian M.E., Goodfriend T.L., Egan B.M.: Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertens.* 1995,26,5,764-770
49. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W.: Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Rozdział 19. Volumed. Urban & Partner 2002, Wrocław 2002
50. Dimension Clinical Chemistry System Automated HDL Cholesterol Flex Reagent Cartridge REF DF 48 – metodyka oznaczania
51. Dimension Clinical Chemistry System Automated LDL Cholesterol Flex Reagent Cartridge REF DF 131 – metodyka oznaczania
52. Dimension Clinical Chemistry System Cholesterol Flex Reagent cartridge REF DF 27 – metodyka oznaczania
53. Dimension Clinical Chemistry System Triglicerydes Flex Reagent Cartridge REF DF 69A – metodyka oznaczania
54. Domagała B.: Rodzinna hiperhomocysteinemia a miażdżycy tętnic. Rozprawa habilitacyjna. *Medycyna Praktyczna* 2002.
55. Doroszewski W., Sulikowska B., Manitus W.: Nerki a autonomiczny układ nerwowy w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002,6,3,195-203
56. Dudman NP., Hicks C., Wang J., Wilcken DE.: Human arterial endothelial cell detachment in vitro: its promotion by homocysteine and cysteine. *Artherosclerosis* 1991,91,77-83
57. Dudman NP., Temple SE., Guo XW., Fu W., Ferry MA.: Homocysteine enhances neutrophil –endothelial interactions in both cultured human cells rats in vitro. *Circ Res.* 1999,84,409-416
58. Dudman NP.: An alternative view of homocysteine. *Lancet* 1999,354, 2071-2074
59. Dustan H.P.: Controlling Hypertension, a research succes story. *Arch Int Med.* 1996, 156,1926-1935

60. Dzielińska Z., Kądziela J., Sitkiewicz D., Kruk M.: Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol Arch Med Wew* 2000, 1, 7, 346-352
61. Ebbing M., Bleie Q., Ueland PM i wsp.: Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine – lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 300, 7, 795-804
62. Ely D., Turner M.: Hypertension in the spontaneously hypertension rate is linked to the γ chromosome. *Hypertens*. 1990, 16, 277-281
63. Engbersen A.M.T.: Thermolabile T.10-methylene-tetrahydrofoliate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet*. 1995,56,142-150
64. Equchi K., Matusi Y., Shibasaki S., Ishikawa J. i wsp.: Changes in self-monitored pulse pressure correlate with improvements in β -type natriuretic peptide and urinary albumin in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007,20,12,1268-1275
65. Esler M.: The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*. 2000,13,995-1005
66. Esler M.O., Lambert G.W., Ferrier C. i wsp.: Central nervous system noradrenergic control of sympathetic outflow In normotensive and hypertensive humans. *Clin Exp Hypertens*. 1995,17,1-2,409-423
67. Evans RW., Shaten BJ., Hempel JO., Cutler JA., Kutler LH.: Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk factor Intervention Trial. *Arterioscler Thomb Vasc Biol*. 1997, 17, 10, 1947-1953
68. Ford ES., Smith SJ., Strongs DF., Steinberg KK., Mueller PW., Thacker SB.: Homocysteine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. In *J Epidemiol*. 2002,31,1,59-70
69. Forse'n T., Eriksson J., Tuomilehto J., Reunanen A., Ssmond C., Barker D.: The fetal and childhood growth of person who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000,133,3,176-182
70. Förstermann U.: Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol*. 2000,190,244-254
71. Gaciong Z., Lewandowski J., Siński M., Abramczyk P.: Jak rozpoznać wtórne postaci nadciśnienia tętniczego ? *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008,2,5,341-348
72. Gaciong Z.: Nadciśnienie tętnicze 2003 – nowe dane, nowe wytyczne postępowania? *Standardy Medyczne* 2003,2,825-832

73. Gaciong Z.: Nowe poglądy na patogenezę nadciśnienia tętniczego. *Art Hypertens.* 2000,4,1,53-58
74. Gašiorowska D., Korzeniowska K., Jabłeczka A.: Homocysteina. *Farmacja Współczesna.* 2008,1,169-175
75. Gawlik K.: Lipoproteiny, apolipoproteiny i miażdżyca. *Badanie i Diagnoza* 2008, 14, 4, 12, 25-31
76. Gensek D., Pracnar H., Hauer R. i wsp.: Homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in patients with coronary heart disease. *Ann Nutr Metab.* 2006, 50, 5, 413-419
77. Ghiadoni L., Donald A.E., Crapley M. i wsp.: Mental stress in humans. *Circulation.* 2000,102,20,2473-2478
78. Giles TD., Berk BC., Black HR.: Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005,7,9, 505-512
79. Glueck CJ., Shaw P., Lang JE., Tracy T., Sieve-Smith L., Wang Y.: Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol.* 1995,75,2,132-136
80. Głuszek J.: Aktualne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego. *Nowiny Lekarskie* 2003, 4, 72-75
81. Głuszek J.: Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku. *Przewodnik Lekarza.* 2006,1,83,54-60
82. Głuszek J.: Nowe wytyczne dotychczasowego postępowania w nadciśnieniu tętniczym. VII Raport Joint National Committee – Uwagi i komentarze. *Medycyna po Dyplomie* 2003,9,55-72
83. Gnacińska M., Zdrojewski T., Wierucki Ł., Kędzierski M. i wsp.: Współwystępowanie zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego w populacji osób w wieku 50 lat. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004, 8, 2 ,97-102
84. Goldman J., Kinger M.: Effects of smoking on the course of essential hypertension a follow up study of a group composed predominately of women. *Med Sci Monit.* 2001,7,1280,1284
85. Graban A., Bednarska-Makaruk M., Janas J.: Hiperhomocysteinemia i witaminoterapia. *Czynniki Ryzyka* 2002, 2-3, 36-37
86. Grabysa R.: Czy hiperhomocysteinemia jest rzeczywiście czynnikiem ryzyka miażdżycy? *Pol Przegl Kardiol.* 2007, 9, 4, 289-293
87. Gracia G., Trejos J., Restrepo B., Landazuri P.: Homocysteine, folate, vitamins B₁₂ in colombian patients with coronary disease. *Arg Bras Cardiol.* 2007, 89, 2, 71-76

88. Graham J.M., Daly L.E., Refsum H.M.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Ass.* 1997,277,1775-1781
89. Grassi G., Cattaneo B.M., Serevalle G., Lanfranchi A., Mancia G.: Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertens.* 1998,31,1,68-72
90. Grassi G., Quarto-Trevano F., Dell'oro R., Mancia G.: Essentials hypertension and the sympathetic nervous system. *Neurol Sci.* 2008,29,Suppl. 1,33-36
91. Greemberg J.A., Dunbar C.C., Schnoll R. I wsp.: Caffeinated beverage intake and the risk of heart disease mortality in the elderly: a prospective analysis. *Am Clin Nutr.* 2007,85,2,392-393
92. Grobbee D.E., van Hemert A.M., Vandenbrouk J.P., Hofman A., Vallenburg H.A.: Importance of body weight in determining rise and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens Sup.* 1988, 6(4), 614-616
93. Grodzicki T., Narkiewicz K.: Nowe wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym. VII raport Joint National Committee i Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003,7,2, 99-103
94. Grossi G.: Adrenergic overdrive as the link among hypertension, obesity and impaired thermogenesis: lights and shadows. *Hypertens.* 2007,49,1,5-6
95. Guzik T.J.: Wolne rodniki tlenowe w mechanizmie dysfunkcji śródbłonkowej *Kardiol Pol.* 2002,57,IV,36-44
96. Halton D.C., Mac-Carron D.A.: Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. *Hypertens.* 1994,4,513-530
97. Halvorsen B., Brude I., Devon CA J.: Effect of homocysteine on copper ion – catalysed, azo compound – initiated, and monoclonal cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res.* 1996,37,7,1591-1600
98. Han KH., Tongirala RK., Green SR., Quehenberger O.: Chemokine receptor CCR-2 expression and monocyte chemoattractant protein-I-mediated chemotaxis in human monocytes. A regulatory role for plasma LDL. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 1998,18,1983-1991
99. Harrap S.B., Davidson H.R., Connor J.M., et al.: The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertens.* 1993,21,455-460
100. Harrison DG.: Cellular and molecular mechanisms of endothelial cells dysfunction. *J Clin Invest.* 1997,100,2153-2157

101. Havlik R.J., Feinleib M.: Epidemiology and genetics of hypertension. *Hypertens.* 1982,4,(59t2):III,121-127
102. He J., Bazzano L.A.: Effects of lifestyle, modification on treatment and prevention of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000,9,3,267-271
103. Henderson SO., Coetzee GA., Ross RK., Yu MC., Henderson BE.: Elevated mortality rates from circulatory disease in African American men and women of Los Angeles County. California a possible genetic susceptibility? *J Med Sci.* 2000,320,1,18-23
104. Hingorani A.D., Jia H., Staves P., et al.: Renin - angiotensin system gene polymorphism influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 1995,13,1602-1609
105. Hoffman K., Bryl W., Strażyńska A., Miczke A., Cymerys M., Kramer L., Pupek-Musialik D.: Ocena stężenia adiponektyn, insuliny, wybranych parametrów metabolicznych, wywiadu rodzinnego i wskaźników antropometrycznych u młodych osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008,12,15,359-366
106. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. Dose-dependent effects for folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2005, 82, 4,806-812
107. Hunt S.C., Cook N.R., Oberman A., et al.: Angiotensinogen genotype, sodium restriction, weight loss and prevention of hypertension. *Trial Hypertension Prevention. Phase II.* *Hypertens.* 1998,32,393-401
108. Hyman D.J., Pavlik U.N.: Uncontrolled hypertension as risk for coronary artery disease patient characteristics and the role of physician intervention. *Medycyna po Dyplomie* 2003,4,125-144
109. Imatoh T., Miyazaki M., Momose Y., Uryu Y., Tanihara S., Une H., Dai H.: Hyperleptinemia is associated with hypertension in Japanese males. *Acta Med Okayama* 2008,62,3,169-174
110. Jakubowski H.: Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J.Biol.Chem.* 1997,272,1935-1942
111. Jakubowski H.: Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences.* 2004,61,470-487
112. Jankowski M.: VII Raport of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII) *Medycyna Praktyczna* 2003,6,23-58

113. Janula A., Marek B., Kajdaniuk D., Sierek K. i wsp.: Homocysteina a cukrzyca. *Wiad Lek.* 2005, 58, 5-6, 319-323
114. Januszewicz A., Januszewicz W., Rowińska O., Prejbisz A.: Nadciśnienie naczyniowo – nerkowe – diagnostyka i leczenie w świetle aktualnych poglądów. *Post Nauk Med.* 2002,15,140-145
115. Januszewicz A., Prejbisz A., Dobrucki T.: Czy istnieje jeszcze nadciśnienie złośliwe? *Art Hypertens* 2003,7,2,115-119
116. Januszewicz A.: Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna.* Kraków 2007
117. Januszewicz W., Kabat M., Prejbisz A., Januszewicz A.: Diagnostyka nadciśnienia tętniczego – stan obecny i perspektywy. *Terapia* 2003,7-8,7-14
118. Januszewicz W., Sznajderman M.: Patogeneza nadciśnienia tętniczego – nowe spojrzenie. *Kardiologia Zapobiegawcza* 2003,122-127
119. Januszewicz W.: Rola nadciśnienia w patogenezie chorób układu krążenia. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000,7,11-13
120. Januszewicz W., Sznajderman M.: Nadciśnienie tętnicze. *Interna* (red. W. Januszewicz, F. Kokot). Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2001, str.196
121. Jędrusik P.: Oporne i trudne nadciśnienie tętnicze. *Przewodnik Lekarza* 2007,8,27-31
122. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelertser Y., et al.: Molecular basis of hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992,70,169-180
123. John S., Schmieder RE.: Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanism and differences. *J Hypertens.* 2000,18,363-374
124. John S.W.M., Krege J.H., Oliver P.M., et al.: Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *J Nature.* 1995,267,679,681
125. Julius S.: Abnormalities of autonomic nervous control in human hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994,8,Suppl.1,11-20
126. Kaczyńska A., Gaciong Z.: Stres psychiczny a nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003,1,45-50
127. Kądziała J., Janas J., Dzielińska Z., Piotrowski W., Rużyłło W.: Niedobór kwasu foliowego a bezpośredni niezależny od homocysteiny związek z ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. *Folic Cardiol.* 2003, 10, 5, 619-624
128. Kaletha K., Chodorowski Z., Sein-Anand J., Gazda M., Nagel-Starczynowska G.: Homocysteina jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy. *Przeg Lek.* 2000,57,591-595

129. Kannel WB.: Hypertensive risk assessment cardiovascular risk factor and hypertension. *J Clin Hypertens.* (Greenwich) 2004,6,7,393-399
130. Kaplan N.: Nadciśnienie tętnicze – aspekty metaboliczne. *Ars Medica.* Gdańsk 1996
131. Kaplan N.M., Weidmann P.: Introduction is hypertension and metabolic disease? *American Heart Journal* 1993,125,1485-1487
132. Kaplan N.M.: *Clinical Hypertension*, 7th ed Williams and Wilkins, Baltimore. 1998
133. Kara T., Narkiewicz K., Komers V.K.: Chemoreflexes physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003,177,3,377-384
134. Kasprzak J.D., Jeżewski T., Drożdż J.: Aktualne wytyczne w diagnostyce i terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego – analiza zaleceń JNC VII oraz ESH/ESC 2003. *Kardiologia* 2004,11,1-2,31-33
135. Kato N., Sugiyama T., Morita H., et al.: Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension. *Hypertens.* 1999,33,933-936
136. Kawecka – Jaszcz K., Grodzicki T.: Aktualne wytyczne European Society of Hypertension i European Society of Cardiology. *Medycyna Praktyczna* 2003,9,19-61
137. Kawecka-Jaszcz K., Prośnik-Urbańska A., Jankowski P.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Art Hypertens.* 2007,11,5,377-383
138. Kinoshita H., Fujimoto S., Fukae H. et al.: Plasma and urine levels of uroguanylin, a new natriuretic peptide in nephrotic syndrome. *Nephron.* 1999,81,160-164
139. Kłaczko G., Anuszevska E.L.: Kwas foliowy i jego znaczenie dla prawidłowego rozwoju organizmu człowieka. *Profilaktyka wad wrodzonych układu nerwowego.* *Przewodnik Lekarza* 2000,4,86-90
140. Knekt P., Reunanen A., Alfthan G. i wsp.: Hiperhomocysteinemia a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med.* 2001, 161, 13, 1589-1594
141. Kniuman M.W., Divitini M.L. et al.: Spouse correlation in cardiovascular risk factors and the effect of marriage duration. *Am J Epidemiol.* 1996,143,48-53
142. Koch H.: Zaburzenia homocysteiny. *Klinika pediatryczna: Metabolizm, Genetyka.* 2003,8,1,11-14
143. Kokot F., Ficek R.: Rola układu reninowo – angiotensynowo – aldosteronowego (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Post Nauk Med* 2002,2-3,117-122
144. Kokot F., Januszewicz A., Więcek A.: Leczenie nadciśnienia tętniczego – to coś więcej niż jego obniżenie – podział wg WHO. *Post Nauk Med* 2003,1-2,36

145. Kolanowski J.: Nadciśnienie tętnicze związane z otyłością od patofizjologii do leczenia. Tyg Lek. 1995.T.L.Supl. 1, 23-25
146. Kolasińska-Malkowska K., Tykarski A.: Zastosowanie preparatów złożonych pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej. Przewodnik Lekarza. 2006,6,82-93
147. Kosicka T., Lara-Perz H., Głuszek J., Perz S.: Aldosteron – niedoceniane ogniwo w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Przewodnik Lekarza 2005,6,74-80
148. Kosiński P., Dobrowolski P.: Nadciśnienie wtórne – przyczyny, diagnostyka, leczenie. Kardiologia na co Dzień. 2008,3,1,25-30
149. Kozłowska - Wojciechowska M., Makarewicz - Wujec M., Janiszewski M., Mamcarz A.: Wpływ spożycia witaminy B₆ i kwasu foliowego na poziom homocysteiny i CRP. Czynniki Ryzyka 2006,2,67-71
150. Kozłowska – Wojciechowska M.: Czynniki żywieniowe w profilaktyce i leczeniu nadciśnienia tętniczego. Medycyna po Dyplomie 2004,2,113-119
151. Kozłowska-Wojciechowska M.: Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin z grupy B w polskiej diecie. Czyn Ryz. 2005,4,, Supl.11,25-26
152. Kren V., Qi N., Krenowa D., Ziolek V., Sla M.: γ chromosome transfer induce changes in blood pressure and blood lipids and SHR. Hypertension 2001, 17, 1147-1152
153. Krupa – Wojciechowska B., Szczęch R., Bieniaszewski L., Furmański J., Kruszewski P., Kawecka – Jaszcz K., Grodzicki T., Zdrojewski T., Jamroży L.: Mierz ciśnienie raz w roku. Próba prewencji nadciśnienia tętniczego w Polsce. Nadciśnienie Tętnicze 1998,2, 56-59
154. Krupa-Wojciechowska B., Zdrajewski T., Pieńkowski R., Rynkiewicz A.: Znajomość własnego ciśnienia tętniczego krwi przez dorosłych Polaków. Wyniki reprezentatywnego sondażu: wrzesień 1997. Nadciśnienie Tętnicze 1997, 3, 94-100
155. Lacolley P., Gautier S., Poirier O., et al.: Nitric oxide synthase gene polymorphisms blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subject. J Hypertens. 1998,16,31-35
156. Laskowska – Klita T.: Homocysteina i hiperhomocysteinemia. Pol Merk Lek. 2001,X,57,135-137
157. Lentz SR.: Mechanizm of homocysteine – induced atherothrombosis. J Thromb Haemost. 2005,3,8,1646-1654
158. Lima N.K., Abbasi F., Lamendola C., Reaven G.M.: Prevalence of insulin resistance and related risk factor for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 2009,22,1,106-111

159. Łubińska M., Kazimierska E., Sworzak K.: Hyperhomocysteinemia as a new factor for different disease. *Adv Clin Exp Med*. 2006,15,5,897-903
160. Lüscher TF.: The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens*. 1994,12,10,105-116
161. Maciak A., Maniecka-Bryła J., Bryła M.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród uczestników Programu Profilaktyki Wczesnego Wykrywania Chorób Układu Krążenia w mieście średniej wielkości. *Prob Hig Epidemiol*. 2009,90,3,325-331
162. Malinowska J., Nowak P., Olas B.: Hiperhomocysteinemia a zaburzenia procesu hemostazy – fakty i mity. *Pol Merk Lek*. 2009,XXVII,161,413-418
163. Maluśkiewicz E., Korzeniowska K., Jabłeczka A.: Ocena stężenia homocysteiny u chorych ze świeżo zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Współczesna Farmacja* 2009, 2, 128-134
164. Mancia G., Sega R., Cesano C. i wsp.: A blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet*. 1997,349,454-457
165. Marchel M., Bobilewicz D., Iwanowska M., Opolski G.: Peptydy natriuretyczne we wczesnym wykrywaniu dysfunkcji skurczowej lewej komory. *Voice* 2008,1,17,3-7
166. Martynowicz H., Skoczyńska A., Siber M., Andrzejak R.: Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2004,8,6,431-438
167. Matras P., Solski J.: Homocysteina, znaczenie w atero- i trombogenezie. *Magazyn Medyczny. Laboratorium*. 2003,109,4,24-29
168. Mc Cully KS., Vezeridis MP.: Histopathological effects of homocysteine tiolactone on epithelial and stromal Tissues. *Exp Mol Pathol*. 1989,51,159-170
169. Mc Cully KS.: Chemical pathology of homocysteine. *J Atherogenesis Ann Clin Lab Sci*. 1993,23,477-493
170. Mierzecki A., Bukowska H., Honczarenko K., Jastrzębska M., Naruszewicz M.: Wpływ małych dawek kwasu foliowego na wybrane biochemiczne czynniki ryzyka miażdżycy – badanie wstępne. *Pol Merk Lek*. 2005,XIX,109,57-62
171. Migneco A., Ojetti V., Covoni M. i wsp.: Increased blood pressure variability in menopause. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008,12,2,89-95
172. Minami J., Ishimutsu T., Matsuoka H.: Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertens*. 1999,33,586-590
173. Monalio J.T., Olson J., Longstreth W.T.: Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain. *Medycyna po Dyplomie* 2004,1,88-99

174. Morys J., Jeżewska M., Rynkiewicz A.: Znaczenie stresu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Część I. Nadciśnienie Tętnicze. 2005,9,1-10
175. Mulatero P., Schiavone D., Fallo F., et al.: CYP11 β 2 gene polymorphisms in idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertens.* 2000,35,694-698
176. Musialik K.: Ocena wybranych adipocytokin i markerów stanu zapalnego u chorych z zespołem metabolicznym. Rozprawa doktorska, Poznań 2010
177. Narkiewicz K., Szczech R., Winnicki M.: Heritability of plasma leptin levels: a twin study. *J Hypertens.* 1999,17,1,27-31
178. Narkiewicz K., Ven de Bome P.J.H., Hausberg M., Cooley R.L., Winniford M.D., Davison D.E., Somers K.E.: Cigarette smoking increases sympathetic outflow in human. *Circulation* 1998,98,528-534
179. Narkiewicz K.: Rola układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. *Postępy Nauk Medycznych.* 2002,7.XV.nr2-3,123-128
180. Naruszewicz M., Zymliński R., Bukowska W. i wsp.: Hyperhomocysteinemia in chronic heart failure: pathophysiological and prognostic importance. *Kardiol Pol.* 2005, 62, 2, S 317
181. Naruszewicz M.: Homocysteina – cholesterol XXI wieku. *Czynniki Ryzyka* 2000,7,61-63
182. Naskalski W.: Białko C-reaktywne jako parametr oceny nasilenia stanu zapalnego. *Badanie i Diagnoza.* 2005, 11, 73-76
183. Nishinaga M., Ozawa T., Shimada K.: Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest.* 1993,92,3,1381-1386
184. Nowakowska E., Chodera A., Botkiewicz-Kozłowska T.: Kwas foliowy – nowe wskazania dla dawno poznanego leku. *Pol Merk Lek.* 2003,XV,89,449-451
185. Nowakowski A.: Patogeneza nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze.* 2002,Z.114,1,21-22
186. Nowakowski P., Wociał B., Berent H., Gurba H.: Homocysteina jako czynnik ryzyka zmian naczyniowych. *Pol Arch Med. Wew.* 1997,97,281-286
187. Nowicka G., Kłosiewicz-Latoszek L.: Niedobory HDL w praktyce klinicznej. *Czynniki Ryzyka* 1995, 2, 8, 30-33
188. Nowicka G.: Biochemiczne markery ryzyka miażdżycy. *Diagnostyka Laboratoryjna* 1998, 34, 4, 549-558
189. Nowicka G.: Lipoproteiny o wysokiej gęstości a miażdżyca. *Czynniki Ryzyka* 1993, 2, 22-25

190. Nygard O., Refsum H., Uerland PM., Vollset SE.: Major lifestyle determination of plasma total homocysteine distributions: The Hordal and Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 1998, 67, 2, 263-270
191. Ohkubo T., Hozawa A., Nagai K.: Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: of Ohasoma study. *J Hypertens.* 2000,18,847-854
192. Oliver W.J., Cohen E.L., Nell J.V.: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 1975,52,146-151
193. Olszewski A.J., McCully K.S.: Homocysteine content of lipoprotein hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991, 88, 61-68
194. Opolski G.: Choroby układu sercowo – naczyniowego i ich czynniki ryzyka – teoria continuum. *Terapia* 2001,9,26-49
195. Owecki M., Miczke A., Kaczmarek M., Hoppe-Gołębiewska J., Pupek-Musialik D., Słomski R., Bryll W., Cymerys M., Nikisch E., Sowiński J.: The Y111H (T415C) polymorphism in exon 3 of the gene encoding adiponectin is uncommon in Polish obese patients. *Horm Metab Res* 2007;39:797-800
196. Owecki M., Miczke A., Pupek-Musialik D., Bryll W., Cymerys M., Nikisch E., Sowiński J.: Circulating serum adiponectin concentrations do not differ between obese and non-obese Caucasians and unrelated to insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 2007;39:25-30
197. Owecki M., Miczke A., Pupek-Musialik D., Bryll W., Cymerys M., Nikisch E., Sowiński J.: Serum adiponectin concentrations and their relationship with plasma lipids in obese diabetic and non-diabetic Caucasians. *Neuroendocrinol Lett* 2007;28(6),901-907
198. Pająk A., Kawalec E.: Rozpowszechnienie i skuteczność postępowania w nadciśnieniu tętniczym, Wyniki badania długofalowego Pol-MONICA Kraków. *Medipress Kardiologia* 1994, 1, 3-6
199. Pędzik A., Paradowski M., Rysz J.: Stres oksydacyjny a zjawiska patologiczne w ustroju. *Diag Lab.* 2008,44,3,363-369
200. Pickering T.G.: New guidelines on diet and blood pressure. *Hypertension.* 2006,47,135-136
201. Piechota W.: Homocysteina – nowy czynnik ryzyka chorób krążenia. Warszawa 1998,1-3
202. Piotrowski W., Polakowska M.: Wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo – naczyniowych w okresie 14 – letniej obserwacji odległej osób uczestniczących w badaniach POL-MONICA. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006,10,1,35-42

203. Plasik W.: Homocysteina – czynnik ryzyka występowania niedokrwiennego udaru mózgu. *Post N Med.* 2001,3-4
204. Podolec P., Karch J., Pająk A., Kopeć A., Broda G., Drygas W., Rynkiewicz A., Zdrojewski A., Cieślińska A.: Przegląd polskich badań epidemiologicznych w kardiologii. *Kardiologia Polska.* 2006,64,1031-1037
205. Polakowska M., Piotrowski W., Włodarczyk P., Broda G., Rywik S.: Program epidemiologiczny oceniający częstość ciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych – badania PENT część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002, 6,3,157-166
206. Poręba R., Derkacz A., Poręba M., Andrzejak R.: Funkcja śródbłonna u osób z chorobami krążenia. Część I: czynniki humoralne i badanie funkcji śródbłonna *Arteria Hypertens.* 2005,Vol.9, 4,292-300
207. Prątnicka M.: Postępy w diagnostyce hiperhomocysteinemii. *Diag Lab.* 2003,39,83-91
208. Puramik R., Cekermaier D.S.: Smoking and endothelial function. *Prog Cardionasc Dis.* 2003,45,6,443-458
209. Reaven G.: Insulin resistance hypertension and coronary hart disease. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2003,5,4,269-274
210. Rechciński T.: Hiperhomocysteinemia – patomechanizmy, diagnostyka, leczenie. *Forum Kardiologów* 2001, 6,2, 67-69
211. Refsum H., Smith AD., Ueland PM i wsp.: Facts and recommendation about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004, 50, 3-32
212. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelos A., et al.: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I – conwerting – enzyme (ACE) gene accouting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990,86,1343-1346
213. Rodgers GM., Conn MT.: Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood.* 1990,75,4,895-910
214. Rutiedge D.R., Sun Y., Ross E.A.: Polymorphisms within the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995,13,953-955
215. Rywik S. i wsp.: Poland and U.S. Collaborative study on Cardiovascular Epidemiology. Hypertension in the Community: Prevalence, Avereness, Threatment and Control of Hypertension in the Pol-MONICA Project and the U.S. Atherosclerosis Risk in Communitien Study. *Ann Epidemiol.*1998, 8, 3-13
216. Rywik S., Broda G.: Nadciśnienie tętnicze – głównym problemem zdrowotnym współczesnych społeczeństw. *Czynniki Ryzyka* 1993, 2, 29-35

217. Rywik S.: Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. Przewodnik Lekarza 2001, 4, 12, 54-57
218. Rywik S.: Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. Terapia. 2000,9(2),13-17
219. Rywik S.: Zaburzenia metaboliczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym – badanie populacyjne. Czynniki Ryzyka 2002, 2-3, 38-43
220. Sadeghian S., Fallahi F., Salarifar M.: Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate levels in premature coronary artery disease. BMC Cardiovascular Disorders 2006, 6, 38-45
221. Schiffrin E.L.: Effects of aldosterone on the vasculature. Hypertens. 2006,47,3,312-318
222. Siemens Clinical Chemistry System. High Sensitivity C-Reactive Protein Flex Reagent Cartridge. Catalog number REF DF 34 – metodyka oznaczania
223. Sieradzki J.: Zespół metaboliczny – pojęcie, patofizjologia, diagnostyka i leczenie. Diabetologia Praktyczna. 2002, 3, 4, 187- 195
224. Skalska A., Klimek E.: Przydatność cystatyny C jako markera funkcji nerek u osób w starszym wieku. Geron, Pol. 2006, 14, 2, 91-97
225. Skalska A.: Wolne rodniki tlenowe a nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze 2001,5,2,147-158
226. Skrzypiec-Spring M., Chleboda E., Spring A., Skrzypiec D., Merwid-Ląd A., Trocka M., Szumny D., Szelaż A.: Nadciśnienie tętnicze – od rozpoznania do leczenia. Cz.I – diagnostyka i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego. Przewodnik Lekarza 2005,4,28-43
227. Slama M., Susic D., Frohlich E.D.: Prewencja nadciśnienia tętniczego. Current Opinion of Cardiology. 2003,5,26-31
228. Slama M., Susic D., Frohlich E.D.: Prewencja nadciśnienia tętniczego. Current opinion in Cardiology. 2002,17,531-536
229. Stein CM., Lang CC., Singh I., He HB., Wood AJ.: Increased vascular adrenergic vasodilatation in black. Additive mechanisms reactivity. Hypertens. 2000,23,6, 945-551
230. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. i wsp.: Trias for the hypertension prevention research Group. Long – term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. Ann Intern Med. 2001,134,1,1-11
231. Stühlinger M., Tsao PS., Her JH., Kimoto M., Balint RF., Cooke JP.: Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation. 2001,104,21,2569-2575
232. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Vase Health Risk Manag. 2007,3,6,783-795

233. Sutton-Tyrrell K., Bostom A., Selhub J., Zeigler Johnson A.: High homocysteine levels are independently related to isolated hypertension in older adults. *Circulation* 1997, 96, 1745-1749
234. Suzuki H., Swee A., Zweifach BW., Schmid – Schönbein GW.: In vitro evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Hydroethidine microfluorography. Hypertens.* 1995,25,1083-1089
235. Szczęch R., Bieniaszewski L., Furmański J., Narkiewicz K., Krupa- Wojciechowska B.: Ocena częstości, świadomości i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku”. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4,1 27-37
236. Szczęch R., Bieniaszewski R., Kosmol A.: Poprawa kontroli ciśnienia tętniczego i poszerzenia wiedzy dotyczącej choroby wśród uczestników programu edukacji Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001,5,197-206
237. Szczęch R., Grodzicki T., Narkiewicz K.: Edukacja chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Promocja Zdrowia Nauki Społeczne i Medycyna* 2001,8,7-25
238. Szczepaniak-Chichel L., Mastej M., Piwowarska W., Józwiak J., Kondracka E., Tykarski A.: Występowanie metabolicznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia w populacji polskiej LIPIDOGRAM 2004. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006,10,5,377-391
239. Szmatłoch E.: Współistnienie metabolicznych i innych czynników zagrożenia miażdżycą w otyłości. *Pol Tyg Lek.* 1995.T.L.Supl. 1, 41-42
240. Sztefko K., Śnieżek-Maciejewska M.: Peptydy natriuretyczne ANP i BNP – punkt widzenia diagnostyki laboratoryjnego. *Magazyn Medyczny.* 2003,4,4-10
241. Tambs K., Moum T., Holmen I., et al.: Genetic and environmental effects on blood pressure in a Norwegian sample. *Gen Epidemiol.* 1992,9,11-26
242. Taubes G.: The political science of salt. *Science.* 1998,281,898-912
243. Thomas D., Collet J.P., Cottin Y. i wsp.: The best of epidemiology and cardiovascular prevention in 2006. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007,100,Spec No1,57-64
244. Tochowicz L., Król W., Pudlik Z.: Górne granice prawidłowych ciśnień tętniczych i częstość nadciśnienia wśród ludności województwa krakowskiego. *Pol Arch Med Wew.* 1956, 26,483-496
245. Tresham JJ., Disting GJ., Coghlan JP., Whitworth JA.: Haemodynamic and hormonal effects of N-nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide biosynthesis in sheep. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991,18,327-330

246. Trznadel-Budźko E., Kaszuba A., Seneczko F., Czyż P.: Tlenek azotu w procesach fizjologicznych i patologicznych. *Przegląd Dermatologiczny*. 1997,84,6,571-576
247. Tsai M.Y.: Moderate hiperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *J Lab Clin*. 2000,135,16-25
248. Turski WA., Bald E.: Molekularny mechanizm biotoksyczności homocysteiny – fakty i hipotezy. *Postępy Biochemiczne* 2005,51,4,395-406
249. Tykarski A., Posadzy-Małaszyńska A., Rywik S.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol.* 2005,63,6,sup.4,614-619
250. Tykarski A., Posadzy-Małaszyńska A., Wyrzykowski B., Kwaśniewska M., Pająk A., Kozakiewicz K., Rywik S., Broda G.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska*. 2005,63,4,51-56
251. Vallance P., Collier J.: Znaczenie biologiczne i kliniczne tlenku azotu. *British Medical Journal*. Wydanie Polskie, Trzeci Międzynarodowy Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą. Kraków 5-9 października 1995, 25-30
252. Vollset SE., Refsum H., Tverdal A. i wsp.: Plasma total homocysteine and cardiovascular and monocardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 2001,74,1,130-136
253. Wald DS., Law M., Morris JK.: Homocysteine and cardiovascular disease evidence on causality from meta-analysis. *BMJ* 2002, 325, 1202-1206
254. Walter D.H., Hink M., Asahar T. i wsp.: The in vivo bioactivity of vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor is independent of N-linked glycosylation. *Lab Invest*. 1996,74,2,546-556
255. Wang JG., Steassen JA.: Benefits of antihypertensive drug treatment in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Neth J Med*. 2001,58,6,248-254
256. Wannamethee S.G., Snaper A.G.: Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle – aged British men *Stroke*. 1996,27,6,1033-1039
257. Wasilewska A., Łysiak-Szydłowska W.: Rola homocysteiny jako źródła dysfunkcji śródbłonna naczyń: niezależny czynnik ryzyka miażdżycy. *Żywność Człowieka i Metabolizm*. 1999,XXVI,3,255-263
258. Weinberger M.H.: Salt sensitivity of blood pressure in human. *Hypertens*. 1996,27,145-1566

259. Whelton S.P., Chin A., Xin X., He J.: Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta – analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002,136,7,493-503
260. White P.C., Slutsker L.: Haplotype analysis of CYP11 β 2. *Endocrine Research.* 1995,21,437-442
261. Wierucki Ł., Zdrojewski T., Mogilnaya I., Zarzeczna-Barań M., Wizner B., Mędraś M., Popowski P., Jędrzejczyk T., Rutkowski M., Grodziski T., Wyrzykowski B.: Polski Projekt 400 Miast – wyniki badań pilotażowych. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2004,8,5,307,317
262. Wilczyńska J., Horszczaruk GJ., Kolicka J., Kochman J., Iwanowska M., Kosior D., Bobilewicz B., Opolski G.: Stężenie homocysteiny a charakterystyka kliniczna i obraz koronarograficzny u chorych z chorobą niedokrwinną serca. *Pol Przegl Kardiol.* 2002,4,2,109-113
263. Woo KS., Chook P., Chan LL. i wsp.: Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation. *Am J Med.* 2002, 112, 7, 535-539
264. World Hypertension League Statement. Hypertension control in the world: an agenda for the coming decade. Based on 1995. WHC, Ottawa Declaration. *J Hum Hypertens.* 1997, 11,245-247
265. www.stat.gov.pl/gus. *Rocznik Demograficzny 2007*, data dostępu 25.04.2009
266. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych III Raport Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA). *Medycyna Praktyczna. Wydanie specjalne* 2003,4
267. Yan W., Wu F., Morser J. et al.: Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts a proatrial natriuretic peptide converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000,97,8525-8529
268. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego – 2007 rok. *Nadciśnienie Tętnicze 2007*, Supl. D1-D107, www.nt.viamedica.pl
269. Zapolska-Downar D., Kośmider A.: Układ renina – angiotensyna – aldosteron w patogenezie miażdżycy. Wpływ na komórki śródbłonna i gromadzenie jednojądrzastych leukocytów w ścianie naczyń. *Art Hypertens.* 2004,8,4,279-291
270. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2008,12,(supl C):C1-C30

271. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008,12, 5,317-342
272. Zbrocz E., Małyszko J., Myśliwiec M.: Współczesne poglądy na patogenezę nadciśnienia tętniczego. *Przeg Lek.* 1999,56,4,281-285
273. Zdrojewski T., Bandosz P., Wyrzykowski B.: Nadciśnienie tętnicze w Polsce a aktualne zalecenia towarzystw europejskich w zakresie prewencji chorób układu krążenia. *Terapia.* 2004,07-08, 10-11
274. Zdrojewski T., Opolski G., Grodzicki T., Broda G.: Epidemiologia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Podsumowanie badań wykonanych w ramach Narodowego Programu POLCARD w latach 2002-2007. *Terapia.* 2008,7,8,211,6-9
275. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce w 2002 roku. Wyniki badania NATPOL III PLUS. *Kardiologia Polska* 2003, 59,1,235-246
276. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R.: Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl.* 2005,2,10-16
277. Zdrojewski T.: Spotkanie ekspertów – diagnostyka choroby sercowo-naczyniowej – Dade Behring i Goście XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej POLMEDLAB 2004 Mikołajki 7-10 września 2004
278. Zevin S., Saunders S., Gourlay S.G., Peyton J., Benowitz N.L.: Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol.* 2001,38,1633-1638