

Temat pracy: „Wpływ witaminy D i jej metabolitu na gospodarkę mineralną, ciśnienie tętnicze i parametry ściany naczyń”

Autor: Agata Franczyk

Promotor: Prof. UJ, dr hab. Katarzyna Stolarz-Skrzypek

Streszczenie

Celem pracy była ocena czynników wpływających na stężenie witaminy D w surowicy krwi w populacji regionu krakowskiego oraz związku witaminy D i jej metabolitu - kwasu kalcytroinowego (CA) z ciśnieniem tętniczym oraz strukturą i funkcją dużych naczyń tętniczych. Projekt miał również na celu określenie zależności między stężeniem witaminy D a gospodarką mineralną, aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz wskaźnikami procesu zapalnego.

Do rodzin zamieszkałych na terenie Miasta i Gminy Niepołomice, uczestniczących w latach 1998-2002 w programie European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) zostały wysłane zaproszenia do ponownego udziału w badaniach układu sercowo-naczyniowego. W I Klinice Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego CM UJ Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przebadano 303 osoby. Wykonano następujące badania: pomiary ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika kostka-ramię, całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, pomiary zawartości tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji, szyjno-udowej prędkości fali tętna oraz badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych. W Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie zostały oznaczone rutynowe parametry biochemiczne, takie jak między innymi: morfologia krwi, stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, białko C-reaktywne, glukozy, insuliny, elektrolitów oraz lipidogram. W surowicy oznaczono również stężenia jonów biorących udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, takie jak: wapń całkowity i zjonizowany, fosfor, witamina D – 25(OH)D oraz parathormon. W 24-godzinnej zbiorce moczu oznaczono stężenie kreatyniny, elektrolitów oraz jonów wapnia i fosforanów. Pozostały materiał został wykorzystany do oznaczenia wydalania kwasu kalcytroinowego w dobowej zbiorce moczu. Oznaczona została również reninowa aktywność osocza, stężenie aldosteronu w osoczu oraz dobowej zbiorce moczu. Przeprowadzono dodatkowo pomiary stężenia litu w osoczu oraz dobowej zbiorce moczu oraz oznaczenia interleukiny 6 oraz mielopieroksydazy w osoczu.

Innowacyjną część projektu stanowiły oznaczenia kwasu kalcytroinowego, które przeprowadzono w Zakładzie Chemii Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Zastosowaną metodą była wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa w połączeniu z spektrometrem masowym (HPLC-MS). W związku z brakiem w literaturze doniesień na temat oznaczeń CA w ludzkim moczu, opracowano metodykę i sposób przygotowania próbek moczu do badań, a także zwalidowano metodę zgodnie z wytycznymi The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Wyniki wszystkich badań zostały umieszczone w bazie danych oprogramowania SAS 9.3, w celu sporządzenia analiz statystycznych.

Wśród starszych i młodszych uczestników naszego badania, pod względem liczebności przeważały kobiety. W pomiarach tradycyjnych ciśnienia, starsi uczestnicy w porównaniu z młodym pokoleniem wykazywali wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą ABPM stwierdzono natomiast

tylko niższe ciśnienie rozkurczowe w okresie dnia u rodziców względem potomków. Występowaniem nadciśnienia tętniczego bardziej obciążone było starsze pokolenie, dlatego leczenie przeciwnadciśnieniowe stosowali częściej rodzice niż potomkowie. Wśród uczestników naszego badania, nadciśnienie tętnicze dotyczyło 80.4% osób starszych i 32.7% osób młodszych. Pokolenie rodziców wykazywało wyższe wartości szyjno-udowej prędkości fali tętna oraz grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych względem pokolenia potomków. Stężenie witaminy D w surowicy nie różniło się istotnie pomiędzy pokoleniami i wyniosło średnio 21.3 ± 9.6 ng/ml. Dobowe wydalanie kwasu kalcytroinowego również nie różniło się między pokoleniami. Starsze pokolenie charakteryzowało się wyższym stężeniem parathormonu w surowicy oraz interleukiny 6 w osoczu oraz niższym wydalaniem fosforu oraz stężeniem kreatyniny i aldosteronu w dobowej zbiorce moczu.

Analizy regresji wieloczynnikowej, standaryzowane z uwzględnieniem wieku, płci, wskaźnika masy ciała, zażywania leków przeciwnadciśnieniowych, palenia tytoniu oraz deklarowanego spożycia alkoholu, wykazały kilka istotnych zależności. W badanej populacji stosunek dobowego wydalania kwasu kalcytroinowego z moczem do stężenia witaminy D w surowicy wykazywał dodatnią zależność z wartościami ciśnienia skurczowego w okresie całej doby (7.1 ± 3.5 , $p < 0.05$) oraz osobno dnia (6.9 ± 3.6 , $p < 0.05$) i nocy (6.5 ± 4.1 , $p < 0.05$). Grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych wykazywała dodatni związek z wydalaniem kwasu kalcytroinowego w moczu (0.0002 ± 0.00001 , $p < 0.001$) oraz wskaźnik kostka-ramię dodatnią zależność również z wydalaniem CA (0.0001 ± 0.00001 , $p < 0.001$) oraz dodatkowo ze stężeniem witaminy D w surowicy (-0.002 ± 0.001 , $p < 0.05$).

Stężenie 25(OH)D w surowicy oraz dobowe wydalanie kwasu kalcytroinowego wykazywały związek z gospodarką mineralną, parametrami układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz wskaźnikami procesu zapalnego. Witamina D i wydalanie CA w moczu wykazały dodatnią (0.1 , $p < 0.05$), natomiast parathormon ujemną (-0.09 , $p < 0.05$) korelację z dobowym wydalaniem wapnia z moczem. Pomiędzy wskaźnikiem witamina D/PTH zaobserwowano ujemną (-0.1 , $p < 0.05$), natomiast pomiędzy stosunkiem CA do witaminy D dodatnią (0.1 , $p < 0.05$) korelację od stężenia aldosteronu w osoczu krwi. Ponadto wskaźnik CA/witamina D korelował dodatnio z dobowym wydalaniem sodu ($r = 0.2$, $p < 0.001$), natomiast w sposób ujemny z cząstkowym przesączeniem litu ($r = -0.01$, $p < 0.001$). Iloraz witamina D/PTH wykazały dodatnią korelację ze stężeniem mieloperoksydazy w osoczu (0.1 , $p < 0.05$).

Ponadto, w badanej grupie osób populacji regionu krakowskiego, starszy wiek oraz późniejszy miesiąc pobrania krwi wiązały się z wyższymi, natomiast wskaźnik masy ciała oraz zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie z niższymi stężeniami witaminy D w surowicy.

Podsumowując, wyniki projektu sugerują znaczenie pozanerkowej aktywacji witaminy D dla podwyższenia ciśnienia skurczowego oraz udział jej metabolitu - kwasu kalcytroinowego w przebudowie ściany naczyniowej. Przedstawione analizy wskazują na powszechność deficytu witaminy D w populacji regionu południowej Polski, co w przełożeniu na praktykę powinno znaleźć zastosowanie w zwiększeniu edukacji dotyczącej zapobieganiu niedoborom cholekalcyferolu w organizmie. Otrzymane wyniki projektu badawczego mogą w przyszłości posłużyć dalszym poszukiwaniom patomechanizmów powstawania nadciśnienia tętniczego.