

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Lekarski I

Marta Walczak-Gałęzewska

**Wpływ terapii hipotensyjnej na wybrane markery ryzyka
sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem
tętnicznym**

Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik

Poznań 2013

Promotorowi,

Pani prof. dr hab. n. med. Danucie Pupek-Musialik

składam serdeczne podziękowania za inspirację, cenne wskazówki merytoryczne oraz ogromną życzliwość w trakcie przygotowania niniejszej rozprawy.

Spis treści	strona
Lista skrótów używanych w pracy	5
1. Wstęp.....	7
1.1 Nadciśnienie tętnicze.....	7
1.1.1 Etiologia i epidemiologia nadciśnienia tętniczego	8
1.1.2 Charakterystyka nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży	10
1.2 Leczenie nadciśnienia tętniczego	12
1.2.1 Postępowanie nefarmakologiczne	12
1.2.2 Postępowanie farmakologiczne	14
1.2.2.1 Mechanizm działania beta-adrenolityków (β -adrenolityk).....	15
1.2.2.2 Mechanizm działania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I).....	16
1.2.3 Nowe metody leczenia	17
1.3 Czynniki i markery ryzyka sercowo-naczyniowego	18
1.3.1 Wskaźnik sztywności naczyń tętniczych SI	20
1.3.2 Markery stanu zapalnego – hsCRP.....	23
1.3.3 Insulinooporność	24
2. Cel pracy	26
3. Materiał.....	27
3.1 Dobór pacjentów	27
3.2 Podział na grupy.....	28
4. Metody.....	29
4.1 Badanie podmiotowe	29
4.2 Badanie przedmiotowe	29
4.2.1 Ocena wskaźnika masy ciała (BMI).....	29
4.2.2 Ocena wskaźnika talia-biodra (WHI).....	30
4.2.3 Pomiar ciśnienia tętniczego (BP)	30
4.2.4 Automatyczny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM).....	31
4.2.5 Pomiar wskaźnika sztywności naczyń tętniczych (SI)	32
4.3 Badania laboratoryjne.....	34
4.3.1 Gospodarka lipidowa.....	34
4.3.2 Glukoza	35
4.3.3 hsCRP	35
4.3.4 Insulina	35

4.3.5 Insulinooporność (HOMA-IR)	35
4.4 Metody statystyczne	36
5. Krytyka metody	37
6. Wyniki	39
6.1 Porównanie parametrów w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej	39
6.1.1 Porównanie subpopulacji grupy badanej	46
6.2 Ocena wpływu terapii hipotensyjnej po 3 miesiącach w całej grupie badanej.....	48
6.2.1 Ocena wpływu terapii hipotensyjnej po 3 miesiącach w grupie otrzymującej inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I)	55
6.2.2 Ocena wpływu terapii hipotensyjnej po 3 miesiącach w grupie otrzymującej beta-adrenolityk (β-adrenolityk).....	62
6.3 Analiza korelacyjna.....	67
7. Omówienie wyników	73
7.1 Nadciśnienie tętnicze jako choroba cywilizacyjna.....	73
7.2 Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego	73
7.3 Różnice antropometryczne i biochemiczne pomiędzy hipertonicami a zdrowymi	74
7.4 Stan zapalny – hsCRP w patogenezie i leczeniu nadciśnienia tętniczego.....	75
7.5 Analiza wartości ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca w badanych grupach.....	77
7.6 Analiza wskaźnika sztywności naczyń tętniczych (SI) w badanych grupach	78
7.7 Insulinooporność a nadciśnienie tętnicze	80
7.8 Wpływ leków hipotensyjnych (ramipryl lub nebiwołol) na badane parametry biochemiczne w grupie hipertoniców.....	81
7.9 Omówienie wybranych korelacji.....	84
8. Wnioski.....	86
9. Streszczenie	87
10. Summary	90
11. Piśmiennictwo	93
12. Spis tabel, rycin i wykresów	108

Lista skrótów używanych w pracy

AAMI – *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* Stowarzyszenia na rzecz Postępu Medycyny

ABPM – *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* automatyczny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego

ACE-I – *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę

ADMA – *Asymmetric Dimethylarginine* asymetryczna dimetyloarginina

AHA – *American Heart Association* Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

BHS – *British Hypertension Society* Brytyjskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

BMI – *Body Mass Index* wskaźnik masy ciała

BP – *Blood Pressure* ciśnienie tętnicze

cfPWV – *carotid-femoral Pulse Wave Velocity* szyjno-udowa prędkości fali tętna

CRP – *C-Reactive Protein* białko C-reaktywne

CS – *Calcium Score* wskaźnik uwapnienia

DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension* dieta zalecana w nadciśnieniu tętniczym

DBP – *Diastolic Blood Pressure* rozkurczowe ciśnienie tętnicze

DEBuT-HT – *Device Based Therapy in Hypertension Trial* projekt badania z wykorzystaniem stymulacji baroreceptorów zatok szyjnych z implantacją elektrod i generatora impulsów

Dippers – osoby, u których zarejestrowano nocny spadek ciśnienia tętniczego w zakresie 10%-20%

DVP – *Digital Volume Pulse* cyfrowa objętość tętna

ESC – *European Society of Cardiology* Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ESH – *European Society of Hypertension* Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

FGF1 – *Fibroblast Growth Factor 1* gen czynnika wzrostu fibroblastów 1

GFR – *Glomerular Filtration Rate* wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej

HDL – *High Density Lipoprotein* lipoproteina wysokiej gęstości

hGH – *human Growth Hormone* ludzki hormon wzrostu

HOMA-IR – *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* wskaźnik insulinooporności

hsCRP – *high-sensitivity C-Reactive Protein* wysokoczułe białko C-reaktywne

ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule-1* cząsteczka przylegania międzykomórkowego-1

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor-1* insulinopodobny czynnik wzrostu-1

IL-(6,10,18) – *Interleukin (6,10,18)* interleukina (6,10,18)

IMT – *Intima Media Thickness* grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy

LDL – *Low Density Lipoprotein* lipoproteina niskiej gęstości

L-NMMA – N-monometyloL-arginina

ŁZS – Łuszczycowe Zapalenie Stawów

mld – miliard

MMP-9 – *Matrix Metalloproteinase-9* metaloproteinaza macierzy-9

NATPOL – Nadciśnienie Tętnicze w POLsce

NHANES – *National Health And Nutrition Examination Survey* Narodowy Sondaż Zdrowia I Odżywiania

NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence* Narodowy Instytut Zdrowia I Doskonałości Klinicznej

NO – *Nitric Oxide* tlenek azotu

Non-dippers – osoby, u których zarejestrowano nocny spadek ciśnienia tętniczego poniżej 10%

NT – Nadciśnienie Tętnicze

PAI-1 – *Plazminogen Activator Inhibitor-1* inhibitor aktywatora plazminogenu-1

PP – *Pulse Pressure* ciśnienie tętna

PPAR- γ – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ* – aktywowany proliferatorami peroksysomów receptor γ

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RBP-4 – *Retinol Binding Protein-4* białko wiążące retinol-4

ROS – *Reactive Oxygen Species* reaktywne formy tlenu in. wolne rodniki tlenowe

SBP – *Systolic Blood Pressure* skurczowe ciśnienie tętnicze

sCD40L – *soluble CD40 ligand* rozpuszczalny ligand CD40

SI – *Stiffness Index* wskaźnik sztywności tętnic

Symplcity HTN-2 – projekt badania z wykorzystaniem przezskórnej denerwacji tętnic nerkowych

TCH – *Total Cholesterol* cholesterol całkowity

TG – *Triglyceride* triglicerydy

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor- α* czynnik martwicy nowotworu- α

TPA – *Tissue Plasminogen Activator* aktywator plazminogenu tkankowego

vWF – *von Willebrand Factor* czynnik von Willebranda

WHO – *World Health Organization* Światowa Organizacja Zdrowia

WHR – *Waist Hip Ratio* wskaźnik talia biodro

WKT – Wolne Kwasy Tłuszczowe

WOBASZ – Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności

ZZSK – Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa

β -adrenolityk – beta-adrenolityk

1. Wstęp

1.1 Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze (NT) należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych; występuje u ponad 20% dorosłej populacji. W 2000 roku chorowało na nie około 1 mld osób na świecie, a przewiduje się, że w 2025 roku liczba ta zwiększy się do 1,5 mld [1]. Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęściej występujących chorób w skali globalnej; stanowi istotny czynnik ryzyka wielu innych chorób m.in. choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru mózgu, chorób nerek, a także jest czynnikiem przyczyniającym się do skrócenia długości życia – średnio o ok. 5 lat! Mimo coraz lepszej znajomości patogenezы i ogromnego postępu w dziedzinie farmakoterapii, w wielu krajach nie maleje liczba pacjentów z nierozpoznaną bądź leczoną nieskutecznie chorobą. Dotyczy to także krajów o ogromnym potencjale w dziedzinie medycyny klinicznej i zdrowia publicznego [2].

Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest prawidłowo wykonany pośredni pomiar ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure)

Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli:

1. Średnie wartości BP (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt), są równe lub wyższe niż 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego (SBP, systolic blood pressure) i/lub 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego (DBP, diastolic blood pressure).
2. Średnie wartości BP (wyliczone z dwóch pomiarów dokonanych podczas jednej wizyty), są równe lub wyższe niż 180 mmHg dla SBP i/lub 110 mmHg dla DBP, po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia, na przykład: lęku, bólu, spożycia alkoholu.
3. Na podstawie wiarygodnych danych z wywiadu lub dokumentacji pacjenta (wartości BP lub fakt zażywania leków hipotensyjnych) [3].

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego

Kategoria	SBP[mmHg]		DBP[mmHg]
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze 1 stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie tętnicze 2 stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie tętnicze 3 stopnia	≥180	i/lub	≥110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥140	i	<90

1.1.1 Etiologia i epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze to stan patologiczny, w którym wartość ciśnienia tętniczego wykracza ponad poziom prawidłowy ustalony na podstawie pomiarów ciśnienia w dużej populacji osób, niewykazujących zaburzeń funkcji układu sercowo-naczyniowego, przejawiających się określonymi objawami [4]. Najczęściej (ok. 90% przypadków) NT ma charakter pierwotny; w ok. 10% przypadków wzrost ciśnienia ma charakter wtórny [5].

NT pierwotne, zwane niekiedy samoistnym, spowodowane jest złożonym współdziałaniem czynników genetycznych, środowiskowych i behawioralnych [6]. Prowadzone w ostatnich latach badania wykazały ważny udział czynników genetycznych związanych z polimorfizmem genów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia krwi. Badania ciśnienia tętniczego w ramach rodzin wskazują, że dziedziczność ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wynosi od 15% do 40% [7 – 9]. Zidentyfikowano gen czynnika wzrostu fibroblastów (FGF1) jako czynnik związany z predyspozycją rodzinną do NT [10]. Poprzez udział czynników genetycznych uważa się, że choroba może mieć swój początek już w dzieciństwie [11]. Duże znaczenie przypisuje się czynnikom środowiskowym i behawioralnym – takim jak nieprawidłowa dieta (pod względem kaloryczności i składu), otyłość, mała aktywność fizyczna, nadmierne spożycie soli, alkoholu, działanie różnych bodźców stresowych [12,13].

Czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego pierwotnego przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego pierwotnego [14]

Czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego
Predyspozycja genetyczna lub wywiad rodzinny
Rasa czarna
Zdiagnozowane wcześniej ciśnienie wysokie prawidłowe
Przyrost lat życia
Otyłość
Wysokie spożycie sodu, niskie spożycie potasu
Zwiększona konsumpcja alkoholu
Niski status socjoekonomiczny
Zespół bezdechu sennego
Spożywanie niektórych leków

Nadciśnienie tętnicze wtórne stanowi około 10% przypadków. Do głównych przyczyn rozwoju tej postaci NT należą: choroby nerek (miąższowe, naczyniowe), pierwotny hiperaldosteronizm, zespół Cushinga, guz chromochłonny rdzenia nadnerczy oraz koarktacja aorty.

Nadciśnienie tętnicze wg ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) należy do głównych przyczyn zgonów na świecie. Powoduje większe problemy zdrowotne niż palenie papierosów czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Na podstawie danych WHO z 2008 roku wynika, iż w Polsce podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (SBP \geq 140mmHg, DBP \geq 90mmHg) występują u 41,3%, mężczyzn i 33 % kobiet [15]. Istotnym problemem w ocenie częstości występowania NT jest dobór właściwych kryteriów diagnostycznych choroby. W opublikowanej w 2005 roku pracy, Kearney i wsp. wykazali, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego na świecie w 2000 roku wynosiła 26,4%, a w 2025 roku wzrośnie do 29,2%. Jednakże do metaanalizy włączono badania o różnej liczbie wizyt i pomiarów ciśnienia tętniczego, stąd istotne rozbieżności pomiędzy niektórymi krajami (20% Grecja – pomiary z 2 wizyt; >50% Niemcy – pomiary z 1 wizyty) [16]. W Polsce cennymi badaniami epidemiologicznymi są między innymi następujące projekty: NATPOL – zapoczątkowany w 1997 roku przez Zdrojewskiego i wsp. z ostatnią edycją NATPOL 2011, WOBASZ – wielośrodkowe badanie zrealizowane w latach 2003-2006 oraz PolSenior zakończone w 2011 roku. Na podstawie ich analizy mamy wiedzę na temat rozpowszechnienia NT, skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego, zużycia poszczególnych grup leków. Na NT choruje w Polsce 10,5 mln osób, spośród których 2,7 mln jest skutecznie leczonych, a 3,1 mln nie wie o swojej chorobie. W badaniu NATPOL III PLUS wyodrębniono populację osób w wieku młodszym 18–39 lat. Częstość występowania NT w tej grupie wiekowej była większa u mężczyzn (11%) niż u kobiet (3,4%). Podobnych

danych dostarczają wyniki badania WOBASZ, gdzie w grupie wiekowej 20–34 lat NT występowało u 19% mężczyzn i 5% kobiet. Natomiast badanie PolSenior wykazało, że prawie 75% populacji osób powyżej 65 roku życia choruje na NT [17 – 19]. Projekt NATPOL 2011 wykazał kontrolę NT na poziomie 26%, co stanowi dwukrotną poprawę w stosunku do danych z 2002 roku. Podobny trend obserwuje się w populacji amerykańskiej, gdzie na podstawie danych pochodzących z National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) wykazano, że odsetek chorych z właściwie kontrolowaną chorobą zwiększył się z 27% do 35% (lata 1988–2004). Pomimo pozytywnego zjawiska poprawy kontroli nadciśnienia tętniczego zaobserwowano również wzrost liczby chorych z niezadowalającą kontrolą NT [20]. Aram i Chobanian nazwali to zjawisko „paradoksem nadciśnienia tętniczego”. Wynika ono z tego, że istotny postęp w terapii nie nadąża za zwiększającą się liczbą chorych [21].

1.1.2 Charakterystyka nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

W odróżnieniu od zasad rozpoznania NT w populacji osób dorosłych, w populacji dzieci i młodzieży w ocenie ciśnienia tętniczego używa się wartości centylowych (cc) ciśnienia zależnych od wieku, wysokości ciała i płci, opartych na siatkach centylowych opracowanych na dużej i reprezentatywnej populacji dzieci i młodzieży. Wartości ciśnienia skurczowego (SBP) i/lub rozkurczowego (DBP), mieszczące się poniżej 90 percentyla, uznane są jako prawidłowe.

Klasyfikację nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży przedstawia tabela [22].

Tabela 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

	Percentyl SPB i/lub DBP
Ciśnienie tętnicze prawidłowe	<90 percentyla dla danej płci, wieku i centyla wysokości danego pacjenta
Ciśnienie wysokie prawidłowe	między 90 i 95 percentylem lub $\geq 120/80$ mmHg nawet jeśli poniżej 90 percentyla u młodzieży
Stopień 1 nadciśnienia tętniczego	między 95 i 99 percentylem plus maksymalnie 5 mmHg powyżej 99 percentyla
Stopień 2 nadciśnienia tętniczego	>99percentyla plus powyżej 5 mmHg

Ciśnienie tętnicze jest zmienną biologiczną zależną od wieku. Do głównych determinant należą takie zmienne ściśle związane z wiekiem dziecka, jak wysokość i masa ciała. Zależność między wysokością ciała a wysokością ciśnienia tętniczego staje się szczególnie wyraźna po 1 roku życia i wiąże się z pionizacją ciała. Największy przyrost ciśnienia

tętniczego następuje w okresie skoku pokwitaniowego i dojrzewania płciowego. Szacuje się, że w całej populacji wieku rozwojowego NT dotyczy 3–5% dzieci i młodzieży. Odsetek ten zwiększa się wraz z wiekiem i w niektórych badaniach u dzieci w wieku szkolnym oraz nastolatków wynosi około 10%.

Udział poszczególnych patologii w etiologii nadciśnienia tętniczego zależy od wieku dziecka. Zależność ta pozwala przyjąć zasadę, że im młodsze dziecko i wyższe ciśnienie tętnicze, tym większe jest prawdopodobieństwo NT wtórnego.

Ponieważ do głównych determinant wysokości ciśnienia tętniczego należy wskaźnik masy ciała (BMI) i obwód talii, ogólnoswiatowa epidemia otyłości u dzieci sprawiła, że coraz częściej NT pierwotne rozpoznajemy poniżej 10 r.ż.

Problem ten dostrzegli Lurbe i wsp. zwracając uwagę, iż w dotychczas publikowanych przez ESH i ESC wytycznych postępowania w zakresie NT nie uwzględniono populacji dzieci i młodzieży. Według autorów problem występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w grupie młodocianych jest bardziej powszechny, niż dotąd uważano. Dzięki dostępności wykrywania subklinicznych uszkodzeń narządowych w przebiegu NT u dorosłych zyskaliśmy możliwość powiązania ich z nieprawidłowościami występującymi w okresie młodzieńczym (nadwaga, tachykardia), a zatem celowym staje się wdrożenie prewencji sercowo-naczyniowej u coraz młodszych osób [23]. Czynnikiem pogarszającym rokowanie u hipertoniców jest także brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego (non-dippers) [24 – 26].

1.2 Leczenie nadciśnienia tętniczego

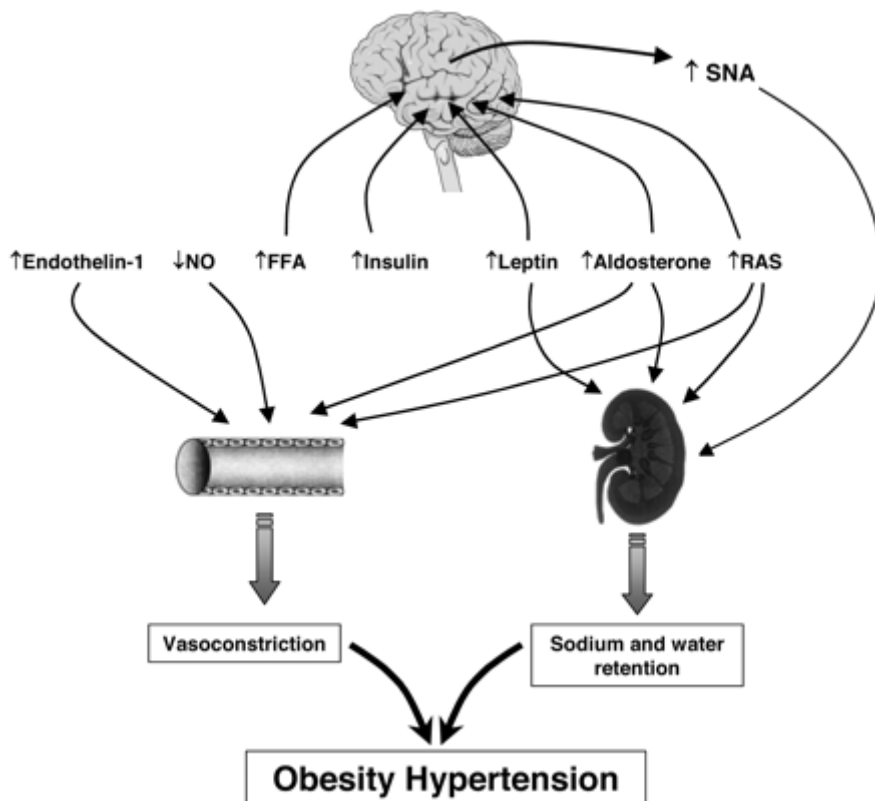
Leczenie NT, jako choroby przewlekłej o zmiennej symptomatologii, wymaga podejścia interdyscyplinarnego.

Istotnym jest wdrażanie prewencji pierwotnej (u osób, u których nie doszło do rozwoju choroby), jak i wtórnej wczesnej (wczesne diagnozowanie choroby w okresie bezobjawowym) oraz późnej (zapobieganie lub odsunięcie w czasie niekorzystnych następstw). Ze względu na niską wykrywalność NT w Polsce, PTNT zaleca wykonywanie u osób dorosłych przynajmniej raz w roku pomiaru ciśnienia tętniczego, niezależnie od jego wcześniejszych wartości. Prewencja pierwotna celowana powinna dotyczyć następujących osób: z rodzinnym obciążeniem chorobami układu krążenia (udar, zawał serca, niewydolność serca) – kobiety przed 65 r.ż., mężczyźni przed 55 r.ż.; z cukrzycą lub współistniejącą chorobą nerek; z przynajmniej dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; z BP \geq 130/85 mm Hg. U dzieci zaleca się wykonywanie pomiarów ciśnienia tętniczego podczas rutynowego badania pediatrycznego, bilansów dzieci zdrowych oraz 1 raz w roku u młodzieży szkół średnich. W Polsce zalecenia dotyczące pomiarów ciśnienia tętniczego usankcjonowane są przez Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej z roku 2009 [3, 27, 28].

1.2.1 Postępowanie niefarmakologiczne

Niefarmakologiczne leczenie NT prowadzone jest w oparciu o: normalizację masy ciała, regularną aktywność fizyczną, stosowanie prawidłowej diety z ograniczeniem spożycia tłuszczów zwierzęcych, soli, alkoholu oraz zaprzestanie palenia tytoniu.

Wpływ czynników występujących w otyłości na rozwój nadciśnienia tętniczego wiąże się z przestrojeniem układu współczulnego i układów hormonalnych. Zależności te przedstawiono na rycinie [29].



Rycina 1. Wpływ czynników występujących w otyłości na rozwój nadciśnienia tętniczego

Szacuje się, że obniżenie masy ciała o 10 kg, może wpłynąć na redukcję SBP o około 5 – 20 mmHg [3].

Regularna aktywność fizyczna to codzienne systematyczne wykonywanie wysiłku o umiarkowanej intensywności przez 30–45 minut. Zaleca się ćwiczenia aerobowe (chodzenie, bieganie, pływanie) z unikaniem wysiłków izometrycznych (dźwiganie ciężarów); możemy obniżyć średnio wartość ciśnienia tętniczego o 3,9 mmHg [30]. Uwagę zwraca badanie Morita i wsp. w którym wykazano, że wielkość spadku ciśnienia tętniczego, zależy od płci. Stosując ten sam rodzaj aktywności i czas trwania ćwiczeń, odnotowano spadek ciśnienia tętniczego o 10,6/6,1 mmHg w grupie kobiet, natomiast o 5,4/3,4 mmHg w grupie mężczyzn [31]. Na podstawie opinii Dimeo i wsp. aktywność fizyczna powinna być także elementem terapii NT opornego [32].

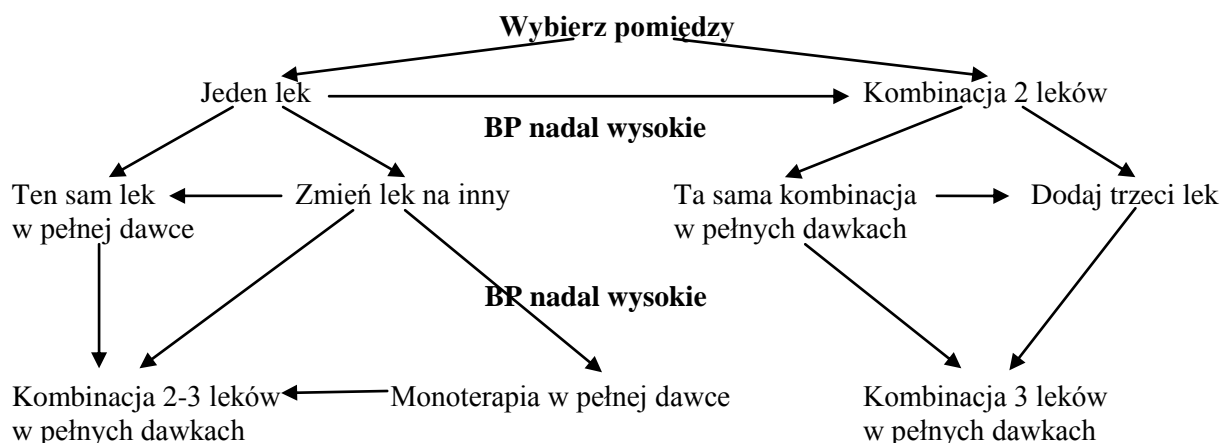
Prawidłowa dieta, zalecana w prewencji jak i leczeniu nadciśnienia tętniczego, to dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Oparta jest m.in. na redukcji spożycia tłuszczu pochodzenia zwierzęcego, ograniczeniu spożycia mięsa, zwiększeniu spożycia warzyw i owoców (4–5 porcji dziennie), spożywania pełnoziarnistych produktów zbożowych. U osób z NT jej korzystny wpływ obserwuje się już po 2 tygodniach, efekt hipotensyjny wynosi 11,4/5,5 mmHg [33]. Tematem nadal dyskutowanym, pozostaje zależność pomiędzy

spożyciem soli, a wartościami BP i ryzykiem sercowo-naczyniowym. Alderman i Cohen na podstawie analizy badań, wykazują, że spożycie sodu poniżej 2,5 g/d jak i powyżej 6 g/d może mieć charakter krzywej J – znaczy, że zarówno zbyt małe jak i zbyt duże jego spożycie może wiązać się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego [34]. Wytyczne PTNT, ESH/ESC, WHO zalecają dzienne spożycie soli poniżej 5 gramów (wg danych Instytutu Żywności i Żywienia średnie spożycie soli w Polsce wynosi 11,4 g/d) [3, 35 – 37]. Szacuje się, że ograniczenie spożycie soli do 4,6 g/d, wpływa na redukcję ciśnienia o 5,0/2,7 mmHg [38]. Spożycie alkoholu należy ograniczyć u mężczyzn do 2 jednostek/dobę, u kobiet do 1 jednostki/dobę (1 jednostka alkoholu zawiera około 12–15 gram etanolu). Liczne wyniki badań obserwacyjnych potwierdziły negatywny związek pomiędzy spożyciem alkoholu a wartościami ciśnienia tętniczego [39]. Nie ma natomiast uzasadnienia dla ograniczenia picia kawy przez chorych z nadciśnieniem tętniczym; Steffen i wsp. nie stwierdzili istotnego wpływu picia kawy na wysokość ciśnienia tętniczego [40]. Zaprzestanie palenia tytoniu powinno być niezbędnym zaleceniem dla każdego uzależnionego od nikotyny.

1.2.2 Postępowanie farmakologiczne

Indywidualizacja leczenia to podstawowe założenie współczesnej terapii hipotensyjnej. W populacji młodzieży i młodych dorosłych należy uwzględnić nie tylko obecne wartości ciśnienia tętniczego, ale także dokładnie zebrany wywiad rodzinny (NT u rodziców, dziadków, wujostwa) oraz obecność już istniejących czynników ryzyka (np. dyslipidemii) czy współistnienia innych chorób (cukrzycy, otyłości). Istotnym elementem jest chęć współpracy z lekarzem. Celowe w leczeniu jest stosowanie leków o 24 godzinnym profilu działania. Zwiększa to skuteczność terapii, a także nie zniechęca młodej osoby do jej kontynuowania. Leczenie przeciwnadciśnieniowe powinno rozpoczynać się od najmniejszej dawki leku [41]. W przypadku nieosiągnięcia zadowalających wartości ciśnienia tętniczego możemy zwiększyć dawkę stosowanego preparatu lub dołączyć lek z innej grupy. Ze względu na większe ryzyko wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych po zwiększeniu dawki leku dotychczas stosowanego, preferuje się dołączyć preparat o odmiennym mechanizmie działania [42]. Ciekawe wnioski, na podstawie analizy dużej bazy danych, opracowali Egan i wsp. Rozpoczęcie leczenia preparatem złożonym dawało największą szansę uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego – o 54% w stosunku do zastosowania monoterapii oraz o 34% w stosunku do zastosowania leczenia złożonego odrębnymi lekami [43].

Schemat postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego przedstawia rycina 2.



Rycina 2. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej [3]

1.2.2.1 Mechanizm działania beta-adrenolityków (β -adrenolityk)

Sir James Black, poprzez opracowanie w latach 1958 – 1964 pierwszego preparatu z tej grupy – propranololu – otworzył nowy rozdział w leczeniu chorób serca, za co w roku 1988 został jednym z laureatów Nagrody Nobla [44]. Na przestrzeni lat, możemy mówić o swoistej ewolucji β -adrenolityków, początkowo stosowanych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca i zaburzeń rytmu serca, z czasem wdrożonych do terapii NT, niewydolności serca, jaskry, migreny, stanów lękowych [45]. Aktualnie prowadzone są badania nad ich zastosowaniem w osteoporozie [46 – 48], przerzutach nowotworowych [49, 50], a także wpływie na cykl rozwojowy zarodźca malarii [51]. Wynikać to może z faktu, że β -adrenolityki stanowią niejednorodną grupę leków, których cechą wspólną jest blokada receptora β_1 . Poprzez zablokowanie receptora β_1 w sercu, dochodzi do zwolnienia czynności serca, obniżenia ciśnienia tętniczego i działania przeciwyrytmicznego. Działanie hipotensyjne β -adrenolityków wynika również ze zmniejszenia wydzielania reniny, ośrodkowego wpływu zmniejszającego napięcie współczulne, a także zwiększenia syntezy NO. Podstawę ich podziału stanowi oddziaływanie na pozostałe receptory β i inne dotąd poznane receptory i szlaki.

Tabela 4. Podział leków β -adrenolitycznych [52]

I generacja	II generacja	III generacja
Leki nieselektywne (blokada β_1 i β_2)	Leki kardioselektywne (blokada głównie β_1)	Leki hybrydowe (rozszerzające naczynia)
Propranolol	Acebutolol	Labetalol (blokada α , nieselektywnie β)
Oksprenolol	Atenolol	Celiprolol (blokada α_1 , β_1)
Pindolol	Metoprolol	Nebivolol (wysoce selektywny do β_1 , zwiększa stęż. NO)
Sotalol (+ antagonistę kanałów potasowych)	Esmolol	Karwedilol (blokada β_1 , β_2 , α_1 , właściwości antyoksydacyjne)
	Betaksolol	
	Bisoprolol	

Spośród wielu poznanych substancji β -adrenolitycznych, zalecanymi w ostatnich latach, w leczeniu niepowikłanego NT, są preparaty wazodylatacyjne. W wytycznych PTNT preferowanymi lekami są: karwedilol oraz nebiwolol. W praktyce terapii hipotensyjnej, częściej stosowanym wydaje się być nebiwolol, ze względu na długi okres działania, a zatem dawkowanie raz na dobę oraz korzystny profil metaboliczny [3]. Jest to racemiczna mieszanina równych części d- i l-enancjomerów, w której za β -adrenolityczne działanie odpowiada d-enancjomer, zaś za wazodylatację l-enancjomer [53, 54]. Poprzez wpływ nebiwololu na szlak L-argininy/NO w śródbłonku naczyniowym, dochodzi do zahamowania L-NMMA (N-monometyloL-argininy), będącej inhibitorem syntazy NO. Efektem czego jest zahamowanie spadku stężenia NO i utrzymanie jego wazodylatacyjnego działania [55]. Podobnie Pasini i wsp. wykazali, że nebiwolol, poprzez zmniejszanie stresu oksydacyjnego, powoduje wzrost NO i hipotensyjne działanie [56]. Zwiększony stres oksydacyjny, bądź zmniejszona produkcja NO, wydają się być związane ze zmianami strukturalnymi naczyń i ich właściwościami mechanicznymi [57, 58]. W coraz liczniejszych doniesieniach wykazano korzystny wpływ nebiwololu na sztywność naczyń tętniczych, która zaczęła być uważana jako zastępczy punkt końcowy chorób układu sercowo- naczyniowego [59, 60].

1.2.2.2 Mechanizm działania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I)

Pierwszym lekiem tej grupy, który rozpoczął kolejny etap terapii NT, jest kaptopryl, zidentyfikowany w roku 1977. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne ACE-I możemy podzielić na: leki wykazujące bezpośrednie działanie (kaptopryl, lizynopryl) oraz proleki, które po procesie destryfikacji stają się aktywnymi metabolitami (enalapryl,

ramipryl, peryndopryl, trandolapryl, zofenopryl i inne). Główny mechanizm ich działania polega na blokowaniu przekształcania angiotensyny I do angiotensyny II. Następstwem jest zmniejszenie oporu naczyniowego, na skutek mniejszej dostępności angiotensyny II. Stosowanie ACE-I w leczeniu NT wynika również z nagromadzenia bradykininy – substancji, która ma właściwości naczyniorozszerzające. Leki te poprzez wpływ na śródbłonek mogą zwiększać wytwarzanie NO lub zmniejszać syntezę endoteliny-1 [61].

Jednak Bryl i wsp. w swoim badaniu wykazali, że 6 tygodniowa terapia ACE-I (trandolapryl 2 mg) nie wpłynęła na parametry gospodarki lipidowej, stężenie kwasu moczowego czy endoteliny [62].

1.2.3 Nowe metody leczenia

Do nowych metod leczenia, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego, należą: przezskórna denerwacja nerek z wykorzystaniem techniki ablacji oraz stymulacja baroreceptorów zatok szyjnych polegająca na implantacji specjalnych elektrod i generatora impulsów. Na podstawie obserwacji chorych z badania Symplicity HTN-2, wynika utrzymujący się przez rok efekt hipotensyjny u chorych przydzielonych do grupy leczenia przezskórną denerwacją nerek [63]. W badaniu DEBuT-HT po 3 miesięcznej stymulacji baroreceptorów uzyskano spadek SBP o 21 mmHg i DBP o 12 mmHg [64]. Metody te pozostają jednak nadal przedmiotem badań klinicznych i wymagają dalszej obserwacji, w celu potwierdzenia ich bezpieczeństwa i skuteczności.

1.3 Czynniki i markery ryzyka sercowo-naczyniowego

Czynnik ryzyka możemy zdefiniować jako mierzalną cechę, która poprzedza bądź przewiduje wynik choroby i jest w jej bezpośrednim związku przyczynowym. Markery natomiast to biologiczne wskaźniki procesu związanego z rozwojem choroby, które mogą, lecz nie muszą być jej przyczyną [65]. Różnica pomiędzy czynnikiem a markerem jest bardzo subtelna, stąd coraz częściej spotykamy ich zamienne stosowanie. Zatem marker, który ma związek przyczynowy z wystąpieniem danej choroby, może zostać uznany czynnikiem ryzyka. Koncepcja czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, pojawiła się po raz pierwszy w artykule przedstawiającym wyniki badań Framingham Heart Study. Na podstawie sześcioletniej obserwacji Kannel i wsp. wykazali związek występowania NT, hipercholesterolemii oraz cech przerostu lewej komory serca w zapisie elektrokardiograficznym, z pojawieniem się choroby niedokrwiennej serca, manifestującej się pod postacią dusznicy bolesnej (dominowała u kobiet), zawału serca lub nagłej śmierci sercowej (dotyczyło w większości mężczyzn) [66]. Od tego czasu wiele danych, między innymi wyniki badania INTERHEART, wykazały, że dziewięć czynników ryzyka sercowo-naczyniowego podlegających modyfikacji odpowiada co najmniej za 90% ryzyka wystąpienia zawału serca, zatem dodatkowe czynniki ryzyka mogą w niewielkim stopniu zwiększyć możliwość przewidywania incydentów wieńcowych [67]. Jednak, jak wykazali Ridker i wsp. u około 20% chorych z incydem sercowo-naczyniowym, nie występował żaden z głównych czynników ryzyka [68]. Stąd, dzięki dostępności coraz nowszych metod biochemicznych i obrazowych, podejmowane są kolejne badania i programy w celu identyfikacji nowych czynników i markerów ryzyka sercowo-naczyniowego.

Nierówna siła predykcyjna wyodrębnionych dotąd czynników ryzyka wprowadza pewne trudności w ich klasyfikacji.

Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób układu krążenia w praktyce klinicznej zaproponowały następujący podział czynników ryzyka, który został również zaakceptowany przez Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [69, 70].

Tabela 5. Podział czynników ryzyka według europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób układu krążenia w praktyce klinicznej [69, 70]

Czynniki ryzyka		
Elementy stylu życia	Czynniki biochemiczne i fizjologiczne	Czynniki indywidualne
Nieprawidłowa dieta Palenie tytoniu Mała aktywność fizyczna	Nadciśnienie tętnicze Zwiększone stężenie TCH, LDL i TG Niskie stężenie HDL Cukrzyca Nadwaga i otyłość Czynniki prozakrzepowe Markery przewlekłego stanu zapalnego	Wiek Płeć Wywiad rodzinny przedwczesnego występowania chorób układu krążenia Choroby układu krążenia w wywiadzie Markery genetyczne

Uzupełnieniem wymienionych czynników biochemicznych mogą być markery, których związek z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych wykazano przynajmniej w jednym badaniu kohortowym. Należy jednak pamiętać o niezmiennie silnej pozycji uznanych czynników ryzyka, a markery traktować jako narzędzie, które prawdopodobnie umożliwi indywidualizację terapii w przyszłości.

Podział nowych czynników biochemicznych, zaproponowany przez Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia przedstawia tabela [71].

Tabela 6. Nowe biochemiczne czynniki ryzyka [71]

Czynniki zapalne	Czynniki hemostatyczne	Markery dysfunkcji śródbłonna	Inne
IL-6, IL-10, IL-18 TNF- α sCD40L MMP-9 mieloperoksydaza	Czynnik krzepnięcia VII vWF PAI-1 tPA	ICAM-1 Selektyna E ADMA	Fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami

Z powodu stale rosnącego problemu otyłości, który coraz częściej dotyczy również populacji dzieci i młodzieży, wielu badaczy, mając na uwadze jej kliniczne konsekwencje, koncentruje się na analizie produktów tkanki tłuszczowej i ich potencjalnego znaczenia w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Dotychczas poznane adipokiny (produkty tkanki tłuszczowej trzewnej) mogące wpływać na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, poprzez swoje działanie prozapalne i proaterogenne to: rezystyna, leptyna, TNF- α (czynnik martwicy nowotworów- α), RBP-4 (białko wiążące retinol 4), PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu 1), IL-6 (interleukina 6), CRP, fibrynogen [72, 73]. Natomiast adiponektyna, to produkt tkanki tłuszczowej obwodowej o właściwościach przeciwmiażdżycowych [74].

W badaniach polskich również wykazano, że podwyższone stężenie rezystyny może mieć wpływ na podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, stwierdzono także wyższe stężenie leptyny w surowicy osób chorujących na pierwotne NT [75, 76].

Równoległe z wyodrębnianiem nowych substancji mogących wykazywać związek z chorobami układu sercowo-naczyniowego, obserwujemy również coraz więcej doniesień o możliwości oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego w oparciu o nowe metody diagnostyki obrazowej. Przedmiotem zainteresowania jest: ocena grubości ściany oraz rozszerzalności i sztywności tętnic, wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CS calcium score) oraz ocena grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (IMT intima media thickness) [77 – 80].

Spośród wielu czynników i markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, szczegółowo zostaną omówione te, które pozostają nadal w sferze pewnego novum, stając się przez to przedmiotem mojego zainteresowania.

1.3.1 Wskaźnik sztywności naczyń tętniczych SI

Sztywność tętnic oraz zjawisko odbicia fali tętna uważa się obecnie za najważniejsze czynniki determinujące wzrost SBP i ciśnienia tętna (PP pulse pressure) w starzejących się społeczeństwach. Powodem, dla którego należy badać sztywność tętnic oraz centralne PP u pacjentów z NT jest fakt, że zjawiska te mają wartość prognostyczną w występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ocena sztywności naczyń tętniczych zaczęła być uważana jako zastępczy punkt końcowy chorób układu sercowo-naczyniowego [81]. Z tego względu w ostatnich latach przedmiotem zainteresowania stały się nieinwazyjne, powtarzalne, niskokosztowe techniki pomiarów, które można stosować w dużych grupach populacyjnych. Liczne badania miały na celu określenie wartości pomiaru sztywności naczyń tętniczych jako

szacunkowego wskaźnika zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych lub niezakończonych zgonem (zawał serca, udar) oraz całkowitej śmiertelności.

Uznany przez ESH i ESC złotym standardem pomiaru sztywności naczyń tętniczych jest ocena szyjno-udowej prędkości fali tętna (carotid-femoral pulse wave velocity – cfPWV), która może służyć jako narzędzie do oszacowania subklinicznego uszkodzenia narządów [82]. Pomiar cfPWV między tętnicą szyjną a udową pozwala na ocenę sztywności aorty – odpowiada ogólnie przyjętemu, propagacyjnemu modelowi układu tętniczego. Miarą cfPWV jest stosunek odległości, jaką pokonuje fala tętna pomiędzy punktami rejestracji nad tętnicą szyjną i udową, do czasu jej przejścia między tymi punktami (droga [m]/czas [s]) [83, 84]. Wzrost sztywności dużych naczyń tętniczych, który związany jest z procesem starzenia prowadzi również do wzrostu cfPWV. Zalecenia ESH/ESC uznają wartość cfPWV powyżej 10 m/s jako wartość progową istotnych zmian funkcji aorty, jednak wydaje się, że bardziej wiarygodne metody oceny opierają się na wartościach referencyjnych uwzględniających wiek osoby badanej [85]. Zakładając, iż cfPWV może również wpływać na kształt fali obwodowej sugeruje się, że analiza kształtu fali obwodowej może służyć pośrednio do oceny sztywności dużych naczyń tętniczych [86]. Dobrze poznany jest wpływ starzenia się naczyń na ciśnienie obwodowe. Zmiana kształtu tętna może częściowo być spowodowana wzrostem sztywności dużych naczyń tętniczych; ze wzrostem cfPWV maleje czas pomiędzy falą odbitą na obwodzie (dotyczy dolnej połowy ciała) a powracającą do aorty. Konsekwencją jest wcześniejszy powrót fali odbitej podczas cyklu pracy serca [87]. To wysuwa możliwość oceny sztywności dużych naczyń tętniczych poprzez oszacowanie tętna obwodowego.

Według doniesień ostatnich lat, uznaną metodą pomagającą w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego jest wyznaczenie SI (stiffness index – wskaźnik sztywności) przy wykorzystaniu przetwornika fotopletyzmo graficznego do pomiaru DVP (digital volume pulse – cyfrowa objętość tętna). Pierwsza część fali (składowa skurczowa) wynika z przenoszenia ciśnienia od aorty do palców ręki; druga część (składowa rozkurczowa) utworzona jest przez ciśnienie przenoszone z lewej komory serca wzdłuż aorty do niższych partii ciała, gdzie ulega odbiciu wzdłuż aorty i stamtąd do palców rąk. Krzywa DVP może mieć różny kształt w zależności od napięcia naczyniowego oraz sztywności dużych naczyń tętniczych. Czas trwania składowej rozkurczowej względem składowej skurczowej zależy od cfPWV, fal ciśnienia w aorcie i dużych tętnicach. Wskaźnik sztywności SI jest zdefiniowany jako iloraz wzrostu pacjenta oraz czasu propagacji fali odbitej (jednostka m/s) [88, 89].

W układzie naczyniowym możemy wyróżnić dwa obszary anatomiczne o odmiennych funkcjach: tętnice typu sprężystego i tętnice typu mięśniowego. Tętnice typu sprężystego (np.

aorta, tętnice szyjne, biodrowe) – w budowie ich ścian przeważają włókna sprężyste (elastyna), niewiele jest natomiast komórek mięśni gładkich. Poprzez swoją rozciągliwość (podatność) gromadzą objętość wyrzutową serca przy niewielkim wzroście ciśnienia, a także dzięki swojej sprężystości nieciągły, rytmiczny wyrzut krwi z lewej komory przekształcają w ciągły prąd krwi, również w fazie rozkurczu. Tętnice typu mięśniowego stanowią większość tętnic obwodowych naszego organizmu, w miarę oddalania się od serca rośnie ilość mięśni gładkich w warstwie środkowej tych naczyń. Dzięki swojej budowie rozdzielają krew płynącą do poszczególnych narządów. Charakteryzuje je względnie duży stosunek światła naczynia do grubości ściany. Długofalowe zmiany ciśnienia tętniczego spowodowane są zmianami spoczynkowej objętości krwi tętniczej lub zmianami sprężystości tętnic [90].

Zwiększona sztywność naczyń tętniczych wzrasta wraz z wiekiem oraz obecnością samego NT [91, 92]. Wyniki badań z ostatnich lat wykazały, że SBP jest lepszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności niż DBP, co zwróciło uwagę na rolę podatności dużych tętnic, zwłaszcza aorty [93]. Ponadto wykazano zależność pomiędzy wzrostem sztywności aorty, zmniejszeniem podatności ścian dużych naczyń a wysokością SBP i PP [94, 95].

Podwyższona sztywność naczyń tętniczych obserwowana jest również u pacjentów z niewydolnością nerek lub z cukrzycą, co może wiązać się ze zmianą właściwości strukturalnych i mechanicznych tętnic w tych jednostkach chorobowych [96, 97]. Według autorów pracy, w której oceniano wpływ różnych czynników na sztywność naczyń tętniczych oraz IMT w przebiegu cukrzycy typu 1, sztywność naczyń tętniczych wykazuje istotny związek z wiekiem pacjentów, średnim PP oraz wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate), natomiast nie ma istotnego znaczenia sam czas trwania cukrzycy [98]. Występowanie przyspieszonych zmian w naczyniach pacjentów z mocznicą oceniano w grupie osób dializowanych lub po przeszczepie nerki. Wykazano, iż chorzy dializowani i po transplantacji nerki z prawidłowym BP mają obniżone własności sprężyste dużych tętnic. Mocznica jest czynnikiem przyspieszającym sztywnienie tętnic niezależnie od współistniejącej miażdżycy i NT. Przeszczepienie nerki nie odwraca procesu zmian naczyniowych związanych z utratą właściwości sprężystych i przebudową tętnic związanych z niewydolnością nerek [99].

Sztywność naczyń tętniczych bardzo wyraźnie jest powiązana z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Związek ten jest prawdopodobnie dwukierunkowy. Z jednej strony dysfunkcja endotelium prowadzi do miażdżycy i zmniejsza właściwości naczyniorozszerzające naczyń. Z drugiej strony usztywnienie naczynia prowadzi do zwiększenia PP, które dając pulsacyjny

przepływ krwi zwiększa produkcję wolnych rodników i sprzyja upośledzeniu funkcji śródbłonna [100].

Ciekawym badaniem jest ocena sztywności tętniczej u chorych na niedoczynność przysadki z długoletnim niedoborem hormonu wzrostu. Chorzy na niedoczynność przysadki żyją krócej i stwierdzana jest u nich 2-krotnie zwiększona umieralność z powodu powikłań naczyniowo-sercowych. Wieloletni niedobór hGH (human Growth Hormone – ludzki hormon wzrostu) i IGF-1 (Insulin-like Growth Factor – insulinopodobny czynnik wzrostu) u chorych na niedoczynność przysadki jest niezależnym czynnikiem powodującym zwiększenie sztywności tętniczej [101].

Klinicznymi konsekwencjami zwiększonej sztywności naczyń tętniczych są: wzrost centralnego PP, a przez to wzrost obciążenia lewej komory, zwiększające zapotrzebowanie tlenowe mięśnia sercowego (afterload). Dodatkowo sztywność tętnic wiąże się z przerostem lewej komory – uznanym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowych. Poprzez działanie kilku mechanizmów m.in. wzrost centralnego PP oraz remodeling tętnic może wystąpić zwiększone ryzyko udaru mózgu [81]. Dyskutowanym zagadnieniem jest oddziaływanie leków hipotensyjnych na właściwości elastyczne naczyń. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że różne grupy leków obniżających ciśnienie, mimo podobnego efektu hipotensyjnego, odmiennie wpływają na podatność dużych naczyń. Leki, takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE- I), inhibitory receptora dla angiotensyny II, antagoniści aldosteronu, antagoniści wapnia istotnie poprawiają elastyczność tętnic, powodując zwiększenie ich podatności [102]. Do grupy leków mających korzystny wpływ na strukturę naczyń zalicza się również nowe β -adrenolityki, do których należy m.in. nebiwołol [103, 104].

1.3.2 Markery stanu zapalnego – hsCRP

CRP to białko ostrej fazy, które odgrywa w organizmie rolę eliminacyjną wobec toksycznych substancji, z gwałtownym wzrostem stężenia już po upływie 12 – 24 godzin od uszkodzenia tkanek. Należy jednak pamiętać, że w przewlekłych zapaleniach CRP może być prawidłowe lub tylko nieznacznie podwyższone. W związku z tym zaczęto oznaczać CRP metodami o wysokiej czułości (hsCRP) o progu detekcji od 0,01mg/l. Przedmiotem zainteresowania wielu badaczy, jest wpływ przewlekłego stanu zapalnego na właściwości naczyń tętniczych poprzez uszkodzenie śródbłonna [105, 106]. Dzięki temu potwierdzono hipotezę, że miażdżycy, z jej negatywnymi konsekwencjami, rozwija się na podłożu przewlekłego zapalenia [107]. Sesso i wsp. dowiedli, w dużym badaniu kohortowym, proporcjonalny

wzrost ryzyka rozwoju NT wraz ze wzrostem stężenia CRP [108]. Za podobną tezę – związku przewlekłego stanu zapalnego z występowaniem NT – przemawiają doniesienia i wyniki licznych zespołów badawczych [109 – 113]. Ridker i wsp. wykazali, że CRP jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych oraz nagłej śmierci sercowej u bezobjawowych kobiet i mężczyzn [114]. Uznając miażdżycę, NT (w przebiegu których mamy do czynienia z przewlekłym stanem zapalnym) za istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, możemy stosować stężenie CRP w oszacowaniu ryzyka. Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (AHA, American Heart Association) w opublikowanym w 2003 roku dokumencie przyjęło, że osoby u których stężenie hsCRP wynosi poniżej 1 mg/l należą do grupy małego ryzyka, natomiast stężenie hsCRP powyżej 3 mg/l kwalifikuje do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [115]. U osób z izolowanym NT skurczowym udowodniono wyższą aktywność metaloproteinaz macierzy (MMP matrix metalloproteinase) – głównie MMP-9, MMP-2 oraz elastazy, przy czym istnieje zależność liniowa stężenia MMP-9 z cfPWV [116]. Yasmin i wsp. wykazali istotny związek CRP z cfPWV u zdrowych osobników, co może sugerować udział procesu zapalnego w sztywnieniu naczyń tętniczych [117]. Mahmud i wsp. badając związek stężenia CRP oraz innych markerów stanu zapalnego: TNF- α , IL-6 z cfPWV, również wykazali związek procesu zapalnego ze wzrostem sztywności naczyń tętniczych [118]. Terapia przeciwzapalna może zatem wpłynąć na hamowanie przedwczesnego sztywnienia naczyń, zmniejszając w ten sposób ryzyko sercowo-naczyniowe [118, 119].

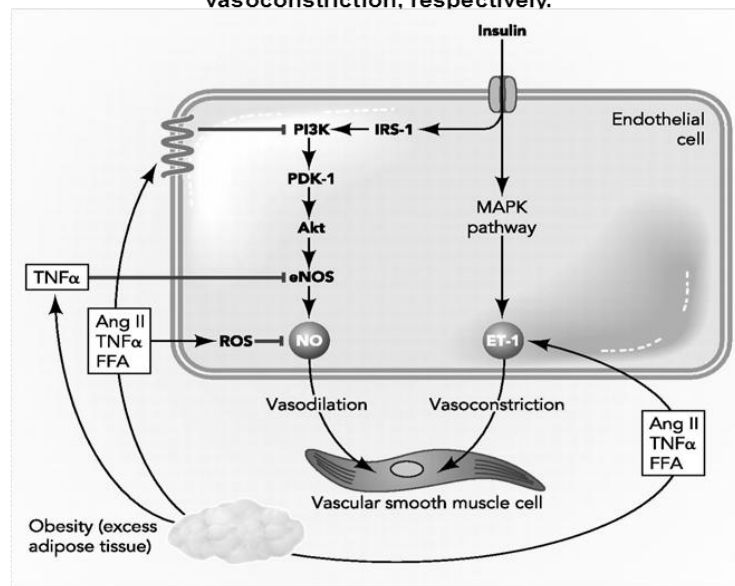
1.3.3 Insulinooporność

Insulina to hormon o działaniu plejotropowym – nieprawidłowości w obrębie jego działania, odgrywają kluczową rolę w rozwoju cukrzycy, NT, zespołu metabolicznego. Do biologicznych efektów działania insuliny należy m.in. stymulowanie wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe i serce, synteza glikogenu, białek, kwasów tłuszczowych oraz hamowanie lipolizy i glukoneogenezy [120]. Insulinooporność to stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe, pomimo prawidłowego lub podwyższonego jej stężenia w surowicy krwi [121]. Hiperinsulinemia rozwija się wtórnie do insulinooporności i w niekorzystny sposób modyfikuje przebieg NT. Patomechanizm prowadzący do insulinooporności w NT nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Zwiększone stężenie kationów Na⁺ i Ca⁺⁺, które obserwujemy w insulinooporności, prowadzi do wzrostu kurczliwości oraz zwiększenia reaktywności mięśni gładkich na czynniki presyjne (m.in. endotelinę, angiotensynę, aminy katecholowe), których zwiększona synteza jest następstwem

nadmiernego działania insuliny [122, 123]. Nadmierna ekspresja i produkcja endoteliny prowadzi do hipertrofii naczyń, zjawiska, które ustępowało po podaniu bosentanu (antagonisty receptora ET_A, ET_B) [124]. Zwiększona aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron może również indukować zjawisko insulinooporności poprzez stymulację receptora angiotensyny II typu 1, co nasila produkcję reaktywnych form tlenu in. wolnych rodników tlenowych (ROS, reactive oxygen species) w adipocytach, mięśniach szkieletowych i śródbłonu, dodatkowo ograniczając powstawanie NO [125, 126]. Wywołanie insulinooporności i nasilenia stresu oksydacyjnego, a przez to zaburzenie funkcji śródbłonna naczyniowego przypisuje się również zwiększonemu stężeniu WKT (wolnych kwasów tłuszczowych). Dzieje się tak poprzez zwiększoną wrażliwość adipocytów trzewnych na działanie lipolityczne katecholamin i angiotensyny II, doprowadzając do zwiększonego uwalniania WKT [125, 127].

Wpływ działania insuliny na naczynia, a przez to potencjalny związek insulinooporności z występowaniem NT przedstawia rycina [128].

Mechanisms of insulin-mediated nitric oxide and endothelin 1 production Mechanisms of insulin-mediated nitric oxide (NO) and endothelin 1 (ET-1) production leading to vasodilation and vasoconstriction, respectively.



JonkA M et al. Physiology 2007;22:252-260

Physiology

Rycina 3. Mechanizm skurczu i rozkurczu naczyń poprzez wpływ insuliny na szlak ET-1 i NO

Reasumując, w przebiegu NT insulinooporności towarzyszy hiperinsulinemia bez hiperglikemii [129].

2. Cel pracy

- 1) Analiza wybranych parametrów antropometrycznych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym 1 stopnia w porównaniu z grupą normotoników (grupa kontrolna).
- 2) Ocena wpływu leków z grupy ACE-I (ramipryl) lub β -adrenolityków (nebiwolol) na wybrane parametry biochemiczne takie jak: profil lipidowy, insulinemia, insulinooporność, hsCRP.
- 3) Oszacowanie wskaźnika sztywności naczyń tętniczych przed i po leczeniu hipotensyjnym.
- 4) Częstość występowania hipertoniców typu dippers i non-dippers w zależności od stosowanej klasy leków.

3. Materiał

3.1 Dobór pacjentów

Badania prowadzone były w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2010 – 2012. Badaniem objęto pacjentów Kliniki oraz przyklinicznej Poradni Nadciśnienia Tętniczego.

Protokół badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 1027/09).

Badana populacja obejmowała grupę 60 pacjentów, w wieku 16 – 28 lat, płci męskiej, u których stwierdzono ciśnienie wysokie prawidłowe lub nadciśnienie tętnicze 1 stopnia, dotychczas nieprzyjmujących leków hipotensyjnych, u których wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego.

Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników porównywalnych pod względem płci i wieku z grupą badaną.

Kryteria włączenia do badania:

świadoma zgoda na udział w badaniu wyrażona w formie pisemnej, poprzedzona poinformowaniem o celu i zasadach badania, nadciśnienie tętnicze trwające od 6 – 12 miesięcy, nieleczone preparatem hipotensyjnym.

Kryteria wyłączenia z badania:

udokumentowane nadciśnienie tętnicze wtórne (potwierdzone badaniem USG, angio-KT, oceną czynników hormonalnych indukujących wzrost ciśnienia tętniczego),

ostry lub przewlekły stan zapalny,

ZZSK, ŁZS,

choroba nowotworowa,

niewydolność serca z poważnymi zaburzeniami rytmu i przewodnictwa,

cukrzyca,

astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc

przewlekła choroba nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)

niewydolność wątroby,
zaburzenia elektrolitowe,
upośledzenie umysłowe,
przyjmowanie statyn.

3.2 Podział na grupy

Badaniem objęto grupę 60 osób. U 52 chorych w trakcie regularnych wizyt kontrolnych (co 3 miesiące), na podstawie pomiarów gabinetowych i/lub pomiarów domowych ciśnienia tętniczego wdrożono leczenie hipotensyjne (nebiwololem 5 mg lub ramiprylem 5 mg); 8 osób, z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, pozostaje w dalszej obserwacji. Decyzję o wdrożeniu terapii hipotensyjnej podjęto u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego 1 stopnia.

Grupę kontrolną stanowiło 10 osób zdrowych, porównywalnych pod względem płci i wieku z grupą badaną, z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (BP < 140/90mmHg).

O wyborze preparatu decydowało doświadczenie Ośrodka, w którym wykonywano badania oraz kliniczne wskazanie z brytyjskich wytycznych NICE, o większej skuteczności w młodszych grupach wiekowych β -adrenolityków i leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron [130]. Na wybór leczenia β -adrenolitykiem lub ACE-I wpływ miały: obecność/brak krążenia hiperkinetycznego, wywiad w kierunku obrzęku naczynioruchowego (wrodzonego lub towarzyszącego pokrzywce).

Ze względu na specyfikę badanej populacji oraz w celu zapewnienie współpracy (młodzi, aktywni mężczyźni), z poszczególnych grup leków zdecydowano o wyborze preparatu o 24-godzinnym czasie działania.

U 23 pacjentów włączono nebiwolol w dawce 5 mg/dobę (β -adrenolityk wazodilatacyjny), 29 pacjentów otrzymało ramipryl w dawce 5 mg/dobę (ACE-I).

Średni czas trwania NT przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego wynosił 8 miesięcy (w grupie leczonych nebiwololem) i 11 miesięcy (w grupie leczonych ramiprylem).

4. Metody

U każdego chorego po wstępnym zakwalifikowaniu przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania dodatkowe.

Pacjenci zgłaszali się do Kliniki w godzinach porannych – między godziną 8.00 a 10.00.

4.1 Badanie podmiotowe

W ramach badania podmiotowego przeanalizowano dostępną dokumentację medyczną. Zebrano szczegółowy wywiad na temat sposobu, okresu oraz wartości wykonywanych dotychczas pomiarów ciśnienia tętniczego. Ustalono wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. Pytano o stosowaną formę aktywności fizycznej (ćwiczenia aerobowe vs. ćwiczenia anaerobowe), nawyki żywieniowe oraz ewentualne używki.

4.2 Badanie przedmiotowe

W ramach badania przedmiotowego wykonano następujące pomiary antropometryczne: wzrost, masa ciała (użyto wagi elektronicznej mierzącej z dokładnością 100 gramów), obwód talii (mierzony miarą lekarską w połowie odległości pomiędzy dolnym brzegiem łuku żebrowego, a górnym grzebieniem kości biodrowej), obwód bioder (mierzony miarą lekarską na poziomie krętarzy większych kości udowych).

Badanie uzupełniono o pomiar ciśnienia tętniczego (pomiary tradycyjne zgodnie z wytycznymi PTNT oraz rejestracja 24-godzinna) i wyznaczenie wskaźnika sztywności naczyń tętniczych.

4.2.1. Ocena wskaźnika masy ciała (BMI)

Na podstawie otrzymanych wartości masy ciała oraz wzrostu wyznaczono wskaźnik masy ciała (BMI-Body Mass Index) na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m}^2\text{]}$$

Prawidłową masę ciała uznajemy wówczas gdy wskaźnik BMI wynosi poniżej 25 kg/m².

Wartości wyższe świadczą o nadwadze (BMI \geq 25 kg/m²) lub otyłości (BMI \geq 30 kg/m²).

4.2.2 Ocena wskaźnika talia-biodro (WHR)

Na podstawie otrzymanych wartości obwodu talii i bioder wyznaczono wskaźnik WHR (Waist Hip Ratio)

WHR = obwód talii/obwód bioder

Norma WHR dla mężczyzn wynosi $<1,0$.

4.2.3 Pomiar ciśnienia tętniczego (BP)

Do pomiarów BP metodą tradycyjną używano aparatu elektronicznego OMRON 705IT, wykorzystującego metodę oscylometryczną, rekomendowanego przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH), posiadającego walidację zgodnie z protokołem Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (BHS British Hypertension Society) i Stowarzyszenia na rzecz Postępu Medycyny (AAMI Association for the Advancement of Medical Instrumentation).

Przynajmniej 15 minut przed badaniem pacjent pozostawał w cichym pomieszczeniu w pozycji siedzącej. Wykonywano po 2 pomiary w odstępach 2 minutowych, na obu kończynach górnych, z których na podstawie średniej ustalano wartość ciśnienia tętniczego. Do pomiarów używano standardowego mankietu z gumową poduszką o szerokości 12 cm i długości 35 cm.



Rycina 4. Aparat Omron 705 IT

4.2.4 Automatyczny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM)

Do 24 godzinnej rejestracji pomiarów ciśnienia tętniczego (ABPM Ambulatory Blood Pressure Monitoring) używano aparatu BTL-08 ABPM, wykorzystującego metodę oscylometryczną opartą na detekcji drgań powstających w czasie wypompowywania powietrza z mankietu. Moment pojawienia się drgań wiąże się z ciśnieniem skurczowym, zaś największa ich amplituda odpowiada ciśnieniu średniemu. Z tych dwóch wartości wylicza się automatycznie ciśnienie rozkurczowe i tętno. Urządzenie to posiada walidację zgodnie z protokołem Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (BHS British Hypertension Society) i Stowarzyszenia na rzecz Postępu Medycyny (AAMI Association for the Advancement of Medical Instrumentation).

Po wykonaniu pomiarów BP i stwierdzeniu różnicy ciśnień na obu ramionach mniejszej niż 10 mmHg, odpowiednio dobrany mankiety zakładano na ramię niedominujące, jeśli różnica ta wynosiła powyżej 10 mmHg, mankiety zakładano na ramię, na którym stwierdzono wyższą wartość ciśnienia. Następnie programowano dane pacjenta, częstość pomiarów (co 15 minut w ciągu dnia, co 30 minut w ciągu nocy, gdzie godzinny dzień ustalono od 6.00 do 22.00, natomiast godziny nocne od 22.00 do 6.00). Wyłączono podgląd pomiarów, nauczono pacjenta wyłączenia aparatu po upływie 24 godzin. Każdy pacjent otrzymał numer telefonu kontaktowego, z którego mógł skorzystać w razie wystąpienia wątpliwości związanych z badaniem, awarii aparatu lub pojawienia się powikłań (bardzo rzadkie – najpoważniejsze to zakrzepica tętnicy ramieniowej). Zalecono prostowanie ramienia, podczas pomiaru ciśnienia, a także wykonywanie typowych aktywności życiowych i zgłoszenia się do Kliniki kolejnego dnia w godzinach porannych. Uzyskane zapisy wczytywano przy pomocy załączonego do aparatu programu komputerowego. Interpretowano badanie, w którym uzyskano przynajmniej 70% zaplanowanych pomiarów.

Z otrzymanych pomiarów wyznaczono następujące parametry: średnie SBP i DBP dla okresu całej doby (ABPM SBP, ABPM DBP), średnie SBP i DBP dla pomiarów dziennych i nocnych. Ponadto obliczono nocny spadek ciśnienia tętniczego korzystając ze stosunku: $\{SBP(\text{dzień})-SBP(\text{noc})\} \times 100 / SBP(\text{dzień})$.

Pacjentów, u których nocny spadek ciśnienia tętniczego był w przedziale 10% – 20% zaliczano do grupy dippers; pacjenci u których wyznaczono nocny spadek ciśnienia tętniczego mniejszy niż 10% zaliczano do grupy non-dippers [131].

Prawidłowe BP oznaczone za pomocą ABPM jest niższe niż dla pomiaru przygodnego. Wartości referencyjne dla ciśnienia prawidłowego w ABPM w populacji ogólnej osób dorosłych przedstawia tabela:

Tabela 7. Wartości referencyjne dla ciśnienia prawidłowego w ABPM w populacji ogólnej osób dorosłych [3]

Pora wykonywania pomiaru	Ciśnienie tętnicze [mmHg]
Stan czuwania („dzień”)	<135/85
Sen („noc”)	<120/70
Doba	<130/80



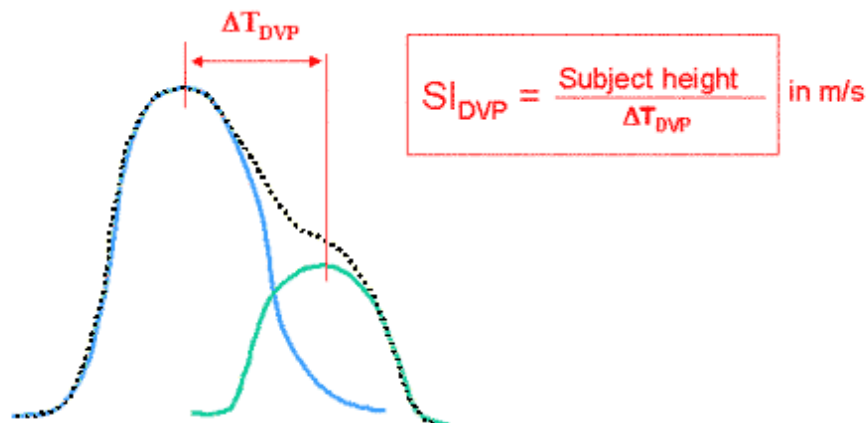
Rycina 5. Aparat BTL-08 ABPM

4.2.5 Pomiar wskaźnika sztywności naczyń tętniczych (SI)

Sztywność naczyń tętniczych (SI) oceniano przy pomocy urządzenia Pulse Trace PCA2. Pulse Trace PCA2 wykorzystuje przetwornik fotopletyzmoграфiczny do pomiaru cyfrowej objętości tętna (DVP). Zasada działania polega na analizie konturu fali tętna na podstawie zmian objętości krwi w opuszcze palca ręki. Na DVP wpływ mają dwie składowe: składowa skurczowa – jako rezultat przenoszenia ciśnienia od aorty do palców ręki (pierwsza część fali)

oraz składowa rozkurczowa – jako rezultat odbicia w niższych częściach ciała i powrotu z palca do aorty. Zatem kształt krzywej DVP zależy od napięcia naczyniowego oraz sztywności dużych naczyń krwionośnych.

SI jest ilorazem wzrostu pacjenta oraz czasu propagacji fali odbitej (czyli różnicą czasu między falą skurczową i rozkurczową w obrębie opuszki palca) wyrażonym w m/s.



Rycina 6. Krzywa cyfrowej objętości tętna (DVP) [materiały szkoleniowe Micro Medical]

Pacjentom przed wykonaniem pomiarów zalecono wstrzymanie się od picia kawy, palenia papierosów oraz wykonywania intensywnych ćwiczeń przez okres 12 godzin poprzedzających badanie. Pomiarów wykonywano w dniu zgłoszenia do Kliniki celem odczytu ABPM, w godzinach porannych. Po 15 minutowym odpoczynku pacjentowi leżącemu na wznak zakładano czujnik na palec wskazujący ręki spoczywającej swobodnie wzdłuż ciała. Po ustabilizowaniu sygnału, gdy krzywa osiągnęła regularny kształt i wypełniła 1/3 ekranu, wykonywano trzykrotne pomiary, a wynik był uśredniany i zapisywany przez urządzenie.

Urządzenie Pulse Trace PCA2, wykorzystujące analizę cyfrowej objętości tętna (DVP), stosowane jest w pracach naukowych, prowadzonych m.in. przez zespół badaczy szpitala Św. Tomasza w Londynie (prof. Chowienzyk, prof. Millasseau). Wykazali oni, że SI koreluje z cfPWV jako złotym standardem sztywności naczyń [86].

Na podstawie równania zamieszczonego w materiałach producenta urządzenia Pulse Trace PCA 2, wartość prawidłowa SI dla badanej grupy (w przedziale wiekowym 16 – 28 lat) wynosi 7 – 9 m/s. W celu wdrożenia aparatu do codziennej praktyki lekarskiej, jako prostego urządzenia do szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego, niezbędne są dalsze badania i rozwój metody.



Rycina 7. Urządzenie Pulse Trace PCA

4.3 Badania laboratoryjne

W dniu odczytu ABPM, po wykonaniu pomiaru SI, u każdego pacjenta pozostającego na czczo (okres 8-12 godzin bez spożywania posiłku) pobierano krew żylną w celu wykonania oznaczeń laboratoryjnych.

Określenie wartości gospodarki lipidowej, glukozy, hsCRP wykonano w Laboratorium nr 2 Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, oznaczenie insuliny w Pracowni Kliniki Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

4.3.1 Gospodarka lipidowa

Przy użyciu systemu biochemicznego Dimension®, wykorzystującego procedury enzymatyczne, określono stężenia cholesterolu całkowitego (TCH), cholesterolu zawartego we frakcji lipoprotein o małej gęstości – LDL-C, cholesterolu zawartego we frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości – HDL-C oraz poziom triglicerydów – TG.

Wartości referencyjne:

TCH	<5,20 mmol/l
LDL-C	<3,60 mmol/l
HDL-C	>0,90 mmol/l
TG	<1,70 mmol/l

4.3.2 Glukoza

Oznaczenie wykonano przy użyciu systemu biochemicznego Dimension®, w oparciu o adaptację metody dehydrogenazy heksokinazy-glukozo-6-fosforanu.

Wartość referencyjna:

Glukoza <5,6 mmol/l – prawidłowa glikemia na czczo

4.3.3 hsCRP (high sensitive C-reactive protein – wysokoczule białko C-reaktywne)

Oznaczenie wykonano przy użyciu systemu biochemicznego Dimension®, wykorzystującego technikę wzbogaconego o dodatkowe cząsteczki turbidymetrycznego testu immunologicznego (PETIA).

Wartość referencyjna:

hsCRP <3 mg/l

4.3.4 Insulina

Oznaczenie stężenia insuliny wykonano z krwi pobranej na skrzep, którą po odwirowaniu z prędkością 10000 obrotów/minutę przez 15 min, zabezpieczono w probówkach jednomililitrowych w temperaturze -20°C.

Badanie stężenia insuliny wykonano stosując metodę immunoenzymatyczną, przy pomocy zestawu INS-EASIA wyprodukowanego przez DIALsource ImmunoAssays S.A.

Metoda polega na opłaszczeniu płytek przeciwciałami przeciw insulinie (MAb 1), dodaniu buforu testowego oraz surowicy badanej, a następnie przeciwciał (MAb 2) znakowanych peroksydazą chrzanową (HRP horseradish peroxidase). Po okresie 24 godzinnej inkubacji płytki są przemywane celem usunięcia niezwiązanych kompleksów. Po wykonaniu kolejnych etapów, stosując metodę kolorymetryczną z zastosowaniem fali o długości 450nm i 650nm, określa się absorbancję, która jest proporcjonalna do stężenia insuliny.

Wartość referencyjna (wg materiałów producenta):

Insulina 5-19 µIU/ml

4.3.5 Insulinooporność

Wartość insulinooporności wyznaczono metodą pośrednią, w oparciu o wskaźnik HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) na podstawie wzoru:

$HOMA-IR = \text{stężenie insuliny na czczo } [\mu\text{IU/ml}] \times \text{stężenie glukozy na czczo } [\text{mmol/l}] / 22,5$

$HOMA-IR > 2,77$ – insulinooporność [132]

4.4 Metody statystyczne

Analizowane parametry opisano średnią arytmetyczną, odchyleniem standardowym (SD) i medianą. Wszystkie analizowane zmienne zostały sprawdzone pod względem zgodności z rozkładem normalnym testem Lilieforsa. Dla zmiennych mających rozkład zgodny z normalnym i mających równe wariancje stosowano test t-studenta dla prób niepowiązanych. Dla porównania zmiennych mających rozkład zgodny z normalnym, ale nie mających równych wariancji stosowano test T, z niezależną estymacją wariancji. Dla zmiennych nie mających rozkładu zgodnego z normalnym zastosowano test Manna-Whitneya. W celu oceny zmian parametrów w obrębie grupy stosowano test T dla prób zależnych lub test kolejności par Wilcoxon (dla zmiennych nie mających rozkładu zgodnego z normalnym). Do zbadania zależności pomiędzy zmiennymi zmierzonymi na skali nominalnej zastosowano test χ^2 lub χ^2 z poprawką Yatesa, natomiast do zbadania zależności pomiędzy zmianami w czasie zmiennej nominalnej zastosowano test McNemara.

Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym, wyznaczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona; w przypadku braku zgodności wyznaczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana.

Obliczenia statystyczne wykonywano przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$.

5. Krytyka metody

Do badania kwalifikowano osoby po uzyskaniu pisemnej zgody. W analizie ujęto 52 pacjentów uczestniczących w całym projekcie, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze 1 stopnia i wdrożono monoterapię (grupa badana) oraz 10 osobową grupę kontrolną, którą stanowili zdrowi ochotnicy. Istotnym elementem niniejszej pracy, który może zostać poddany krytyce, to liczebność badanej populacji. Pięćdziesięcioduosobowa grupa badana oraz dziesięcioosobowa grupa kontrolna nie stanowi statystycznie dużej grupy. O ilości włączonych do badania pacjentów stanowiła specyfika doboru kandydatów. Mężczyźni w przedziale wieku od 16 do 28 roku życia, aktywni naukowo lub zawodowo, dość często prezentowali niski poziom świadomości własnej choroby. Wynikało to niewątpliwie z krótkiego okresu choroby oraz braku ewidentnych powikłań NT. Ze względu na zaplanowany schemat badania (badania laboratoryjne i badanie ciśnienia tętniczego metodą Holtera), który obligował do stawienia się do Kliniki dwukrotnie w kolejnych dniach i następnie po 3 miesiącach, kilkunastu pacjentów zrezygnowało z uczestniczenia w projekcie, a także miało to wpływ na trudności w pozyskaniu zdrowych ochotników do grupy kontrolnej.

Kolejnym aspektem, który może być dyskutowany, to wybór leku dla konkretnego pacjenta. Preparatami I rzutu wg zaleceń PTNT 2011 są leki z 5 głównych grup (diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, leki blokujące receptor AT₁), które mają udowodniony wpływ na rokowanie, mogą być stosowane w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym. Biorąc pod uwagę brak ewidentnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w momencie rozpoczynania farmakoterapii, dalszą współpracę oraz łatwość w stosowaniu się do zaleceń (dawkowanie leku raz na dobę), autorka niniejszej rozprawy, zdecydowała o wdrożeniu ramiprylu lub nebiwololu. Leki z grupy beta-adrenolityków są zalecane w populacji młodych hipertoniców. Natomiast inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę są uznanymi lekami wysoce kardioprotekcyjnymi, a u mężczyzn brak jest przeciwwskazań do ich stosowania.

Złotym standardem oznaczania insulinooporności pozostaje nadal metoda klamry metabolicznej udoskonalona przez De Fronzo [133]. Jest to jednak czasochłonna oraz uciążliwa procedura dla pacjenta. W oparciu o dostępne dane korelacji wskaźnika HOMA z wynikami uzyskanymi metodą klamry metabolicznej autorka zdecydowała o wyznaczeniu insulinooporności metodą HOMA [134, 135].

Na podstawie szczegółowego wywiadu oraz badania przedmiotowego, starano się wyłączyć z badania chorych z ogniskami infekcyjnymi, które wpływałyby na wartość oznaczenia hsCRP; jakkolwiek nie można wykluczyć z całą pewnością obecności czynników zapalnych modyfikujących wartość hsCRP.

Spośród metod badawczych dyskusyjnym problemem może być wybór urządzenia Pulse Trace 2 do wyznaczenia sztywności naczyń tętnicznych. Złotym standardem pomiaru sztywności naczyń tętnicznych jest ocena szyjno-udowej prędkości fali tętna (cfPWV). Zakładając, że cfPWV może również wpływać na kształt fali obwodowej, podjęto próbę jej analizy przy użyciu przetwornika fotopletyzmo graficznego i pośredniej oceny sztywności naczyń tętnicznych. Biorąc pod uwagę doniesienia w literaturze o możliwości wykorzystania urządzenia Pulse Trace 2 do oszacowania sztywności naczyń, a także fakt stosunkowo niskiego kosztu badania oraz jego nieinwazyjność, autorka podjęła próbę zastosowania tej metody.

Ocena 24-godzinne go monitorowania ciśnienia tętniczego, wykazała przynależność chorych do klasy non-dippers (w całej grupie hipertoniców – 69%, zakwalifikowani do leczenia ramiprylem – 79%, nebiwololem – 57%) lub dippers. Do powyższego podziału na grupy non-dippers i dippers należy jednak podchodzić z ostrożnością, bowiem pomiary ABPM cechują się ograniczoną powtarzalnością wyników (jakkolwiek większą niż w pomiarach tradycyjnych), co zdaniem niektórych autorów wpływa na zmianę przynależności do określonej grupy u około 35-40% pacjentów [136]. W piśmiennictwie odsetek pacjentów grupy non-dippers szacowany jest na 20-40% chorych na nadciśnienie tętnicze [137, 138]. Tak wysoka częstość (69%) występowania hipertoniców, nie wykazujących nocnego spadku ciśnienia tętniczego, jest trudna do wyjaśnienia. Może wiązać się to z faktem, iż badano jedynie nieleczonych, młodych mężczyzn, natomiast w piśmiennictwie analizowano starszych chorych, kobiety i mężczyzn.

Badania medyczne zrobiły tak niebywały postęp, że dziś praktycznie nie ma już ani jednego zdrowego człowieka.

Aldous Huxley

6. Wyniki

Analizie poddano łącznie 62 osoby; podzielone na 2 grupy:

grupa I (badana) – 52 mężczyzn z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym 1 stopnia, dotychczas nieleczonych farmakologicznie

grupa II (kontrolna) – 10 zdrowych mężczyzn.

Grupę badaną (52 osoby) podzielono w zależności od zastosowanego leku na grupę A (29 osoby) – otrzymującą ACE-I oraz grupę B (23 osoby) – w której wdrożono β -adrenolityk. Po 3 miesiącach leczenia cała grupa badana, z uwzględnieniem podziału na grupy o określonej farmakoterapii, została poddana ponownej analizie.

6.1 Porównanie parametrów w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej

Grupa badana i kontrolna były zbliżone pod względem wieku. Nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie wzrostu, masy ciała, BMI, WHR, profilu lipidowego, stężeń glukozy, hsCRP oraz ABPM DBP (średnie wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego z okresu doby). Jednak wartości obwodu talii i bioder były istotnie wyższe u hipertoniczków.

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej (przed leczeniem farmakologicznym)

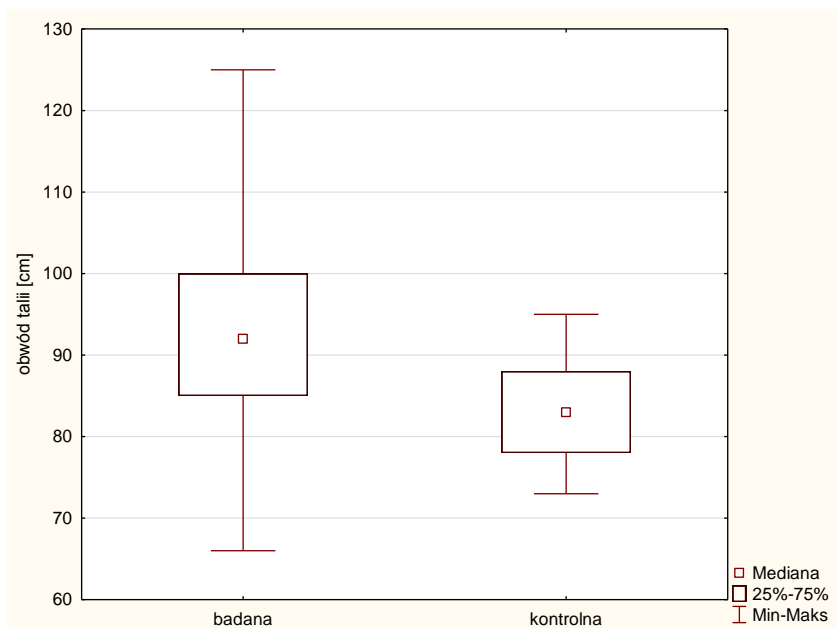
Badany parametr	Grupa I – badana n = 52			Grupa II – kontrolna n = 10			Wartość p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
Wiek (lata)	22,12	22	3,32	23	23	1,49	0,3267
Wzrost (cm)	181,58	182	6,90	180,10	181	5,65	0,5272
Masa ciała (kg)	85,85	83,50	15,03	77,9	77,5	9,49	0,0812
BMI (kg/m ²)	25,99	25,70	4,20	23,99	23,45	2,83	0,1164
Obwód talii (cm)	92	92	12,14	83	83	7,54	0,023144
Obwód bioder (cm)	103,06	103	8,57	96,10	97	4,20	0,000595
WHR	0,89	0,90	0,06	0,86	0,86	0,05	0,1875

TCH (mmol/l)	4,51	4,33	0,92	4,32	4,28	0,55	0,5432
HDL (mmol/l)	1,31	1,25	0,29	1,28	1,24	0,17	0,7824
LDL (mmol/l)	2,71	2,72	0,78	2,78	2,71	0,55	0,7625
TG (mmol/l)	1,10	0,91	0,63	1,06	0,80	0,54	0,9010
Glukoza (mmol/l)	4,95	5,04	0,80	4,73	4,12	0,41	0,1188
hsCRP (mg/l)	2,99	1,68	3,85	1,29	1,08	0,74	0,0704
HOME	3,91	3,54	1,56	2,14	2,20	0,49	0,000110
Insulina (μ IU/ml)	17,68	16,88	6,10	10,19	10,40	2,21	0,000000
SBP (mmHg)	141,60	141	5,12	122,5	120	7,96	0,000001
DBP (mmHg)	82,04	82	8,37	74,60	74	8,83	0,013286
HR (uderzeń/min)	79,25	79	11,28	70,60	69	10,07	0,020270
ABPM SBP (mmHg)	134,73	135	7,39	122,10	122,50	5,43	0,000003
ABPM DBP (mmHg)	73,96	74	6,43	70,90	71,50	6,14	0,2380
SI (m/s)	7,54	7,37	1,13	6,49	6,40	0,75	0,003512

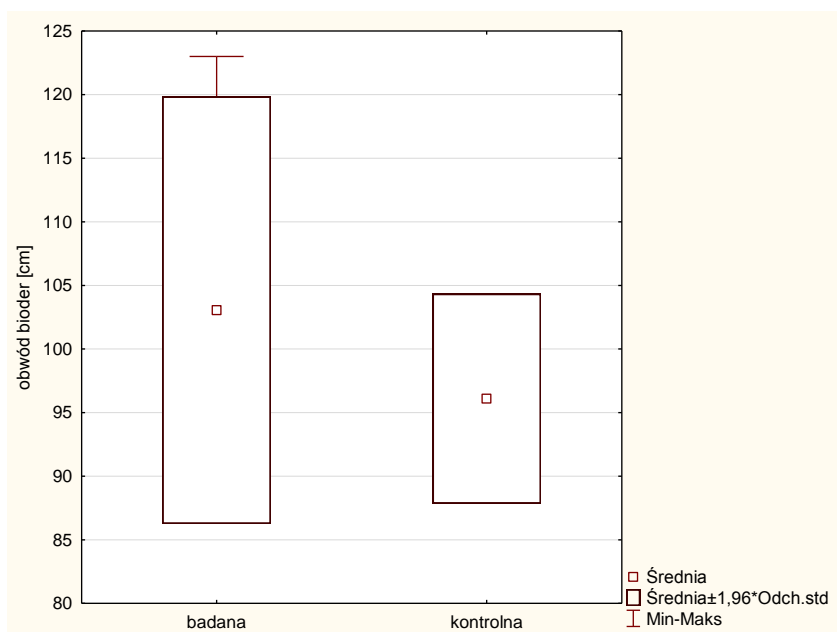
Badany parametr	Grupa I – badana n = 52	Grupa II – kontrolna n = 10
Non-dippers	36 (69%)	4 (40%)
Dippers	16 (31%)	6 (60%)

p=0,1590, non-dippers - nocny spadek BP<10%, dippers- nocny spadek BP - 10%-20%

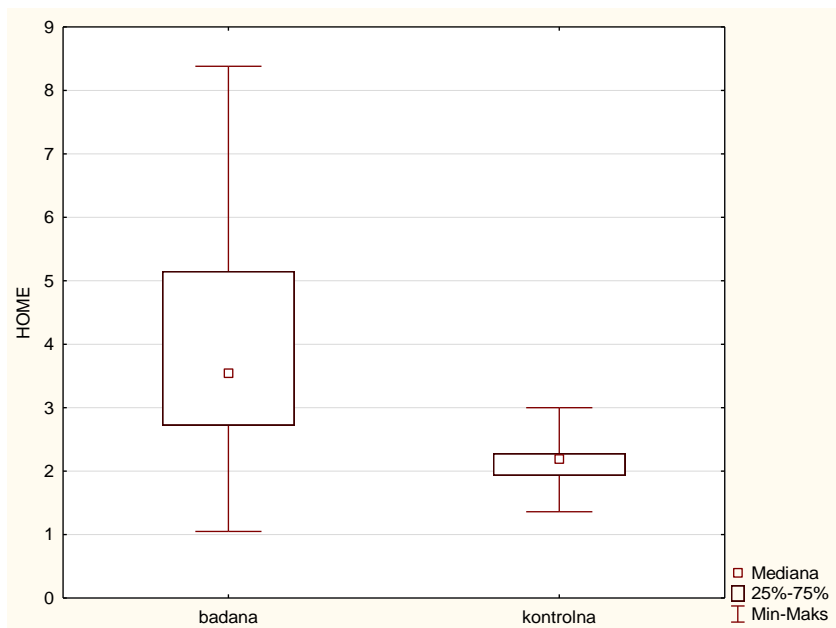
Istotnie statystycznie różnice ($p < 0,05$) w zakresie parametrów wynikających z definicji grup przedstawione zostały na wykresach poniżej:



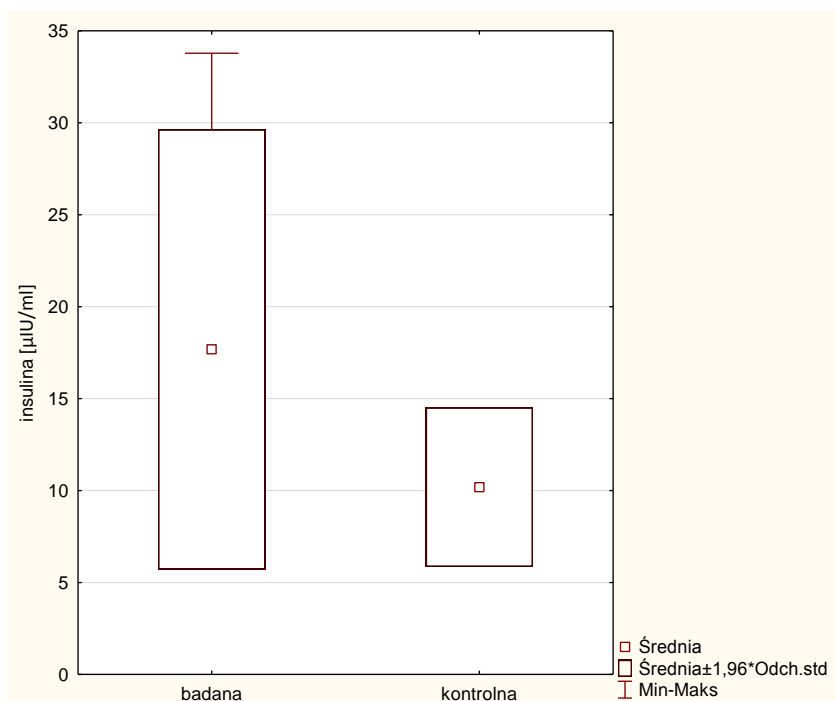
Wykres 1. Charakterystyka porównawcza obwodu talii w grupie badanej i grupie kontrolnej



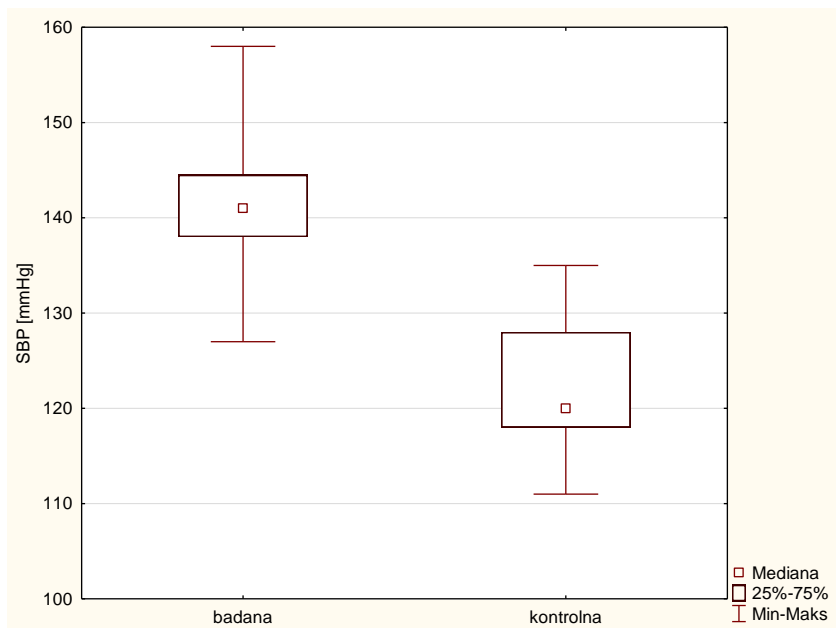
Wykres 2. Charakterystyka porównawcza obwodu bioder w grupie badanej i grupie kontrolnej



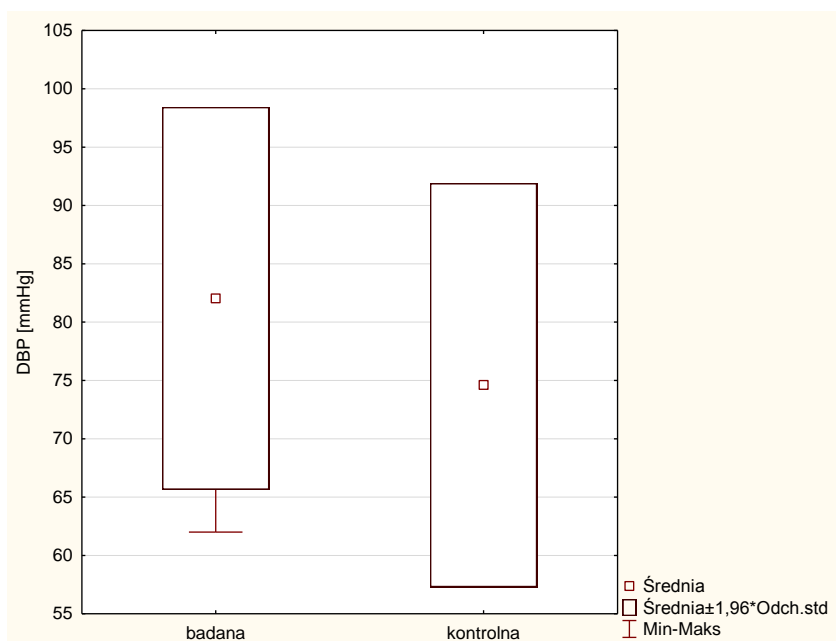
Wykres 3. Charakterystyka porównawcza wskaźnika HOME w grupie badanej i grupie kontrolnej



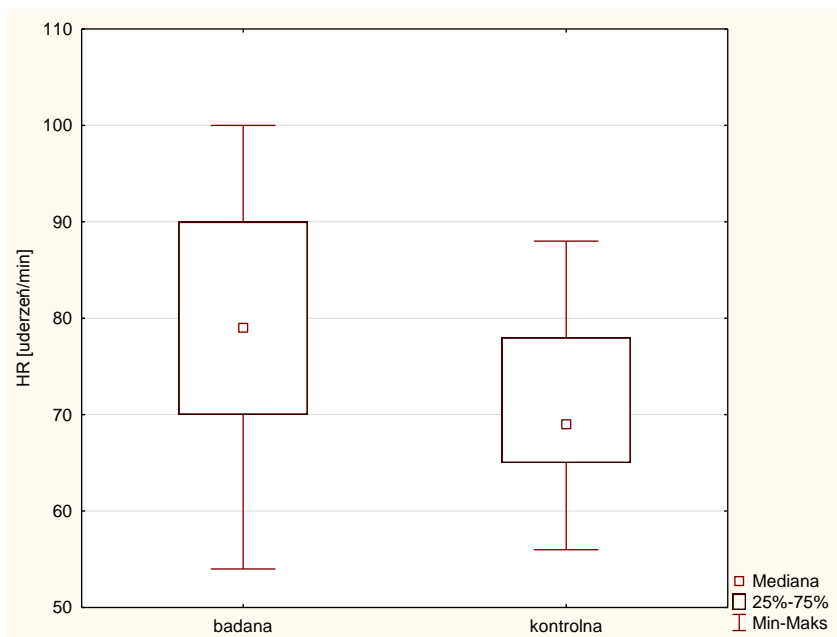
Wykres 4. Charakterystyka porównawcza stężenia insuliny w grupie badanej i grupie kontrolnej



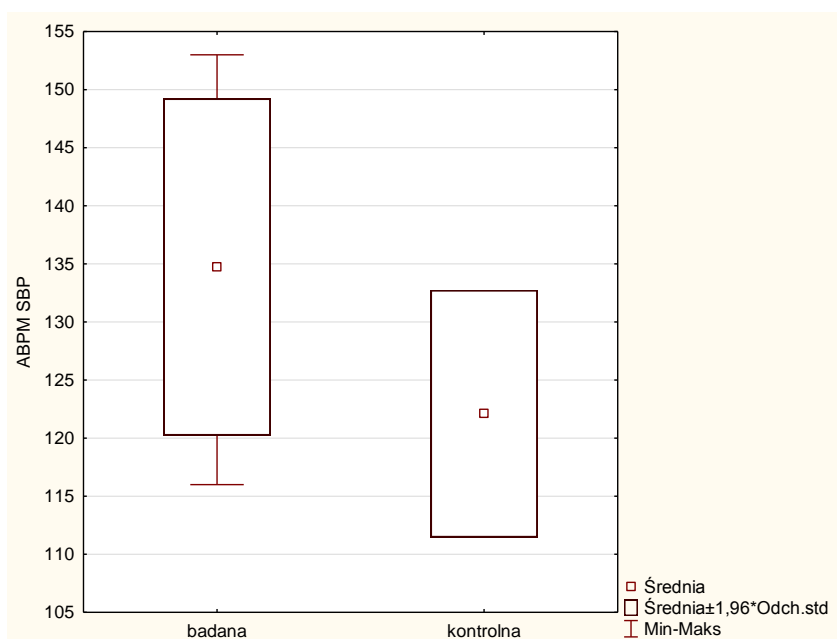
Wykres 5. Charakterystyka porównawcza wartości SBP w grupie badanej i grupie kontrolnej



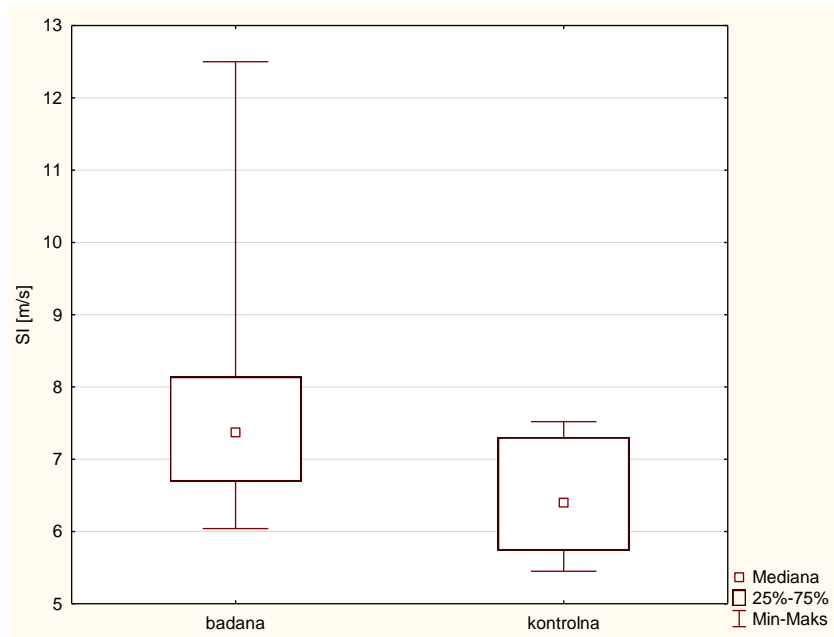
Wykres 6. Charakterystyka porównawcza wartości DBP w grupie badanej i grupie kontrolnej



Wykres 7. Charakterystyka porównawcza wartości HR w grupie badanej i grupie kontrolnej



Wykres 8. Charakterystyka porównawcza wartości ABPM SBP w grupie badanej i grupie kontrolnej



Wykres 9. Charakterystyka porównawcza wartości SI w grupie badanej i grupie kontrolnej

6.1.1 Porównanie subpopulacji grupy badanej

Grupę badaną – 52 mężczyzn z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, dotychczas nieleczonych farmakologicznie podzielono na:

grupa A – 29 pacjentów, u których wdrożono leczenie ACE-I (ramipryl)

grupa B – 23 pacjentów, u których zastosowano leczenie β -adrenolitykiem (nebiwolol).

Porównanie grup A (n = 29) i B (n = 23) przed włączeniem leczenia farmakologicznego przedstawia tabela:

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza grupy A i B przed leczeniem:

Badany parametr	grupa A – ACE-I n = 29			grupa B – β -adrenolityk n = 23			Wartość p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
Wiek (lata)	22	21	3,37	22,26	22	3,33	0,7817
Wzrost (cm)	180,89	181	5,55	182,43	182	8,35	0,4520
Masa ciała (kg)	85,72	84	13,41	86	82	17,18	0,9484
BMI (kg/m ²)	26,16	25,70	4,06	25,77	25,70	4,46	0,6716
Obwód talii (cm)	92,28	92	11,27	91,65	92	13,41	0,8562
Obwód bioder (cm)	102,86	102	7,95	103,30	104	9,46	0,8554
WHR	0,90	0,90	0,06	0,88	0,90	0,07	0,5436
TCH (mmol/l)	4,40	4,31	0,76	4,64	4,50	1,08	0,3508
HDL (mmol/l)	1,30	1,25	0,28	1,32	1,22	0,31	0,8901
LDL (mmol/l)	2,58	2,53	0,69	2,87	2,90	0,86	0,1792
TG (mmol/l)	1,06	0,87	0,61	1,14	0,99	0,66	0,7401
Glukoza (mmol/l)	4,88	4,88	0,94	5,03	5,04	0,60	0,4822
hsCRP (mg/l)	4,09	1,80	4,87	1,61	1,43	0,74	0,011486
HOME	3,89	3,54	1,76	3,92	3,84	1,30	0,9253
Insulina (μ IU/ml)	17,67	15,78	6,41	17,69	17,78	5,84	0,9880
SBP (mmHg)	141,38	140	5,26	141,87	142	5,03	0,7450
DBP (mmHg)	81,21	80	7,94	83,09	85	8,95	0,4266
HR (uderzeń/min)	74,90	75	9,73	84,74	90	10,88	0,001894
ABPM SBP (mmHg)	136,17	136	5,90	132,91	133	8,73	0,1153
ABPM DPB (mmHg)	74,66	75	6,22	73,09	73	6,71	0,3874
SI (m/s)	7,72	7,45	1,31	7,31	7,11	0,83	0,3617

Badany parametr	grupa A – ACE-I n = 29	grupa B – β -adrenolityk n = 23
Non-dippers	23 (79%)	13(57%)
Dippers	6 (21%)	10(43%)

p=0,0770 non-dippers - nocny spadek BP<10%, dippers - nocny spadek BP- 10%-20%

W badanych grupach przed leczeniem stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie stężenia hsCRP oraz HR. Średnie HR w grupie B (zakwalifikowanych do leczenia nebiwololem), było wyższe i wynosiło $84,74 \pm 10,88$ uderzeń/min. Dane te mogą sugerować adekwatny przydział do grupy.

6.2 Ocena wpływu terapii hipotensyjnej po 3 miesiącach w całej grupie badanej

Po 3 miesiącach terapii wykonano ponownie oznaczenia wcześniej analizowanych parametrów, celem oceny wpływu terapii hipotensyjnej.

Porównanie wartości przed i po leczeniu w całej grupie badanej (n = 52) przedstawia tabela.

Tabela 10. Wpływ terapii hipotensyjnej w grupie badanej po 3 miesiącach

Badany parametr	Grupa I – badana – przed farmakoterapią n = 52			Grupa I – badana – po 3 miesiącach farmakoterapii n = 52			Wartość p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
Wiek (lata)	22,12	22	3,32	22,12	22	3,32	–
Wzrost (cm)	181,58	182	6,90	181,58	182	6,90	–
Masa ciała (kg)	85,85	83,50	15,03	85,50	84	15,12	0,3983
BMI (kg/m ²)	25,99	25,70	4,20	25,87	25,45	4,13	0,3066
Obwód talii (cm)	92	92	12,14	91,58	91	12,00	0,1029
Obwód bioder (cm)	103,06	103	8,57	102,85	101,50	8,50	0,1321
WHR	0,89	0,90	0,06	0,89	0,89	0,64	0,1878
TCH (mmol/l)	4,51	4,33	0,92	4,48	4,42	0,77	0,7716
HDL (mmol/l)	1,31	1,25	0,29	1,36	1,32	0,28	0,003314
LDL (mmol/l)	2,71	2,72	0,78	2,67	2,75	0,72	0,5650
TG (mmol/l)	1,10	0,91	0,63	1,08	0,90	0,50	0,6037
Glukoza (mmol/l)	4,95	5,04	0,80	4,76	4,91	0,59	0,004242
hsCRP (mg/l)	2,99	1,68	3,85	2,18	1,50	2,53	0,000845
HOME	3,91	3,54	1,56	3,57	3,23	1,99	0,1050
Insulina (μIU/ml)	17,68	16,88	6,10	16,92	16,92	8,25	0,3099
SBP (mmHg)	141,60	141	5,12	133,19	135	9,61	0,000000
DBP (mmHg)	82,04	82	8,37	75,17	77,50	9,75	0,000004
HR (uderzeń/min)	79,25	79	11,28	70,69	70,50	9,19	0,000000
ABPM SBP (mmHg)	134,73	135	7,39	129,52	130	7,53	0,000000
ABPM DBP (mmHg)	73,96	74	6,43	70	70	6,00	0,000007
SI (m/s)	7,54	7,37	1,13	7,45	7,38	1,05	0,032463

Badany parametr	Grupa I – badana – przed farmakoterapią n = 52	Grupa I – badana – po 3 miesiącach farmakoterapii n = 52
Non-dippers	36 (69%)	8(15%)
Dippers	16 (31%)	44(85%)

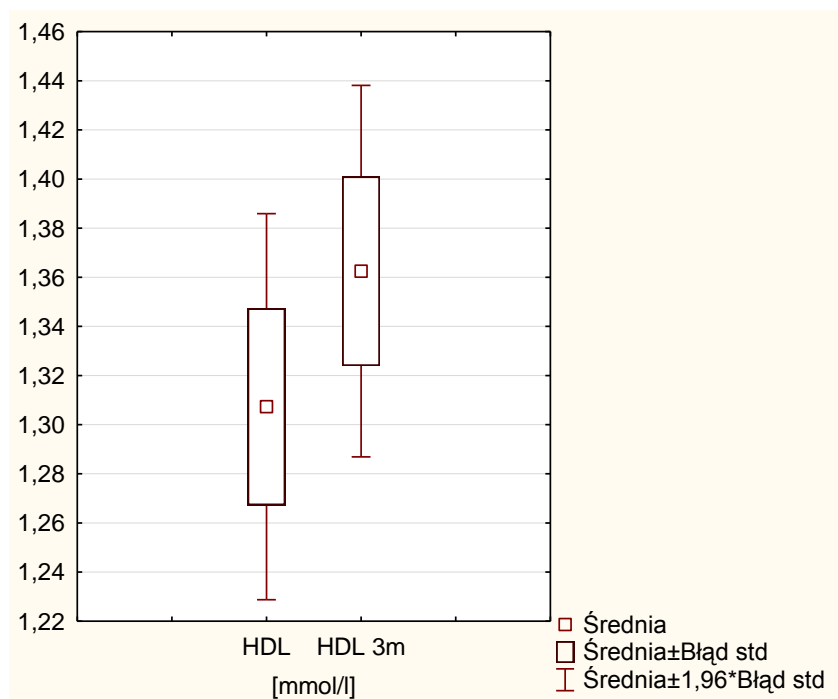
P=0,0000 non-dippers - nocny spadek BP<10%, dippers - nocny spadek BP - 10%-20%

W całej grupie badanej (n = 52), niezależnie od zastosowanej terapii (ramipryl lub nebiwolol), stwierdzono istotny wpływ na zwiększenie stężenia HDL oraz obniżenia stężenia glukozy i hsCRP, bez wpływu na pozostałe parametry biochemiczne i antropometryczne.

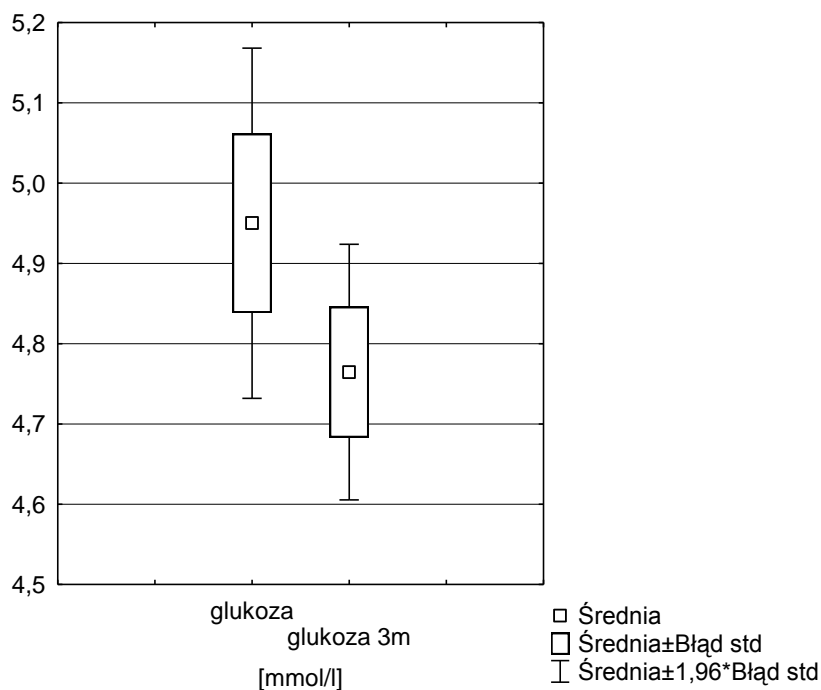
Zgodnie z założeniem wdrożenia farmakoterapii NT odnotowano istotną poprawę w zakresie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych metodą gabinetową jak i ABPM, a także istotne zmniejszenie liczby pacjentów w grupie non-dippers.

Wykazano korzyść terapii hipotensyjnej w zakresie zmniejszenia HR i SI.

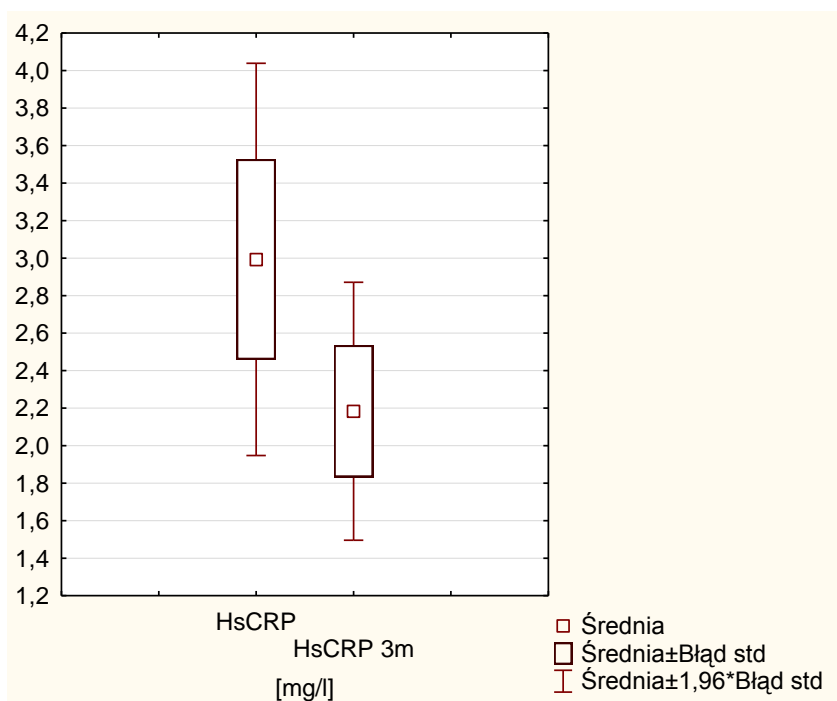
Odnotowane istotnie statystycznie różnice pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej (n = 52), w zakresie poszczególnych parametrów, przedstawiono na poniższych wykresach.



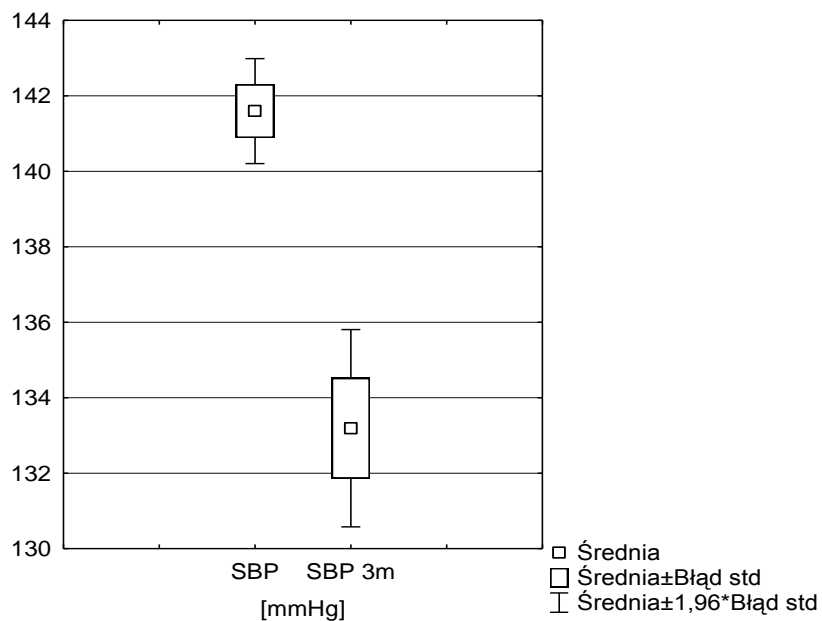
Wykres 10. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia HDL pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



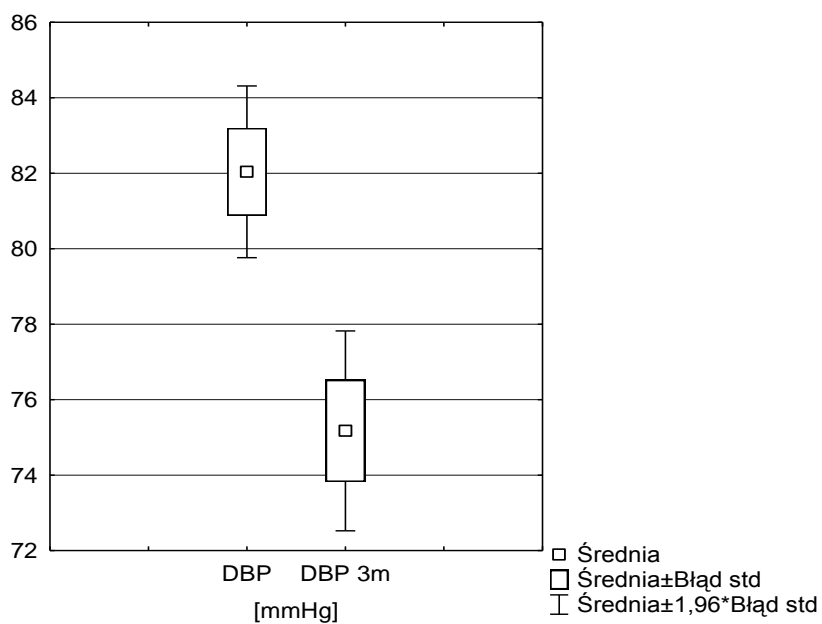
Wykres 11. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia glukozy pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



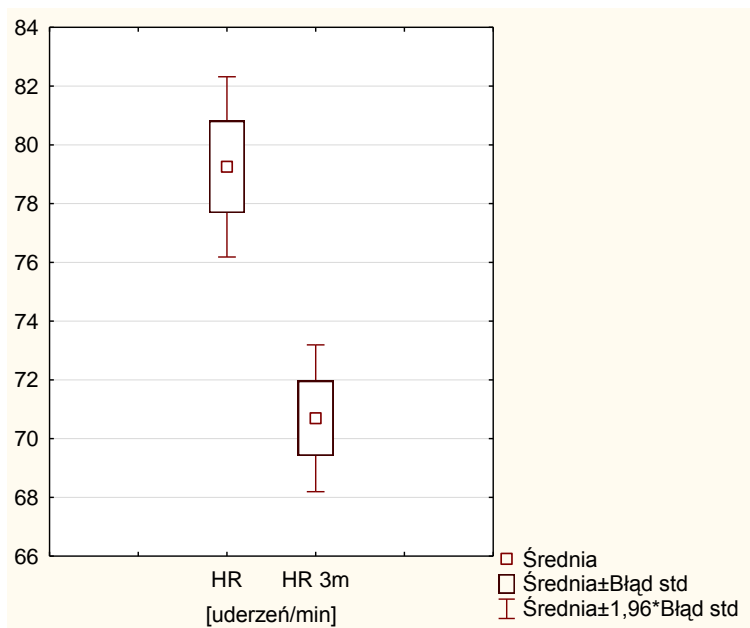
Wykres 12. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia hsCRP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



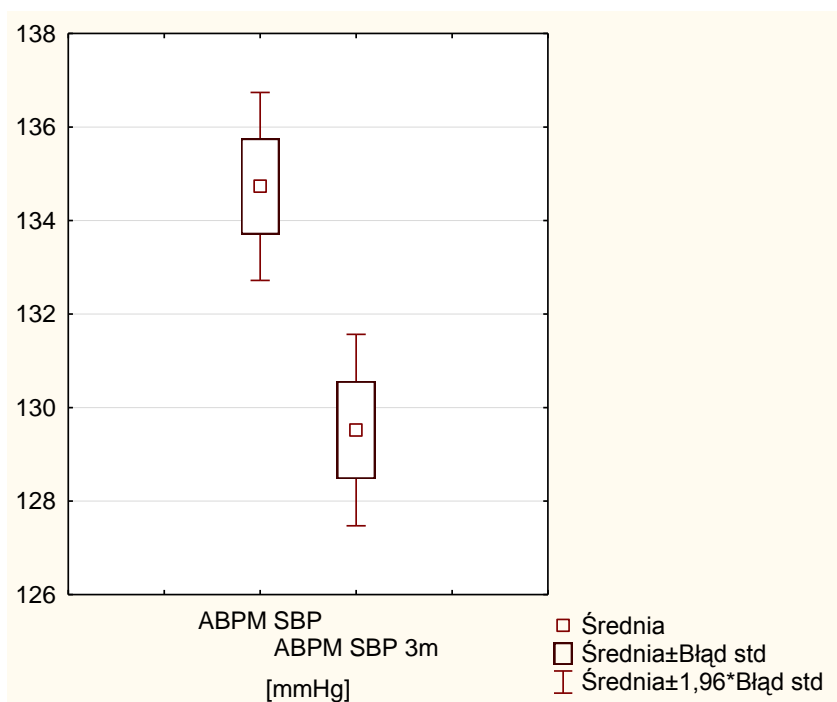
Wykres 13. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



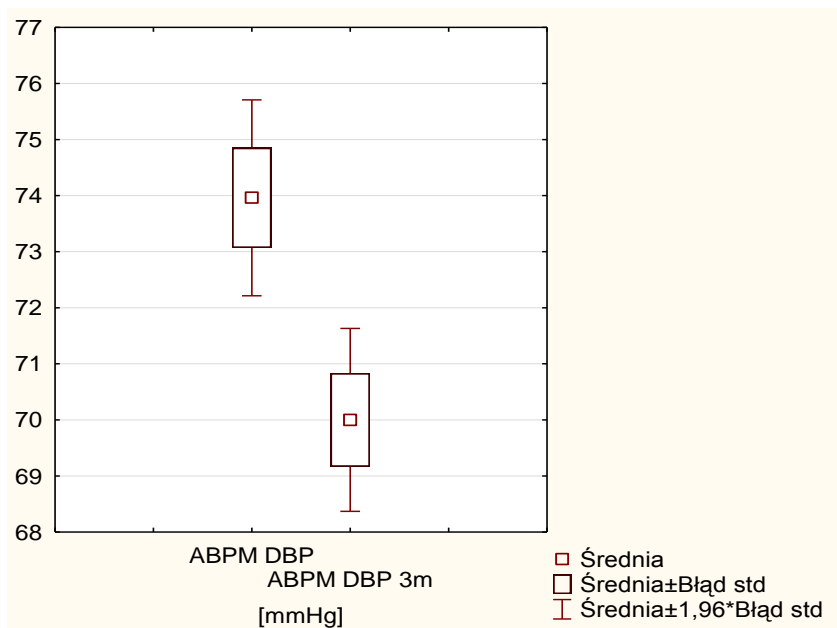
Wykres 14. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



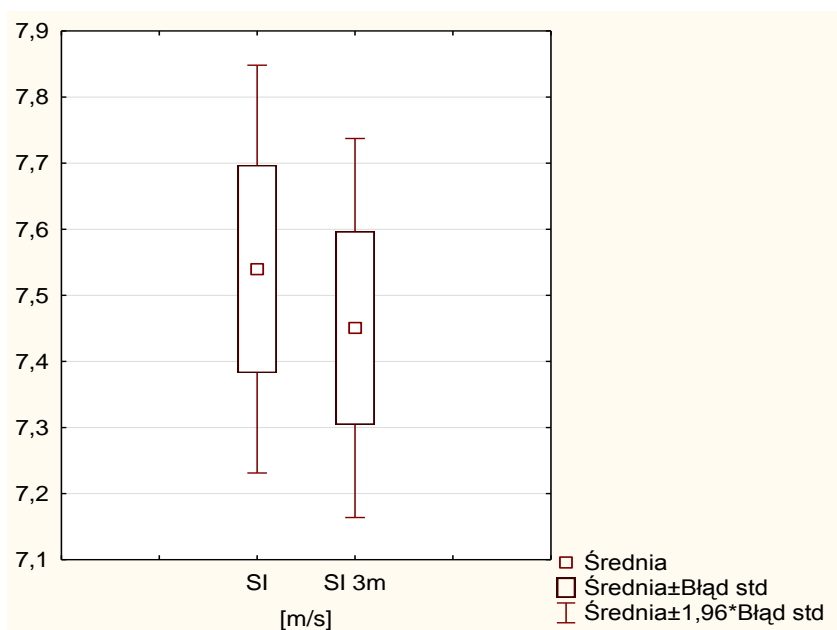
Wykres 15. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości HR pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



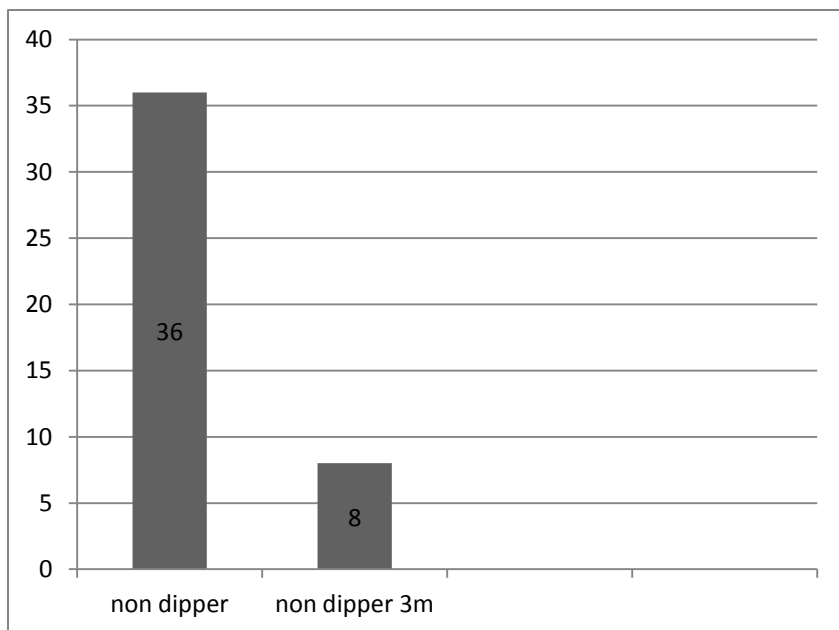
Wykres 16. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



Wykres 17. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



Wykres 18. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SI pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej



Wykres 19. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby pacjentów należących do grupy non-dippers pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej

6.2.1 Ocena wpływu terapii hipotensyjnej po 3 miesiącach w grupie otrzymującej inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I)

Tabela 11. Porównanie badanych parametrów w grupie A (n = 29) przed i po 3 miesiącach leczenia ramiprylem

Badany parametr	Grupa A- przed farmakoterapią ramiprylem n = 29			Grupa A- po 3 miesiącach farmakoterapii ramiprylem n = 29			Wartość p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
Wiek (lata)	22,0	21,00	3,37	22,0	21,0	3,37	–
Wzrost (cm)	180,90	181	5,55	180,90	181	5,55	–
Masa ciała (kg)	85,72	84,00	13,41	85,14	84	13,39	0,3136
BMI (kg/m ²)	26,16	25,70	4,06	25,97	25,10	3,96	0,3454
Obwód talii (cm)	92,28	92	11,27	91,69	92	10,98	0,2665
Obwód bioder (cm)	102,86	102	7,95	102,59	101	7,83	0,2552
WHR	0,90	0,90	0,06	0,89	0,89	0,05	0,3069
TCH (mmol/l)	4,40	4,31	0,76	4,48	4,36	0,79	0,4100
HDL (mmol/l)	1,30	1,25	0,28	1,35	1,39	0,22	0,038958
LDL (mmol/l)	2,58	2,53	0,69	2,61	2,68	0,74	0,6954
TG (mmol/l)	1,06	0,87	0,61	1,03	0,90	0,47	0,5027
Glukoza (mmol/l)	4,88	4,88	0,94	4,64	4,54	0,57	0,021287
hsCRP (mg/l)	4,09	1,80	4,87	2,56	1,50	3,09	0,005322
HOME	3,89	3,54	1,76	3,45	3,19	2,40	0,1170
Insulina (μIU/ml)	17,67	15,78	6,41	16,49	14,73	9,27	0,1631
SBP (mmHg)	141,38	140	5,26	133,07	135	8,50	0,000025
DBP (mmHg)	81,21	80	7,94	75,93	78	10,23	0,0021
HR	74,90	75	9,73	72,31	72	9,01	0,024785
ABPM SBP (mmHg)	136,17	136	5,90	130,45	130	6,59	0,000003
ABPM DBP (mmHg)	74,66	75	6,22	70,97	70	6,28	0,000635
SI (m/s)	7,72	7,45	1,31	7,40	7,42	1,07	0,000915

Badany parametr	Grupa A- przed farmakoterapią ramiprylem n = 29	Grupa A- po 3 miesiącach farmakoterapii ramiprylem n = 29
Non-dippers	23 (79%)	4(14%)
Dippers	6 (21%)	25(86%)

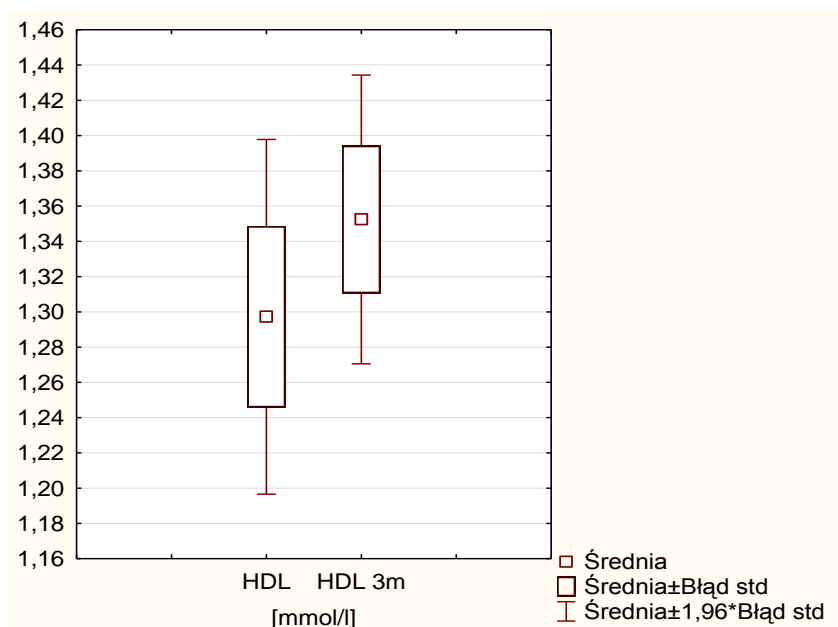
P=0,00004 non-dippers - nocny spadek BP<10%, dippers- nocny spadek BP - 10%-20%

W grupie leczonej ramiprylem stwierdzono istotny wpływ na zwiększenie stężenia HDL oraz obniżenia stężenia glukozy i hsCRP, bez wpływu na pozostałe parametry biochemiczne i antropometryczne (tak jak w całej grupie badanej).

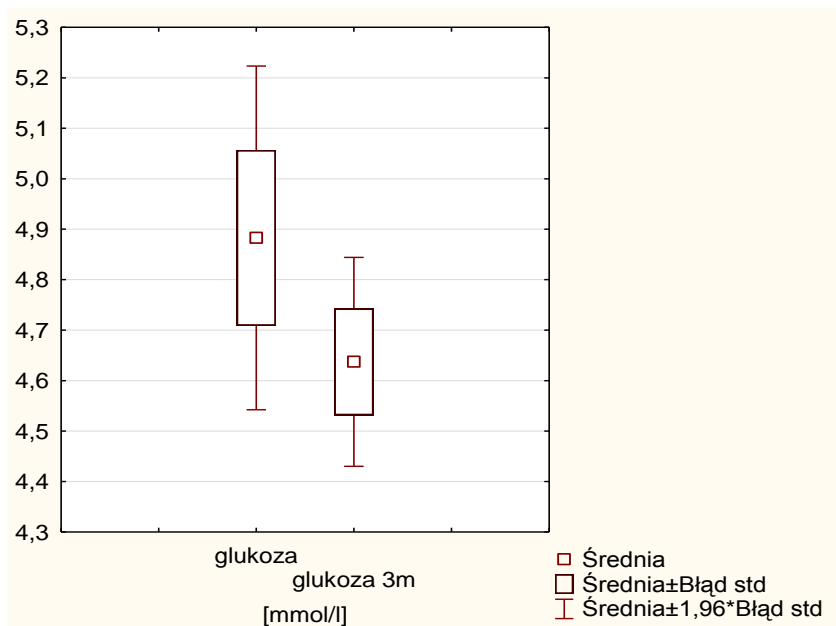
Zgodnie z założeniem wdrożenia farmakoterapii NT odnotowano istotną poprawę w zakresie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych metodą gabinetową jak i ABPM, a także istotne zmniejszenie ilości pacjentów w grupie non-dippers.

Wykazano korzyść terapii hipotensyjnej w zakresie zmniejszenia czynności serca (HR) i wskaźnika sztywności naczyń tętniczych (SI).

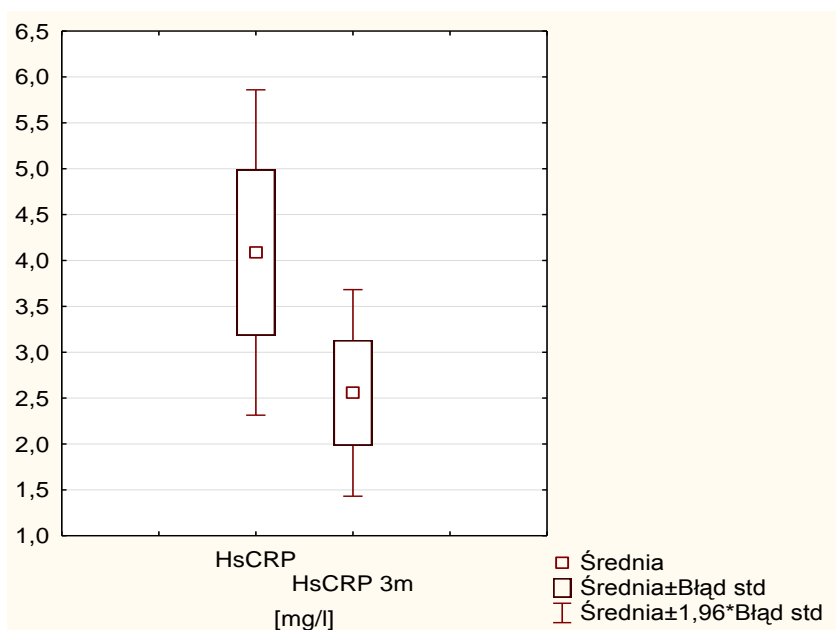
Odnotowane istotnie statystycznie różnice pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem w zakresie poszczególnych parametrów przedstawiają poniższe wykresy.



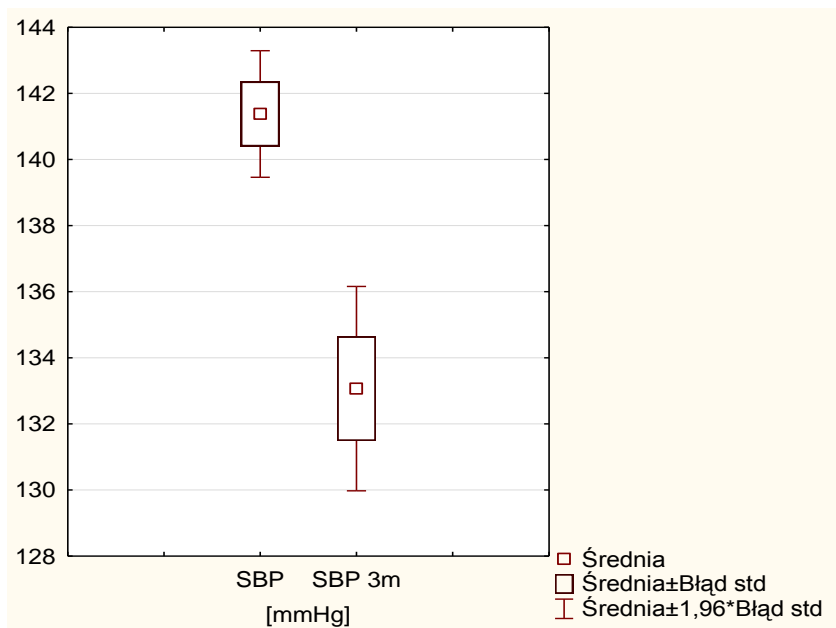
Wykres 20. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia HDL pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



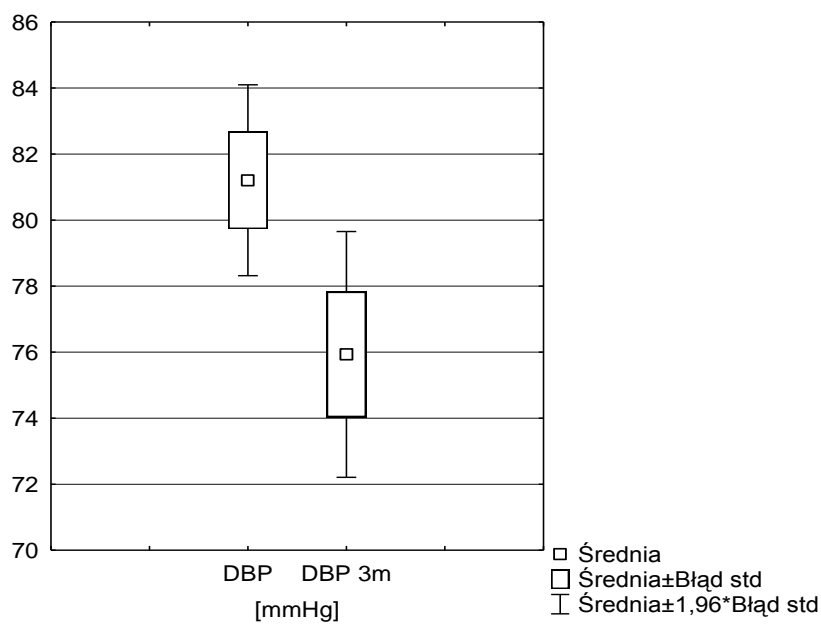
Wykres 21. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia glukozy pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



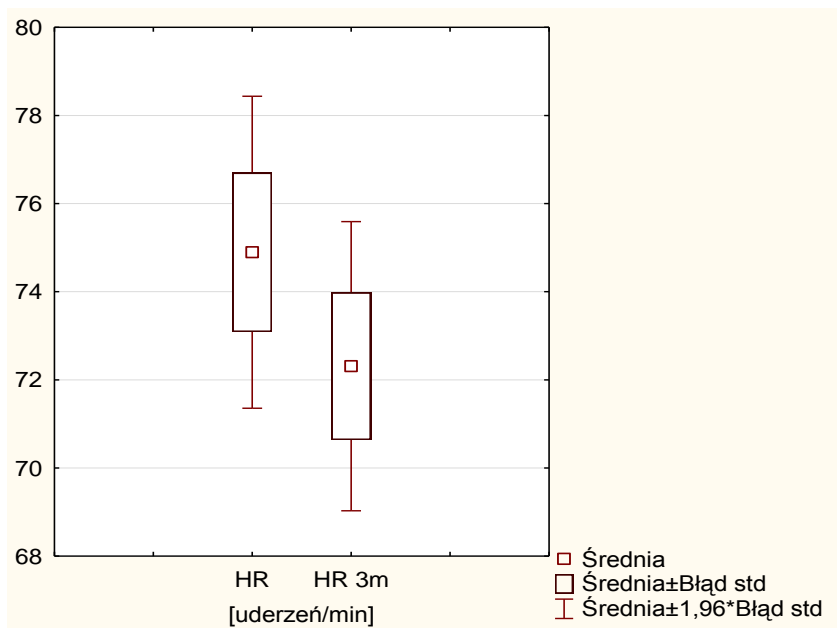
Wykres 22. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia hsCRP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



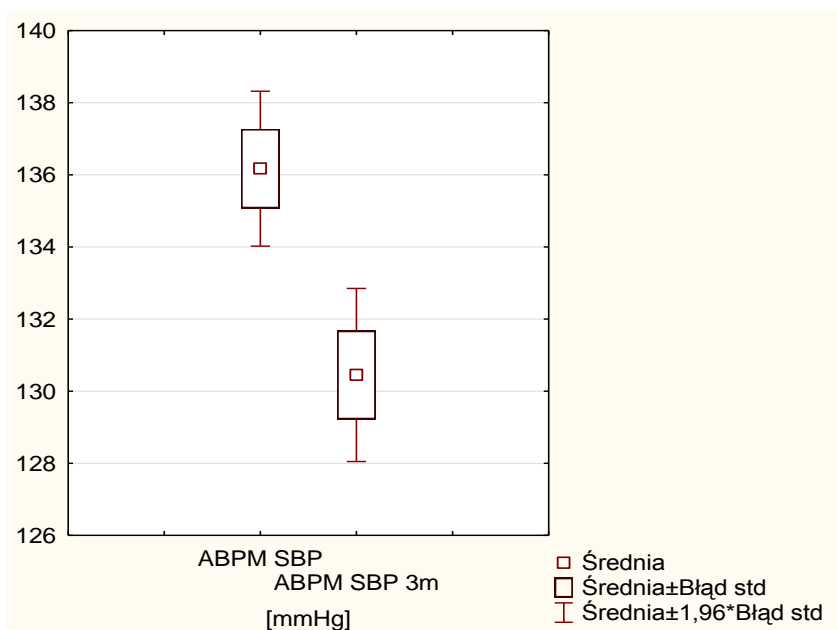
Wykres 23. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



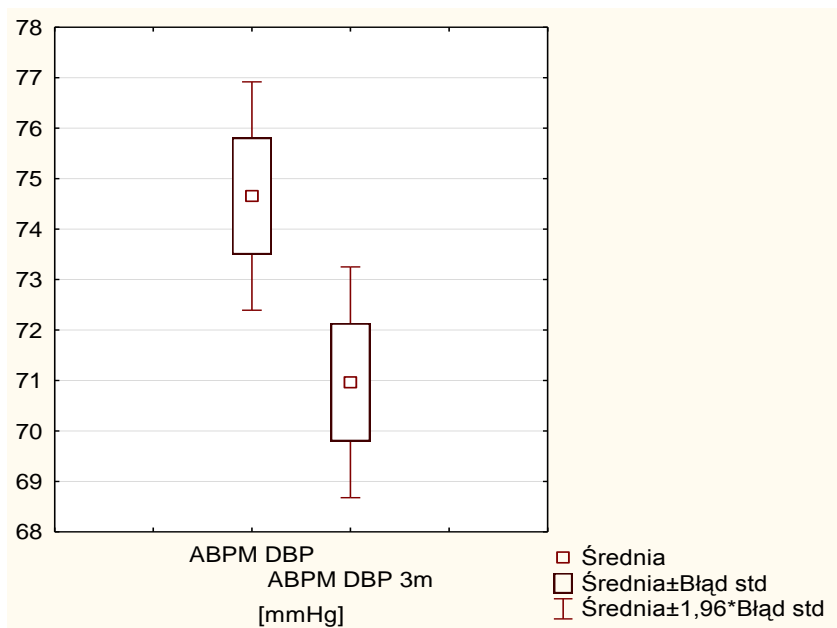
Wykres 24. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



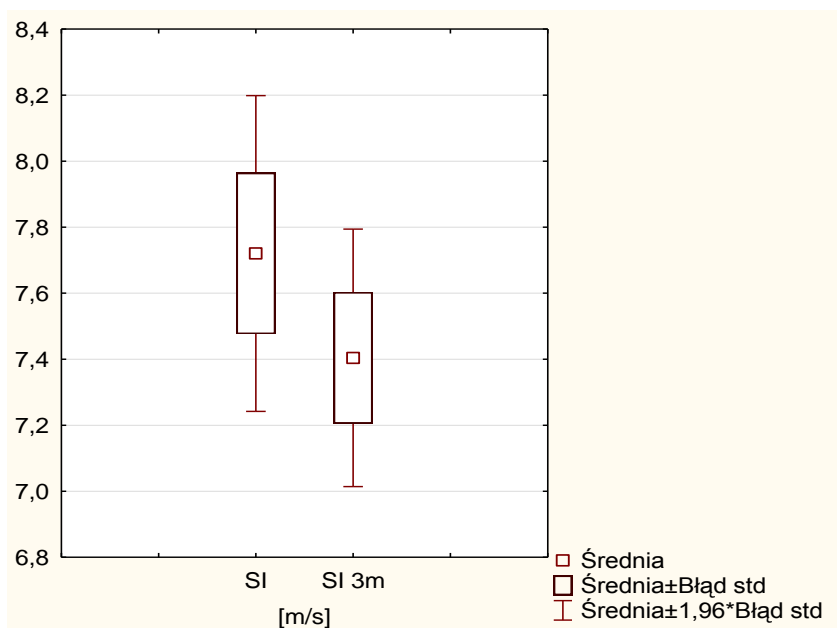
Wykres 25. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości HR pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



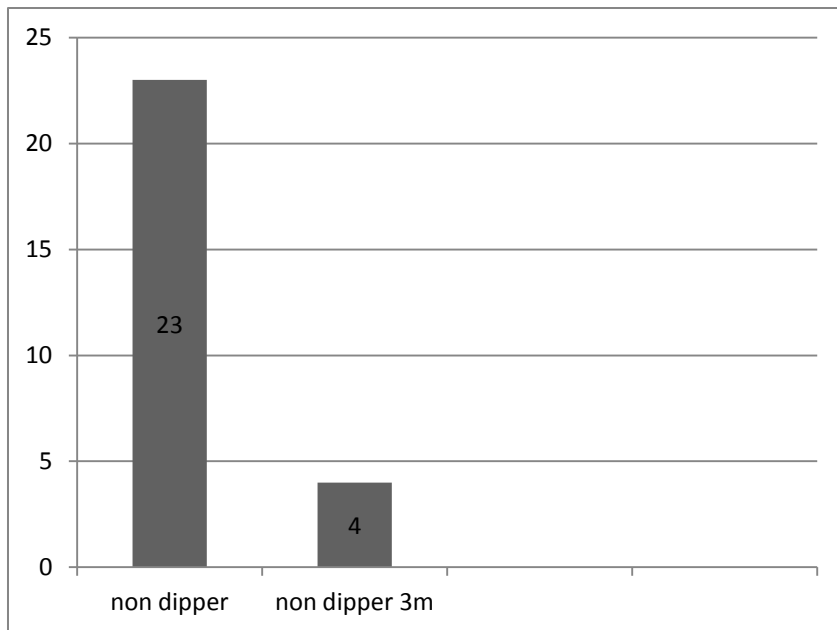
Wykres 26. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



Wykres 27. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



Wykres 28. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SI pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem



Wykres 29. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby pacjentów należących do grupy non-dippers pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem

6.2.2 Ocena wpływu terapii hipotensyjnej po 3 miesiącach w grupie otrzymującej beta-adrenolityk (β -adrenolityk)

Tabela 12. Porównanie badanych parametrów w grupie B (n=23) przed i po 3 miesiącach leczenia nebiwolelem

Badany parametr	Grupa B- przed farmakoterapią nebiwolelem n = 23			Grupa B- po 3 miesiącach farmakoterapii nebiwolelem n = 23			Wartość p
	średnia	mediana	SD	średnia	mediana	SD	
Wiek (lata)	22,26	22,00	3,33	22,26	22,0	3,33	–
Wzrost (cm)	182,43	182	8,35	182,43	182	8,35	–
Masa ciała (kg)	86,00	82,00	17,17	85,96	82	17,37	0,8401
BMI (kg/m ²)	25,77	25,7	4,46	25,74	25,50	4,43	1,0000
Obwód talii (cm)	91,65	92	13,41	91,43	90	13,42	0,2034
Obwód bioder (cm)	103,30	104	9,46	103,17	104	9,44	0,1855
WHR	0,88	0,90	0,07	0,88	0,90	0,08	0,2660
TCH (mmol/l)	4,64	4,50	1,08	4,48	4,42	0,76	0,2416
HDL (mmol/l)	1,32	1,22	0,31	1,38	1,25	0,34	0,0777
LDL (mmol/l)	2,87	2,90	0,86	2,74	2,83	0,71	0,2871
TG (mmol/l)	1,14	0,99	0,66	1,13	0,91	0,54	0,9273
Glukoza (mmol/l)	5,03	5,04	0,60	4,93	5,01	0,58	0,1808
hsCRP (mg/l)	1,61	1,43	0,74	1,71	1,40	1,50	0,0534
HOME	3,93	3,84	1,30	3,73	3,36	1,35	0,5733
Insulina (μ IU/ml)	17,69	17,78	5,84	17,46	17,88	6,93	0,9757
SBP (mmHg)	141,87	142	5,03	133,35	135	11,06	0,000780
DBP (mmHg)	83,09	85	8,95	74,22	77	9,23	0,0006
HR (uderzeń/min)	84,74	90	10,88	68,65	65	9,19	0,000027
ABPM SBP (mmHg)	132,91	133	8,73	128,35	129	8,58	0,000680
ABPM DPB (mmHg)	73,09	73	6,71	68,78	69	5,53	0,001826
SI (m/s)	7,31	7,11	0,83	7,51	7,20	1,05	0,7826

Badany parametr	Grupa B- przed farmakoterapią nebiwololem n = 23	Grupa B- po 3 miesiącach farmakoterapii nebiwololem n = 23
Non-dippers	13 (57%)	4(17%)
Dippers	10 (43%)	19(83%)

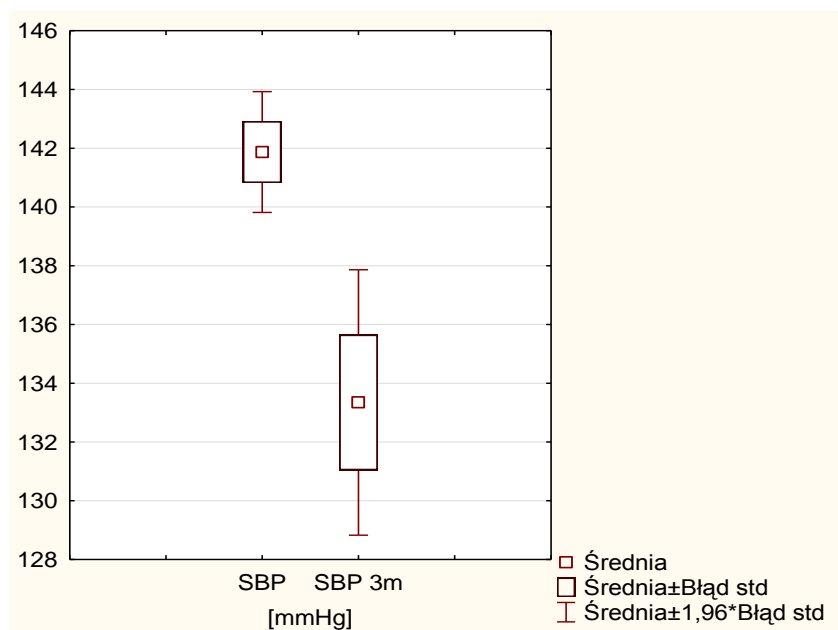
P=0,00766 non-dippers - nocny spadek BP<10%, dippers- nocny spadek BP - 10%-20%

W grupie leczonej nebiwololem nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na zmianę stężenia HDL, glukozy i hsCRP (co odnotowano w całej grupie badanej i grupie leczonej ramiprylem) jak i na pozostałe parametry biochemiczne i antropometryczne. Natomiast obserwowano wzrost wskaźnika sztywności naczyń SI (z 7,31 m/s do 7,51 m/s), jednak nieistotny statystycznie.

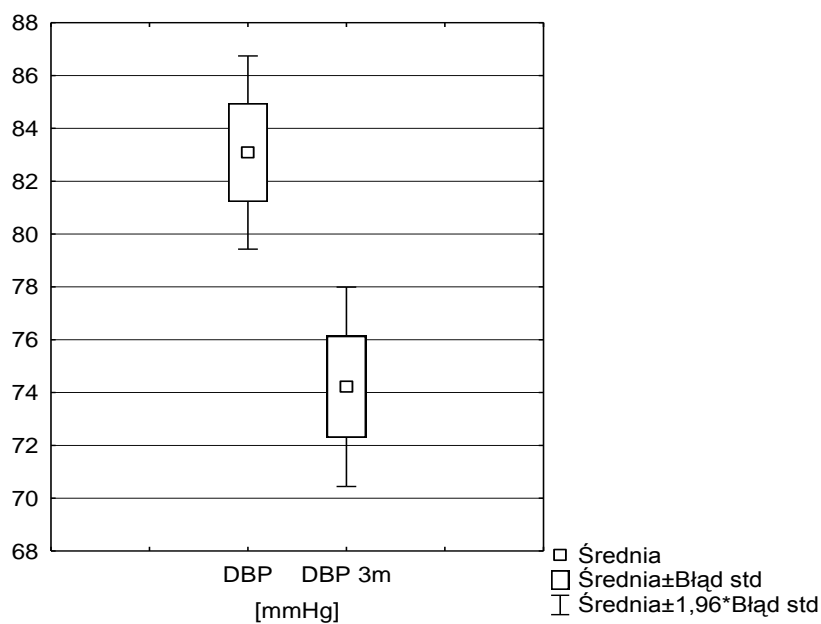
Zgodnie z założeniem wdrożenia farmakoterapii NT odnotowano istotną poprawę w zakresie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych metodą gabinetową jak i ABPM, a także istotne zmniejszenie liczby pacjentów w grupie non-dippers.

Wykazano korzyść terapii hipotensyjnej w zakresie obniżenia HR.

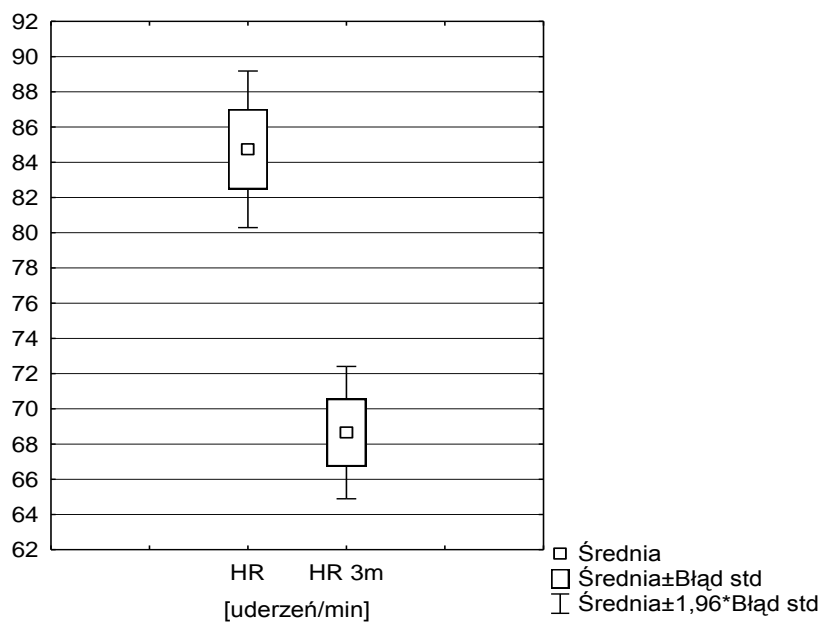
Odnotowane istotnie statystycznie różnice pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem, w zakresie poszczególnych parametrów, przedstawiono poniżej.



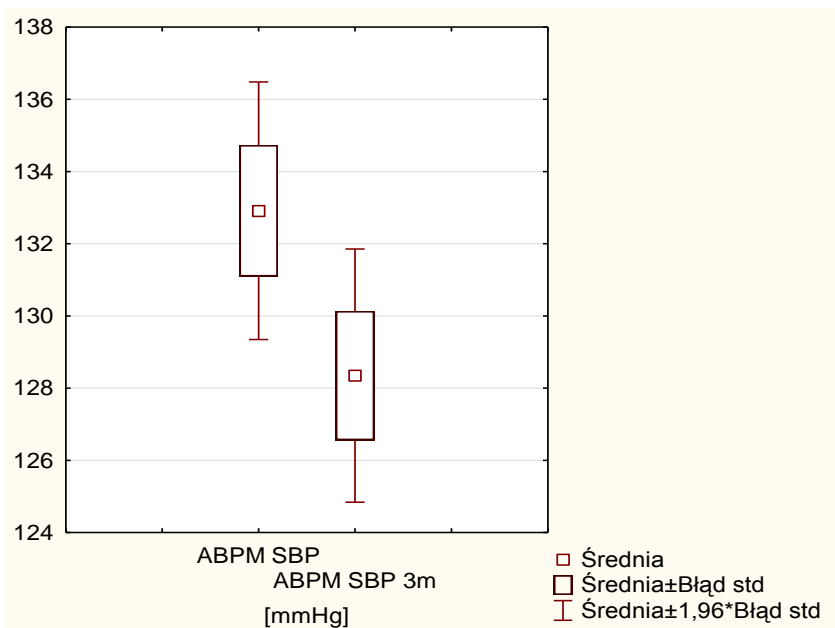
Wykres 30. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem



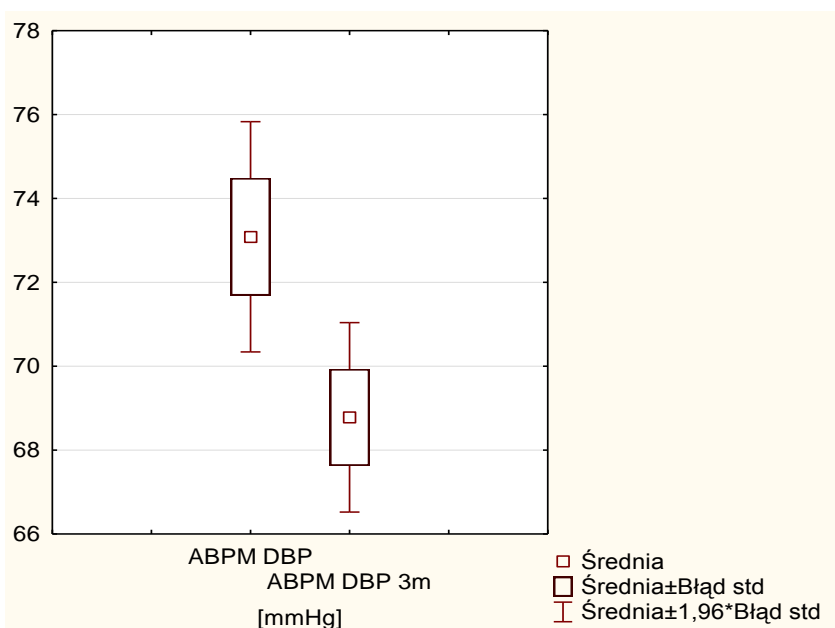
Wykres 31. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem



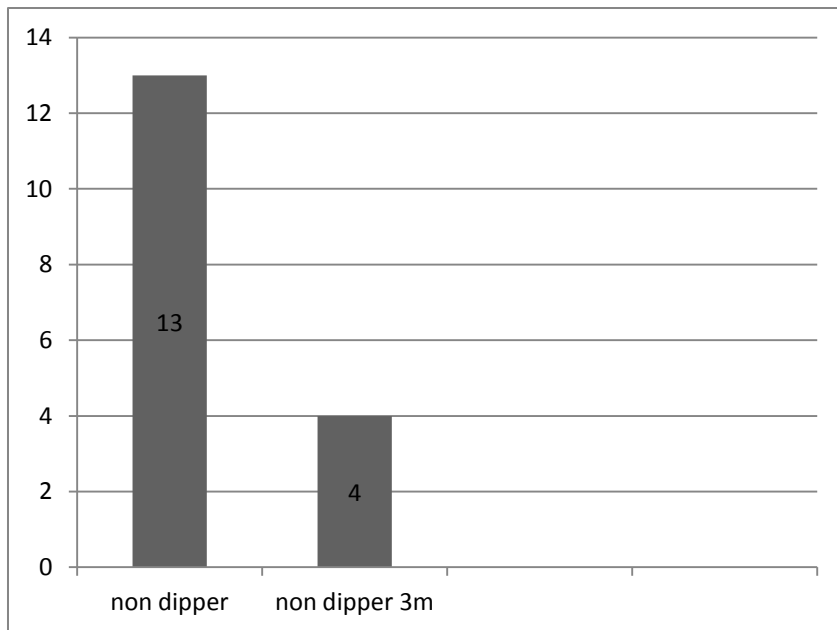
Wykres 32. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości HR pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem



Wykres 33. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem



Wykres 34. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem



Wykres 35. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby pacjentów należących do grupy non-dippers pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwoolem

6.3 Analiza korelacyjna

Przeprowadzono szereg jednoczynnikowych analiz regresji liniowej pomiędzy poszczególnymi parametrami zarówno w całej grupie badanej (n = 52), jak i w podgrupach A i B w zależności od wdrożonej farmakoterapii (n = 29 lub n = 23) przed i po 3 miesiącach terapii hipotensyjnej.

W badaniu własnym nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a parametrami antropometrycznymi czy biochemicznymi w grupie osób ze stwierdzonym NT. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy SBP a SI ($p < 0,05$). Dane korelacji wartości SBP i DBP a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi przedstawia tabela oraz wykresy istotnych zależności.

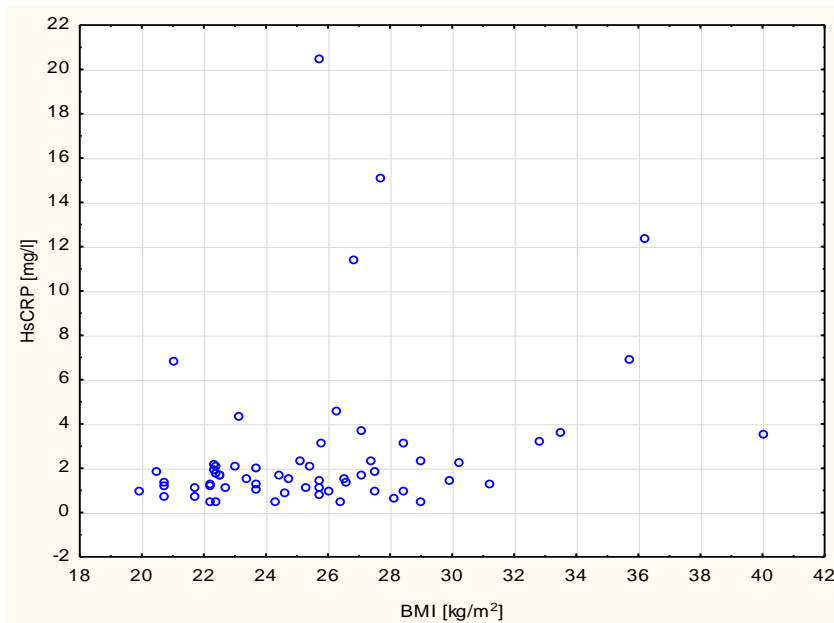
Tabela 13. Zależność pomiędzy SBP lub DBP a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi w grupie badanej

Oceniane zmienne	Wartość r Spearmana	Wartość p
SBP & masa ciała	0,0832	0,5576
SBP & BMI	0,0762	0,5913
SBP & stężenie insuliny	0,1788	0,2048
SBP & SI	0,3265	0,0182
DBP & masa ciała	0,0548	0,6998
DBP & BMI	0,0489	0,7257
DBP & stężenie insuliny	0,0746 #	0,5990
DBP & SI	0,0057	0,9680

parametr zgodny z rozkładem normalnym – wyznaczono współczynnik korelacji liniowej r Pearsona

Istotne statystycznie korelacje przedstawiono na poniższych wykresach.

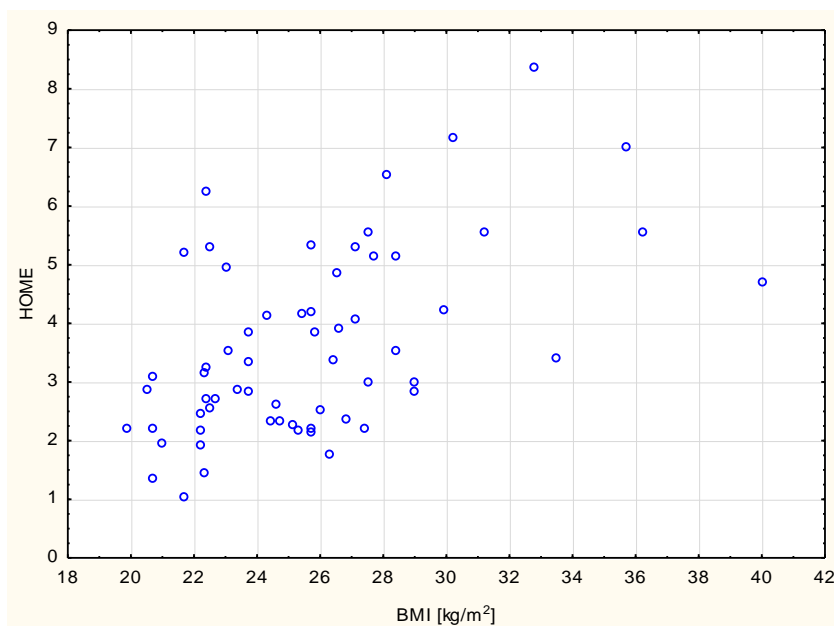
W całej grupie badanej (n = 52) odnotowano dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem BMI a stężeniem hsCRP.



$r_s=0,3208$, $p=0,020410$

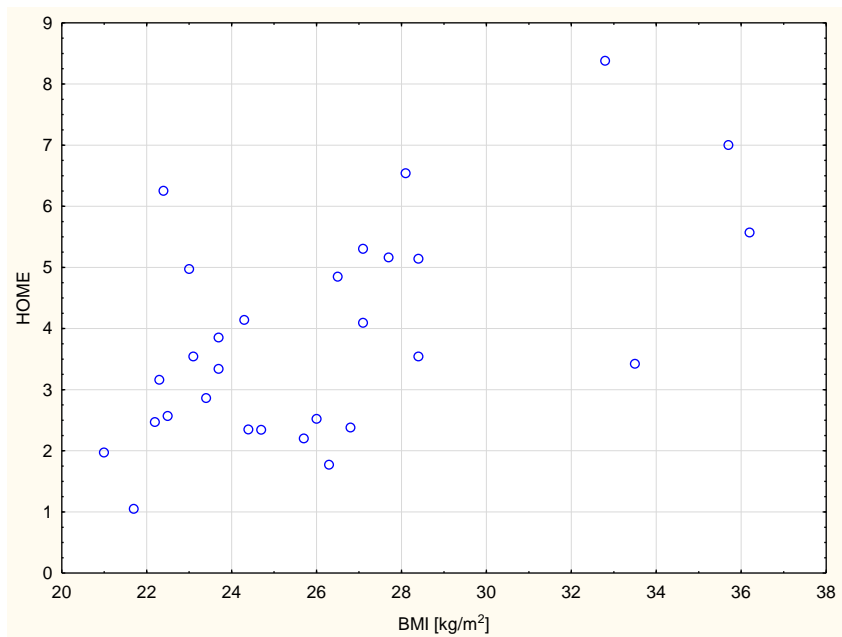
Wykres 36. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a hsCRP przed leczeniem w grupie badanej (n = 52)

Stwierdzono także silną zależność pomiędzy wskaźnikiem BMI a wskaźnikiem insulinooporności HOME, co również potwierdzono w grupie osób przydzielonych do leczenia ramiprylem (n = 29) lub nebiwolelem (n = 23).



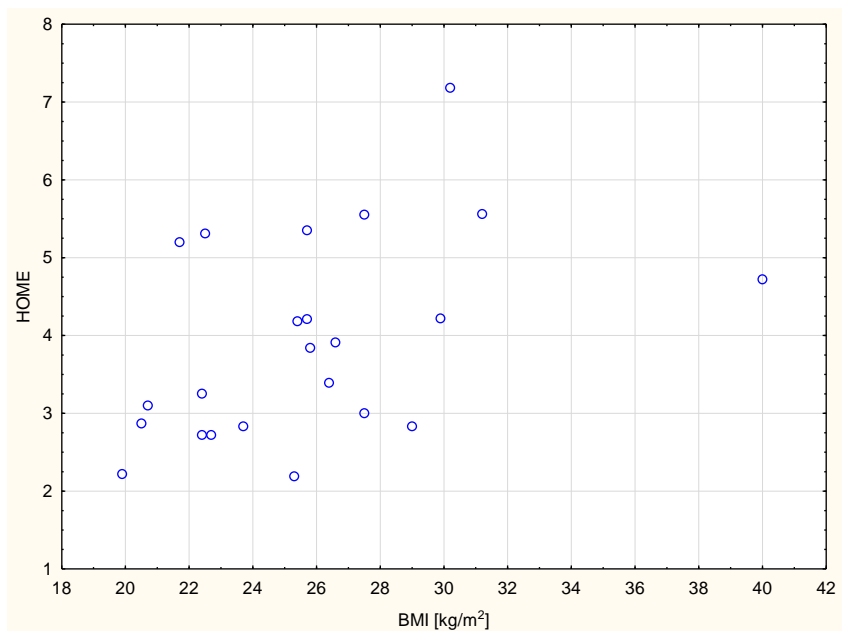
$r_s=0,4970$, $p=0,000179$

Wykres 37. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a HOME przed leczeniem w grupie badanej (n = 52)



$r_s=0,5331, p=0,0029$

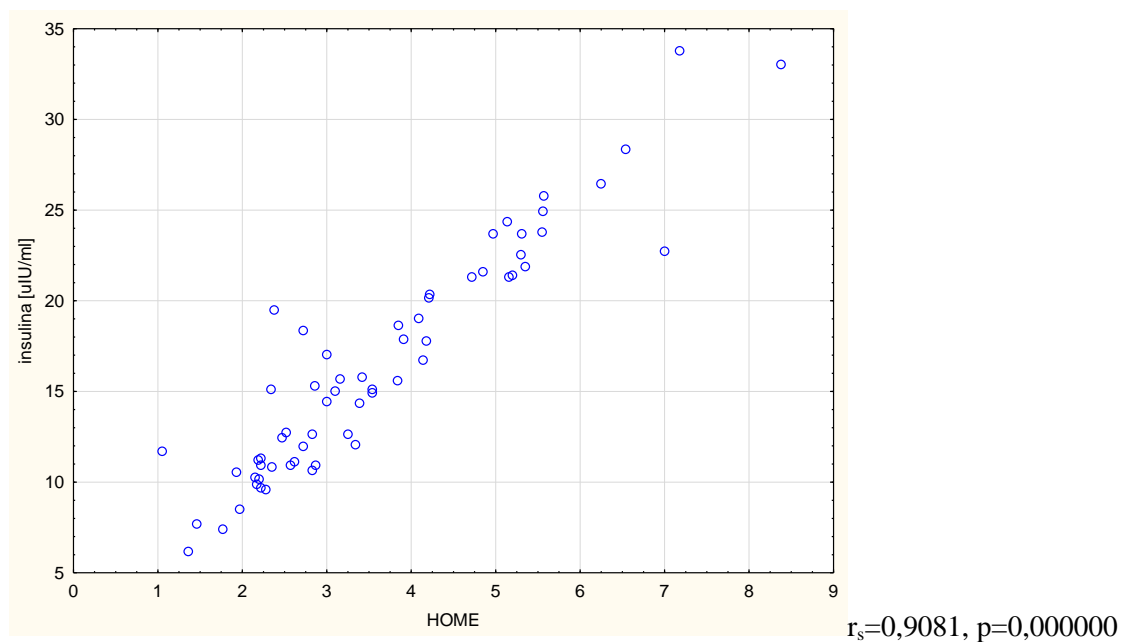
Wykres 37a. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a HOME przed leczeniem w grupie ramiprylu (n = 29)



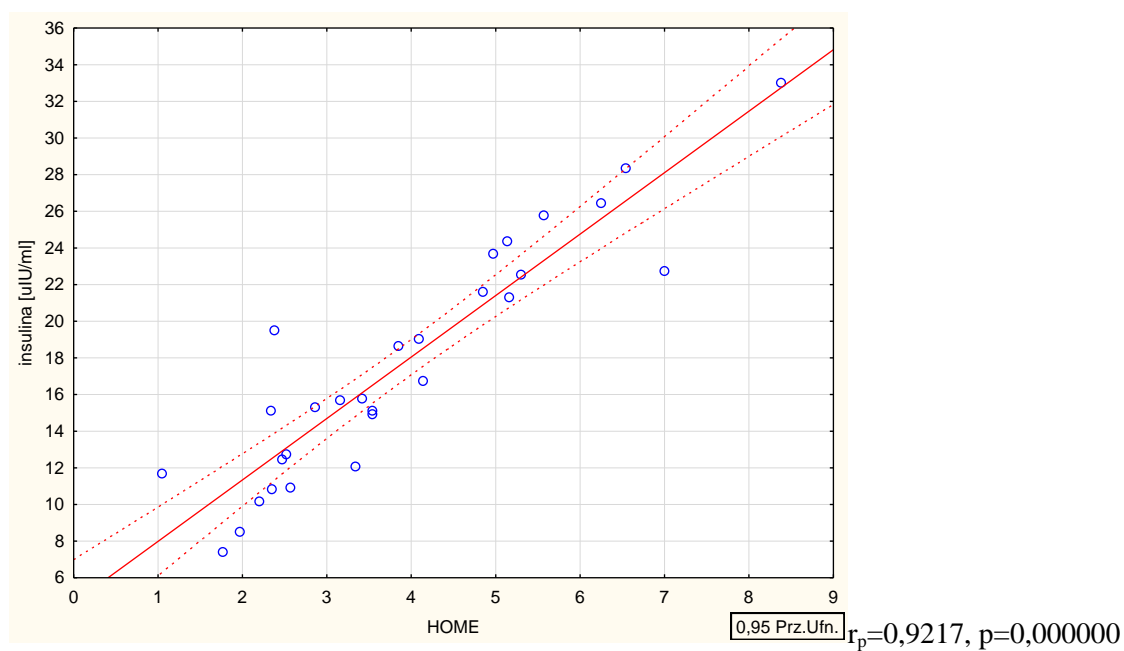
$r_s=0,5147, p=0,0119$

Wykres 37b. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a HOME przed leczeniem w grupie nebiwololu (n = 23)

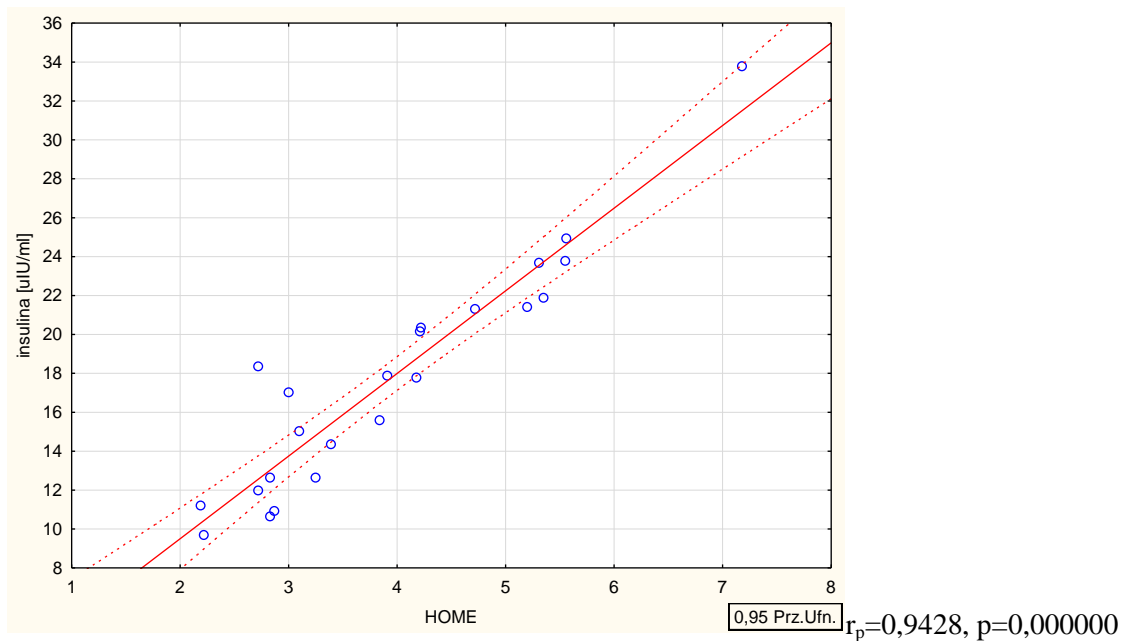
Wykazano istotne zależności wskaźnika HOME i insuliny w całej grupie jak i w subpopulacjach leczonych farmakologicznie, zarówno przed jak i po terapii. Jednak fakt ten wiąże się z samą definicją wskaźnika HOME.



Wykres 38. Dodatnia korelacja pomiędzy HOME a insuliną przed leczeniem w grupie badanej (n = 52)

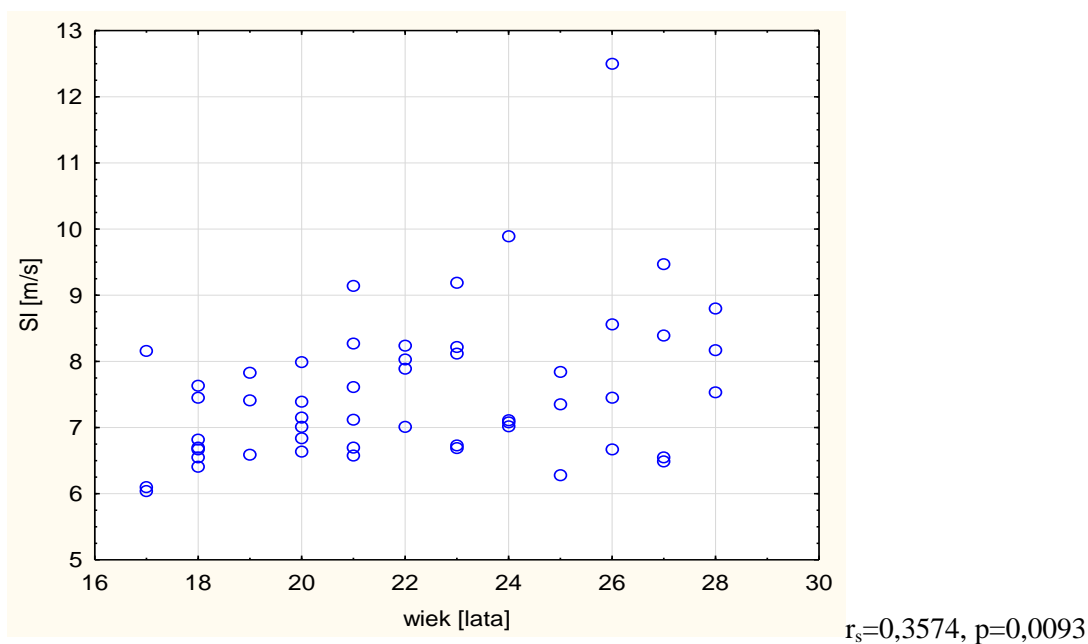


Wykres 38a. Dodatnia korelacja pomiędzy HOME a insuliną przed leczeniem w grupie ramiprylu (n = 29)



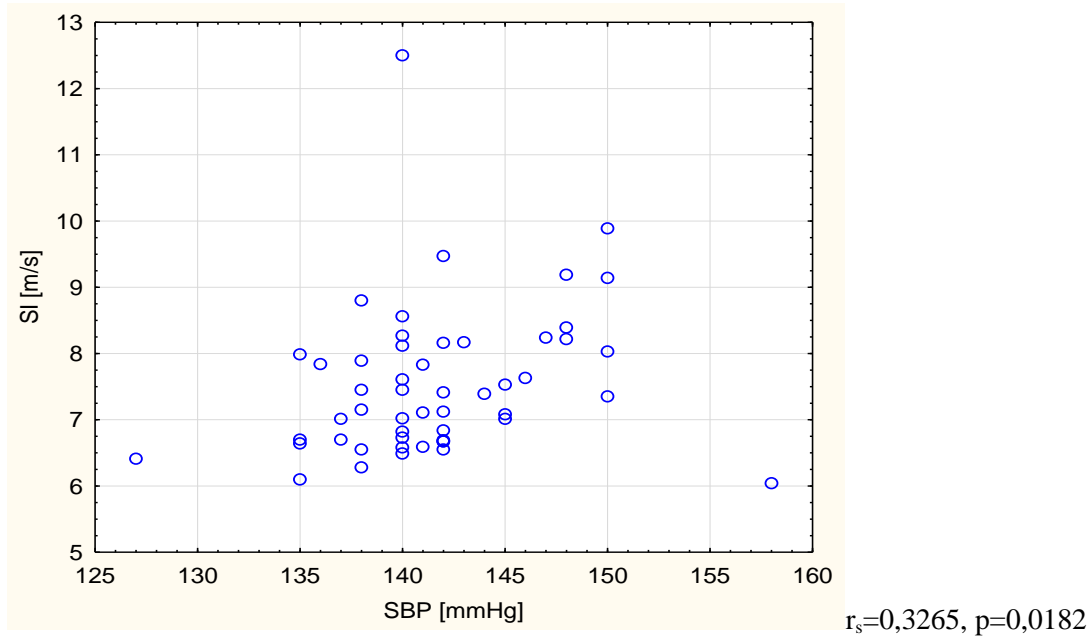
Wykres 38b. Dodatnia korelacja pomiędzy HOME a insuliną przed leczeniem w grupie nebiwololu (n = 23)

Opisywana w literaturze zależność pomiędzy wiekiem a sztywnością naczyń tętniczych, została także potwierdzona w moich badaniach. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy SI a wiekiem pacjentów, stwierdzoną zarówno przed jak i po 3 miesiącach terapii hipotensyjnej. Korelację tą przedstawia poniższy wykres:



Wykres 39. Dodatnia korelacja pomiędzy SI a wiekiem przed leczeniem w grupie badanej (n = 52)

Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy sztywnością naczyń tętniczych a wartością ciśnienia skurczowego przed rozpoczęciem farmakoterapii, której nie wykazano po uzyskaniu docelowych wartości ciśnienia tętniczego, co może wiązać się z krótkim, bo 3 miesięcznym okresem terapii.



Wykres 40. Dodatnia korelacja pomiędzy SI a SBP przed leczeniem w grupie badanej (n =52)

7. Omówienie wyników

7.1 Nadciśnienie tętnicze jako choroba cywilizacyjna

Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób XXI wieku. Wytyczne ESH/ESC z 2013 roku podają, iż szacunkowa częstość występowania NT w populacji ogólnej wynosi 30 – 45%; zwiększa się ona z wiekiem oraz różni się pomiędzy krajami [139]. Na podstawie danych WHO z 2008 roku wynika, iż w Polsce podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (SBP \geq 140 mmHg, DBP \geq 90 mmHg) występują u 41,3%, mężczyzn i 33% kobiet [15].

Zależność między BP a chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych wiąże się ze współistnieniem innych czynników ryzyka, które mogą wzajemnie nasilać swój wpływ. Ma to istotniejsze znaczenie w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w młodszych grupach wiekowych, aniżeli u starszych hipertoniców, u których samo podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego wydaje się być istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [140].

7.2 Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego

Wytyczne PTNT z 2011 roku jak i wytyczne ESH/ESC z 2007 roku oraz ostatnia edycja z 2013 roku potwierdzają, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia BP, niezależnie od rodzaju zastosowanego leku [3, 35, 139]. Wyróżnia się 5 klas leków, które nadają się do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego w monoterapii jak i w określonych połączeniach.

Są to: beta-adrenolityki, diuretyki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagoniści receptora dla angiotensyny. Dla każdej z tych grup istnieją jednoznaczne oraz możliwe przeciwwskazania do ich stosowania. Grupa przede mnie badana charakteryzowała się brakiem występowania ewidentnych powikłań sercowo-naczyniowych oraz brakiem występowaniem chorób współistniejących. Celem zapewnienia współpracy z chorymi zdecydowano o wyborze preparatu o 24 godzinnym czasie działania. Ponadto sugerowano się klinicznymi wskazaniem z brytyjskich wytycznych NICE, mówiącymi o większej skuteczności w młodszych grupach wiekowych beta-adrenolityków i leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron [130]. Spośród beta-adrenolityków

wybrano nebiwolol, ze względu na opisywany w literaturze, wpływ jego na zmniejszenie centralnego ciśnienia tętna, sztywności tętnic oraz mniejszy wpływ na gospodarkę węglowodanową [141, 142]. Spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny zdecydowano o wyborze ramiprylu, uwzględniając znane właściwości pozahipotensyjne tego preparatu.

W analizie porównawczej pacjentów przydzielonych do grupy ramiprylu z pacjentami przydzielonymi do grupy nebiwololu odnotowano istotną różnicę w częstości HR – większa w grupie osób leczonych nebiwololem aniżeli ramiprylem ($84,74 \pm 10,88$ vs. $74,90 \pm 9,73$). Beta-adrenolityki poprzez blokowanie receptorów β -1 serca zmniejszają rzut serca, co wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto nebiwolol dzięki swoim właściwościom wazodylatacyjnym wpływa na zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego, co potęguje jego działanie hipotensyjne.

7.3 Różnice antropometryczne i biochemiczne pomiędzy hipertonicami a zdrowymi

W pracy mojej, pomimo jednorodności grup w zakresie wieku i płci, wykazałam szereg odrębności parametrów antropometrycznych i biochemicznych w grupie badanej i kontrolnej. W badanej przez mnie populacji wykazałam istotne różnice pomiędzy obwodem talii, bioder, wartością insulinooporności (HOME), stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem sztywności naczyń tętniczych (SI) w grupie młodych hipertoniców w porównaniu do grupy kontrolnej. Może to świadczyć o celowości oznaczania dodatkowych parametrów oraz identyfikację bezobjawowych powikłań narządowych u młodszych osób przed podjęciem decyzji terapeutycznej. Zaobserwowałam w grupie badanych hipertoniców wyższe wartości średnich: masy ciała (85,85 kg), BMI (25,99 kg/m²) i WHR (0,89), pomimo braku istotności statystycznej w stosunku do grupy kontrolnej, obserwując jednak trend statystyczny ($p = 0,08$) dla wyższej masy ciała u hipertoniców. Istotność statystyczną odnotowano w zakresie obwodu talii ($p = 0,02314$) i bioder ($p = 0,0006$). Fakt ten wskazuje, iż u hipertoniców rozwija się otyłość brzuszna o wysoce niekorzystnym profilu metabolicznym. Znaczenie otyłości jako przyczyny rozwoju nadciśnienia tętniczego nie podlega dyskusji. Dzięki badaniom ostatnich lat dowiedziono, że tkanka tłuszczowa, a głównie wewnątrzbrzuszy tłuszcz trzewny jest aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym, wydzielającym szereg peptydów i związków niepeptydowych, biorących udział w homeostazie sercowo-naczyniowej [75, 76, 143]. Zgodnie z definicją, otyłość stwierdzamy gdy BMI ≥ 30 kg/m² lub obwód talii wynosi u mężczyzn ponad 94 cm (tzw. otyłość brzuszna)

lub wskaźnik $WHR \geq 1$. Nadal jednak, nie ma pewnych dowodów, który ze wskaźników otyłości jest najlepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego. Statystycznie grupa badanych hipertoniców spełnia kryterium zakwalifikowania do osób z nadwagą ($24,9 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 29,9 \text{ kg/m}^2$). Zatem, biorąc pod uwagę złożony patomechanizm nadciśnienia tętniczego, można przypuszczać, że nadmierna masa ciała ma udział w patogenezie nadciśnienie tętniczego w grupie przeze mnie badanej. Jednak stwierdzenie to nakazuje na celowość wszczęcia interwencji behawioralnej, mającej na celu kontrolę masy ciała. Obniżenie masy ciała o 10 kg, może wpłynąć na redukcję SBP o około 5–20 mmHg [3]. Wpływ redukcji masy ciała na obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, stwierdzono w metaanalizie Netera i wsp; wykazano obniżenie SBP o 4,4 mmHg a DBP o 3,6 mmHg, przy spadku masy ciała o 5,1 kg [144]. Spośród parametrów biochemicznych nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie gospodarki lipidowej oraz glikemii w obu grupach przed wdrożeniem terapii.

7.4 Stan zapalny – hsCRP w patogenezie i leczeniu nadciśnienia tętniczego

Pomimo licznych wyników i doniesień wielu zespołów badawczych o związku przewlekłego stanu zapalnego z występowaniem NT [111 – 113], w pracy mojej nie stwierdziłam różnicy w stężeniu wykładnika zapalenia jakim jest hsCRP pomiędzy grupą badaną a kontrolną, jednakże stwierdzono trend statystyczny ($p = 0,0704$) w kierunku wyższych stężeń hsCRP w grupie hipertoniców. Brak tej różnicy może wynikać ze stosunkowo krótkiego okresu trwania NT oraz średniego stężenia $\text{hsCRP} \leq 3 \text{ mg/l}$ w grupie badanej. Jak wykazali Kobayasi i wsp. uszkodzenie śródbłonna i zmiana właściwości naczyń tętniczych rozwija się na podłożu przewlekłego zapalenia [106]. Sesso i wsp. dowiedli proporcjonalny wzrost NT wraz ze wzrostem stężenia CRP [108]. Podobnie stwierdzili Niskanen i wsp. prowadząc obserwację grupy 379 normotoniców w średnim wieku. Po 11 latach 33% z nich rozwinęło NT; w grupie, w której odnotowano stężenie $\text{hsCRP} \geq 3 \text{ mg/l}$ prawdopodobieństwo wystąpienia NT było prawie trzykrotnie większe, aniżeli w grupie ze stężeniem $\text{hsCRP} < 1 \text{ mg/l}$ [145]. Badanie własne wskazuje także na obecność korelacji między hsCRP a BMI, co sugeruje, iż samej otyłości towarzyszy stan zapalny o niewielkim nasileniu.

W całej grupie po 3 miesiącach leczenia stężenie hsCRP uległo obniżeniu z $2,99 \pm 3,85 \text{ mg/l}$ do $2,18 \pm 2,53 \text{ mg/l}$ ($p = 0,0008$). Jednak interpretacja wpływu terapii hipotensyjnej może wydawać się nieco utrudniona. Na początku badania stężenie hsCRP wynosiło $2,99 \text{ mg/l}$, co

zgodnie z wytycznymi AHA kwalifikuje pacjentów do grupy pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego. Trudno przewidzieć, czy dłuższy okres leczenia obniżyłby stężenie hsCRP poniżej 1 mg/l, zmieniając przynależność pacjentów do grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego [115]. Niewątpliwie leczenie NT, wpływa na obniżenie małych i oscylacyjnych naprężeń stycznych (shear stress). Nieprawidłowe naprężenia styczne, poprzez oddziaływanie na komórki śródbłonna, stymulują adhezję monocytów i zwiększają syntezę wolnych rodników. Wolne rodniki tlenowe, poprzez unieczynnienie NO, powodują osłabienie wazorelaksacji, jednocześnie nasilając stan zapalny. Proces ten prowadzi do ekspresji czynników biorących udział m.in. w miejscowym powstawaniu blaszek miażdżycowych [111, 146 – 148]. Reasumując, na podstawie wcześniej przytoczonych wyników badań, każde zmniejszenie wykładników zapalenia, wpływa na poprawę właściwości naczyń tętniczych i redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [105 – 108].

Ciekawym wnioskiem moich badań, jest korzystny wpływ terapii lekiem z grupy ACE-I na zmniejszenie stanu zapalnego towarzyszącego NT. Po 3 miesiącach terapii ramiprylem odnotowałam istotną redukcję stężenia hsCRP z $4,09 \pm 4,87$ mg/l do $2,56 \pm 3,09$ mmol/l ($p = 0,0053$).

Badania prowadzone na dużą skalę takie jak HOPE czy EUROPA, wykazały zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w wyniku stosowanego ramiprylu lub perindoprylu [149, 150]. Efekt ten może być wtórny do plejotropowego działania ACE-I na komórki śródbłonna i mięśniówkę naczyniową, prowadzącego do stabilizacji blaszki miażdżycowej. Verma i wsp. w randomizowanej, podwójnie ślepej próbie, porównali wpływ ramiprylu (10 mg) na stężenie CRP w grupie zdrowych ochotników ($n = 132$, z wyjściowym stężeniem CRP ≥ 2 mg/l) z grupą placebo ($n = 132$). Pod wpływem 12 tygodniowego podawania ramiprylu odnotowali istotną redukcję średniego stężenia CRP z 3,68 mg/l do 2,89 mg/l ($p = 0,0001$). Należy jednak zaznaczyć, iż podobna redukcja stężenia CRP została stwierdzona również w grupie placebo (z 4,00 mg/l do 3,48 mg/l; $p = 0,012$) [151]. Natomiast w badaniu PEACE, nie wykazano redukcji stężenia CRP pod wpływem podawanego trandolaprylu osobom ze stabilną chorobą wieńcową [152]. Zatem trudno jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy wpływ na zmianę stężenia CRP wynika z bezpośrednich właściwości przeciwzapalnych ACE-I, bądź ze zmienności biologicznej białka CRP w krótkim przedziale czasu [153].

W grupie leczonej nebiwolelem stężenie hsCRP uległo nieistotnemu wzrostowi z $1,61 \pm 0,74$ mg/l do $1,71 \pm 1,50$ mg/l, co może wynikać ze zmienności biologicznej tego białka w krótkim czasie obserwacji.

7.5 Analiza wartości ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca w badanych grupach

Zgodnie z definicją grup, w badaniu własnym, zarejestrowałam istotną różnicę wartości BP i HR dla grupy badanej i kontrolnej, z wykluczeniem znamienności statystycznej dla DBP w pomiarze ABPM. Nie stwierdziłam jednak istotności statystycznej, przed rozpoczęciem farmakoterapii, pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie przynależności do klasy non-dippers. Może to wynikać z małej liczebności grupy kontrolnej ($n = 10$). Procentowy udział członków badania w grupie non-dippers był wyższy w grupie hipertoniców i wyniósł 69% vs. 40% (zdrowi). Pickering w swoim badaniu oszacował brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego u niższego odsetka (ok. 20 – 30%) chorych na NT[154]. Zbliżony odsetek do mojego wyniku, odnotowali Cuspidi i wsp. – w grupie 229 hipertoniców – pacjenci klasy non-dippers stanowili 51,9% [155]. Należy mieć jednak na uwadze, że pomiary ABPM cechują się ograniczoną powtarzalnością wyników (jakkolwiek większą niż w pomiarach tradycyjnych), co zdaniem niektórych autorów wpływa na zmianę przynależności do określonej grupy [136]. Na podstawie licznych obserwacji i badań dyskutowana jest przyczyna zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia i jej ewentualna wartość prognostyczna. Omboni i wsp. stwierdzili, że u hipertoniców z brakiem nocnej redukcji ciśnienia tętniczego, częściej dochodzi do przerostu mięśnia lewej komory, mikroalbuminurii, zmian miażdżycowych [136]. Związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, a brakiem nocnego spadku ciśnienia tętniczego, stwierdzili Iqbal i wsp. na podstawie analizy 1187 pacjentów [156]. Zależności pomiędzy przerostem mięśnia lewej komory a brakiem spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych nie potwierdzili w swojej obserwacji wcześniej cytowani Cuspidi i wsp. [155]. Podobnego związku między dziennie-nocną różnicą ciśnień a masą lewej komory nie wykazano w metaanalizie 19 badań opublikowanej przez Fagarda i wsp. [157]. Odmienność wniosków dotychczasowych badaczy może sugerować i zachęcać do dalszej interpretacji i analizy pomiarów ciśnienia tętniczego rejestrowanych metodą ABPM.

Zgodnie z założeniem i celem stosowanej terapii hipotensyjnej, w całej grupie badanej, stwierdziłam istotne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zarówno w pomiarach gabinetowych oraz w rejestracji 24 godzinnej ABPM z okresu doby.

W następstwie terapii odnotowałam istotną statystycznie redukcję ilości hipertoniaków należących do klasy non-dippers (przed leczeniem 36 osób, po 3 miesiącach terapii 8 osób, $p = 0,0000$), co stanowi pozytywny efekt leczenia, mogący wpłynąć na zmniejszenie przerostu mięśnia lewej komory, zahamowanie progresji albuminurii, postęp zmian miażdżycowych, zmniejszenie ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego [136, 156].

Ponadto odnotowałam istotne obniżenie średniej częstości pracy serca (HR) z $79,25 \pm 11,28$ uderzeń/min do $70,69 \pm 9,19$ uderzeń/min w całej grupie badanej.

W subpopulacji pacjentów otrzymujących ramipryl, również stwierdziłam istotne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pomiarach gabinetowych oraz w rejestracji 24 godzinnej ABPM. Zidek i wsp. wykazali redukcję SBP i DBP pod wpływem stosowanego ramiprylu na poziomie $14,7 \pm 18$ mmHg i $8,5 \pm 8,2$ mmHg odpowiednio, przy czym średni czas osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego wyniósł 3 miesiące [158]. Terapia ramiprylem wpłynęła na zmniejszenie liczby osób kwalifikujących się do klasy non-dippers z 23 do 4 osób ($p = 0,0000$). Jest to pożądane zjawisko, którego konsekwencją może być zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i subklinicznych powikłań NT.

Podobnie jak w grupach omówionych powyżej, również u osób otrzymujących nebiwolol, stwierdziłam istotne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pomiarach gabinetowych oraz w rejestracji 24 godzinnej ABPM. Spadek wartości ciśnienia tętniczego był porównywalny w obu grupach leczonych ramiprylem bądź nebiwololem. Ponadto odnotowałam istotne obniżenie średniej częstości pracy serca (HR) z $84,74 \pm 10,88$ uderzeń/min do $68,65 \pm 9,19$ uderzeń/min ($p = 0,0000$). Bardziej wyrażone obniżenie HR w grupie leczonej nebiwololem, wynika z jego ujemnych właściwości chronotropowych.

Terapia nebiwololem, podobnie jak terapia ramiprylem, wpłynęła na zmniejszenie liczby osób kwalifikujących się do klasy non-dippers z 13 do 4 osób ($p = 0,0077$).

Należy podkreślić, iż leczenie ramiprylem skuteczniej wpływało na zmianę klasy chorych z non-dippers do dippers

7.6 Analiza wskaźnika sztywności naczyń tętnicznych (SI) w badanych grupach

Interesującym spostrzeżeniem, pomimo stosunkowo krótkotrwałego okresu NT w grupie badanej, jest znamienne wyższa wartość wskaźnika sztywności naczyń tętnicznych SI (pozostająca jednak w zakresie wartości referencyjnych dla badanego przedziału wiekowego) w grupie hipertoniców, aniżeli w grupie kontrolnej ($7,54 \pm 1,13$ m/s vs. $6,49 \pm 0,75$ m/s; $p = 0,0035$).

Parametr SI jest zależny od sztywności dużych naczyń krwionośnych, która zależy zarówno od wieku jak i wartości ciśnienia tętniczego. Zakładając w mojej analizie wiek jako zmienną stałą (krótki okres obserwacji) oraz SBP jako zmienną zależną od zastosowanej farmakoterapii, wykazano dodatnie korelacje w grupie badanej, pomiędzy wskaźnikiem sztywności naczyń tętnicznych a wiekiem (przed i po 3 miesiącach leczenia) oraz dodatnią zależność pomiędzy sztywnością naczyń tętnicznych SI a wartościami SBP (przed rozpoczęciem leczenia). Brak zależności pomiędzy SI a SBP po 3 miesiącach może sugerować istotny wpływ leków hipotensyjnych. Sztywność tętnic oraz zjawisko odbicia fali tętna uważa się obecnie za najważniejsze czynniki determinujące wzrost SBP. W pracy własnej korzystałam z urządzenia Pulse Trace PCA2, wykorzystującego przetwornik fotopletyzmoграфiczny do pomiaru cyfrowej objętości tętna (DVP). Kształt krzywej DVP zależy od napięcia naczyniowego oraz sztywności dużych naczyń krwionośnych. Wartość SI, wyznaczona na podstawie ilorazu wzrostu pacjenta oraz czasu propagacji fali odbitej, wyrażona jest w m/s. Millasseau i wsp. wykazali, że SI koreluje z cfpwv jako złotym standardem sztywności naczyń [86]. Zatem uwzględniając podobny wiek obu grup, można z dużą ostrożnością wnioskować, że nawet stosunkowo krótkotrwałe NT, mogło wpłynąć na stan naczyń tętnicznych, co znalazło odzwierciedlenie w wyższej wartości SI oraz wykazaniu zależności pomiędzy SI a wartościami SBP w grupie hipertoniców. Należy sądzić, że ze względu na stosunkowo prostą obsługę urządzenia i nieinwazyjną technikę badania, warto dalej rozwijać tą metodę celem wdrożenia aparatu do codziennej praktyki lekarskiej, jako prostego urządzenia do szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń subklinicznych.

W całej grupie badanej zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie wskaźnika sztywności naczyń tętnicznych SI z $7,54 \pm 1,13$ m/s do $7,45 \pm 1,05$ m/s ($p = 0,0325$), po 3 miesięcznym leczeniu. Wyniki są zgodne z licznymi doniesieniami naukowymi, w których wykazano obniżenie wskaźnika sztywności naczyń tętnicznych pod wpływem terapii hipotensyjnej [81, 159, 160].

Fakt ten potwierdzają spostrzeżenia własne; wykazano istotnie dodatnią korelację pomiędzy SI a wartościami SBP w pomiarach gabinetowych.

Ważną klinicznie pozostaje obserwacja zróżnicowanego wpływu leków hipotensyjnych na wartości wskaźnika sztywności naczyń. Po podaniu β -adrenolityka – nebiwololu – nie spostrzegano istotnych zmian SI. Natomiast po leczeniu ACE-I – ramiprylem – obniżenie SI było istotne statystycznie, co sugeruje korzystny wpływ ACE-I na ścianę naczyniową.

W grupie leczonej ACE-I stwierdzono istotnie statystycznie obniżenie wskaźnika sztywności naczyń tętniczych SI z $7,72 \pm 1,31$ m/s do $7,40 \pm 1,07$ m/s ($p = 0,0325$). Wyniki, które uzyskałam są zgodne z danymi dotychczasowych badań [159, 160]. Ahimastos i wsp. w grupie 44 pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, porównali wpływ ramiprylu vs. placebo na prędkość fali tętna. Po 6 miesiącach leczenia uzyskali spadek PWV (metoda referencyjna dla sztywności tętnic) o $1,7 \pm 0,2$ m/s w grupie ramiprylu vs. $0,4 \pm 0,3$ m/s w grupie placebo [160].

Natomiast w grupie osób stosujących nebiwolol, nie stwierdzono zmniejszenia wskaźnika sztywności naczyń SI, odnotowano natomiast jego nieistotny statystycznie wzrost z $7,31 \pm 0,83$ m/s do $7,51 \pm 1,05$ m/s.

Powyższe obserwacje potwierdzają pożądaną wpływ ACE-I na ścianę naczyniową, przy braku podobnego działania β -adrenolityku w badaniu własnym.

7.7 Insulinooporność a nadciśnienie tętnicze

Badania własne wskazują na obecność zwiększonej insulinooporności wyznaczonej metodą HOME, a także na wyższe stężenia insuliny na czczo w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Średnia wartość wskaźnika insulinooporności HOME w grupie 52 hipertoniców wyniosła $3,91 \pm 1,56$, podczas gdy w grupie 10 osób zdrowych była na poziomie $2,14 \pm 0,49$ ($p = 0,0001$). Podobnie istotnie statystycznie różnica dotyczyła wyższego stężenia insuliny w grupie badanej – $17,68 \pm 6,10$ μ IU/ml, aniżeli w grupie kontrolnej $10,19 \pm 2,21$ μ IU/ml ($p = 0,0000$). Podobnie Manrique i wsp. wykazali u osób z NT wyższe stężenie insuliny na czczo, niezależnie od wartości BMI [161]. Udział insulinooporności i hiperinsulinemii w rozwoju i przebiegu nadciśnienia tętniczego badany jest od wielu lat. Uważa się, że ok. 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazuje cechy insulinooporności, która wtórnie powoduje hiperinsulinemię, przy prawidłowym stężeniu glukozy [162]. Cytowane dane potwierdziłam w pracy własnej wykazując znamienne wyższe stężenie insuliny i wskaźnika

HOME, z zachowaną normoglikemią, w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym. Hiperinsulinemia indukuje dysfunkcję śródbłonna upośledzając syntezę tlenku azotu, pobudza układ renina-angiotensyna oraz aktywuje współczulny układ nerwowy [125 – 128]. W badaniach doświadczalnych, wykazano wpływ hiperinsulinemii na zwiększenie reabsorpcji sodu w odcinkach nefronu przed płamką gęstą, co powoduje rozszerzenie tętniczek doprowadzających, zwiększenie GFR i podwyższenie ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego [163]. W świetle złożonej patogenezy nadciśnienia tętniczego, zaczęto zwracać uwagę na pozahipotensyjne właściwości leków. W badaniu własnym stwierdziłam redukcję stężenia insuliny i wartości wskaźnika HOME, niezależnie od stosowanej terapii. Jednak w grupie leczonej ramiprylem spadek stężenia insuliny był 5-krotnie wyższy, zaś obniżenie wskaźnika HOME było 2-krotnie większe aniżeli w grupie leczonej nebiwololem. Powyższe dane wskazują na korzystny wpływ ACE-I na gospodarkę węglowodanową. Potwierdzeniem moich wniosków są wyniki badania HOPE/HOPE-TOO. Obserwacja trwająca ponad 4 lata, przedłużona o kolejne 2,6 roku (HOPE-TOO), obejmująca pacjentów ze stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca lub cukrzycą typu 2, wykazała w grupie otrzymującej ramipryl istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także mniejszą częstość wystąpienia nowych przypadków cukrzycy, w porównaniu do grupy placebo [149]. W piśmiennictwie znany jest negatywny wpływ na homeostazę węglowodanową leków należących do grupy β -adrenolityków tzw. I i II generacji [142, 164, 165]. Uważa się, że nebiwolol – przedstawiciel III generacji – poprzez swój wpływ na wzrost biodostępności wewnątrznaczyniowego NO, zwiększa insulinowrażliwość i mięśniowy wychwyt glukozy [166]. Celik i wsp. wykazali zmniejszenie stresu oksydacyjnego, zwiększenie insulinowrażliwości oraz stężenia adiponektyny w grupie otrzymującej nebiwolol, nie stwierdzając korzystnego wpływu metoprololu na te parametry [142]. W badaniach własnych wykazałam wpływ zastosowanego nebiwololu na redukcję insulinemii oraz insulinooporności po 3 miesiącach terapii, jednak mniejszy aniżeli w przypadku zastosowania ramiprylu.

7.8 Wpływ leków hipotensyjnych (ramipryl lub nebiwolol) na badane parametry biochemiczne w grupie hipertoniców

Ze względu na 3 miesięczny okres obserwacji, wiek i wzrost grupy badanej nie były ponownie analizowane. Ponadto istotnej zmianie nie uległy parametry antropometryczne takie jak: masa ciała, obwód pasa, obwód bioder i zmienne z nich wynikające (BMI, WHR).

Spośród parametrów gospodarki lipidowej stwierdzono istotny wzrost stężenia HDL (z $1,31 \pm 0,29$ mmol/l do $1,36 \pm 0,28$ mmol/l; $p = 0,0033$), przy nieistotnej statystycznie redukcji stężenia pozostałych frakcji cholesterolu, pod wpływem stosowanego leczenia hipotensyjnego. Osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze, mają zaburzenia gospodarki lipidowej takie jak: obniżone stężenie HDL, podwyższone stężenie TCH, LDL, TG. Nadciśnienie tętnicze związane jest często z aterogenną dyslipidemią (podwyższone stężenie TG, przy obniżonym stężeniu HDL) lub hipercholesterolemią (podwyższone stężenie LDL) [167]. Zatem na podstawie wyników moich badań, można sugerować korzystny wpływ leków hipotensyjnych na gospodarkę lipidową. Podobnie wykazali Kyvelou i wsp. w swojej 6 miesięcznej obserwacji 2438 osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, leczonych antagonistą receptora dla angiotensyny (randomizowanych do jednej z sześciu grup w zależności od zastosowanego preparatu). Stwierdzili istotny statystycznie wzrost stężenia HDL z $48,2$ mg/dl do $48,8$ mg/dl, przy zmniejszeniu stężenia pozostałych składowych lipidogramu [168]. Efekt ten może być spowodowany poprzez aktywację receptora PPAR- γ biorącego udział w metabolizmie lipidów, obniżając w ten sposób stężenie LDL i TG [169]. Inna hipoteza, w oparciu o badania eksperymentalne przeprowadzone na królikach, mówi o zależności między stężeniem LDL a ekspresją receptorów AT-1 dla angiotensyny II. Poprzez wpływ leków działających na układ angiotensyny, ilość receptorów AT-1 może ulec zmniejszeniu, powodując obniżenia stężenia LDL [170].

Van Bortel odnotował także istotne zmniejszenie stężenia TC, LDL, jednak bez wpływu na zmianę stężenia HDL i TG już po 2 miesięcznym leczeniu nebiwolelem [171].

W badaniu własnym stwierdziłam istotną zmianę stężenia glukozy z $4,95 \pm 0,80$ mmol/l do $4,76 \pm 0,59$ mmol/l ($p = 0,0042$) w całej analizowanej grupie. Nieco większą redukcję glikemii ($-0,6$ mmol/l; $p = 0,021$) wykazał wspomniany badacz wyżej omawianej pracy, obserwacja jego trwała 4 miesiące [171].

Podczas 3 miesięcznej obserwacji ciekawym wnioskiem moich badań, jest korzystny wpływ terapii lekiem z grupy ACE-I na gospodarkę węglowodanową. Po 3 miesiącach terapii ramiprylem odnotowałam istotną redukcję stężenia glukozy z $4,88 \pm 0,94$ mmol/l do $4,64 \pm 0,57$ mmol/l ($p = 0,0213$).

W dostępnym piśmiennictwie, nieliczne są prace oceniające wpływ leczenia ACE-I na zmianę glikemii. Zidek i wsp. prowadzili 4 letnią obserwację osób z prawidłową glikemią lub stanem przedcukrzycowym, randomizowanych do grupy leczonej ramiprylem lub diuretykiem. Głównym celem badania była ocena czasu wystąpienia cukrzycy typu 2, w zależności od rodzaju stosowanej terapii hipotensyjnej. W trakcie prowadzonych badań nie wykazali

istotnej statystycznie zmiany glikemii w grupie leczonej ramiprylem, zaznaczając jednak nieznaczne obniżenie glikemii w 4 roku obserwacji (stężenie glukozy: wyjściowo $94,1 \pm 21,3$ mg/dl, po 4 latach – 90 mg/dl). W 3 roku obserwacji odnotowali natomiast istotną statystycznie różnicę w częstości występowania cukrzycy pomiędzy leczonymi ramiprylem a diuretykiem (24,3 % vs. 29,0 %, $p < 0,05$) [158].

W subpopulacji leczonej ramiprylem odnotowano istotny wzrost stężenia HDL (z $1,30 \pm 0,28$ mmol/l do $1,35 \pm 0,22$ mmol/l; $p = 0,03090$), pozostałe parametry lipidowe nie uległy istotnym zmianom. Doniesienia różnych badaczy na temat wpływu leków należących do inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, na parametry gospodarki lipidowej są sprzeczne. Kyveolu i wsp. wykazali istotny wzrost stężenia HDL, przy zmniejszeniu stężenia pozostałych frakcji lipidogramu [168]. Natomiast Salardi i wsp. w populacji młodych cukrzyków leczonych enalaprylem, wykazali istotny wzrost stężenia HDL, z nieistotnym wzrostem pozostałych frakcji gospodarki lipidowej – co jest zgodne z moimi wynikami [172]. Rozbieżność dostępnych wniosków może wynikać ze złożoności mechanizmów, wpływających na efekty metaboliczne, leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Pomimo zaleceń nefarmakologicznych, nie można również wykluczyć zmian w zakresie diety oraz wpływu umiarkowanego spożycia alkoholu na parametry gospodarki lipidowej. Wytyczne PTNT zalecają ograniczenie dziennego spożycia alkoholu do 30 g u mężczyzn i 20 g u kobiet w przeliczeniu na czysty etanol.

W przeciwieństwie do wielu badaczy, wskazujących na korzystny profil metaboliczny nebiwololu [53 – 56, 141, 142, 171], w badaniu własnym nie wykazałam istotnych statystycznie zmian w zakresie gospodarki lipidowej, węglowodanowej, insulinemii oraz insulinooporności. Różnice pomiędzy wnioskami badań własnych a wymienionych wyżej autorów, o wpływie nebiwololu na profil metaboliczny, mogą wynikać z kilku elementów: małej liczebności grupy ($n = 23$), krótkiego okresu obserwacji (3 miesiące) oraz odmiennej populacji badanych hipertoniców (bez cech zespołu metabolicznego) w porównaniu z innymi badaniami.

Reasumując, zarówno w grupie pacjentów leczonych ramiprylem lub nebiwololem, wykazano istotną redukcję wartości ciśnienia tętniczego, nie potwierdzając jednocześnie równie korzystnego działania pozahipotensyjnego nebiwololu w stosunku do ramiprylu.

7.9 Omówienie wybranych korelacji

Wykonano szereg analiz korelacyjnych pomiędzy poszczególnymi parametrami.

Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym, wyznaczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona; w przypadku braku zgodności wyznaczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana.

Wyniki części badań wskazują na dodatnią korelację pomiędzy wartościami SBP i DBP a stężeniem insuliny na czczo, jak również wskaźnikiem HOME, BMI, masą ciała. Wykazał to między innymi Sung i Ryu w populacji 53 tysięcy zdrowych Koreańczyków [173].

W badaniu własnym nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego (SBP lub DBP), a parametrami antropometrycznymi czy biochemicznymi w badanej grupie, co może wynikać z małej liczebności populacji (52 osoby), a także odmienności rasowej.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wartością SBP a wielkością wskaźnika sztywności naczyń tętniczych (SI) przed rozpoczęciem leczenia. Ponadto potwierdzono zależność sztywności naczyń tętniczych od wieku – im starsza osoba, tym większa sztywność naczyń tętniczych. Potwierdzają to również Safar i wsp. w swoich licznych badaniach [93, 94]. Korelację SI i wieku badanych wykazałam zarówno przed jak i po 3 miesiącach leczenia. Trudno rozstrzygnąć, czy dalsze stosowanie leków hipotensyjnych wpłynie silniej na zmienną jaką jest SI, a zatem zmniejszenie sztywności naczyń tętniczych. Jest to niewątpliwie oddziaływanie warte dalszej uwagi i badań.

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem BMI a stężeniem hsCRP w grupie badanej. Pomimo, że BMI w badanej grupie wynosiło $< 30 \text{ kg/m}^2$, wykazano, że przyrost masy ciała wiąże się z nasileniem procesu zapalnego w otyłości (wzrost stężenia hsCRP).

Fakt ten znalazł potwierdzenie w dotychczas opublikowanych wynikach badań o związku otyłości z przewlekłym procesem zapalnym [28, 72, 110, 111, 132].

Badanie potwierdziło dodatnią zależność pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności HOME a wskaźnikiem BMI w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia. Dowodzi to, że wraz ze wzrostem masy ciała nasila się insulinooporność, co wykazano w licznych publikacjach [71, 127, 133]. Po 3 miesiącach leczenia nie stwierdziłam zależności pomiędzy HOME a BMI, co może wynikać z wpływu leczenia hipotensyjnego.

U chorych na nadciśnienie tętnicze wykazano znacznie wyższe wartości insulinemii oraz zwiększoną insulinooporność w porównaniu z grupą kontrolną. Wskazuje to na związek insulinooporności z nadciśnieniem tętniczym. Krótki 3 miesięczny okres obserwacji nie

pozwała rozstrzygnąć odległego działania leków hipotensyjnych na insulinooporność; jakkolwiek ACE-I wydają się wywierać korzystniejszy wpływ na insulinooporność w porównaniu z β -adrenolitykami. Wykazano zależność pomiędzy wskaźnikiem insulinooporności HOME a stężeniem insuliny, zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i po 3 miesiącach terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej (co wiąże się także z samym wzorem matematycznym wskaźnika HOME).

8. Wnioski

1. U pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym obserwowano wyższe wartości obwodu talii w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na wczesny okres rozwoju otyłości brzusznej, zwiększającej ryzyko dalszego wzrostu ciśnienia tętniczego.
2. W patogenezie NT insulinooporność i hiperinsulinemia wydają się mieć istotne znaczenie, za czym przemawia fakt podwyższonej insulinemii i insulinooporności.
3. Oba stosowane leki hipotensyjne: ACE-I i β -adrenolityki wykazują zbliżony efekt hipotensyjny, jednak β -adrenolityki silniej zwalniają czynność serca.
4. Ramipryl wywiera korzystny wpływ na parametry biochemiczne takie jak: wzrost stężenia HDL, obniżenie glikemii oraz stężenia hsCRP, a także jakkolwiek nieistotny trend spadku insulinemii i insulinooporności.
5. Podjęcie terapii nebiwololem nie wykazuje tak korzystnego działania metabolicznego – brak wzrostu stężenia HDL oraz istotnego obniżenia glikemii, przy prawie stałej insulinemii.
6. Oba analizowane leki wywierają odmienny wpływ na wskaźnik sztywności naczyń (SI). Terapia ACE-I prowadzi do istotnego spadku SI, zaś β -adrenolityk nie wpływa na wartość SI, co sugeruje korzystniejsze działanie ACE-I na układ tętniczy.
7. Terapia hipotensyjna wydaje się wpływać na zmianę przynależności klas do typu dippers i non-dippers. Jednak do powyższej obserwacji należy podchodzić z dużą ostrożnością, ze względu na ograniczoną powtarzalność wyników ABPM.

9. Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych; występuje u ponad 20% dorosłej populacji. Jest jedną z najczęstszych chorób w skali globalnej; stanowi istotny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a także jest czynnikiem przyczyniającym się do skrócenia długości życia. Ponieważ do głównych determinant wysokości ciśnienia tętniczego należy wskaźnik masy ciała (BMI) i obwód talii, ogólnoświatowa epidemia otyłości sprawiła, że coraz częściej NT pierwotne rozpoznajemy w młodszych populacjach pacjentów. Według licznych badaczy problem występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w grupie młodocianych jest bardziej powszechny, niż dotąd uważano. Dzięki dostępności wykrywania subklinicznych uszkodzeń narządowych w przebiegu NT u dorosłych zyskał możliwość powiązania ich z nieprawidłowościami występującymi w okresie młodzieńczym (nadwaga, tachykardia), a zatem celowym staje się wdrożenie prewencji sercowo-naczyniowej u coraz młodszych osób.

Celem pracy była ocena wpływu leków hipotensyjnych z grupy ACE-I (ramipryl) lub β -adrenolityków (nebiwolol) na parametry antropometryczne, biochemiczne takie jak: profil lipidowy, insulinemia, insulinooporność, hsCRP, sztywność naczyń tętniczych oraz częstość występowania w analizowanej grupie hipertoniców typu dippers i non-dippers. Poszukiwano również zależności pomiędzy analizowanymi parametrami biochemicznymi, antropometrycznymi oraz wartościami ciśnienia tętniczego w populacji młodych mężczyzn leczonych na pierwotne NT.

Material. Do badania zakwalifikowano ostatecznie 62 osoby – 52 pacjentów w wieku 16-28 lat, płci męskiej, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze 1 stopnia, dotychczas nieprzyjmujących leków hipotensyjnych oraz wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego; grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników porównywalnych pod względem płci i wieku z grupą badaną. W grupie 52 hipertoniców wyodrębniono 2 podgrupy w zależności od wdrożonego leczenia hipotensyjnego; u 23 pacjentów włączono do leczenia nebiwolol w dawce 5 mg/dobę, 29 pacjentów otrzymało ramipryl w dawce 5 mg/dobę.

Metody. U wszystkich osób zakwalifikowanych do badania przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, oceniono parametry antropometryczne (wskaźnik masy ciała BMI, wskaźnik talia-biodra WHR), wykonano pomiary gabinetowe ciśnienia tętniczego oraz

24 godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM), a także wyznaczono wskaźnik sztywności naczyń tętniczych przy użyciu metody fotopletyzmoграфicznej. Wykonano badania laboratoryjne oraz wyznaczono wskaźnik insulinooporności w oparciu o model HOMA. W grupie 52 hipertoniców powtórzono te same czynności i oznaczenia po 3 miesiącach terapii hipotensyjnej. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft.

Wyniki. W badanej populacji wykazano istotne różnice pomiędzy obwodem talii, bioder, wartością insulinooporności (HOME), stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem sztywności naczyń tętniczych (SI) w grupie młodych hipertoniców w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono trend statystyczny ($p = 0,0704$) w kierunku wyższych stężeń hsCRP w grupie hipertoniców. W przebiegu terapii ramiprylem odnotowano istotną redukcję stężenia hsCRP, natomiast podczas stosowania nebiwololu nieistotny wzrost stężenia tego białka.

W całej grupie badanej, stwierdzono istotne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zarówno w pomiarach gabinetowych oraz w rejestracji 24 godzinnej ABPM z okresu doby, niezależnie od stosowanej terapii. Po 3 miesiącach leczenia odnotowano istotną statystycznie redukcję ilości hipertoniców należących do klasy non-dippers zarówno podczas podawania ramiprylu jak i nebiwololu.

Wykazano dodatnie korelacje w grupie badanej, pomiędzy wskaźnikiem sztywności naczyń tętniczych a wiekiem (przed i po 3 miesiącach leczenia) oraz dodatnią zależność pomiędzy sztywnością naczyń tętniczych (SI) a wartościami SBP (przed rozpoczęciem leczenia). Terapia ACE-I prowadzi do istotnego spadku SI, zaś β -adrenolityk nie wpływa na wartość SI, co sugeruje korzystniejsze działanie ACE-I.

Stwierdzono redukcję stężenia insuliny i wartości wskaźnika HOME, niezależnie od stosowanej terapii. Jednak w grupie leczonej ramiprylem spadek stężenia insuliny był 5-krotnie wyższy, zaś obniżenie wskaźnika HOME było 2-krotnie większe aniżeli w grupie leczonej nebiwololem. Powyższe dane wskazują na korzystny wpływ ACE-I na gospodarkę węglowodanową.

W przeciwieństwie do wielu badaczy, wskazujących na korzystny profil metaboliczny nebiwololu w badaniu własnym nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie gospodarki lipidowej, węglowodanowej, insulinemii oraz insulinooporności, po 3 miesięcznej terapii.

Wnioski:

1. U pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym obserwowano wyższe wartości obwodu talii w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na wczesny okres rozwoju otyłości brzusznej, zwiększającej ryzyko dalszego wzrostu ciśnienia tętniczego.
2. W patogenezie NT insulinooporność i hiperinsulinemia wydają się mieć istotne znaczenie, za czym przemawia fakt podwyższonej insulinemii i insulinooporności.
3. Oba stosowane leki hipotensyjne: ACE-I i β -adrenolityki wykazują zbliżony efekt hipotensyjny, jednak β -adrenolityki silniej zwalniają czynność serca.
4. Ramipryl wywiera korzystny wpływ na parametry biochemiczne takie jak: wzrost stężenia HDL, obniżenie glikemii oraz stężenia hsCRP, a także jakkolwiek nieistotny trend spadku insulinemii i insulinooporności.
5. Podjęcie terapii nebiwololem nie wykazuje tak korzystnego działania metabolicznego – brak wzrostu stężenia HDL oraz istotnego obniżenia glikemii, przy prawie stałej insulinemii.
6. Oba analizowane leki wywierają odmienny wpływ na wskaźnik sztywności naczyń (SI). Terapia ACE-I prowadzi do istotnego spadku SI, zaś β -adrenolityk nie wpływa na wartość SI, co sugeruje korzystniejsze działanie ACE-I na układ tętniczy.
7. Terapia hipotensyjna wydaje się wpływać na zmianę przynależności klas do typu dippers i non-dippers. Jednak do powyższej obserwacji należy podchodzić z dużą ostrożnością, ze względu na ograniczoną powtarzalność wyników ABPM.

10. Summary

Hypertension (HT) is one of the most common diseases of civilization, is present in more than 20 % of the adult population. HT is an important risk factor for cardiovascular diseases, and also a contributing factor to shorten the life expectancy. A body mass index (BMI) and waist circumference are strongly connected with blood pressure level, a global obesity epidemic has made increasingly recognize the primary HT in the younger patient populations. According to many researchers, the problem of the occurrence of elevated blood pressure in a group of adolescents is more common than previously thought. With the availability of the detection of subclinical organ damage in the course of adults HT, we have gained the ability to link them with irregularities occurring during adolescence (overweight, tachycardia). Cardiovascular prevention should be implemented in young people.

The aim of the study was to evaluate the effect of antihypertensive drugs – ACE-I (ramipril), or β -blockers (nebivolol) on biochemical parameters such as lipid profile, insulinemia, insulin resistance, hsCRP, arterial stiffness and frequency of dipper and non-dipper pattern. It was analyzed the relationship between biochemical parameters, anthropometric and blood pressure in the population of young men treated for primary hypertension (PHT).

Material. The study included 62 patients – 52 patients aged 16-28 years, male diagnosed with 1 degree of HT, not administrating antihypertensive drugs so far, with excluded secondary causes of HT, the control group consisted of 10 healthy volunteers according to sex and age. In the group of 52 hypertensives separated two subgroups depending on antihypertensive medication; 23 patients randomized to treatment with nebivolol 5 mg/day, 29 patients received ramipril 5mg/day.

Methods. All patients enrolled in the study conducted physical examination. The anthropometric parameters (BMI, waist-to-hip ratio WHR), office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure (ABPM) and heart rate (HR) measurements were taken. Arterial stiffness index (SI) was derived using photoplethysmography method. Performed laboratory tests and insulin resistance using HOME index. In the group of 52 hypertensives performed the same actions, measurements and laboratory tests after 3 months of antihypertensive therapy. Statistical analysis was done using Statistica StatSoft 10.

Results. In the study population a significant difference between waist, hip circumference, insulin resistance value (HOME), insulin concentrations, and arterial stiffness index (SI) in

young hypertensives compared to the control group, were observed. It was a statistical trend ($p = 0.0704$) in the direction of higher concentrations of hsCRP in the group of hypertensives. In the course of ramipril therapy a significant reduction in hsCRP level was reported, whereas the use of nebivolol slightly increase the concentration of that protein. In the whole group, there was a significant reduction in systolic and diastolic blood pressure measurements both in the office and 24 hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) regardless from the treatment. After 3 months of treatment a significant reduction of non-dippers was reported.

A positive correlation in the study group between arterial stiffness index (SI) and age (before and after 3 months of treatment) and arterial stiffness (SI) and SBP values (before treatment) were observed. ACE-I therapy leads to a significant decrease in SI, while β -blocker does not. It may suggesting a beneficial effect of ACE-I.

A reduction of insulin concentrations and insulin resistance, regardless of the applied therapy, was reported. However, in the ramipril group insulin levels decline was 5 times higher, whereas a reduction of the HOME was 2 times higher than in the nebivolol group. These data suggest a beneficial effect of ACE-I on carbohydrate and insulin parameters. In contrast to many researchers, indicating a favorable metabolic profile of nebivolol I have not confirmed it in my study.

Conclusions:

1 In patients with mild hypertension observed higher values of waist circumference compared to the control group, which may indicate an early stage of development of abdominal obesity increasing the risk of a further increase in blood pressure.

2 The HT pathogenesis of insulin resistance and hyperinsulinemia seem to be important, as proven by the fact that elevated insulin levels and insulin resistance.

3 Both used antihypertensive drugs: ACE inhibitors and β -blockers have a similar antihypertensive effect, however, β -blockers strongly reduce the heart rate.

4. Ramipril has a beneficial effect on biochemical parameters such as: increases HDL, lowering blood glucose and serum hsCRP concentrations, and however insignificant trend of declining insulin levels and insulin resistance.

5. Nebivolol treatment shows no such metabolic benefits. No increase in HDL and a significant decrease in blood glucose concentrations, plasma insulin level is nearly constant.

6. Both analyzed drugs have different effects on arterial stiffness index (SI). ACE-I therapy leads to a significant decrease in SI, and the β -blocker does not affect the value of SI, this may suggesting a beneficial effect of ACE-I.

7 Antihypertensive therapy seems to affect the change of classes belonging to the type of dippers and non-dippers. However, the above observations should be approached with caution, due to the limited reproducibility of the results.

11. Piśmiennictwo:

1. Franco O.H., Peeters A., Bonneux L., de Laet C.: Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women. *Hypertension* 2005; 46: 280-286.
2. Drygas W., Zdrojewski T.: Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. W: Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Prejbisz A.: *Hipertensjologia Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2011: 6.
3. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego*. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55-83.
4. Trzebski A., Szczepańska-Sadowska E.: *Patofizjologia nadciśnienia tętniczego*. W: Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Prejbisz A.: *Hipertensjologia Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2011: 23.
5. Rywik S., Broda G., Zdrojewski T.: *Epidemiologia nadciśnienia tętniczego*. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M.: *Nadciśnienie tętnicze*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2007: 485.
6. Falkner B.: Hypertension In children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1219-1224.
7. Feinleib M., Garrison R.J., Fabsitz R. i wsp.: The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol.* 1977; 106: 284–285.
8. Mongeau J.G., Biron P., Sing C.F.: The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey. *Clin. Exp. Hypertens. A.* 1986; 8: 653–660.
9. Staessen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H.: Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629–164.
10. Żukowska-Szzechowska E., Tomaszewski M., Grzeszczak W.: Gen czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 a samoistne nadciśnienie tętnicze- od regionu chromosomalnego sprzężonego ze skurczowym ciśnieniem tętniczym do kłębuszka nerkowego. *Kardiol. Pol.* 2008; 66(2): 227-228.

11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
12. Conlin P. R.: Interactions of high salt intake and the response of the cardiovascular system to aldosterone. *Cardiol. Rev.* 2005; 13(3): 118-124.
13. Akita S., Sacks F.M., Svetkey L.P., Conlin P.R., Kimura G.: Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on the pressure-natriuresis relationship; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. *Hypertension* 2003; 42(1): 8-13.
14. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. I wsp.: Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
15. World Health Organization. Poland: health profile. Adult risk factors; Raised blood pressure (SBP \geq 140 OR DBP \geq 90) (online: <http://www.who.int/gho/countries/pol.pdf>).
16. Kerney P.M., Whelton M., Reynolds K. I wsp.: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
17. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 1-26.
18. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A., Wyrzykowski B.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu (WOBASZ). *Kardiol. Pol.* 2005; 63: 614-619.
19. Błędowski P., Mossakowska M., Chudek J., Grodzicki T., Milewicz A., Szybalska A., Wieczorowska-Tobis K., Więcek A., Bartoszek A., Dąbrowski A., Zdrojewski T.: Medical, psychological and socioeconomic aspects of aging in Poland. Assumptions and objectives of the PolSenior Project.: *Exp. Gerontol.* 2011; 46: 1003-1009.
20. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M., Thom T., Fields L.E., Roccella E.J.: Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52: 818-827.
21. Aram V., Chobanian M.D.: The Hypertension Paradox — More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 878-887.
22. Litwin M., Kułaga Z.: Epidemiologia i etiologia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. W: Litwin M., Januszewicz A., Prejbisz A.: *Nadciśnienie tętnicze*

u młodzieży i młodych dorosłych Zapobieganie, diagnostyka, leczenie. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2011: 101-109.

23. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J.K., Dillon M.J., Ferreira I., Invitti C., Kuznetsova T., Laurent S., Mancia G., Morales-Olivas F., Rascherl W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Stergiou G., Wuhl E., Zanchetti A.: Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1719–1742.
24. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al.: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002 Nov; 20(11): 2183-2189.
25. Yano Y., Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res.* 2012 Jul; 35(7): 695-701.
26. de la Sierra A., Redon J., Banegas J.R.: Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009 Mar; 53(3): 466-472.
27. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 1-26.
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009r. w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu podstawowej opieki zdrowotnej Dz. U. 2009. 139. 1139.
29. Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L.: Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005 Jan; 45(1): 9-14.
30. Cornelissen V.A., Fagard R.H., Coeckelberghs E., Vanhees L.: Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2011 Nov; 58(5): 950-958.
31. Morita N., Okita K.: Is Gender a Factor in the Reduction of Cardiovascular Risks With Exercise Training? *Circ J.* 2013 Feb 25; 77(3): 646-651.
32. Dimeo F., Pagonas N., Seibert F. et al.: Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension.* 2012; 60: 653-658.
33. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1117-1124.
34. Alderman M.H., Cohen H.W.: Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? *AM. J. Hypertens.* 2012; 25: 727-734.

35. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105-1187.
36. World Health Organization. Poland: health profile. Adult risk factors; Raised blood pressure (SBP \geq 140 OR DBP \geq 90) (online: <http://www.who.int/gho/countries/pol.pdf>)
37. Sekuła W., Ołtarzewski M., Ciskowska W., Boruc T.: Spożycie soli w Polsce – sytuacja aktualna i zmiany w ostatnich latach. *Żyw. Człow. Metab.* 2010; 37(5-6): 311-354.
38. He F.J., MacGregor G.A.: Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52(5): 363-382.
39. Xin X., He J., Frontini M.G., Ogden L.G., Motala O.I., Whelton P.K.: Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001; 38(5): 1112-1117.
40. Steffen M., Kuhle C., Hensrud D. et al.: The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2012; 30: 2245-2254.
41. Bryl W.: Młody chory z nadciśnieniem tętniczym i czynnikami ryzyka. Interwencja: jaka, kiedy i dla kogo? *Przew. Lek.* 2007; 5: 48-53.
42. Januszewicz A., Prejbisz A.: Miejsce inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia w terapii nadciśnienia tętniczego. Wydawnictwo Medical Education Warszawa 2012: 21-23.
43. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al.: Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59:1124-1131.
44. Black J.W., Crowther A.F., Shanks R.G., Smith L.H., Dornhorst A.C.: A new adrenergic betareceptor antagonist. *The Lancet* 1964; (7342): 1080–1081.
45. Baker J.G., Hill S.J., Summers R.J.: Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32(4): 227-234.
46. Pasco J.A.: β -Adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 19-24.
47. Schoo M.: Use of β -blockers is associated with BMD and fracture risk. *Bone* 2005; 36: 129-130.
48. Bonnet N.: Protective effect of β -blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture. *Bone* 2007; 40: 1209-1216.

49. Algazi M.: Could treatments with β -blockers be associated with a reduction in cancer risk? *Rev. Epidemiol.* 2004; 52: 53-65.
50. Perron L.: Antihypertensive drug use and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Cont.* 2004; 15: 535-541.
51. Harrison T.: Erythrocyte G protein-coupled receptor signaling in malarial infection. *Science* 2003; 301: 1734-1736.
52. Światowiec A., Kuch M.: Chory po ostrym zespole wieńcowym. Profilaktyka wtórna i farmakoterapia. W: Pruszczyk P., Hryniewiecki T., Drożdż J. *Wielka Interna. Kardiologia cz. I.* Wydawnictwo Medical Tribune Polska s. 608.
53. Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F., et al.: Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability In endothelium of Black Americans. *Circulation* 2005; 12: 3795-3801.
54. Van Nueten L., De Cree J.: Nebivolol: Comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol and placebo on evercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc. Drugs Therapy* 1998; 12: 339-344.
55. Bowman A.J., Chen C.P.L., Ford G.A.: Nitric oxide-mediated venodilator effects of nebivolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 199-204.
56. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C., et al.: Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J. Hypertens.* 2005; 23: 589-596.
57. Boutouyrie P. Laurent S., Briet M.: Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development of new type of drugs. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22: 241-246.
58. Cockcroft J.: A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 909-917.
59. Pendersen M.E., Cockcroft J.: The latest generation of beta-blockers: new pharmacological properties. *Curr. Hypertension rep.* 2006; 8: 279-286.
60. Cockcroft J.: Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 177S-183S.
61. Więcek A: Nadciśnienie tętnicze – leczenie. W: Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Prejbisz A.: *Hipertensjologia Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego.* Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2011: 543-545.

62. Bryl W., Pupek-Musialik D. Wpływ terapii ACE-inhibitorem na stężenie endoteliny i wybrane parametry metaboliczne u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2006; 21(122): 174-175.
63. Esler M.D., Krum H., Schlaich M., et al.: Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension: one-year results from the simplicity HTN-2 randomized controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2976-2982.
64. Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K., et al.: baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension results from the double-blind randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J. Am. Cardiol.* 2011; 58: 765-773.
65. Vasan R.S.; Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
66. Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J.: Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1961; 55: 33-50.
67. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952.
68. Ridker P.M., Brown N.J., Vaughan D.E., Harrison D.G., Mehta J.L.: Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109: 6-19.
69. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., et al.: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601-1610.
70. Podolec P., Kopeć G., Pająk A. i wsp.: Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. *Forum Profilaktyki* Nr 2(3) czerwiec 2006.
71. Undas A., Podolec P., Kopeć G. i wsp.: Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki dotyczący tzw. Nowych czynników i markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, które mają potencjalnie istotne znaczenie w strategii zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. *Forum Profilaktyki* Nr 2(7) czerwiec 2007.
72. Bogdański P., Kujawska-Łuczak M. Łącki J. et al.: Ocena stężenia wybranych interleukin, czynnika martwicy nowotworów, insulinemii i leptynemii u otyłych z nadciśnieniem tętniczym. *Pol. Merkur. Lek.* 2003, 15 (88), 347-351.

73. Pupek-Musialik D., Bogdański P., Łuczak M. et al.: Tumor necrosis factor- alpha - the missing link between obesity and insulin resistance? *Atherosclerosis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment* 2002, 441-444.
74. Balagopal P.B., de Ferranti S.D., Cook S., Daniels S.R., Gidding S.S., Hayman L.L., McCrindle B.W., Mietus-Snyder M.L., Steinberger J; American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention.: Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(23): 2749-2769.
75. Musialik K.: The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol. Pol.* 2012; 70(12): 1237-1242.
76. Foremska-Iciek J.: Ocena stężenia wybranych adipocytokin u chorych z zespołem metabolicznym i nadciśnieniem tętniczym. Poznań 2011; Rozprawa doktorska.
77. Roman M., Naqvi T., Gardin J., et al.: Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006; 19: 943-954.
78. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Eur. Heart J.* 2006; 27(21): 2588-2605.
79. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J., et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601-1610.
80. Barrett-Connor E., Laughlin G.A., Connor C.: Coronary artery calcium versus intima-media thickness as a measure of cardiovascular disease among asymptomatic adults. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 227-231.
81. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Eur. Heart J.* 2006; 27(21): 2588-2605.

82. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al.: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25(9): 1751-1762.
83. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995; 26(3): 485-490.
84. Benetos A., Laurent S., Hoeks A.P., et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13(1): 90-97.
85. Kopeć G., Podolec M., Dziedzic H. i wsp. Koncepcja sztywności tętnic w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. W: Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki tom 2 red. P. Podolec, Medycyna Praktyczna Kraków 2010.
86. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M., et al.: Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin. Sci.* 2002; 103(4): 371-377
87. Nichols W.W., O'Rourke M.F.: McDonald's Blood Flow in Arteries. 4th ed. London, England: Arnold; 1998.
88. Gunarathne A., Patel J.V., Hughes E.A., et al.: Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21(8): 866-872.
89. Chen J.Y., Tsai W.C., Lin C.C., et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood Press.* 2005; 14(4): 233-237.
90. Boyle J. Fizjologia pod red. Tuganowskiego; Wydawnictwo U&P 1997 r.
91. Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q., et al.: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71(2): 202-210.
92. Avolio A.P, Chen S.G, Wang R.P., et al.: Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; 68(1): 50-58.
93. Safar M.: Arteries in clinical hypertension. Lipincott-Raven Publishers 1997
94. Safar M.: Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J. Hypertens.* 1989; 7: 796.

95. Safar M., Cloarec-Blanchard L., London G.M.: Arterial alterations in hypertension with a disproportionate increase in systolic over diastolic blood pressure. *J. Hypertens. Suppl.* 1996; 14(2): S103-109.
96. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., et al.: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99(18): 2434-2439.
97. Cruickshank K., Riste L., Anderson SG., et al.: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106(16): 2085-2090.
98. Rogowicz-Frontczak A., Araszkiwicz A., Piłaciński S. i wsp.: Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 1 diabetic patients are dependent on age and mean blood pressure. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119(5): 281-285.
99. Posadzy-Małaczyńska A., Kosch M., Hausberg M. i wsp.: Ocena parametrów sztywności tętnic u pacjentów dializowanych i po transplantacji nerki z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. *Wiad. Lek.* 2004; 57(11-12): 611-616.
100. Silacci P., Desgeorges A., Mazzolai L. et al.: Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 2001; 38: 1162-1166.
101. Kosowicz J., El Ali Z., Wykrętowicz A. i wsp.: Sztywność tętnicza u chorych na niedoczynność przysadki z długoletnim niedoborem hormonu wzrostu. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117(5-6): 221-226.
102. Duprez D.A.: Is vascular stiffness a target for therapy? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010; 24(4): 305-310.
103. Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D.: Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2009; 5(1): 353-360.
104. Mahmud A., Feely J.: Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21(6): 663-667.
105. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lowe G.D., Lennon L., Rumley A., Whincup P.H.: Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers. *Eur. Heart J.* 2006; 27(24): 2975-2981.
106. Kobayasi R., Akamine E.H., Davel A.P., Rodrigues M.A., Carvalho C.R., Rossoni L.V.: Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J. Hypertens.* 2010; 28(10): 2111-2119.
107. Ross R.: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2): 115-126.

108. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Gaziano J.M., Ridker P.M.: C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290(22): 2945-2951.
109. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M.: Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108(24): 2993-2999.
110. Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V.: Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002; 39(2): 197-202.
111. Viridis A., Ghiadoni L., Plantinga Y., Taddei S., Salvetti A.: C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13(16): 1693-1698.
112. Xu T., Ju Z., Tong W., Hu W., Liu Y., Zhao L., Zhang Y.: Relationship of C-reactive protein with hypertension and interactions between increased C-reactive protein and other risk factors on hypertension in Mongolian people, China. *Circ. J.* 2008; 72(8): 1324-1328.
113. Zdrojewski T., Chwojnicky K., Bandosz P., Konarski R., Wyrzykowski B.: Distribution of C-reactive protein and its relation to arterial hypertension in a country representing a high-risk region for cardiovascular diseases. *Blood Press.* 2006; 15(1): 20-26.
114. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557-1565.
115. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
116. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S. et al.: Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25(2): 372.
117. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S. et al.: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004 May; 24(5): 969-974.
118. Mahmud A., Feely J.: Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46(5): 1118-1122.
119. Mäki-Petäjä K.M, Wilkinson I.B.: Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(3): 290-303.
120. Cheung B.M., Li C.: Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14(2): 160-166.

121. Shulman G.I.: Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106(2): 171-176.
122. Sharma A.M., Engeli S., Pischon T.: New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue. *Curr Hypertens Rep.* 2001 Apr; 3(2): 152-156.
123. McFarlane S.I., Kumar A., Sowers JR.: Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 19; 91(12A): 30H-37H.
124. Gilbert R.E., Rumble J.R., Cao Z. et al.: Endothelin receptor antagonism ameliorates mast cell infiltration, vascular hypertrophy, and epidermal growth factor expression in experimental diabetes. *Circ Res.* 2000 Feb 4; 86(2): 158-165.
125. Leiter L.A., Lewanczuk R.Z.: Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species Type 2 diabetes and angiotensin II inhibition. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18(1): 121-128.
126. Sharma A.M., Engeli S.: The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006; 1(1): 29-35.
127. Ceriello A.: Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000; 49: 27-29
128. Jonk A.M., Houben A.J., de Jongh R.T. et al. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2007 Aug; 22: 252-260.
129. Głuszek J., Boruckowska A.: Insulinooporność i metody jej rozpoznawania u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Arterial Hypertension* 1999; 3(4): 245-250.
130. Krause T., Lovibond K., Caulfield M., McCormack T., Williams B.: Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343.
131. Felício J.S., de Souza A.C., Kohlmann N. et al.: Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Aug 13; 9:36.
132. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocełak P., Janowska J., Holecki M., Semik-Grabarczyk E.: Wpływ redukcji masy ciała na stężenie interleukiny-6 (IL-6) i insulinooporność. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57(2): 131-135.

133. DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: 214-223.
134. Musialik K. Ocena wybranych adipocytokin i markerów stanu zapalnego u chorych z zespołem metabolicznym Poznań 2010; Rozprawa doktorska.
135. Szulińska M. Ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej oraz wybranych parametrów lipidowych u otyłych chorych z lub bez nadciśnienia tętniczego. Poznań 2005; Rozprawa doktorska.
136. Omboni S., Parati G., Palatini P.J. et al.: Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. Hypertens.* 1998 Jun; 16(6): 733-738.
137. Tykarski A., Kolasińska-Malkowska K., Posadzy-Mańczyńska A.: Chronoterapia nadciśnienia tętniczego W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M.: Nadciśnienie tętnicze. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2007: 1129-1136.
138. An H.R., Park S., Yoo T.H. et al.: Non-dipper status and left ventricular hypertrophy as predictors of incident chronic kidney disease. *J Korean Med Sci.* 2011 Sep; 26(9): 1185-1190.
139. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul; 31(7): 1281-1357.
140. Thomas F., Rudnicki A., Bacri A.M. et al.: Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension.* 2001 May; 37(5): 1256-1261.
141. Kampus P., Serg M., Kals J. et al.: Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension.* 2011 Jun; 57(6): 1122-1128.
142. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al.: Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2006 Mar; 24(3): 591-596.
143. Carr M.C., Brunzell J.D.: Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2601-2067.

144. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. Et.al.: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials *Hypertension*. 2003 Nov; 42(5): 878-884.
145. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyysönen K. et. al.: Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004 Dec; 44(6): 859-865.
146. Cottone S., Mulè G., Nardi E. et.al.: Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006 Mar; 19(3): 313-318.
147. Cheng C., Tempel D., van Haperen R. et. al.: Shear stress-induced changes in atherosclerotic plaque composition are modulated by chemokines. *J Clin Invest*. 2007 Mar; 117(3): 616-626.
148. Li Y.S., Haga J.H., Chien S.: Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech*. 2005 Oct; 38(10): 1949-1971.
149. Bosch J, Lonn E, Pogue J. et. al.: Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension *Circulation*. 2005 Aug 30; 112(9): 1339-1346.
150. Fox K.M.: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6; 362(9386): 782-788.
151. Verma S., Lonn E.M., Nanji A. et. al.: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on C-reactive protein levels: the ramipril C-reactive pRotein randomized evaluation (4R) trial results. *Can J Cardiol*. 2009 Jul; 25(7): e236-240.
152. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et. al.: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11; 351(20): 2058-2068.
153. Bogaty P., Brophy J.M., Boyer L. et. al.: Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24; 165(2): 221-226.
154. Pickering T.G.: The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation*. 1990 Feb; 81(2): 700-702.
155. Cuspidi C., Michev I., Meani S. et. al.: Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003 Feb 14; 1:1.
156. Iqbal P., Stevenson L.: Cardiovascular outcomes in patients with normal and abnormal 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Hypertens*. 2010 Dec 5; 2011: 786912.

157. Fagard R., Staessen J.A., Thijs L.: The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens.* 1995 Aug; 13 (8): 823-829.
158. Zidek W., Schrader J., Lüders S. et. al.: Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Jan 9; 11:1.
159. Tropeano A.I., Boutouyrie P., Pannier B. et. al.: Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension.* 2006 Jul; 48(1): 80-86.
160. Ahimastos A.A., Natoli A.K., Lawler A. et. al.: Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension.* 2005 Jun; 45(6): 1194-1199.
161. Manrique C., Lastra G., Whaley-Connell A. et. al.: Hypertension and the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005 Aug; 7(8): 471-476.
162. Reaven G.M.: Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun; 88 (6): 2399-2403.
163. Song J., Hu X., Riazi S. et. al.: Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 May; 290(5): F1055-1064.
164. Gudbjörnsdóttir S., Fowelin J., Elam M. et. al.: The effect of metoprolol treatment on insulin sensitivity and diurnal plasma hormone levels in hypertensive subjects *Eur J Clin Invest.* 1997 Jan; 27(1): 29-35.
165. Jacob S., Klimm H.J., Rett K. et.al.: Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004 Jun; 112(6): 315-322.
166. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K. et. al.: Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006 Apr 18; 113(15): 1888-1904.
167. Cybulska B. Związek pomiędzy hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym. Komentarz redakcyjny. *Kardiologia Polska* 2006. 64 (12): 1369-1371.
168. Kyvelou S.M., Vyssoulis G.P., Karpanou E.A. et. al.: Effects of antihypertensive treatment with angiotensin II receptor blockers on lipid profile: an open multi-drug comparison trial. *Hellenic J Cardiol.* 2006 Jan-Feb; 47(1): 21-28.

169. Prisant L.M.: Preventing type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 2004 Apr; 44(4): 406-413.
170. Nickenig G., Böhm M.: Regulation of the angiotensin AT1 receptor expression by hypercholesterolemia *Eur J Med Res.* 1997 Jul 28; 2(7): 285-289.
171. Van Bortel L.M.: Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Sep; 14(9): 749-758.
172. Salardi S., Balsamo C., Zucchini S.: High rate of regression from micro-macroalbuminuria to normoalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes treated or not with enalapril: the influence of HDL cholesterol. *Diabetes Care.* 2011 Feb; 34(2): 424-429.
173. Sung K.C., Ryu S.H.: Insulin resistance, body mass index, waist circumference are independent risk factor for high blood pressure. *Clin Exp Hypertens.* 2004 Aug; 26(6): 547-556.

12. Spis tabel, rycin i wykresów

	strona
Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego.....	8
Tabela 2. Czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego pierwotnego	9
Tabela 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży	10
Tabela 4. Podział leków β -adrenolitycznych.....	16
Tabela 5. Podział czynników ryzyka według europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób układu krążenia w praktyce klinicznej	19
Tabela 6. Nowe biochemiczne czynniki ryzyka	19
Tabela 7. Wartości referencyjne dla ciśnienia prawidłowego w ABPM w populacji ogólnej osób dorosłych	32
Tabela 8. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej (przed leczeniem farmakologicznym)	39
Tabela 9. Charakterystyka porównawcza grupy A i B przed leczeniem.....	46
Tabela 10. Wpływ terapii hipotensyjnej w grupie badanej po 3 miesiącach.....	48
Tabela 11. Porównanie badanych parametrów w grupie A przed i po 3 miesiącach leczenia ramiprylem	55
Tabela 12. Porównanie badanych parametrów w grupie B - przed i po leczeniu nebiwololem.....	62
Tabela 13. Zależność pomiędzy SBP lub DBP a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi w grupie badanej.....	67
Rycina 1. Wpływ czynników występujących w otyłości na rozwój nadciśnienia tętniczego	13
Rycina 2. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej.....	15
Rycina 3. Mechanizm skurczu i rozkurczu naczyń poprzez wpływ insuliny na szlak ET-1 i NO.....	25
Rycina 4. Aparat Omron 705 IT	26
Rycina 5. Aparat BTL-08 ABPM.....	32
Rycina 6. Krzywa cyfrowej objętości tętna (DVP)	33
Rycina 7. Urządzenie Pulse Trace PCA	34
Wykres 1. Charakterystyka porównawcza obwodu talii w grupie badanej i grupie kontrolnej	41
Wykres 2. Charakterystyka porównawcza obwodu bioder w grupie badanej i grupie kontrolnej	41
Wykres 3. Charakterystyka porównawcza wskaźnika HOME w grupie badanej i grupie kontrolnej....	42
Wykres 4. Charakterystyka porównawcza stężenia insuliny w grupie badanej i grupie kontrolnej	42
Wykres 5. Charakterystyka porównawcza wartości SBP w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	43
Wykres 6. Charakterystyka porównawcza wartości DBP w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	43
Wykres 7. Charakterystyka porównawcza wartości HR w grupie badanej i grupie kontrolnej	44

Wykres 8. Charakterystyka porównawcza wartości ABPM SBP w grupie badanej i grupie kontrolnej	44
Wykres 9. Charakterystyka porównawcza wartości SI w grupie badanej i grupie kontrolnej	45
Wykres 10. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia HDL pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	49
Wykres 11. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia glukozy pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	50
Wykres 12. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia hsCRP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	50
Wykres 13. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	51
Wykres 14. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	51
Wykres 15. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości HR pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	52
Wykres 16. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	52
Wykres 17. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	53
Wykres 18. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SI pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	53
Wykres 19. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby pacjentów należących do grupy non-dippers pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej w całej grupie badanej	54
Wykres 20. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia HDL pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	56
Wykres 21. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia glukozy pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	57
Wykres 22. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę stężenia hsCRP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	57
Wykres 23. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	58
Wykres 24. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	58
Wykres 25. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości HR pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	59
Wykres 26. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	59
Wykres 27. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM DBP pod wpływem 3 miesięcznej	

terapii hipotensyjnej ramiprylem.....	60
Wykres 28. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SI pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem.....	60
Wykres 29. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby pacjentów należących do grupy non-dippers pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej ramiprylem	61
Wykres 30. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem.....	63
Wykres 31. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem.....	64
Wykres 32. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości HR pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem.....	64
Wykres 33. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM SBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem	65
Wykres 34. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmianę wartości ABPM DBP pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem	65
Wykres 35. Wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby pacjentów należących do grupy non-dippers pod wpływem 3 miesięcznej terapii hipotensyjnej nebiwololem	66
Wykres 36. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a hsCRP przed leczeniem w grupie badanej.....	68
Wykres 37. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a HOME przed leczeniem w grupie badanej	68
Wykres 37a. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a HOME przed leczeniem w grupie ramiprylu	69
Wykres 37b. Dodatnia korelacja pomiędzy BMI a HOME przed leczeniem w grupie nebiwololu.....	69
Wykres 38. Dodatnia korelacja pomiędzy HOME a insuliną przed leczeniem w grupie badanej	70
Wykres 38a. Dodatnia korelacja pomiędzy HOME a insuliną przed leczeniem w grupie ramiprylu	70
Wykres 38b. Dodatnia korelacja pomiędzy HOME a insuliną przed leczeniem w grupie nebiwololu .	71
Wykres 39. Dodatnia korelacja pomiędzy SI a wiekiem przed leczeniem w grupie badanej	71
Wykres 40. Dodatnia korelacja pomiędzy SI a SBP przed leczeniem w grupie badanej.....	72