

Związek hiperurykემii z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK

Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors in patients with essential, untreated arterial hypertension in the population of RISK study

Summary

Background Elevated serum uric acid levels are commonly seen in association with hypertension, increased body mass index, hyperinsulinemia and dyslipidemia, a cluster of metabolic and hemodynamic disorders which characterize the so-called metabolic syndrome. Hyperuricemia might often be regarded as a marker of target organ damage and progression of renal dysfunction in hypertensive patients. However, the role of uric acid as an independent cardiovascular risk factor is uncertain.

Objective The prevalence of hyperuricemia in patients with essential, untreated, mild and moderate hypertension and comparison of prevalence of cardiovascular risk factors in hypertensives according to hyperuricemia presence.

Material and methods 266 patients with primary, untreated arterial hypertension aged 39 to 75 (mean age 53.2 ± 8.9) were studied. The prevalence of different cardiovascular risk factor eg. cigarette smoking, obesity, high total cholesterol, triglycerides, creatinine and glucose level was compared in subgroups of different uric acid concentration using chi square test.

Results Hyperuricemia was found in 41 of 266 patients. The strongest relationship was observed between uric acid level and creatinine level. The mean creatinine level in

HU group was $93.5 \mu\text{mol/l}$ vs. $84.8 \mu\text{mol/l}$ in NU group ($p = 0.0029$). The prevalence of typical cardiovascular risk factors was not significantly different between HU and NU group.

Conclusion The prevalence of hyperuricemia in Polish population of untreated hypertensive patients is around 15%. Results confirmed that uric acid is a marker of renal dysfunction progression, but hyperuricemia was not associated with statistical higher prevalence of established cardiovascular risk factors in hypertensive patients.

key words: hypertension, hyperuricemia, metabolic syndrome

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 3, pages 190–199.

Wstęp

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat w badaniach klinicznych i epidemiologicznych jednoznacznie potwierdzono związek hiperurykემii z występowaniem zawału serca, udaru mózgu oraz wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej [1], a w szczególności z występowaniem nadciśnienia tętniczego [2]. Na podstawie danych z badania *First National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES I) Freedman i wsp. udowodnili, że każdy wzrost wartości kwasu moczowego o $60 \mu\text{mol/l}$ jest związany z wzrostem ryzyka choroby nie-

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel. (061) 854-90-90



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

dokrwiennej serca u kobiet o 48% [3]. W prospektywnych badaniach prowadzonych z udziałem dużej populacji w ramach *Framingham Study* wykazano, że stężenie kwasu moczowego w surowicy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego [4]. W kolejnym badaniu *Bogalusa Heart Study* wykazano, że zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego już we wczesnym okresie życia, co może predysponować do rozwoju nadciśnienia [5]. Metaanaliza danych pochodzących z 8 dużych badań klinicznych obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazała, że wyższe o jedno odchylenie standardowe stężenie kwasu moczowego wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego porównywalnym ze wzrostem ryzyka wynikającym z takich samych różnic wartości ciśnienia tętniczego czy cholesterolu całkowitego [6]. Pomimo ustalenia tych zależności, przez wiele lat nie przywiązywano odpowiedniej uwagi do tego problemu. Amerykańskie i europejskie wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego nie wymieniają hiperurykemii jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [7–9]. Istnieją jednak przesłanki, że obniżenie stężenia kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem pod wpływem leczenia hipotensyjnego wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi.

Hiperurykemia często towarzyszy otyłości, hiperinsulinemii, nietolerancji glukozy, nadciśnieniu tętniczemu, hiperlipidemii oraz chorobom nerek. Po raz pierwszy E. Kylin w 1923 roku zasugerował, że hiperurykemię, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i nadciśnienie tętnicze należy traktować jako zjawisko łączne [10]. Jednak w kryteriach zespołu metabolicznego Reavena nie wymienia się hiperurykemii [11]. Dopiero kolejni badacze dodali do składowych zespołu metabolicznego hiperurykemię, mikroalbuminurię, zaburzenia fibrynolizy, homocysteinemię oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL [12].

Cel

Celem pracy było określenie częstości występowania hiperurykemii u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym oraz porównanie częstości występowania i średnich wartości znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem w zależności od obecności hiperurykemii.

Material i metody

Dane zebrano w okresie od listopada 2006 do kwietnia 2007 w 244 specjalistycznych ośrodkach

leczenia otwartego na terenie całego kraju, które uczestniczyły w badaniu RISK, przeprowadzonym w ramach grantu edukacyjnego firmy Servier Polska. Ogółem w programie w badaniu przesiewowym uczestniczyło 1155 chorych, z których 1054 spełniało podstawowe kryteria włączenia do programu. Warunkiem włączenia do badania było rozpoznanie nadciśnienia tętniczego 1 lub 2 stopnia nowo rozpoznanego bądź nieleczzonego farmakologicznie od co najmniej 6 miesięcy, przy braku powikłań sercowo-naczyniowych w wywiadzie (choroba niedokrwienności serca, zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu, przemijające napady niedokrwienne).

W czasie wizyty po 5-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej wykonywano u chorego 2 pomiary ciśnienia tętniczego, z których wyliczano średnią wartość. Uzyskany wynik stanowił kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego kwalifikujące do badania.

Na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego oraz badania dodatkowego dostępnego w dokumentacji medycznej chorego (z ostatnich 12 miesięcy), wypełniano kwestionariusz. W wywiadzie uwzględniano dane dotyczące wieku, palenia tytoniu, czasu trwania nadciśnienia, obciążeń rodzinnych przedwczesnym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, obecności cukrzycy i innych chorób (hiperlipidemi, niewydolności nerek, choroby naczyń obwodowych), a także innych chorób przewlekłych, na które pacjent był leczony. Dokonano również pomiaru obwodu pasa oraz odnotowano dostępne w dokumentacji chorego wyniki badań dodatkowych (lipidogram, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie glukozy na czczo).

Na podstawie dostępnych danych (wiek, płeć, palenie tytoniu, ciśnienie skurczowe [SBP, *systolic blood pressure*], stężenie cholesterolu całkowitego), a także informacji zamieszczonych w tabelach SCORE dla krajów europejskich o wysokim ryzyku oszacowano 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kryterium włączenia do analizy związanej z hiperurykemią była dostępność wyników stężenia kwasu moczowego, kreatyniny oraz parametrów gospodarki lipidowej. W konsekwencji do badania zakwalifikowano 266 pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w wieku 39–75 (średnia $53 \pm 8,9$ roku), w tym 41 pacjentów z hiperurykemią (grupa HU) oraz 225 z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego (grupa NU).

Przetwarzanie danych i analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS v 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, Stany Zjednoczone). Charakterystykę badanej grupy chorych przedstawiono za pomocą metod statystyki opisowej. Dla zmiennych ilościowych podano średnią i odchylenie stan-

dardowe, a dla zmiennych jakościowych podano częstości względne. Przy porównywaniu danych w obu grupach stosowano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych oraz test χ^2 .

Wyniki

Częstość występowania hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym 1 lub 2 stopnia nowo rozpoznany lub nieleczony wynosiła 15,4%.

Najsilniejszą zależność zaobserwowano pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a stężeniem kreatyniny. W grupie HU stężenie kreatyniny powyżej 115 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i 107 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet występowało istotnie statystycznie częściej niż w grupie NU (17,1 *vs.* 5,3%; $p = 0,018$). Podobnie, średnie stężenie kreatyniny w grupie HU wynosiło 93,5 $\mu\text{mol/l}$ i było istotnie ($p = 0,0029$) wyższe niż w grupie NU (84,8 $\mu\text{mol/l}$), co przedstawia rycina 1. Częstość występowania innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. stężenia cholesterolu całkowitego powyżej 5 mmol/l, frakcji LDL powyżej 3 mmol/l, triglicerydów powyżej 1,7 mmol/l, frakcji HDL poniżej 1 mmol/l u mężczyzn i poniżej 1,2 mmol/l u kobiet, tętnie powyżej 80 uderzeń/min oraz FPG (stężenie glukozy na czczo) $\geq 5,6$ mmol/l nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami (tab. I). Natomiast analizując konkretne wartości

średnie poszczególnych parametrów w obu grupach, stwierdzono różnice znamienne statystycznie. W grupie HU średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 6,41 *vs.* 5,74 mmol/l w grupie NU ($p = 0,005$) (ryc. 2). Podobne obserwacje dotyczyły wyższego stężenia triglicerydów (2,21 *vs.* 1,88 mmol/l; $p = 0,043$) i większej średniej wartości wskaźnika masy ciała (30,2 *vs.* 28,7 kg/m²; $p = 0,0378$) w grupie HU, co przedstawiają odpowiednio ryciny 3 i 4. Średnia geometryczna SCORE w grupie HU wyniosła 4,7% *vs.* 3,1% w grupie NU (ryc. 5).

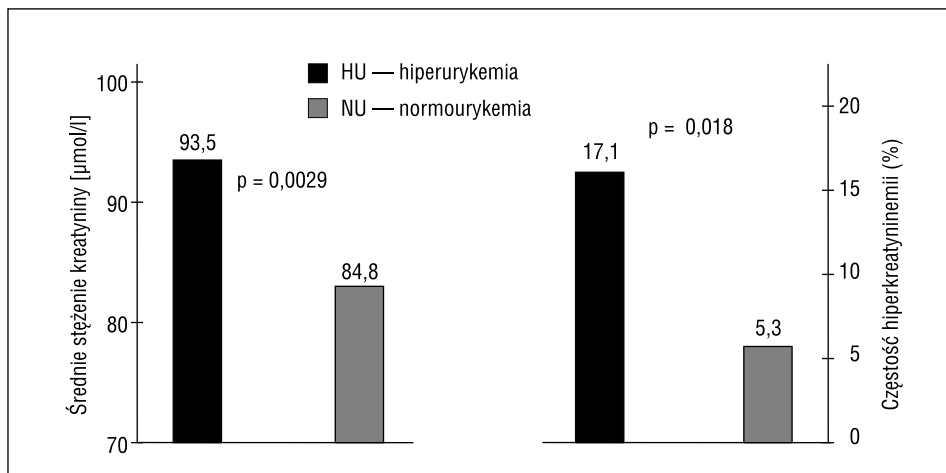
Dyskusja

Częstość występowania hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym według różnych badań szacowana jest na 3–54% i znacznie przewyższa jej występowanie w populacji ogólnej. Natomiast u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym częstość ta jest wyższa i wynosi około 30–58%. W badaniach Cannon i wsp. hiperurykemia występowała u 25% pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem, u 50% pacjentów poddanych terapii hipotensyjnej i w 75–100% pacjentów z nadciśnieniem złośliwym albo chorobami nerek [13]. Należy pamiętać, że poszczególne grupy leków hipotensyjnych mają różny wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy. Działanie niektórych jest istotne klinicznie, a w niektórych

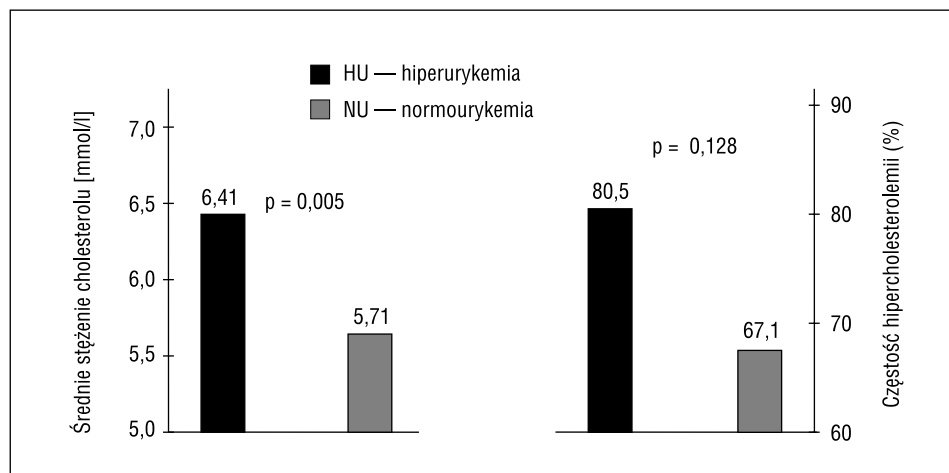
Tabela I. Wyniki

Table I. Results

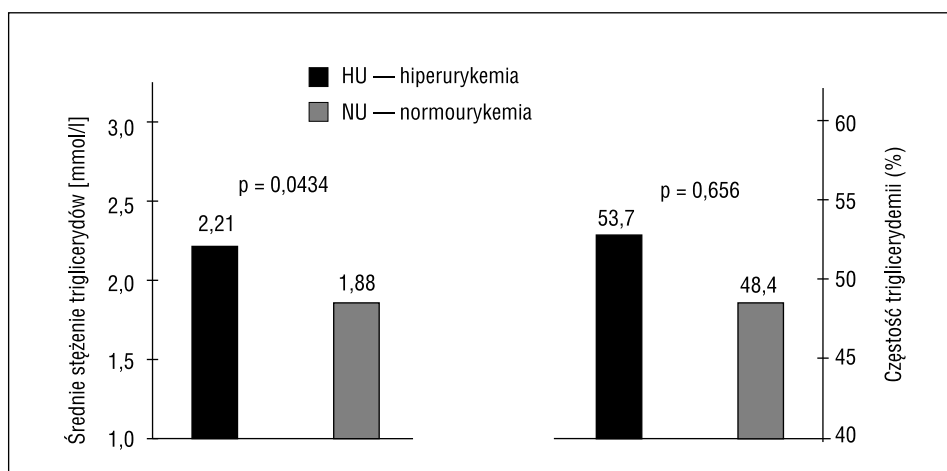
	Grupa NU		Grupa HU		Wartość p
	n	(%)	n	(%)	
Nadciśnienie tętnicze 2 stopnia	153	68	32	78	0,27
Izolowane nadciśnienie tętnicze	17	7,6	1	2,4	0,389
Cholesterol całkowity > 5,0 mmol/l	151	67,1	33	80,5	0,128
Cholesterol frakcji LDL > 3 mmol/l	109	48,4	24	58,5	0,308
Cholesterol frakcji HDL M < 1,0 mmol/l, K < 1,2 mmol/l	47	20,9	8	19,5	0,992
Triglicerydy > 1,7 mmol/l	109	48,4	22	53,7	0,656
Palenie tytoniu	53	23,6	13	31,7	0,36
Tętno > 80 (uderzenia/min)	72	32	18	43,9	0,192
Kreatynina M ≥ 115 $\mu\text{mol/l}$, K ≥ 107 $\mu\text{mol/l}$	12	5,3	7	17,1	0,018
Glukoza $\geq 5,6$ mmol/l	69	30,7	15	36,6	0,57
SCORE $\geq 5\%$	73	32,4	20	48,8	0,065
Zespół metaboliczny	100	44,4	15	36,6	0,44
	88	39,1	21	51,2	0,201



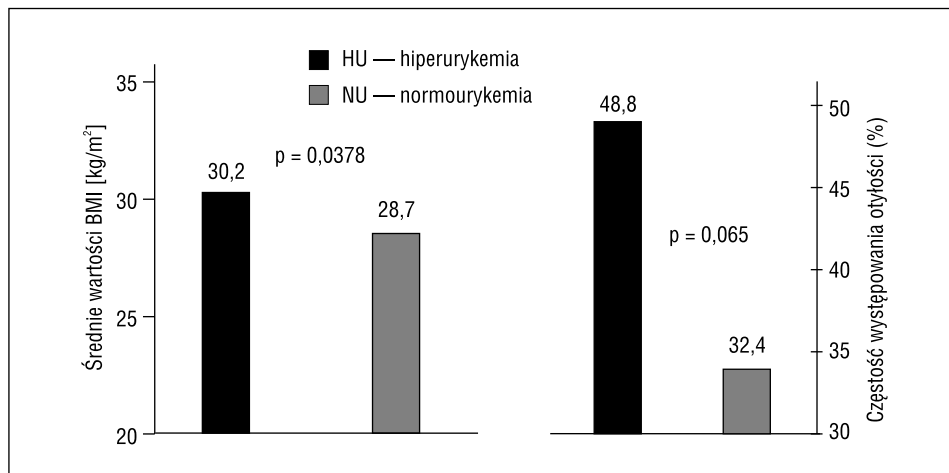
Rycina 1. Średnie wartości stężenia kreatyniny oraz częstość hiperkreatynemii w grupie HU i NU
Figure 1. Comparison of the mean creatinine level and prevalence of creatinemia in HU and NU group



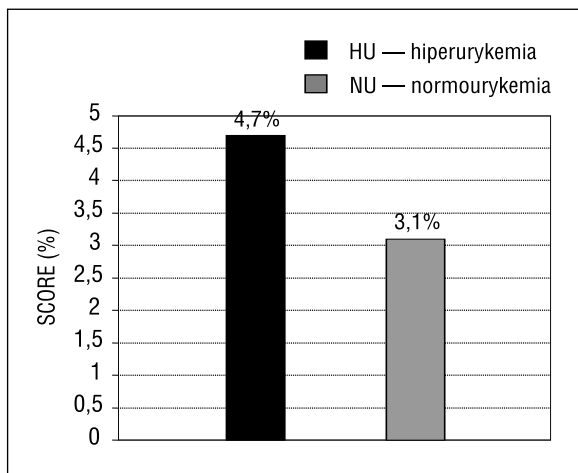
Rycina 2. Średnie wartości cholesterolu całkowitego oraz częstość hipercholesterolemii w grupie HU i NU
Figure 2. Comparison of the mean total cholesterol level and prevalence of hypercholesterolemia in HU and NU group



Rycina 3. Średnie wartości triglicerydów oraz częstość hipertriglicerydemii w grupie HU i NU
Figure 3. Comparison of the mean triglycerides level and prevalence of hypertriglyceridemia in HU and NU group



Rycina 4. Średnie wartości wskaźnika masy ciała (BMI) oraz częstość otyłości w grupie HU i NU
Figure 4. Comparison of the mean body mass index (BMI) and prevalence of obesity in HU and NU group



Rycina 5. Średnia wartość SCORE w grupie HU i NU
Figure 5. Comparison of the mean SCORE in HU and NU group

przypadkach zachodzą jedynie nieznaczne zmiany. Częstość hiperurykemii w „erze diuretyków” była niewątpliwie wyższa. W naszym badaniu częstość hiperurykemii w nadciśnieniu nieleczonym w populacji polskiej wyniosła 15,41%.

Częstość występowania hiperurykemii zwiększa się systematycznie nie tylko w krajach wysoko uprzemysłowionych, ale także w krajach rozwijających się. Korelacja pomiędzy zwiększonym stężeniem kwasu moczowego a innymi składowymi zespołu metabolicznego, takimi jak otyłość, dyslipidemia, hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, była opisywana w wielu publikacjach. Matsuura i Bonora zauważyli związek pomiędzy hiperurykemią, otyłością oraz centralną dystrybucją tkanki tłuszczowej [14, 15]. Feig i wsp. zwrócili uwagę, że pacjenci ze zwiększonym obwodem pasa charakteryzują się zwiększonym ry-

zykiem hiperurykemii [16]. Również inni autorzy potwierdzają dodatni związek pomiędzy masą ciała a stężeniem kwasu moczowego w surowicy zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem [17, 18], jak i hipertoniców [19]. Tykarski w badaniach wykazał, że kwas moczowy wykazuje najsilniejszą zależność od wskaźnika masy ciała [19]. W niniejszym badaniu stwierdzono jedynie tendencję do częstszego występowania otyłości w grupie HU, ale średni wskaźnik masy ciała był statystycznie wyższy w grupie HU.

Zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a wskaźnikiem masy ciała próbuje się tłumaczyć wpływem diety. Wykazano, że stężenie kwasu moczowego w surowicy najsilniej koreluje z ciężarem tkanki tłuszczowej, nie zaś z beztłuszczową masą ciała [20]. Silna dodatnia zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a stosunkiem obwodu talii do bioder wykazana przez Lee i wsp. [21] wskazuje, że chodzi tu o tkankę tłuszczową trzewną, czyli otyłość centralną. Inny możliwy związek przyczynowy to charakterystyczna dla otyłości nadmiernej aktywność adrenergiczna [22]. W wielu przeprowadzonych badaniach wskazano, że czynnikiem warunkującym współwystąpienie otyłości z hiperurykemią może być leptyna. Wykazano, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest niezależnie związane ze stężeniem leptyny [23].

Zwiększone stężenie kwasu moczowego i triglicerydemia łączą się również z insulinoopornością. Facchini i wsp. udowodnili, że stężenie kwasu moczowego i obniżenie klirensu kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym są wprost proporcjonalne do nasilenia insulinooporności [24].

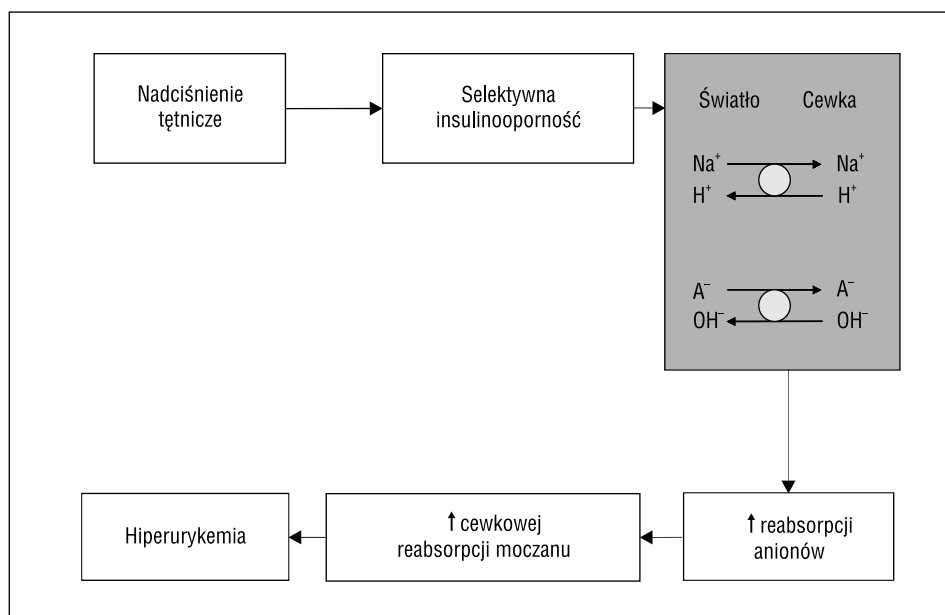
W badaniu Yoo i wsp. u prawie 4000 mężczyzn z hiperurykemią zauważono zwiększone ryzyko cu-

krzycy typu 2 [25]. Natomiast dotychczas nie udowodniono związku pomiędzy hiperglikemią poposiłkową a stężeniem kwasu moczowego. Doniesienia na temat dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem glukozy w surowicy a stężeniem kwasu moczowego są sprzeczne. W większości doniesień nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i glukozy w surowicy [26, 27], natomiast Yano i wsp. [28], a także inni autorzy [29, 30] donosili o istotnej negatywnej zależności między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a glikemią lub występowaniem cukrzycy. Przyczyną tych rozbieżnych wyników może być odmienny wpływ glukozy i insuliny na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego wydalanie nerkowe. Hiperglikemia działa urykozourycznie, upośledzając reabsorpcję kwasu moczowego i obniżając jego stężenie w surowicy [31, 32]. Natomiast insulinooporność i hiperinsulinemia kojarzone są z obniżeniem klirensu kwasu moczowego i hiperurykemią [23, 33]. Wprawdzie nie ma bezpośrednich dowodów na to, że insulina zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, ale wykazano, że nasila ona reabsorpcję sodu [34]. Zwiększona reabsorpcja sodu natomiast wiąże się ze zwiększoną reabsorpcją kwasu moczowego [35]. Również hiperinsulinemia zwiększa wewnątrzkomórkowe pH i stymuluje wymiennik jonów sodowo-wodorowych, który z kolei pobudza reabsorpcję anionów, w tym moczanów (ryc. 6). Tak więc stężenie kwasu moczowego w surowicy może być podwyższone w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy, przed rozwojem jawnej

cukrzycy typu 2 (hiperinsulinemii), co spostrzegłi Herman i wsp. [36]. Jego obniżone stężenie obserwuje się w cukrzycy rozwiniętej (hiperglikemii). W niniejszym badaniu glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/l wystąpiła w 30,7% w grupie NU *vs.* 36,6% w grupie HU. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

W większości prac podkreśla się negatywną korelację pomiędzy kwasem moczowym a stężeniem frakcji HDL, szczególnie widoczną u mężczyzn. Podstawy metaboliczne związku hiperurykemii z hipertriglicydemią są niejasne. Eksperymentalna hipertriglicydemia nie podwyższa stężenia kwasu moczowego w surowicy [37, 38]. Nie stwierdzono również zjawiska odwrotnego [39]. Przyczyną takiego stanu może być działanie czynników środowiskowych — diety bogatokalorycznej oraz nadużywania alkoholu [40, 41]. Szczególne podstawy teoretyczne ma pogląd, że nadmiar sacharozy w diecie podwyższa stężenia kwasu moczowego i triglicydów w surowicy. Hiperurykemia i hipertriglicydemia występują u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów — niedoborem glukozo-6-fosfatazy [42, 43] i fruktozo-1,6-dwufosfatazy [44]. Również w badaniach eksperymentalnych wlew sacharozy lub jej podwyższona zawartość w diecie zwiększały stężenie obu związków [25, 37].

Z dwóch składowych sacharozy, prawdopodobnie fruktoza jest odpowiedzialna za rozwój hiperurykemii i hipertriglicydemii. Podanie fruktozy nasila wątrobową degradację ATP [45], a tym samym zwiększa produkcję kwasu moczowego, podwyższa



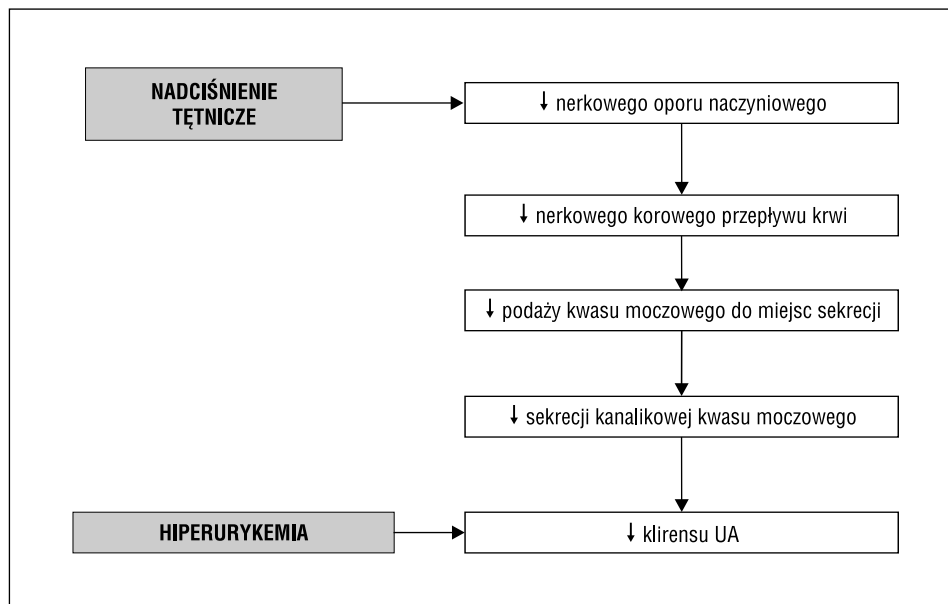
Rycina 6. Sugerowany patofizjologiczny mechanizm hiperurykemii w nadciśnieniu samoistnym via insulinooporność
Figure 6. Proposed pathophysiological mechanism of hyperuricemia in essential hypertension

produkcję kwasu mlekowego, który na zasadzie kompetycyjnej upośledza wydalanie nerkowe kwasu moczowego oraz zwiększa stężenie triglicerydów we krwi [37]. Właściwości takich nie posiada drugi składnik sacharozy — glukoza. W prezentowanym badaniu w grupie HU średnia wartość triglicerydów wyniosła 2,21 vs. 1,88 w grupie NU ($p = 0,0434$), natomiast analiza punktu ocięcia dla triglicerydów (1,7 mmol/l) wykazała, że różnica pomiędzy grupami HU i NU była nieznamienna.

Najlepiej poznaną zależnością patogenetyczną między zwiększonym stężeniem kwasu moczowego a innymi składowymi zespołu metabolicznego jest zależność patogenetyczna hiperurykemia–nadciśnienie tętnicze (ryc. 7). Ponieważ otyłość jest jednocześnie czynnikiem usposabiającym do rozwoju nadciśnienia tętniczego, zależność pomiędzy wielkością ciśnienia tętniczego a stężeniem kwasu moczowego w surowicy przypisywana jest wpływowi masy ciała. Tykarski w badaniach wykazał istnienie związku pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym. Podobnej zależności nie stwierdził w przypadku skurczowego ciśnienia tętniczego [19]. Potwierdzają to wyniki Yano i wsp. [28], którzy w populacji 8000 Amerykanów japońskiego pochodzenia stwierdzili, że kwas moczowy najsilniej koreluje z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym bez względu na obecność nadciśnienia. Potwierdzają to również inne prace [46, 47]. W niniejszej pracy występowała jedynie tendencja do częstszego występowania izolowanego nadciśnienia

tętniczego w grupie NU (7,6 vs. 2,4%). W innej pracy dotyczącej także populacji polskiej stwierdzono natomiast znaczne podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz ze wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego, ale tylko u chorych z nadciśnieniem [38]. Podobnej zależności nie stwierdzono dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Istnieją również prace wykazujące zależność kwasu moczowego od obu ciśnień [48, 49]. Obserwacja ta pozostaje w zgodzie z wynikami uzyskanymi w *Olivetii Heart Study* [18], natomiast w innych badaniach nie stwierdzono korelacji między ciśnieniem tętniczym a wartościami kwasu moczowego po korekcie, która uwzględniała także masę ciała [50, 51]. Uzyskane wyniki potwierdzają wnioski z omówionych na wstępie tej pracy badań prospektywnych Fessela i wsp. [52] i Selby'ego i wsp. [53], w których dowiedziono, że kwas moczowy jest niezależnym od masy ciała czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, co nie przesądza jednak o jego roli przyczynowej.

Subkliniczne nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek (nieznacznie podwyższone stężenie kreatyniny, obniżone przesączanie kłębuszkowe, mikroalbuminuria) nie są rzadką patologią towarzyszącą pierwotnemu nadciśnieniu. Przewlekła hiperurykemia wywołuje wiele niekorzystnych efektów zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych. Do tych efektów zalicza się hiperplazję komórek gładkich naczyń, dysfunkcję śródbłonna oraz wewnątrznerkową aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron [54, 55]. Te zaburzenia stanowią



Rycina 7. Mechanizm hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym
Figure 7. Mechanism of hyperuricemia in hypertensives

pomost łączący hiperurykemię z uszkodzeniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi [56]. Pacjentów z dną moczanową często charakteryzuje niewydolność nerek (opisywana w piśmiennictwie 25–40% przypadków). Zmiany w nerkach w przypadku dny obejmują różnego stopnia stwardnienie tętniczek, stwardnienie kłębuszków nerkowych, zwłóknienie śródmiąższowe oraz depozycję kryształów moczanu [57]. Podwyższone stężenie kwasu moczowego postrzegane jest także jako czynnik rozwoju niewydolności nerek u pacjentów z prawidłową ich funkcją. Kwas moczowy jest także niezależnym czynnikiem progresji w nefropatii IgA [58]. Również hiperurykemia koreluje z rozwojem niewydolności nerek w cukrzycy typu 2 oraz niezależnie przepowiada pogorszenie funkcji nerek u pacjentów po przeszczepie nerki poddanych leczeniu supresyjnemu (cyklosporyna) [59]. Chociaż w większości badań wymieniono podwyższone stężenie kwasu moczowego jako czynnik ryzyka niewydolności nerek, to w badaniu *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) nie zauważono takiej zależności [60]. Z kolei pojawiają się prace mówiące o korzystnym działaniu allopurinolu na funkcje nerek u pacjentów z dną moczanową, ale także bez jej obecności [61].

W opisywanej pracy najsilniejszą korelację zauważono pomiędzy podwyższonym stężeniem kwasu moczowego a stężeniem kreatyniny. W grupie HU średnia wartość stężenia kreatyniny wyniosła 93,5 vs. 84,8 $\mu\text{mol/l}$ w grupie NU ($p = 0,0029$). Również analizując punkt odcięcia dla kreatyniny ($M \geq 115 \text{ mmol/l}$, $K \geq 107 \text{ mmol/l}$), statystycznie istotnie częściej występowało podwyższone stężenie kreatyniny w grupie HU niż w NU ($p = 0,018$). Wyniki są zgodne z wieloma pracami dotyczącymi znaczenia hiperurykemii we wczesnym wykrywaniu niewydolności nerek. W publikacji Iseki i wsp. podwyższone stężenie kwasu moczowego silnie wiązało się z wyższymi wartościami kreatyniny [62]. Również Shigematsu i wsp. wykazali, że stężenie kwasu moczowego jest bardziej czułym wskaźnikiem uszkodzeń narządowych spowodowanych nadciśnieniem niż stężenie kreatyniny [63]. Stężenie kwasu moczowego w surowicy może odzwierciedlać zmniejszenie przepływu nerkowego i wczesną nefrosklerozę u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ryc. 7) [64].

Wnioski

1. Częstość występowania hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym, świeżo rozpoznanym lub nieleczonym w populacji polskiej wynosi około 15%.

2. Stężenie kwasu moczowego wykazuje największy związek z parametrem funkcji nerek, co potwierdza jego znaczenie jako markera stopnia uszkodzenia nerek.

3. Współwystępowanie hiperurykemii z innymi uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym ze składowymi zespołu metabolicznego, nie jest jednoznaczne.

Streszczenie

Wstęp Hiperurykemia często towarzyszy otyłości, hiperinsulinemii, nietolerancji glukozy, nadciśnieniu tętniczemu, hiperlipidemii oraz chorobom nerek. Postrzegana jest również jako marker uszkodzenia narządowego, szczególnie jako wczesny marker dysfunkcji nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Rola kwasu moczowego jako niezależnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego nie jest pewna.

Cel Celem pracy było określenie częstości występowania hiperurykemii u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym oraz porównanie częstości występowania znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem w zależności od obecności hiperurykemii.

Materiał i metody Do badania włączono 266 pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w wieku 39–75 (średnia $53 \pm 8,9$ roku), w tym 41 pacjentów z hiperurykemią (grupa HU) oraz 225 z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego (grupa NU). W podgrupach porównano częstość występowania oraz średnie wartości różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego przy zastosowaniu testu χ^2 .

Wyniki Hiperurykemię rozpoznano u 41 pacjentów spośród 266 chorych z nowo rozpoznanym nadciśnieniem. Najsilniejszą zależność zaobserwowano pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a stężeniem kreatyniny. W grupie HU stężenie kreatyniny powyżej 115 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i 107 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet było istotnie statycznie częstsze niż w grupie NU (17,1 vs. 5,3 %; $p = 0,018$). Podobnie, średnie stężenie kreatyniny w grupie HU wynosiło 93,5 $\mu\text{mol/l}$ i było istotnie ($p = 0,0029$) wyższe niż w grupie NU (84,8 $\mu\text{mol/l}$). Częstość występowania innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski Częstość występowania hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym, nowo rozpoznanym lub nieleczonym w populacji polskiej wynosi około 15%. Stężenie kwasu moczowego

wego wykazuje największy związek z parametrem funkcji nerek, co potwierdza jego znaczenie jako markera stopnia uszkodzenia nerek. Współwystępowanie hiperurykemii z innymi uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym ze składowymi zespołu metabolicznego, nie jest jednoznaczne.

słowa kluczowe: hiperurykemia, naciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny

Naciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 3, strony 190–199.

Piśmiennictwo

1. Frohlich E.D. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 270: 354–359.
2. Stanton J.R., Freis ED. Serum uric acid concentration in essential hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1947; 66: 193–194.
3. Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W. i wsp. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141: 637–644.
4. Sundström 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.
5. 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.
6. Gueyffier F., Boissel J.P., Pocock S. i wsp. Identification of risk factors in hypertensive patients: contribution of randomized controlled trials through an individual patient database. *Circulation* 1999; 100: 88–94.
7. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 update. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
8. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
9. Duffy W.B., Senekjian H.O., Knight T.F. i wsp. Management of asymptomatic hyperuricemia. *JAMA* 1981; 246: 2215–2216.
10. Kylin E. Studien ueber das Hypertonic Hyperglykämie-syndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105–127.
11. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
12. Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Haffner S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol. Rev.* 1998; 20: 157–72.
13. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E. i wsp. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 457–463.
14. Matsuura F., Yamashita S., Nakamura T. i wsp. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47 (8): 929–933.
15. Bonora E., Targher G., Zenere M.B. i wsp. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int. J. Obes.* 1996; 20: 975–980.
16. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42 (3): 247–252.
17. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. i wsp. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. [Journal Article] *Jpn. Heart J.* 2003; 44 (4): 527–536.
18. Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H. i wsp. Serum uric acid and the risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur. J. Epidemiol.* 2005; 18: 523–530.
19. Tykarski A. Mechanizm hiperurykemii oraz ocena wpływu leków hipotensyjnych na transport kwasu moczowego i jego prekursorów w nefronie w naciśnieniu tętnicznym pierwotnym. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 1997.
20. Zalokar J., Lellouch J., Claude J.R. i wsp. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J. Chron. Dis.* 1974; 27: 59–75.
21. Lee J., Sparrow D., Vokonas S. i wsp. Uric acid and Coronary Heart Disease Risk: Evidence for a Role of Uric acid in the Obesity-Insulin Resistance Syndrome. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 3–8.
22. Landsberg L., Troisi R., Parker D. Obesity, blood pressure and the sympathetic nervous system. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1: 295–303.
23. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. i wsp. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. [Journal Article] *Jpn. Heart J.* 2003; 44(4): 527–536.
24. Facchini F., Chen Y.D., Hollenbeck C.B. i wsp. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266 (21): 3008–3011.
25. Yoo T.W., Sung K.C., Shin H.S. i wsp. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ. J.* 2005; 69 (8): 929–933.
26. Reed D., Labarthe D., Stallones R. Epidemiologic studies of serum uric acid levels among Micronesians. *Arth. Rheum.* 1972; 15: 38–43.
27. Myers A.R. Relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am. J. Med.* 1968; 45: 520–534.
28. Yano K., Rhoads G., Kagan A. Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese-American men in Hawaii. *J. Chronic Dis.* 1977; 30: 171–184.
29. Klein R., Klein B., Cornoni J. i wsp. Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease, risk factors and cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 401–409.
30. Herman J.B., Medalie J.H., Groen J.J. Diabetes prevalence and serum uric acid. Observations among 10000 men in survey of ischemic heart disease in Israel. *Diabetes* 1967; 16: 858–868.
31. Herman J.B., Keyman A. Hyperglycemia and uric acid. *Isr. J. Med. Sci.* 1969; 5: 1048–1053.
32. Padova J., Patchefsky A., Onesti G. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients. *Metabolism* 1964; 13: 507–511.
33. Modan M., Halkin H., Karasik A. Elevated serum uric acid — a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987; 30: 713–719.
34. DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 845–854.
35. Holmes E.W., Kelley W.N., Wyngaarden J.B. The kidney and uric acid excretion in man. *Kidney Int.* 1972; 2: 115–123.
36. Herman J.B., Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet* 1982; 2: 240–249.
37. Fox H., John D., Dwosh I. i wsp. Hyperuricemia and Hypertriglyceridemia: Metabolic Basis for the Association. *Metabolism* 1985; 34: 8–16.

38. Gibson T., Kilbourn K., Horner I. Mechanism and treatment of hypertriglyceridemia in gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1979; 38: 31–43.
39. Bluestone R., Lewis B., Mervart I. Hyperlipoproteinaemia in gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1971; 30: 134–137.
40. Schonfeld G., Kudzma D.J. Type IV hyperlipoproteinaemia: a critical appraisal. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 55–60.
41. Gibson T., Graham R. Gout and hyperlipidaemia. *Ann. Rheum. Dis.* 1974; 33: 298–303.
42. Kelley W.N., Rosenbloom F.M., Seegmiller J.E. Excessive production of uric acid in type I glycogen storage disease. *J. Pediatr.* 1968; 72: 488–499.
43. Alepa F.P., Howell R.R., Klinenberg J.R. Relationships between glycogen storage disease and tophaceous gout. *Am. J. Med.* 1967; 42: 58–64.
44. Pagliara A.S., Karl I.E., Keating J.P. Hepatic fructose-1,6-diphosphatase deficiency: a cause for lactic acidosis and hypoglycemia in infancy. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 2115–2122.
45. Israel K.D., Michaelis O.E., Reiser S. Serum uric acid, inorganic phosphorous and glutamic-oxaloacetic transaminase and blood pressure in carbohydrate-sensitive adults consuming three different levels of sucrose. *Ann. Nutr. Metab.* 1983; 27: 425–434.
46. Stamler J., Berkson D., Dyer A. i wsp. Relationship of multiple variables to blood pressure — findings four Chicago Epidemiologic Studies. *Epidemiology and Control of Hypertension*. Ed. Oglesby Paul, Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1975; 307–311.
47. Persky V., Dyer A., Irdissoven E. i wsp. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease. *Circ. Res.* 1977; 59: 969–978.
48. Jossa F., Farinano E., Panico S. i wsp. Serum uric acid and hypertension: The Olivetti heart study. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 677–687.
49. Kannel W.B., McGee D.L., Gordon T.R. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Heart Study. *Am. J. Cardiol.* 1976; 38: 46–55.
50. Evans J.G., Prior I.A., Morrison R.B. The Carterton Study. 5. Serum uric acid levels of a sample of New Zealand European adults. *N. Z. Med. J.* 1969; 70: 306–311.
51. Myers A., Dodge H.J., Epstein F. i wsp. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am. J. Med.* 1968; 45: 520–529.
52. Fessel W.J., Siegelau A.B., Johnson E.S. Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 44–59.
53. Selby J.V., Friedman G.D., Quesberry C.P. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 131: 1017–1023.
54. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. i wsp. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1466–1471.
55. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N. i wsp. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2005; 67: 1739–1742.
56. Viazzi F., Leoncini G., Ratto E. i wsp. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *AJH* 2007; 20: 1276–1282.
57. Beck L. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int.* 1986; 30: 280–287.
58. Ohno I., Hosoya T., Gomi H. i wsp. Serum uric acid and renal prognosis in IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333–339.
59. Al-Uzri A.Y., Prather J.C., Norman D.J. i wsp. Hyperuricemia as a risk factor for renal allograft loss. *American Transplant Congress 2002*; streszczenie.
60. Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A. i wsp. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51: 1908–1919.
61. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Herrero-Beites A.M. i wsp. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron* 2000; 86: 287–291.
62. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M. i wsp. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 691–697.
63. Shigematsu Y., Hamada M., Hiasa G. i wsp. Serum creatinine level underestimates hypertensive renal involvement in elderly patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 1999; 22: 297–301.
64. 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.