

Kwas moczowy u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze — zależności kliniczne i biochemiczne

Relation between clinical and biochemical variables and uric acid in essential hypertension

Summary

Background Hyperuricemia was shown to be associated with high blood pressure and risk for cardiovascular disease in large studies. However, it is not known if this relates to a worse clinical and biochemical profile of hypertensives with higher uric acid (UA) levels treated in a specialized center.

Material and methods 119 consecutive patients with moderate (16%) and severe (84%) primary hypertension entered the study. UA, serum creatinine, lipids, C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor (TNF- α) levels, carotid intima-media thickness (IMT), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular diastolic function (IVRT) and the antihypertensive treatment were assessed.

Results In univariate analysis UA correlated with creatinine ($r = 0,46$, $p < 0,001$), waist-hip ratio ($r = 0,45$, $p < 0,001$), HDL cholesterol ($r = -0,39$, $p < 0,001$) and also isovolumetric relaxation time (IVRT), IMT, LVMI, CRP, TNF- α . In multiple regression analysis UA independently correlated only with waist-hip ratio, CRP and creatinine. The patients with UA in upper quartile ($> 402 \mu\text{mol/l}$) as compared to lower quartile had higher LVMI (by 36 g/m^2), IMT (by $0,1 \text{ mm}$), prolonged IVRT (by 11 ms), higher CRP and triglycerides and lower HDL cholesterol levels and required more antihypertensive drugs for blood pressure control.

Conclusions Higher level of uric acid in hypertensives designates patients with worse clinical and biochemical pro-

file including presence of other components of metabolic syndrome and subclinical target organ damage.

key words: arterial hypertension, uric acid, target organ damage, chronic inflammation

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 5, pages 352–358.

Wstęp

Związek pomiędzy podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi a występowaniem nadciśnienia tętniczego jest udokumentowany [1–3]. Wykazano, że hiperurykemia może być samodzielnym predyktorem wystąpienia nadciśnienia tętniczego u dorosłych [3, 4] i u dzieci [5]. Hiperurykemia u chorych na nadciśnienie tętnicze przebiega najczęściej bezobjawowo, a jej częstość sięga od kilkunastu do ponad 50% i jest wyższa u chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym [6–8].

Stężenie kwasu moczowego w surowicy zależy od równowagi pomiędzy metabolizmem puryn a wydalaniem nerkowym. Większość autorów uważa, że główną przyczyną hiperurykemii u chorych na nadciśnienie tętnicze jest zaburzenie funkcji nerek polegające na upośledzeniu sekrecji kanalikowej. Wykazano, że w łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym produkcja kwasu moczowego przebiega prawidłowo, choć jego wydalanie jest zmniejszone. Z kolei u chorych na ciężkie nadciśnienie tętnicze z powikłaniami narządowymi obserwowano zarówno zwiększoną produkcję, jak i upośledzone wydalanie kwasu moczowego [9].

Adres do korespondencji: dr med. Marek Jastrzębski
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 424–73–20
e-mail: mcjastrz@cyf-kr.edu.pl

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

Hiperurykemia często współlistnieje z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, otyłością brzusznią, zaburzeniami lipidowymi i insulinoopornością, dlatego zaliczana bywa do składowych zespołu metabolicznego. Wykazano, że sama hiperinsulinemia, która jest istotną składową zespołu metabolicznego, powoduje redukcję nerkowego wydalania kwasu moczowego i retencję sodu [10]. Z kolei podwyższone stężenie kwasu moczowego w zespole metabolicznym może stymulować uwalnianie cytokin zapalnych [11, 12] oraz wywoływać dysfunkcję śródbłonna [13].

Poszczególne grupy leków przeciwnadciśnieniowych mają różnicowany wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Od dawna wiadomo o niekorzystnym wpływie diuretyków tiazydowych, zwłaszcza stosowanych w dużych dawkach, natomiast antagonistą receptora angiotensyny II, losartan, działa silnie urykozurycznie [14]. Wykazano również, że inhibitory konwertazy angiotensyny przeciwdziałają zmniejszaniu się wydalania kwasu moczowego przez nerki podczas stosowania diuretyku tiazydowego [15], a w monoterapii nadciśnienia tętniczego powodują jego istotne obniżenie w surowicy krwi i w tym mechanizmie zmniejszają proliferację mięśni gładkich naczyń [16].

Obecnie dysponujemy niewielką liczbą badań na temat związku podwyższonego stężenia kwasu moczowego z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego celem badania była ocena stężenia kwasu moczowego u chorych leczonych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz ustalenie jego związku z wybranymi czynnikami ryzyka, obecnością powikłań narządowych nadciśnienia i wskaźnikami przewlekłego stanu zapalnego.

Material i metody

Badaniem objęto 119 kolejnych chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze leczonych w Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wśród badanych było 19 osób (16%) z 2 stopniem i 100 osób (84%) z 3 stopniem nadciśnienia tętniczego według *European Society of Hypertension–European Society of Cardiology* z 2007 roku. Wszyscy chorzy stosowali skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe i uzyskali kontrolę nadciśnienia. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

Z badania wykluczono chorych na cukrzycę, niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) i wątroby (ALAT 3-krotnie powyżej normy), dnę mo-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych

Table I. Clinical characteristics of patients with essential hypertension

Parametr	n = 119
Płeć	
Mężczyźni	63
Kobiety	56
Wiek (lata)	55,9 ± 12
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (lata)	12,9 ± 9
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	134,9 ± 12
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	84,7 ± 8
BMI [kg/m ²]	27,6 ± 3,7
WHR	0,94 ± 0,10
Palenie tytoniu (paczkolata)	9,4 [1–50]
Liczba stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (n)	3,8 ± 2,0
Stosujący diuretyk (%)	60,5
Stosujący inhibitor ACE (%)	67,2

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała, WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia-biodra

czanową, chorobę wieńcową i niewydolność serca oraz inne schorzenia wymagające przewlekłego leczenia farmakologicznego.

Od badanych zebrano dane dotyczące wieku, czasu trwania choroby nadciśnieniowej, masy ciała, używek i stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Ciśnienie tętnicze mierzono u osób w pozycji siedzącej za pomocą sfigmomanometru rtęciowego w warunkach standardowych po 5 minutach odpoczynku, 3-krotnie w odstępach 2 minut. Pomiary te stanowiły podstawę do obliczenia wartości średniej skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Od wszystkich badanych pobrano próbkę krwi na czczo do oznaczenia osoczowego stężenia kreatyniny (klirens kreatyniny obliczano ze wzoru Cockrofta-Gaulta), glukozy, kwasu moczowego i lipidów krwi. Kwas moczowy oznaczono w surowicy metodą urykaza/peroksydaza. Hiperurykemię rozpoznawano, gdy stężenie kwasu moczowego przekraczało 416 μmol/l u mężczyzn i 380 μmol/l u kobiet. W tym samym czasie oznaczono również wybrane wskaźniki stanu zapalnego, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) i czynnik martwicy nowotworów (TNF-α). Stężenie CRP oznaczono metodą wysoko-czułą nefelometryczną (kit Dade Behring N Latex CRP mono, czułość 0,175–11 mg/l), a stężenie TNF-α metodą immunoenzymatyczną (kit Quantikine HS Human TNF-α, R&D Systems, o czułości 0,12 pg/ml).

Do 7 dni po pobraniu krwi wykonywano badania echokardiograficzne serca z oceną masy lewej

komory oraz badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych w celu oceny grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*). Badania echokardiograficzne zostały wykonane aparatem Hewlett-Packard Sonos 2000 przy użyciu głowicy 2,5–3,5 MHz. Badanie M-mode lewej komory wykonano z dostępu przymostkowego (projekcja przymostkowa długa), pod kontrolą obrazu dwuwymiarowego. Wymiary oraz masę lewej komory obliczono jako średnią z trzech kolejnych pomiarów. Wykonywano następujące pomiary: końcowo-rozkurczową grubość przegrody międzykomorowej (IVS, *interventricular septum*), końcowo-rozkurczową grubość tylnej ściany lewej komory (LVPW, *left ventricular posterior wall*), wymiar końcowo-rozkurczowy (LVEDD, *left ventricular end diastolic diameter*) i końcowo-skurczowy lewej komory serca (LVESD, *left ventricular end systolic diameter*). Do obliczenia masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) zastosowano wzór Devereux: $LVM = 0,8 \{1,04 [(IVS + LVEDD + LVPW)^3 - (LVEDD)^3]\} + 0,6$ g [17]. Powierzchnię ciała (BSA, *body surface area*) obliczano stosując wzór Dubois: $BSA = 0,0001 [71,84 \times (\text{waga w kg})^{0,425} \times (\text{wzrost w cm})^{0,725}]$. Wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) obliczono, dzieląc wartość masy lewej komory przez powierzchnię ciała: $LVMI = LVM/BSA$ [18].

Badanie dopplerowskie metodą fali pulsacyjnej (PW, *pulsatile wave*) wykonano w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Do pomiaru parametrów napływu mitralnego bramkę dopplerowską umieszczono na poziomie końców płatków mitralnych, oceniając stosunek fali E (wczesny napływ mitralny) do fali A (napływ mitralny w czasie skurczu przedsionków) oraz czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT, *isovolumic relaxation time*).

Pomiar kompleksu IMT wykonywano aparatem Hewlett-Packard Sonos 2000, głowicą sektorową 7,5 MHz w projekcji B-mode, w tętnicy szyjnej wspólnej lewej oraz prawej na ścianie bliższej (w 3 punktach) i dalszej (w 3 punktach), 1 cm od miejsca podziału na tętnicę szyjną wewnętrzną i zewnętrzną. Wynik dla każdego badanego wyrażono jako średnią z kolejnych dwunastu pomiarów.

Analizy statystyczne

Do statystycznego opracowania wyników wykorzystano pakiet statystyczny Statistica for Windows wersja 6.0 PL (StatSoft Inc., Tulusa, Oklahoma, Stany Zjednoczone). W analizie zastosowano test *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, korelację rang Spearmana oraz analizę regresji wieloczynnikowej (analiza krokowa postępująca). Wyniki podano jako średnie z odchyleniem standardowym, z wyjątkiem

zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego, w tym przypadku podano medianę i rozstęp międzykwartylowy. Ponadto badanych podzielono na kwartyle stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, a do porównań między grupami chorych wykorzystano górny i dolny kwartyl stężenia kwasu moczowego.

Wyniki

Wyniki badań biochemicznych oraz ocenę echokardiograficzną lewej komory serca i tętnic szyjnych przedstawiono w tabeli II. W badanej grupie średnie stężenie kwasu moczowego wyniosło $349,3 \pm 87,8$ $\mu\text{mol/l}$. Hiperurykemię stwierdzono u 29 chorych (24%), 18 mężczyzn i 11 kobiet, z istotnie wyższym stężeniem kwasu moczowego u mężczyzn niż u kobiet (372 vs. 322 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,001$). Nie obserwowano natomiast różnicy w stężeniu kwasu moczowego w zależności od stopnia nadciśnienia (naciśnienie umiarkowane vs. ciężkie: 338 vs. 351 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,54$).

Tabela II. Wybrane parametry biochemiczne, wskaźniki stanu zapalnego oraz wyniki badań echokardiograficznych serca i USG tętnic szyjnych

Table II. Selected biochemical parameters, indicators of inflammation and echocardiographical measures

Parametr	n = 119
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	$85,1 \pm 22,2$
Klirens kreatyniny wg wzoru Cockrofta-Gaulta [ml/min/1,73 m^2]	$101,3 \pm 31,5$
Kwas moczowy [$\mu\text{mol/l}$]	$349,3 \pm 87,8$
Hiperurykemia (%)	24
Cholesterol całkowity [mmol/l]	$5,55 \pm 0,95$
Cholesterol LDL [mmol/l]	$3,34 \pm 0,87$
Cholesterol HDL [mmol/l]	$1,37 \pm 0,60$
Triglicerydy [mmol/l]	$1,98 \pm 1,28$
CRP [mg/l]	$1,67 (1,01-2,80)$
TNF- α [pg/ml]	$2,71 \pm 1,61$
LVMI [g/m^2]	$135,1 \pm 55,5$
Fracja wyrzutowa lewej komory serca (%)	$68,6 \pm 10,2$
IVRT [ms]	$95,0 \pm 83,0$
E/A	$1,0 \pm 0,7$
IMT [mm]	$0,89 \pm 0,14$

CRP — białko C-reaktywne, TNF- α — czynnik martwicy nowotworów, LVMI — indeks masy lewej komory serca, IVRT — czas rozkurczu izowolumetrycznego, E/A — stosunek fali E/A napływu mitralnego, IMT — grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa w tętnicy szyjnej

W badanej grupie stężenie kwasu moczowego wykazywało związek z licznymi ocenianymi parametrami (tab. III), a najsilniej korelowało: pozytywnie ze stężeniem kreatyniny ($r = 0,46$) i wskaźnikiem talia–biodra ($r = 0,45$), a negatywnie ze stężeniem cholesterolu ($r = -0,39$). Natomiast w analizie regresji wielokrotnej istotnymi, niezależnymi determinantami wyższego stężenia kwasu moczowego w surowicy badanych okazały się jedynie wskaźnik talia/biodra, klirens kreatyniny i stężenie białka C-reaktywnego (tab. IV.).

Porównanie chorych z wysokim stężeniem kwasu moczowego ($> 402 \mu\text{mol/l}$, górny kwartyl) i z niskim stężeniem kwasu moczowego ($< 285 \mu\text{mol/l}$, dolny kwartyl) wykazało, że chorzy ze stężeniem kwasu moczowego powyżej $402 \mu\text{mol/l}$ mieli istotnie wyższy LVMI (o 36 g/m^2), wydłużony okres rozkurczu izowolumetrycznego (o 11 ms), większą grubość IMT (o $0,1 \text{ mm}$), a także wyższe stężenie triglicerydów i CRP, a niższe cholesterolu frakcji HDL (tab. V). Ponadto chorzy ze stężeniem kwasu moczowego powyżej $402 \mu\text{mol/l}$ cechowali się wyższym wskaźnikiem talia/biodra, palili dłużej i więcej papierosów oraz otrzymywali średnio o $1,3$ leku hipertensyjnego więcej.

W celu wykrycia ewentualnego wpływu stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych na stężenie kwasu moczowego oceniono różnice w jego stężeniu u przyjmujących diuretyki i inhibitory konwertazy angiotensyny. Chociaż diuretyki przyjmowało 60% badanych, nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu kwasu moczowego zależnych od ich stosowania (kwas moczowy: $359 \text{ vs. } 332 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,12$). Również u leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (67% badanych) nie obserwowano różnic w stężeniu kwasu moczowego zależnie od przyjmowania tych leków (kwas moczowy: $351 \text{ vs. } 345 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,32$). Większość leczonych przyjmowała jednocześnie inhibitor konwertazy angiotensyny i diuretyk.

Dyskusja

Liczne dowody z badań klinicznych wskazują na rolę kwasu moczowego jako niezależnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego oraz mediatora subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [2, 19–21]. W przeprowadzonym badaniu wyższe stężenie kwasu moczowego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wiązało się z licznymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi cechującymi chorych z zespołem metabolicznym (otyłość brzuszna, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, wyższe stężenie triglicerydów, CRP i $\text{TNF-}\alpha$).

Tabela III. Zależność między stężeniem kwasu moczowego a wybranymi parametrami biochemicznymi i echokardiograficznymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (analiza jednoczynnikowa)

Table III. Correlations between uric acid level and selected biochemical and echocardiographical parameters in hypertensive patients (univariate analysis)

	R	Poziom istotności p
Klirens kreatyniny	-0,23	< 0,01
Kreatynina	0,46	< 0,001
Cholesterol całkowity	-0,04	0,67
Cholesterol LDL	0,01	0,88
Cholesterol HDL	-0,39	< 0,001
Triglicerydy	0,21	< 0,02
Palenie tytoniu	0,20	< 0,03
BMI	0,21	< 0,02
WHR	0,45	< 0,001
CRP	0,21	< 0,02
$\text{TNF-}\alpha$	0,24	< 0,01
LVMI	0,21	< 0,02
IVRT	0,25	< 0,01
E/A	-0,16	0,08
EF	-0,09	0,31
IMT	0,22	< 0,02

BMI — wskaźnik masy ciała, WHR — wskaźnik talia–biodra, CRP — białko C-reaktywne, $\text{TNF-}\alpha$ — czynnik martwicy nowotworów, LVMI — indeks masy lewej komory serca, IVRT — czas rozkurczu izowolumetrycznego, E/A — stosunek fali E/A napływu mitralnego, EF — frakcja wyrzutowa, IMT — grubość kompleksu błona wewnętrzna–środkowa tętnicy szyjnej

Tabela IV. Zależność między stężeniem kwasu moczowego a wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi (analiza regresji wielokrotnej, $R = 0,60$, $r^2 = 0,36$, $p < 0,0001$)

Table IV. Correlations between uric acid level and selected biochemical and echocardiographical parameters in hypertensives (multiple regression analysis)

Parametr	Beta	Poziom istotności p
WHR	0,37	< 0,001
Klirens kreatyniny	-0,32	< 0,01
CRP	0,19	< 0,05

WHR — wskaźnik talia–biodra, CRP — białko C-reaktywne

Nie jest jasne, czy wyższe stężenie kwasu moczowego jest jedynie świadkiem (*innocent bystander*) zespołu niekorzystnych cech klinicznych, czy także odgrywa w nich znamienne rolę patogenetyczną. Wykazano na przykład, że u chorych z niewydolnością serca wraz ze wzrostem stężenia kwasu moczowego w surowicy stwierdza się wyższe stężenia CRP,

Tabela V. Porównanie parametrów biochemicznych i echokardiograficznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od poziomu stężenia kwasu moczowego (górną kwartyl: > 402 $\mu\text{mol/l}$ vs. dolny kwartyl: < 285 $\mu\text{mol/l}$)**Table V.** Selected biochemical and echocardiographical parameters in hypertensives in regard to uric acid concentration (upper > 402 $\mu\text{mol/l}$ vs. < 285 $\mu\text{mol/l}$ lower quartile)

Parametr	Kwas moczowy > 402 $\mu\text{mol/l}$	Kwas moczowy < 285 $\mu\text{mol/l}$	Poziom istotności p
SBP [mm Hg]	135,7 \pm 14	135,0 \pm 12	0,83
DBP [mm Hg]	83,0 \pm 6	85,8 \pm 7	0,12
BMI [kg/m ²]	28,0 \pm 3,5	26,7 \pm 3,7	0,15
WHR	1,0 \pm 0,3	0,89 \pm 0,3	< 0,001
Palenie tytoniu (lata)	13,1 \pm 14,6	6,1 \pm 9,9	0,02
Liczba stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych	5,0 \pm 2,3	3,7 \pm 2,2	< 0,05
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,2 \pm 0,9	5,6 \pm 1,1	0,19
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,22 \pm 0,37	1,45 \pm 0,32	< 0,01
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,0 \pm 0,9	3,3 \pm 0,9	0,2
Triglicerydy [mmol/l]	2,1 \pm 0,98	1,9 \pm 1,7	< 0,01
CRP [mg/l]	2,12 (1,21–9,37)	1,33 (0,71–2,55)	0,03
EF (%)	68 70 0,48		
LVMI [g/m ²]	160,8 \pm 90,8	124,4 \pm 35,7	0,03
IVRT [ms]	100 \pm 20	89 \pm 18	0,02
E/A	0,9 \pm 0,3	1,0 \pm 0,3	0,35
IMT [mm]	0,945 \pm 0,15	0,856 \pm 0,12	< 0,01

BMI — wskaźnik masy ciała, WHR — wskaźnik talia-biodra, CRP — białko C-reaktywne, TNF- α — czynnik martwicy nowotworów α , LVMI — indeks masy lewej komory serca, IVRT — czas rozkurczu izowolumetrycznego, E/A — stosunek fali E/A napływu mitralnego, EF — frakcja wyrzutowa, IMT — grubość kompleksu błona wewnętrzna-średkowa w tętnicy szyjnej

TNF- α oraz interleukiny 6 [22], a u chorych na nadciśnienie tętnicze — wyższe stężenia interleukiny 1 i 6, TNF- α i czynnika chemotaksji monocytów [23], co świadczy o związku hiperurykemia z nasileniem przewlekłego stanu zapalnego i patogenezą miażdżycy. Podobnie w badaniu własnym u chorych z wyższym stężeniem kwasu moczowego (górną kwartyl) obserwowano istotnie wyższe stężenie CRP. Wiadomo także, że w badaniach eksperymentalnych wyższe stężenie kwasu moczowego stymuluje proliferację mięśniówki gładkiej naczyń tętniczych i zwiększa poziom stresu oksydacyjnego [16]. W tym świetle zrozumiała wydaje się obserwacja z badania własnego, że wyższemu stężeniu kwasu moczowego towarzyszy większa grubość IMT, wyższy LVMI, a także cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca.

Uzyskane wyniki są zgodne z danymi innych autorów wskazującymi na związek podwyższonego stężenia kwasu moczowego z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego, BMI, WHR, stężeniem triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL, glukozy, insuliny i CRP oraz miażdżycą tętnic szyjnych [24, 25]. Insulinooporność jest prawdopodobnie podstawową przyczyną występowania wszystkich wymienionych

wyżej zaburzeń, stanowiących elementy zespołu metabolicznego. Spostrzeżenie to znajduje potwierdzenie w fakcie, że stosowanie metforminy, glitazonów, sibutraminy czy orlistatu — leków zmniejszających insulinooporność — obniża stężenie kwasu moczowego w różnych grupach chorych z otyłością brzuszną [26–29].

W prezentowanym badaniu chorzy na nadciśnienie z wyższym stężeniem kwasu moczowego mieli również wyższe stężenie kreatyniny i niższy jej klirens. Wiadomo, że u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodna hiperurykemia często współistnieje z wczesnymi oznakami uszkodzenia nerek, takimi jak mikroalbuminuria i obniżone przesączanie kłębuszkowe [30]. Z kolei upośledzona czynność nerek prowadzi do zmniejszenia klirensu kwasu moczowego [31], a hiperurykemia wywołuje uszkodzenie kłębuszków nerkowych oraz ich niedotlenienie. Główną cechą tego procesu jest pogrubienie ścian tętniczek doprowadzających, zmniejszenie światła tych naczyń i proliferacja mięśni gładkich, co wtórnie prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [12].

Diuretyki są często stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza ciężkiego i stanowią

ważny element terapii skojarzonej. Wystąpienie hiperurykემii i napady dny moczowej to znane działania niepożądane tej grupy leków. Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i niektórych sartanów (losartanu) w skojarzeniu z diuretykami może zapobiegać wystąpieniu hiperurykემii, a także obniżyć poziom ryzyka sercowo-naczyniowego [32]. W przeprowadzonym badaniu nie obserwowano istotnego wpływu przyjmowania diuretyku na stężenie kwasu moczowego — choć stwierdzono tendencję do wyższych jego wartości wśród leczonych. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że większość chorych stosujących diuretyki jednocześnie otrzymywała inhibitor konwertazy angiotensyny, który działa urykozurycznie.

Wnioski

1. U chorych z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym wyższemu stężeniu kwasu moczowego często towarzyszą cechy zespołu metabolicznego, przewlekłego stanu zapalnego i upośledzonej czynności nerek.

2. Pogrubienie IMT oraz większa LVM u chorych z wyższym stężeniem kwasu moczowego mogą wskazywać na jego rolę jako mediatora subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp W dużych badaniach epidemiologicznych wykazano związek hiperurykემii z nadciśnieniem tętniczym oraz podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Nie wiadomo jednak, czy podwyższone stężenie kwasu moczowego wiąże się z gorszym profilem klinicznym chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych w specjalistycznym ośrodku.

Materiał i metody Do badania włączono 119 kolejnych chorych z umiarkowanym (16%) i ciężkim nadciśnieniem tętniczym (84%), u których oznaczono: stężenie kwasu moczowego, kreatyniny, lipidogram, białko C-reaktywne (CRP), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), grubość kompleksu *intima-media* (IMT), indeks masy lewej komory serca (LVMI) oraz parametry funkcji rozkurczowej.

Wyniki W analizie jednoczynnikowej stężenie kwasu moczowego korelowało ze stężeniem kreatyniny ($r = 0,46$, $p < 0,001$), wskaźnikiem talia-biodra ($r = 0,45$, $p < 0,001$), cholesterolem HDL ($r = -0,39$, $p < 0,001$) oraz czasem relaksacji izowolumetrycznej (IVRT), IMT, LVMI, CRP i TNF- α . W analizie

wieloczynnikowej stężenie kwasu moczowego było niezależnie powiązane jedynie z CRP, stężeniem kreatyniny i wskaźnikiem talia-biodra. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym zestężeniem kwasu moczowego w górnym kwartyle ($> 402 \mu\text{mol/l}$), w porównaniu do tych ze stężeniem KM w dolnym kwartyle, mieli wyższe wartości LVMI (o 36 g/m^2), IMT (o $0,1 \text{ mm}$), wydłużony IVRT (o 11 ms), a także wyższe stężenie CRP i triglicerydów, a niższe cholesterolu frakcji HDL oraz stosowali więcej leków w celu kontroli nadciśnienia.

Wnioski Wyższe stężenie kwasu moczowego charakteryzuje chorych bardziej zagrożonych ze względu na obecność licznych cech zespołu metabolicznego, przewlekłego stanu zapalnego, upośledzonej czynności nerek oraz subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, kwas moczowy, powikłania narządowe, przewlekłe zapalenie
Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 5, strony 352–358.

Piśmiennictwo

- Alper A.B. jr., Chen W., Yau L. i wsp. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34–38.
- Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. i wsp. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 817–821.
- Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B. i wsp. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
- Jossa F., Farinano E., Panico S. i wsp. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 677–681.
- Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A. i wsp. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66: 281–287.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. i wsp. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–150.
- Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. i wsp. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 118–1190.
- Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Wpływ terapii hipotensyjnej na stężenie kwasu moczowego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 15–163.
- Tykarski A., Łopatka P., Posadzy-Mańczyńska A. i wsp. Mechanizm hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym ciężkim, opornym na leczenie. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 411–423.
- Quinones G.A., Natali A., Baldi S. i wsp. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: E1–E5.
- Kang D.H., Park S.K., Lee I.K. i wsp. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3553–3562.
- Mazzali M., Kanellis J., Han L. i wsp. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure

- re-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 282: F991–F997.
13. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. i wsp. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1466–1471.
14. Dang A., Zhang Y., Liu G. i wsp. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 45–50.
15. Wing L.M., West M.J., Graham J.R. i wsp. Long-acting and short-acting diuretics in mild essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens. A.* 1982; 4: 1429–1441.
16. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. i wsp. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular rennin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2008; 26: 269–275.
17. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. i wsp. Recommendation for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 2: 358–367.
18. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450–458.
19. Lee J.E., Kim Y.G., Choi Y.H. i wsp. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47: 962–967.
20. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. i wsp. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–1078.
21. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. i wsp. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 991–996.
22. Leyva F., Anker S.D., Godsland I.F. i wsp. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1814–1822.
23. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. i wsp. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287–1293.
24. Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda E. i wsp. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1038–1044.
25. Tsouli S.G., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P. i wsp. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 55: 1293–1301.
26. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H. i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 2002; 4: 49–55.
27. Iwatani M., Wasada T., Katsumori K. i wsp. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and non-diabetics. *Diabetologia* 2000; 43: 814–815.
28. Kiortsis D.N., Filippatos T.D., Elisaf M.S. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab.* 2005; 31: 15–22.
29. Tsunoda S., Kamide K., Minami J. i wsp. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 697–701.
30. Viazzi F., Leoncini G., Ratto E. i wsp. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 1276–1282.
31. Schachter M. Uric acid and hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 4139–4143.
32. Hoieggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. i wsp. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65: 1041–1049.