



Wydzielanie parathormonu stymulowane doustnym obciążeniem fosforanem sodowym u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym

Responsiveness of parathyroid hormone secretion to a phosphate load in hypertensive patients with non insulin dependent diabetes mellitus

Tomasz Irzyniec^{1, 2, 3}

¹Zakład Promocji Zdrowia i Pielęgniarstwa Środowiskowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice

²Oddział Nefrologii ze Stacją Dializ Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Katowice

³Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca-P) oraz sekrecji hormonów ją regulujących są dobrze udokumentowane u chorych na nadciśnienie tętnicze (EH), ale mniej u chorych na cukrzycę insulinoniezależną (NIDDM, *non insulin dependent diabetes mellitus*). Przedmiotem niniejszej pracy jest prześledzenie wydzielania parathormonu (PTH) indukowane doustnym obciążeniem fosforanami (100 mmol) — Pi u pacjentów z EH i chorych z NIDDM i nadciśnieniem.

Materiał i metody: U 29 pacjentów z EH (45,6 ± 1,3 roku) — NTS (chorzy na nadciśnienie tętnicze samoistne), u 32 z NIDDM i nadciśnieniem tętniczym (48,4 ± 0,9 roku) — CNT (chorzy na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze) oraz u 23 zdrowych badanych (gupa kontrolna) (42,7 ± 2,7 roku) oznaczono stężenia witaminy 25-OH-D₃, PTH, wapnia zjonizowanego (Ca²⁺) oraz fosforanów (P). Ponadto oznaczono PTH w 4., 8., 12., 18. i 24. godzinie, a Ca²⁺ i P w 2., 4, 6., 8., 10., 12., 18. i w 24. godzinie po doustnym obciążeniu Pi. Oznaczono również dobowe wydalanie wapnia i fosforanów w dobie poprzedzającej obciążenie Pi oraz w dniu obciążenia.

Wyniki: U pacjentów w grupie NTS stwierdzono niższe stężenie 25-OH-D₃ (22,9 ± 1,7 vs. 30,9 ± 2 ng/ml; p = 0,02), natomiast u chorych w grupie CNT wyższe stężenie PTH (22,7 ± 2,2 vs. 15,6 ± 1,9 pg/ml; p < 0,05) niż w grupie kontrolnej. Zarówno u pacjentów w grupie NTS, jak i CNT stwierdzono większą sekrecję PTH (wyrażoną jako pole pod krzywą AUC) w odpowiedzi na doustne obciążenie Pi w porównaniu z grupą kontrolną (757 ± 51,7 i 790 ± 53,8 vs. 600 ± 39 [pg/ml]*24 h). Ponadto w grupach NTS i CNT stwierdzono większą calciurię niż w grupie kontrolnej (2,48 ± 0,2 i 2,42 ± 0,2 vs. 1,77 ± 0,2 mmol/d.) oraz opóźnioną normalizację stężenia P w surowicy w dniu obciążenia Pi.

Wnioski:

1. Chorzy na nadciśnienie tętnicze (NTS) i cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym (CNT) różnią się od osób zdrowych zmienionym kliresem ogólnoustrojowym wapnia i fosforanów oraz zwiększoną sekrecją PTH, indukowaną obciążeniem fosforanami.
2. Przyczyną stwierdzonych aberracji gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem wydaje się nadciśnienie tętnicze, a nie cukrzyca. (**Endokrynol Pol 2009; 60 (3): 180-188**)

Słowa kluczowe: parathormon, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2

Abstract

Introduction: 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 responsiveness of parathormone (PTH) secretion to an oral phosphate (Pi) load (100 mmol) in patients with EH — NTS and hypertensive patients with NIDDM — CNT.

Material and methods: In 29 patients in NTS group (45.6 ± 1.3 y), 32 in CNT group (48.4 ± 0.9 y) and in 23 healthy subjects-GK (42.7 ± 2.7 y) — 25-OH-D₃, intact PTH, ionized (Ca²⁺) and phosphate (P) were estimated in blood serum before and PTH in 4, 8, 12, 18 and 24 hours, Ca²⁺ and P in 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 and 24 hours after an oral administration of Pi. Urinary excretion of calcium and phosphate were also estimated on day before and at the day of an oral Pi load.

Results: In NTS group lower basal 25-OH-D₃ serum levels (22.9 ± 1.7 vs. 30.9 ± 2 ng/ml; p = 0.02), while in CNT group higher PTH (22.7 ± 2.2 vs. 15.6 ± 1.9 pg/ml; p < 0.05) levels were found. Both NTS and CNT patients showed an exaggerated response of PTH secretion to the Pi load (as expressed as the AUC) as compared with GK [757 ± 51.7 vs. 790 ± 53.8 vs. 600 ± 39 (pg/ml)*24 h]. In addition patients in groups NTS and CNT showed a higher calciuria than GK (2.48 ± 0.2 and 2.42 ± 0.2 vs. 1.77 ± 0.2 mmol/d.) and a delayed normalization of plasma P at the day of the Pi load.



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: 032 251 10 05, e-mail: promzdrow@sum.edu.pl

Conclusions:

1. Both NTS and CNT groups are characterized by an abnormal calcium and phosphate metabolism and exaggerated response of PTH secretion to an oral phosphate load as compared with GK controls.
2. Probably hypertension and not NIDDM seems to be the leading cause of calcium-phosphate abnormalities in hypertensive diabetic patients. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (3): 180–188)

Key words: parathyroid hormone, arterial hypertension, non insulin dependent diabetes mellitus

Wstęp

Patogeneza nadciśnienia tętniczego samoistnego jest wieloczynnikowa i niezwykle złożona [1]. Istnieje wiele cech wspólnych pomiędzy etiopatogenezą i obrazem klinicznym nadciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne a u osób z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu cukrzycy typu 2. Są jednak też różnice. 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) [2]. Wśród wielu czynników patogenetycznych nadciśnienia tętniczego 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 [3, 4]. Poza klasyczną triadą regulatorów gospodarki wapniowo-fosforanowej (tj. parathormonu, kalcytoniny, witaminy D) obecnie poznano więcej czynników biorących udział w patogenezie zaburzeń gospodarki Ca-P. Badane są fosfatony, w tym czynnik wzrostowy fibroblastów 23 (FGF23, *fibroblast growth factor*), FRP4 (*frizzled related protein 4*), MEPE (*matrix extracellular phosphoglycoprotein*), fosfoglikoproteina macierzy zewnątrzkomórkowej), białko Klotho i inne. Fosfatony, w szczególności FGF23, czuwają nad homeostazą fosforanów. Parathormon natomiast uważa się za główny czynnik regulujący gospodarkę wapniową [5].

U chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej badano dość intensywnie w ciągu ostatniego ćwierćwiecza [6–8], natomiast nie poświęcono im takiej uwagi w przypadku chorych na cukrzycę niezależną od insuliny, przebiegającą z nadciśnieniem tętniczym. Wiadomo, że insulina uczestniczy w dokomórkowym transporcie jonów wapniowych, potasowych i fosforanowych [9, 10] oraz wpływa na wydalanie wapnia, fosforanów i sodu przez nerki [11]. Skoro napływ fosforanów do komórek zależy od insuliny i dokomórkowego transportu glukozy, to występowanie zaburzeń w tym zakresie u osób z insulinoopornością jest bardzo prawdopodobne.

Przesłanki te były punktem wyjścia do badań będących treścią niniejszej pracy. Miała ona odpowiedzieć na pytanie: Czy i w jakim stopniu pacjenci z nadciśnieniem tętniczym chorzy na cukrzycę niezależną od insuliny różnią się od chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej?

Realizując wymienione założenia, określono parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej przed i po doustnym obciążeniu fosforanami. Poprzez podanie doustne fosforanu można uzyskać wzrost jego stężenia w surowicy, obniżenie stężenia wapnia zarówno zjonizowanego, jak i całkowitego, a w następstwie tego wzrost stężenia parathormonu [12].

Materiał i metody

Przedmiotem badań były 84 osoby, które podzielono na 3 grupy (tab. I). Grupę pierwszą tworzyło 29 chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) (15 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku $45,6 \pm 1,3$ roku. Drugą stanowiło 32 chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CNT) (17 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku $48,4 \pm 0,9$ roku. Grupa trzecia składała się z 23 zdrowych osób (grupa kontrolna) (10 kobiet i 13 mężczyzn) w wieku $42,7 \pm 2,7$ roku (wartości średnie \pm SEM).

Po zapoznaniu się z protokołem badań wszyscy chorzy i osoby zdrowe wyrazili zgodę na ich przeprowadzenie. Wykonano je zgodnie z ustaleniami zawartymi w deklaracji helsińskiej i po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Jako kryterium nadciśnienia tętniczego przyjęto ciśnienie równe lub wyższe od 160/90 mm Hg, stwierdzone przynajmniej 3-krotnie przed rozpoczęciem badań. U wszystkich chorych rozpoznanie nadciśnienia tętniczego ustalono po wcześniejszym wykluczeniu nadciśnienia objawowego. Cukrzycę typu 2 określono na podstawie kryteriów klinicznych i biochemicznych [2]. Grupę kontrolną stanowiły osoby, u których na podstawie obserwacji klinicznej wykluczono obecność jakiegokolwiek choroby organicznej. U wszystkich chorych na nadciśnienie odnotowano cechy organifikacji nadciśnienia tętniczego pod postacią angiopatii czy też kardiomiopatii nadciśnieniowej. Przez dwie doby przed podjęciem badań, szczegółowo scharakteryzowanych w dalszej części pracy, zarówno u chorych, jak i osób zdrowych zastosowano dietę ubogowapniową, zawie-

Tabela I. Średnie ciśnienie tętnicze, masa i wskaźnik masy ciała, stężenie kreatyniny w surowicy krwi u osób z grupy kontrolnej, u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CNT). Wartości średnie \pm SEM

Table I. Mean arterial pressure, body mass and body mass index, and blood creatinine concentration in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS) and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM

	GK (n = 23)	NTS (n = 29)	CNT (n = 32)	
MAP [mm Hg]	92,7 \pm 3,4	108,2 \pm 2,9#	112,7 \pm 3,5!	#p < 0,001 vs. GK !p = 0,002 vs. GK
Masa ciała [kg]	73,3 \pm 2,4#	77,7 \pm 1,3#	90,2 \pm 2,6	#p < 0,001 vs. CNT
BMI [kg/m ²]	26,4 \pm 0,6	26,7 \pm 0,5#	32,7 \pm 1,0#	#p < 0,001 vs. CNT
Stężenie kreatyniny [μ mol/l]	59,2 \pm 2,4	65,5 \pm 3,1	69,2 \pm 3,3!	!p < 0,05

MAP (mean arterial pressure) — średnie ciśnienie tętnicze; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; GK — grupa kontrolna; NTS — nadciśnienie tętnicze samoistne; CNT — chorzy na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze

rającą 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 na nadciśnienie tętnicze odstawiono przynajmniej 3 dni przed badaniami. Pomiaru ciśnienia dokonano w dniu poprzedzającym badanie. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP, mean arterial pressure) obliczono według wzoru:

$$\text{MAP} = \text{ciśnienie rozkurczone} + (\text{ciśnienie skurczone} - \text{ciśnienie rozkurczone})/3.$$

W dobie poprzedzającej badania u wszystkich chorych przeprowadzono zbiórkę moczu w celu oznaczenia w nim zawartości wapnia oraz fosforanów nieorganicznych. W dniu badania w godzinach rannych badanym pobierano próbki krwi do oznaczenia w osoczu stężenia 25-OH-D₃, parathormonu, wapnia zjonizowanego oraz fosforanów nieorganicznych, po czym spożywali oni śniadanie wchodzące w skład opisanej diety ubogowapniowej. Podczas 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 momentu 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 dobowym moczu oznaczano zawartość wapnia i fosforanów.

Stężenia kreatyniny i fosforanów w surowicy krwi oraz wydalanie fosforanów i wapnia w moczu oznaczano metodami rutynowymi [13]. Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy krwi oznaczano za pomocą elektrody jonoselektywnej (Ca²⁺, Na⁺, K⁺ Analizer,

model 9140, AVL Instruments, Stany Zjednoczone). Stężenie parathormonu (natywnej cząsteczki, PTH tzw. intact PTH) oznaczano metodą immunoradiometryczną przy użyciu zestawów firmy CIS BioInternational, Francja. Stężenie witaminy 25-OH-D₃ określano metodą radiokompetycyjną [14].

Analiza statystyczna

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

Wyniki

Wiek, masa i wskaźnik masy ciała, średnie ciśnienie tętnicze, kreatininemia

Jak przedstawiono w tabeli I średnie ciśnienie tętnicze u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze było znamienne statystycznie wyższe niż w pozostałych badanych grupach. Chorzy na cukrzycę typu drugiego i nadciśnienie różnili się znamienne statystycznie większą masą ciała i wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) w porównaniu z badanymi z pozostałych grup. Ponadto charakteryzowali się nieco wyższą kreatininemią w porównaniu z grupą kontrolną.

Stężenie wapnia zjonizowanego

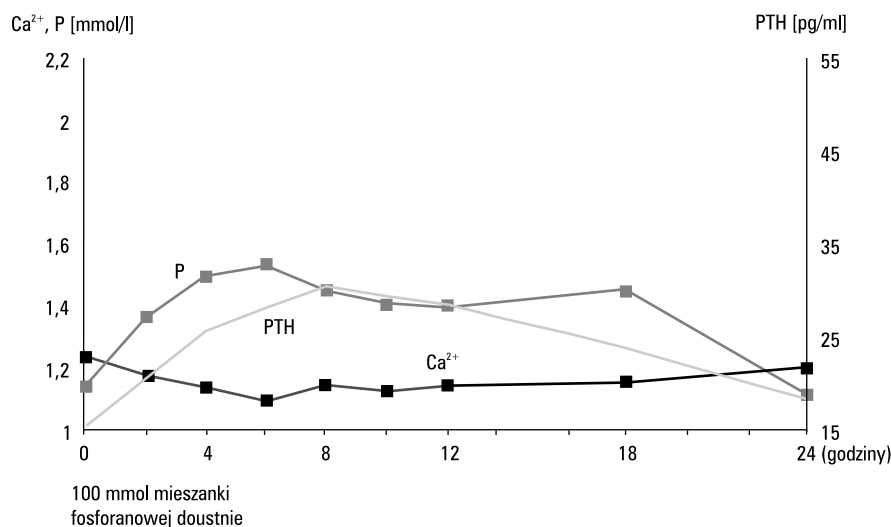
Wyniki stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy przed badaniem przedstawiono w tabeli II, natomiast zmiany stężeń indukowane obciążeniem fosforanami zobrazowano na rycinie 1 (która zbiorczo prezentuje

Tabela II. Stężenie w surowicy krwi wapnia zjonizowanego (Ca^{2+}), fosforanów (P), parathormonu, 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, u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Wartości średnie \pm SEM

Table II. Ionized calcium (Ca^{2+}), phosphate (P), parathormone (PTH), vitamin D [$25(OH)D_3$] blood serum concentrations and daily urinary calcium (U-Ca) and phosphate (U-P) excretion rates (on the day preceding oral phosphate load) in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS), and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM

	GK	NTS	CNT	
Ca^{2+} [mmol/l]	1,24 \pm 0,01	1,26 \pm 0,01	1,23 \pm 0,01*	*p < 0,05 vs. GK
P [mmol/l]	1,14 \pm 0,04	1,11 \pm 0,03	1,07 \pm 0,03	
PTH [pg/ml]	15,6 \pm 1,9	18,9 \pm 1,7	22,7 \pm 2,1*	*p < 0,05 vs. GK
$25(OH)D_3$ [ng/ml]	30,9 \pm 2	22,9 \pm 1,7 ^{# +}	28,7 \pm 2,7	#p = 0,02 vs. GK +p = 0,04 vs. CNT
U-Ca [mmol/DZM]	2,5 \pm 0,3	2,9 \pm 0,2	2,7 \pm 0,2	
U-P [mmol/DZM]	18,3 \pm 1,7	21,5 \pm 1,2	21,4 \pm 1,5	

GK — grupa kontrolna; NTS — nadciśnienie tętnicze samoistne; CNT — chorzy na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze; PTH (parathormone) — parathormon



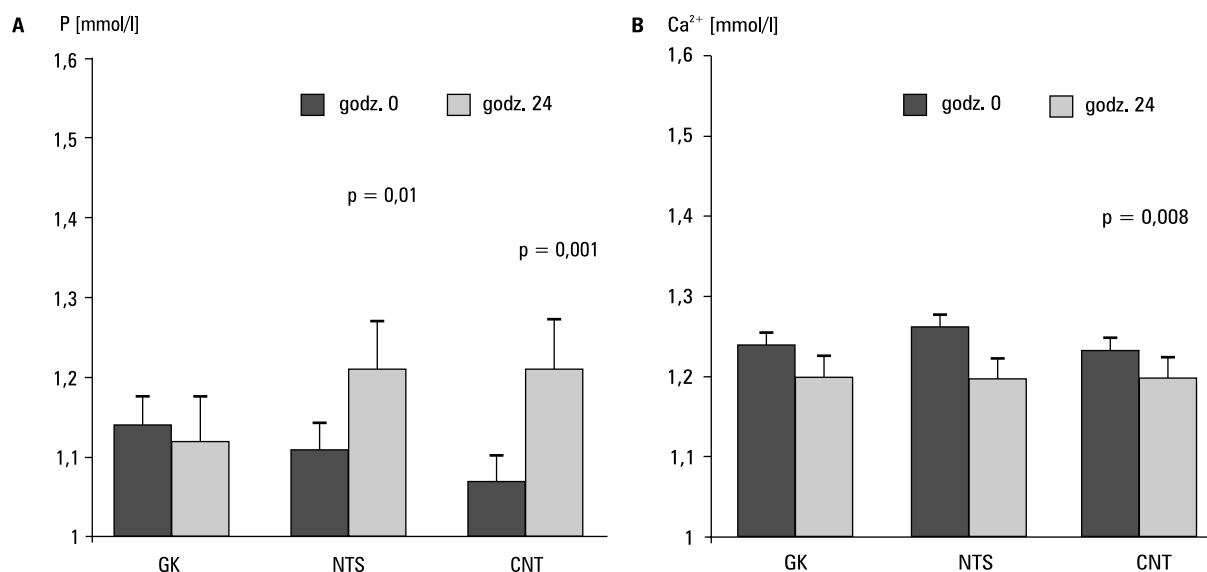
Rycina 1. Zmiany stężeń w surowicy wapnia zjonizowanego (Ca^{2+}), fosforanów (P) i parathormonu (PTH) u osób zdrowych po podaniu doustnym 100 milimoli mieszanki fosforanowej

Figure 1. Changes in ionized calcium (Ca^{2+}), phosphate (P) and parathormone (PTH) blood serum concentrations after oral phosphate load (100 mmol) in healthy subjects

zmiany stężeń wapnia zjonizowanego, fosforanów i PTH u osób zdrowych) oraz na rycinie 2a. Po doustnym obciążeniu fosforanami we wszystkich grupach obserwowano przejściowe obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego, a następnie stopniowy wzrost we wszystkich badanych grupach. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym stężenie wapnia zjonizowanego w 24. godzinie trwania testu było znacząco niższe od wartości wyjściowej (ryc. 2a). Pole pod krzywą stężenia wapnia zjonizowanego w trakcie obciążenia fosforanami (AUC) nie różniło się znacząco w badanych grupach (tab. III).

Stężenie fosforanów w surowicy krwi

Wyniki stężenia fosforanów w surowicy przed i po obciążeniu mieszanką fosforanową przedstawiono w tabeli II oraz na rycinach: 1 (u osób zdrowych) i 2b. Z tabeli II i ryciny 2b wynika, że poszczególne grupy badane nie różniły się znacząco stężeniem fosforanów w surowicy krwi. Po doustnym obciążeniu fosforanami wystąpił przejściowy wzrost ich stężenia w surowicy krwi we wszystkich grupach — kierunkowo podobny jak w grupie kontrolnej. W odróżnieniu jednak od grupy kontrolnej, w pozostałych grupach w 24. godzinie trwania testu stężenie fosforanów



Rycina 2. Stężenie w surowicy krwi fosforanów (P) i wapnia zjonizowanego (Ca^{2+}) przed (godz. 0) i w 24. godzinie (godz. 24) po doustnym podaniu 100 milimoli mieszanki fosforanowej w grupie kontrolnej (GK), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CNT). Wartości średnie \pm SEM. Różnice są istotne statystycznie w porównaniu z wartościami z godziny 0

Figure 2. Blood serum concentrations of phosphates (P) and ionized calcium (Ca^{2+}) before (godz. 0) and in 24 hours after (godz. 24) oral phosphate load (100 mmol) in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS) and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM. There were statistically significant differences between basal values and those obtained 24 hours later

Tabela III. Pole pod krzywą stężenia w surowicy krwi parathormonu, fosforanów nieorganicznych i wapnia zjonizowanego u osób z grupy kontrolnej, u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Wartości średnie \pm SEM

Table III. Area under the curve for parathormone (PTH), phosphate and ionized calcium blood serum concentrations in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS) and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM

	GK (n = 23)	NTS (n = 29)	CNT (n = 32)	
AUC PTH (pg/ml)*24 h	599,6 \pm 38,87	756,86 \pm 51,70*	789,97 \pm 53,81*	*p < 0,05 vs. GK
AUC Fosforany (mmol/l)*24 h	51,42 \pm 1,07	51,76 \pm 1,06	50,25 \pm 1,16	
AUC Wapń zjonizowany (mmol/l)*24 h	42,61 \pm 0,37	41,91 \pm 0,36	41,69 \pm 0,36	

GK — grupa kontrolna; NTS — nadciśnienie tętnicze samoistne; CNT — chorzy na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze; AUC (area under the curve) — pole pod krzywą; PTH (parathormone) — parathormon

utrzymywały się na znamienne wyższym poziomie w porównaniu z wartościami wyjściowymi (ryc. 2b). Pola pod krzywą fosfatemii po doustnym obciążeniu fosforanami były podobnej wielkości we wszystkich grupach (tab. III).

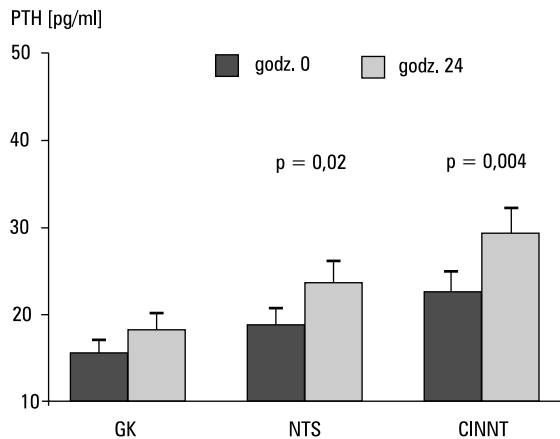
Stężenie parathormonu w surowicy krwi

Wyniki stężenia parathormonu w surowicy przed i po obciążeniu fosforanami przedstawiono w tabeli II, na rycinie 1 (w grupie kontrolnej) oraz na rycinie 3. Tabela II wskazuje, że jedynie u chorych w grupie CNT stwierdzono wyższe stężenie PTH niż u zdrowych osób. Po doustnym obciążeniu fosforanami obserwowano

wzrost stężenia PTH w surowicy we wszystkich badanych grupach (kierunkowo podobny do obserwowanego w grupie zdrowych). Poza grupą kontrolną stężenie PTH w 24. godzinie trwania testu okazało się znamienne statystycznie wyższe niż wartości wyjściowe (ryc. 3). Pole pod krzywą PTH (AUC) było większe u chorych w grupach NTS i CNT w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 4, tab. III).

Stężenie witaminy 25-OH-D₃

Jak przedstawiono w tabeli II tylko u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne stwierdzono znamienne niższe stężenie 25-OH-D₃ w surowicy krwi (p = 0,02) niż



Rycina 3. Stężenie parathormonu w surowicy krwi przed (godz. 0) i w 24. godzinie (godz. 24) po doustnym podaniu 100 milimoli mieszanki fosforanowej w grupie kontrolnej (GK), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CNT). Wartości średnie \pm SEM. Różnice są istotne statystycznie w porównaniu z wartościami z godziny 0

Figure 3. Serum concentrations of parathormone (PTH) before (godz. 0) and 24 hours after (godz. 24) oral phosphate load (100 mmol) in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS) and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM. There were statistically significant difference between basal values and those obtained 24 hours later

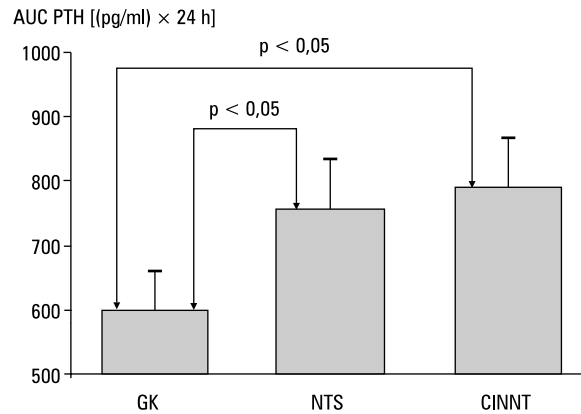
w grupie kontrolnej. Stężenie to było również znamienne statystycznie niższe niż w grupie CNT ($p = 0,04$).

Fosfaturia

Z tabeli II wynika, że badani z poszczególnych grup chorych nie różnili się od osób zdrowych dobowym wydalaniem fosforanów z moczem w dobie poprzedzającej obciążenie fosforanami. W dniu doustnego obciążenia fosforanami stwierdzono znamienne większe wydalanie fosforanów z moczem, odpowiednio: grupa kontrolna — $56,5 \pm 3,5$; NTS — $55,8 \pm 2,5$; CNT — $54 \pm 2,3$ mmol/DZM. Przyrosty fosfaturii były podobnej wielkości we wszystkich grupach.

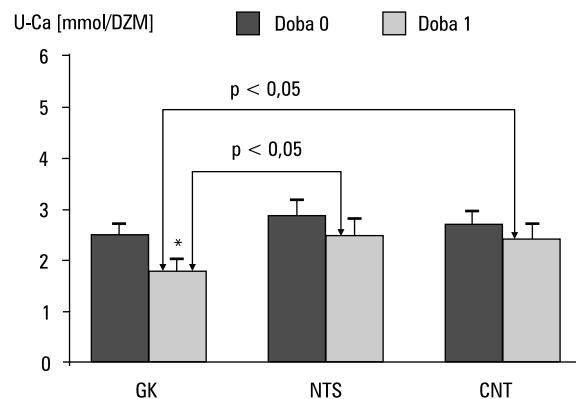
Kalciuria

Jak przedstawiono w tabeli II oraz na rycinie 5 badani z poszczególnych grup chorych nie różnili się od osób z grupy kontrolnej dobowym wydalaniem wapnia z moczem w dobie poprzedzającej obciążenie fosforanami (doba 0). W dniu doustnego obciążenia fosforanami (1 doba) odnotowano mniejsze wydalanie wapnia w porównaniu z doba 0, w tym znamienne statystycznie jedynie w grupie kontrolnej ($p = 0,03$). Zarówno w grupach NTS, jak i CNT w 1. dobie stwierdzono istotnie większe wydalanie wapnia w dobowej zbiorce moczu niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$) (ryc. 5).



Rycina 4. Pole pod krzywą stężenia w surowicy parathormonu (AUC PTH) w grupie kontrolnej (GK), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CNT). Wartości średnie \pm SEM

Figure 4. Area under the curve for parathormone serum concentrations (AUC PTH) in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS) and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM



Rycina 5. Dobowe wydalanie wapnia z moczem (U-Ca) w grupie kontrolnej (GK), u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (CNT) w dobie poprzedzającej (doba 0) oraz w dobie doustnego obciążenia fosforanami (doba 1). Wartości średnie \pm SEM; * $p = 0,03$ w porównaniu z wartością przed obciążeniem fosforanami (doba 0)

Figure 5. Daily urinary calcium excretion (U-Ca) obtained on the day preceding oral phosphate load (day 0) and on the next day, when the challenge test was performed (day 1), in control group (GK), in patients with essential hypertension (NTS) and in hypertensive type 2 diabetics (CNT). Mean values \pm SEM; * $p = 0,03$ compared with basal value (day 0)

Badania korelacyjne

W badanych grupach stwierdzono znamienne korelacje pomiędzy następującymi parametrami:

1. W grupie kontrolnej:
 - a) pomiędzy polem pod krzywą stężenia parathormonu w surowicy (AUC PTH) i wydalaniem fosfo-

- ranów z moczem w dniu obciążenia fosforanami — korelacja dodatnia ($r = 0,37$; $p = 0,047$).
2. W grupie chorych na nadciśnienie (NTS):
 - a) pomiędzy polem pod krzywą stężenia parathormonu (AUC PTH) i wydalaniem fosforanów z moczem w dniu obciążenia fosforanami — korelacja dodatnia ($r = 0,38$; $p = 0,043$);
 - b) pomiędzy polem pod krzywą stężenia wapnia zjonizowanego (AUC Ca^{2+}) i polem pod krzywą stężenia parathormonu w surowicy (AUC PTH) — korelacja ujemna ($r = -0,48$; $p = 0,008$).
 3. W grupie chorych na cukrzycę i nadciśnienie:
 - a) pomiędzy stężeniem witaminy 25-OH- D_3 w surowicy i wydalaniem fosforanów z moczem przed obciążeniem fosforanami (tj. w warunkach podstawowych) — korelacja dodatnia ($r = 0,49$; $p = 0,04$);
 - b) pomiędzy polem pod krzywą stężenia wapnia zjonizowanego (AUC Ca^{2+}) i polem pod krzywą stężenia parathormonu w surowicy (AUC PTH) — korelacja ujemna ($r = -0,36$; $p = 0,05$).

Poza wymienionymi nie udało się znaleźć innych znamiennych korelacji pomiędzy oznaczonymi parametrami zarówno przed, jak i w dniu obciążenia fosforanami we wszystkich analizowanych grupach.

Podsumowanie wyników

Jak wykazano w pracy, chorzy na nadciśnienie tętnicze samoistnie różnili się od osób z prawidłowymi wartościami nadciśnienia tętniczego jedynie mniejszym stężeniem witaminy 25-OH- D_3 . Chorzy w grupie CNT różnili się od osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego większym stężeniem parathormonu. Chorzy w grupie NTS różnili się ponadto od grupy CNT niewystępowaniem dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem 25-OH- D_3 a fosfaturią w dniu przed obciążeniem fosforanami. W odpowiedzi na doustne obciążenie fosforanami chorzy w grupach NTS i CNT różnili się od osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego większą sekrecją parathormonu oraz kalciurią, a także wolniejszą normalizacją stężenia fosforanów i wapnia zjonizowanego w surowicy krwi. Chorzy w grupie CNT różnili się od chorych w grupie NTS niewystępowaniem korelacji pomiędzy PTH i wydalaniem fosforanów z moczem.

Dyskusja

Jak podano we wstępie niniejszej pracy, patogeneza nadciśnienia tętniczego samoistnego, podobnie jak nadciśnienia w przebiegu cukrzycy niezależnej od insuliny, jest wieloczynnikowa i niezwykle złożona [1, 2]. Fizjologicznie z wiekiem obserwuje się znaczne zmiany w gospodarce mineralnej, w tym także wapniowo-fosforanowej. Stwierdza się zwłaszcza zwiększenie stężenia PTH [8, 15] i zmniejszenie niektórych

efektów jego działania, w tym na reabsorpcję fosforanów w kanalikach nerkowych [16]. Niektóre jednak fizjologiczne efekty działania parathormonu (np. hamowanie wydzielania insuliny) mogą być z wiekiem zwiększone, co stanowiło podstawę do wysunięcia przez Massry i wsp. [17] hipotezy, że patogeneza zaburzeń gospodarki węglowodanowej i wapniowo-fosforanowej, związanych ze starzeniem się organizmu, jest wspólna.

Ciśnienie tętnicze zależy przede wszystkim od objętości minutowej serca oraz całkowitego oporu obwodowego naczyń krwionośnych [1]. Wapń wpływa bezpośrednio na czynność serca, działając dodatnio inotropowo, oraz na naczynia krwionośne, wykazując działanie wazokonstrykcyjne [10, 17]. Stężenie jonów wapnia, które zależy od całego szeregu wymienionych we wstępie czynników regulujących, zwłaszcza parathormonu, stanowi zatem ważną determinantę ciśnienia tętniczego [5]. Obecnie przeważa opinia, że u chorych na nadciśnienie tętnicze występuje niedobór wapnia [6]. W dużej części opublikowanych prac odnotowano także podwyższenie stężenia PTH w surowicy u tych chorych [3, 8, 12], chociaż są prace, gdzie takich wyników nie stwierdzono [18]. Sugeruje to, że populacja chorych na nadciśnienie tętnicze wydaje się także i pod tym względem heterogenna.

Występowanie insulinooporności i ewentualnie hiperinsulinemii w nadciśnieniu tętniczym odpowiednio udokumentowano. Jednak częstości tego zjawiska u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym jednoznacznie nie określono [1, 19].

W analizowanej grupie CNT rozpoznano cukrzycę typu 2. Chorzy ci niejako z definicji charakteryzują się większą insulinoopornością i hiperinsulinizmem w porównaniu z grupą chorych NTS. Mimo że nie oznaczono stężenia insuliny u badanych, należy sądzić, że zaburzenie w zakresie sekrecji tego hormonu u chorych w grupie CNT było znaczniejsze niż w NTS. Insulina zatem powinna mieć większy wpływ na stwierdzone aberracje gospodarki Ca-P u chorych z grupy CNT niż NTS [20]. Uwzględniając fakt, że u chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym (CNT) profil sekrecji PTH jest podobny jak u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne (NTS), prawdopodobnie za odnotowane odchylenia w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej odpowiada nadciśnienie tętnicze. Udział cukrzycy w ich kształtowaniu u chorych grupy CNT jest niewielki lub ma drugorzędne znaczenie.

Jak udokumentowano w pracy, chorzy z grupy NTS i CNT wykazywali wyższe podstawowe stężenia PTH, chociaż znamienne jedynie w grupie CNT niż osoby z grupy kontrolnej. Ponadto u osób z tych dwóch grup ujawniono znamienne wyższe przyrosty stężenia PTH oraz dłużej utrzymujące się podwyższone stężenia fos-

foranów i niższe wapnia zjonizowanego po obciążeniu fosforanami, niż u osób z grupy kontrolnej. W końcu w obu grupach nadciśnieniowych stwierdzono słabszy efekt hipokalcjoretyczny po obciążeniu fosforanami niż u osób zdrowych. Pod względem zachowania się tych aberracji grupa NTS nie różniła się znamienne od grupy CNT. Jedyną różnicą odnotowaną pomiędzy grupami NTS i CNT było wykazanie istotnej różnicy w zakresie stężenia 25-OH-D₃. Było ono znamienne niższe u chorych z grupy NTS niż CNT i u osób zdrowych.

W tym miejscu należy postawić pytanie: Dlaczego to właśnie chorzy w grupie NTS mają niższe stężenia tego hormonu? To otyli chorzy na cukrzycę powinni mieć niższe [1]. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na rozbieżne wyniki dotyczące stężenia tego hormonu u chorych na nadciśnienie [4]. Oznaczenie na przykład 1,25 (OH)₂D₃ lub innych metabolitów dałoby większy wgląd w ewentualne odchylenia sekrecji tej grupy hormonów.

Nasuwa się kolejne pytanie, jaka jest przyczyna aberracji gospodarki Ca-P u chorych w grupach NTS i CNT? Przy zmianie wielkości podaży fosforanów istnieje możliwość śledzenia sprawności mechanizmów hormonalnych czuwających nad homeostazą wapniowo-fosforanową. Fosforany, kompleksując wapń, obniżają jego stężenie w surowicy krwi. Z kolei wzrost stężenia fosforanów w surowicy i hipokalcemia pobudzają sekrecję parathormonu. Prowadzi to do aktywacji osteoklastów w kościach, spadku resorpcji zwrotnej fosforanów w cewkach nerkowych (tym samym wzrostu wydalania fosforanów z moczem), wzrostu syntezy 1,25 (OH)₂D₃ w nerkach oraz wzrostu resorpcji wapnia w cewkach nerkowych, której konsekwencją jest spadek calciurii. Nowsze badania sugerują, że zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy po podaniu fosforanów stanowi efekt nie tylko kompleksowania wapnia, ale także zmniejszenia jego uwalniania z kości [10, 21]. W następstwie wymienionych zmian normalizacji ulega zarówno fosfatemia, jak i kalcemia.

W wykonanych badaniach u osób z grupy kontrolnej stwierdzono oczekiwane zmiany biochemiczne w zakresie gospodarki Ca-P po obciążeniu doustnym fosforanami. W odróżnieniu od osób zdrowych, u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne i chorych z grupy CNT obserwowano długie utrzymywanie się podwyższonego stężenia fosforanów i obniżonego stężenia wapnia zjonizowanego, zwiększonej sekrecji PTH oraz słabszy efekt hipokalcjoretyczny. Zarówno w grupie NTS, jak i CNT stwierdzono znamienne korelację ujemną pomiędzy AUC Ca²⁺ i AUC PTH. Sugeruje to występowanie fizjologicznej reakcji sekrecji PTH na zmiany kalcemii u tych chorych, choć w grupach NTS i CNT występowały większe przyrosty stężenia PTH niż u osób zdrowych.

Jak wytłumaczyć różnicę między zachowaniem się parametrów gospodarki Ca i P pomiędzy osobami z grupy kontrolnej a chorymi w grupach NTS lub CNT? Ujawnione u wymienionych chorych zmiany w gospodarce Ca-P mogą być spowodowane:

- aberracją w zakresie wchłaniania Ca i P z przewodu pokarmowego;
- zmienionym wydalaniem Ca i P z moczem;
- zmienioną szybkością przemieszczania Ca i P do komórek i kości.

Najprawdopodobniej u przebadanych chorych z nadciśnieniem mamy do czynienia ze współdziałaniem wymienionych trzech mechanizmów, których konsekwencją są obserwowane aberracje gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Hipoteza, tłumacząca stwierdzone u chorych w grupach NTS i CNT aberracje w zakresie gospodarki Ca-P mogłaby się przedstawiać następująco: u chorych z wymienionych dwóch grup oporność tkanek na insulinę sprawia, że pozanerkowa gospodarka fosforanowa (odkładanie fosforanów w tkankach i kościach) ulega upośledzeniu. Sprawia to, że hiperfosfatemia indukowana obciążeniem fosforanami utrzymuje się dłużej czas i w znaczniejszym stopniu, niż u osób zdrowych, oraz obniża kalcemię. Ponieważ hiperfosfatemia i hipokalcemia są czynnikami pobudzającymi sekrecję PTH [10, 22], większy przyrost stężenia PTH w obydwu grupach z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego po obciążeniu fosforanami wydaje się łatwo wytłumaczalny.

Jak podano w „wynikach” niniejszej pracy, pomimo znaczniejszego przyrostu sekrecji PTH, wyrażonego jako AUC PTH, po obciążeniu fosforanami u chorych w grupach NTS i CNT stwierdzono mniejszy efekt hipokalcjoretyczny niż u osób zdrowych. Fakt ten może sugerować występowanie oporności cewek na hipokalcjoretyczne działanie PTH (PTH zwiększa resorpcję zwrotną wapnia w cewkach nerkowych, przez co zmniejsza calciurię) lub też hamowanie takiego efektu PTH na cewki nerkowe przez inne czynniki. Wśród tych ostatnich ważnym kandydatem jest insulina działająca kalciuretycznie [4], a występująca często zarówno u chorych w grupach NTS, jak i CNT (o czym wspomniano już powyżej). W związku z tym jest prawdopodobne, że czynnikiem zapłonowym zaburzeń gospodarki Ca-P u osób w grupach NTS i CNT jest nerkowa utrata Ca i pozanerkowe upośledzenie transportu P z przestrzeni pozakomórkowej do śródkomórkowej.

Wnioski

1. Chorzy w grupach NTS i CNT różnią się od osób zdrowych z grupy kontrolnej zmienionym klirensem ogólnoustrojowym wapnia i fosforanów oraz

zwiększoną reakcją sekrecji PTH, indukowaną obciążeniem fosforanami.

2. Prawdopodobnie za występowanie aberracji gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem odpowiedzialne jest nadciśnienie tętnicze, a nie cukrzyca.

Piśmiennictwo

1. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze — zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
2. Sieradzki J. Cukrzyca. Gdańsk, Via Medica 2007.
3. Mc Caron DA. Calcium metabolism and hypertension. *Kidney Int* 1989; 35: 717–736.
4. 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.
5. Liu S, Darryl Quarles L. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637–1647.
6. Allender PS, Cutler JA, Follman D i wsp. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124: 825–831.
7. 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: 214–220.
8. Simonetti G, Mohaupt M. Calcium and blood pressure. *Ther Umsch* 2007; 64: 249–252.
9. Perlzweig WA, Latham E, Keefer CS. 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 MR, Rogers S, Hansen VA i wsp. Insulin stimulates Pi transport in brushborder vesicles from proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1984; 247: E616–E624.
12. Irzyniec T, Kokot F. Wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na sekrecję parathormonu stymulowaną doustnym obciążeniem fosforanami u chorych na nadciśnienie tętnicze i chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 169–181.
13. Kokot F. Metody badań laboratoryjnych stosowane w klinice. PZWL, Warszawa 1969.
14. Kokot F, Stupnicki R. Metody radioimmunologiczne i radiokompetycyjne stosowane w klinice. PZWL, Warszawa 1979.
15. Felicetta JV. Age-related changes in calcium metabolism. Why they occur and what can be done? *Postgrad Med* 1989; 85: 85–94.
16. Kaye M. Hypocalcemia after an acute phosphate load is secondary to reduced calcium efflux from bone: studies in patients with minimal renal function and varying parathyroid activity. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 273–280.
17. Massry S.G, Weidmann P, Llach F. Blood calcium levels and hypertension. *Contrib Nephrol* 1977; 8: 117–125.
18. Lind L, Berne C, Pollare T i wsp. Metabolic effects of antihypertensive treatment with nifedipine or furosemide: A double-blind, cross-over study. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 137–141.
19. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1457–1462.
20. Nowicki M, Fliser D, Fode P i wsp. Changes in plasma phosphate levels influence insulin sensitivity under euglycemic conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 156–159.
21. Kaye M. Hypocalcemia after an acute phosphate load is secondary to reduced calcium efflux from bone: studies in patients with minimal renal function and varying parathyroid activity. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 273–280.
22. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V i wsp. Rodriguez M. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1845–1852.