

Mózgowy peptyd natriuretyczny u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w okresie okołomenopauzalnym

Brain natriuretic peptide in women with mild hypertension in perimenopausal period

Summary

Background Morbidity and mortality from cardiovascular diseases increase rapidly in women after menopause. Relationship between menopause and hypertension has been a topic of investigation for several years. There are no evidences about the influence of menopause on brain natriuretic peptide level. Present studies indicate the important prognostic value of this parameter in this group of patients.

The aim of this study was to assess the level of N-terminal part of brain natriuretic peptide as well as the correlation of this factor with values of blood pressure in hypertensive women in relation to post- and premenopausal hormonal status.

Material and methods The study included 112 women aged 45 to 55 years (mean age 50.73 ± 1.82 years) with mild essential hypertension confirmed by conventional blood pressure measurements and 24 h ABP monitoring (SpaceLabs 90207). The study population was stratified according to hormonal status: postmenopausal (group A; $n = 61$; age 51.03 ± 1.39 years) and premenopausal (group B; $n = 51$; age 50.37 ± 2.19 years). Fasting plasma level of NT-proBNP, was measured by immunochemical method.

Results The level of NT-proBNP was significantly higher in women after menopause (1.88 ± 0.27 [75.86] vs. 1.75 ± 0.28 [56.23] log pg/ml; $p = 0.016$), in the whole group 1.82 ± 0.28 (66.07) log pg/ml.

Conclusions The women after menopause are characterized by higher level of NT-proBNP than premenopausal ones. Further investigations are required to explain this phenomenon.

key words: hypertension, NT-proBNP, menopause, women

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 4, pages 261–268.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny ze względu na jego rozpowszechnienie i następstwa, jakie powoduje w układzie sercowo-naczyniowym. Z powodu chorób serca i naczyń umiera w Polsce rocznie około 82 000 mężczyzn i 91 000 kobiet, co stanowi łącznie 43% wszystkich zgonów mężczyzn i aż 55% wszystkich zgonów kobiet [1].

U kobiet po menopauzie obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [2]. Od wielu lat związek pomiędzy menopauzą a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem badań, jednak dotąd patogeniza tego zjawiska nie została w pełni wyjaśniona.

Użytecznym markerem w nadciśnieniu tętniczym ma szansę stać się mózgowy czynnik natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*). Krążący biologicznie aktywny 32-aminokwasowy hormon BNP jest oddzielany od N-końcowej części propeptydu, nazywanej NT-proBNP. Mózgowy czynnik natriuretyczny, jak i NT-proBNP można oznaczyć metodami

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii,
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 424–73–20
e-mail: mckaweck@cyf-kr.edu.pl

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

radioimmunologicznymi lub immunochemicznymi. NT-proBNP jest jednak bardziej odporny na degradację proteolityczną, ma lepiej określony okres półtrwania, większą stabilność w zamrożonych próbkach krwi, a precyzyjne jego oznaczenie jest możliwe bez konieczności ekstrakcji próbek lub długiego okresu ich inkubacji. Ponadto na jego stężenie nie ma wpływu pozycja ciała chorego, uprzedni wysiłek fizyczny czy ostre zmiany objętości płynów ustrojowych, co czyni NT-proBNP przydatnym w praktyce klinicznej.

Stężenia mózgowego czynnika natriuretycznego znacząco wzrastają między innymi w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca, zwężeniu zastawki aortalnej, nadciśnieniu płucnym, niewydolności nerek oraz u osób w podeszłym wieku [3]. Stężenie BNP jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem [4, 5].

Dotychczasowe badania nad BNP jako wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym w nadciśnieniu tętniczym dotyczyły głównie chorych z przerostem mięśnia lewej komory [6–8]. Na silną korelację pomiędzy stężeniem BNP a występowaniem przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, jak i w grupie z nadciśnieniem bez przerostu zwrócili uwagę Suzuki i wsp. [9]. Dane te potwierdzają wyniki pochodzące z analizy podgrupy badania *Losartan For Intervention Endpoint (LIFE)* (183 pacjentów z nadciśnieniem i przerostem). NT-proBNP było dobrym wskaźnikiem prognostycznym złożonych punktów końcowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udary mózgu i zawały serca niezakończone zgonem [10].

Nadal dostępne są tylko pojedyncze doniesienia dotyczące pomiarów BNP u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym [11]. Tymczasem jest to grupa różnorodna pod względem metabolicznym i humoralnym, o niejednakowym rokowaniu, dla której poszukuje się nowych, przydatnych dla praktyki klinicznej, niezależnych wskaźników prognostycznych. Wczesny pomiar stężenia BNP we krwi, razem z pomiarem innych parametrów biochemicznych (m.in. CRP) ułatwiłby monitorowanie chorych z nadciśnieniem tętniczym [12, 13].

Dotychczas brakuje danych klinicznych charakteryzujących wpływ menopauzy na stężenie BNP. Wydaje się jednak, że BNP może być przydatny w monitorowaniu przebiegu leczenia przeciwnadciśnieniowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym.

Cel badania

Celem badania było określenie stężeń N-końcowej części BNP u kobiet przed menopauzą i po niej z łagodnym nadciśnieniem tętniczym oraz ocena korelacji tych stężeń ze stanem hormonalnym i wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

Material i metody

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

Kryterium włączenia było rozpoznanie pierwotnego łagodnego nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku pomiarów gabinetowych oraz potwierdzone całodobowym automatycznym monitorowaniem ciśnienia tętniczego (SpaceLabs 90207) [14]. Chore nie stosowały leczenia przeciwnadciśnieniowego przez kolejne 4 tygodnie poprzedzające badania. Badane kobiety podzielono na dwie podgrupy: kobiety w okresie pomenopauzalnym (grupa A; n = 61, wiek $51,03 \pm 1,39$ roku) oraz regularnie miesiączkujące (grupa B; n = 51; wiek $50,37 \pm 2,19$ roku). Wystąpienie okresu pomenopauzalnego określono na podstawie danych z wywiadu (czas od wystąpienia menopauzy minimum 6 mies.) i potwierdzono na podstawie oceny osoczowych stężeń hormonów płciowych: 17β -estradiolu (< 50 pg/ml) i FSH (> 30 j.m./l). U kobiet regularnie miesiączkujących wykonywano wszystkie badania w fazie folikularnej.

Do badania nie włączano chorych z: powikłaniami narządowymi [14], innymi czynnikami ryzyka — otyłością, cukrzycą typu 2, paleniem papierosów aktualnie lub w czasie ostatnich 3 miesięcy, chorobami zapalnymi i przewlekłymi — ostrymi chorobami zapalnymi w ciągu ostatnich 6 tygodni, przewlekłymi chorobami zapalnymi lub infekcyjnymi, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi, zażywających leki hormonalne — stosujących hormonalną terapię zastępczą lub antykoncepcję.

Aktualne niepalenie tytoniu potwierdzono przy użyciu analizatora tlenu węgla (monitor Bedfont, Bedfont Technical Instruments, Sittingbourne, Wielka Brytania), mierząc stężenie tlenu węgla w objętości końcowej wydychanego powietrza po 15 sekundach wstrzymania oddechu [15].

Protokół badania

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

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

Pomiary ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano sfigmomanometrem rtęciowym, zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology–European Society of Hypertension* (ESC–ESH) [14]. Pomiary ciśnienia wykonywano podczas dwóch oddzielnych wizyt, 3-krotnie w czasie każdej wizyty, w odstępach 2-minutowych. Nadciśnienie tętnicze stwierdzano, jeżeli średnia pomiarów ciśnienia z 2 oddzielnych wizyt wynosiła $\geq 140/90$ mm Hg.

Całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykonywano rejestratorem oscylometrycznym SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, Stany Zjednoczone), z częstotścią pomiarów co 15 minut w ciągu dnia (6.00–22.00) i co 20 minut w godzinach nocnych (22.00–6.00). Przedziały czasowe dnia i nocy zostały zdefiniowane arbitralnie dla wszystkich pacjentek.

Badania laboratoryjne

Wszystkie próbki krwi potrzebne do wykonania oznaczeń biochemicznych pobierano rano w godzinach od 7:30 do 8:00 po 30-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej z założonego wcześniej dostępu żylnego, po upływie co najmniej 12 godzin od ostatniego posiłku. Po odwirowaniu uzyskano 3 próbki (po 1 ml) osocza heparynowego, 3 próbki osocza EDTA (po 1 ml) oraz 3 próbki surowicy (po 1 ml). Probówki zostały zamrożone w temperaturze -70°C do czasu wykonania oznaczeń biochemicznych.

Oznaczenia żeńskich hormonów płciowych

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

Podstawowe parametry biochemiczne

Do oznaczania podstawowych parametrów biochemicznych stosowano rutynowe metody laboratoryjne. Kreatyninę oznaczano metodą Jaffego z kompensacyjną ślepą próbą. Wszystkie badania wykonano z zastosowaniem Klinicznego Analizatora Biochemicznego Modular P firmy Roche i przy użyciu odczynników tej samej firmy. Klirens kreatyniny wyliczono ze wzoru Cockcrofta–Gaulta [16].

NT-proBNP oznaczano metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) przy użyciu odczynników firmy Roche i analizatora Modular P. Zastosowana metoda charakteryzowała się czułością analityczną 5 pg/ml. Zakres wartości referencyjnych dla kobiet poniżej 50 roku życia wynosił poniżej 155 pg/ml, natomiast dla tych pomiędzy 50 a 65 rokiem życia poniżej 222 pg/ml.

Analiza statystyczna

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

1. zgodność rozkładu analizowanych zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku niespełnienia kryteriów normalności rozkładu zmienne zostały poddane transformacji logarytmicznej i w tej formie wykorzystane w analizach statystycznych;

2. dane ilościowe przedstawione zostały jako średnia i odchylenie standardowe (dla danych o rozkładzie normalnym) lub dodatkowo jako średnia geometryczna (dla danych niespełniających kryteriów normalności rozkładu);

3. do oceny powiązań pomiędzy oznaczanymi parametrami wykorzystano współczynnik korelacji rang Spearmana;

4. we wszystkich opisywanych analizach za istotne przyjęto efekty, dla których $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka badanej grupy

Objawy wypadowe obserwowano u wszystkich kobiet po menopauzie. Na podstawie wartości indeksu Kuppermana chore zakwalifikowano do 4 grup. W grupie 1 (< 16 punktów) była 1 osoba (0,89%), w 2 grupie (17–25 punktów) — 41 osób (36,61%), w grupie 3 (26–30 punktów) — 18 osób (16,07%), w grupie 4 (> 31 punktów) — 1 osoba (0,89%), co wskazuje na małe i umiarkowane nasilenie objawów wypadowych u badanych kobiet.

Charakterystykę kliniczną i wybrane parametry biochemiczne przedstawiono w tabeli I, a wartości średnie ciśnienia tętniczego badanych grup zestawiono w tabeli II.

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

Do wyodrębnienia czynników powiązanych z ocenianym parametrem zastosowano analizę regresji krokowej. Na stężenie NT-proBNP miała wpływ wartość skurczowego ciśnienia tętniczego zmierzonego podczas pierwszej wizyty ($\beta = 0,30$; $p = 0,002$) oraz wskaźnik klirens kreatyniny/BSA (*body surface area* — pole powierzchni ciała), którego obniżenie powodowało wzrost stężenia NT-proBNP ($\beta = 1,29$; $p = 0,01$).

Tabela I. Charakterystyka kliniczna i wybrane parametry biochemiczne; dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD lub jako liczbę osób (odsetek)**Table I.** Clinical characteristics and selected biochemical parameters; data expressed as arithmetic means \pm SD or as the number of people (fraction)

| | Ogółem (N = 112) | Grupa A (N = 61) | Grupa B (N = 51) | Wartość p |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| Wiek (lata) | 50,73 \pm 1,82 | 51,03 \pm 1,39 | 50,37 \pm 2,19 | 0,06 |
| BMI [kg/m ²] | 26,56 \pm 2,75 | 26,85 \pm 2,68 | 26,22 \pm 2,82 | 0,22 |
| FSH [mIU/ml] | 39,84 \pm 36,62 | 66,94 \pm 28,73 | 7,42 \pm 4,26 | < 0,0000001 |
| Estradiol [pg/ml] | 50,62 \pm 50,54 | 18,29 \pm 9,83 | 89,29 \pm 52,48 | < 0,0000001 |
| Kreatynina [μ mol/l] | 62,51 \pm 9,59 | 63,35 \pm 9,58 | 61,5 \pm 9,60 | 0,31 |
| Klirens kreatyniny [ml/min] | 103,42 \pm 20,38 | 102,80 \pm 18,64 | 104,16 \pm 22,45 | 0,23 |
| Klirens kreatyniny/BSA [ml/min/m] | 58,59 \pm 9,90 | 57,95 \pm 9,40 | 59,36 \pm 10,50 | 0,46 |
| Palenie tytoniu w wywiadzie | 91 (81,25%) | 51 (83,61%) | 40 (78,43%) | 0,04 |

p < 0,05 istotne statystycznie dla różnicy pomiędzy grupami A i B

Tabela II. Czas trwania nadciśnienia tętniczego, pomiary gabinetowe (standardowe) ciśnienia tętniczego oraz całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia (ABPM); dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne \pm SD; ciśnienie tętnicze w [mm Hg]**Table II.** Duration of hypertension, measurements (standard) of arterial blood pressure in doctor's office and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM); data expressed as arithmetic means \pm SD; blood pressure in [mm Hg]

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

p < 0,05 istotne statystycznie dla różnicy pomiędzy grupami A i B

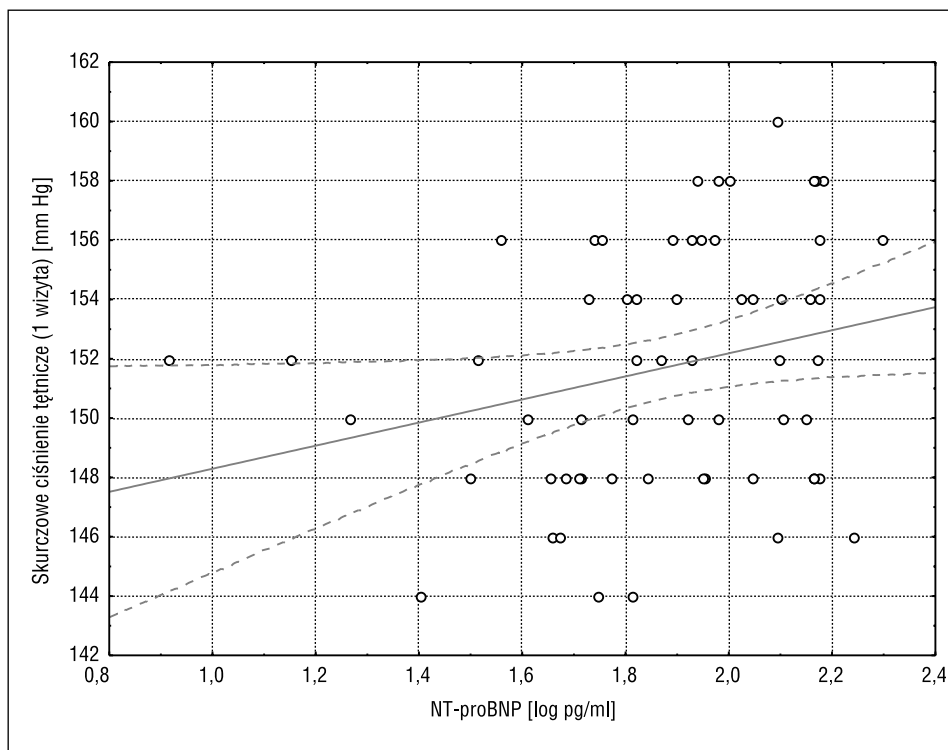
SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

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

Ponadto w całej badanej grupie zanotowano zależność pomiędzy NT-proBNP a ciśnieniem tętniczym skurczowym zmierzonym podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz ciśnieniem skurczowym z okresu całej doby, rejestrowanym w ABPM. Analiza tych parametrów w grupie A i B wykazała obecność istotnej słabej korelacji NT-proBNP ze średnim ciśnieniem skurczowym z pierwszej i drugiej wizyty wyłącznie u kobiet po menopauzie (ryc. 1 i 2, tab. III).

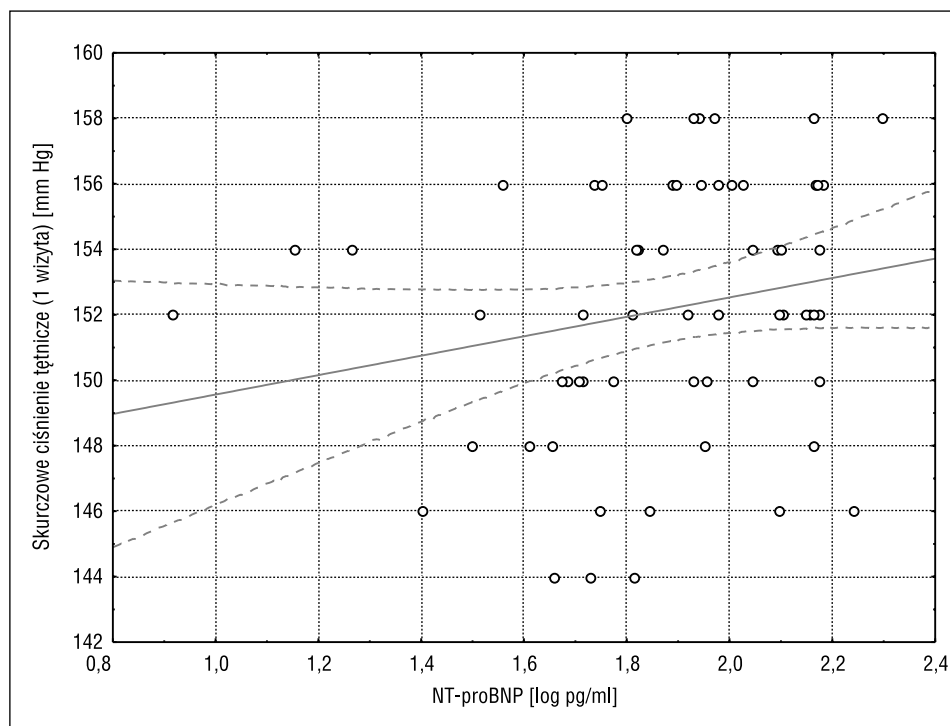
Wszystkie pozostałe istotne korelacje NT-proBNP stwierdzone w całej grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pozostawały istotne w obu grupach po uwzględnieniu ich stanu hormonalnego (p < 0,05).

Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wpływu wieku, BMI, palenia tytoniu w przeszłości, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, wartości średniej ciśnienia tętniczego, z pomiarów podczas pierwszej i drugiej wizyty oraz uzyskanych na podstawie ABPM, a także stężeń takich parametrów biochemicznych, jak FSH, estradiol, kreatynina,



Rycina 1. Korelacja pomiędzy NT-proBNP a wartością średnią skurczowego ciśnienia tętniczego z pomiarów podczas pierwszej wizyty w grupie A ($r = 0,29$; $p = 0,02$)

Figure 1. Correlation between NT-proBNP and the mean value of diastolic arterial blood pressure measured in the A group during the first visit ($r = 0.29$; $p = 0.02$)



Rycina 2. Korelacja pomiędzy NT-proBNP a wartością średnią skurczowego ciśnienia tętniczego z pomiarów podczas drugiej wizyty w grupie A ($r = 0,26$; $p = 0,04$)

Figure 2. Correlation between NT-proBNP and the mean value of diastolic arterial blood pressure measured in the A group during the second visit ($r = 0.26$; $p = 0.04$)

Tabela III. Korelacje NT-proBNP dla całej badanej grupy
Table III. NT-proBNP correlation for the complete examined group

| | NT-proBNP log [log pg/ml] | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|
| | r | Wartość p |
| FSH [mJ.m./ml] | 0,22 | 0,02 |
| Estradiol [pg/ml] | -0,20 | 0,035 |
| SBP [1 wizyta; mm Hg] | 0,30 | 0,001 |
| SBP [2 wizyta; mm Hg] | 0,29 | 0,002 |
| SBP 24 h (mm Hg) | 0,27 | 0,004 |

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze

klirens kreatyniny, wskaźnika klirens kreatyniny/BSA, obserwowane dla NT-proBNP zależności były nadal istotne statystycznie ($p < 0,05$).

Dyskusja

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

W badaniu własnym stężenia NT-proBNP utrzymywały się w zakresie wartości prawidłowych, podobnie jak w pracach innych autorów dotyczących chorych z nadciśnieniem [6, 11, 17]. W zakresie łagodnego nadciśnienia tętniczego dysponujemy danymi pochodzącymi z pracy Belluardo i wsp. [11], którzy stwierdzali wyższe stężenia BNP w tej grupie chorych w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia, natomiast niższe stężenie NT-proBNP. Badana przez Belluardo i wsp. [11] grupa była niezbyt liczna i chorzy stosowali leki przeciwnadciśnieniowe. W prezentowanym w niniejszej pracy badaniu wykluczano chore stosujące leczenie farmakologiczne w czasie ostatnich 4 tygodni, co ułatwiło jednoznaczną interpretację pomiarów hormonu natriuretycznego.

W całej badanej przez autorów grupie zanotowano zależność pomiędzy średnią wartością skurczowego ciśnienia tętniczego z wizyt oraz z całej doby z ABPM. Niniejsze obserwacje pozostają w zgodzie

z danymi przedstawionymi przez Belluardo i wsp. [11], którzy stwierdzili korelację pomiędzy NT-proBNP a ciśnieniem skurczowym z pomiarów standardowych i ABPM.

Podobne zależności potwierdzają też inni autorzy [10, 18, 19]. Zależność NT-proBNP od ciśnienia tętniczego sugeruje wpływ nadciśnienia tętniczego na stężenie NT-proBNP. Obserwowane wyższe wartości tego parametru po menopauzie można częściowo wyjaśnić czasem trwania nadciśnienia tętniczego, który był dłuższy w badanej przez autorów grupie kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Obecnie dostępne są nieliczne publikacje dotyczące wpływu hormonów płciowych na stężenie peptydów natriuretycznych [20–23]. Dotychczas mechanizmy odpowiedzialne za kardioprotekcyjne działanie estrogenów nie zostały do końca wyjaśnione. Maffei i wsp. [22] sugerują, że estrogeny mają korzystny wpływ na serce i naczynia między innymi dlatego, że modulują stężenie BNP. Dotychczas brakuje badań charakteryzujących wpływ menopauzy na ich stężenie. Oznaczone przez autorów niniejszej pracy stężenie NT-proBNP w grupie kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym było wyższe po menopauzie niż u regularnie miesiączkujących. Ponadto w całej badanej grupie obserwowano korelację pomiędzy stężeniami NT-proBNP a stężeniem żeńskich hormonów płciowych — dodatnią z FSH oraz ujemną z estradiolem. NT-proBNP w tym badaniu oznaczono u kobiet regularnie miesiączkujących w tej samej fazie cyklu — fazie folikularnej. Zdaniem Trigo i wsp. stężenie peptydów natriuretycznych jest różne w poszczególnych fazach cyklu miesięczkowego i jest wyższe w fazie folikularnej niż lutealnej [24]. Większość danych dotyczących potencjalnego związku BNP z żeńskimi hormonami płciowymi pochodzi z badań nad stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej u kobiet. Z obserwacji Maffei i wsp. [22] wynika, że hormonalna terapia zastępcza po 3 miesiącach stosowania powoduje wzrost stężenia BNP. Obecnie też zwiększona liczba incydentów sercowo-naczyniowych po terapii hormonalnej jest dobrze udokumentowana (badanie *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* [HERS] i *Women's Health Initiative* [WHI]), co może stanowić wyjaśnienie dla obserwacji poczynionych przez Maffei i wsp. [25, 26].

W opinii wielu autorów istotnym wyznacznikiem stężenia BNP jest stężenie kreatyniny [19, 27–29]. Stwierdzenie w niniejszej pracy zależności stężenia NT-proBNP od wskaźnika klirens kreatyniny/BSA stanowi potwierdzenie wcześniejszych obserwacji

prowadzonych między innymi u chorych z niewydolnością nerek, u których obecna była odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem BNP a klirensiem kreatyniny [19, 29].

Z badań przeprowadzonych przez Wanga i wsp. [30] w grupie 3389 osób wynika, że osoby z otyłością mają niższe stężenie BNP (mężczyźni o 40%, $p < 0,001$; kobiety o 38%, $p < 0,001$) w porównaniu z osobami o prawidłowym ciężarze ciała. Stężenie BNP jest jednak wyższe u chorych z otyłością i nadciśnieniem w porównaniu z otyłymi osobami z prawidłowym ciśnieniem. W przeprowadzonym przez autorów badaniu porównywane grupy — kobiet po menopauzie i regularnie miesiączkujących — nie różniły się istotnie ciężarem ciała, co wyklucza wpływ tego czynnika na zakłócenie wyniku stężenia badanego parametru biochemicznego.

Z badań Rivera Otero i wsp. [31] wynika, że istotnym czynnikiem wpływającym na wartość BNP jest przerost mięśnia lewej komory. Stężenie NT-proBNP w tym badaniu było istotnie wyższe u chorych z przerostem lewej komory (202 ± 209 pg/ml *vs.* 148 ± 286 pg/ml; $p < 0,001$). W niniejszej pracy uwzględniono w analizie chore z łagodnym nadciśnieniem tętniczym wyłącznie z wykluczonym w oparciu na badaniu echokardiograficznym przerostem mięśnia lewej komory.

Jak już wspomniano, istotnym czynnikiem wpływającym na stężenie BNP jest wiek. Dlatego do analizy wybrano wyłącznie kobiety z wąskiej grupy wiekowej, która nie była istotnie zróżnicowana wiekowo.

Przeprowadzone przez autorów badanie objęło wyłącznie chore niestosujące hormonalnej terapii zastępczej (w celu wykluczenia zakłócającego wpływu stosowanych hormonów), a więc kobiety po menopauzie wyłącznie o małym i umiarkowanym nasileniu objawów wypadowych, co stanowi ograniczenie dla przeprowadzonego badania.

W opinii autorów niniejszej pracy stwierdzone wyższe stężenia NT-proBNP u kobiet z łagodnym nadciśnieniem tętniczym w wieku 45–55 lat w okresie pomenopauzalnym mogą przyczyniać się do obserwowanego zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego po menopauzie.

Obserwowane korelacje stężenia NT-proBNP z wartościami średniego ciśnienia tętniczego skurczowego sugerują przydatność kliniczną tego parametru jako czynnika diagnostycznego i prognostycznego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Potwierdzenie tych zależności wymaga przeprowadzenia dalszych badań w większej grupie, z grupą kontrolną kobiet w okresie po- i przedmenopauzalnym bez nadciśnienia tętniczego.

Wniosek

Kobiety po menopauzie z łagodnym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się wyższymi stężeniami NT-proBNP w porównaniu z kobietami regularnie miesiączkującymi. Zależność tego parametru od wartości średnich ciśnienia tętniczego sugeruje wpływ nadciśnienia tętniczego na NT-proBNP.

Streszczenie

Wstęp Związek pomiędzy menopauzą a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem badań od wielu lat. U kobiet po menopauzie zapadalność na chorobę niedokrwienną serca gwałtownie wzrasta, podobnie jak związana z nią śmiertelność. Dotychczas brakuje danych klinicznych charakteryzujących wpływ menopauzy na stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Wydaje się jednak, że może on stanowić istotny czynnik prognostyczny u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym. Celem badania było określenie stężenia N-końcowej części mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) u kobiet przed i po menopauzie z łagodnym nadciśnieniem tętniczym oraz ocena korelacji tych stężeń ze stanem hormonalnym i wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

Materiał i metody Badaniem objęto 112 kobiet w wieku 45–55 lat ($50,73 \pm 1,82$ roku) z pierwotnym łagodnym nadciśnieniem tętniczym, rozpoznanym na podstawie pomiarów gabinetowych i potwierdzonym całodobową automatyczną rejestracją ciśnienia tętniczego (SpaceLabs 90207), bez leczenia farmakologicznego co najmniej przez ostatnie 4 tygodnie. Badaną grupę podzielono na 2 podgrupy: kobiety w okresie pomenopauzalnym (grupa A; $n = 61$, wiek $51,03 \pm 1,39$ roku) oraz regularnie miesiączkujące (grupa B; $n = 51$; wiek $50,37 \pm 2,19$ roku). NT-proBNP oznaczono metodą immunochemiczną.

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

Wnioski Kobiety po menopauzie z łagodnym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się wyższymi stężeniami NT-proBNP w porównaniu z kobietami regularnie miesiączkującymi. Wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań.

słowa kluczowe: menopauza, nadciśnienie tętnicze, NT-proBNP, kobiety

Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 4, strony 261–268.

Piśmiennictwo

1. Wojtyniak B., Goryński P. Sytuacja zdrowotna Polski. PZH. Zakład Statystyki Medycznej, Warszawa 2003.
2. Posadzy-Małażyńska A. Rozprawa habilitacyjna: Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry metaboliczne i hemodynamiczne u kobiet w okresie menopauzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym leczonych hipotensyjnie. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2005.
3. Grabowski M., Orłowska-Baranowska E. Peptyd natriuretyczny typu B w przerzucie mięśnia lewej komory serca. *Folia Cardiol.* 2003, 4: 431–436.
4. Freitag M.H., Larson M.G., Levy D. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 41: 978–983.
5. Loke I., Squire I.B., Davies J.E. i wsp. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 599–606.
6. Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M. i wsp. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension — a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2004, 6: 313–317.
7. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. i wsp. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1992; 92: 29–34.
8. Cheung B.M., Brown M.J. Plasma brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1994; 12: 449–454.
9. Suzuki M., Hamada M., Yamamoto K. i wsp. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 669–676.
10. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1597–1604.
11. Belluardo P., Cataliotti A., Bonaiuto L. i wsp. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H1529–1535.
12. Conen D., Dieterle T., Utech K. i wsp. C-reactive protein and B-type natriuretic peptides in never-treated white coat hypertensives. *Hypertens. Res.* 2006; 29: 411–415.
13. Conen D., Zeller A., Pfisterer M. i wsp. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 249–252.
14. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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.
15. Jarvis M.J., Russell M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br. Med. J.* 1980; 281: 484–485.
16. Kuan Y., Hossain M., Surman J. i wsp. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2394–2401.
17. Bettencourt P., Ferreira A., Sousa T. i wsp. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 1999; 69: 169–177.
18. Mottram P.M., Leano R., Marwick T.H. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1434–1438.
19. Ortega O., Gallar P., Munoz M. i wsp. Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2004; 97: c125–130.
20. Kuroski de Bold M.L. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovasc. Res.* 1999; 41: 524–531.
21. Clerico A., Iervasi G., Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm. Metab. Res.* 1999; 31: 487–498.
22. Maffei S., Del Ry S., Prontera C. i wsp. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin. Sci. (Lond.)* 2001; 101: 447–453.
23. Maffei S., Clerico A., Iervasi G. i wsp. Circulating levels of cardiac natriuretic hormones measured in women during menstrual cycle. *J. Endocrinol. Invest.* 1999; 22: 1–5.
24. Trigos W.F., Wesly J.M., Meranda D.L. i wsp. Vasopressin and atrial natriuretic hormone response to hypertonic saline during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 2392–2395.
25. Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
26. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. i wsp. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 523–534.
27. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R. i wsp. NT-pro-ANP and BNP in renovascular and in severe and mild essential hypertension. *Kidney Blood Press. Res.* 2003; 26: 34–41.
28. Raymond I., Groenning B.A., Hildebrandt P.R. i wsp. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745–751.
29. Khan I.A., Fink J., Nass C. i wsp. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1530–1534.
30. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. i wsp. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
31. Rivera Otero J.M., Talens-Visconti R., Salvador A. i wsp. Ventricular hypertrophy increases NT-proBNP in subjects with and without hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2004; 96: 265–271.