

¹Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach²Zakład Promocji Zdrowia i Pielęgniarstwa Środowiskowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach³Oddział Nefrologii ze Stacją Dializ Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Katowicach

Wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na sekrecję parathormonu stymulowaną doustnym obciążeniem fosforanami u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne i chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem

Effects of antihypertensive treatment on responsiveness of parathormone secretion to an oral phosphate load in patients with essential hypertension and hypertensive patients with non insulin dependent diabetes mellitus

Summary

Background Abnormalities in calcium phosphate (Ca-P) metabolism and Ca-P related hormones are well documented in patients with essential hypertension (EH), but less in patients with non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The present study was designed to assess the influence of antihypertensive treatment on the responsiveness of PTH secretion to an oral phosphate load (100 mmol) in EH and hypertensive NIDDM patients (CINNT).

Material and methods In 29 patients with EH (45.6 ± 1.3 y) — NTS, and 32 CINNT (48.4 ± 0.9 y) plasma intact PTH (iPTH) was assessed before and after 3 weeks of treatment. 14 NTS and 16 CINNT patients were treated with nifedipine (N), while 15 NTS and

16 CINNT with enalapril (E). iPTH and 25-OH-D in plasma were estimated before (0) and iPTH 4, 8, 12, 18 and 24 hours after an oral phosphate load. Urinary excretion of calcium and phosphate were also estimated one day before [U-Ca (B) and U-P (B)] and at the day of an oral P load [U-Ca (A) U-P (A)]. A control group of 13 healthy subjects (GK) (46.2 ± 1.9 y) was also examined.

Results NTS patients showed lower 25-OH-D plasma levels than GK and CINNT (22.9 ± 2.7 vs. 33.7 ± 5.6 p = 0.02 and 28.7 ± 2.7 p = 0.04 ng/ml respectively). Before treatment NTS and CINNT patients showed an exaggerated response of PTH secretion to a phosphate load (as expressed as the AUC) than GK [757 ± 52 vs. 790 ± 54 vs. 607 ± 59 (pg/ml)*24h respectively] and a higher calciuria [2.48 ± 0.2 vs. 2.42 ± 0.2 vs. 1.77 ± 0.2 mmol/d]. After N treatment a nonsignificant increase of the response of PTH secretion to P load was noticed in both groups of patients. In contrast E treatment was accompanied by a significantly suppressed response of PTH secretion to P load [755 ± 78 vs. 602 ± 64 (pg/ml)*24h in NTS] and [844 ± 87 vs. 631 ± 66 (pg/ml)*24h in CINNT] in both examined group.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Tomasz Irzyniec
Zakład Promocji Zdrowia i Pielęgniarstwa Środowiskowego, Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Głowackiego 10, 40-052 Katowice
tel. (032) 782-72-21, faks: (032) 78-27-300
e-mail: promzdrow@sum.edu.pl

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

Conclusion From results obtained in this study E but not N seems to exert a suppressive effect on PTH secretion both in NTS and NIDDM patients.

key words: parathyroid hormone, arterial hypertension, diabetes mellitus, enalapril, nifedipine

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 3, pages 169–181.

Wstęp

Patogeneza nadciśnienia tętniczego samoistnego i nadciśnienia w przebiegu cukrzycy typu 2 jest niezwykle złożona. Wśród wielu czynników patogenetycznych wymienia się między innymi zmiany w gospodarce wapniowo-fosforanowej (Ca-P), wyrażające się zaburzeniami mechanizmów hormonalnej regulacji Ca-P, nieprawidłowościami w zakresie śródkomórkowego rozmieszczenia jonów wapnia, zwiększonym napływem tych jonów do komórek i wzrostem ich stężenia w niektórych organellach subkomórkowych [1–3]. O ile u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne zaburzenia gospodarki Ca-P były w ciągu ostatniego ćwierćwiecza dość intensywnie badane [4–7], o tyle nie poświęcono im takiej uwagi w przypadku osób z cukrzycą niezależną od insuliny, przebiegającą z nadciśnieniem tętniczym. Wiadomo, że chorzy na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze różnią się od chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne większą insulinoopornością, hiperinsulinizmem, rozległością i stopniem zaawansowania powikłań narządowych (w tym głównie zmian miażdżycowych) [8]. Wiadomo ponadto, że insulina uczestniczy w dokomórkowym transporcie jonów wapniowych, potasowych i fosforanowych [9, 10] oraz wpływa na wydalanie wapnia, fosforanów i sodu przez nerki [11, 12]. Skoro napływ fosforanów do komórek jest zależny od insuliny i dokomórkowego transportu glukozy, występowanie zaburzeń w tym zakresie u osób z insulinoopornością jest wielce prawdopodobne.

Poza klasyczną triadą regulatorów gospodarki Ca-P, czyli parathormonem, kalcytoniną i witaminą D, obecnie poznanych czynników wciągniętych w patogenezę zaburzeń gospodarki Ca-P jest więcej. Aktualnie badane są fosfatoniny (w tym czynnik wzrostowy fibroblastów — FGF23), *Frizzled related protein 4*, MEPE, białko Klotho i inne. O ile fosfatoniny, a w szczególności FGF23 czuwają nad homeostazą fosforanów, o tyle PTH pozostaje głównym „graczem” w regulacji gospodarki wapniowej [13].

W końcu wiadomo, że efekt przeciwnadciśnieniowy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, an-

giotensin-converting enzyme) i antagonistów wapnia jest uwarunkowany bezpośrednią lub pośrednią ingerencją w gospodarkę Ca-P [14, 15]. Fakty te były punktem wyjścia do badań będących treścią niniejszej pracy. Miały one odpowiedzieć na dwa poniższe pytania.

1. Jaki jest wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na gospodarkę Ca-P u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze oraz chorych na cukrzycę niezależną od insuliny współistniejącą z nadciśnieniem?

2. Czy chorzy na samoistne nadciśnienie tętnicze różnią się od chorych na cukrzycę niezależną od insuliny współistniejącą z nadciśnieniem parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej w reakcji na leczenie przeciwnadciśnieniowe lekami o odmiennym mechanizmie działania?

Realizując wymienione założenia, określono parametry gospodarki Ca-P przed doustnym obciążeniem fosforanami i po nim. Badania wykonano w warunkach podstawowych oraz w warunkach leczenia przeciwnadciśnieniowego, stosując leki, które różnią się mechanizmem działania hipotensyjnego, tj. inhibitory ACE i antagonistów wapnia.

Material i metody

W badaniach uczestniczyły 84 osoby, które zasreżgowano do jednej z 4 niżej wymienionych grup (tab. I). Grupę pierwszą tworzyło 29 chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym — NTS (15 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku $45,6 \pm 1,3$ roku. Drugą stanowiło 32 chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym — CINNT (17 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku $48,4 \pm 0,9$ roku. Grupa trzecia składała się z 10 chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia tętniczego — CIN (4 kobiety i 6 mężczyzn) w wieku $47,3 \pm 1,9$ roku, czwarta zaś z 13 osób zdrowych — GK (5 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku $46,2 \pm 1,9$ roku (wartości średnie \pm SEM).

Po zapoznaniu się z protokołem badań wszyscy chorzy i osoby zdrowe wyraziły zgodę na ich przeprowadzenie. Wykonano je zgodnie z ustaleniami zawartymi w deklaracji helsińskiej i po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach.

Jako kryterium nadciśnienia tętniczego przyjęto ciśnienie równe lub wyższe od 160/90 mm Hg, stwierdzone przynajmniej trzykrotnie przed rozpoczęciem badań. U wszystkich chorych rozpoznanie nadciśnienia tętniczego ustalono po uprzednim wykluczeniu nadciśnienia objawowego. Typ 2 cukrzycy określono na podstawie kryteriów klinicznych i biochemicznych [8]. Grupę kontrolną stanowiły osoby hospitalizowane w Klinice Nefrologii, Endokry-

Tabela I. Wiek, średnie ciśnienie tętnicze (MAP), masa i wskaźnik masy ciała (BMI), stężenie kreatyniny w surowicy krwi u osób z grupy kontrolnej (GK), u chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia tętniczego (CIN), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT). Wartości średnie \pm SEM

Table I. The age, mean arterial pressure (MAP), the body mass and the body mass index (BMI) and creatinine concentration in blood of control group (GK), non insulin dependent diabetic patients without arterial hypertension (CIN), patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) as well as hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT). Mean \pm SEM

| | Wiek (lata) | MAP [mm Hg] | Masa ciała [kg] | BMI [kg/m ²] | Kreatynina [μ mol/l] |
|--------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|
| GK (n = 13) | 46,2 \pm 1,9 | 93,2 \pm 3,8 | 74,3 \pm 2,1 | 26,1 \pm 0,8 | 59,2 \pm 2,1 |
| CIN (n = 10) | 47,3 \pm 1,9 | 98,33 \pm 3,9 | 74,4 \pm 4,1 | 26,4 \pm 1,1 | 67,0 \pm 3,0 |
| zs GK | NS | NS | NS | NS | NS |
| NTS (n = 29) | 45,6 \pm 1,3 | 108,2 \pm 2,9 | 77,7 \pm 1,3 | 26,7 \pm 0,5 | 65,5 \pm 3,1 |
| zs GK | NS | p < 0,001 | NS | NS | NS |
| zs CIN | NS | p = 0,08 | NS | NS | NS |
| CINNT (n=32) | 48,4 \pm 0,9 | 112,7 \pm 3,5 | 90,2 \pm 2,6 | 32,7 \pm 1,0 | 69,2 \pm 3,3 |
| zs GK | NS | p < 0,001 | p < 0,001 | p < 0,001 | p = 0,07 |
| zs CIN | NS | p = 0,002 | p < 0,005 | p < 0,001 | NS |
| zs NTS | NS | NS | p < 0,001 | p < 0,001 | NS |

zs — znamienność statystyczna różnicy w stosunku do grupy porównywanej

nologii i Chorób Przemiany Materii, u których na podstawie obserwacji klinicznej wykluczono obecność jakiegokolwiek choroby organicznej. U wszystkich chorych z nadciśnieniem odnotowano cechy organifikacji nadciśnienia tętniczego, tj. zmiany na dzień oka o charakterze angiopatii nadciśnieniowej i/lub cechy przerostu czy przeciążenia lewej komory serca, potwierdzone badaniem radiologicznym lub elektrokardiograficznym. Oceny zaawansowania zmian na dzień oka dokonano na podstawie klasyfikacji Keitha, Wagenera i Barkera [16]. Przez dwie doby przed wykonaniem badań, szczegółowo scharakteryzowanych w dalszej części pracy, zarówno chorym, jak i zdrowym zastosowano dietę ubogowapniową, zawierającą około 10 mmol wapnia, 25 mmol fosforanów, 120–140 mmol sodu, 40–60 mmol potasu oraz Nielimitowaną ilość płynów. Na całodobową dietę składało się 65 g białka, 240 g węglowodanów oraz 55 g tłuszczów. Wartość energetyczna wynosiła około 1800 kcal. Leki hipotensyjne odstawiono przynajmniej 3 dni przed badaniami. Pomiaru ciśnienia dokonano w dniu poprzedzającym badanie. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) obliczono według wzoru:

$$\text{MAP} = \text{ciśnienie rozkurczowe} + (\text{ciśnienie skurczowe} - \text{ciśnienie rozkurczowe})/3.$$

W dobie poprzedzającej badania wszyscy zbierali mocz w celu oznaczenia w nim zawartości wapnia oraz fosforanów nieorganicznych. W dniu zbierania pomiarów, w godzinach rannych badanym pobierano próbki krwi do oznaczenia w osoczu stężenia parathormonu (PTH), wapnia zjonizowanego oraz fosforanów nieorganicznych. Następnie badani jedli

śniadanie przygotowane zgodnie z powyżej opisaną dietą ubogowapniową. W trakcie posiłku wypijali 62,5 ml mieszanki fosforanowej (składającej się z fosforanu jedno- i dwusodowego), zawierającej 100 milimoli fosforanu. Kolejne oznaczenia stężenia w surowicy wapnia zjonizowanego oraz fosforanów wykonywano w 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 i 24 godzinie, PTH natomiast w 4, 8, 12, 18 i 24 godzinie od rozpoczęcia badania. Posiłki przyjmowano o ustalonych godzinach, to znaczy o 8.15, 13.00 i 18.00. Zarówno w dobie poprzedzającej, jak i w dniu badania chorzy zbierali mocz do szklanego naczynia. W moczu dobowym oznaczano zawartość wapnia i fosforanów. Po przeprowadzeniu tych badań u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz na cukrzycę typu drugiego i nadciśnienie tętnicze (CINNT) rozpoczęto leczenie doustnym inhibitorem ACE — enalapilem (E) w dawce rozpoczynającej 2×10 mg — bądź też doustnym antagonistą wapnia — nifedipiną (N) w dawce początkowej 3×10 mg.

Enalapril zastosowano u 15, a nifedipinę u 14 chorych na nadciśnienie samoistne. Z kolei 16 osób chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie leczono enalapilem, a 16 nifedipiną.

Po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia leczenia wszystkie badania powtórzono w wyżej opisanych warunkach. W pojedynczych przypadkach dawkowanie leku mogło ulegać zmianie, jeżeli wymagało tego leczenie nadciśnienia tętniczego.

Dla enalaprilu dawka leku była nie mniejsza niż 2×5 mg i nie większa niż 2×20 mg na dobę, natomiast dla nifedipiny nie mniejsza niż 2×10 mg i nie większa niż 4×10 mg.

Stężenia kreatyniny i fosforanów w surowicy krwi oraz wydalanie fosforanów i wapnia w moczu oznaczano metodami rutynowymi [17]. Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy krwi oznaczano za pomocą elektrody jonoselektywnej (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ Analizer, model 9140, AVL Instruments, Stany Zjednoczone). Stężenie PTH (tzw. *intact* PTH) oznaczano metodą immunoradiometryczną przy użyciu zestawów firmy CIS BioInternational, Francja. Stężenie witaminy 25-OH-D określano metodą radiokompetycyjną [18].

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano z wykorzystaniem programu obliczeniowo-statystycznego Statistica 6.1 PL for Windows XP. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią \pm SEM. Dla porównania uzyskanych wyników stosowano test *t*-Studenta dla zmiennych połączonych bądź niepołączonych. Badania korelacyjne przeprowadzono przy użyciu testu współczynnika korelacji Pearsona.

Wyniki

Jak widać w tabeli I, badani z poszczególnych grup nie różnili się wiekiem. Chorzy na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie (CINNT) różnili się statystycznie większą masą ciała i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) w porównaniu z badanymi z pozostałych grup. Charakteryzowali się ponadto nieco wyższą kreatyniną ($p = 0,07$) w porównaniu z grupą kontrolną. Z tabeli II wynika,

iż poszczególne podgrupy NTS i CINNT, leczone enalapilem lub nifedipiną, nie różniły się między sobą wiekiem, masą ciała, BMI oraz stężeniem kreatyniny w surowicy krwi. Grupy te były również porównywalne pod względem stopnia organifikacji nadciśnienia tętniczego, ocenianego w grupie chorych NTS badaniem dna oka — (wynik dla NTS — $E = 1,33 \pm 0,16$ vs. NTS — $N = 1,43 \pm 0,2$) oraz w grupie chorych CINNT badaniem dna oka — (wynik dla CINNT — $E = 1,44 \pm 0,13$ vs. CINNT — $N = 1,5 \pm 0,18$) i albuminurią (CINNT — $E = 22,23 \pm 7,8$ vs. CINNT — $N = 18,26 \pm 5,37$ $\mu\text{g}/\text{min}$).

Średnie ciśnienie tętnicze

Jak uwidoczniło w tabeli I, średnie ciśnienie tętnicze u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) było statystycznie wyższe niż w pozostałych badanych grupach. Leczenie zarówno enalapilem, jak i nifedipiną (ryc. 1) spowodowało istotne obniżenie się ciśnienia tętniczego w tych grupach. Wielkość spadku MAP była podobna.

Stężenie wapnia zjonizowanego

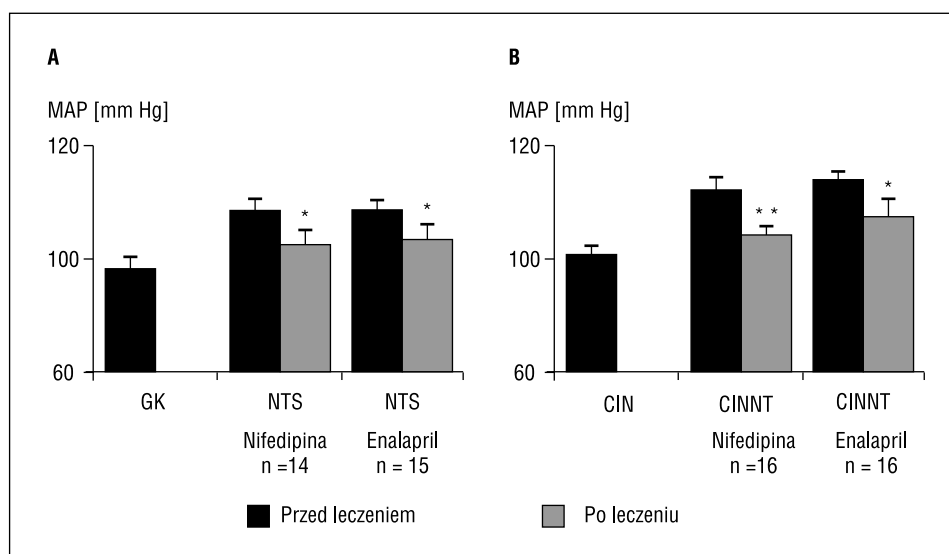
Jak wynika z tabeli III, jedynie chorzy CINNT różnili się od osób zdrowych niższym (choć nieznacznie) stężeniem wapnia zjonizowanego w surowicy krwi ($p = 0,06$). Po doustnym obciążeniu fosforanami we wszystkich grupach obserwowano przejściowe obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego, a następnie stopniowy wzrost we wszystkich badanych grupach. Pole pod krzywą stężenia wapnia zjonizowanego w trakcie obciążenia fosforanami (AUC Ca^{2+})

Tabela II. Wiek, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), stężenie kreatyniny w surowicy krwi u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) w rozbiciu na grupy leczone enalapilem (E) lub nifedipiną (N). Wartości średnie \pm SEM

Table II. The age, the body mass and the body mass index (BMI) and creatinine concentration in blood of patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) as well as hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) treated with enalapril (E) or nifedipine (N). Mean \pm SEM

| | | Wiek (lata) | Masa ciała [kg] | BMI [kg/m^2] | Kreatynina [$\mu\text{mol}/\text{l}$] |
|-------|--------------------------------|----------------------------|---|--|---|
| NTS | E (n = 15) zs GK | 45,5 \pm 1,9 NS | 79,1 \pm 2,1 NS | 26,7 \pm 0,7 NS | 63,9 \pm 3,5 NS |
| | N (n = 14) zs GK | 45,6 \pm 2,1 NS | 76,1 \pm 1,4 NS | 26,22 \pm 0,6 NS | 67,4 \pm 3,1 NS |
| CINNT | E (n = 16) zs GK Z s NTS | 49,1 \pm 1,2 NS NS | 92,5 \pm 3,8 $p < 0,001$ $p < 0,01$ | 33,9 \pm 1,3 $p < 0,001$ $p < 0,001$ | 67,1 \pm 3,1 NS NS |
| | N (n = 16) zs GK Zs NTS | 47,7 \pm 1,4 NS NS | 87,9 \pm 3,5 $p < 0,005$ $p < 0,01$ | 31,5 \pm 1,5 $p < 0,01$ $p < 0,001$ | 71,3 \pm 5,3 NS NS |

zs — znamienność statystyczna różnicy w stosunku do grupy porównywanej



Rycina 1. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP) u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) (A) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) (B) przed i po leczeniu nifedypiną lub enalaprilem. Wartości średnie \pm SEM. * $p = 0,05$, ** $p = 0,03$ w porównaniu z wartościami przed leczeniem

Figure 1. Mean arterial pressure (MAP) of patients with arterial spontaneous hypertension (NTS) (A) and hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) (B) before and after nifedipine or enalapril treatment. Average values \pm SEM. * $p = 0,05$, ** $p = 0,03$ in comparison with the value before treatment

Tabela III. Stężenie w surowicy krwi wapnia zjonizowanego (Ca^{2+}), fosforanów (P), parathormonu (PTH), witaminy D [$25(OH)D_3$] oraz wydalanie w 24-godzinnej zbiórce moczu (w dobie poprzedzającej doustne obciążenie fosforanami) wapnia (U-Ca) i fosforanów (U-P) w grupie kontrolnej (GK), u chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia (CIN), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT). Wartości średnie \pm SEM

Table III. The concentration in blood serum of ionized calcium (Ca^{2+}), the phosphates (P), the parathormon (PTH), the vitamin D [$25(OH)D_3$], as well as daily urine excretion of calcium (U-Ca) and phosphate (U-P) (in previous day of an oral phosphate load) in control group (GK), non insulin dependent diabetic patients without arterial hypertension (CIN), patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) as well as hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT). Mean \pm SEM

| | GK | CIN | NTS | CINNT |
|---------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|------------------|
| Ca^{2+} [mmol/l] | 1,27 \pm 0,02 | 1,27 \pm 0,02 | 1,26 \pm 0,01 | 1,23 \pm 0,01* |
| P [mmol/l] | 1,14 \pm 0,05 | 1,11 \pm 0,08 | 1,11 \pm 0,03 | 1,07 \pm 0,03 |
| PTH [pg/ml] | 17,7 \pm 2,6 | 17,5 \pm 2,5 | 18,9 \pm 1,7 | 22,7 \pm 2,1 |
| $25(OH)D_3$ [ng/ml] | 33,7 \pm 5,6 | 28,6 \pm 5,4 | 22,9 \pm 1,7 ^{#+} | 28,7 \pm 2,7 |
| U-Ca [mmol/DZM] | 2,6 \pm 0,4 | 2,6 \pm 0,4 | 2,9 \pm 0,2 | 2,7 \pm 0,2 |
| U-P [mmol/DZM] | 21,3 \pm 2,3 | 18,7 \pm 1,8 | 21,5 \pm 1,2 | 21,4 \pm 1,5 |

zs — znamienność statystyczna różnicy w stosunku do grupy porównywanej; * $p < 0,06$ vs. GK; [#] $p = 0,02$ vs. GK; ⁺ $p = 0,04$ vs. CINNT

nie różniło się znamiennie w badanych grupach (tab. IV). Leczenie zarówno nifedypiną, jak i enalapriem nie wpływało w sposób istotny na przebieg krzywej zmian stężeń wapnia zjonizowanego oraz na pole pod tą krzywą w grupach NTS i CINNT.

Stężenie fosforanów w surowicy krwi

Z tabeli III wynika, że poszczególne badane grupy nie różniły się znamiennie stężeniem fosforanów w surowicy krwi. Po doustnym obciążeniu fosfora-

nami wystąpił przejściowy wzrost ich stężeń w surowicy krwi we wszystkich grupach. W odróżnieniu od grupy kontrolnej, w pozostałych w 24 godzinie trwania testu stężenia fosforanów utrzymywały się na znamiennie wyższym poziomie w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Mimo tego, pola pod krzywą fosfatemii po doustnym obciążeniu fosforanami były podobnej wielkości we wszystkich grupach (tab. IV). Leczenie zarówno nifedypiną, jak i enalapriem chorych z nadciśnieniem tętniczym

Tabela IV. Pole pod krzywą (AUC) stężenia w surowicy krwi parathormonu (PTH), fosforanów nieorganicznych i wapnia zjonizowanego u osób z grupy kontrolnej (GK), u chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia tętniczego (CIN), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT). Wartości dla NTS i CINNT uzyskano przed leczeniem farmakologicznym. Wartości średnie \pm SEM

Table IV. Area under the curve (AUC) of the concentration in blood serum the parathormon (PTH), the phosphates (P) and of ionized calcium (Ca^{2+}) in control group (GK), non insulin dependent diabetic patients without arterial hypertension (CIN), patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) as well as hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT). The value for NTS and CINNT received before pharmacological treatment. Mean \pm SEM

| | AUC PTH [pg/ml]*24h | AUC Fosforany [mmol/l]*24h | AUC Wapń zjonizowany [mmol/l]*24h |
|----------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| GK (n = 13) | 607,21 \pm 40,88 | 50,45 \pm 1,37 | 42,31 \pm 0,47 |
| CIN (n = 10) | 608,7 \pm 59,06 | 51,74 \pm 2,19 | 42,06 \pm 0,57 |
| zs GK | NS | NS | NS |
| NTS (n = 29) | 756,86 \pm 51,70 | 51,76 \pm 1,06 | 41,91 \pm 0,36 |
| zs GK | p = 0,08 | NS | NS |
| zs CIN | NS | NS | NS |
| CINNT (n = 32) | 789,97 \pm 53,81 | 50,25 \pm 1,16 | 41,69 \pm 0,36 |
| zs GK | p = 0,05 | NS | NS |
| zs CIN | p = 0,08 | NS | NS |
| zs NTS | NS | NS | NS |

zs — znamienność statystyczna różnicy w stosunku do grupy porównywanej

samoistnym NTS, a także osób z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym CINNT nie powodowało istotnych zmian w przebiegu krzywej fosfatemii i w wielkości pola pod krzywą (AUC P).

Stężenie PTH w surowicy krwi

Jedynie u chorych CINNT stwierdzono nieznamienne wyższe stężenia PTH aniżeli u zdrowych i chorych z pozostałych grup (tab. III). Po doustnym obciążeniu fosforanami obserwowano wzrost, a następnie spadek stężenia PTH w surowicy we wszystkich badanych grupach. Pole pod krzywą (AUC PTH) było większe (na granicy znamienności statystycznej) u chorych NTS i CINNT w porównaniu z grupami kontrolną GK i chorych na cukrzycę bez nadciśnienia CIN (tab. IV). U chorych NTS leczenie nifedipiną i enalapilem spowodowało zmiany w przebiegu krzywej stężeń PTH w odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami. I tak, krzywa stężenia PTH po leczeniu nifedipiną przebiegała nieco wyżej niż przed leczeniem (ryc. 2A). Pole pod krzywą (AUC PTH) po leczeniu nifedipiną było nieznamienne większe ($p = 0,08$) aniżeli przed leczeniem (ryc. 3A). Krzywa stężenia PTH w surowicy po leczeniu enalapilem przebiegała poniżej krzywej uzyskanej przed leczeniem (ryc. 2B). Pole pod krzywą (AUC PTH) po leczeniu enalapilem było znamienne statystycznie mniejsze niż przed leczeniem ($p = 0,03$) (ryc. 3B). U chorych CINNT przebieg krzywej stężenia PTH w surowicy po leczeniu nifedipiną okazał się podobny do obserwowanego przed leczeniem (ryc. 4B). Nie stwierdzono również zna-

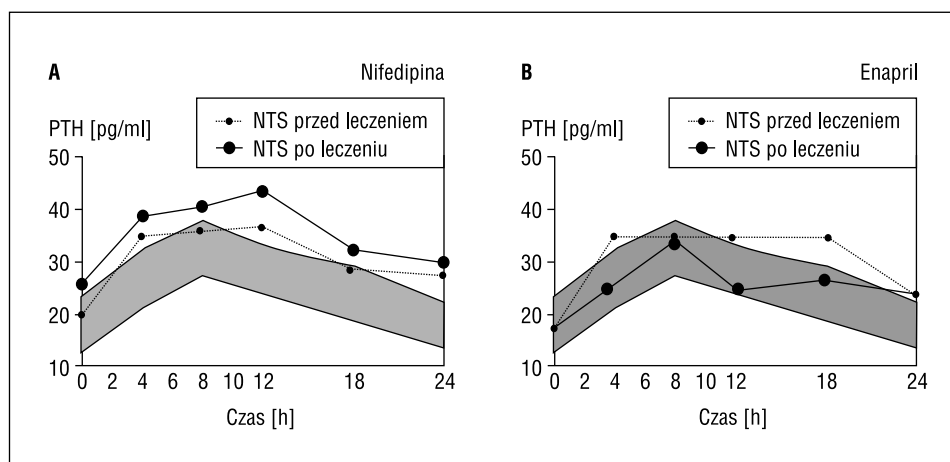
miennej statystycznie różnicy wielkości pola pod krzywą (AUC PTH) w porównaniu z wielkością (AUC PTH) przed leczeniem (ryc. 3A). Krzywa stężenia PTH w surowicy po leczeniu enalapilem przebiegała poniżej krzywej uzyskanej przed leczeniem i nie różniła się od jej przebiegu w grupie kontrolnej (ryc. 4B). Pole pod krzywą (AUC PTH) po leczeniu enalapilem było znamienne statystycznie mniejsze ($p = 0,04$) aniżeli przed leczeniem (ryc. 3B).

Stężenie witaminy 25-OH-D

Jak wynika z tabeli III tylko u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) przed leczeniem stwierdzono znamienne niższe stężenie 25-OH-D w surowicy krwi ($p = 0,02$) niż w grupie kontrolnej GK. Stężenie to było również znamienne statystycznie niższe aniżeli u chorych CINNT ($p = 0,04$). U chorych NTS zarówno po leczeniu nifedipiną (ryc. 5A), jak i enalapilem (ryc. 5B) wykazano niższe stężenia 25-OH-D niż w grupie kontrolnej, choć istotnie znamienne niższe tylko u osób leczonych nifedipiną ($p = 0,05$). Ten ostatni lek powodował ponadto istotny, chociaż nieznamienne statystycznie, spadek stężenia 25-OH-D w porównaniu z wartościami sprzed leczenia (ryc. 5A). U chorych CINNT leczenie zarówno nifedipiną, jak i enalapilem nie spowodowało znamiennych zmian stężenia 25-OH-D (ryc. 5A i 5B).

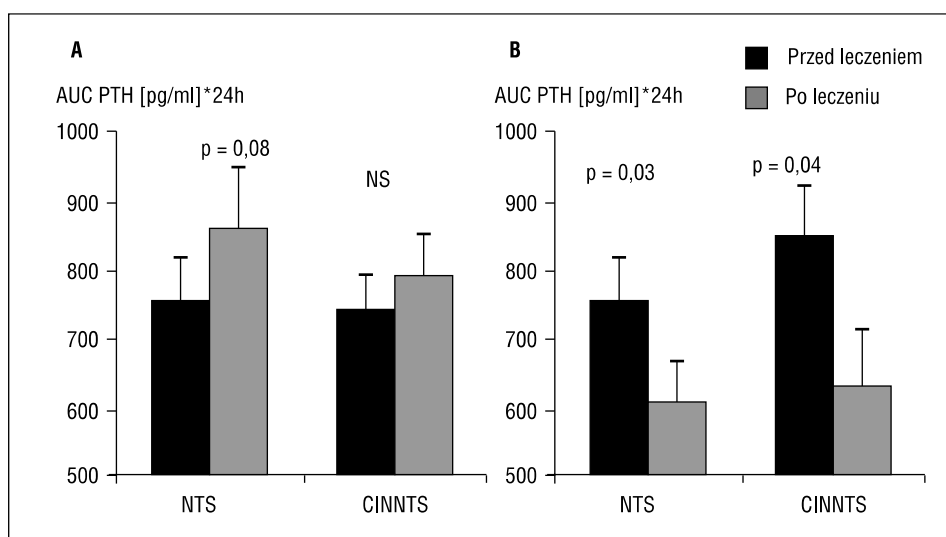
Fosfaturia

Z tabeli III wynika, iż badani w poszczególnych grupach chorzy nie różnili się od zdrowych dobowym wydalaniem fosforanów z moczem w dobie poprzedzają-



Rycina 2. Stężenia parathormonu (PTH) w surowicy w odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) przed i po 21 dniach leczenia nifedipiną (A) lub enalaprilem (B). Obszar szary odpowiada wartościom średnim $\pm 2 \cdot \text{SEM}$ dla grupy kontrolnej

Figure 2. The plasma parathormon (PTH) concentrations after an oral phosphate load among patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) before and after 21 days of the treatment with nifedipine (A) or enalapril (B). The grey area means an average value $\pm 2 \cdot \text{SEM}$ for the control group



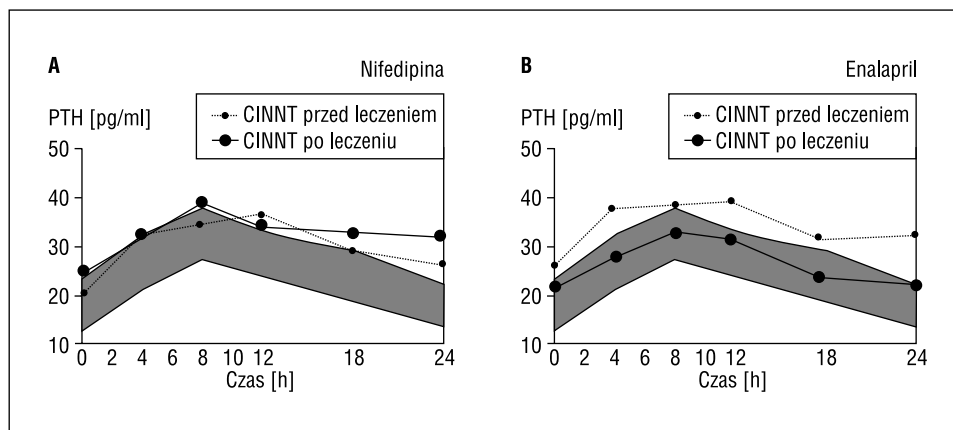
Rycina 3. Wpływ leczenia nifedipiną (A) i enalaprilem (B), chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) i chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) na sekrecję parathormonu (prezentowaną jako pole pod krzywą AUC PTH)

Figure 3. Influence of the treatment with nifedipine (A) and enalapril (B) among patients with arterial spontaneous hypertension (NTS) and hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) on the parathormon secretion (presented as an area under the curve AUC PTH)

cej obciążenie fosforanami (doba 0). W dniu doustnego obciążenia fosforanami (doba 1) stwierdzono znamienne większe wydalanie fosforanów z moczem. Przyrosty fosfaturii były podobnej wielkości we wszystkich grupach (ryc. 6). Leczenie nifedipiną i enalaprilem nie spowodowało zmiany ilości wydalanych fosforanów z moczem w dobie 0 zarówno u chorych NTS, jak i CINNT. Leczenie to nie wpływało również na zmiany ilości wydalanych fosforanów w dniu doustnego obciążenia — doba 1 we wszystkich badanych grupach.

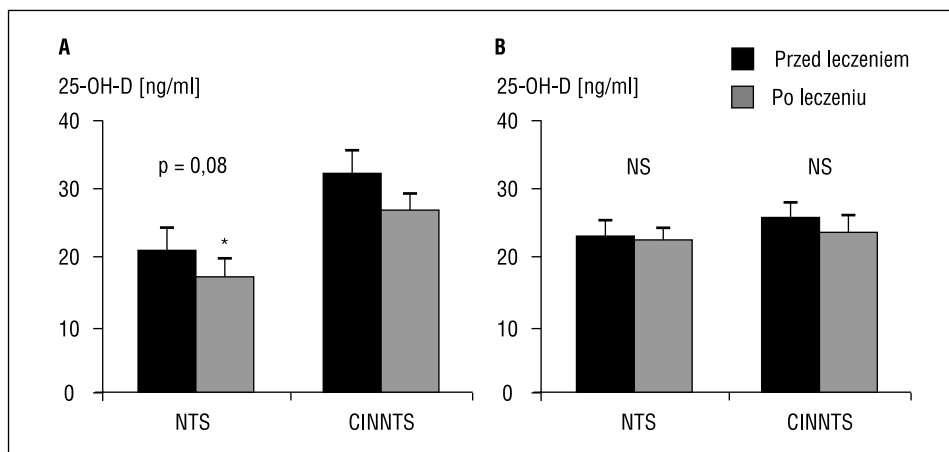
Kalciuria

Wyniki przedstawione w tabeli III pokazują, że badania z poszczególnych grup chorych nie różniły się od osób z grupy kontrolnej dobowym wydalaniem wapnia z moczem w dobie poprzedzającej obciążenie fosforanami (doba 0). Jak wynika z ryciny 7. w dniu doustnego obciążenia fosforanami (doba 1) odnotowano mniejsze wydalanie wapnia w porównaniu z doba 0, w tym znamienne statystycznie jedynie w grupie kontrolnej GK ($p = 0,03$).



Rycina 4. Stężenia parathomonu (PTH) w surowicy krwi w odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) przed i po 21 dniach leczenia nifedypiną (A) lub enalaprilem (B). Obszar szary odpowiada wartościom średnim $\pm 2 * SEM$ dla grupy kontrolnej

Figure 4. The plasma parathomom concentrations (PTH) after an oral phosphate load among hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) before and after 21 days of the treatment with nifedipine (A) or enalapril (B). The grey area means an average value $\pm 2 * SEM$ for the control group



Rycina 5. Wpływ leczenia nifedypiną (A) i enalaprilem (B) chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) i chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) na stężenie witaminy 25-OH-D. * $p = 0,05$ — znamienne różnice statystyczne w porównaniu z grupą kontrolną

Figure 5. Influence of the treatment with nifedipine (A) and enalapril (B) among patients with arterial spontaneous hypertension (NTS) and hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) on the vitamin 25-OH-D. * $p = 0.05$ significant statistical difference in relation to the control group

Zarówno u chorych NTS, jak i CINNT w dobie 1 stwierdzono istotnie większe wydalanie wapnia w dobowej zbiórce moczu niż w grupie kontrolnej ($p = 0,05$) (ryc. 7). U chorych NTS leczenie nifedypiną i enalaprilem nie spowodowało zmian w ilości wydalanego wapnia w dobowej zbiórce moczu, tak w dobie 0, jak i w dobie 1 (ryc. 8A). U chorych CINNT leczenie N oraz E nie wywołało istotnych zmian calciurii ani w dobie 0, ani w dobie 1 (ryc. 8B). Zwraca uwagę fakt, że po leczeniu nifedypiną chorych grupy NTS calciuria jest znamienne większa niż w grupie kontrolnej (ryc. 8B).

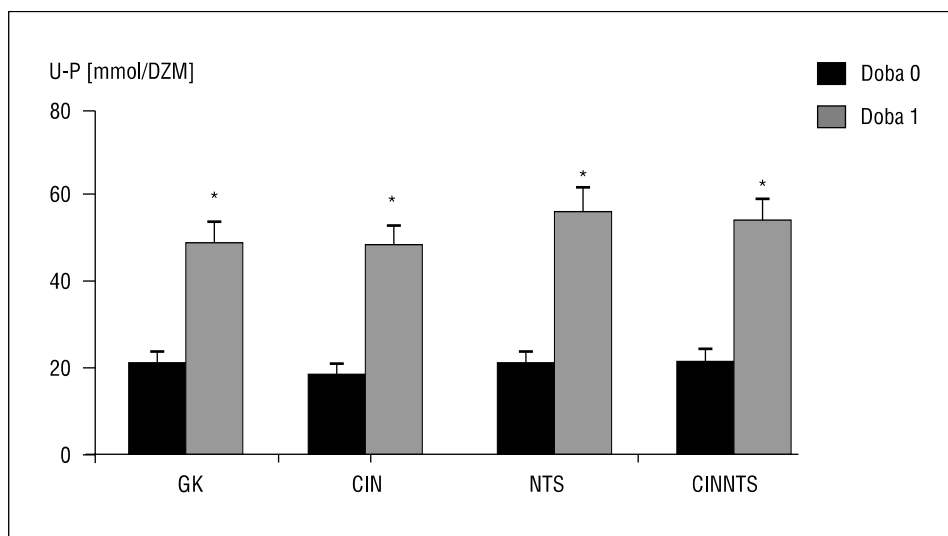
Badania korelacyjne

W badanych grupach stwierdzono znamienne korelacje pomiędzy następującymi parametrami.

1. W grupie kontrolnej (GK): pomiędzy polem pod krzywą stężenia PTH w surowicy (AUC PTH) i wydalaniem fosforanów z moczem w dniu obciążenia fosforanami — korelacja dodatnia ($r = 0,55, p = 0,05$).

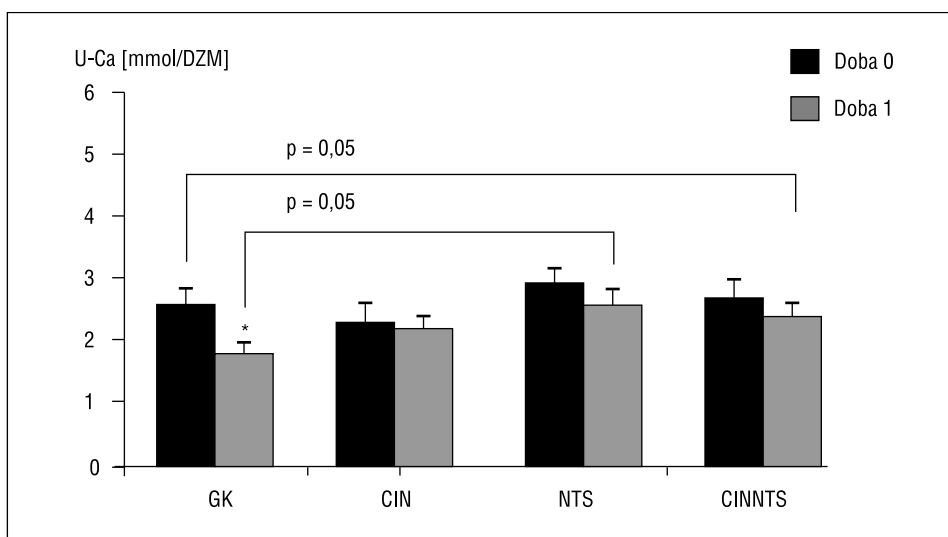
2. W grupie chorych na nadciśnienie (NTS) — przed leczeniem:

— pomiędzy polem pod krzywą stężenia PTH (AUC PTH) i wydalaniem fosforanów z moczem w dniu obciążenia fosforanami — korelacja dodatnia ($r = 0,38, p = 0,043$),



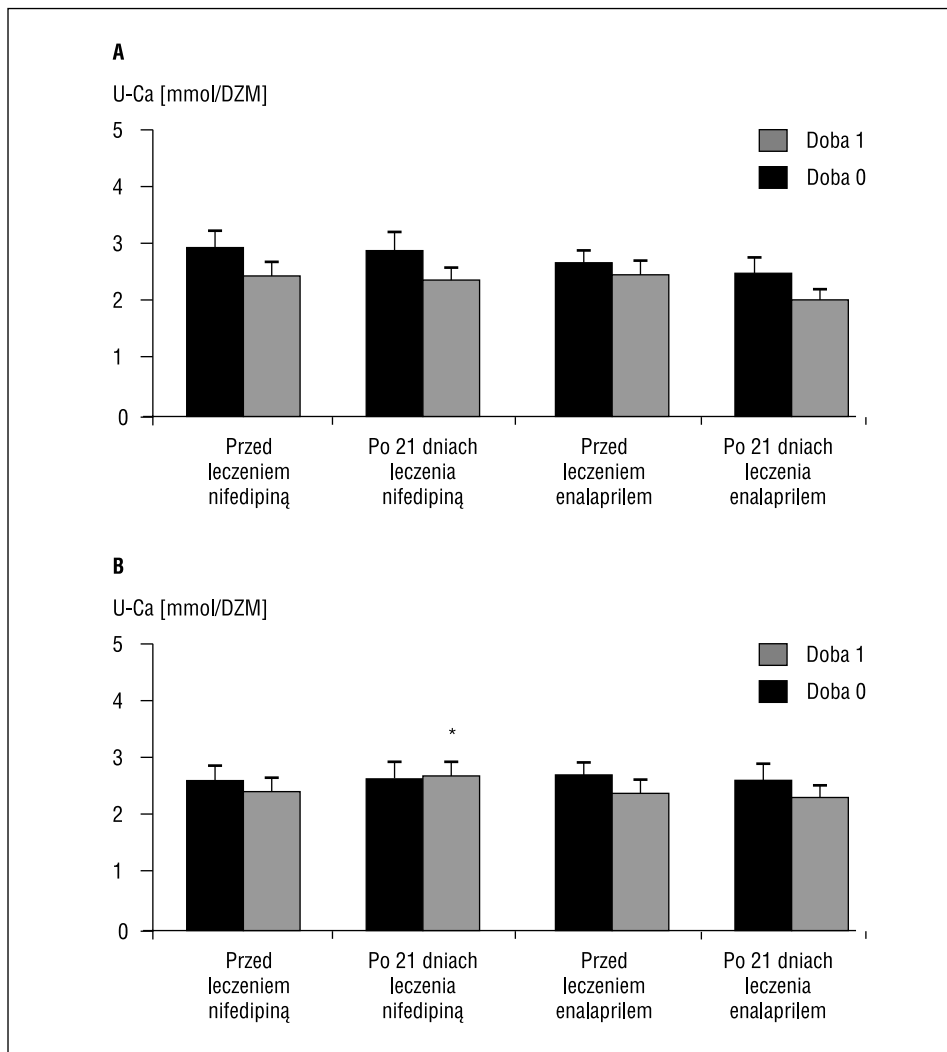
Rycina 6. Dobowe wydalanie fosforanów z moczem (U-P) w grupie kontrolnej (GK), u chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia (CIN), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) w dobie poprzedzającej (doba 0) oraz w dobie doustnego obciążenia fosforanami (doba 1). Wartości dla NTS i CINNT uzyskano przed leczeniem przeciwnadciśnieniowym. Wartości średnie \pm SEM. * $p < 0,001$ w porównaniu z wartościami w dobie poprzedzającej obciążenie fosforanami (doba 0)

Figure 6. Daily urine phosphate excretion (U-P) in the control group (GK), non insulin dependent diabetic patients without arterial hypertension (CIN), patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) as well as hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) in previous day (day 0) and in the day of an oral phosphate 1000 (day 1). Values for NTS and CINNT received before antihypertensive treatment. Average values \pm SEM. * $p < 0.001$ in comparison with the value before an oral phosphate load (day 0)



Rycina 7. Dobowe wydalanie wapnia z moczem (U-Ca) w grupie kontrolnej (GK), u chorych na cukrzycę typu 2 bez nadciśnienia (CIN), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) w dobie poprzedzającej (doba 0) oraz w dobie doustnego obciążenia fosforanami (doba 1). Wartości dla NTS i CINNT uzyskano przed leczeniem przeciwnadciśnieniowym. Wartości średnie \pm SEM. * $p = 0,03$ w porównaniu z wartościami przed obciążeniem fosforanami (doba 0)

Figure 7. Daily urine calcium excretion (U-Ca) in the control group (GK), non insulin dependent diabetic patients without arterial hypertension (CIN), patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) as well as hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) in previous day (day 0) and in the day of an oral phosphate load (day 1). Values for NTS and CINNT received before antihypertensive treatment. Average values \pm SEM. * $p = 0,03$ in comparison with the value before an oral phosphate load (day 0)



Rycina 8. Dobowe wydalanie wapnia z moczem (U-Ca) w podgrupach chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) (A) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CINNT) (B) w dobie poprzedzającej (doba 0) oraz w dobie doustnego obciążenia fosforanami (doba 1) przed i po leczeniu nifedypiną lub enalaprilem. Wartości średnie \pm SEM. * $p = 0,05$ w porównaniu z wydalaniem wapnia w dobie doustnego obciążenia fosforanami (doba 1) w grupie kontrolnej

Figure 8. Daily urine calcium excretion (U-Ca) in subgroups of patients with spontaneous arterial hypertension (NTS) (A) as well as in hypertensive non insulin dependent diabetic patients (CINNT) (B) in previous day (day 0) and in the day of an oral phosphate load (day 1). * $p = 0,05$ in comparison with calcium excretion in the day of an oral phosphate load (day 1) in the control group

— pomiędzy polem pod krzywą stężenia wapnia zjonizowanego (AUC Ca^{2+}) i polem pod krzywą stężenia PTH w surowicy (AUC PTH) — korelacja ujemna ($r = -0,48, p = 0,008$).

3. W grupie chorych na cukrzycę i nadciśnienie (CINNT) — przed leczeniem:

— pomiędzy polem pod krzywą stężenia wapnia zjonizowanego (AUC Ca^{2+}) i polem pod krzywą stężenia PTH w surowicy (AUC PTH) — korelacja ujemna ($r = -0,36, p = 0,05$).

Poza wymienionymi nie udało się znaleźć innych znamiennych korelacji pomiędzy oznaczonymi pa-

rametrami zarówno przed, jak i po leczeniu we wszystkich analizowanych grupach.

Podsumowanie wyników

Jak wykazano w pracy, chorzy na NTS różnili się od osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym jedynie mniejszym stężeniem witaminy 25-OH-D ($p = 0,02$), nie różnili się natomiast stężeniem PTH, fosforanów, wapnia zjonizowanego w surowicy krwi oraz kalciurią i fosfaturią. Chorzy na CINNT różnili się od osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym nieznamiennie większym stężeniem PTH i mniej-

szym stężeniem wapnia zjonizowanego ($p = 0,06$). W odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami chorzy z NTS i CINNT różnili się od osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym większą sekrecją PTH (odpowiednio $p = 0,08$ i $p = 0,05$) oraz calciurią ($p = 0,05$). Leczenie przeciwnadciśnieniowe enalaprilem spowodowało u chorych na NTS i CINNT zmniejszenie reakcji sekrecji PTH na obciążenie fosforanami. Leczenie przeciwnadciśnieniowe nifedipiną spowodowało niezamienny wzrost sekrecji PTH, w odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami. Podobnych zmian nie obserwowano u chorych z CINNT, mimo że w tej grupie stwierdzono większe aniżeli w kontrolnej wydalanie wapnia z moczem.

Dyskusja

Jak podano we wstępie pracy, patogeneza nadciśnienia samoistnego oraz w przebiegu cukrzycy niezależnej od insuliny jest wieloczynnikowa i niezwykle złożona. Istnieje wiele cech wspólnych pomiędzy etiopatogenezą nadciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne i u osób z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu cukrzycy typu 2. Są wszakże i różnice. Wyniki naszych dotychczasowych badań sugerują, iż chorzy na nadciśnienie tętnicze samoistne i nadciśnieniowi chorzy na cukrzycę typu 2 różnią się od osób zdrowych zwiększoną reakcją sekrecji PTH, indukowaną obciążeniem fosforanami [19]. Istnieją przesłanki ku temu, aby stwierdzić, że przyczyną stwierdzonych aberracji gospodarki Ca-P chorych na cukrzycę typu 2 współlistniejącą z nadciśnieniem jest właśnie nadciśnienie tętnicze, a nie cukrzyca [3].

We wstępie podano, iż efekt przeciwnadciśnieniowy inhibitorów ACE i antagonistów wapnia jest uwarunkowany bezpośrednią lub pośrednią ingerencją w gospodarkę wapniowo-fosforanową. Antagoniści wapnia hamują napływ jonów wapniowych do komórek i zmniejszają w cytoplazmie pulę wapnia niezbędnego do prawidłowej czynności skurczowej miocytów naczyniowych. Na tej drodze dochodzi do rozszerzenia tętniczek i obniżenia oporu naczyniowego, co stanowi główny mechanizm działania tej grupy leków [14].

U chorych na NTS stosowanie tych leków spowodowało większą (choć nieznamienne) sekrecję PTH w odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami, w porównaniu z wartościami sprzed leczenia ($p = 0,08$). Zwiększoną sekrecją PTH u NTS po nifedipinie łatwo wytłumaczyć blokadą napływu

Ca^{2+} do komórek przytarczyc, co sprawia, że odblokowaniu ulega sekrecja PTH. Podobne zjawisko, chociaż nie tak wyraźnie, wystąpiło u chorych z CINNT. Wyniki tych badań mogą sugerować, że chorzy z NTS różnią się od CINNT dokomórkowym transportem wapnia.

Mechanizm hipotensyjnego działania inhibitorów ACE polega na zmniejszaniu syntezy angiotensyny II i wzroście generacji bradykininy [15, 20]. Obniżenie ciśnienia tętniczego, wywoływane przez inhibitory ACE, spowodowane jest więc zmniejszeniem oporu naczyń krwionośnych, któremu nie towarzyszą zmiany w częstotliwości uderzeń serca ani jego objętości wyrzutowej [15]. Ponadto spadek generacji angiotensyny II jest przyczyną spadku syntezy aldosteronu — hormonu wpływającego na wolemę. Efekt hipotensyjny inhibitorów ACE jest uwarunkowany nie tylko hamowaniem systemowego układu RAA, ale także tkankowych układów renina–angiotensyna występujących w naczyniach, mięśniu sercowym oraz ośrodkowym układzie nerwowym [1, 15].

Jak wykazano w niniejszej pracy, leczenie przeciwnadciśnieniowe enalaprilem ma normalizujący wpływ na sekrecję PTH, indukowaną obciążeniem fosforanami zarówno u chorych na NTS, jak i CINNT, mimo że takie leczenie nie miało istotnego wpływu na zmiany kalcemii i fosfatemii oraz wydalania wapnia i fosforanów z moczem (spowodowane obciążeniem fosforanami). Mechanizm supresyjnego działania inhibitora ACE na sekrecję PTH jest niejasny. Ponieważ enalapril poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [8, 21], która stymuluje dokomórkowy transport fosforanów, zmniejszona odpowiedź sekrecji PTH na obciążenie fosforanami mogła być spowodowana szybszym pozanerkowym klirensem fosforanów. Z taką koncepcją sprzeczny jest jednak fakt, że leczenie enalaprilem nie miało istotnego wpływu na kształtowanie się wzrostu fosfatemii po obciążeniu fosforanami. Ponadto, pomimo mniejszego przyrostu sekrecji PTH indukowanego obciążeniem fosforanami u chorych po leczeniu enalaprilem, obserwowano prawidłową reakcję fosfaturyczną, co sugeruje zmienioną reaktywność cewek nerkowych na PTH po leczeniu enalaprilem.

Wyniki tych badań dowodzą, że chorzy na NTS lub CINNT wykazują nadmierną reakcję sekrecji PTH na zmiany kalcemii i fosfatemii indukowane obciążeniem fosforanami. Świadczą również o tym, że enalapril wpływa bezpośrednio — a nie za pośrednictwem zmian kalcemii i fosfatemii — na sekrecję PTH przez przytarczycę lub też na metabolizm PTH.

Skoro leczenie nifedipiną lub enalaprilem wywołało podobny efekt hipotensyjny, mimo odmiennego wpływu na sekrecję PTH, prawdopodobna jest hipoteza, że PTH nie uczestniczy w hipotensyjnym działaniu tych leków. Ponieważ PTH jest kalcyforem ułatwiającym napływ wapnia do komórek, co — opierając się na przesłankach patofizjologicznych — jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju nadciśnienia tętniczego, korzystniejsze wydaje się stosowanie inhibitorów ACE niż antagonistów wapnia u chorych zarówno na NTS, jak i CINNT (przynajmniej ze względu na wpływ tych leków na gospodarkę wapniowo-fosforanową).

Wnioski

1. W odróżnieniu od nifedipiny, leczenie enalaprilem ma wpływ normalizujący na sekrecję PTH zarówno u chorych na NTS, jak i CINNT.

2. Enalapril wykazuje wyższość terapeutyczną nad nifedipiną w odniesieniu do gospodarki wapniowo-fosforanowej zarówno u chorych z NTS, jak i CINNT.

3. Uwzględniając fakt, że leczenie nifedipiną lub enalaprilem wywołuje podobny efekt hipotensyjny, mimo odmiennego wpływu na sekrecję PTH (indukowaną obciążeniem fosforanami), prawdopodobna jest hipoteza, że PTH nie uczestniczy w hipotensyjnym działaniu przynajmniej nifedipiny.

Streszczenie

Wstęp Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca-P), jak i wydzielanie hormonów uczestniczących w regulacji Ca-P są dobrze udokumentowane u chorych z nadciśnieniem samoistnym (EH), lecz słabiej u chorych na cukrzycę typu 2 (NIDDM). Celem pracy było określenie wpływu leczenia przeciwnadciśnieniowego na wydzielanie PTH stymulowane doustnym obciążeniem fosforanem sodowym (100 mmol) u chorych na EH i nadciśnieniowych chorych z NIDDM (CINNT).

Materiał i metody U 29 chorych z EH ($45,6 \pm 1,3$ roku) — NTS i u 32 CINNT ($48,4 \pm 0,9$ roku) oznaczono stężenie natywnego PTH (iPTH) przed i po 3 tygodniach leczenia. Nifedipiną (N) było leczonych 14 chorych NTS i 16 CINNT, zaś 15 NTS i 16 CINNT — enalaprilem (E). iPTH i 25 OH-D oznaczono przed (0), a iPTH również w 4, 8, 12, 18 i 24 godzinie po doustnym obciążeniu fosforanem sodowym. Oznaczono również dobowe wydalanie wapnia

w dobie przed obciążeniem P — [U-Ca (B) i U-P (B)] oraz w dniu obciążenia [U-Ca (A) i U-P (A)].

Przebadano również 13 zdrowych osób ($46 \pm 1,9$ roku), które stanowiły grupę kontrolną (GK).

Wyniki Chorzy NTS wykazywali niższe stężenie 25-OH-D niż GK, a także pacjenci CINNT (odpowiednio: $22,9 \pm 1,7$ vs. $33,7 \pm 5,6$ p = 0,02 i $28,7 \pm 2,7$ p = 0,04 ng/ml).

Przed leczeniem pacjenci NTS i CINNT wykazywali zwiększoną sekrecję PTH w odpowiedzi na doustne obciążenie P — wyrażoną jako pole pod krzywą (AUC) aniżeli GK — odpowiednio 757 ± 52 vs. 790 ± 54 vs. 607 ± 59 (pg/ml)*24h — i większą calciurię [$2,48 \pm 0,2$ vs. $2,42 \pm 0,2$ vs. $1,77 \pm 0,2$ mmol/d].

Po leczeniu N obserwowano większą, chociaż nieznamiennie, sekrecję PTH w odpowiedzi na doustne obciążenie P w obu badanych grupach. W odróżnieniu od N leczeniu E towarzyszyła znamiennie mniejsza sekrecja PTH w odpowiedzi na obciążenie P. Przekładało się to na wyniki: 755 ± 78 vs. 602 ± 64 (pg/ml)*24h — NTS i 844 ± 87 vs. 631 ± 66 (pg/ml)*24h — CINNT.

Wniosek Wyniki niniejszej pracy wskazują, iż E a nie N wywiera hamujący wpływ na sekrecję PTH zarówno chorych NTS, jak i CINNT.

słowa kluczowe: parathormon, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, nifedipina, enalapril

Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 3, strony 169–181.

Piśmiennictwo

- Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze — zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
- Resnick L.R. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. Am. J. Med. 1992; 93 (supl. 2A): 11S–19S.
- Irzyniec T. Gospodarka wapniowo-fosforanowa u hipertensyjnych i normotensyjnych chorych z cukrzycą typu 2. Rozprawa habilitacyjna. Annales Academiae Medicae Silesiensis. Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, Katowice 1999.
- McCaron D.A. Calcium metabolism and hypertension. Kidney Int. 1989; 35: 717–736.
- Allender P.S., Cutler J.A., Follman D. i wsp. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann. Inter. Med. 1996; 124: 825–831.
- Seleh F., Jorde R., Svartberg J. i wsp. The relationship between blood pressure and serum parathyroid hormone with special reference to urinary calcium excretion: the Tromsø study. J. Endocrinol. Invest. 2006; 29 (3): 214–220.
- Simonetti G., Mohaupt M. Calcium and blood pressure. Ther. Umsch. 2007; 64 (5): 249–252.
- Sieradzki J. Cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2007.
- Perlzweig W.A., Latham E., Keefer C.S. The behavior of inorganic phosphate in the blood and urine of normal and diabetic subjects during carbohydrate metabolism. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1923; 21: 33–43.

10. Kokot F., Bułanowski M., Ficek R. i wsp. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. PZWL, Warszawa 2005.
11. Hammerman M.R., Rogers S., Hansen V.A. i wsp. Insulin stimulates Pi transport in brushborder vesicles from proximal tubular segments. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: E616–E624.
12. Resnick L.M. Hypertension and abnormal glucose homeostasis. Possible role of divalent ion metabolism. *Am. J. Med.* 1989; 87 (6A): 17S–22S.
13. Liu S., Darryl Quarles L. How Fibroblast Growth Factor 23 works. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1637–1647.
14. Triggle D.J. Calcium channel antagonists: clinical uses — past, present and future. *Biochem-Pharmacol.* 2007; 74 (1): 1–9.
15. Prejbisz A., Januszewicz A. Starsze i nowsze leki hipotensyjne w terapii nadciśnienia tętniczego. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2007.
16. Mazur-Sokołowska J. Objawy oczne w chorobach układuw. W: Orłowski W. (red.) *Okulistyka współczesna*. Tom II. PZWL, Warszawa 1986; 417–484.
17. Kokot F. Metody badań laboratoryjnych stosowane w klinice. PZWL, Warszawa 1969.
18. Kokot F., Stupnicki R. Metody radioimmunologiczne i radiokompetycyjne stosowane w klinice. PZWL, Warszawa 1979.
19. Irzyniec T., Kokot F. Responsiveness of PTH secretion to a phosphate (Pi) load in patients with essential hypertension (EH) and hypertensive patients with non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14 (9): A105.
20. Kon V., Fogo A., Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 1993; 44: 545–555.
21. Epstein M., Cooper M.E. Diabetic nephropathy: Focus on ACE inhibition and calcium channel blockade. W: Epstein M. (red.) *Calcium antagonists in clinical Medicine*. Hanley and Belfus, inc., Philadelphia 1998; 243–271.