

## Streszczenie pracy doktorskiej lek. Agnieszki Skrzek

**Promotor:** prof. dr hab. Katarzyna Stolarz-Skrzypek

**Temat pracy doktorskiej:** „*Zaopatrzenie ustroju w magnez a wartości ciśnienia tętniczego oraz strukturai funkcja układu sercowo-naczyniowego*” –monografia

**CEL:** Magnez jest pierwiastkiem biorącym udział w prawidłowym przebiegu wielu procesów zachodzących w organizmie, w tym regulacji ciśnienia tętniczego. Niedobór magnezu w diecie wiąże się z częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego. Badania populacyjne pokazują, że niedostateczna podaż magnezu w diecie jest globalnym problemem i podkreślają rolę zwiększonej podaży magnezu w redukcji wartości ciśnienia tętniczego oraz prewencji powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Dobowe wydalanie magnezu z moczem jest podstawowym wskaźnikiem zaopatrzenia ustroju w pierwiastek. Celem niniejszej pracy doktorskiej była ocena spożycia magnezu w diecie badanej populacji oraz wykazanie związku pomiędzy wskaźnikami zaopatrzenia ustroju w magnez a parametrami struktury i funkcji serca oraz naczyń tętniczych.

**MATERIAŁY I METODY:** Przeprowadzono przekrojowe badanie kohortowe wśród populacji ogólnej pochodzącej z terenu województwa małopolskiego. Do badania włączono 60 rodzin, łącznie 173 osoby. W ramach badania z każdym uczestnikiem przeprowadzono wywiad dietetyczny obejmujący ocenę częstości spożycia produktów bogatych w magnez, 24-godzinny wywiad żywieniowy z trzech dni i ankietę zawierającą pytania o nawyki żywieniowe, stosowanie suplementów zawierających magnez oraz sprawdzającą podstawową wiedzę na dotyczącą roli magnezu w organizmie człowieka. Do oceny wielkości spożycia magnezu w diecie posłużono się programem DietaPro. U każdego badanego wykonano: pomiary antropometryczne (waga, wzrost, obwód pasa), pomiary ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego, badanie echokardiograficzne, badanie ultrasonograficzne tętnic – szyjnych z pomiarem grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa, pomiar szyjno – udowej prędkości fali tętna SPT-301) i wskaźnika kostka – ramię oraz badania biochemiczne z krwi (lipidogram, glukoza) i 24-godzinną zbiórkę moczu. Oznaczenie stężenia magnezu w zamrożonej uprzednio próbce pochodzącej z 24-godzinnej zbiórki moczu było podstawą do obliczenia dobowego wydalania magnezu z moczem. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania SAS w wersji 9.3.

**WYNIKI:** Badana grupa obejmowała 80 osób z pokolenia rodziców (32 mężczyzn i 48 kobiet) w średnim wieku  $66,8 \pm 8,3$  lat i grupę 93 potomków (50 mężczyzn i 43 kobiety) w średnim wieku  $41,1 \pm 9,0$  lat. Nadciśnienie tętnicze częściej występowało u rodziców w porównaniu

z potomstwem (91,4% vs 38,7%,  $p < 0,0001$ ), z podobną częstością u ojców i matek (91% vs 91,7%,  $p = \text{NS}$ ) oraz częściej u synów niż córek (50,0% vs 25,6%,  $p = 0,016$ ).

Grupa rodziców, w porównaniu z potomkami miała wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (CTK skurczowe:  $143,8 \pm 19,9$  vs  $132,9 \pm 15,6$  mm Hg;  $p < 0,0001$ ) i porównywalne wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (CTK rozkurczowe:  $85,9 \pm 12,9$  vs  $85,4 \pm 11,4$  mm Hg,  $p = \text{NS}$ ) w pomiarach tradycyjnych. Natomiast w całodobowym monitorowaniu ciśnienia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pokoleniowymi w wartościach ciśnienia z wyjątkiem wartości CTK rozkurczowego z okresu całej doby ( $72,3 \pm 7,5$  vs  $74,8 \pm 8,3$  mm Hg;  $p = 0,04$ ) i CTK rozkurczowego z okresu dnia ( $75,6 \pm 8,1$  vs  $78,3 \pm 9,0$  mm Hg;  $p = 0,04$ ), które było niższe w pokoleniu rodziców względem potomków. W starszym pokoleniu wartości CTK skurczowego i rozkurczowego w pomiarach tradycyjnych były porównywalne dla obu płci, natomiast w całodobowym monitorowaniu stwierdzono u mężczyzn w porównaniu do kobiet wyższe wartości CTK rozkurczowego z okresu dnia ( $77,7 \pm 7,3$  vs  $74,2 \pm 8,3$  mm Hg;  $p = 0,05$ ) i CTK rozkurczowego z nocy ( $67,0 \pm 7,7$  vs  $62,3 \pm 7,3$  mm Hg;  $p = 0,007$ ). W młodszym pokoleniu mężczyźni w porównaniu do kobiet mieli wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach tradycyjnych (CTK skurczowe:  $137,5 \pm 14,0$  vs  $127,5 \pm 15,7$  mm Hg,  $p = 0,002$ ; CTK rozkurczowe:  $88,3 \pm 10,4$  vs  $82,1 \pm 11,8$  mm Hg,  $p = 0,009$ ), jak i w całodobowym monitorowaniu (CTK skurczowe 24h:  $124,9 \pm 8,6$  vs  $116,2 \pm 10,6$  mm Hg,  $p \leq 0,0001$ ; CTK rozkurczowe 24h:  $77,2 \pm 8,7$  vs  $72,1 \pm 7,0$  mm Hg,  $p = 0,002$ ).

W badanej populacji średnie spożycie magnezu w diecie wynosiło 319,1 mg u kobiet oraz 357,6 mg u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 99,7% i 85,8% zalecanego dziennego spożycia (RDA). Spożycie magnezu było istotnie niższe u rodziców niż potomków ( $313,4 \pm 111,1$  vs  $358,4 \pm 139,5$  mg/dobę;  $p = 0,02$ ), ale porównywalne u obu płci w obrębie każdego pokolenia (rodzice:  $337,3 \pm 122,2$  vs  $297,0 \pm 100,8$  mg/dobę,  $p = \text{NS}$ ; potomkowie:  $370,6 \pm 141,3$  vs  $343,8 \pm 137,5$  mg/dobę,  $p = \text{NS}$ ). Średnie spożycie magnezu było najniższe w starszym pokoleniu i pokrywało 80,3% RDA u mężczyzn i 92,8% RDA u kobiet.

W badaniu potwierdzono istotną dodatnią korelację spożycia magnezu z kalorycznością diety ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,0001$ ), ale nie stwierdzono korelacji z wielkością wydalania magnezu w dobowym moczu. Analiza częstości spożycia produktów spożywczych bogatych w magnez wykazała istotną korelację między wielkością dobowego spożycia magnezu a częstością spożywania takich produktów jak: kasza jaglana ( $p = 0,0023$ ), fasola ( $p = 0,04$ ) oraz woda wapniowo-magnezowa ( $p = 0,0005$ ).

Średnie dobowe wydalanie magnezu z moczem w badanej populacji wynosiło 2,85 mmol/dobę i było wyższe u mężczyzn w porównaniu do kobiet w każdej grupie pokoleniowej (rodzice:  $3,53 \pm 1,14$  vs  $2,58 \pm 1,41$  mmol/dobę;  $p=0,0019$ ; potomkowie:  $3,14 \pm 1,52$  vs  $2,30 \pm 1,12$  mmol/dobę;  $p=0,004$ ).

Analizy regresji wieloczynnikowej standaryzowano względem płci, wieku, BMI, leczenia hipotensyjnego, stylu życia, ponadto wskaźniki funkcji rozkurczowej lewej komory standaryzowano względem masy lewej komory, a parametry naczyniowe względem cholesterolu LDL i glikemii. Dla badanej populacji nie stwierdzono zależności pomiędzy wielkością spożycia magnezu w diecie a wartościami ciśnienia tętniczego w całodobowym monitorowaniu oraz ocenianymi parametrami struktury i funkcji serca oraz dużych naczyń. Natomiast stwierdzono negatywną zależność między wielkością dobowego wydalania magnezu z moczem, a wartościami CTK skurczowego z okresu całej doby (współczynnik korelacji  $\beta -1,504$ ;  $p=0,02$ ) oraz z wartością wskaźnika kostka – ramię (współczynnik korelacji  $\beta -0,031$ ;  $p=0,01$ ) w badanej populacji.

W badanej grupie wykazano jedynie tendencję do większego dobowego wydalania magnezu z moczem u osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z normotonikami ( $2,77 \pm 0,13$  vs  $3,17 \pm 0,18$  mmol/24 h;  $p=0,09$ ). Nie wykazano różnic w wielkości wydalania magnezu w moczu dobowym w zależności od obecności przerostu lewej komory ani sztywności tętnic kończyn dolnych.

Wiedza dotycząca znaczenia magnezu w diecie w badanej populacji jest duża. Ponad 70% badanych prawidłowo zidentyfikowało produkty spożywcze o najwyższej zawartości magnezu, a większość badanej populacji rozpoznała objawy niedoboru magnezu. Aż 59,5% badanych jest zdania, że możliwe jest pokrycie zapotrzebowania na magnez w codziennej diecie. Jednocześnie przyjmowanie suplementów zawierających magnez deklarowało aż 49,1% badanych.

**WNIOSKI:** W badanej populacji wykazano niewystarczającą podaż magnezu w diecie w stosunku do rekomendowanej ilości. Głównym źródłem magnezu w badanej populacji jest woda magnezowo – wapniowa. Spożycie magnezu koreluje z kalorycznością diety, ale nie wpływa na wielkość jego dobowego wydalania z moczem. Wielkość dobowego wydalania magnezu z moczem w badanej populacji była poniżej wartości referencyjnych, ale porównywalna u osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i normotoników. W analizie wieloczynnikowej w badanej populacji nie stwierdzono zależności między wielkością spożycia magnezu w diecie a wartościami ciśnienia tętniczego w całodobowym monitorowaniu ciśnienia tętniczego oraz ocenianymi parametrami struktury i funkcji serca oraz naczyń tętniczych.

Natomiast wyższe dobowe wydalanie magnezu z moczem było związane z niższymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego w całodobowym monitorowaniu oraz niższymi, ale w zakresie prawidłowych, wartościami wskaźnika kostka – ramię. Wskazuje to na udział magnezu w regulacji profilu dobowego ciśnienia tętniczego i możliwy wpływ pierwiastka na sztywność naczyń oraz podkreśla znaczenie dobowego wydalania magnezu z moczem jako istotnego parametru oceny gospodarki magnezowej w organizmie.

Suplementacja magnezu jest powszechna w badanej populacji i może mieć wpływ na regulację dobowego profilu ciśnienia tętniczego.

## ABSTRACT

**Objective:** Magnesium ion plays an important role in the human body including the regulation of blood pressure. Dietary magnesium deficiency is associated with an increased risk of cardiovascular diseases including hypertension. Population studies show that inadequate magnesium intake is a global problem and underline an important role of increased Mg ion supplementation in the reduction of blood pressure and prevention of organ damages in hypertension. Daily urinary excretion is a standard parameter of magnesium body supply. The aim of this thesis was to evaluate magnesium daily intake in the study population and confirmed the relationship between magnesium parameters of body supply and the structure and function of the heart and arteries.

**Methods:** In this cross-sectional cohort study, participants were recruited from the general population of the Malopolska Region of Poland, including 60 families with a total number of 173 people. With each of participant we performed dietary questionnaire including: three days dietary review, the assessment of frequency of intake magnesium rich products, dietary habits, magnesium supplements intake and basic knowledge of magnesium function in the human body. To evaluate magnesium dietary intake Dieta Pro program was used. We performed measurements of: body weight, high, waist circumference, office and ambulatory blood pressure measurement, transthoracic echocardiogram and carotid ultrasonography with intima – media thickness, carotid to femoral pulse wave velocity (c-f PWV), ankle – brachial index (ABI) serum lab testes (lipids, fasting glucose level) and 24-hour urinary magnesium excretion. Statistical analyses were performed using SAS version 9.3.

**Results:** The study group consisted of 80 parents (32 men, 48 women) in average age of  $66,8 \pm 8,3$  years and 93 descendants (50 men, 43 women) in average age of  $41,1 \pm 9,0$  years. Hypertension was diagnosed more often in parents than descendants (91,4% vs 38,7%,  $p < 0,0001$ ) and sons than daughters (50,0% vs 25,6%,  $p = 0,016$ ) but with similar frequency in fathers and mothers (91% vs 91,7%,  $p = \text{NS}$ ). Parents in comparison to descendants had a higher systolic blood pressure (SBP:  $143,8 \pm 19,9$  vs  $132,9 \pm 15,6$  mm Hg;  $p < 0,0001$ ) but similar diastolic blood pressure office measurements (DBP:  $85,9 \pm 12,9$  vs  $85,4 \pm 11,4$  mm Hg,  $p = \text{NS}$ ). There were no significant differences between the generations in the values of blood pressure on ambulatory monitoring except for the 24-hour diastolic blood pressure (DBP 24h:  $72,3 \pm 7,5$  vs  $74,8 \pm 8,3$  mm Hg;  $p = 0,04$ ) and the daytime diastolic blood pressure (DBP d:  $75,6 \pm 8,1$  vs  $78,3 \pm 9,0$  mm Hg;  $p = 0,04$ ) that was lower in parents. In older generation there were no differences in the office systolic and diastolic blood pressure values between genders, but

on ambulatory blood pressure monitoring men in comparison to women had higher diastolic blood pressure values at the daytime (DBP d:  $77,7 \pm 7,3$  vs  $74,2 \pm 8,3$  mm Hg;  $p=0,05$ ) and the night time (DPB n:  $67,0 \pm 7,7$  vs  $62,3 \pm 7,3$  mm Hg;  $p=0,007$ ). In younger generation men in comparison to women had higher systolic and diastolic blood pressure both in office measurements (SBP:  $137,5 \pm 14,0$  vs  $127,5 \pm 15,7$  mm Hg,  $p=0,002$ ; DBP:  $88,3 \pm 10,4$  vs  $82,1 \pm 11,8$  mm Hg,  $p=0,009$ ) and on 24-hours ambulatory monitoring (SBP 24h:  $124,9 \pm 8,6$  vs  $116,2 \pm 10,6$  mm Hg,  $p<0,0001$ ; DBP 24h:  $77,2 \pm 8,7$  vs  $72,1 \pm 7,0$  mm Hg,  $p=0,002$ ).

Mean daily magnesium intake was 319,1 mg in women and 357,6 mg in men what covered 99,7% and 85,8% of recommended dietary allowance (RDA). Magnesium intake was lower in parents than descendants ( $313,4 \pm 111,1$  vs  $358,4 \pm 139,5$  mg/day;  $p=0,02$ ), but similar between genders within the generations in the study population (parents:  $337,3 \pm 122,2$  vs  $297,0 \pm 100,8$  mg/day,  $p=NS$ ; descendants:  $370,6 \pm 141,3$  vs  $343,8 \pm 137,5$  mg/day,  $p=NS$ ). Mean daily magnesium intake was the lowest in older generation and covered 80,3% of RDA in men 92,8% of RDA in women.

There was a significant correlation of daily magnesium intake with a caloric value of a diet ( $r=0,57$ ;  $p<0,0001$ ) and irrelevant correlation with 24-hour urinary magnesium excretion. The analysis of intake magnesium rich products revealed significant correlation of 24-hour urinary magnesium excretion with consumption of such products as: millet ( $p=0,0023$ ), bean ( $p=0,04$ ) and high-mineralized water ( $p=0,0005$ ). Mean urinary magnesium excretion in the study population was 2,85 mmol/day and was higher in men than women in both generations (parents:  $3,53 \pm 1,14$  vs  $2,58 \pm 1,41$  mmol/day,  $p=0,0019$ ; descendants:  $3,14 \pm 1,52$  vs  $2,30 \pm 1,12$  mmol/day;  $p=0,004$ ). Multivariate regression analyses were adjusted for age, gender, body mass index, use of antihypertensive drugs and lifestyle, furthermore parameters of left ventricular diastolic function were adjusted for left ventricular mass while parameters of vascular function were adjusted for LDL-cholesterol and blood glucose levels. In whole study group there was no association between magnesium dietary intake and blood pressure values on ambulatory monitoring and assessed parameters of structure and function of the heart and arteries. We confirmed negative association between urinary magnesium excretion and the 24-hour systolic blood pressure ( $\beta$  [Beta - regression coefficient]  $-1,504$ ;  $p=0,02$ ) and ABI ( $\beta -0,031$ ;  $p=0,01$ ). In the study population there was only the trend to higher urinary magnesium excretion in hypertensive participants in comparison to those with normal blood pressure ( $2,77 \pm 0,13$  vs  $3,17 \pm 0,18$  mmol/24 h;  $p=0,09$ ). There was no significant difference between the urinary magnesium excretion and left ventricular hypertrophy ( $2,91 \pm 0,21$  vs  $2,92 \pm 0,11$  mmol/24 h;  $p=0,99$ ) and stiffness of legs' arteries ( $ABI \geq 1,4$ ) ( $2,77 \pm 0,29$  vs  $2,93 \pm 0,11$

mmol/24 h;  $p=0,59$ ). Nutritional knowledge with reference to magnesium function is high enough in the study population. More than 70% of attendees have correctly identified magnesium rich products and majority of study population have recognized symptoms of magnesium insufficiency. 59,5% participants declared possibility to cover recommended dietary allowance for magnesium in a daily diet. At the same time, 49,1% attendees admitted to use magnesium supplements.

Conclusions: In the study population we confirmed insufficient magnesium intake with reference to recommended dietary allowance for this ion. The main source of Mg was high-mineralized water. Magnesium intake correlated with caloric value of a diet but didn't influence on urinary magnesium excretion. In the multivariate analysis, there was no association between magnesium dietary intake and blood pressure values on ambulatory monitoring and assessed parameters of structure and function of the heart and arteries. However, higher urinary magnesium excretion was associated with a lower systolic blood pressure on ambulatory monitoring and smallest values of ankle – brachial index. Urinary magnesium excretion in hypertensive participants is comparable to that with normal blood pressure. This points to the existence of links between magnesium supply and blood pressure as well as indicate probable impact on arterial stiffness. We showed that urinary magnesium excretion is a valuable parameter of magnesium body supply. Magnesium supplementation is common in study population and may influence on circadian blood pressure profile.