

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Adama Bednarskiego pt.: „*Udział czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego typu C (VEGF-C) w regulacji zależności między spożyciem sodu a ciśnieniem tętniczym*”

Streszczenie.

Cel: Śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń typu C (VEGF-C) jest nowym markerem akumulacji sodu w tkance podskórnej, niezbadanym dotychczas u ludzi. Badania na modelu zwierzęcym wykazały istotną zależność pomiędzy nadmiernym spożyciem sodu, zwiększeniem stężenia VEGF-C w osoczu, a wzrostem ciśnienia tętniczego. Celem niniejszej pracy doktorskiej była ocena zależności między poziomem osoczkowego VEGF-C a wartościami ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, ustalenie czynników warunkujących stężenie VEGF-C w osoczu w badanej populacji oraz ocena wpływu interakcji między osoczkowym VEGF-C i podażą sodu w diecie na wartości ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej.

Materiały i metody: Przeprowadzono przekrojowe badanie kohortowe. Uczestnicy zostali zrekrutowani z populacji ogólnej z terenu województwa małopolskiego, włączonych zostało 109 rodzin, w sumie 303 osoby. U każdego uczestnika badania wykonano: całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego (SpaceLabs 90207), oznaczenia parametrów morfologii krwi, stężenia kreatyniny, kwasu moczowego, białka C-reaktywnego, glukozy, elektrolitów (sód, potas), lipidogramu, pomiaru aktywności reninowej osocza, oznaczenia wskaźników zapalnych (interleukina-6 (IL-6) i mieloperoksydaza (MPO)) oraz stężenia VEGF-C w osoczu metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Spożycie sodu i klirens litu oceniano na podstawie 24-godzinnego wydalania sodu z moczem. Pomiar objętości płynu pozakomórkowego, całkowitej zawartości wody w organizmie oraz masy tkanki tłuszczowej został przeprowadzony przy użyciu metody impedancji bioelektrycznej (Bodystat® Quadscan 4000, Isle of Man, British Isles). Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania SAS (SAS Institute, Cary, NC) w wersji 9.3.

Wyniki: Badana grupa obejmowała 138 osób (57 mężczyzn, 81 kobiet) z pokolenia rodziców i 165 osób (79 mężczyzn, 86 kobiet) z pokolenia potomków. Dla grupy rodziców średni wiek wynosił $61,5 \pm 7,9$ lat, natomiast dla potomków $34,8 \pm 8,4$ lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pokoleniowymi w wartościach ciśnienia z całodobowego monitorowania, za wyjątkiem ciśnienia rozkurczowego z okresu dnia, które było niższe u rodziców ($75,4 \pm 7,7$ vs $77,4 \pm 8,2$ mm Hg, $p < 0,05$). Średnie wydalanie sodu w moczu dobowym w grupie rodziców wynosiło 175 ± 71 mmol/d, a w grupie potomków 161 ± 65 mmol/d. Nie stwierdzono różnic pomiędzy stężeniem VEGF-C w surowicy zarówno między pokoleniami, jak i płciami.

Analizy regresji wieloczynnikowej standaryzowano z uwzględnieniem wieku, płci, wskaźnika masy ciała, zażywania leków przeciwnadciśnieniowych, palenia tytoniu, deklarowanego spożycia alkoholu. Dla całej badanej grupy nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem VEGF-C a wartościami ciśnienia tętniczego z całej doby, okresu dnia i nocy. Przy analizie podgrupy nieleczonej hipotensyjnie zaobserwowano negatywną zależność pomiędzy stężeniem VEGF-C a skurczowym (β [Beta – współczynnik regresji] $-0,0017$ $p=0,047$) i rozkurczowym (β $-0,0014$ $p=0,049$) ciśnieniem tętniczym z okresu całej doby. Takiego związku nie wykazano dla populacji przyjmującej leki przeciwnadciśnieniowe. W badanej populacji nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu VEGF-C w surowicy pomiędzy osobami chorującymi na nadciśnienie tętnicze a pozostałymi uczestnikami badania. W analizie jednoczynnikowej wykazano istotną, pozytywną korelację pomiędzy stężeniem VEGF-C w surowicy a procentową zawartością płynu zewnątrzkomórkowego (r $0,1897$ $p=0,0047$) oraz osoczkowym stężeniem aldosteronu (r $0,1406$ $p=0,0148$). Związek ten był silniej wyrażony w podgrupie pacjentów nieleczonych przeciwnadciśnieniowo (odpowiednio r $0,23623$ $p=0,003$ i r $0,0148$ $p=0,0015$). Korzystając z analizy regresji krokowej ustalono determinanty osoczkowego stężenia VEGF-C: procentowa zawartość płynu zewnątrzkomórkowego (r_2 $0,038$ $p=0,0047$), osoczkowe stężenie aldosteronu (r_2 $0,0635$ $p=0,0123$) oraz osoczkowe stężenie mieloperoksydazy (r_2 $0,0752$ $p=0,0996$). Zaproponowany model wyjaśniał 7,5 % zmienności stężenia VEGF-C w surowicy. Dla całej obserwowanej grupy nie stwierdzono wpływu interakcji pomiędzy stężeniem VEGF-C w surowicy a wydalaniem sodu na wartości ciśnienia tętniczego z całej doby, okresu dnia i nocy. Przy analizie podgrupy nieleczonej hipotensyjnie zaobserwowano ujemny wpływ interakcji pomiędzy stężeniem VEGF-C a dobowym wydalaniem sodu z moczem na rozkurczowe ciśnienie tętnicze z okresu nocy (β $-0,0014$ $p=0,049$).

Wnioski: W całej badanej grupie w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności między stężeniem VEGF-C w osoczu a ciśnieniem tętniczym. W podgrupie uczestników nieleczonych przeciwnadciśnieniowo wykazano ujemną zależność między stężeniem VEGF-C w osoczu a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym z okresu całej doby. Wskazuje to na udział podskórnego buforu sodowego w regulacji wysokości ciśnienia tętniczego w badanej populacji.

W badanej populacji wyższe stężenie VEGF-C w osoczu było związane z wyższą procentową zawartością płynu zewnątrzkomórkowego w ustroju oraz z wyższym osoczym stężeniem aldosteronu, natomiast z niższym osoczym stężeniem mieloperoksydazy. Wskazuje to na istnienie powiązań między produkcją VEGF-C a gospodarką sodową organizmu oraz mechanizmami odpowiedzi immunologicznej.

Stwierdzono interakcję pomiędzy spożyciem sodu a stężeniem VEGF-C w osoczu w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego w nocy, co może wskazywać na ich łączne znaczenie w regulacji profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

Summary.

Objective: Vascular endothelial growth factor type C (VEGF-C) is a novel marker for sodium accumulation in the subcutaneous tissue, yet unexplored in humans. Animal studies have shown a significant correlation between excess sodium intake, increased levels of VEGF-C in the plasma and higher blood pressure. The aim of this thesis was to evaluate the relationship between the level of serum VEGF-C and blood pressure in the general population, determine the factors influencing VEGF-C serum levels in population and to assess the impact of the interaction between plasma VEGF-C and sodium intake on the blood pressure in the general population. **Methods:** In this cross-sectional cohort study, participants were recruited from the general population of the Malopolska Region of Poland, including 109 families, a total of 303 people. With every participant, we performed: ambulatory blood pressure measurement (SpaceLabs 90207), complete blood count, serum concentration of creatinine, uric acid, C-reactive protein, glucose, electrolytes (sodium, potassium), lipid profile, measurement of plasma renin activity, levels of inflammatory markers (interleukin-6 and myeloperoxidase) and plasma VEGF-C concentration was measured using ELISA kit. Sodium intake and lithium clearance was assessed based on 24-hour urinary sodium excretion. The measurement of the extracellular fluid volume, total body water and fat mass was conducted using the method of bioelectrical impedance (Bodystat® Quadscan 4000, Isle of Man, British Isles). Statistical analyses were performed using SAS (SAS Institute, Cary, NC) version 9.3. **Results:** The study group consisted of 138 parents (57 men, 81 women) and 165 descendants (79 men, 86 women). Average age of parents was 61.5 ± 7.9 years, and of descendants 34.8 ± 8.4 years. There were no significant differences between the groups in the values of blood pressure on ambulatory monitoring, except for the daytime diastolic blood pressure that was lower in parents (75.4 ± 7.7 vs 77.4 ± 8.2 mm Hg, $p < 0.05$). Mean urinary sodium excretion in parents was 175 ± 71 mmol / d, and the descendants' group 161 ± 65 mmol / d and was not significantly different. No difference was found between serum VEGF-C levels, nor between generations neither genders. Multivariate regression analyse were adjusted for age, gender, body mass index, use of antihypertensive drugs, declared smoking and alcohol consumption. In whole study group there was no association between serum VEGF-C and blood pressure throughout 24 hours, daytime and nighttime. In subgroup analysis of participants never treated with

antihypertensive medications there was observed a negative correlation between serum VEGF-C and systolic (β [Beta - regression coefficient] -0.0017 , $p=0.047$) and diastolic (β -0.0014 , $p=0.049$) blood pressure over 24 hours. Such relation was not shown for the population receiving antihypertensives. In the study population, there was no significant difference in the concentration of VEGF-C levels between individuals with hypertension and normotensives. In univariate analysis there was demonstrated a significant, positive correlation between the concentration of serum VEGF-C and the extracellular fluid volume ($r = 0.1897$ $p=0.0047$) as well as plasma concentration of aldosterone ($r = 0.1406$ $p=0.0148$). This correlation was more pronounced in the subgroup of patients not treated with antihypertensives ($r = 0.23623$ $p=0.003$ and $r = 0.0148$, $p=0.0015$). Using stepwise regression analysis as the determinants of plasma VEGF-C levels there were selected: extracellular fluid volume ($r^2 = 0.038$, $p=0.0047$), plasma aldosterone levels ($r^2 = 0.0635$ $p=0.0123$) and plasma levels of myeloperoxidase ($r^2 = 0.0752$ $p=0.0996$). The proposed model explained 7.5%

of the observed variability in concentrations of VEGF-C. In the study group, we did not observe any interaction between serum VEGF-C, sodium excretion and blood pressure throughout 24 hours, daytime and nighttime. While analysing subgroup of participants never treated with antihypertensive medications we observed negative interaction between concentration of VEGF-C and excretion of sodium and night-time diastolic blood pressure (β -0.0014, $p=0.049$). Conclusions: In the whole group in the multivariate analysis, there was no association between serum VEGF-C levels and blood pressure. In the subgroup of subjects never treated with antihypertensive medications we demonstrated a negative correlation between serum VEGF-C levels and systolic and diastolic blood pressure over 24 hours period. This indicates that the subcutaneous sodium buffer participates in the regulation of blood pressure.

In our population higher concentration of VEGF-C levels were associated with a higher percentage of extracellular fluid in the body, and a higher plasma concentration of aldosterone but with a lower plasma concentration of myeloperoxidase. This points to the existence of links between the production of VEGF-C, sodium homeostasis and the mechanisms of the immune response.

We showed an interaction between sodium intake and the concentration of VEGF-C levels in relation to diastolic blood pressure at night, which may indicate their overall importance in the regulation of circadian blood pressure profile.