ХИПЕРУРИКЕМИЯТА КАТО СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСКОВ ФАКТОР

И. Груев и А. Тончева

Клиника по вътрешни болести, НМТБ „Цар Борис III" – София

HYPERURICEMIA AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

I. Gruev and A. Toncheva

Clinic of Internal Diseases, NMTH "Tsar Boris III" – Sofia

Резюме: Връзката между подаграта, хипертонията, диабета и бъбречните заболявания е била установена още през 19-и век. Оттогава множество епидемиологични проучвания са показали корелацията на серумната пикочна киселина със сърдечно-съдовите заболявания. Независимо от това ролята на пикочната киселина като независим рисков фактор все още е обект на дискусии и няма убедителни данни за препоръки за лечение на асимтомната хиперурикемия.

Ключови думи: пикочна киселина, хиперурикемия, сърдечно-съдов риск

Адрес за кореспонденция: *Д-р Иван Груев, Клиника по вътрешни болести, НМТБ „Цар Борис III", бул. „Мария Луиза" № 104, 1233 София, e-mail: ivangruev@yahoo.com*

Summary: The correlation between gout and hypertension, diabetes and renal diseases was established in19-th century. Since then, many epidemiological trials have shown the association of serum uric acid with cardiovascular diseases. Nevertheless the role of uric acid as an independent risk factor is still questioned, and there are no evidence based recommendations for treatment of the asymptomatic hyperuricemia.

Key words: uric acid, hyperuricemia, cardiovascular risk

Address for correspondence: *Ivan Gruev, M. D., Clinic of Internal Diseases, NMTH „Tsar Boris III", 104, Maria Luiza Blvd., Bg – 1233 Sofia, e-mail: ivangruev@yahoo.com*

Връзката между подаграта и хипертонията, диабета, бъбречните заболявания и сърдечно-съдовите заболявания е била известна още през 19-и век [1]. Но едва през 50-те и 60-те години на 20-и век тази зависимост бива преоткрита от медицинската наука [2, 3]. Оттогава редица епидемиологични проучвания доказват корелацията между серумните нива на пикочната киселина и голям брой съдечно-съдови заболявания (ССЗ), като хипертония [2], метаболитен синдром [4], исхемична болест на сърцето [5], мозъчносъдова болест [6], съдова деменция [7], преeклампсия [8], бъбречни заболявания [9]. Такава зависимост е намерена не само при хиперурикемия (дефинирана като стойности на пикочната киселина – п.к., над 360 μmol/l за жени и над 420 μmol/l за мъже), но и при нива на п.к., считани за нормални – 310-330 μmol/l [10].

Въпреки това ролята на пикочната киселина като независим сърдечно-съдов рисков фактор продължава да е обект на дискусии. Някои водещи експерти, като Фрамингамската група например, оспорват мястото на пикочната киселина и смятат, че клиницистите трябва да се осланят на традиционните сърдечно-съдови рискови фактори [11]. В наши дни п.к. не е включена като независим сърдечно-съдов рисков фактор в нито едно методично указание [12].

Основната трудност за установяване на това, дали п.к. трябва да бъде разглеждана за сърдечно-съдов рисков фактор, се крие във факта, че повишените стойности на п.к. често са асоциирани с някой от традиционните кардиоваскуларни рискови фактори. Така например нивата на п.к. са повишени при доста високорискови групи, като постменопаузални жени, хипертоници, пациенти с метаболитен синдром или установено бъбречно заболяване. Повсеместната инвазия на "прозападния" начин на живот и хранене води до повишаване на серумните нива на п.к. [13]. Бързото покачване на заболяемостта от хипертония, наднормено тегло,

диабет и бъбречни заболявания в САЩ за последните 100 години е асоциирано с прогресивно покачване на нивата на п.к. Средните стойности за популацията са нараснали от 210 μmol/l през 20-те години на 20-и век до 360-390 μmol/l през 70-те години [14]. При жените стойностите на п.к. са с 30 до 60 μmol/l по-ниски в сравнение с мъжете, вероятно поради урикозуричния ефект на естрогените [15].

За да изследват ефекта на п.к. като независим рисков фактор, епидемиолозите често са използвали мултивариантния анализ. По този начин много проучвания стигат до заключението, че п.к. не е независима от основните кардиоваскуларни рискови фактори (особено хипертонията) [2, 16]. Нещо повече – ако п.к. представлява рисков фактор, то трябва да има ясен механизъм, чрез който тя осъществява негативното си въздействие. Някои автори изтъкват, че п.к. има функция на антиоксидант, която би следвало да е полезна, а не вредна за хората със ССЗ [17]. Накрая, повишението на нивата на п.к. при пациенти със ССЗ, може да е просто резултат на честите при тези болни намалена гломерулна филтрация, хиперинсулинизъм, бъбречна вазоконстрикция, употреба на диуретици, тъканна исхемия и оксидативен стрес [18].

През последните години обаче се наблюдава „ренесанс" в утвърждаването на ролята на пикочната киселина за развитието на ССЗ. Появиха се проучвания, контролирани за множество рискови фактори, които защитават хипотезата за независимата роля на п.к. като рисков фактор за ССЗ [19] и за бъбречни заблоявания [20]. Други студии показват, че повишените стойности на п.к. имат предиктивно значение за развитието на хипертония [21], наднормено тегло [4], бъбречно заболяване [9, 20] и диабет [6]. Проучвания, използващи животински модели и клетъчни култури, спомогнаха за идентифициране на механизмите, чрез които п.к. може да индуцира развитието на ССЗ и бъбречни заболявания [22]. Има наблюдения, че хиперурикемията може да индуцира ендотелна дисфункция при плъхове, която се подобрява при терапия с алопуринол [23]. При хора също е установено, че повишените нива на п.к. водят до ендотелна дисфункция и повишена ренинова активност. Освен това хиперурикемията предизвиква процеси на възпаление и оксидативни промени в адипоцитите, които играят ключова роля при развитието на метаболитен синдром при мишки с наднормено тегло [24]. Хроничната хиперурикемия предизвиква активиране на ренин-ангиотензиновата система и инхибира освобождаването на азотен окис от ендотела. По този начин се отключват ренална вазоконстрикция и повишаване на артериалното налягане, развитие на сол-чувствителна хипертония и атеросклероза. Предварителните резултати от някои по-нови проучвания показват ползи за редукция на ССЗ и бъбречни заболявания вследствие на понижението на п.к. [9].

Спорен е и въпросът дали понятията „каузален" и „независим" рисков фактор се припокриват напълно. Така например има данни, че повишените нива на п.к. могат да бъдат едновременно директна и индиректна причина за ССЗ и бъбречна увреда. Yu и сътр. докладват, че бъбречно заболяване се развива при 40% от пациентите с подагра, но според тях п.к. не е най-вероятната причина за това, тъй като повечето от тези пациенти развиват и хипертония, която с по-голяма степен на вероятност води до развитието на бъбречно заболяване [25]. Фрамингамското проучване твърди, че хиперурикемията не е каузален рисков фактор за ССЗ, защото не е независима от хипертонията [11]. Но ако повишаването на п.к. води до хипертония, а хипертонията предизвиква бъбречни и сърдечни болести, то тогава може би не е необходимо п.к. да е независима от хипертонията, за да е рисков фактор за тези болести. Съществуват наблюдения, че при хиперурикемия микроваскуларните промени се развиват дори и при добър контрол на кръвното налягане с диуретик. Тези данни, в комбинация с наблюдаваните директни влияния на п.к. върху ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки, дават основание за предположението, че п.к. има и независими от хипертонията негативни съдови ефекти [24, 25].

Съвременните експериментални и клинични проучвания показват, че повишените нива на п.к. могат да доведат до бъбречно увреждане, без депониране на кристали [20, 22]. Механизмите, водещи до това, са гломерулосклерозата, интерстициалната фиброза и артериоларното увреждане [20, 22]. Единични съвременни проучвания доказват, че понижаването на п.к. може да доведе до забавяне на прогресията на бъбречното заболяване, особено при пациенти с хиперурикемия [9].

Някои от кардиоваскуларните ползи от прилагането на лосартан в проучването LIFE [26] и на аторвастатин в проучването GREACE [27] се отдават на способността на тези медикаменти да понижават нивата на п.к.

Независимо от натрупването на много нови факти все още съществуват неясноти около ролята на хиперурикемията за развитието на ССЗ. Трябва да отбележим, че част от цитираните проучвания обхващат сравнително малък брой

пациенти от строго дефинирани популации. Необходими са по-мащабни проучвания за доказване на ползите от понижаването на п.к. Освен това подобрението на ендотелната функция при хиперурикемични пациенти се наблюдава само при приемащите алопуринол, но не и при тези, получавали други медикаменти за понижаване на п.к. [28, 29]. Това поставя въпроса, дали позитивните ефекти от алопуринола не се дължат на неговата способност да блокира ксантин-оксидаза-свързаните оксиданти (а не толкова на способността му да понижава пикочната киселина).

Необходимо е и по-пълно изясняване на биологичните функции на п.к., за да разберем нейната роля за развитието на ССЗ. Въпреки че п.к. може да има проинфламаторен ефект върху съдовите клетки и адипоцитите, тя може да действа и като антиоксидант [23, 24]. Предполага се, че антиоксидантните ефекти на п.к. имат протективна роля за някои неврологични заболявания, като мултиплена склероза и болест на Паркинсон. Същевременно п.к. може да играе и ролята на прооксидант чрез генериране на свободни радикали при своето разграждане или чрез стимулиране на НАДФ оксидазата [30]. Микрокристалите от п.к. могат да инициират и имунен отговор, активирайки дендритните клетки и Т-лимфоцитите [31]. Вероятно п.к. има и още недоизяснени ефекти върху ССЗ.

Като заключение трябва да кажем, че пред съвременната превантивна кардиология все по-актуален става въпросът за т.нар. остатъчен кардиоваскуларен риск. Съществуващите алгоритми за оценка на риска и базираните върху тях профилактични мероприятия все още пропускат значим процент от застрашените от ССЗ пациенти. Ето защо много усилия се насочват към разкриването на допълнителни фактори, обуславящи резидуалният сърдечно-съдов риск. Въпреки съществуващите противоречия между проинфламаторния и антиоксидантния ù ефект, пикочната киселина се очертава като важен и масово разпространен допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор. На този етап обаче няма убедителни данни, обуславящи препоръки за лечение на асимптомната хиперурикемия. Алопуринолът не е безобидно лекарство и може да предизвика тежък синдром на свръхчувствителност и повишаване на чернодробните ензими.

Необходими са нови, по-мащабни проучвания, за да се установи ползата от лечението на хиперурикемията [32] и взаимоотношението пикочна киселина – сърдечно-съдово заболяване.

Библиография

1. Davis, N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. – JAMA, 29, 1897, 261-262.
2. Cannon, P. J. et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. – N. Engl. J. Med., 275, 1966, 457-464.
3. Gertler, M. M., S. M. Garn et S. A. Levine. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. – Ann. Intern. Med., 34, 1951, 421-1431.
4. Krishnan, E. et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. – Hypertension, 49, 2007, 298-303.
5. Tuttle, K. R., R. A. Short et R. J. Johnson. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. – Am. J. Cardiol., 87, 2001, 1411-1414.
6. Lehto, S. et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. – Stroke, 29, 1998, 635-639.
7. Schretlen, D. J. et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. – Neurology, 69, 2007, 1418-1423.
8. Roberts, J. M. et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. – Hypertension, 46, 2005, 1263-1269.
9. Siu, Y. P. et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. – Am. J. Kidney Dis., 47, 2006, 51-59.
10. Niskanen, L. K. et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. – Arch. Intern. Med., 164, 2004, 1546-1551.
11. Culleton, B. F. et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. – Ann. Intern. Med., 131, 1999, 7-13.
12. Pearson, T. A. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. – Circulation, 106, 2002, 388-391.
13. Johnson, R. J. et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. – Semin. Nephrol., 25, 2005, 3-8.
14. Hall, A. P. et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. – Am. J. Med., 42, 1967, 27-37.
15. Adamopoulos, D. et al. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. – Acta Endocrinol. (Copenh.), 85, 1977, 198-208.
16. Wheeler, J. G. et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. – PLoS Med., 2, 2005, e76-e76.
17. Nieto, F. J. et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? – Atherosclerosis, 148, 2000, 131-139.
18. Cappuccio, F. P. et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: results from a population-based study. – JAMA, 270, 1993, 354-359.
19. Iseki, K. et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. – Am. J. Kidney Dis., 44, 2004, 642-650.
20. Iseki, K. et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. – Hypertens. Res., 24, 2001, 691-697.
21. Forman, J. P., H. Choi et G. C. Curhan. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. – J. Am. Soc. Nephrol., 18, 2007, 287-292.
22. Mazzali, M.et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. – Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 282, 2002, F991.

23. M e r c u r o , G. et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. – Am. J. Cardiol., 94, 2004, 932-935.
24. S a u t i n , Y. Y. et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. – Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 293, 2007, C584-C596.
25. Y ü , T. F. et al. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. – Am. J. Med., 67, 1979, 766-771.
26. H ø i e g g e n , A. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. – Kidney Int., 65, 2004, 1041-1049.
27. A t h y r o s , V. G. et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. – Am. J. Kidney Dis., 43, 2004, 589-599.
28. G e o r g e , J. et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. – Circulation, 114, 2006, 2508-2516.
29. W a r i n g , W. S. et al. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. – Diabetologia, 50, 2007, 2572-2579.
30. S a u t i n , Y. Y. et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. – Am. J. Physiol. Cell Physiol., 293, 2007, C584-C596.
31. S h i , Y., S. A. Galusha et K. L. Rock. Cutting edge: elimination of an endogenous adjuvant reduces the activation of CD8 T lymphocytes to transplanted cells and in an autoimmune diabetes model. – J. Immunol., 176, 2006, 3905-3908.
32. F e i g p D. I., D.-H. Kdng et R. J. Johnson. Uric acid and cardiovascular risk. – NEJM, 2008.

Постъпил за печат на 27 януари 2011 г.