

## STRESZCZENIE

### **Znaczenie prognostyczne stężenia witaminy D w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej**

Choroby układu krążenia od lat utrzymują się na pierwszym miejscu wśród przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Szczególne miejsce zajmuje wśród nich przewlekła niewydolność serca, nie tylko ze względów epidemiologicznych, ale głównie z powodu objawów choroby, które znacznie pogarszają jakość życia pacjentów. Częstość występowania niewydolności serca w populacji ogólnej waha się między 2-3% i znacząco wzrasta po 75. roku życia osiągając 10-20% w grupie 70- i 80-latków. Kluczowym zagadnieniem staje się konieczność poszukiwania czynników, które wpływają na przebieg kliniczny i rokowanie chorych z przewlekłą niewydolnością serca oraz mogą mieć wartość prognostyczną. Jednym z takich czynników może się okazać witamina D.

W ostatnim czasie opublikowano na świecie szereg artykułów potwierdzających związek niedoboru witaminy D ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, czy choroby wieńcowej. Podstawową funkcją witaminy D jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej celem utrzymania prawidłowej mineralizacji kości. Wykazano również, że witamina D poprzez specyficzny dla niej receptor oddziałuje na wiele komórek w organizmie, włączając w to kardiomiocyty, komórki mięśni gładkich i nabłonek naczyń krwionośnych. Witamina D przechodzi w organizmie złożony szlak metaboliczny, którego zaburzenie może prowadzić do powstania jej niedoboru. W największym stopniu powstaje w skórze jako 25(OH)D<sub>3</sub> - witamina D<sub>3</sub> w odpowiedzi na działanie promieni ultrafioletowych (UVB) lub może być dostarczana z dietą jako witamina 25(OH)D<sub>2</sub> – witamina D<sub>2</sub>. W dalszym etapie dochodzi do konwersji w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D<sub>3</sub>, aby ostatecznie przy udziale parathormonu i 1-alfa-hydroksylazy w nerkach ulec przekształceniu w aktywną formę 1,25-dihydroksywitaminę D<sub>3</sub>. Następnie wnika do docelowej komórki w organizmie i tworzy kompleks ze specyficznym receptorem dla witaminy D, który przyłącza się do DNA i zwiększa transkrypcję genów od niej zależnych. W celach diagnostycznych wykonujemy oznaczenie stężenia 25(OH)D (łącznie nazwa dla 25(OH)D<sub>3</sub> i 25(OH)D<sub>2</sub>) w surowicy krwi, gdyż ta forma najlepiej odzwierciedla stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D.

Przeprowadzone do tej pory badania na zwierzętach wykazały wpływ witaminy D na blokownie układu renina-angiotensyna-aldosteron, regulację stężenia cholesterolu we krwi i hamowanie przerostu komórek mięśnia sercowego. Również opublikowane dotychczas badania na ludziach potwierdzają związek niedoboru witaminy D ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Powstaje pytanie, czy witamina D może być istotnym markerem prognostycznym w niewydolności serca?

### **Cele pracy**

1. Ocena występowania różnicy w stężeniu witaminy D u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej.
2. Ocena wpływu stężenia witaminy D na przebieg kliniczny u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej.
3. Analiza wpływu stężenia witaminy D na rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej.

### **Materiał i metodyka**

Badanie miało charakter prospektywny, objęło kolejnych 87 pacjentów płci męskiej z przewlekłą niewydolnością serca, hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2011-2013. Chorych przydzielono do dwóch grup w zależności od etiologii niewydolności serca – do grupy I zakwalifikowano chorych z CHF o etiologii niedokrwiennej, do grupy II chorych z CHF o etiologii nie-niedokrwiennej. U chorych w dniu przyjęcia wykonano ocenę kliniczną oraz pobrano próbkę krwi celem oceny stężenia 25(OH)D. Każdego chorego poddano również badaniu elektrokardiograficznemu i echokardiograficznemu. Po roku od hospitalizacji przeprowadzono ponowną ocenę kliniczną pacjentów. Następnie wykonano analizę przebiegu hospitalizacji i występowania powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej oraz podjęto próbę oceny znaczenia prognostycznego stężenia witaminy D w zależności od etiologii niewydolności serca.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na posiedzeniu w dniu 14.06.2011 roku.

## **Wyniki**

### Charakterystyka badanej populacji

W badaniu wzięło udział 87 pacjentów płci męskiej, których zakwalifikowano do dwóch grup w zależności od etiologii niewydolności serca.

Do grupy I włączono 48 chorych (55%) z CHF o etiologii niedokrwiennej. Średni wiek pacjentów wynosił 62 lata (SD 9,22), większość stanowili chorzy z BMI >25kg/m<sup>2</sup> (79%). Wywiad przebytego zawału serca miało 83% chorych, u 58% chorych wykonano w przeszłości angioplastykę wieńcową a u 25% pomostowanie aortalno-wieńcowe.

Do grupa II włączono 39 chorych (45%) z CHF o etiologii nie-niedokrwiennej. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat (SD 11,25), większość stanowili chorzy z BMI >25kg/m<sup>2</sup> (72%). Najczęściej występującą chorobą serca mogącą odpowiadać za rozwój CHF było nadciśnienie tętnicze, w dalszej kolejności występowały zastawkowe wady serca oraz arytmia.

### Ocena przebiegu klinicznego

U każdego chorego wykonano oznaczenie stężenia 25(OH)D. Częstość występowania stężenia witaminy D poniżej wartości prawidłowych (<30ng/ml) wynosiła 85% w grupie I oraz 95% w grupie II, natomiast częstość występowania niedoboru (<20ng/ml) wynosiła odpowiednio 54% v. 59% dla grupy I i II. Nie zaobserwowano różnic w medianie stężenia witaminy D pomiędzy grupami, w grupie I wynosiła 17,52 ng/ml, podczas gdy w grupie II 17,43 ng/ml. Analiza przebiegu klinicznego wykazała, że wyższe stężenie witaminy D skraca okres hospitalizacji w grupie I (parametr regresji -0,135; p=0,013), podczas gdy w grupie II obniża szanse wystąpienia 3 lub 4 klasy NYHA o 8,6% (OR=0,914; p=0,042).

Wykazano istotną i ujemną korelację pomiędzy stężeniem witaminy D a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W grupie I wykazano ujemną korelację z RDW (r=-

0,341;  $p=0,019$ ). Stężenie witaminy D było istotnie wyższe wśród pacjentów z CRP w normie niż wśród pacjentów z CRP powyżej normy (20,41ng/ml v. 11,98ng/ml;  $p=0,028$ ). W grupie II wykazano ujemną korelację z RDW ( $r=-0,402$ ;  $p=0,011$ ). Stężenie witaminy D było istotnie wyższe wśród pacjentów bez cukrzycy niż wśród pacjentów z cukrzycą (19,29ng/ml v. 13,57ng/ml;  $p=0,024$ ). Stężenie witaminy D było istotnie wyższe wśród pacjentów ze stężeniem hemoglobiny w normie niż wśród pacjentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej normy (19,94ng/ml v. 14,06;  $p=0,033$ ).

### Ocena rokowania

Rokowanie odległe w badanej populacji było dobre, w ciągu 12-miesięcznej obserwacji w grupie I przeżyło 92% pacjentów, podobny odsetek chorych wynoszący 87% zarejestrowano w grupie II. W obserwacji 10-letniej przeżyło odpowiednio 44% v. 50% chorych. Nie wykazano wpływu stężenia witaminy D na ryzyko progresji niewydolności serca ani ryzyko wystąpienia zgonu w ciągu roku w żadnej z grup. Wykazano, że w grupie II o etiologii nie-niedokrwiennej każdy kolejny ng/ml witaminy D obniża szanse wystąpienia zgonu w ciągu 10 lat o 10,2% ( $OR=0,898$ ,  $p=0,021$ ).

### **Wnioski**

Niedobór witaminy D występuje powszechnie w populacji chorych z niewydolnością serca, niezależnie od jej etiologii. Stężenie witaminy D wykazuje istotną wartość prognostyczną w przewidywaniu ryzyka zgonu w obserwacji 10-letniej u chorych z niewydolnością serca o etiologii nie-niedokrwiennej.