

Hiperurykemia a ryzyko sercowo-naczyniowe

Hyperuricemia and cardiovascular risk

MICHALINA ZIMMERMANN^{1/}, ANETA KLIMBERG^{2/}, WIESŁAW BRYL^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

^{2/} Katedra i Zakład Higieny, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

Hiperurykemia to stan, w którym stężenie kwasu moczowego we krwi przekracza 6,8 mg/dl. Zjawisko to jest coraz powszechniejsze, związane ze zmianą stylu życia, spożywania nadmiernej ilości produktów bogatych we fruktozę oraz nadmiernej konsumpcji alkoholu. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują na znamienny wpływ hiperurykემii na wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i liczby zgonów z tej przyczyny. Na uwagę zasługuje również istotny wpływ stężenia kwasu moczowego we krwi na wartości ciśnienia tętniczego. Dlatego European Society of Hypertension w 2018 r. uznało hiperurykemię, jako jeden z niezależnych czynników CVD, natomiast Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego od 2019 r. rekomenduje włączenie farmakoterapii Allopurinolem w dawce 300 mg/dobę u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD, poziomem kwasu moczowego powyżej 5-6 mg/dl oraz pomimo prawidłowej funkcji nerek. Leczenie hiperurykემii zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: hiperurykemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, Allopurinol

Hyperuricaemia is a condition where the amount of uric acid in the blood exceeds 6.8 mg%. This phenomenon is increasingly common, and is associated with a change in lifestyle, consuming excessive amounts of fructose-rich products, and excessive alcohol consumption. Recent scientific reports indicate a significant effect of hyperuricaemia on the increased risk of cardiovascular disease and the number of deaths due to this. Attention is also paid to the significant influence of uric acid concentration on blood pressure. That is why in 2018 the European Society of Hypertension considered hyperuricaemia as one of the independent cardiovascular risk factors, while the Polish Society of Hypertension from 2019 recommends the inclusion of Allopurinol pharmacotherapy at a dose of 300 mg/day in patients at high risk for CVD, uric acid levels above 5-6 mg/dl, despite normal renal function. Treatment of hyperuricaemia reduces the risk of cardiovascular events and improves the control of blood pressure.

Key words: hyperuricaemia, cardiovascular risk, hypertension, Allopurinol

© Hygeia Public Health 2019, 54(4): 211-214

www.h-ph.pl

Nadestano: 30.10.2019

Zakwalifikowano do druku: 15.12.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Michalina Zimmermann
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84, 61-848 Poznań
tel. 607 208 937, e-mail: michalina.cal@gmail.com

Mechanizmy działania kwasu moczowego na układ sercowo-naczyniowy

Kwas moczowy (*uric acid* – UA) u ludzi jest końcowym metabolitem procesu przemiany puryn. Za jego wydalanie odpowiadają w 65-75% nerki oraz w 25-35% jelita. Puryny dostarczane są do organizmu z zewnątrz wraz z pożywieniem (białka pochodzenia zwierzęcego oraz produkty bogate we fruktozę) oraz wewnątrzustrojowo – kwasy nukleinowe pochodzące z rozpadu pojedynczych komórek. Hipoksantyna, ksantyna i guanina będące substratami do produkcji kwasu moczowego powstają w wyniku procesów dezaminacji, hydrolizy i fosforylacji kwasów nukleinowych. Kolejnym etapem jest przekształcenie ksantyny do kwasu moczowego w wyniku procesu oksydacji,

zachodzącym przy udziale enzymu oksydazy ksantynowej. Rozpuszczalność kwasu moczowego w płynach ustrojowych zmniejsza się przy stężeniu we krwi powyżej 6,8 mg/dl. Powyżej tych wartości dochodzi do odkładania kryształów moczanu sodu. Zwiększone ryzyko występowania u ludzi powikłań związanych z hiperurykemią związane jest z brakiem enzymu urykazy, który przekształca kwas moczowy do alantoiny u większości ssaków. W wyniku licznych przemian ewolucyjnych i mutacji genetycznych występujących przez miliony lat ludzie utracili ten enzym [1].

Obserwowana powszechnie w społeczeństwie zmiana stylu życia oraz preferencji żywieniowych, tj. zbyt duże spożycie czerwonego mięsa, owoców morza, produktów bogatych we fruktozę oraz coraz częściej

obserwowane nadużywanie alkoholu, prowadzą do wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi i związanego z tym wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednymi z najistotniejszych czynników warunkujących poziom kwasu moczowego we krwi są: wiek, ilość spożywanego alkoholu i rodzaj farmakoterapii nadciśnienia tętniczego (NT). Jego podwyższone stężenie koreluje z obecnością składowych zespołu metabolicznego [2].

Kwas moczowy w określonych warunkach może wywierać zarówno działanie pro-, jak i antyoksydacyjne. W pozakomórkowym środowisku hydrofilnym wykazuje on działanie antyoksydacyjne, zwłaszcza w stosunku do komórek ośrodkowego układu nerwowego. Działanie prooksydacyjne kwasu moczowego polega na tworzeniu wolnych rodników w reakcjach z innymi oksydantami uszkadzających błony komórkowe [3].

W patofizjologii NT istotną rolę odgrywa przewlekły proces zapalny indukowany przez kryształki moczanu jednosodowego fagocytowane przez neutrofile i makrofagi, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego, a w konsekwencji uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych oraz aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Zahamowana zostaje śródbłonkowa produkcja tlenu azotu powodując skurcz tętniczek przedwłośniczkowych i w rezultacie wzrost ciśnienia tętniczego [4].

Wpływ hiperurykემii a ryzyko sercowo-naczyniowe

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension* – ESH) z 2018 r., podwyższone stężenie kwasu moczowego uznano za niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD) u pacjentów z NT [5]. W związku z powyższym, w przeciwieństwie do zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r., wytyczne PTNT z 2019 r. rekomendują obniżanie poziomu kwasu moczowego w przypadku jego stężenia >5-6 mg/dl u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz zachowaną funkcją nerek. [6-7] Wiele badań i publikacji naukowych wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia NT u pacjentów z hiperurykemią, zwłaszcza w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania choroby, niezależnie od innych czynników ryzyka. Zaobserwowano również zwiększoną częstość występowania podwyższonego stężenia kwasu moczowego u osób z NT pierwotnym oraz u osób młodych z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią [8].

Hiperurykemia może wyprzedzać pojawienie się innych chorób oraz zaburzeń metabolicznych, tj. NT, hipertriglicerydemii, cukrzycy [9]. W jednym z ostatnich opracowań przeprowadzonych w 2018 r. dokonano przeglądu 33 badań naukowych z udziałem ponad 1 mln uczestników. Na podstawie otrzymanych wyników udowodniono dodatnią zależność pomiędzy poziomem kwasu moczowego we krwi a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; ryzyko to było większe u kobiet niż u mężczyzn [10]. Ciekawych danych dostarczyło również badanie grubości intima media (I-M) oraz sztywności ścian tętnic szyjnych (stiffness index Beta) w badaniu USG Doppler w grupie badanych osób z hiperurykemią (UA ≥ 7 mg/dl u mężczyzn i ≥ 6 mg/dl u kobiet), gdzie grubość I-M tętnic szyjnych oraz index Beta były znamienne wyższe, co świadczy o wczesnym początku miażdżycy tętnic szyjnych [11].

U pacjentów z hiperurykemią ryzyko wystąpienia zwężenia tętnic w przebiegu miażdżycy uogólnionej jest większe w porównaniu do pacjentów z prawidłowym poziomem kwasu moczowego we krwi (54,1 vs. 34,7%). Zaobserwowano również niższe poziomy kwasu moczowego we krwi u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, co najprawdopodobniej ma związek z wyższym stężeniem estrogenu we krwi krążącej w porównaniu do kobiet w wieku okołomenopauzalnym i ich działaniem polegającym na zwiększeniu wydalania kwasu moczowego wraz z moczem [12].

Podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi odgrywa również istotną rolę w rozwoju zespołu metabolicznego. Wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe jest częściowo uzależniony od zwiększenia przepływu krwi w naczyniach krwionośnych stymulowanego uwalnianiem ze śródbłonna tlenkiem azotu. Jego uszkodzenie przez kwas moczowy zaburza ten proces i w efekcie prowadzi do wzrostu stężenia glukozy we krwi. Drugi mechanizm polega na prozapalnym i oksydacyjnym działaniu kwasu moczowego na adipocyty oraz wzmożonej ekspresji oksydazy ksantynowej (enzymu przekształcającego ksantynę do kwasu moczowego) w błonach komórkowych adipocytów [8].

Allopurinol i jego zastosowanie

Allopurinol – dotychczas znany i kojarzony, jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dny moczanowej (podagra, artretyzm). Wraz ze swoim głównym metabolitem Oksypurynolem, hamuje aktywność oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego utlenianie hipoksantyny do ksantyny oraz ksantyny do kwasu moczowego. Powstałe w ostatnich latach publikacje naukowe wyraźnie wskazują na istotny wpływ stosowania Allopurinolu na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych. Allopurinol zmniejsza ogólne ryzyko zgonu o 23%,

co jest porównywalne z działaniem redukującym ryzyko śmiertelności, jakie niesie za sobą stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II, sartanów (*angiotensin receptor blockers* – ARB) oraz β -blokerów [13]. W jednym z badań przeprowadzonych w ostatnim czasie analizie poddano osoby w wieku $+65$ lat z NT. Badanych podzielono na dwie grupy po 2032 osoby: 1. stosujące Allopurinol oraz 2. bez terapii Allopurinolem. W grupie osób stosujących terapię inhibitorem oksydazy ksantynowej w dużej dawce (≥ 300 mg/dobę) ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (udarów i incydentów sercowo-naczyniowych) było znacznie mniejsze podczas 10-letniej obserwacji [14].

Z uwagi na mechanizm działania Allopurinolu nie tylko zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, lecz również obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów ze współistniejącą hiperurykemią [15]. Obiecujących danych dostarczyło badanie eksperymentalne przeprowadzone przez Carlos i wsp., w którym udowodniono korzyści ze stosowania połączenia ACEI (Captopril) i Allopurinolu u szczurów karmionych pokarmem bogatym we fruktozę. Zastosowanie połączenia tych dwóch substancji miało wpływ na redukcję wartości ciśnienia tętniczego, insulinooporności, dyslipidemii i CVD [16]. Udowodniono działanie Allopurinolu w zakresie hamowania przerostu lewej komory mięśnia sercowego, zmniejszenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca i zwiększenia tolerancji wysiłku fizycznego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [17].

Leki hipotensyjne

Podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi często towarzyszy NT. Zgodnie z wytycznymi PTNT z lat poprzednich lekiem zalecanym do leczenia NT współistniejącego z hiperurykemią był powszechnie stosowany w terapii hipotensyjnej Losartan mający również działanie hipourykemiczne [18], które polega na blokowaniu transporterów kwasu moczowego URAT 1 znajdujących się w cewkach nerkowych [18-19].

Różnice w budowie chemicznej poszczególnych substancji z grupy sartanów warunkują siłę działania obniżającego stężenie kwasu moczowego we krwi. W badaniu przeprowadzonym przez Marissa i wsp. badano wpływ leków z tej grupy na redukcję stężenia poziomu kwasu moczowego we krwi Losartanu oraz innych ARB. W dawce 50 mg/dobę Losartan znacząco obniżał stężenie

kwasu moczowego w porównaniu z Kandesartanem oraz Irbesartanem. W dawce 2x50 mg/dobę nie wykazano istotnego wpływu na stopień obniżenia poziomu kwasu moczowego [19].

W aktualnie obowiązujących wytycznych PTNT z 2019 r. rekomenduje się rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od leków skojarzonych. Diuretyki tiazydowe z uwagi na swoje działanie zwiększające wchłanianie zwrotne mocznika w nerkach są niezalecanymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. Mechanizm działania hipotensyjnego leków z grupy antagonistów kanału wapniowego polega m.in. na zwiększeniu wydzielania tlenu azotu, działaniu wazodylatacyjnym na naczynia nerkowe. U pacjentów z towarzyszącym NT i insulinoopornością zmniejszają produkcję hipoksantyny. Jednym z powszechniej stosowanych połączeń jest Losartan + Amlodypina (LA) oraz Losartan + Hydrochlorotiazyd (LH). Połączenie LH w porównaniu do LA podnosi stężenie kwasu moczowego we krwi; działanie hipotensyjne obydwu połączeń lekowych jest zbliżone [20]. Według aktualnych zaleceń PTNT z 2019 r. nie zaleca się stosowania Losartanu w leczeniu hipotensyjnym z uwagi na jego krótszy w porównaniu z innymi lekami z tej grupy czas działania, jednakże stosowanie pozostałych leków z tej grupy, ACE-I oraz Ca-blokerów jest nadal zalecane [6].

Podsumowanie

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wyraźnie wskazują na związek hiperurykemii ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonów. Jednakże większość danych pochodzi z badań obserwacyjnych; bardziej wiarygodnym źródłem informacji byłyby badania z randomizacją, których liczba jest nadal niewystarczająca. W aktualnie obowiązujących wytycznych ESC z 2018 r. oraz PTNT z 2019 r., hiperurykemię uznano za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Z uwagi na korzyści płynące z podawania Allopurinolu w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i lepszej kontroli ciśnienia tętniczego zaleca się jego stosowanie u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i stężeniem kwasu moczowego powyżej 5-6 mg/dl [6].

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Cortese F, Giordano P, Scicchitano P, et al. Uric acid: from a biological advantage to a potential danger. A focus on cardiovascular effects. *Vascul Pharmacol* 2019, 120: 106565.
2. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004, 4: 9.
3. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant – antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008, 27(6): 608-619.
4. Mancina G, Grassi G, Borghi C. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2015, 31(Suppl 2): 15-19.
5. Wytuczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). *Nadciśn Tętn Prakt* 2018, 4(2): 49-142.
6. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prakt* 2019, 5(1): 1-86.
7. Kostka-Jeziorny K, Widecka K, Tykarski A. Study of epidemiological aspects of hyperuricemia in Poland. *Cardiol J* 2019, 26(3): 241-252.
8. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008, 359(17): 1811-1821.
9. Chiang KM, Tsay YC, Vincent Ng TC, et al. Is hyperuricemia, an early-onset metabolic disorder, casually associated with cardiovascular disease events in Han Chinese? *J Clin Med* 2019, 8(8): 1202.
10. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord* 2019, 19(1): 218.
11. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Pellegrinet M, et al. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: a high resolution echo-tracking study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2019, 89(1).
12. Song M, Li N, Yao Y, et al. Longitudinal association between serum uric acid levels and multiterritorial atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2019, 23(8): 4970-4979.
13. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology* 2009, 48(7): 804-806.
14. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension* 2016, 67(3): 535-540.
15. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2013, 15(6): 435-442.
16. Roncal CA, Reungjui S, Sanchez-Lozada LG, et al. Combination of captopril and allopurinol retards fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Nephrol* 2009, 30(5): 399-404.
17. Albert D, Scudder PN, Bagley P, Saag KG. Vascular consequences of hyperuricemia and hypouricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 2019, 45(3): 453-464.
18. Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension. *Reumatologia* 2018, 56(2): 106-110.
19. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis* 2015, 6(6): 339-346.
20. Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, Elizalde-Barrera CI, et al. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017, 11(2): 57-62.