

Ludmiła Walerjewna Jankowska, Ludmiła Wasiljewna Kieżun

## Wyrównywanie deficytu/niedoboru witaminy D wraz z oceną wskaźników 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie okołomenopauzalnym

Correction of vitamin D deficiency/insufficiency and assessment of 24-hour blood pressure parameters in perimenopausal women with arterial hypertension

Katedra Terapii Ambulatoryjnych, Grodzieński Państwowy Uniwersytet Medyczny, Grodno, Białoruś. Kierownik Katedry: kandydat nauk medycznych, docent Ludmiła Walerjewna Jankowska  
Adres do korespondencji: Katedra Terapii Ambulatoryjnych, Grodzieński Państwowy Uniwersytet Medyczny, ul. Gorkiego 80, 230009 Grodno, Białoruś, e-mail: yankovliuda@yandex.ru

Department of Outpatient Therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus. Head of Department: Cand. Sc. (Med.), Associate Professor Liudmila Valeryevna Yankouskaya  
Correspondence: Department of Outpatient Therapy, Grodno State Medical University, 80 Gorky Street, 230009 Grodno, Belarus, e-mail: yankovliuda@yandex.ru

### Streszczenie

Występowanie zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i niedoboru witaminy D jest obecnie często obserwowane w populacji ogólnej. **Celem pracy** była ocena wartości ciśnienia tętniczego w 24-godzinym monitorowaniu i ich dynamiki przy wyrównywaniu deficytu/niedoboru witaminy D u kobiet z nadciśnieniem tętniczym II stopnia, w okresie okołomenopauzalnym. **Materiał i metody:** Badaniem objęto grupę 50 kobiet w okresie przedmenopauzalnym [48 (45–50) lat] oraz grupę 52 kobiet we wczesnym (do 5 lat) okresie pomenopauzalnym [52 (50–54) lat]. Oznaczanie całkowitej zawartości 25-(OH)D w osoczu krwi przeprowadzono metodą testów immunoenzymatycznych przy użyciu odczynników DRG (Marburg, Niemcy). Całkowite stężenie 25-(OH)D w osoczu krwi poniżej wartości 20 ng/ml określano jako deficyt witaminy D, stężenie 20–30 ng/ml – jako niedobór, a 30–60 ng/ml – jako stężenie prawidłowe. W grupie kobiet z deficytem/niedoborem 25-(OH)D w osoczu krwi wyodrębniono podgrupy IB ( $n = 25$ ) i IIB ( $n = 21$ ), którym do algorytmu leczenia włączono podawanie cholekalcyferolu w dobowej dawce 2000 IU przez okres 3 miesięcy. **Wyniki:** Terapia cholekalcyferolem w dawce 2000 IU na dobę przez okres 3 miesięcy pozwoliła na osiągnięcie optymalnego stężenia witaminy D w osoczu krwi u 80% kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie przedmenopauzalnym i u 76,2% kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym. Wyrównanie niedoborów witaminy D w osoczu poprzez przyjmowanie cholekalcyferolu na tle prowadzonej łączonej terapii hipotensyjnej (ramipril + indapamid) pozwala na poprawę następujących wskaźników dobowego monitorowania ciśnienia tętniczego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym: średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby i w ciągu dnia, indeks czasu dla skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu doby i w ciągu dnia, zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego w nocy, poranny wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, normalizacja indeksu czasu dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy; u kobiet we wczesnym okresie po menopauzie: zmniejszenie porannego wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego, zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu dnia, normalizacja indeksu czasu dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, witamina D, menopauza

### Abstract

Both arterial hypertension and vitamin D deficiency are highly prevalent in the general population. **Aim of the study** was to assess blood pressure and its dynamics in 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) while correcting the vitamin D deficiency/insufficiency in perimenopausal women, who have grade 2 arterial hypertension. **Material and methods:** The study group consisted of 50 premenopausal women [48 (45–50) years] and 52 women in early (up to 5 years) postmenopausal period [52 (50–54) years]. Total 25-(OH)D blood plasma levels were assessed by immunoenzyme assay using DRG kit (Marburg, Germany). The total 25-(OH)D blood plasma levels below 20 ng/ml were considered as vitamin D insufficiency, the concentration of 20–30 ng/ml – as deficiency, and the levels 30–60 ng/ml were considered normal. In the group of women with 25-(OH)D deficiency/insufficiency two subgroups were isolated: IB subgroup ( $n = 25$ ) and IIB ( $n = 21$ ), which were introduced with treatment algorithm, including cholecalciferol administration at a daily dose of 2000 IU for 3 months. **Results:** Cholecalciferol therapy at a dose of 2000 IU per day for a period of 3 months has allowed reaching

the optimum concentration of vitamin D in 80% of premenopausal hypertensive women, and in 76.2% of women in the early postmenopausal period. Correction of plasma vitamin D deficiency achieved by taking cholecalciferol, while using combined antihypertensive therapy (ramipril + indapamide) allows to improve the following parameters assessed in ambulatory blood pressure monitoring in premenopausal women: the mean daytime and nighttime systolic blood pressure, time index of 24-hour and daytime systolic blood pressure, nighttime blood pressure variability, systolic and diastolic blood pressure morning surge, and normalization of nighttime:daytime blood pressure ratio; in postmenopausal women the treatment allowed: the reduction of morning surge of diastolic blood pressure, normalization of daytime systolic blood pressure variability, and nighttime diastolic blood pressure time index.

**Key words:** arterial hypertension, vitamin D, menopause

Nadciśnienie tętnicze (łac. *hypertonia arterialis*, HA) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń sercowo-naczyniowych, a wieloczynnikowość jego rozwoju i złożoność terapii należą do istotniejszych wyzwań systemu opieki zdrowotnej. HA u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (od 45. roku życia do momentu wystąpienia menopauzy), będącym u kobiety przejściem od okresu reprodukcyjnego do okresu postreprodukcyjnego, ma swój specyficzny przebieg, wyrażający się, zgodnie z danymi uzyskanymi z 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM)<sup>(1-4)</sup>, niedostatecznym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (*systolic blood pressure*, SBP) i rozkurczowego (*diastolic blood pressure*, DBP) w nocy. U kobiet po 45. roku życia w ciągu kolejnych 4-5 lat częstość występowania HA wzrasta dwukrotnie, co z kolei wpływa na trzykrotne zwiększenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej serca i siedmiokrotne zwiększenie ryzyka udaru mózgu. Z każdą kolejną dekadą życia u kobiet częstość zgonów spowodowanych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego wzrasta 3-5 razy<sup>(5-7)</sup>. Jako wczesny okres pomenopauzalny określa się pierwsze 5 lat menopauzy, jako okres okołomenopauzalny – okres przedmenopauzalny łącznie z wczesnym okresem pomenopauzalnym. Diagnostyka HA u kobiet w okresie okołomenopauzalnym jest sprawą szczególnie ważną ze względu na szybki rozwój zmian narządowych<sup>(8,9)</sup>.

W krajach europejskich, USA, Afryce, Azji Środkowej i Nowej Zelandii deficyt/niedobór witaminy D stwierdza się u 50-70% dorosłych przedstawicieli populacji ogólnej<sup>(10)</sup>. Na Ukrainie dotyczy on 81,8% mieszkańców<sup>(11)</sup>. Wśród mieszkańców Republiki Białorusi ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi częstość występowania deficytu/niedoboru witaminy D sięga 96%<sup>(12)</sup>. Badania mieszkanki Moskwy w wieku pomenopauzalnym wykazały, że optymalny poziom witaminy D miało tylko 3,2% kobiet<sup>(13)</sup>. W oparciu o dane zawarte w wielu pracach dostrzeżono istnienie związku pomiędzy niedoborem witaminy D a ryzykiem wystąpienia HA<sup>(14-16)</sup> oraz ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych<sup>(17,18)</sup>. Z drugiej strony niewiele jest prac wskazujących na korzyści z korygowania poziomu witaminy D w stosunku do wartości ciśnienia tętniczego. Największe prospektywne badanie kontrolowane placebo, podczas którego podawano 400 IU witaminy D i 1000 mg wapnia na dobę, nie wykazało znaczącego obniżenia ciśnienia

Arterial hypertension (lat. *hypertonia arterialis*, HA) is one of the most common cardiovascular diseases, and its multifactorial development and complexity of therapy are one of the most important challenges of the health care system. HA in premenopausal women (from 45 years of age to the onset of menopause), which is a women's transition from the reproductive to post-reproductive period, has a specific course, which according to the data obtained from the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)<sup>(1-4)</sup>, is expressed in inadequate systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) lowering at night. In women over 45 years of age, over the next 4-5 years the incidence of HA is doubled, which causes the 3-fold increase in the risk of developing coronary artery disease and 7-fold increase in the risk of stroke. With each next decade of women's life the incidence of deaths from cardiovascular disease increases 3- to 5-fold<sup>(5-7)</sup>. Early postmenopausal period covers the first 5 years after the menopause, and perimenopausal period is defined as the period of premenopause and the early postmenopausal period. Evaluation of HA in women during perimenopause is a matter of particular importance due to the rapid development of HA-related target organ damage<sup>(8,9)</sup>.

In the European countries, the USA, Africa, Central Asia and New Zealand the deficiency/insufficiency of vitamin D is found in 50-70% of the general adult population<sup>(10)</sup>. In Ukraine, it is present in 81.8% of the population<sup>(11)</sup>. Among the inhabitants of the Republic of Belarus with diagnosed cardiovascular disease prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency reaches 96%<sup>(12)</sup>. Research carried out in postmenopausal female inhabitants of Moscow showed that the optimal level of vitamin D was present in only 3.2% of women<sup>(13)</sup>. Data presented in many scientific papers proves the link between vitamin D deficiency and the risk of HA<sup>(14-16)</sup>, and the risk of developing cardiovascular complications<sup>(17,18)</sup>. On the other hand, there is little data showing the benefits in blood pressure values derived from correcting vitamin D levels. The largest prospective, placebo-controlled trial, in which patients were given 400 IU of vitamin D and 1000 mg of calcium a day, showed no significant decrease in blood pressure, a 7-year observation showed no reduction in the risk of developing coronary artery disease and myocardial infarction<sup>(19)</sup>. The authors explain those results by the insufficient dose of vitamin D,

tętniczego, a podczas siedmioletniej obserwacji nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka rozwoju choroby wieńcowej i ryzyka zawału serca<sup>(19)</sup>. Takie wyniki autorzy tłumaczą niedostateczną dawką witaminy D, słabym przestrzeganiem zasad zaleconej terapii oraz niskim średnim stężeniem 25-(OH)D w osoczu krwi (42–54 nmol/l), który na tle prowadzonej terapii z reguły odpowiadał poziomowi deficytu/niedoboru witaminy D. Z kolei regularne naświetlania promieniami UV (3 razy w tygodniu przez 6 tygodni) u pacjentów z HA i niskim poziomem witaminy D w osoczu krwi skutkowały wzrostem stężenia witaminy D, czemu towarzyszyło obniżenie SBP i DBP o 6 mm Hg<sup>(20)</sup>. Łącznie stosowanie witaminy D w dawce 800 IU/dobę z wapniem w dawce 1200 mg/dobę w ciągu 8 tygodni u osób z HA prowadziło do obniżenia wartości SBP o 5 mm Hg<sup>(21)</sup>. Wskazuje to na konieczność doboru optymalnie efektywnej dawki witaminy D przy włączeniu jej do kompleksowej terapii HA. W USA w 2010 roku rozpoczęto zakrojone na szeroką skalę pięcioletnie badanie mające na celu ocenę obniżenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów u osób powyżej 50. roku życia – w badaniu stosowano 2000 IU/dobę witaminy D i kwasów omega-3 u osób bez zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy nowotworów w wywiadzie. Zgodnie z ostatnimi praktycznymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku deficytu witaminy D w Europie Środkowej<sup>(22)</sup>, które zostały opracowane z uwzględnieniem wyników dotyczących oddziaływania witaminy D nie tylko na układ kostny, zalecane dawki terapeutyczne dla pacjentów ze zdiagnozowanym deficytem witaminy D wynoszą 7000–10 000 IU/na dobę przez okres 1–3 miesięcy. Z badań prowadzonych w ostatnich latach wynika, że nie tylko wartości ciśnienia tętniczego kojarzone są z ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych – również podwyższona zmienność ciśnienia tętniczego, szybkość narastania porannego ciśnienia tętniczego, które może wykazać badanie ABPM, stanowią niezależne czynniki ryzyka udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, w tym również u pacjentów leczonych z powodu HA<sup>(23,24)</sup>. Tak więc biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa, ważną praktyczną kwestią staje się dobór optymalnego dawkowania, czas podawania preparatu w celu wyrównania deficytu/niedoboru witaminy D i ocena oddziaływania na wskaźniki oceniane w ABPM.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena wskaźników dobowego monitorowania ciśnienia tętniczego i ich dynamiki przy wyrównywaniu deficytu/niedoboru witaminy D u kobiet z nadciśnieniem tętniczym II stopnia w okresie okołomenopauzalnym.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 102 kobiety z nadciśnieniem tętniczym II stopnia i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, które zostały podzielone na dwie grupy w zależności od czasu do wystąpienia menopauzy. Grupę kobiet znajdujących się

poor treatment compliance, and low average levels of the 25-(OH)D in the blood plasma (42–54 nmol/L) after treatment, which in real-life settings is considered a vitamin D deficiency/insufficiency. On the other hand, regular UV exposure (3 times a week, for 6 weeks) in patients with HA and low blood plasma vitamin D levels resulted in an increase in the concentration of vitamin D, which was accompanied by a decrease in SBP and DBP of 6 mm Hg<sup>(20)</sup>. The combined use of vitamin D at the dose of 800 IU/day with calcium at the dose of 1200 mg/day for 8 weeks in patients with HA resulted in a reduction in the SBP of 5 mm Hg<sup>(21)</sup>. This points to the need for the selection of optimally effective dose of vitamin D, and considering it in a complex HA therapy. In the USA in 2010, an extensive 5-year study was started. It is focused on the assessment of risk reduction of cancer and cardiovascular events in patients over the age of 50, without prior myocardial infarction, stroke, or cancer, who were prescribed vitamin D 2000 IU/day, and omega-3 acids. According to a recent practical guidelines for the treatment of vitamin D deficiency in Central Europe<sup>(22)</sup>, that have been developed taking into account the results concerning the effects of vitamin D not only on bone, the current recommended therapeutic doses for patients diagnosed with a deficit of vitamin D are 7000–10 000 IU/day for a period of 1–3 months.

Research conducted in recent years showed that blood pressure values are not the only factors associated with risk of developing cardiovascular complications – also increased blood pressure variability, and blood pressure morning surge which can be assessed in the ABPM study, are independent risk factors for stroke, and myocardial infarction, also in patients with treated HA<sup>(23,24)</sup>. Thus, taking into account the scientific data from the literature, an important practical question is the selection of the optimum dosage, and time of administration in order to compensate for the deficiency/insufficiency of vitamin D and its impact of blood pressure parameters assessed in the ABPM.

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to assess parameters of blood pressure in ambulatory blood pressure monitoring, and their dynamics during the correction of vitamin D deficiency/insufficiency in perimenopausal women with grade 2 HA.

## MATERIAL AND METHODS

The study population consisted of 102 women with grade 2 HA and elevated cardiovascular risk, which were divided into two groups depending on the menopause onset time. A group of women in the premenopausal period – MP(–) consisted of 50 women aged 48 (45–50) years, with mean HA duration of 5 (3–10) years. Group in the early postmenopausal period – MP(+) consisted of 52 women at the age of 52 (50–54) years, with mean HA duration of 6 (4–11) years. In every case the menopause was

w okresie przedmenopauzalnym – MP(-) stanowiło 50 kobiet w wieku 48 (45–50) lat, z HA średnio od 5 (3–10) lat. Grupę we wczesnym okresie pomenopauzalnym – MP(+) stanowiły 52 kobiety w wieku 52 (50–54) lat, z HA średnio od 6 (4–11) lat. Pojawienie się menopauzy miało charakter fizjologiczny. Weryfikacja diagnozy, stopnia i poziomu ryzyka HA u badanych kobiet prowadzona była zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi HA (2013 r.)<sup>(25)</sup>. Przed zakwalifikowaniem do badania u 48% badanych kobiet stosowano monoterapię HA, a u 34% – terapię łączoną; 16% badanych kobiet pozostawało bez leczenia. W ciągu ostatnich 12 miesięcy pacjentki nie stosowały suplementacji preparatami z witaminą D, w tym również zawierającymi wapń.

Wszystkie kobiety wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badania został zaakceptowany przez komitet do spraw etyki biomedycznej Grodzieńskiego Państwowego Uniwersytetu Medycznego. U wszystkich badanych kobiet przeprowadzono badania ogólne krwi i moczu, oznaczono poziom glukozy, mocznika, kreatyniny w osoczu krwi w celu wykluczenia nadciśnienia wtórnego i cukrzycy. Krew pobierano z żyły obwodowej, rano, na czczo. Po wstępnym badaniu na etapie ambulatoryjnym wszystkie kobiety miały zaleconą łączoną terapię HA, która zakładała przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-i; ramipril) i diuretyku tiazydopodobnego (indapamid).

Oznaczenie poziomu wapnia (Ca) i fosforu (P) w osoczu krwi i w moczu odbywało się z użyciem metody kolorymetrycznej w spektrofotometrze, z wykorzystaniem odczynników firmy CORMAY (Polska). Przedział referencyjny dla stężeń Ca w osoczu krwi i w moczu wynosił odpowiednio 2,2–2,4 i 2,5–7,5 mmol/l, a dla P odpowiednio 0,87–1,45 i 2,9–42,0 mmol/l.

Całkowite stężenie witaminy D [25-(OH)D Total] w osoczu krwi oznaczano metodą immunoenzymatyczną z użyciem oryginalnych odczynników firmy DRG (Marburg, Niemcy) w pracowni naukowo-badawczej Grodzieńskiego Państwowego Uniwersytetu Medycznego. Stężenie 25-(OH)D Total w osoczu krwi poniżej 20 ng/ml określano jako deficyt witaminy D, poziom 20–30 ng/ml – jako niedobór (stężenie suboptymalne), a 30–60 ng/ml – jako poziom optymalny<sup>(20,21)</sup>.

Na podstawie stężenia 25-(OH)D Total w osoczu krwi w grupie MP(-) wyodrębniono podgrupę IB ( $n = 25$ ), a w grupie MP(+) podgrupę IIB ( $n = 21$ ), z deficytem/niedoborem witaminy D. W celu optymalizacji poziomu witaminy D do algorytmu leczenia w podgrupach włączono podawanie wodnego roztworu cholekalcyferolu (Aquadetrim, Polska) w dawce dobowej 2000 IU przez okres 3 miesięcy. Kobietom z podgrupy MP(-) IA ( $n = 25$ ) i MP(+) IIA ( $n = 31$ ), bez deficytu witaminy D, nie podawano cholekalcyferolu.

Dobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego było prowadzone przy użyciu aparatu Watch BP 03 firmy Microlife – umieszczano go na rękę, którą osoba badana nie wykonywała pracy. Każda pacjentka prowadziła dziennik, w którym zapisywała zmiany samopoczucia, obciążenia psychiczne i emocjonalne, godziny nocnego odpoczynku i wybudzenia, godziny przyjmowania leków, a także sytuacje szczególnie

physiological, not induced. Verification of the diagnosis, assessment of the HA degree and risk level in the study population was conducted in accordance with European guidelines for HA treatment and diagnosis (2013)<sup>(25)</sup>. Before the study enrolment, 48% of the surveyed women had HA treated with monotherapy, and 34% – with combination therapy; 16% of women remained without treatment. In the last 12 months prior to the study enrolment, patients did not use any vitamin D supplementation, including formulations containing calcium.

All women gave their written consent to participate in the study. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Grodno State Medical University. All study participants had general blood plasma glucose, urea and urine creatinine tests in order to exclude secondary hypertension, and diabetes. Fasting blood samples were collected from a peripheral vein. After a preliminary ambulatory examination all women were prescribed a HA combination therapy, consisting of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi; ramipril) and thiazide-like diuretic (indapamide). Plasma and urine calcium (Ca) and phosphorus (P) levels were assessed using colorimeter, with reagents from CORMAY (Poland). Reference values for Ca concentrations in plasma and urine were, respectively, 2.2–2.4 and 2.5–7.5 mmol/L, and for P, respectively, 0.87–1.45 and 2.9–42.0 mmol/L.

The total concentration of vitamin D [25-(OH)D Total] in plasma was determined by immunoenzyme assay using original reagents from DRG (Marburg, Germany) in the Research Laboratory by the Grodno State Medical University. The concentration of the total plasma 25-(OH)D below 20 ng/ml was considered deficiency, while the level of 20–30 ng/ml was considered insufficiency (suboptimal concentration), and level of 30–60 ng/ml was the optimal level<sup>(20,21)</sup>.

Patients with total 25-(OH)D plasma deficiency/insufficiency in the MP(-) group formed a IB subgroup ( $n = 25$ ), and in the MP(+) – group IIB ( $n = 21$ ). In order to optimize the vitamin D concentrations, subgroups were introduced with an aqueous solution of cholecalciferol (Aquadetrim, Poland) at a daily dose of 2000 IU for 3 months. In women from group MP(-) – subgroup IA ( $n = 25$ ), and from MP(+) – IIA ( $n = 31$ ), without the vitamin D deficit, cholecalciferol was not administered.

ABPM was performed using a Microlife Watch BP 03 – placed on a non-dominant arm. Each patient kept a journal, in which she wrote about psychological and emotional challenges, the sleep and awake time, the time of medication dosing, or any special events. The interval between blood pressure measurements during the day was 30 minutes, and during the night – one hour.

In accordance with the national (2010) and European (2013) guidelines, the normal blood pressure values were: 24-hour mean blood pressure <130/80 mm Hg, daytime blood pressure <135/85 mm Hg, nighttime blood pressure <120/70 mm Hg<sup>(25,26)</sup>. The normal values for

Odstęp pomiędzy pomiarami ciśnienia tętniczego w ciągu dnia wynosił 30 minut, w ciągu nocy – jedną godzinę.

Zgodnie z wytycznymi krajowymi (2010 r.) i europejskimi (2013 r.) w zakresie HA za wskaźniki progowe przyjęto: ciśnienie tętnicze w ciągu doby <130/80 mm Hg, ciśnienie tętnicze w ciągu dnia <135/85 mm Hg, ciśnienie tętnicze w nocy <120/70 mm Hg<sup>(25,26)</sup>. Prawidłowe wielkości zmienności wynosiły dla SBP/DBP w ciągu dnia 15/15 mm Hg, w nocy – 14/12 mm Hg. Indeks czasu zdefiniowany został jako procent czasu, w którym wartości ciśnienia tętniczego przekraczały wartości progowe o  $\geq 25\%$ . Dobowy rytm wartości ciśnienia tętniczego opisywany był za pomocą stosunku wartości ciśnienia w czasie nocy do wartości w czasie dnia. Na podstawie stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego w nocy wyodrębniono cztery warianty dobowego profilu ciśnienia tętniczego: prawidłowy spadek ciśnienia tętniczego w nocy (*dippers*) (indeks dobowy 10–20%); niedostateczny spadek ciśnienia tętniczego w nocy (*non-dippers*) (indeks dobowy <10%); nadmierny spadek ciśnienia tętniczego w nocy (*extreme-dippers*) (indeks dobowy >20%); nadciśnienie nocne (*night-peakers*) (indeks dobowy <0). Poranny wzrost ciśnienia tętniczego analizowano w godzinach 4:00–10:00 jako stosunek absolutnego narastania ciśnienia tętniczego do czasu, w którym ten wzrost nastąpił. Prawidłowa wartość porannego wzrostu: SBP <10 mm Hg/h, DBP <6 mm Hg/h.

Kontrolę poziomu 25-(OH)D Total, Ca i P we krwi i moczu oraz ABPM w przypadku wszystkich badanych kobiet prowadzono w warunkach ambulatoryjnych w trakcie trzymiesięcznego okresu zaleconej terapii.

Wyniki badania opracowano statystycznie, korzystając z pakietu programów STATISTICA 7.0. Przedstawienie danych odpowiadało charakterowi ich rozkładu: przy rozkładzie normalnym (według Shapiro–Wilka) stosowano wartości średnich i standardowego odchylenia ( $M \pm SD$ ), przy różnym od normalnego – wartości mediany ( $Me$ ) i przedziału międzykwartylowego ( $LQ-UQ$ ). Porównanie dwóch zależnych grup badanych przeprowadzono za pomocą testu Wilcoxon. Do oceny związku pomiędzy zmiennymi wykorzystano nieparametryczną analizę korelacyjną Spearmana ( $R$ ). Wskaźnik dynamiki obliczano jako różnicę wielkości po i przed zaleconą terapią. Różnice statystyczne uznawano za istotne przy  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Grupy MP(–) i MP(+) były porównywalne pod względem wieku, czasu występowania HA, danych antropometrycznych, wielkości SBP i DBP. Grupy nie różniły się w istotny sposób pod względem zaleconej łączonej terapii HA.

W podgrupie IB 60% kobiet miało deficyt witaminy D, a 40% – niedobór. W okresie początkowym stężenie witaminy D było znacząco ( $p < 0,05$ ) niższe w podgrupie IB ( $19,3 \pm 8,5$  ng/ml) w porównywaniu z podgrupą IA ( $26,7 \pm 11,5$  ng/ml). Po upływie trzymiesięcznej terapii cholekalcyferolem w podgrupie IB stężenie witaminy D wzrosło

the SBP/DBP daytime variations were 15/15 mm Hg, and for nighttime night – 14/12 mm Hg. The time index was defined as the percentage of time during which the blood pressure values exceed the threshold value of  $\geq 25\%$ . Circadian blood pressure rhythm was assessed basing on the ratio of nighttime:daytime blood pressure values. On the basis of the degree of nighttime blood pressure reduction four variants of the circadian blood pressure profile were defined: normal decrease in blood pressure at night (*dippers*; index 10–20%); insufficient nighttime blood pressure decrease (*non-dippers*; index <10%); excessive drop in blood pressure at night (*extreme-dippers*; index >20%); nighttime hypertension (*night-peakers*; index <0).

The morning surge was analysed between 4:00 and 10:00 am, and was defined as the ratio of the absolute blood pressure rise by the time in which the increase was observed. The normal morning surge value was considered as an increase in SBP <10 mm Hg/h, and DBP <6 mm Hg/h. Control of the total 25-(OH)D concentrations, Ca, and P levels in the blood and urine, and ABPM for all women were performed on outpatient visits during the 3-month period of prescribed treatment.

The data were statistically analysed using the STATISTICA 7.0 software package. Data presentation corresponded to the nature of their distribution: data with the normal distribution (according to Shapiro–Wilk's test) were presented as mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ), whereas data with distribution different from normal – as median ( $Me$ ) and interquartile range ( $LQ-UQ$ ). Comparison of two dependent groups was performed using the Wilcoxon test. Correlations between the variables were assessed using the non-parametric Spearman's rank correlation analysis ( $R$ ). Dynamics were calculated as the difference in the values before and after the prescribed therapy. Statistical differences were considered significant with  $p$  level of <0.05.

## RESULTS

Group MP(–) and MP(+) were comparable in terms of age, time of HA occurrence, anthropometric data, and the SBP and DBP values. Groups did not differ significantly in terms of the prescribed HA combination therapy.

In the IB subgroup 60% of women had vitamin D deficiency, and 40% – insufficiency. At the baseline vitamin D concentration was significantly ( $p < 0.05$ ) lower in the IB subgroup ( $19.3 \pm 8.5$  ng/ml) compared to the IA subgroup ( $26.7 \pm 11.5$  ng/ml). After 3 months of cholecalciferol therapy in the IB subgroup vitamin D levels increased to  $37.28 \pm 11.97$  ng/ml ( $p = 0.0001$ ), and were higher ( $p = 0.001$ ) than in the IA subgroup. The normal vitamin D plasma concentrations were observed in 80% of women in the IB subgroup, 12% of women remained in the insufficiency state, and 8% of patients still had a deficiency. In the subgroup IIB, 61.9% of women had vitamin D deficiency, 38.1% – insufficiency. Before treatment, the vitamin D concentrations were significantly ( $p < 0.05$ ) lower in

( $p = 0,0001$ ) i wynosiło  $37,28 \pm 11,97$  ng/ml, a więc było wyższe ( $p = 0,001$ ) niż w podgrupie IA. Optymalne stężenie witaminy D w osoczu krwi uzyskano u 80% kobiet w podgrupie IB, u 12% kobiet utrzymywał się stan niedoboru, u 8% badanych – deficyt. W podgrupie IIB 61,9% kobiet miało deficyt witaminy D, 38,1% – niedobór. Przed leczeniem stężenie witaminy D było istotnie ( $p < 0,05$ ) niższe w podgrupie IIB ( $18,2 \pm 9,5$  ng/ml) w porównaniu z podgrupą IIA ( $27,4 \pm 10,5$  ng/ml). Po upływie trzymiesięcznej terapii cholekalcyferolem w podgrupie IIB stężenie witaminy D wzrosło ( $p = 0,004$ ) i wynosiło  $36,4 \pm 10,0$  ng/ml, a więc było wyższe ( $p = 0,007$ ) niż w podgrupie IIA –  $27,4 \pm 10,5$  ng/ml. Optymalne stężenie witaminy D w osoczu krwi w podgrupie IIB uzyskano u 76,2% kobiet, u 14,3% utrzymywał się stan niedoboru, a u 9,5% badanych – deficyt.

Przed i po leczeniu nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie poziomu Ca we krwi i w moczu oraz P w moczu w analizowanych podgrupach, a także przy porównywaniu wielkości wskaźników pomiędzy podgrupami.

W podgrupie IB stężenie P we krwi było początkowo niższe ( $p = 0,04$ ) niż po zakończeniu terapii [ $0,93$  ( $0,87$ – $1,07$ ) vs  $1,01$  ( $0,95$ – $1,26$ ) mmol/l]. Stężenie P we krwi było wyższe w podgrupie IIB w porównaniu z podgrupą IIA i wynosiło przed leczeniem  $1,18$  ( $1,03$ – $1,23$ ) mmol/l [vs  $0,97$  ( $0,88$ – $1,11$ ) mmol/l,  $p = 0,02$ ], a po jego zakończeniu  $1,28$  ( $1,02$ – $1,4$ ) mmol/l [vs  $1,01$  ( $0,98$ – $1,2$ ) mmol/l,  $p = 0,02$ ]. Nie wykazano przekroczeń wartości referencyjnych poziomu P we krwi w badanych podgrupach.

Jak wynika z danych przedstawionych w tab. 1, w początkowym okresie wskaźniki ABPM w podgrupach nie różniły się. Po leczeniu zarówno w podgrupie IB, jak i IA stwierdzono zauważalną pozytywną dynamikę, której towarzyszyło istotne obniżenie szeregu wskaźników ABPM (tab. 1). Jednak średnie dobowe i średnie dzienne wartości SBP, indeks czasu dla SBP w ciągu doby i dnia, charakteryzujące duże obciążenie HA, były wyższe u badanych w podgrupie IA w porównaniu z podgrupą IB, co wskazuje na niekorzystne oddziaływanie HA na narządy szczególnie narażone na uszkodzenia pod wpływem nadciśnienia w tej podgrupie kobiet. Po przeprowadzonej terapii normalizacja dobowego indeksu czasu dla SBP nastąpiła u 65% kobiet w podgrupie IA i u 92% w podgrupie IB ( $p < 0,03$ ), unormowanie dziennego indeksu czasu dla SBP – odpowiednio u 85% i 100% ( $p < 0,05$ ). Zmienność SBP w nocy była stosunkowo wyższa ( $p < 0,02$ ) w podgrupie IA (40%) w porównaniu z podgrupą IB (8%) (tab. 1). Według średnich wartości porannego wzrostu ciśnienia SBP i DBP analizowane podgrupy na początku i po przeprowadzonej terapii nie różniły się, jednak tylko w podgrupie IB nastąpiło wartygodne obniżenie porannego wzrostu ciśnienia SBP i DBP (tab. 1). Jeżeli chodzi o średnie wartości indeksu czasu dla DBP w nocy, podgrupy IA i IB również nie różniły się przed leczeniem (tab. 1), jednak przekroczenie progowego poziomu indeksu czasu dla DBP w nocy w podgrupie IB występowało 4,6 razy częściej w porównaniu z podgrupą IA. Po przeprowadzonym leczeniu jedynie w podgrupie IB

the subgroup IIB ( $18.2 \pm 9.5$  ng/ml) compared to subgroup IIA ( $27.4 \pm 10.5$  ng/ml). After 3 months of cholecalciferol therapy in the subgroup IIB vitamin D levels increased ( $p = 0.004$ ) and was  $36.4 \pm 10.0$  ng/ml, and was higher ( $p = 0.007$ ) than in the subgroup IIA ( $27.4 \pm 10.5$  ng/ml). Normal plasma vitamin D concentrations in the IIB subgroup were reached by 76.2% of women, 14.3% remained in the insufficiency state, and 9.5% of patients still had deficiency.

No significant differences in the blood and urine Ca levels nor urine P levels before and after treatment were observed in the analysed subgroups. There were also no differences between subgroups.

In the IB subgroup P concentration in the blood was initially lower ( $p = 0.04$ ) than after the treatment [ $0.93$  ( $0.87$ – $1.07$ ) vs.  $1.01$  ( $0.95$ – $1.26$ ) mmol/L]. Blood concentration was higher in the IIB subgroup compared to the IIA subgroup, before treatment  $1.18$  ( $1.03$ – $1.23$ ) mmol/L [vs.  $0.97$  ( $0.88$ – $1.11$ ) mmol/L,  $p = 0.02$ ], and after the treatment  $1.28$  ( $1.02$ – $1.4$ ) mmol/L [vs.  $1.01$  ( $0.98$ – $1.2$ ) mmol/L,  $p = 0.02$ ]. In none of the cases blood P levels exceeded the reference values.

As it is shown in tab. 1, at baseline the ABPM values did not differ significantly between the groups. After treatment, in both of the subgroups (IB and IA) a positive trend towards a decrease in number of ABPM parameters was found (tab. 1). However, the mean 24-hour and daytime SBP values, 24-hour and daytime SBP time index were higher in IA subgroup than IB. Those parameters are characteristic for high blood pressure load and indicate negative influence of HA on end-organs sensitive for blood pressure changes in this group of women. After the treatment, normalization of 24-hour SBP time index was seen in 65% of women in the IA subgroup and in 92% of the IB subgroup ( $p < 0.03$ ), while daytime time index normalization was seen in 85% and 100%, respectively ( $p < 0.05$ ). Nighttime SBP variability was significantly higher ( $p < 0.02$ ) in the IA subgroup (40%) compared with the IB subgroup (8%) (tab. 1). The analysed subgroups did not differ in term of SBP and DBP morning surge, both at baseline and after the treatment, but only in the IB subgroup a significant reduction in the SBP and DBP morning surge was noticed (tab. 1). Regarding the nighttime DBP time index, both IA and IB subgroups did not differ at baseline (tab. 1), but values exceeding the threshold for nighttime DBP time index were 4.6-fold more often noted in the subgroup IB, compared to IA. After the treatment, only in the IB subgroup the nighttime DBP time index decreased significantly (tab. 1); values exceeding its threshold levels were no longer noticed in any of the subgroups.

That way after correcting the vitamin D deficiency/insufficiency in the IB subgroup, compared to the IA subgroup, revealed significant improvement in mean 24-hour and daytime SBP values, 24-hour and daytime SBP time index, and nighttime SBP variability. Moreover, women in IB subgroup had significantly lower SBP and DBP morning surge and nighttime DBP time index.

Wartości w ABPM ABPM values		Podgrupa IA IA subgroup		Podgrupa IB IB subgroup		p – istotność różnic między podgrupami IA i IB po zakończeniu terapii p – differences between IA and IB subgroups after treatment
		Stan początkowy Baseline	Stan po terapii After treatment	Stan początkowy Baseline	Stan po terapii After treatment	
		p – istotność różnic w podgrupie IA p – differences in IA subgroup		p – istotność różnic w podgrupie IB p – differences in IB subgroup		
Średnie dobowe ciśnienie [mm Hg] Mean 24-hour blood pressure [mm Hg]	SBP	122,0 (116,0–132,0)	117 (112–123)	118,0 (113–125)	112 (106–116)	p = 0,04
		p = 0,0002		p = 0,00001		
	DBP	77,7 ± 5,8	72,2 ± 5,5	75,4 ± 6,4	69,8 ± 4,4	p = 0,12
		p = 0,0005		p = 0,00004		
Średnie dzienne ciśnienie [mm Hg] Mean daytime blood pressure [mm Hg]	SBP	127,9 ± 12,0	120,6 ± 8,8	123,0 ± 10,4	114,8 ± 8,3	p = 0,03
		p = 0,0008		p = 0,00002		
	DBP	80,0 (78,0–84,0)	74 (71–79)	77,0 (73,0–84,0)	71 (69–77)	p = 0,16
		p = 0,001		p = 0,00006		
Średnie nocne ciśnienie [mm Hg] Mean nighttime blood pressure [mm Hg]	SBP	116,4 ± 10,4	107,3 ± 8,2	113,0 (103,0–123,0)	103 (100–107)	p = 0,17
		p = 0,03		p = 0,00003		
	DBP	70,0 ± 5,9	64,1 ± 6,1	70,0 (63,0–75,0)	63 (60–67)	p = 0,38
		p = 0,0007		p = 0,00004		
Zmienność SBP [mm Hg] SBP variability [mm Hg]	Dzień Daytime	28,0 (21,0–39,0)	19,5 (15–24,5)	32,0 (22,0–38,0)	20 (15–25)	p = 0,84
		p = 0,001		p = 0,006		
	Noc Nighttime	14,0 (11,0–25,0)	15 (11–18)	15,0 (11,0–23,0)	12 (10–14)	p = 0,02
		p = 0,05		p = 0,008		
Zmienność DBP [mm Hg] DBP variability [mm Hg]	Dzień Daytime	19,0 (15,0–43,0)	16 (12–28)	29,0 (20,0–38,0)	13 (12–16)	p = 0,13
		p = 0,006		p = 0,00006		
	Noc Nighttime	14,0 (10,0–15,0)	9 (6–11)	11,0 (9,0–16,0)	8 (6–11)	p = 0,77
		p = 0,003		p = 0,005		
Indeks czasu SBP [%] SBP time index [%]	Doba 24-hour	23,7 (19,4–55,6)	21,1 (13,5–25,8)	17,6 (9,1–43,6)	9,1 (3,13–18,4)	p = 0,02
		p = 0,0009		p = 0,00006		
	Dzień Daytime	10,0 (5,3–35,6)	9,7 (3,5–17,7)	10,7 (7,7–25,3)	4,0 (3,0–7,4)	p = 0,04
		p = 0,02		p = 0,00006		
	Noc Nighttime	25,0 (12,5–50,0)	12,5 (0–25)	25,0 (0,0–57,1)	0 (0–25)	p = 0,25
		p = 0,002		p = 0,0007		
Indeks czasu DBP [%] DBP time index [%]	Doba 24-hour	40,7 (30,7–54,1)	21,1 (10,8–26,4)	28,1 (18,4–51,3)	14,3 (7,7–21,6)	p = 0,06
		p = 0,0005		p = 0,00002		
	Dzień Daytime	16,7 (6,5–31,0)	9,5 (3,3–15,9)	8,3 (3,6–22,6)	3,7 (0–10,7)	p = 0,08
		p = 0,03		p = 0,0009		
	Noc Nighttime	12,5 (0–25,0)	1,6 (0–12,5)	12,5 (0–25,0)	0 (0–12,5)	p = 0,47
		p = 0,10		p = 0,03		
Indeks dobowy [%] 24-hour time index [%]	SBP	8,4 ± 7,9	11,2 ± 4,9	8,0 ± 7,2	12,1 ± 3,7	p = 0,38
		p = 0,04		p = 0,05		
	DBP	14,0 ± 8,7	14,4 ± 6,1	11,9 ± 7,5	14,8 ± 4,6	p = 0,85
		p = 0,78		p = 0,03		
Szybkość porannego wzrostu [mm Hg/h] Morning surge [mm Hg/h]	SBP	14,5 (7,5–22,0)	13 (7,5–15)	15,0 (8,7–24,0)	10,0 (6,5–14)	p = 0,20
		p = 0,06		p = 0,006		
	DBP	10,0 (6,9–16,7)	10 (6,1–12,5)	10,3 (5,6–17,1)	8 (6–12)	p = 0,57
		p = 0,06		p = 0,03		

Tab. 1. Wartości ciśnienia tętniczego odnotowane w ABPM w grupie kobiet w wieku przedmenopauzalnym w podgrupach bez deficytu witaminy D (IA) oraz z deficytem witaminy D (IB) w osoczu krwi na początku i po zakończeniu terapii

Tab. 1. ABPM values in premenopausal women without (IA) and with (IB) vitamin D insufficiency at baseline and after the treatment

nastąpiło istotne obniżenie indeksu czasu dla DBP w nocy (tab. 1); przekroczenie jego progowego poziomu nie występowało już w żadnej podgrupie.

As the ABPM parameters depicted in the tab. 2 indicate, at the baseline IIB subgroup had significantly higher mean nighttime DBP values, nighttime DBP time index, DBP morning

W ten sposób przy wyrównywaniu deficytu/niedoboru D w podgrupie IB, w porównaniu z podgrupą IA, ujawniono istotną poprawę wskaźników średnich wartości SBP w ciągu doby i dnia, indeksu czasu dla SBP w ciągu doby i dnia, zmienności SBP w nocy. Oprócz tego u kobiet z podgrupy IB nastąpiło znamienne obniżenie porannego wzrostu ciśnienia SBP i DBP oraz indeksu czasu dla DBP w nocy.

Jak wynika z przedstawionych w tab. 2 wskaźników ABPM, na początku w podgrupie IIB, w porównaniu z podgrupą IIA, istotnie wyższe były wartości średniego nocnego DBP, indeksu czasu dla DBP w nocy, porannego wzrostu DBP, zmienności SBP w ciągu dnia. Indeks czasu dla DBP w nocy przekraczał wartość progową u 42,9% kobiet w podgrupie IIB, w porównaniu z 17,2% ( $p = 0,05$ ) badanych kobiet w podgrupie IIA. Poranny wzrost DBP w podgrupie IIB w 81% przypadków nie odpowiadał normie – w podgrupie IIA w 37,9% ( $p = 0,004$ ). Tak więc przy deficycie/niedoborze poziomu witaminy D w osoczu krwi przekroczenie szeregu wskaźników ABPM występowało częściej niż przy jej optymalnym poziomie w osoczu krwi.

Po przeprowadzonym leczeniu w każdej podgrupie stwierdzono pozytywną dynamikę w zakresie szeregu wartości zanotowanych w ABMP (tab. 2). Odnotowane na początku istotne różnice w zakresie średnich nocnych wartości DBP, indeksu czasu dla DBP w porze nocnej, zmienności SBP w ciągu dnia pomiędzy podgrupami IIA i IIB zostały zniwelowane w podgrupie IIB po przeprowadzonej terapii wyrównywania deficytu/niedoboru witaminy D w osoczu krwi. W podgrupie IIA nie otrzymano znamiennego obniżenia wskaźnika porannego wzrostu DBP ( $p = 0,62$ ), podczas gdy w podgrupie IIB poranny wzrost DBP istotnie obniżył się w porównaniu z wartościami początkowymi ( $p = 0,0002$ ) i w porównaniu z porannym wzrostem DBP w podgrupie IIA po terapii ( $p = 0,04$ ).

W podgrupie IIB w porównaniu z podgrupą IIA znamienne większe okazały się: dynamika porannego wzrostu DBP ( $-12,47 \pm 16,25$  vs  $0,096 \pm 6,99$  mm Hg,  $p = 0,007$ ), dynamika zmian indeksu czasu dla DBP w nocy ( $-22,61 \pm 26,68$  vs  $-0,096 \pm 6,99$  mm Hg,  $p = 0,02$ ), dynamika zmienności SBP w ciągu dnia ( $-17,61 \pm 13,15$  vs  $-8,17 \pm 9,06$  mm Hg,  $p = 0,03$ ). Wyniki te świadczą o pozytywnym wpływie korekcji deficytu/niedoboru witaminy D w organizmie kobiety z HA, ponieważ wyżej wymienione parametry ABMP są najważniejsze dla przewidywania powikłań sercowo-naczyniowych.

Na ryc. 1 i 2 przedstawiono dobowy rytm ciśnienia tętniczego w grupie MP(-) w podgrupach IA i IB z podziałem według indeksu dobowego SBP i indeksu dobowego DBP na początku i po zakończeniu terapii.

W momencie rozpoczęcia badania podgrupy IA i IB nie różniły się istotnie pod względem dobowego indeksu czasu dla SBP i dla DBP. Po przeprowadzonej terapii dobowy indeks czasu dla SBP (ryc. 1) odpowiadający kategorii *dippers* znamienne częściej odnotowano w obydwu podgrupach – w podgrupie IB u 84%, czyli był w niej 1,4 razy częstszy niż w podgrupie IA, gdzie dotyczył 60%. Z kolei zaburzony indeks dobowy SBP odpowiadający kategorii

surge, and daytime SBP variability, than IIA subgroup. Nighttime DBP time index exceeded the threshold value in 42.9% of women in the subgroup IIB, compared to 17.2% ( $p = 0.05$ ) in the IIA subgroup. DBP morning surge in the IIB subgroup in 81% cases exceeded the norm, while in the IIA subgroup – in 37.9% of cases ( $p = 0.004$ ). Thus, in patients with plasma vitamin D deficiency/insufficiency, the values of ABPM parameters were more frequent than in the group with optimal vitamin D levels.

After the treatment, a positive change in terms of ABPM parameters was noticed in all the groups (tab. 2). Recorded at the beginning, significant differences between IIA and IIB subgroups in terms of the mean nighttime DBP, nighttime DBP time index, and daytime SBP variability were normalized in the group IIB after the correction of vitamin D levels. In the IIA subgroup, no significant reduction of the DBP morning surge ( $p = 0.62$ ) was achieved, while in the IIB subgroup, DBP morning surge was decreased significantly compared with baseline ( $p = 0.0002$ ) and compared with DBP morning surge after treatment in the IIA subgroup ( $p = 0.04$ ). In the IIB subgroup compared with the IIA subgroup following values showed to be significantly higher: the dynamics of DBP morning surge ( $-12.47 \pm 16.25$  vs.  $0.096 \pm 6.99$  mm Hg,  $p = 0.007$ ), the dynamic of the nighttime DBP time index change ( $-22.61 \pm 26.68$  vs.  $-0.096 \pm 6.99$  mm Hg,  $p = 0.02$ ), the dynamic of the daytime SBP variability ( $-17.61 \pm 13.15$  vs.  $-8.17 \pm 9.06$  mm Hg,  $p = 0.03$ ). These ABPM results demonstrate the positive impact of correcting the vitamin D deficiency/insufficiency in women with HA, because they strongly correlate with the risk of cardiovascular complications.

Figs. 1 and 2 show the circadian rhythm of blood pressure in a group of MP(-) and subgroups IA and IB, divided by the SBP and DBP 24-hour time index at baseline and after the treatment.

At baseline IA and IB subgroups were not different in terms of 24-hour SBP and DBP time index. After the treatment, the 24-hour SBP time index (fig. 1) classified as dipper was significantly more often in both subgroups – in IB subgroup in 84% cases, and was 4-time more often than in IA subgroup, where it was found in 60% of cases. Whereas abnormal 24-hour SBP pattern classified as non-dipper was found in 16% of patients in the IB subgroup, which is 2.2-fold less often than in the IA subgroup, where it was found in 35% of patients. The 24-hour SBP index corresponding to the category of extreme-dipper was found only in IA subgroup in 5% of patients. Twenty-four-hour DBP pattern (fig. 2) classified as dipper was found significantly more often in the IB subgroup, compared with 48% at baseline ( $p = 0.02$ ). In the IA subgroup the 24-hour DBP pattern classified as dipper was found in 55% of patients after the treatment, compared with 47.5% at baseline ( $p > 0.05$ ). Twenty-four-hour DBP pattern corresponding to the extreme-dipper category was found 2.5 times less often in the IB subgroup compared with baseline. In both subgroups after the therapy, the 24-hour SBP and DBP pattern classified as night-peaker was not found.

Thus, a statistically significant improvement in circadian blood pressure profile, both in terms of the 24-hour



Wartości w ABPM ABPM values	Podgrupa IIA IIA subgroup		Podgrupa IIB IIB subgroup		p – istotność różnic pomiędzy podgrupami IIA i IIB po zakończeniu terapii p – differences between IIA and IIB subgroups after treatment	
	Stan początkowy Baseline	Stan po terapii After treatment	Stan początkowy Baseline	Stan po terapii After treatment		
	p – istotność różnic w podgrupie IIA p – differences in IIA subgroup		p – istotność różnic w podgrupie IIB p – differences in IIB subgroup			
Średnie dobowe ciśnienie [mm Hg] Mean 24-hour blood pressure [mm Hg]	SBP	122 ± 9,5 p = 0,0002	116,8 ± 7,4	121 (115,0–127) p = 0,0002	111 (108–120)	p = 0,26
	DBP	76,7 ± 5,4 p = 0,0002	75 ± 4,2	78,4 ± 7,5 p = 0,0001	71,6 ± 5,7	p = 0,04
Średnie dzienne ciśnienie [mm Hg] Mean daytime blood pressure [mm Hg]	SBP	125,5 ± 10,5 p = 0,0003	121,6 ± 8,8	125,9 ± 14,05 p = 0,0002	117,2 ± 10,8	p = 0,84
	DBP	80,5 ± 5,9 p = 0,0003	77,5 (74,5–80)	80,0 (78,1–85,0) p = 0,0004	72,5 (70,5–77,5)	p = 0,04
Średnie nocne ciśnienie [mm Hg] Mean nighttime blood pressure [mm Hg]	SBP	114,5 ± 11,4 p = 0,002	107,8 ± 10,3	115,0 (111,0–121,0)* p = 0,0005	105 (101,5–112,5)	p = 0,64
	DBP	68,8 ± 7,4# p = 0,002	66,3 ± 6,6	73,0 (69,0–79,0)# p = 0,0001	65 (62–68,5)	p = 0,46
Zmienność SBP [mm Hg] SBP variability [mm Hg]	Dzień Daytime	25,0 (22,0–38,0)# p = 0,001	16 (15–22)	36,0 (29,0–43,0)# p = 0,00006	18 (15–22)	p = 0,50
	Noc Nighttime	16,0 (14,0–21,0) p = 0,002	14 (11–18)	15,0 (12,0–26,0) p = 0,02	12 (8,5–15,5)	p = 0,66
Zmienność DBP [mm Hg] DBP variability [mm Hg]	Dzień Daytime	24,0 (15,0–53,0) p = 0,002	12 (11,5–18,5)	19,0 (16,0–27,0) p = 0,003	14,5 (12,5–22)	p = 0,21
	Noc Nighttime	12,0 (10,0–20,0) p = 0,058	10,5 (8,5–12)	15,0 (10,0–20,0) p = 0,02	10,5 (7,5–12)	p = 0,63
Indeks czasu SBP [%] SBP time index [%]	Doba 24-hour	29 (12,2–48,7) p = 0,0008	22,6 (11,5–28,6)	26,1 (17,2–51,2) p = 0,0002	11,7 (4,1–20,8)	p = 0,22
	Dzień Daytime	12,5 (6,5–25,8) p = 0,002	11,5 (2,9–18,1)	11,1 (4,4–25,0) p = 0,0002	3,9 (0–14,9)	p = 0,23
	Noc Nighttime	25,0 (12,5–37,5) p = 0,002	12,5 (0–21,3)	37,5 (14,3–50,0) p = 0,0007	12,5 (0–19,7)	p = 0,94
Indeks czasu DBP [%] DBP time index [%]	Doba 24-hour	40,0 (24,4–55,0) p = 0,00003	26,1 (20,8–41,5)	36,2 (22,6–63,6) p = 0,00009	18,8 (9,4–24,3)	p = 0,03
	Dzień Daytime	14,3 (3,7–23,1) p = 0,002	10,5 (3,6–20,5)	14,3 (3,3–20,0) p = 0,0006	3,6 (0–12,9)	p = 0,09
	Noc Nighttime	12,5 (0,0–12,5)# p = 0,04	0 (0–12,5)	14,29 (12,5–33,4) # p = 0,001	0 (0–12,5)	p = 0,98
Indeks dobowy [%] 24-hour time index [%]	SBP	7,9 (3,2–13,6) p = 0,006	12,2 (9,5–16,5)	5,9 (3,3–9,7) p = 0,03	10 (5,4–13,5)	p = 0,16
	DBP	14,7 (8,9–19,8) p = 0,24	16,7 (13,1–19,9)	10,7 (7,5–15,7) p = 0,03	14,1 (12,7–16,0)	p = 0,08
Szybkość porannego wzrostu [mm Hg/h] Morning surge [mm Hg/h]	SBP	15,7 (10,0–29,5) p = 0,009	11,3 (7,3–15,3)	16,8 (10,3–31,0) p = 0,03	9,3 (6,0–13,5)	p = 0,53
	DBP	10,0 (8,5–17,3)# p = 0,62	12,0 (7,3–15,7)	16,5 (11,0–22,0)# p = 0,0002	7,2 (4,8–10,8)	p = 0,04

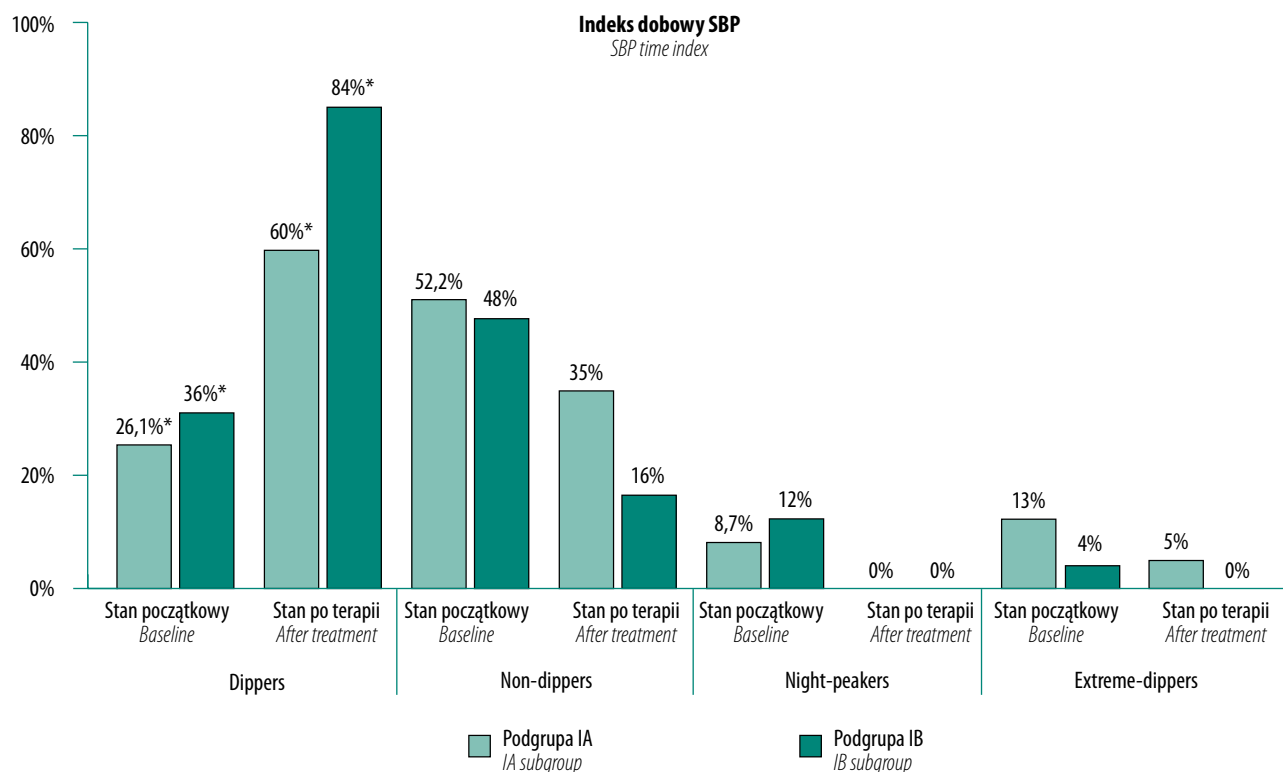
Uwaga: # istotność różnic pomiędzy podgrupami IIA i IIB w okresie początkowym.  
Caution: # difference between IIA and IIB subgroup at baseline.

Tab. 2. Wskaźniki ABPM w grupie kobiet w okresie postmenopauzalnym w podgrupach bez deficytu witaminy D (IIA) oraz z deficytem (IIB) witaminy D w osoczu krwi na początku i po zakończeniu terapii

Tab. 2. ABPM values in postmenopausal women without (IIA) and with (IIB) vitamin D insufficiency at baseline and after the treatment

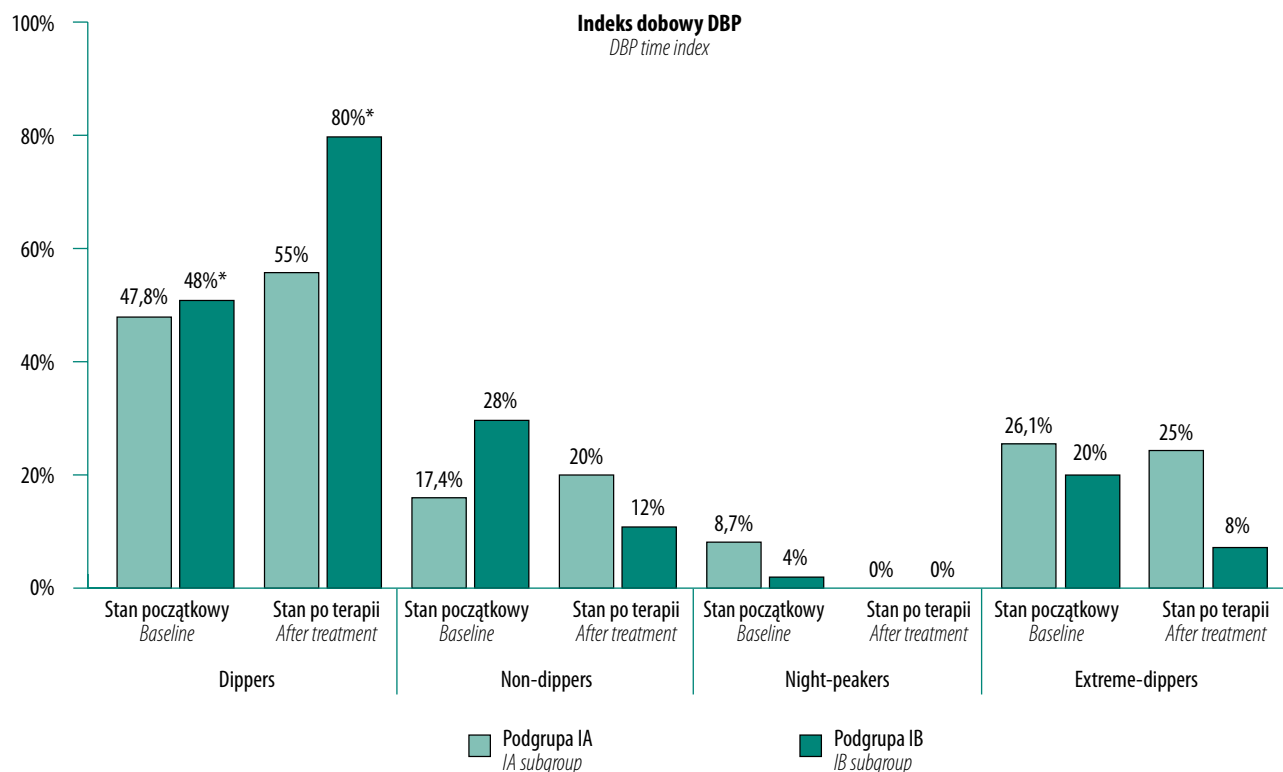
non-dippers odnotowano w podgrupie IB u 16%, czyli był 2,2 razy rzadszy niż w podgrupie IA, gdzie stwierdzono go u 35%. Indeks dobowy SBP odpowiadający kategorii

SBP and DBP time index, allowing for classification of patients as dipper was noted only in the subgroup IB after the correction of plasma vitamin D deficiency/insufficiency.



Ryc. 1. Wskaźniki indeksu dobowego SBP u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w podgrupie bez deficytu (IA) i z deficytem (IB) witaminy D w osoczu krwi

Fig. 1. Parameters of 24-hour SBP time index in premenopausal women without (IA) or with (IB) plasma vitamin D deficiency/insufficiency



Ryc. 2. Wskaźniki indeksu dobowego DBP u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w podgrupie bez deficytu (IA) i z deficytem (IB) witaminy D w osoczu krwi

Fig. 2. Parameters of 24-hour DBP time index in premenopausal women without (IA) or with (IB) plasma vitamin D deficiency/insufficiency

*extreme-dippers* ujawniono wyłącznie w podgrupie IA – u 5%. Indeks dobowy DBP (ryc. 2) odpowiadający kategorii *dippers* odnotowano istotnie statystycznie częściej wyłącznie w podgrupie IB – 80% w porównaniu z 48% na początku ( $p = 0,02$ ). W podgrupie IA indeks dobowy DBP odpowiadający kategorii *dippers* stwierdzono u 55% po terapii, w porównaniu z 47,5% w chwili rozpoczęcia leczenia ( $p > 0,05$ ). Indeks dobowy DBP odpowiadający kategorii *extreme-dippers* występował 2,5 rzadziej w podgrupie IB w porównaniu ze stanem początkowym. W obydwu podgrupach po przeprowadzonej terapii nie ujawniono zaburzonego indeksu dobowego SBP i DBP odpowiadającego kategorii *night-peakers*.

Tak więc istotna statystycznie poprawa dobowego profilu ciśnienia tętniczego, zarówno w zakresie indeksu dobowego SBP, jak i indeksu dobowego DBP, odpowiadającego kategorii *dippers* nastąpiła wyłącznie w podgrupie IB przy wyrównaniu deficytu/niedoboru witaminy D w osoczu krwi. Poprawa dobowego profilu ciśnienia tętniczego u kobiet z podgrupy IA nastąpiła tylko w zakresie dobowego indeksu SBP.

Na ryc. 3 i 4 przedstawiono dobowy rytm ciśnienia tętniczego w grupie MP(+), w rozbiciu na podgrupy IIA i IIB, według indeksu dobowego SBP i indeksu dobowego DBP w okresie początkowym i po zakończeniu terapii.

Podgrupy IIA i IIB początkowo istotnie statystycznie nie różniły się pod względem indeksu dobowego SBP i indeksu dobowego DBP (tab. 2). Jednak zaburzony indeks dobowy SBP (ryc. 3) odpowiadający kategorii *non-dippers* 1,5 razy częściej występował w podgrupie IIB i odwrotnie – dobowy indeks SBP odpowiadający kategorii *dippers* występował 1,3 razy rzadziej w porównaniu z podgrupą IIA. Zaburzony indeks dobowy DBP (ryc. 4) odpowiadający kategorii *non-dippers* występował 1,4 razy częściej w podgrupie IIB w porównaniu z podgrupą IIA (42,9% vs 31%), podobnie indeks dobowy DBP odpowiadający kategorii *night-peakers* (9,4% vs 6,9%), z drugiej strony 4,3 razy rzadziej występował indeks dobowy DBP odpowiadający kategorii *extreme-dippers* (4,8% vs 20,8%).

Jak przedstawiono na ryc. 3, poprawa dobowego profilu ciśnienia tętniczego nastąpiła po terapii w obydwu podgrupach, ponad 60% kobiet przeszło do kategorii *dippers*, a zaburzony indeks dobowy SBP odpowiadający kategorii *non-dippers* istotnie obniżył się w obydwu podgrupach. Według ryc. 4 istotna poprawa dobowego profilu DBP nastąpiła wyłącznie w podgrupie IIB. W obydwu podgrupach nie ujawniono po przeprowadzonej terapii zaburzonego indeksu dobowego SBP i indeksu dobowego DBP odpowiadających kategorii *night-peakers*.

Wyniki przeprowadzonego leczenia HA i jednoczesnego podawania cholekalcyferolu w celu wyrównania deficytu/niedoboru witaminy D wskazują, iż u badanych kobiet z podgrupy IIB istotnie statystycznie zmienił się charakter podziału indeksu dobowego ciśnienia tętniczego – z powstaniem prawidłowego profilu dobowego odpowiadającego kategorii *dippers*, o największej dynamice w zakresie indeksu dobowego DBP.

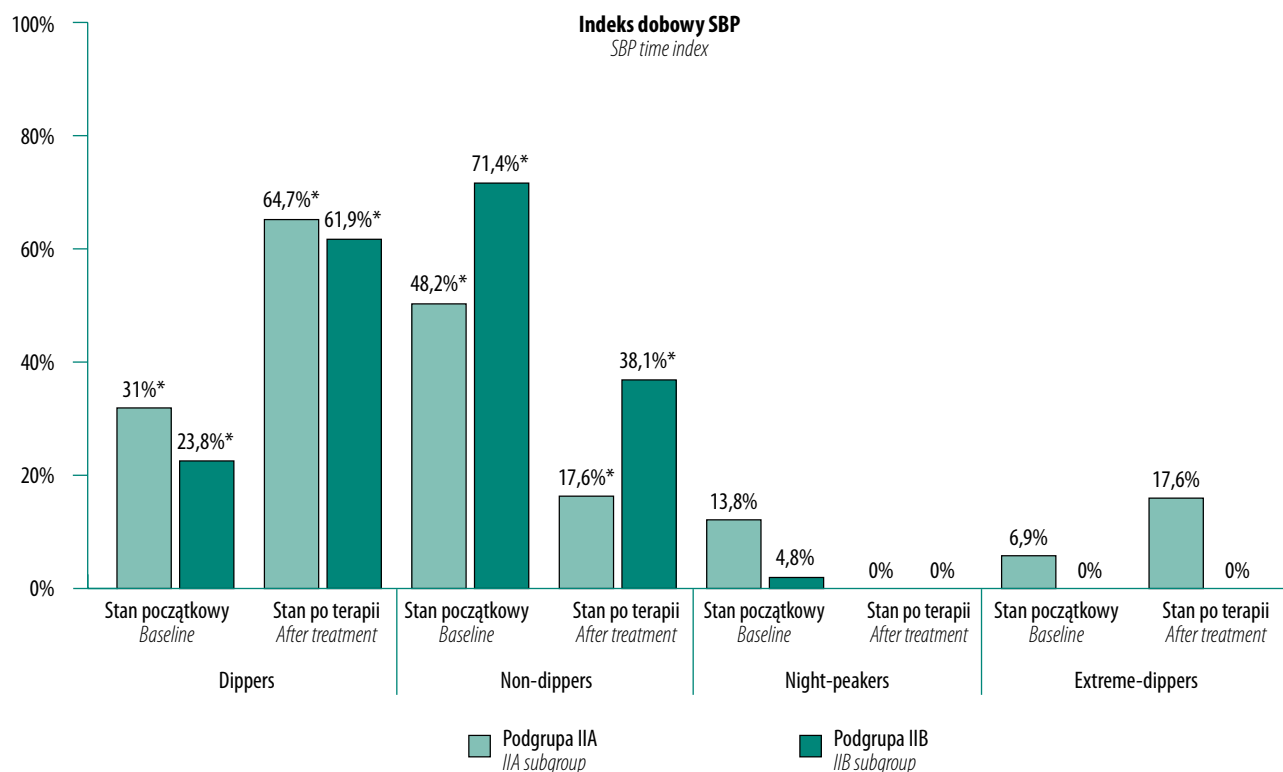
Improvement of circadian blood pressure profile in the subgroup IA was noted only in 24-hour SBP time index.

Figs. 3 and 4 show the circadian rhythm of blood pressure in a group of MP(+) and subgroups IIA and IIB divided by the SBP and DBP 24-hour time index at baseline and after the treatment.

At baseline IIA and IIB subgroups did not differ significantly in terms of the 24-hour SBP and DBP time index (tab. 2). However, abnormal SBP circadian pattern classified as non-dipper was found 1.5-fold more often, and dipper profile was found 1.3 times less often in the IIB subgroup than in the IIA subgroup. Abnormal 24-hour DBP time index (fig. 4) classified as non-dipper was found 1.4 times more often in the IIB subgroup compared with IIA subgroup (42.9% vs. 31%), similarly 24-hour DBP time index classified as night-peaker (9.4% vs. 6.9%), whereas extreme-dipper profile was found 4.3 times less often (4.8% vs. 20.8%). As shown in fig. 3, the improvement in the circadian blood pressure values profile was significant after therapy in both groups. Over 60% of women fitted the dipper profile, and prevalence of the altered circadian profile classified as non-dipper decreased significantly in both subgroups. According to fig. 4, significant improvement in the 24-hour DBP profile was seen only in the subgroup IIB. In both subgroups, after the therapy no circadian patterns classified as night-peakers were noticed. The results of HA treatment and simultaneous cholecalciferol administration in order to compensate the vitamin D deficiency/insufficiency indicate that, in women from IIB subgroup, circadian blood pressure patterns were changed significantly. More women had dipper profile after the treatment, also bigger variability in terms of 24-hour DBP time index was observed.

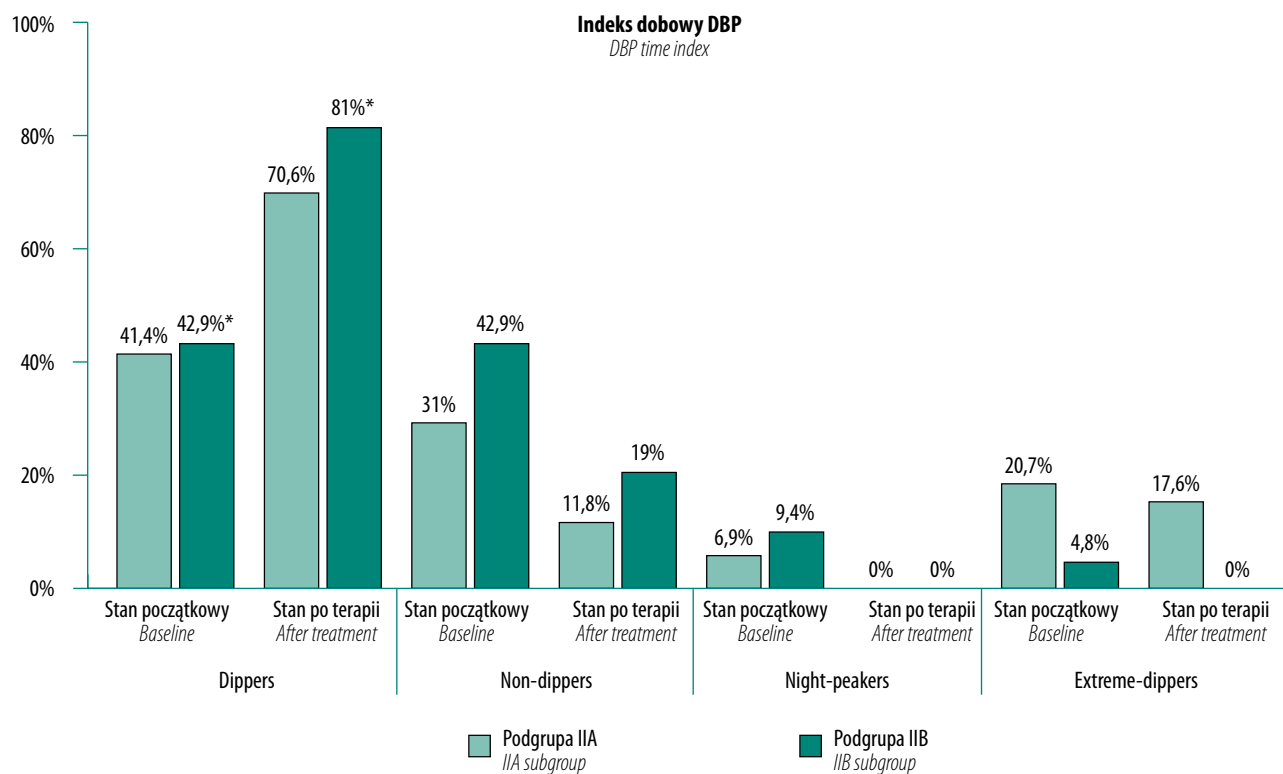
## CONCLUSIONS

1. The cholecalciferol therapy (Aquadetrim, Poland) at a dose of 2000 IU per day for 3 months effectively corrects the existing plasma vitamin D deficiency/insufficiency, and allows to achieve the optimal vitamin D levels in 80% of hypertensive premenopausal women, and in 76.2% of women in the early postmenopausal period.
2. The correction of plasma vitamin D deficiency/insufficiency through cholecalciferol therapy along with combined antihypertensive therapy with ACEi (ramipril) and thiazide-like diuretic (indapamide) allows the improvement of the following ABPM parameters: in premenopausal women – mean 24-hour and nighttime SBP values, 24-hour and daytime SBP time index, nighttime SBP variability, SBP and DBP morning surge, and normalization of nighttime DBP time index; in women in early postmenopausal period – reduction in DBP morning surge, improvement in daytime DBP variability, normalization of nighttime DBP time index.
3. Correction of plasma vitamin D concentrations leads to an improvement of the circadian blood pressure profile with, in most cases, the 24-hour SBP and DBP index, and correct dipping status.



Ryc. 3. Wskaźniki indeksu dobowego SBP u kobiet w okresie pomenopauzalnym w podgrupie bez deficytu (IIA) i z deficytem (IIB) witaminy D w osoczu krwi

Fig. 3. Parameters of 24-hour SBP time index in postmenopausal women without (IIA) or with (IIB) plasma vitamin D deficiency/insufficiency



Ryc. 4. Wskaźniki indeksu dobowego DBP u kobiet w okresie pomenopauzalnym w podgrupie bez deficytu (IIA) i z deficytem (IIB) witaminy D w osoczu krwi

Fig. 4. Parameters of 24-hour DBP time index in postmenopausal women without (IIA) or with (IIB) plasma vitamin D deficiency/insufficiency

## WNIOSKI

1. Terapia cholekalcyferolem (Aquadetrim, Polska) w dawce 2000 IU na dobę przez okres 3 miesięcy skutecznie wyrównuje istniejący deficyt/niedobór witaminy D w osoczu krwi, pozwala osiągnąć optymalny poziom witaminy D u 80% kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie premenopauzalnym i u 76,2% kobiet we wczesnym okresie postmenopauzalnym.
2. Wyrównanie deficytu/niedoboru witaminy D w osoczu krwi poprzez przyjmowanie cholekalcyferolu na tle prowadzonej łącznej terapii nadciśnienia tętniczego, polegającej na podawaniu ACE-i (ramiprilu) i tiazydopodobnego diuretyku (indapamidu), pozwala poprawić następujące wskaźniki ABMP: u kobiet w okresie przedmenopauzalnym – średnie wartości SBP w ciągu doby i dnia, indeks czasu dla SBP w ciągu doby i dnia, zmienność SBP w nocy, poranny wzrost SBP i DBP, normalizacja indeksu czasu dla DBP w nocy; u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym – zmniejszenie porannego wzrostu DBP, zmienność DBP w ciągu dnia, normalizacja indeksu czasu DBP w nocy.
3. Korekcja stężeń witaminy D w osoczu krwi prowadzi do poprawy dobowego profilu ciśnienia tętniczego z powstaniem, w przeważającej większości przypadków, prawidłowego indeksu dobowego SBP i indeksu dobowego DBP odpowiadającego kategorii *dippers*.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo/References

1. Кравченко ОВ: Особенности артериальной гипертензии при суточном мониторинговании артериального давления у женщин в период пре- и менопаузы. Бюллетень СО РАМН 2006; 4 (122): 146–150.
2. Зелвеян П.А., Буниатян М.С., Ощепкова Е.В. *et al.*: Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность. Кардиология 2002; 10: 55–61.
3. Кежун ЛВ: Особенности суточного профиля артериального давления у женщин до менопаузы и в раннем постменопаузальном периоде. Лечебное дело 2013; 6: 43–48.
4. Yeo-Shin H, Hsueh-Wei Y, Ching-Chang L: Incidence of “non-dippers” increase with severity of hypertension. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl): 57.
5. Guidelines for the management of arterial hypertension. ESH-ESC Guidelines Committee, 2003.
6. Шальнова СА: Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателей ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф. дис. д-ра мед. наук, Москва 1999.
7. Оганов РГ, Галкин ВА, Масленникова ГЯ: Артериальная гипертензия – проблема поликлиническая. Терапевтический архив 2006; 1: 6–9.
8. Rosenthal T, Oparil S: Hypertension in women. J Hum Hypertens 2000; 14: 691–704.

### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

9. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A *et al.*: Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital Heart J 2001; 2: 719–727.
10. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA *et al.*: Vitamin D status: United States, 2001–2006. NCHS Data Brief 2011; (59): 1–8.
11. Povorożniuk VV, Balatska NI, Muts VY *et al.*: Deficyty i niedobory witaminy D w populacji Ukrainy. Standardy Medyczne – Pediaatria 2012; 9: 584–589.
12. Snezhitskiy VA, Yankovskaya LV, Povorożniuk VV *et al.*: Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the western region of Belarus suffering from cardiovascular pathology. Standardy Medyczne – Pediaatria 2012; 9: 577–582.
13. Торопцева НВ, Беневоленская ЛИ: Уровень витамина Д в сыворотке крови у женщин в постменопаузе. Сборник тезисов 2-го Российского конгресса по остеопорозу, Ярославль 2005: 97–98.
14. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T *et al.*: Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010; 152: 307–314.
15. Scragg R, Sowers M, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens 2007; 20: 713–719.
16. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC *et al.*: Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens 2011; 29: 636–645.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL *et al.*: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117: 503–511.
18. Pilz S, Tomaschitz A, März W *et al.*: Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75: 575–584.
19. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L *et al.*; Women’s Health Initiative Investigators: Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women’s Health Initiative Randomized Trial. Hypertension 2008; 52: 847–855.
20. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W: Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 1998; 352: 709–710.
21. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW *et al.*: Effect of short-term vitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1633–1637.
22. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M *et al.*: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynol Pol 2013; 64: 319–327.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E *et al.*: Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.
24. Webb AJS, Rothwell PM: Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. Stroke 2011; 42: 2860–2865.
25. 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). Eur Heart J 2013; 34: 2159–2219.
26. Мрочек АГ, Сидоренко ГИ, Падалов ВП *et al.*: Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение. Минск 2010: 36.