

Marek Kabat<sup>1</sup>, Mariola Pęczkowska<sup>1</sup>, Marcin Mirocha<sup>2</sup>,  
J. Janas<sup>3</sup>, Marek Sznajderman<sup>1</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>1</sup>

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Nieinwazyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Biochemii Klinicznej Instytutu Kardiologii w Warszawie

# Zmienność i dobowy rytm ciśnienia krwi a wybrane czynniki metaboliczne i zmiany narządowe u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

## Blood Pressure Variability, Metabolic Profile and Target Organ Damage in Patients with Essential Hypertension

### Summary

**Background** To assess the connection between metabolic profile, blood pressure and blood pressure variability, and target organ damage in patients (pts) with essential hypertension.

**Material and methods** 71 men with mild-to-moderate essential hypertension (HT) (age 20–60 years). In all pts 24 hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed. Echocardiography, Doppler ultrasound examination of common carotid artery intima-media thickness (IMT) and microalbumin excretion (MA) were performed to evaluate target organ status. Blood sample were taken to assess cholesterol — total (CHOL), LDL, HDL, triglyceride (TG) level, glucose serum concentration and insulin during the glucose load test (INS 0, INS 1, INS 2).

**Results** According to the insulin level 3 groups of pts were analyzed — group one: INS 0 above *vs.* below 12  $\mu$ IU/ml, group two: INS 0 above *vs.* below 25  $\mu$ IU/ml and group three: INS 1 above *vs.* below mean values for the whole group — 102  $\mu$ IU/ml. The pts in group one with INS 0 above 12  $\mu$ IU/ml were characterized by higher BMI, left ventricle diastolic diameter (LVIDD) and left ventricle mass (LVM) and decreased fall of blood pressure at night

in comparison to pts with INS 0 below this level. In group two increased BMI and higher systolic and diastolic blood pressure variability at night were observed in patients with INS 0 above 25  $\mu$ IU/ml. In group three greater BMI and greater diastolic blood pressure variability during the day were observed in pts with INS 1 above mean values.

According to the albumin excretion two groups of pts were assessed — with MA above and below 30 mg/24 h. Pts with MA above 30 mg/24 h were characterized by higher systolic and diastolic blood pressure during the day and the night as well as by lower night fall of diastolic blood pressure.

To assess independent risk factors of target organ damage, the logistic regression was applied. It seems probable that high level of INS 0, INS 1, total cholesterol, LDL-cholesterol as well as low level of HDL-cholesterol are risk factors for hypertrophy of carotid artery wall in pts with hypertension. The risk of MA seems to be connected with values of systolic blood pressure during the day and systolic blood pressure variability at night.

**Conclusions** The hypertensives with higher insuline levels are characterized by higher blood pressure variability and lower diastolic blood pressure fall at night as well as more pronounced target organ lesions than hypertensives with lower insulin levels. In hypertensives with MA higher systolic and diastolic blood pressure values and lower diastolic blood pressure fall at night are observed. Hyperinsulinemia, high level of cholesterol, LDL-cholesterol, and low level of HDL-cholesterol seem to be the independent risk factors of vascular complications in hypertensive pts.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Marek Kabat  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa  
tel./faks: (022) 815-44-09

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428-5851

The risk of microalbuminuria is connected with systolic blood pressure during the day and with systolic blood pressure variability at night.

**key words:** hypertension, insulin resistance, microalbuminuria, blood pressure variability, target organ damage

*Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 2, pages 93–101.*

## Wstęp

Zespół polimetaboliczny, zwany także metabolicznym zespołem X albo śmiertelnym kwartetem (Kaplan), jest obecnie przedmiotem znacznego zainteresowania ze względu na jego rolę w patogenezie miażdżycy i związanych z nią zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Naciśnienie tętnicze jest jednym z głównych elementów omawianego zespołu. Ocenia się, że w ponad 80% przypadków naciśnieniu tętniczemu towarzyszą zmiany metaboliczne pod postacią różnie wyrażonych zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej [1–3]. Częstym objawem jest otyłość, zaś kluczowym ogniwem zespołu polimetabolicznego jest insulinooporność i wynikająca z niej hiperinsulinemia. Stwierdza się ją u około 50% chorych na naciśnienie tętnicze. Od wielu lat prowadzi się intensywne badania nad znaczeniem tego zjawiska dla regulacji ciśnienia krwi, patogenezy naciśnienia tętniczego oraz rozwoju powikłań narządowych naciśnienia. Raeven i wsp. tłumaczą związek naciśnienia tętniczego z insulinoopornością przede wszystkim zwiększoną aktywnością układu współczulnego, ale również podwyższoną w stanach hiperinsulinemii reabsorpcją sodu, wzmożoną odpowiedzią naczyń krwionośnych na presyjne działanie aldosteronu i angiotensyny II oraz zwiększeniem syntezy endoteliny [2, 3]. Bardzo istotnym zagadnieniem z punktu widzenia rozwoju powikłań narządowych naciśnienia tętniczego jest mitogenne działanie insuliny. Istnieją doniesienia mówiące o tym, że insulina może być czynnikiem wzrostowym w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń, fibroblastach i komórkach mięśnia serca [2–6]. Najprawdopodobniej proliferacyjny wpływ insuliny odbywa się poprzez stymulację receptorów insulinowych lub receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz zwiększeniu stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia. Mitogenny wpływ insuliny może więc uczestniczyć w rozwoju powikłań narządowych naciśnienia, szczególnie w wywoływaniu przerostu mięśnia lewej komory lub przerostu mięśniówki gładkiej naczyń [4, 5, 7].

Opublikowane przez Hedblada i wsp. dane, pochodzące z badania populacyjnego przeprowadzonego w Szwecji, świadczą o istnieniu związku między grubością błony wewnętrznej tętnicy szyjnej a insulinoopornością [8]. Podobnych danych dostar-

cza badanie ICARUS (*Insulin Carotids US Scandinavia*) [9]. Ostatnio opublikowano wyniki trwającego 22 lata badania populacyjnego — *Helsinki Policemen Study*, wskazujące, że insulinooporność jest niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru mózgu i choroby wieńcowej [10].

Jak wspomniano, insulinooporność i hiperinsulinemia kojarzą się z zaburzeniami metabolicznymi, z których najbardziej oczywiste są zaburzenia tolerancji węglowodanów. Stany te prowadzą także do kompensacyjnego wzrostu sekrecji wątrobowej frakcji cholesterolu VLDL i hipertriglicydemii [2, 3]. Zwiększenie stężenia triglicerydów może w konsekwencji być przyczyną następných zmian metabolicznych. Najlepiej poznany jest związek między wysokim stężeniem triglicerydów a niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL [2, 3].

Z hiperinsulinemią może także wiązać się mikroalbuminuria. Przyjmuje się, że mikroalbuminuria u chorych z naciśnieniem tętniczym może zapowiadać szybszy rozwój zmian naczyniowych w obrębie nerek i wcześniejsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych [11–13]. Pogląd ten mogą popierać doniesienia, w których stwierdzono częstsze występowanie u chorych z mikroalbuminurią innych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak wyższe ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*), brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego, przerost mięśnia lewej komory serca, hiperinsulinemię, dyslipidemię [12–17].

Naciśnienie tętnicze pierwotne jest stanem chorobowym powiązaniem z licznymi zaburzeniami metabolicznymi i prowadzącym do rozwoju określonych zmian naczyniowych i narządowych. Jego przebieg jest trudny do przewidzenia. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta wraz z wartościami ciśnienia i współistnieniem zaburzeń gospodarki węglowodanowo-lipidowej. Powstaje jednak pytanie, czy są to jedyne uwarunkowania rozwoju zmian narządowych. W ostatnim czasie coraz częściej zwraca się uwagę na zjawiska rytmu dobowego i zmienności ciśnienia krwi jako czynników modyfikujących przebieg i powikłania naciśnienia. Pierwszy dotyczy rytmu dobowego ciśnienia, a zwłaszcza zakresu obniżenia ciśnienia w godzinach nocnych. Wyniki prac wskazują jednoznacznie na większe zagrożenie rozwojem powikłań

występujące u chorych, u których spadek ciśnienia w godzinach nocnych nie przekracza 10% wartości z okresu czuwania. Dotyczy to występowania u tych chorych znamiennej częściej przerostu i zwiększonej masy lewej komory, mikroalbuminurii, pogrubienia błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej, powikłań neurologicznych [18–22]. Wy tłumaczeniem tego procesu jest stała ekspozycja naczyń i narządów efektorowych na podwyższone wartości ciśnienia i obciążenia następczego. Zakres nocnego spadku ciśnienia ma również znaczenie prognostyczne [23–26]. Innym istotnym problemem jest znaczenie kliniczne i prognostyczne zmienności ciśnienia w przedziałach czasowych krótszych niż doba. Powszechnie przyjętym wykładnikiem zakresu zmienności ciśnienia jest wielkość odchylenia standardowego wszystkich pomiarów wykonanych w danym przedziale czasu. W 1987 roku Parati opublikował wyniki wskazujące na większy stopień rozwoju zmian narządowych u chorych z wyższym odchyleniem standardowym wartości ciśnienia w ciągu doby [27]. Kilka lat później Frattola i wsp. wykazali znaczenie prognostyczne wartości odchylenia standardowego — u chorych z większym odchyleniem standardowym stwierdzano bardziej zaawansowane zmiany narządowe w ocenie wykonywanej po upływie kilku lat od rejestracji ciśnienia [28]. Potwierdzeniem powyższych obserwacji są prace Verdecchii określające wzrost ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w zależności od wartości odchylenia standardowego ciśnienia w całodobowej rejestracji [29]. Nie wszyscy podzielają poglądy Paratiego i Verdecchii dotyczące wpływu zmienności ciśnienia na stan narządowy chorych z nadciśnieniem tętniczym. Brak takiego wpływu sugerują Gosse, Schillaci i Pickering [30–33]. Coraz częściej podkreśla się także konieczność przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych i populacyjnych, gdyż jedynie one mogą rozstrzygnąć problem wpływu zmienności ciśnienia na stan narządowy chorego z nadciśnieniem tętniczym.

Celem pracy jest próba określenia powiązań między zmiennością ciśnienia tętniczego krwi, profilem metabolicznym oraz zmianami narządowymi u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

## **Materiał i metody**

Badanie przeprowadzono u 71 mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym w wieku 20–60 lat. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego ustalano na podstawie wyniku 3-krotnych

pomiarów ciśnienia tętniczego manometrem rtęciowym w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku, w czasie 3 niezależnych wizyt pacjenta w ambulatorium. Jako kryterium zaliczające badanego do grupy przyjęto średnie wartości ciśnienia zawierające się w granicach 179–150/119–95 mm Hg. Żaden z chorych nie był leczony przeciwnadciśnieniowo.

Praca uzyskała pisemną akceptację Komisji Etycznej przy Instytucie Kardiologii. Badania wykonywano w warunkach szpitalnych w trakcie trwającej 5 dni hospitalizacji. W 3. dobie wykonywano 24-godziną automatyczną rejestrację ciśnienia przy użyciu aparatury Spacelabs 90207. Pomiar ciśnienia opierał się na metodzie oscylometrycznej. Rejestrację rozpoczynano o godzinie 9.00 i kończono o tej samej porze następnego dnia. Częstotliwość pomiarów ustalono na 15 minut — zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Okresy te ustalono arbitralnie: okres dnia — 7.00–22.59, okres nocy — 23.00–6.59.

Ocena zmian narządowych obejmowała:

- badanie echograficzne;
- ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych;
- ocenę dobowego wydalania albumin z moczem (oznaczenie mikroalbuminurii).

### **Badanie echograficzne**

Wykonywano je w dowolnym dniu hospitalizacji aparatem Sonos 2500 i Sonos 1000 firmy Hewlett-Packard. Pomiarów dokonywano w prezentacjach jednowymiarowych. Oceniano grubość przegrody międzykomorowej i ściany tylnej, wymiar rozkurczowy lewej komory. Na podstawie powyższych pomiarów obliczano masę lewej komory, do czego stosowano formułę Penna w modyfikacji Devereux. Ponadto mierzono szerokość aorty.

### **Badanie ultrasonograficzne tętnicy szyjnej wspólnej**

Badanie wykonywano przy użyciu aparatu Toshiba SSA 340 A z głowicą liniową 7,5 MHz w projekcji bocznej. Badano zarówno tętnicę szyjną wspólną lewą, jak i prawą, a wyniki uśredniono. W czasie badania określano grubość błony środkowej i wewnętrznej, wymiar wewnętrzny i zewnętrzny tętnicy w 3 punktach oddalonych od siebie o około 5 mm.

### **Oznaczenie wydalania albumin z moczem dobowym**

Dobową zbiórkę moczu przeprowadzano w 3. dobie hospitalizacji, to jest w tej samej, w czasie której wykonywano 24-godziną rejestrację ciśnienia krwi. Albuminurię określano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawów Immunotech.

### Oznaczenia biochemiczne i hormonalne

Krew do pomiaru glikemii i stężenia lipidów (cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL i LDL, triglicerydy) pobierano na czczo. Po 1 i 2 h od obciążenia 75 g glukozy pobierano krew w celu oznaczenia glukozy i aktywności insuliny. Insulinę oceniano metodą immunofluorescencyjną przy użyciu zestawów Immunotech.

W obliczeniach statystycznych korzystano z pakietu statystycznego SPSS 8.0 dla Windows. Zastosowano test t-Studenta dla par niepowiązanych i metodę regresji logistycznej.

## Wyniki

### Porównanie wartości ciśnienia, zmienności ciśnienia i zmian narządowych w grupach podzielonych według insulinemii

Grupę podzielono według trzech kryteriów. Pierwszym z nich było średnie dla całej grupy stężenie insuliny na czczo — 12  $\mu$ IU/ml, drugim — 25  $\mu$ IU/ml, co stanowi normę insulinemii, trzecim stężenie insuliny po 1 godzinie od obciążenia glukozą wynoszące 102,1  $\mu$ IU/ml — średnia wartość insulinemii po obciążeniu. Grupę podzielono na dwie podgrupy: z insulinemią powyżej i poniżej każdego z wymienionych wyżej poziomów, a następnie porównywano pod względem badanych parametrów. Wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*), wymiar lewej komory w rozkurczu oraz masa lewej komory były większe u chorych z wyjściowym stężeniem insuliny powyżej 12  $\mu$ IU/ml w stosunku do grupy ze stężeniem niższym od tej wartości. Spadek nocny DBP był natomiast w tej grupie znacząco niższy (tab. I). W grupie chorych z wyjściowym stężeniem insuliny przekraczającym 25  $\mu$ IU/ml parametrami różnicującymi były: BMI oraz wartości odchyłeń standardowych ciśnienia skurczowego (SBP — *systolic blood pressure*) i DBP w nocy — większe w grupie z insulinemią powyżej 25  $\mu$ IU/ml (tab. II). Chorzy z insulinemią po obciążeniu glukozą przekraczającą średnią charakteryzowali się większym odchyleniem standardowym DBP w ciągu dnia oraz większym BMI (tab. III).

### Porównanie wartości ciśnienia, zmienności ciśnienia i zmian narządowych w grupach podzielonych według mikroalbuminurii

Pacjentów podzielono według mikroalbuminurii na grupy z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem (< 30 mg/d.) i przekraczającym tę wartość. Chorych z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią przekraczającą 30 mg/d. charaktery-

**Tabela I.** Parametry różnicujące grupy chorych z insulinemią na czczo powyżej i poniżej 12  $\mu$ IU/ml

**Table I.** Comparison of hypertensives with fasting insulin level below and above 12  $\mu$ IU/ml

	> 12 $\mu$ IU/ml n = 25	≤ 12 $\mu$ IU/ml n = 46	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30,6 ± 4,7	27,3 ± 4,8	< 0,01
DBP D/N (%)	12,4 ± 5,0	15,0 ± 5,6	< 0,05
LVIDD [cm]	5,0 ± 0,5	4,8 ± 0,4	< 0,05
LVM [g]	293,1 ± 74,4	261,9 ± 51,9	< 0,05

DBP D/N — nocny spadek ciśnienia rozkurczowego, BMI — wskaźnik masy ciała, LVIDD — *left ventricle internal diastolic diameter* — rozkurczowy wymiar wewnętrzny lewej komory, LVM — *left ventricle mass* — masa lewej komory

**Tabela II.** Porównanie grup chorych z insulinemią na czczo powyżej i poniżej 25  $\mu$ IU/ml

**Table II.** Comparison of hypertensives with fasting insulin level below and above 25  $\mu$ IU/ml

	> 25 $\mu$ IU/ml n = 5	≤ 25 $\mu$ IU/ml n = 66	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	33,0 ± 1,8	28,1 ± 5,0	< 0,05
SD SBP N [mm Hg]	13,1 ± 2,9	10,0 ± 2,6	< 0,02
SD DBP N [mm Hg]	12,9 ± 1,9	9,2 ± 1,9	< 0,001

SD SBP N — odchylenie standardowe ciśnienia skurczowego w nocy, SD DBP N — odchylenie standardowe ciśnienia rozkurczowego w nocy, BMI — wskaźnik masy ciała

**Tabela III.** Porównanie grup chorych z insulinemią powyżej średniej po 1 h po podaniu 75 g glukozy

**Table III.** Comparison of hypertensives with insulin level after glucose loading below and above mean values

	> 102,1 $\mu$ IU/ml n = 23	≤ 102,1 $\mu$ IU/ml n = 48	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30,8 ± 5,3	26,9 ± 4,2	< 0,001
SD DBP D [mm Hg]	10,2 ± 1,6	9,3 ± 1,9	< 0,05

SD DBP D — odchylenie standardowe ciśnienia rozkurczowego w ciągu dnia, BMI — wskaźnik masy ciała

zowały wyższe wartości zarówno SBP, jak i DBP w 24-godzinnej rejestracji ciśnienia w porównaniu z osobami z prawidłowym wydalaniem albumin. Grupy różniły się również zakresem spadku DBP w godzinach nocnych. W grupie z nieprawidłowym wydalaniem albumin był on znacząco mniejszy (tab. IV). Nie stwierdzono natomiast zróżnicowania grup pod względem profilu metabolicznego i zmian narządowych.

**Tabela IV.** Porównanie grup chorych z mikroalbuminurią powyżej i poniżej 30 mg/d.**Table IV.** Comparison of hypertensives with and without increased albumin excretion

	≤ 30 mg/24h n = 4	> 30 mg/24h n = 67	p
DBP D/N (%)	9,9 ± 2,1	14,3 ± 5,6	< 0,01
DBP 24 h [mm Hg]	96,6 ± 13,9	87,2 ± 8,1	< 0,05
DBP N [mm Hg]	90,0 ± 14,4	78,6 ± 8,9	< 0,05
SBP 24 h [mm Hg]	147,4 ± 11,8	135,1 ± 9,9	< 0,05
SBP D [mm Hg]	151,8 ± 11,1	140,4 ± 9,9	< 0,05
SBP N [mm Hg]	138,6 ± 13,6	124,8 ± 11,3	< 0,05

DBP D/N — spadek nocny ciśnienia rozkurczowego; DBP 24 h — średnie ciśnienie rozkurczowe z całej doby; DBP N — średnie ciśnienie rozkurczowe w nocy; SBP 24 h — średnie ciśnienie skurczowe z całej doby; SBP D — średnie ciśnienie skurczowe w ciągu dnia; SBP N — średnie ciśnienie skurczowe w nocy

### Ocena związków między profilem metabolicznym, zmianami narządowymi a wartościami ciśnienia i zmiennością ciśnienia

W celu wyodrębnienia niezależnych czynników ryzyka rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego wykorzystano metodę regresji logistycznej. Zarówno stężenie insuliny na czczo, jak i po obciążeniu glukozą, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL są prawdopodobnie niezależnymi czynnikami ryzyka przerostu błony śródkowej

i wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej (IMT — *intima media thickness*) (tab. V). Również wartości SBP i DBP z 24-godzinnej rejestracji korelują pozytywnie z grubością tętnicy szyjnej (tab. VI).

Ryzyko wystąpienia albuminurii wiąże się z wartościami SBP w ciągu dnia i odchylenia standardowego SBP w ciągu nocy (tab. VII).

### Wnioski

Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i hiperinsulinemią charakteryzują się większą zmiennością ciśnienia w godzinach nocnych, niższym spadkiem nocnym DBP oraz bardziej zaawansowanymi zmianami narządowymi w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowymi stężeniami insuliny.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią stwierdza się wyższe wartości SBP i DBP oraz niższy spadek nocny DBP w porównaniu z osobami z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym wydalaniem albumin.

Czynnikami ryzyka powikłań naczyniowych u osób z nadciśnieniem tętniczym są: hiperinsulinemia, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, wartości SBP i DBP w 24-godzinnej rejestracji ciśnienia oraz zmienność SBP w godzinach nocnych.

Czynnikiem ryzyka wystąpienia mikroalbuminurii u osób z nadciśnieniem tętniczym jest zmienność SBP w ciągu dnia i w godzinach nocnych.

**Tabela V.** Korelacje grubości błony wewnętrznej i śródkowej tętnicy szyjnej wspólnej (IMT) z profilem metabolicznym**Table V.** Correlation of intima-media thickness of common carotid artery (IMT) and metabolic parameters

	R	Ex (B)	p	95% CI dla Ex (B)
INS 0 > 12 [mIU/ml]	0,1337	4,79	< 0,05	0,97–23,53
INS 1 > 102 [mIU/ml]	0,1398	3,57	< 0,05	0,98–12,94
Cholesterol całkowity [mg/dl]	0,3337	1,04	< 0,001	1,01–1,06
Cholesterol LDL [mg/dl]	0,3122	1,04	< 0,01	1,01–1,06
HDL [mg/dl]	-0,1752	0,89	< 0,05	0,81–0,99

R — współczynnik korelacji, Ex (B) — iloraz szans, INS 0 — stężenie insuliny na czczo, INS 1 — stężenie insuliny po 1 godzinie obciążenia glukozą

**Tabela VI.** Korelacje grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (IMT) z wartościami i zmiennością ciśnienia**Table VI.** Correlation between intima-media thickness of common carotid artery, blood pressure variability and blood pressure values

	R	Ex (B)	p	95% CI dla Ex (B)
DBP 24 h [mm Hg]	0,1581	1,07	< 0,05	1,0–1,14
DBP D [mm Hg]	0,1743	1,08	< 0,05	1,0–1,15
SBP 24 h [mm Hg]	0,2560	1,09	< 0,01	1,03–1,15
SBP D [mm Hg]	0,2650	1,09	< 0,01	1,03–1,16
SBP N [mmHg]	0,2230	1,07	< 0,01	1,02–1,12

R — współczynnik korelacji; Ex (B) — iloraz szans; DBP 24 h — średnie ciśnienie rozkurczowe z całej doby; DBP D — średnie ciśnienie rozkurczowe w ciągu dnia; SBP 24 h — średnie ciśnienie skurczowe z całej doby; SBP D — średnie ciśnienie skurczowe w ciągu dnia; SBP N — średnie ciśnienie skurczowe w nocy

**Tabela VII.** Korelacje mikroalbuminurii z wartościami i zmiennością ciśnienia krwi**Table VII.** Correlation between microalbumin excretion, blood pressure variability and blood pressure values

	R	Ex (B)	p	95% CI dla Ex (B)
SBP N [mm Hg]	0,1490	1,05	< 0,05	1,0–1,09
SD SBP D [mm Hg]	0,2499	1,56	< 0,01	1,14–2,14

SBP N — średnie ciśnienie skurczowe w nocy; SD SBP D — odchylenie standardowe ciśnienia skurczowego w ciągu dnia; R — współczynnik korelacji; Ex (B) — iloraz szans

## Dyskusja

Profil metaboliczny określany w badanej grupie obejmował parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Ocena związków zachodzących między tymi parametrami a wartościami ciśnienia i jego zmiennością stwarza istotne problemy interpretacyjne. Wiadomo, że nadciśnienie tętnicze wiąże się w znacznej części przypadków z zaburzeniami lipidowymi i węglowodanowymi [1, 2, 7]. Nie można jednak jednoznacznie ocenić kierunków tych powiązań w sensie przyczynowo-skutkowym. Być może elementem wiążącym nadciśnienie z zaburzeniami metabolicznymi jest insulinooporność [2]. Przedstawiana praca nie miała na celu wykazania, że wartości ciśnienia krwi, zakres jego zmienności lub zmiany rytmu dobowego wpływają na zaburzenia lipidowe bądź węglowodanowe. Trudno również w pełni udowodnić zależność odwrotną. Nie stwierdzono sygnalizowanych w piśmiennictwie powiązań zaburzeń gospodarki lipidowej ze strukturą serca [34].

W grupie chorych z hiperinsulinemią obserwowano większą zmienność ciśnienia w godzinach nocnych, a także mniejszy spadek nocny DBP w porównaniu z osobami z prawidłowymi stężeniami insuliny. Większa zmienność ciśnienia w tej grupie wynika najprawdopodobniej z nadmiernej aktywności układu współ-

czulnego, która towarzyszy hiperinsulinemii [2]. Należy zwrócić uwagę, że czynnikiem różnicującym są wartości odchyłeń standardowych — a zatem zmienność ciśnienia, a nie jego wartości bezwzględne. Podobnie, większe znaczenie różnicujące ma zmienność ciśnienia w nocy niż zmienność w czasie czuwania. Jest to potwierdzeniem istotnego znaczenia klinicznego wartości ciśnienia i jego zmienności rejestrowanych w godzinach nocnych i pokrywa się z obserwacjami Verdecchii [26, 29]. Traktując te czynniki, tj. zmienność ciśnienia oraz hiperinsulinemię, jako istotnie obciążające przebieg nadciśnienia tętniczego, ich związek należy uważać za szczególnie niekorzystny dla rokowania. Trzeba podkreślić, że w grupie osób z hiperinsulinemią stwierdza się większe zaawansowanie zmian narządowych dotyczące parametrów echokardiograficznych, wyrażające się powiększeniem jamy i przerostem lewej komory serca. W odniesieniu do grubości ściany tętnicy szyjnej wspólnej znajduje to dodatkowe potwierdzenie w wynikach regresji logistycznej, gdzie stężenie insuliny zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą stanowiło niezależny czynnik ryzyka przerostu ściany naczyniowej. Powyższe wyniki pokrywają się z doniesieniami o związkach insulinooporności z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w przebiegu nadciśnienia tętniczego [35–37].

W niniejszej pracy nie wykazano różnic w odniesieniu do powikłań narządowych między grupami z mikroalbuminurią i prawidłowym wydalaniem albumin z moczem. Wynikać to może z niewielkiej liczby osób, u których wydalanie albumin przekraczało 30 mg/d. Z kolei nie można pominąć doniesień o prognostycznym i diagnostycznym znaczeniu mieszczącego się w granicach normy wydalania albumin w moczu oraz o związkach mikroalbuminurii z wartościami ciśnienia krwi. Dotyczy to zarówno chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem, jak i osób klinicznie zdrowych. Pogląd ten udokumentowano w pracach Schmitza, Clausena i Gilberta, którzy dowodzą, że „wysokie prawidłowe” wartości albuminurii wiążą się z wyższymi wartościami ciśnienia i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [38–40]. Także wyniki badania HARVEST wskazują na fakt, że nawet graniczne poziomy mikroalbuminurii mogą być ważnym wskaźnikiem narządowym w początkowych stadiach nadciśnienia tętniczego [41]. W badaniu tym jednak nie wykazano istotnie zwiększonego wydalania albumin w nadciśnieniu „białego fartucha”, pomimo obecności wczesnych zmian w strukturze mięśnia lewej komory [42].

W analizowanym materiale ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii wiązało się ze zmiennością SBP w okresie czuwania oraz z wartościami SBP w nocy. Większa zmienność SBP w okresie czuwania zwiększała ryzyko rozwoju mikroalbuminurii o około 56%.

O znaczeniu wartości ciśnienia krwi w godzinach nocnych dla rozwoju powikłań nadciśnienia tętniczego może też świadczyć mniejszy procentowy spadek nocny DBP w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i hiperinsulinemią oraz z mikroalbuminurią. W pierwszej z wymienionych grup stwierdzono większe zaawansowanie zmian narządowych wyrażające się zwiększeniem wymiaru lewej komory w rozkurczu (LVIDD — *left ventricle internal diastolic diameter*) i masy lewej komory (LVM — *left ventricle mass*) oraz udowodniono bezpośredni związek hiperinsulinemii z rozwojem powikłań naczyniowych. Grupa chorych z mikroalbuminurią już z założenia stanowi grupę z powikłaniami nadciśnienia, przyjmuje się bowiem, że mikroalbuminuria jest wykładnikiem uogólnionego uszkodzenia drobnych naczyń i może zapowiadać wcześniejsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Jednocześnie prognostyczne znaczenie nocnego spadku ciśnienia znane jest od dawna. Wyniki wielu prac wskazują na większe zagrożenie rozwojem powikłań narządowych i incydentów sercowo-naczyniowych w przypadku chorych, u których spadek nocny ciśnienia nie przekracza 10% wartości z okresu czuwania [19, 43, 44].

Nie tylko zmienność ciśnienia i brak nocnego spadku ciśnienia są czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu powikłań narządowych nadciśnienia. Nie należy zapominać o bezwzględnych wartościach ciśnienia. Pacjenci z grupy z mikroalbuminurią przekraczającą 30 mg/d. charakteryzowali się wyraźnie wyższymi wartościami zarówno SBP, jak i DBP w porównaniu z osobami z prawidłowym wydalaniem albumin. Należy też zauważyć, że różnice te były wyraźniejsze w przypadku SBP. Bezpośrednią zależność między wartościami ciśnienia a powikłaniami narządowymi wykazano natomiast oceniając czynniki wpływające na IMT. Również w tym przypadku prawdopodobnie większą rolę odgrywa SBP. Znajduje to poparcie w licznych doniesieniach klinicznych, w tym w wielośrodkowych badaniach klinicznych, takich jak MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), *Framingham Heart Study* i *Physicians Health Study*, których rezultaty wykazały zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz większą śmiertelność w grupie osób z podwyższonym SBP.

Dodatkowymi czynnikami obciążającymi rokowanie u chorych z nadciśnieniem tętniczym są współistniejące zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Wykazano, że zarówno podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, jak i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL stanowią czynniki ryzyka powikłań naczyniowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego — wykazano bezpośredni związek między tymi parametrami a przyrostem IMT.

Z powyższych danych wynikają wnioski praktyczne klinicznie. Powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego, a wraz z nimi większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, związane są zarówno z profilem metabolicznym, jak i większą zmiennością ciśnienia, zaburzeniem rytmu dobowego ciśnienia (brak spadku nocnego ciśnienia), bezwzględnymi wartościami ciśnienia. W leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym należy więc nie tylko obniżyć wartości ciśnienia, ale również starać się oddziaływać na parametry metaboliczne, na zmniejszenie zmienności ciśnienia krwi oraz starać się przywrócić prawidłowy rytm dobowy. Wiąże się to z zaleceniami zmiany stylu życia, redukcji nadwagi, zmiany nawyków żywieniowych, okresowych kontroli stężenia lipidów oraz cukru we krwi itp. Leczenie przeciwnadciśnieniowe natomiast powinno być dobrane indywidualnie, należy unikać leków krótkodziałających, zwiększających zmienność ciśnienia krwi. Drugi istotny z punktu widzenia praktyki klinicznej wniosek to przydatność 24-godzinnej rejestracji ciśnienia w ocenie zagrożenia powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego, ocena trafności wyboru leczenia hipotensyjnego oraz jego skuteczności.

## Streszczenie

**Cel pracy** Próba określenia powiązań między ciśnieniem tętniczym krwi, jego zmiennością a profilem metabolicznym i zmianami narządowymi u chorych z łagodnym i umiarkowanym naciśnieniem tętniczym.

**Materiał i metody** Badanie przeprowadzono u 71 mężczyzn z naciśnieniem tętniczym pierwotnym łagodnym i umiarkowanym w wieku 20–60 lat. U wszystkich badanych wykonano 24-godzinną automatyczną rejestrację ciśnienia (ABPM). Ocena zmian narządowych obejmowała badanie echograficzne, ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych i ocenę dobowego wydalania albumin z moczem. Oznaczono stężenie lipidów we krwi, cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji HDL i LDL, triglicerydów (TG) oraz glukozy i insuliny na czczo, a także po 1 i 2 h od obciążenia glukozą (INS 0, INS 1, INS 2).

**Wyniki** Grupę arbitralnie podzielono według stężenia INS 0 – 12  $\mu$ IU/ml i 25  $\mu$ IU/ml oraz INS 1 poniżej i powyżej średniej (102,1  $\mu$ IU/ml). Chorzy z INS 0 powyżej 12  $\mu$ IU/ml charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI), większym wymiarem lewej komory w rozkurczu (LVIDD) oraz większą masą lewej komory (LVM). Spadek nocny ciśnienia rozkurczowego był w tej grupie niższy. W grupie z INS 0 powyżej 25  $\mu$ IU/ml stwierdzono większe BMI oraz wyższe wartości odchyień standardowych ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w nocy. Chorzy ze stężeniem INS 1 przekraczającym średnią charakteryzowali się większym odchyleniem standardowym ciśnienia rozkurczowego w ciągu dnia oraz większym BMI. U chorych z mikroalbuminurią stwierdzono wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz mniejszy spadek nocny ciśnienia rozkurczowego. W ocenie niezależnych czynników ryzyka rozwoju powikłań narządowych naciśnienia tętniczego wykorzystano metodę regresji logistycznej. Zarówno INS 0, jak i INS 1, cholesterol całkowity, frakcji LDL, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wydają się być niezależnymi czynnikami ryzyka przerostu błony środkowej i wewnętrznej tętnic (IMT). Ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii wiąże się z wartościami ciśnienia skurczowego w ciągu dnia i odchylenia standardowego ciśnienia skurczowego w nocy.

**Wnioski:** Chorzy z wyższymi stężeniami insuliny, w porównaniu z pacjentami ze stężeniami niższymi, charakteryzują się większą zmiennością ciśnienia w godzinach nocnych, mniejszym spadkiem nocnym ciśnienia rozkurczowego oraz bardziej zaawansowa-

nymi zmianami narządowymi. U chorych z naciśnieniem łagodnym i umiarkowanym oraz mikroalbuminurią stwierdza się wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz niższy spadek nocny ciśnienia rozkurczowego. Czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych są: hiperinsulinemia, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ABPM oraz zmienność ciśnienia skurczowego w godzinach nocnych. Czynnikiem ryzyka wystąpienia mikroalbuminurii jest zmienność ciśnienia skurczowego w ciągu dnia i wartości ciśnienia skurczowego w godzinach nocnych.

**słowa kluczowe:** naciśnienie tętnicze, insulinooporność, mikroalbuminuria, zmienność ciśnienia tętniczego, zmiany narządowe

*Naciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 2, strony 93–101.*

## Piśmiennictwo

1. Sznajderman M.: Leczenie naciśnienia tętniczego w zespole polimetabolicznym. Czynniki Ryzyka, 2000, supl. 7, 46–47.
2. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Eng. J. Med.* 1996, 334, 374–381.
3. Reaven G.M.: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 1995, 75, 473–486.
4. Grundy S.M.: Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1999, 83, 25F–29F.
5. Głuszek J., Boruckowska A.: Insulinooporność i metody jej rozpoznawania u chorych z pierwotnym naciśnieniem tętniczym. *Naciśnienie Tętnicze* 1999, 3, 245–250.
6. Landsberg L.: Insulin sensitivity in the pathogenesis of hypertension and hypertensive complications. *Clin. and Exper. Hypertension* 1996, 18, 337–346.
7. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Durrington P.N. i wsp.: Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J. Hum. Hypertens.* 1998, 12, 735–741.
8. Bjorntorp P., Holm G., Rosmond R. i wsp.: Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Pressure* 2000, 9, 71–82.
9. Kaplan N.M.: Insulin resistance and hyperinsulinemia with or without obesity. W: *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins 1994, 87–91.
10. Hall J.E., Brands M.W., Zappe D.H. i wsp.: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertension: causes, consequences, or merely correlations? *PSEBM* 1995, 208, 317–329.
11. Stochmal A., Lubaszewski W., Czarnicka D. i wsp.: Związek hiperinsulinemii z uszkodzeniem serca i nerek w pierwotnym naciśnieniu tętniczym. *Naciśnienie Tętnicze* 1999, 3, 154–162.
12. Hedblad B., Nilsson P., Janzon L. i wsp.: Relation between insulin resistance and carotid intima — media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden. *Diabet. Med.* 2000, 17, 299–307.
13. Olsen M.H., Fossum E., Hjerkin E. i wsp.: Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular



changes in longstanding hypertension. ICARUS a LIFE sub study. *J. Hypertens.* 2000, 18, 75–81.

14. Berton G., Cordiano R., Mbaso S., De Toni R., Mormino P., Palatini P.: Prognostic significance of hypertension and albuminuria in early mortality after acute myocardial infarction. *J. Hypertens.* 1998, 16, 525–530.

15. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M.: Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Pressure Monitoring* 1997, 2, 339–345.

16. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Sgherri G., Baldari G., Campese V.M.: Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994, 23, 195–199.

17. Bigazzi R., Bianchi S., Nenci R., Baldari D., Baldari G., Campese V.M.: Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J. Hum. Hypertens.* 1995, 9, 827–833.

18. Belsha C.W., Wells T.G., McNiece K.L., Seib P.M., Plummer J.K., Berry P.L.: Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 410–417.

19. Berrut G., Bouhanick B., Fabbri P., Guilloteau G., Lalanne P., Marre M., Fressinaud P.: Loss of nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Pressure Monitoring* 1966, 1, 469–473.

20. Boutouyrie P., Laurent S., Girerd X., Benetos A., Lacolley P., Abergel E., Safar M.: Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995, 25, 651–659.

21. Clement D.L., De Buyzere M., Duprez D.: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 1994, 12, 857–864.

22. Devereux R.B., Pickering T.G.: Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 1991, 9 (supl. 8), 34–38.

23. Equiluz-Bruck S., Schnack C., Kopp H.P., Schernthaner G.: Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 1139–1143.

24. Fagher B., Valind S., Thulin T.: End-organ damage in treated severe hypertension: close relation to nocturnal blood pressure. *J. Hum. Hypertens.* 1995, 9, 605–610.

25. Ohkubo T., Imai Y., Tsui I., Nagai K., Watanabe N., Minami N., Kato J., Kikuchi N., Nishiyama A., Aihara A., Sekino M., Satoh H., Hisamichi S.: Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 1201–1207.

26. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Porcellati C.: Nocturnal pressure is the true pressure. *Blood Pressure Monitoring* 1996, 1 (supl. 2), 81–85.

27. Parati G., Mutti E., Ravoglia A., Trazzi S., Villani A., Mancia G.: Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 1990, 8 (supl. 6), 33–38.

28. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G.: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993, 11, 1133–1137.

29. Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C., Zampi I., Battistelli M., Bartocchini C., Porcellati C.: Blunted nocturnal fall in

blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993, 88, 986–992.

30. Gosse P., Ansoborlo P., Jullien V., Lemetayer P., Clementy J.: Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Blood Pressure Monitoring* 1997, 2, 70–74.

31. Gosse P., Roudaut R., Reynaud P., Jullien E., Dallochio M.: Relationship between left ventricular mass and noninvasive monitoring of blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1989, 2, 631–633.

32. Pickering T.G.: Variability of blood pressure. *Blood Pressure Monitoring* 1998, 3, 141–145.

33. Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Porcellati C.: Lack of association between blood pressure variability and left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 515–522.

34. Jullien V., Gosse P., Ansoborlo P., Lemetayer P., Clementy J.: Relationship between left ventricular mass and serum cholesterol level in the untreated hypertensive. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1043–1047.

35. Tomiyama H., Doba N., Kushiro T., Yamashita M., Kamatsuse K., Kaijwara N., Yoshida H., Hinohara S.: The relationship of hyperinsulinemic state to left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, and physical fitness in borderline and mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 587–591.

36. Kamide K., Nagano M., Nakano N., Yo Y., Kobayashi R., Rakugi H., Higaki J., Ogihara T.: Insulin resistance and cardiovascular complications in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 1165–1171.

37. Paolisso G., Galderisi M., Tagliamonte M.R., de Divitis M., Galzerano D., Petrocelli A., Gualdiero P., de Divotis O., Varricchio M.: Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives. Relationship with insulin. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 1250–1256.

38. Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control and renal involvement. Longitudinal studies in white non-insulindependent diabetic patients. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 189S–197S.

39. Clausen P.: Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in clinically healthy subjects. *Hypertension* 1998, 32, 71–77.

40. Gilbert R.E., Phillips P., Jerums G.: Relationship between ambulatory blood pressure and albuminuria in normal subjects. *Am. J. Hypertens.* 1991, 4, 959–962.

41. Palatini P., Graniero G.R., Mormino P., Mattarei M., Sanzuol F., Cignacco G.B., Gregori S., Garavelli G., Pegoraro F., Maraglino G., Bortolazzi A.: Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the hypertension and ambulatory recording Venetia Study (HARVEST Study). *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 334–341.

42. Palatini P., Mormino P., Santonastaso M., Mos L., Dal Follo M., Zanata G., Pessina A.C.: Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension. Results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998, 31, 57–63.

43. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Guglielmi M.D., Costantini F., Romano F., Schiavone C., Cuccurullo F., Mezzetti A.: Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 511–518.

44. Verdecchia P., Schillaci G., Porcellati C.: Dippers versus non-dippers. *J. Hypertens.* 1991, 9 (supl. 8), 42–44.