

# Clinical importance of hyperuricaemia in hospitalised hypertensive patients

## Znaczenie kliniczne hiperurykemii u hospitalizowanych chorych z nadciśnieniem tętniczym

Katarzyna Dziubek<sup>1</sup>, Paweł Salwa<sup>1</sup>, Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup>, Ewa Tomasiak<sup>2</sup>,  
Elżbieta Jaskulska-Niedziela<sup>1</sup>, Kamil Michta<sup>3</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>First Department of Cardiology, Świętokrzyskie Cardiology Centre, Kielce, Poland

<sup>2</sup>Faculty of Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

<sup>3</sup>Department of Cardiac Surgery, Świętokrzyskie Cardiology Centre, Kielce, Poland

### Abstract

**Introduction.** Multiple clinical studies showed an association between hyperuricaemia (HU) and cardiovascular disease, hypertension, chronic kidney disease, and metabolic syndrome. It has been debated for many years whether HU is an independent risk factor for cardiovascular disease or just a condition commonly coexisting with conventional risk factors. Despite many reports, the importance of HU in the pathogenesis of cardiovascular disease has not been clearly established.

Aim of the study was to evaluate the prevalence of HU in patients with hypertension and to compare groups of treated hypertensive patients with normal or elevated serum uric acid level.

**Material and methods.** We retrospectively analyzed consecutive hypertensive patients hospitalized in a tertiary care cardiology centre in 2009–2010. We analyzed clinical data with particular reference to concomitant diseases, previous myocardial infarction and stroke, heart failure, biochemical parameters, and selected echocardiographic parameters in groups of patients with normal or elevated serum uric acid level.

**Results.** We analyzed 2076 patients including 1148 men (55.3%) and 928 women (44.7%). Normouricaemia (NU) was found in 1423 patients (68.5%) and HU in 653 patients (31.4%). Mean age was  $67.7 \pm 11$  years in the NU group and  $70.1 \pm 10$  years in the HU group. The NU group included 771 men (54.2%) and 652 women (45.8%). The HU group included 377 men (57.7%) and 276 women (42.3%). The prevalence of concomitant conditions in the NU and HU groups was as follows: type 2 diabetes – 24.4% vs. 29.7%, respectively ( $p = 0.0545$ ), ischaemic heart disease – 27.5% vs. 35.1% ( $p = 0.1000$ ), previous myocardial infarction – 8.3% vs. 12.7% ( $p = 0.0044$ ), previous stroke – 4.7% vs. 5.0% ( $p = 0.7453$ ), atrial fibrillation – 25.8% vs. 40.1% ( $p = 0.0001$ ), New York Heart Association (NYHA) class II heart failure – 20.5% vs. 22.7% ( $p = 0.3700$ ), NYHA class III heart failure – 11.0% vs. 22.5% ( $p = 0.0004$ ), NYHA class IV heart failure – 1.3% vs. 5.3% ( $p = 0.0001$ ), glomerular filtration rate  $< 60$  mL/min – 39.6% vs. 66.3% ( $p < 0.0001$ ), left ventricular hypertrophy – 36.3% vs. 40.1% ( $p = 0.2800$ ), left ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$  – 61.2% vs. 55.4% ( $p = 0.4200$ ), left ventricular ejection fraction 36–49%: 24.2% vs. 21.1% ( $p = 0.2600$ ), left ventricular ejection fraction  $\leq 35\%$ : 14.5% vs. 27.6% ( $p < 0.0001$ ), hypercholesterolaemia – 37.1% vs. 40.6% ( $p = 0.3200$ ), hypertriglyceridaemia – 15.4% vs. 14.1% ( $p = 0.5200$ ), mixed dyslipidaemia – 15.2% vs. 19.2% ( $p = 0.0339$ ), atherogenic dyslipidaemia in men – 18.1% vs. 20.2% ( $p = 0.5000$ ), atherogenic dyslipidaemia in women – 15.0% vs. 24.1% ( $p = 0.0074$ ).

## Conclusions

1. Among hospitalised hypertensive patients, those with HU more often showed advanced heart failure, atrial fibrillation, impaired renal function, mixed dyslipidaemia, and atherogenic dyslipidaemia in women when compared to hypertensives with normal uric acid level.
2. Among hospitalised hypertensive patients, HU was more frequent among patients above 55 years of age compared to younger patients.
3. Further studies are necessary to determine the importance of HU and benefits from reduction of uric acid level in patients with hypertension.

Key words: hyperuricaemia, uric acid, hypertension

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 1-7)

## Introduction

Multiple clinical studies showed an association between hyperuricaemia (HU) and cardiovascular disease, hypertension, chronic kidney disease, and metabolic syndrome [1-4].

It has been debated for many years whether hyperuricaemia is an independent risk factor for cardiovascular disease or just a condition commonly coexisting with conventional risk factors. Uric acid is mostly secreted by kidneys in a four-step process of filtration, resorption, and secretion [5]. In hypertension, reduced renal blood flow due to increased peripheral and intrarenal vascular resistance leads to reduced uric acid renal clearance, mostly by a decrease in tubular secretion, which results in HU [6]. HU is associated with endothelial damage, decreased synthesis of nitric oxide (NO), and renin-angiotensin-aldosterone system activation, which leads to blood pressure elevation [7, 8].

The prevalence of HU in patients with hypertension ranges from 3 to 54% and is much higher compared to estimates in the general population (5%). The prevalence of HU among treated hypertensives is even higher, estimated at 30-50%, which suggests a possible effect of blood pressure-lowering medications on serum uric acid level [9].

Despite many reports, the importance of HU in the pathogenesis of cardiovascular disease has not been clearly established. The aim of the present study was to evaluate the prevalence of HU in patients with hypertension and to compare groups of treated hypertensive patients with normal or elevated serum uric acid level.

## Material and methods

We retrospectively analyzed consecutive hypertensive patients hospitalized in a tertiary care cardiology centre in 2009-2010. The inclusion criteria were the diagnosis of hypertension before or during admission, and no treatment with uric acid lowering agents. We analyzed clinical data

with particular reference to concomitant diseases, previous myocardial infarction and stroke, heart failure, biochemical parameters, and selected echocardiographic parameters.

Hyperuricaemia was defined as serum uric acid level above 7.0 mg/dL. Impaired renal function was defined as glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min, as estimated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula. Hypercholesterolaemia was defined as low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level  $\geq$  115 mg/dL and total cholesterol level  $\geq$  190 mg/dL. Hypertriglyceridaemia was defined as serum triglyceride level  $\geq$  150 mg/dL with LDL cholesterol level < 115 mg/dL.

Mixed dyslipidaemia was diagnosed when serum triglyceride level was  $\geq$  150 mg/dL and LDL cholesterol level was  $\geq$  115 mg/dL, and atherogenic dyslipidaemia when serum triglyceride level was  $\geq$  150 mg/dL with high-density lipoprotein (HDL) level < 40 mg/dL in men and < 45 mg/dL in women.

Statistical analysis was performed using the Student *t* test for normally distributed quantitative variables and the chi-square test for categorical variables.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Calculations were performed using the Statistica 8.0 package (Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA).

## Results

We analyzed 2076 patients including 1148 men (55.3%). Normouricaemia (NU) was found in 1423 patients (68.5%) and HU in 653 patients (31.4%).

The mean age in the NU group was  $67.7 \pm 11$  years, including  $65.3 \pm 11$  years in men and  $70.7 \pm 10$  years in women. The mean age in the HU group was  $70.1 \pm 10$  years, including  $68.1 \pm 11$  years in men and  $73.0 \pm 9$  years in women. Patients in the HU group were significantly older than patients in the NU group. Demographic data are summarized in Table 1. Both groups were similar in regard to gender proportion and places of residence.

**Table 1.** Demographic data in the patient groups with normouricaemia and hyperuricaemia

Parameter	Patients with hypertension and normouricaemia (n = 1423)	Patients with hypertension and hyperuricaemia (n = 653)	p
Gender			
Men	771 (54.2%)	377 (57.7%)	
Women	652 (45.8%)	276 (42.3%)	
Age (years)	67.7 ± 11	70.1 ± 10	< 0.0001
Men	65.3 ± 11	68.1 ± 11	
Women	70.7 ± 10	73.0 ± 9	
Place of residence			
Rural	642 (45.1%)	291 (44.6%)	
Urban	781 (54.8%)	362 (55.4%)	

Patients with HU were characterised by more frequent occurrence of previous myocardial infarction, advanced heart failure (New York Heart Association [NYHA] class III–IV) with left ventricular ejection fraction of ≤ 35%, permanent atrial fibrillation, impaired renal function, and lipid abnormalities including mixed dyslipidaemia and atherogenic dyslipidaemia in women, along with a trend for more prevalent type 2 diabetes (Table 2).

Table 3 shows severity of heart failure as evaluated using the NYHA classification in patients with preserved or reduced left ventricular ejection fraction in the NU and HU groups. Advanced heart failure (NYHA class III–IV) with reduced left ventricular ejection fraction of < 50% was more frequent among patients in the HU group.

Table 4 shows left ventricular ejection fraction in the NU and HU groups. Severe left ventricular dysfunction with ejection fraction of ≤ 35% was more frequent in the HU group.

We did not find statistically significant differences between the two groups in the rates of previous stroke,

**Table 2.** Characteristics of patients with normouricaemia and hyperuricaemia

Parameter	Patients with hypertension and normouricaemia (n = 1423)	Patients with hypertension and hyperuricaemia (n = 653)	p
Diabetes type 2	348 (24.4%)	194 (29.7%)	0.0545
Ischaemic heart disease	391 (27.5%)	229 (35.1%)	0.1000
Previous myocardial infarction	118 (8.3%)	83 (12.7%)	0.0044
Previous stroke	67 (4.7%)	33 (5.0%)	0.7453
Atrial fibrillation	367 (25.8%)	262 (40.1%)	0.0001
Paroxysmal	194 (52.9%)	101 (38.5%)	0.3369
Persistent	39 (10.6%)	14 (5.3%)	0.4300
Permanent	134 (36.5%)	147 (56.1%)	0.0010
Heart failure			
NYHA class II	292 (20.5%)	148 (22.7%)	0.3700
NYHA class III	156 (11.0%)	147 (22.5%)	0.0004
NYHA class IV	18 (1.3%)	35 (5.3%)	0.0001
GFR (MDRD) < 60 mL/min	563 (39.6%)	433 (66.3%)	< 0.0001

NYHA – New York Heart Association; GFR – glomerular filtration rate; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

ischaemic heart disease, NYHA class II heart failure, left ventricular hypertrophy, and dyslipidaemia including hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, and atherogenic dyslipidaemia in men (Tables 2 and 5).

The rates of specific lipid abnormalities in the two groups are shown in Table 6. When we analysed the presence of NU and HU in specific age groups in women and men, HU was found to be less frequent among men and women aged 40–55 years and more frequent among men aged > 85 years (Table 7).

**Table 3.** Comparison of heart failure severity, including left ventricular ejection fraction (EF), in the patient groups with normouricaemia and hyperuricaemia

	Patients with normouricaemia and EF ≥ 50% (n = 722)	Patients with hyperuricaemia and EF ≥ 50% (n = 298)	p	Patients with normouricaemia and EF < 50% (n = 457)	Patients with hyperuricaemia and EF < 50% (n = 254)	p
NYHA class II heart failure	104 (14.4%)	66 (22.1%)	0.0160	127 (27.8%)	58 (22.8%)	0.2700
NYHA class III heart failure	71 (9.8%)	47 (15.8%)	0.0180	50 (10.9%)	75 (29.5%)	< 0.0010
NYHA class IV heart failure	6 (0.8%)	2 (0.7%)	0.7900	10 (2.2%)	27 (10.6%)	< 0.0010

NYHA – New York Heart Association

**Table 4.** Left ventricular ejection fraction in the patient groups with normouricaemia and hyperuricaemia

Left ventricular ejection fraction	Patients with hypertension and normouricaemia (n = 1179)	Patients with hypertension and hyperuricaemia (n = 522)	p
≥ 50%	722 (61.2%)	298 (55.4%)	0.4200
36–49%	286 (24.2%)	110 (21.1%)	0.2600
≤ 35%	171 (14.5%)	144 (27.6%)	< 0.0001

**Table 5.** Left ventricular hypertrophy in the patient groups with normouricaemia and hyperuricaemia

	Patients with hypertension and normouricaemia (n = 1259)	Patients with hypertension and hyperuricaemia (n = 603)	p
Left ventricular hypertrophy	457 (36.3%)	242 (40.1%)	0.2800

**Table 6.** Rates of specific dyslipidaemia patterns in the patient groups with normouricaemia and hyperuricaemia

Dyslipidaemia pattern	Patients with hypertension and normouricaemia (n = 1379)	Patients with hypertension and hyperuricaemia (n = 611)	p
Hypercholesterolaemia (LDL-C ≥ 115 mg/dL or total cholesterol ≥ 190 mg/dL)	512 (37.1%)	248 (40.6%)	0.3200
Hypertriglyceridaemia (TG ≥ 150 mg/dL, LDL-C < 115 mg/dL)	212 (15.4%)	86 (14.1%)	0.5200
Mixed dyslipidaemia (TG ≥ 150 mg/dL, LDL-C ≥ 115 mg/dL)	210 (15.2%)	121 (19.2%)	0.0339
Atherogenic dyslipidaemia (TG ≥ 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL in men, < 45 mg/dL in women)	231 (16.7%) Men (n = 748) – 136 (18.1%) Women (n = 631) – 95 (15.0%)	134 (21.9%) Men (n = 346) – 70 (20.2%) Women (n = 265) – 64 (24.1%)	0.5000 0.0074

LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol

**Table 7.** Rates of normouricaemia and hyperuricaemia in specific age and gender groups

Age (years)	Men with normouricaemia (n = 722)	Men with hyperuricaemia (n = 378)	p	Women with normouricaemia (n = 653)	Women with hyperuricaemia (n = 277)	p
< 40	8 (1.0%)	4 (1.0%)	0.9700	3 (0.4%)	1 (0.4%)	0.8300
40–55	145 (18.7%)	40 (10.6%)	0.0020	55 (8.4%)	12 (4.3%)	0.0385
56–70	351 (45.5%)	168 (44.4%)	0.8400	230 (35.2%)	85 (30.7%)	0.3400
71–85	254 (32.9%)	150 (39.7%)	0.1200	334 (51.1%)	161 (58.1%)	0.2900
> 85	14 (1.8%)	16 (4.2%)	0.0190	31 (4.7%)	18 (6.5%)	0.3000

## Discussion

The rate of HU among hospitalised patients with hypertension in our study was 31%, which is in agreement with general estimates of the rate of HU among treated hypertensives, ranging from 30 to 58% as reported by other authors [9].

Our study did not show a difference in the rate of stable ischaemic heart disease between patients with HU and NU, while previous myocardial infarction was more frequent in the HU group. The rate of previous stroke was similar in both groups. In the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), an independent association was found between elevated serum uric acid level and increased risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality [1].

In a multivariate analysis in the MONICA cohort study, Meisinger et al. [10] confirmed an association between elevated serum uric acid level with cardiovascular and

all-cause mortality but did not show such an association with myocardial infarction. In our study, previous myocardial infarction was noted more frequently in patients with HU compared to those with NU. This indicates more severe target organ damage and the presence of cardiovascular complications in patients with HU and is consistent with other evidence confirming that HU frequently coexists with other cardiovascular risk factors and target organ damage.

In patients with hypertension and concomitant HU, Tykarski [11] showed a higher degree of left ventricular hypertrophy and worse outcomes compared to patients without HU. We were unable to confirm these observations in our study. In a study by Watanabe et al. in rats with pharmacologically induced hypertension, allopurinol delayed progression of left ventricular hypertrophy [12].

In one of the largest studies on the effect of uric acid on cardiovascular mortality, HU was shown to be associated with mortality due to heart failure and stroke but no such relationship was found for myocardial infarction and chronic ischaemic heart disease [13].

In our study, HU was found to be more frequent in patients with advanced heart failure (NYHA class III–IV) and significantly reduced left ventricular ejection fraction. In a systematic review and metaanalysis, Huang et al. [14] confirmed an association between elevated uric acid level and increased risk of incident heart failure and adverse events in patients with heart failure.

Uric acid is the most important end-product of purine metabolism, and uric acid level increases in chronic hypoxia [15]. In patients with heart failure, uric acid level may be considered as indicator of energy status and target organ damage.

Inhibition of xanthine oxidase with large doses of allopurinol was associated with improved endothelial function in patients with heart failure [16] but a xanthine oxidase inhibitor oxypurinol did not improved clinical outcomes when added to standard treatment in patients with advanced heart failure (NYHA class III–IV) [17].

In our study, we showed a higher rate of permanent atrial fibrillation in patients with HU. Other authors also reported an independent association between elevated uric acid level and atrial fibrillation in patients with hypertension [18]. Nyrrnes et al. [19] showed an increased risk of atrial fibrillation in patients with higher serum uric acid level at baseline.

A non-significant trend for an increased rate of diabetes in patients with HU was noted in our study population. The rates of various dyslipidaemia patterns were similar in both groups except for mixed dyslipidaemia and atherogenic dyslipidaemia in women which were seen more frequently in women with HU.

It was found a significantly higher rate of metabolic syndrome in patients with HU compared to those with NU (37% vs. 20%) [4]. Hyperinsulinaemia of metabolic syndrome may lead to HU due to a reduction of uric acid renal clearance by excess insulin [20].

In our study, patients with HU were characterized by lower GFR. Uric acid is mostly secreted by kidneys in a four-step process of filtration, resorption, and secretion [5]. Thus, HU in renal failure is not only a sign of impaired renal excretory function but also a factor that contributes to progression of nephropathy. A proinflammatory and proliferative effect of uric acid on renal vascular smooth muscle was shown, leading to tubulointerstitial fibrosis with further haemodynamic sequelae of impaired renal blood flow that result in blood pressure elevation [21].

In women, uric acid level increases after the menopause [22]. This can be explained by a uricosuric effect of estrogens and age-related progression of renal dysfunction [23].

In our study, we showed lower rates of HU in women and men aged 40–55 years, and a higher rate of HU in men aged > 85 years but the latter result should be interpreted cautiously due to a low number of patients in this age group. Study limitations included its retrospective nature and unbalanced sample size, with more than two thirds of patients in the NU group.

## Conclusions

Among hospitalised hypertensive patients, those with hyperuricaemia more often showed advanced heart failure, atrial fibrillation, impaired renal function, mixed dyslipidaemia, and atherogenic dyslipidaemia in women when compared to hypertensives with normal uric acid level.

Among hospitalised hypertensive patients, hyperuricaemia was more frequent among patients > 55 years of age compared to younger patients.

Further studies are necessary to determine the importance of hyperuricaemia and benefits from reduction of uric acid level in patients with hypertension.

## Streszczenie

**Wstęp.** W wielu badaniach klinicznych wykazano związek hiperurykემii (HU) z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek, zespołu metabolicznego. Od wielu lat toczy się dyskusja, czy HU jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego czy zaburzeniem często współwystępującym z klasycznymi czynnikami ryzyka. Mimo wielu doniesień znaczenie HU w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego jest wciąż do końca nieustalone.

Celem pracy była ocena częstości występowania HU u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz porównanie grup chorych leczonych hipotensyjnie z prawidłowym i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy.

**Materiał i metody.** Analizą retrospektywną objęto pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kolejno hospitalizowanych w referencyjnym ośrodku kardiologicznym w latach 2009–2010. Analizowano dane kliniczne z uwzględnieniem chorób współistniejących, przebytego zawału serca i udaru mózgu, niewydolności serca, parametrów biochemicznych oraz wybrane parametry badania echokardiograficznego w grupach pacjentów z prawidłowym i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi.

**Wyniki.** Analizą objęto 2076 pacjentów, w tym 1148 mężczyzn (55,3%) oraz 928 kobiet (44,7%). Prawidłowe stężenie kwasu moczowego (normourykemię [NU]) stwierdzono u 1423 osób (68,5%), HU – u 653 osób (31,4%). Średnia wieku w grupie z NU wynosiła  $67,7 \pm 11$  lat, w grupie z HU –  $70,1 \pm 10$  lat. W grupie NU było 771 mężczyzn (54,2%) oraz 652 kobiety (45,8%). W grupie HU było 377 mężczyzn (57,7%) oraz 276 kobiet (42,3%). Schorzenia współistniejące w grupach NU i HU występowały z następującą częstością: cukrzyca typu 2: 24,4% v. 29,7% ( $p = 0,0545$ ), choroba niedokrwienna serca: 27,5% v. 35,1% ( $p = 0,1000$ ), przebyty zawał serca: 8,3% v. 12,7% ( $p = 0,0044$ ), przebyty udar mózgu: 4,7% v. 5,0% ( $p = 0,7453$ ), migotanie przedsionków: 25,8% v. 40,1% ( $p = 0,0001$ ), niewydolność serca w II klasie według NYHA: 20,5% v. 22,7% ( $p = 0,3700$ ), niewydolność serca w III klasie według NYHA: 11,0% v. 22,5% ( $p = 0,0004$ ), niewydolność serca w IV klasie według NYHA: 1,3% v. 5,3% ( $p = 0,0001$ ), GFR < 60 ml/min: 39,6% v. 66,3% ( $p < 0,0001$ ), przerost mięśnia lewej komory: 36,3% v. 40,1% ( $p = 0,2800$ ), frakcja wyrzutowa  $\geq 50\%$ : 61,2% v. 55,4% ( $p = 0,4200$ ), frakcja wyrzutowa 36–49%: 24,2% v. 21,1% ( $p = 0,2600$ ), frakcja wyrzutowa  $\leq 35\%$ : 14,5% v. 27,6% ( $p < 0,0001$ ), hipercholesterolemia: 37,1% v. 40,6% ( $p = 0,3200$ ), hipertriglicerydemia: 15,4% v. 14,1% ( $p = 0,5200$ ), dyslipidemia mieszana: 15,2% v. 19,2% ( $p = 0,0339$ ), dyslipidemia aterogenna u mężczyzn: 18,1% v. 20,2% ( $p = 0,5000$ ), dyslipidemia aterogenna u kobiet: 15,0% v. 24,1% ( $p = 0,0074$ ).

## Wnioski

1. U hospitalizowanych chorych z nadciśnieniem tętniczym i HU częściej niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego występowały zaawansowana niewydolność serca, migotanie przedsionków, upośledzona funkcja nerek, dyslipidemia mieszana oraz dyslipidemia aterogenna u kobiet.
2. Hiperurykemia częściej występowała u chorych powyżej 55. roku życia niż u młodszych chorych w grupie hospitalizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
3. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia znaczenia hiperurykემii i korzyści z obniżania stężenia kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Słowa kluczowe: hiperurykemia, kwas moczowy, nadciśnienie tętnicze

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 1–7)

## References

1. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283: 2404–2410.
2. Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension 2005; 45: 28–33.
3. Nakagawa T., Kang D.H., Feig D. et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. Kidney Int. 2006; 69: 1722–1725.
4. Seki S., Tsutsui K., Fujii T. et al. Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. Clin. Exp. Hypertens. 2010; 32: 270–277.
5. Levinson D.J., Sorensen L.B. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system. Ann. Rheum Dis. 1980; 39: 173–179.



6. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricaemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364–368.
7. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N. et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004; 66: 1465–1470.
8. Mercurio G., Vitale C., Cerquetani E. et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 932–935.
9. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Wpływ terapii hipotensyjnej na stężenie kwasu moczowego. *Nadciśn. Tętn.* 2007; 11: 15–163.
10. Meisinger C., Koenig W., Baumert J. et al. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 1186–1192.
11. Tykarski A. Zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a zaawansowaniem zmian naczyniowych i przerostu mięśnia sercowego w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1991; 86: 183–189.
12. Watanabe S., Kang D.H., Feng L. et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355–360.
13. Straszak A., Ruttman E., Brant L. et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin. Chem.* 2008; 54: 273–284.
14. Huang H., Huang B., Li Y. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 15–24.
15. Ward H.J. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998; 352: 670–671.
16. George J., Carr E., Davies J. et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508–2516.
17. Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2301–2309.
18. Liu T., Zhang X., Korantzopoulos P. et al. Uric acid levels and atrial fibrillation in hypertensive patients. *Intern. Med.* 2011; 50: 799–803.
19. Nyren A., Toft I., Njølstad I. et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women – the Tromso Study. *Europace* 2013 10.1093/europace/eut260.
20. Quiñones Galvan A., Natali A., Baldi S. et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: E1–5E.
21. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 282: 991–997.
22. Wingrove C.S., Walton C., Stevenson J.C. The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women. *Metabolism* 1998; 47: 435–438.
23. Nicholls A., Snaith M.L., Scott J.T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br. Med. J.* 1973; 24: 449–451.

## Komentarz



W ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat w badaniach klinicznych i epidemiologicznych jednoznacznie potwierdzono związek hiperurykემii z występowaniem zawału serca, udaru mózgu, migotania przedsionków oraz wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej, a w szczególności z występowaniem nadciśnienia tętniczego. 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 μmol/l wiąże się ze wzrostem o 48% ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet. 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. W kolejnym badaniu *Bogalusa Heart Study* dowiedziono, że zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego już we wczesnym okresie życia, co może predysponować do rozwoju nadciśnienia.



W prezentowanym badaniu retrospektywnym częstość hiperurykემii u pacjentów z nadciśnieniem leczonym wyniosła 31,5%. W innym polskim epidemiologicznym badaniu RISK częstość hiperurykémii u chorych z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym, ale nieleczonym, wyniosła 15%. Ta różnica może wynikać zarówno z faktu stosowania leków hipotensyjnych o różnym wpływie na urykemię, jak i ze współwystępowania innych schorzeń dodatkowych, takich jak: migotanie przedsionków, przerost lewej komory serca, niewydolność serca.

Hiperurykemia często towarzyszy otyłości, hiperinsulinemii, nietolerancji glukozy, nadciśnieniu tętniczemu, hiperlipidemii oraz chorobom nerek. Po raz pierwszy sugestię,

że hiperurykemię, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i nadciśnienie tętnicze należy traktować jako zjawisko łączne, sformułował w 1923 roku Kylin. Jednak w kryteriach zespołu metabolicznego Reavena nie wymienia się hiperurykemii. Dopiero kolejni badacze dodali do składowych zespołu metabolicznego hiperurykemię, mikroalbuminurię, zaburzenia fibrynolizy, homocysteinemię oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL. Autorzy badania również potwierdzają większą częstość występowania dyslipidemii aterogenicznej w grupie chorych z nadciśnieniem i hiperurykemią ( $p = 0,03$ ), natomiast „czysta” hipertriglicerydemia nie występowała częściej. W większości prac podkreśla się negatywną korelację między stężeniem kwasu moczowego a stężeniem cholesterolu frakcji HDL, szczególnie widoczną u mężczyzn (w prezentowanej pracy istotny związek **jedynie** u kobiet;  $p = 0,007$ ). Podstawy metaboliczne związku hiperurykemii z hipertriglicerydemią są niejasne. Eksperymentalna hipertriglicerydemia nie podwyższa stężenia kwasu moczowego w surowicy. Nie stwierdzono również zjawiska odwrotnego. Przyczyną takiego stanu może być działanie czynników środowiskowych – diety bogatokalorycznej oraz nadużywania alkoholu. Szczególne podstawy teoretyczne ma pogląd, że nadmiar sacharozy w diecie podwyższa stężenia kwasu moczowego i triglicerydów w surowicy. Hiperurykemia i hipertriglicerydemia występują u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów – niedoborem glukozy-6-fosfatazy i fruktozo-1,6-dwufosfatazy. Również w badaniach eksperymentalnych wlew sacharozy lub jej podwyższona zawartość w diecie zwiększały stężenie obu związków.

W epidemiologicznym badaniu RISK hipertriglicerydemia występowała częściej, choć nieistotnie, w grupie chorych z hiperurykemią (53,7% v. 48,3%;  $p = 0,65$ ), aczkolwiek sama średnia wartość triglicerydów była istotnie wyższa w grupie z hiperurykemią (2,21 v. 1,88;  $p = 0,04$ ). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą należy rozważyć leczenie statyną, dążąc do uzyskania stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy odpowiednio poniżej 4,5 mmol/l (175 mg/dl) oraz poniżej 2,5 mmol/l (100 mg/dl). Autorzy badania nie podają, czy analizowana grupa pacjentów przyjmowała statyny/fibraty, ale w związku z faktem, że u osób z nadciśnieniem często występują choroby układu sercowo-naczyniowego, można przypuszczać, że większość przyjmowała leki hipolipemizujące.

W prezentowanej pracy zaobserwowano silny związek między hiperurykemią a utrwalonym migotaniem przedsionków, a także niewydolnością serca w III i IV klasie według *New York Heart Association*, co jest zgodne z wcześniejszymi licznymi badaniami.

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. Te zaburzenia stanowią pomost łączący hiperurykemię z uszkodzeniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi. Pacjentów z dną moczaniową często charakteryzuje niewydolność nerek (opisywana w piśmiennictwie w 25–40% przypadków). Zmiany w nerkach w przypadku dny obejmują różnego stopnia stwardnienie tętniczek, stwardnienie kłębuszków nerkowych, zwłóknienie śródmiąższowe oraz depozycję kryształów moczanu. Podwyższone stężenie kwasu moczowego jest także postrzegane jako czynnik rozwoju niewydolności nerek u pacjentów z prawidłową ich funkcją. Również hiperurykemia koreluje z rozwojem niewydolności nerek w cukrzycy typu 2 oraz niezależnie „przepowiada” pogorszenie funkcji nerek u pacjentów po przeszczepieniu nerki poddanych leczeniu immunosupresyjnemu (cyklosporyna). W prezentowanej pracy najsilniejszą korelację zauważono właśnie między hiperurykemią o obniżonym szacowanym wskaźniku filtracji kłębuszkowej ( $p < 0,0001$ ). Także w epidemiologicznym badaniu RISK zależność między podwyższonym stężeniem kwasu moczowego a stężeniem kreatyniny była najsilniejsza ( $p = 0,0029$ ). Również analizując punkt odcięcia dla kreatyniny (mężczyźni  $\geq 115$  mmol/l, kobiety  $\geq 107$  mmol/l), można zauważyć, że podwyższone stężenie kreatyniny statystycznie istotnie częściej występowało w grupie z hiperurykemią niż w grupie normourykemii ( $p = 0,018$ ). Wyniki te 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.

**dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny**

**prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski**

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



**Piśmiennictwo**

1. 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.
2. Beck L. Requiem for gouty nephropaty. *Kidney Int.* 1986; 30: 280–287.
3. Bluestone R., Lewis B., Mervart I. Hyperlipoproteinaemia in gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1971; 30: 134–137.
4. 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.
5. 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.
6. Fox H., John D., Dwosh I. i wsp. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: metabolic basis for the association. *Metabolism* 1985; 34: 8–16.
7. Frohlich E.D. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 270: 354–359.
8. Gibson T., Kilbourn K., Horner I. Mechanism and treatment of hypertriglyceridemia in gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1979; 38: 31–43.
9. Gibson T., Graham R. Gout and hyperlipidaemia. *Ann. Rheum. Dis.* 1974; 33: 298–303.
10. 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.* 2004; 66: 1465–1470.
11. 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.
12. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Związek hiperurykემii z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK. *Nadciś. Tętn.* 2008; 12: 190–199.
13. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Redukcja hiperurykემii – kolejny cel w prewencji sercowo-naczyniowej? *Kardiologia po Dyplomie* 2009; 8: 44–47.
14. Kylin E. Studien ueber das Hypertonic Hyperglykämie-syndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105–127.
15. Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Haffner S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol. Rev.* 1998; 20: 157–172.
16. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
17. Schonfeld G., Kudzma D.J. Type IV hyperlipoproteinemia: a critical appraisal. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 55–60.
18. Stanton J.R., Freis E.D. Serum uric acid concentration in essential hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1947; 66: 193–194.
19. 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.
20. Viazzi F., Leoncini G., Ratto E. i wsp. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *AJH* 2007; 20: 1276–1282.
21. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. i wsp. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1466–1471.