Streszczenie w j. polskim

W ostatnich dekadach nadciśnienie tętnicze wśród dzieci i młodzieży jest coraz częściej stwierdzanym problemem zdrowotnym. Skłania to do poszukiwania nieznanych dotąd czynników etiologicznych, które pozwolą lepiej zrozumieć jego patogenezę, a co za tym idzie podejmować nowe interwencje profilaktyczno-terapeutyczne. Jednym z takich nowo odkrytych czynników jest receptor dla końcowych produktów glikacji (RAGE), który pełni ważną rolę w patogenezie cukrzycy i jej powikłań, miażdżycy, nadciśnienia i hipercholesterolemii. Jego rozpuszczalna izoforma – sRAGE łącząc się z AGEs uniemożliwia aktywację receptora i prowadzi do zmniejszenia stresu oksydacyjnego. Ponadto w ostatnim czasie znacząco wzrosła częstość występowania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży, co ma niewątpliwie związek z nieprawidłową dietą. Dowiedziono, że spożywanie produktów zawierających syrop glukozowo-fruktozowy prowadzi do wzrostu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Jak dotąd nie oceniano wpływu hiperurykemii na stężenie sRAGE. Kolejnym czynnikiem mogącym mieć udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego w populacji dzieci i młodzieży jest renalaza, która jako enzym metabolizuje katecholaminy w układzie krążenia. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań jednoznacznie wskazują na udział renalazy w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Brak natomiast badań oceniających zależność pomiędzy stężeniem renalazy a kwasem moczowym.

Celem prac stanowiących rozprawę doktorską była ocena wpływu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego oraz hiperurykemii na stężenie rozpuszczalnej izoformy receptora dla końcowych produktów glikacji (sRAGE) oraz renalazy w surowicy krwi dzieci i młodzieży.

Badanie przeprowadzono w dwóch grupach:

1 grupa - dzieci i młodzież z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i/lub hiperurykemią w wieku 9.5-18 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

2 grupa – rówieśnicy z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi, z nieobciążonym chorobami przewlekłymi wywiadem osobniczym.

Przeprowadzenie badań zostało poprzedzone uzyskaniem zgody rodzica/opiekuna prawnego i pacjentów powyżej 16 r. ż. oraz Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr: R-I-002/327/2014 oraz R-I-002/493/2015.

U wszystkich pacjentów wykonano pomiary antropometryczne oraz zapis całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM). W godzinach rannych, na czczo pobrano krew uzyskując surowicę, w której oznaczono stężenie glukozy, kreatyniny, mocznika, profilu lipidowego oraz kwasu moczowego. Stężenia sRAGE oraz renalazy w surowicy krwi oznaczono komercyjnymi testami immunoenzymatycznym ELISA (odpowiednio: BioVendor, Czech Republic oraz USCN Life Science Inc., China) zgodnie z instrukcją producenta i wyrażono odpowiednio w pg/ml i ug/ml. Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatrycznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. ABPM przeprowadzono przy pomocy urządzeń firmy Spacelabs Medical. Do obliczeń statystycznych użyto programu Statistica ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) z użyciem testów zgodnie z uzyskanym rozkładem. Za krytyczny poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0.05$.

Analiza uzyskanych wyników wskazuje na istotnie statystycznie wyższe stężenie sRAGE u pacjentów z hiperurykemią (mediana [IQR]) (167.57 [140.42-227.31]) pg/ml w porównaniu do grupy dzieci zdrowych (mediana [IQR])

(129 [107.4-175.3]) pg/ml. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu sRAGE między podgrupami z NT (mediana [IQR]) (156.6 [127.3-211.0] pg/ml) i bez (mediana [IQR]) (169.8 [148.3-231.1] pg/ml). Ponadto, przy pomocy analizy jednoczynnikowej stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem sRAGE i kwasu moczowego w surowicy krwi (r=0.306, p<0.05). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem sRAGE a wartościami ciśnienia tętniczego.

W badaniu drugim stwierdzono wyższe stężenie renalazy w surowicy (mediana [IQR]) (29.8 [26.1 – 35.8]) µg/mL u pacjentów z NT niż w grupie porównawczej (mediana [IQR]) (26.8 [22.96 – 29.4] µg/mL; p<0.01. Dodatkowo stężenie renalazy było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z hiperurykemią niż bez, zarówno w grupie pacjentów z nadciśnieniem jak i w grupie odniesienia (p<0.01). Ponadto w grupie badanej stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy a stężeniem kwasu moczowego (r=0.37, p<0.01), masą ciała (r=0.26, p<0.01) oraz Z-score BMI (r=0.2, p<0.05). U pacjentów z NT stężenie renalazy dodatnio korelowało ze skurczowym (24H-SBP) i rozkurczowym (24H-DBP) ciśnieniem tętniczym mierzonym przez 24 godzin oraz 24H-SBP oraz 24H-DBP Z-score (LMS), odpowiednio (r=0.4, p<0.01) i (r=0.36, p<0.05). Parametry, które charakteryzowały się dodatnią korelacją ze stężeniem renalazy w analizie jednoczynnikowej (stężenie kwasu moczowego, BMI Z-score (LMS)) oraz 24H-SBP Z-score w modelu regresji wieloczynnikowej odpowiadały za ponad 25% zmienności w stężeniu renalazy (R=0.5, p<0.001).

Przeprowadzone badania wykazały, że zarówno receptor sRAGE jak i renalaza wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz hiperurykemii u dzieci i młodzieży.