

Środowiskowe i behawioralne uwarunkowania zdrowia sercowo-naczyniowego a stężenie renalazy we krwi.

Ilek. Aleksandra Żórawik

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego to obecnie główna przyczyna zgonów (w tym przedwczesnych) na całym świecie, w szczególności w krajach zaliczanych do kategorii państw o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego. Stanowią one zatem poważne wyzwanie dla wszystkich systemów opieki zdrowotnej. Wśród chorób sercowo-naczyniowych wiodącym czynnikiem ryzyka zgonu jest nadciśnienie tętnicze, które w 2019 roku spowodowało niemal ¼ wszystkich zgonów (24%) wskutek następstw, przede wszystkim zawału serca i udaru mózgu.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, występowanie chorób niezakaźnych, do jakich zaliczają się choroby układu krążenia, jest wynikiem wpływu czynników behawioralnych, środowiskowych, fizjologicznych i genetycznych. W kontekście zdrowia sercowo-naczyniowego wspomnieć należy o takich czynnikach jak palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, niezdrowa dieta, szkodliwe spożycie alkoholu, nadciśnienie tętnicze, nadwaga i otyłość, hiperglikemia i hiperlipidemia, spośród których najsilniej udokumentowany związek z rozwojem chorób układu krążenia dotyczy nikotynizmu, nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, hipertriglicydemii, cukrzycy typu 2 oraz nadwagi i otyłości. Ze względu na znaczną ilość modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, styl życia ma kluczowe znaczenie dla zmniejszenia częstości ich występowania.

Renalaza to flawoproteina po raz pierwszy opisana w 2005 roku jako próba poszerzenia wiedzy na temat funkcji endokrynnej nerek. Początkowo przypisywano jej funkcje obniżania częstości rytmu serca i regulację ciśnienia krwi poprzez metabolizowanie krążących katecholamin, jednak dalsze badania podważyły tę teorię. Wyniki późniejszych analiz zakwalifikowały renalazę jako działającą jako oksydaza/anomeraza α -NAD(P)H i utleniającą α -NAD(P)H do β -NAD(P)⁺ i H₂O₂, a w toku dalszych badań doprecyzowano te odkrycia, wykazując, że renalaza utlenia 2- i 6-dihydroNAD(P), wytwarzając β -NAD(P)⁺ i H₂O₂. Istnieją również doniesienia

na temat związku renalazy z czynnikami związanymi z dysfunkcją śródbłonka, a także z działaniem przeciwzapalnym i antyapoptotycznym w odpowiedzi na niedokrwienie.

Zasadniczy cel badań stanowiła weryfikacja założenia, że uwarunkowania środowiskowe i behawioralne mają wpływ na poziom stężenia renalazy w osoczu krwi i ocena ewentualnej przydatności tego parametru do zastosowania klinicznego w postępowaniu diagnostyczno-leczniczym chorób układu krążenia. Niniejsza rozprawa doktorska to cykl trzech publikacji, obejmujący jedną pracę przeglądową i dwie prace oryginalne. W pracy przeglądowej dokonano analizy i syntezy dostępnych dotychczas doniesień naukowych dotyczących behawioralnych i środowiskowych determinant zdrowia sercowo-naczyniowego a także stosowanych systemów do oceny ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Na podstawie przeglądu systematycznego literatury dokonano podsumowania zagadnienia chorób sercowo-naczyniowych jako problemu epidemiologicznego, dotychczas zidentyfikowanych behawioralnych i środowiskowych czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz metod ich oceny wraz z zastosowaniem klinicznym.

Pierwsza praca oryginalna to próba oceny wpływu czynnej i biernej ekspozycji na dym tytoniowy jako czynnika środowiskowo-behawioralnego na stężenie renalazy jako enzymu mogącego odgrywać rolę w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że zarówno czynne jak i bierne narażenie na dym tytoniowy wpływa na obniżenie stężenia renalazy w surowicy krwi. Ponadto odnotowano, że wyższe BMI, rozkurczowe ciśnienie krwi, stężenie kotyniny w surowicy krwi oraz choroba wieńcowa stanowią niezależne czynniki ryzyka niższego stężenia renalazy w surowicy.

W drugiej pracy oryginalnej dokonano analizy zależności pomiędzy liczbą występujących czynników ryzyka chorób układu krążenia a stężeniem renalazy wraz z próbą oceny przydatności tego parametru jako predyktora CVRF. Wykazano, że stężenie renalazy ujemnie koreluje z liczbą CVRF. Otyłość, niedobór aktywności fizycznej i konsumpcja wyrobów tytoniowych były niezależnymi czynnikami wpływającymi na obniżenia stężenia tego enzymu. Można ponadto przypuszczać, że po odpowiedniej standaryzacji punktu odcięcia wartości stężenia renalazy dla badanej populacji, niniejszy parametr stanowić może pomocniczy parametr predykcyjny w szacowaniu liczby CVRF, ułatwiając dalsze postępowanie diagnostyczno-lecznicze i zapobiegając rozwojowi powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników badań wnioskować można, że ocena stężenia renalazy we krwi stanowić może proste i nieinwazyjne narzędzie wspomagające identyfikację sercowo-naczyniowych czynników ryzyka oraz profilaktykę, diagnostykę i leczenie chorób układu krążenia.

Summary

Cardiovascular diseases are now the leading cause of death (including premature death) worldwide, particularly in countries that fall into the category of countries with high levels of economic development. They therefore represent a major challenge for all health care systems. Among cardiovascular diseases, the leading risk factor for death is hypertension, which in 2019 accounted for almost $\frac{1}{4}$ of all deaths (24%) due to sequelae, primarily heart attack and stroke.

According to current knowledge, the occurrence of non-communicable diseases, which include cardiovascular diseases, is the result of the influence of behavioural, environmental, physiological and genetic factors. In the context of cardiovascular health, mention should be made of such factors as smoking, physical inactivity, unhealthy diet, harmful alcohol consumption, hypertension, overweight and obesity, hyperglycemia and hyperlipidemia, of which the strongest documented association with the development of cardiovascular disease relates to tobacco consumption, hypertension, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and overweight and obesity. Due to the significant number of modifiable risk factors for cardiovascular disease, lifestyle is key to reducing its incidence.

Renalase is a flavoprotein first described in 2005 in an attempt to expand our understanding of renal endocrine function. It was initially attributed with functions of lowering heart rate and regulating blood pressure by metabolizing circulating catecholamines, but further studies have challenged this theory. The results of later analyses classified renalase as acting as an α -NAD(P)H oxidase/anomerase and oxidizing α -NAD(P)H to β -NAD(P)⁺ and H₂O₂, and further studies have refined these findings, showing that renalase oxidizes 2- and 6-dihydroNAD(P), producing β -NAD(P)⁺ and H₂O₂. There are also reports on the association of renalase with

factors related to endothelial dysfunction, as well as with anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in response to ischemia.

The primary purpose of the study was to verify the assumption that environmental and behavioural conditions affect plasma renalase levels and to assess the possible usefulness of this parameter for clinical application in the diagnostic and therapeutic management of cardiovascular diseases.

This dissertation is a series of three publications, including one review paper and two original papers. The review paper analysed and synthesized the scientific reports available to date on the behavioural and environmental determinants of cardiovascular health and also the systems used to assess cardiovascular disease risk. On the basis of a systematic review of the literature, the issue of cardiovascular disease as an epidemiological problem, the behavioural and environmental risk factors for cardiovascular disease identified to date, and the methods used to assess them, along with clinical application, were summarized.

The first original work is an attempt to evaluate the effect of active and passive exposure to tobacco smoke as an environmental-behavioural factor on the concentration of renalase as an enzyme that may play a role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Based on the results of the study, it was shown that both active and passive exposure to cigarette smoke affects the reduction of serum renalase concentration. In addition, it was noted that higher BMI, diastolic blood pressure, serum cotinine levels and coronary artery disease were independent risk factors for lower serum renalase levels.

The second original paper analyzed the relationship between the number of cardiovascular risk factors present and renalase concentration, along with an attempt to assess the usefulness of this parameter as a predictor of CVRF. It was shown that renalase concentration negatively correlates with the number of CVRF. Obesity, physical activity deficiency and tobacco consumption were independent factors in lowering the concentration of this enzyme. In addition, it can be assumed that after appropriate standardization of the cut-off point of renalase concentration values for the study population, this parameter can be an auxiliary predictive parameter in estimating the CVRF number, facilitating further diagnostic and therapeutic management and preventing the development of cardiovascular disease complications.

In conclusion, based on the results of this study, it can be concluded that the assessment of blood renalase levels can be a simple and non-invasive tool to assist in the identification of cardiovascular risk factors and the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.