

Υπερουριχαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Γερασίμου Μαρίνα^{1,3}
Μαντζούκης Σταύρος^{2,3}

- ¹ Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα¹
- ² Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα²
- ³ Φοιτητής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας³

Υπεύθυνη Αλληλογραφίας:

Γερασίμου Μαρίνα, Στρατηγού Μακρυγιάννη
1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445 Τηλέφωνο: 2651080434
fax: 2651080672
email: marinagerasimou@gmail.com

Λέξεις κλειδιά : υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα, καρδιαγγειακός κίνδυνος

Περίληψη

Η υπερουριχαιμία φαίνεται να σχετίζεται με διάφορους μηχανισμούς με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνεται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, το οξειδωτικό στρες και η αγγειακή φλεγμονή. Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την ύπαρξη ασθενούς, αλλά στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα που να προσδίδουν σε αυτή τη σχέση αιτιώδη χαρακτήρα. Περισσότερη έρευνα λοιπόν χρειάζεται τόσο προκειμένου να αποδειχθεί ότι η υπερουριχαιμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και σχετικά με την αναγκαιότητα χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής (αλλοπουρινόλη) για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας, με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και με τα επίπεδα ουρικού οξέος πάνω από τα οποία θα πρέπει να αρχίζει η θεραπεία.

Εισαγωγή

Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο υπάρχουν ακόμα ασάφειες στο κατά πόσο η υπερουριχαιμία είναι ανεξάρτητος παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου και ποιος είναι ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η υπερουριχαιμία σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εξίσου σημαντικό είναι και το ερώτημα κατά πόσο θα πρέπει να χορηγούνται φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα με στόχο τη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, πέρα από την αντιμετώπιση της συμπτωματικής υπερουριχαιμίας.

Στοιχεία Φυσιολογίας και Παθολόγηση Υπερουριχαιμίας

Το ουρικό οξύ προκύπτει ως αποτέλεσμα της αποδόμησης των πουρινών από το ένζυμο ξανθινοξειδάση. Στα περισσότερα θηλαστικά, το ουρικό οξύ υφίσταται περαιτέρω αποδόμηση από το ένζυμο ουρικάση με αποτέλεσμα να προκύπτει η υδατοδιαλυτή αλλαντοΐνη. Στον άνθρωπο όμως δεν υπάρχει το ένζυμο αυτό, με αποτέλεσμα η μεγαλύτερη ποσότητα ουρικού οξέος (=70%) να αποβάλλεται από τους νεφρούς και το υπόλοιπο κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα είναι <6,5 mg/dl στις γυναίκες και <7 mg/dl στους άνδρες. Ωστόσο τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι χαμηλότερα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας λόγω της ουρικοδιουρητικής δράσης των οιστρογόνων και φυσιολογικά αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας.¹⁻⁶

Στις επιδράσεις του ουρικού οξέος στον οργανισμό περιλαμβάνεται η αντιοξειδωτική του δράση (προστατεύοντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα από το εξωτερικό οξειδωτικό stress), η συμμετοχή του στη διαδικασία της φλεγμονής, η συμμετοχή του στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού απέναντι σε διάφορα αντιγόνα (μέσω συμμετοχής στην ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων^{4,7} και η μείωση της διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου που οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η τελευταία δράση παρατηρείται όταν το ουρικό οξύ εισέρχεται εντός των κυττάρων². Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονιστεί ότι η δράση του ουρικού οξέος ως αντιοξειδωτικός παράγων παρατηρείται όταν παραμένει εξωκυττάρια, ενώ όταν εισέρχεται εντός των κυττάρων ή παράγεται εντός αυτών από τον καταβολισμό των πουρινών, ασκεί οξειδωτική δράση, αυξάνοντας το οξειδωτικό stress (μέσω παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου⁷ και μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου^{8,9}).

Τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα μπορούν να αυξηθούν είτε λόγω αυξημένης παραγωγής ουρικού οξέος είτε λόγω μειωμένης απέκκρισης από τους νεφρούς. Αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος παρατηρείται σε άτομα που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε πουρίνες, άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ, άτομα με μυελουπερπλαστικά νοσήματα, ψωρίαση και αιμολυτικές νόσους, καθώς και άτομα με σπάνιες γενετικές διαταραχές - ανεπάρκειες Ενζύμων, όπως το σύνδρομο Lesch-Nyan^{1,4,5}. Μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα μειωμένης σπειραματικής διήθησης, μειωμένης σωληναριακής έκκρισης ή και λόγω επίδρασης φαρμάκων, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά¹. Σημαντικός είναι κάποιες φορές και ο ρόλος ενδοκρινολογικών διαταραχών (όπως υποθυρεοειδισμός, άποιος διαβήτης, υπερ-

παραθυρεοειδισμός) και μεταβολικών διαταραχών (όπως κετοξέωση, σοβαρή αφυδάτωση)⁴.

Υπερουριχαιμία και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

Αρκετές μελέτες στο παρελθόν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ υπερουριχαιμίας και καρδιονεφρικής νόσου. Ωστόσο υπάρχουν πολλές αδυναμίες στις μελέτες αυτές με αποτέλεσμα να τίθεται υπό αμφισβήτηση αν όντως η υπερουριχαιμία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη όσον αφορά την καρδιονεφρική νόσο. Πιο συγκεκριμένα, στις μελέτες αυτές φάνηκε συσχέτιση μεταξύ υπερουριχαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα που ανήκαν ήδη σε κατηγορία υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω συννοσηροτήτων, όπως υπέρταση, νεφρική νόσο και μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης πολλές φορές η συσχέτιση αυτή μπορεί να ήταν τυχαίο εύρημα, καθώς τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος μπορεί να οφείλονταν σε άλλους παράγοντες, όπως η χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Τέλος, σε άτομα με ουρική αρθρίτιδα παρατηρήθηκαν νεφρικές αλλοιώσεις (όπως σπειραματοσκλήρυνση και διάμεση ίνωση) που θα μπορούσαν να αποδοθούν και στη συνυπάρχουσα υπέρταση και να μην αποτελούν αποκλειστικά βλάβες της λεγόμενης 'ουρικής νεφροπάθειας'¹⁰.

Ωστόσο, υπάρχουν νεότερα δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ υπερουριχαιμίας (κυρίως όταν συνυπάρχει συμπτωματολογία, όπως στην ουρική αρθρίτιδα) με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹¹.

Υπερουριχαιμία και Υπέρταση

Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία (δηλαδή η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος, χωρίς να συνυπάρχει ουρική αρθρίτιδα, λιθίαση λόγω ουρικού ή ουρική νεφροπάθεια) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης^{1,2,11}. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπερουριχαιμία οδηγεί σε εμφάνιση υπέρτασης περιλαμβάνουν την αναστολή παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας) και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (με αποτέλεσμα την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος και την υπερτροφία των νεφρικών αρτηριολίων)^{4,10,11}. Η ανάπτυξη μικροαγγειακών βλαβών στους νεφρούς αποτελεί άλλον ένα μηχανισμό με τον οποίο το ουρικό οξύ μπορεί να προκαλέσει υπέρταση¹⁰. Η υπερουριχαιμία ανευρίσκεται στο 25% των υπέρτασικών που δεν λαμβάνουν θεραπεία και σε >40% που λαμβάνουν θεραπεία, κυρίως λόγω των χορηγούμενων θειαζιδικών διουρητικών¹.

Υπερουριχαιμία και Καρδιαγγειακή Νόσος

Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία δεν σχετίζεται τόσο ισχυρά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όσο η ύπαρξη συμπτωματικής υπερουριχαιμίας (ουρική αρθρίτιδα)¹¹. Φυσικά υπάρχουν πρόσφατες μελέτες¹² και μετααναλύσεις¹³ που φανερώνουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υπερουριχαιμίας και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με διάφορους μηχανισμούς, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού στο τοίχωμα των αγγείων και η επακόλουθη φλεγμονή, η οξειδωση των μορίων LDL, η συμμετοχή στην παθογένεση της υπέρτασης και η προθρομβωτική του δράση^{5,7,9,13}. Υπάρχουν μάλιστα μελέτες που συσχετίζουν την ύπαρξη υπερουριχαιμίας με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο (ιδίως σε άτομα με εναποθέσεις ουρικού οξέος) και με ασταθείς αθηρωματικές πλάκες (με μεγάλο λιπώδη πυρήνα), όπως αυτό διαπιστώθηκε μετά από χρήση ενδοστεφανιαίου υπέρηχου (IVUS)¹⁴⁻¹⁷.

Ουρική Αρθρίτιδα και Καρδιαγγειακή Νόσος

Η ύπαρξη υπερουριχαιμίας με ουρική αρθρίτιδα σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (και κυρίως αυξημένη επίπτωση εμφραγμάτων και μάλιστα με σοβαρές αγγειογραφικά βλάβες)^{3,6,11,18-19}.

Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων και κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων¹. Η συμπτωματική υπερουριχαιμία, όπως προαναφέρθηκε, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ελάττωση του διαθέσιμου μονοξειδίου του αζώτου και μικροαγγειακή νόσο με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης, διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια^{2,3,5-7,13}.

Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό Σύνδρομο

Η υπερουριχαιμία μπορεί να διευκολύνει την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου, κυρίως μέσω της προκαλούμενης αντίστασης στην ινσουλίνη^{3,4}. Μάλιστα η υπερουριχαιμία σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη θνητότητας^{5,20}.

Υπερουριχαιμία και Χρόνια Νεφρική νόσος

Η υπερουριχαιμία σχετίζεται με την εμφάνιση νε-

φρικών βλαβών που περιλαμβάνουν σπειραματοσκλήρυνση, διάμεση ίνωση και ενδονεφρικές εναποθέσεις κρυστάλλων ουρικού οξέος. Αποτελεί δε παράγοντα κινδύνου για μικροαλβουμινουρία και νεφρική βλάβη. Κάποιες μελέτες μάλιστα υποστηρίζουν ότι η μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος ασθενών με υπερουριχαιμία προκαλεί επιβράδυνση στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου^{4,10}.

Θεραπεία υπερουριχαιμίας για μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου

Η χορήγηση αλλοπουρινόλης μειώνει τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα και σχετίζεται έτσι με μείωση της επίπτωσης αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να στηρίξουν αυτή τη στρατηγική στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η χορήγηση αλλοπουρινόλης δεν συστήνεται στην παρούσα φάση για την αντιμετώπιση ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα^{8,10,21}. Τέλος, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα η χορήγηση αλλοπουρινόλης σχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, λόγω μείωσης της παρατηρούμενης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αύξησης του διαθέσιμου μονοξειδίου του αζώτου¹¹.

Συμπεράσματα

Αν και η μελέτη Framingham, όπως και άλλες μελέτες^{22,23}, δεν συμπεριλαμβάνει την υπερουριχαιμία στους κλασσικούς παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για το αν η υπερουριχαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (αιτιώδης σχέση) ή αν η αύξηση αυτή οφείλεται σε παράγοντες που συνυπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς, όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, ινσουλινοαντίσταση και νεφρική νόσος. Αν και πια φαίνεται να εδραιώνεται η άποψη ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υπερουριχαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου, περισσότερη έρευνα χρειάζεται σχετικά με την αναγκαιότητα χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής (αλλοπουρινόλη) για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και σχετικά με τα επίπεδα ουρικού οξέος πάνω από τα οποία θα πρέπει να αρχίζει η θεραπεία. Δεν πρέπει άλλωστε να λησμονείται ούτε ότι το πρώτο μέτρο στην αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας είναι οι υγειονομιακές παρεμβάσεις^{3,4}, ούτε το γεγονός ότι κανένα φάρμακο δεν είναι άμοιρο ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Summary

Hyperuricemia and cardiovascular risk

Gerasimou Marina^{1,3}

Mantzoukis Stavros^{2,3}

¹ Medical Resident in Medical Biopathology, Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta

² Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta

³ Graduate Student in Management of ageing and chronic diseases, Department of Social Science, Hellenic Open University – University of Thessaly

Corresponding author: Marina Gerasimou, 1 Strati-gou Makrigianni street, GR-454 45 Ioannina, Tel.: +30 2651080434, fax: +30 2651080672, e-mail: marinagerasimou@gmail.com

Hyperuricemia appears to be associated with various mechanisms with increased risk for cardiovascular events. These include endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin system, oxidative stress and vascular inflammation. Several epidemiological studies have highlighted the existence of a weak but statistically significant correlation between asymptomatic hyperuricemia and cardiovascular risk. However, there are still insufficient epidemiological data to give this relationship a causal link. More research is therefore needed both to demonstrate that hyperuricemia is an independent predictor of cardiovascular risk and to demonstrate the need for medication (allopurinol) to treat asymptomatic hyperuricemia in order to reduce cardiovascular risk as well as the level of uric acid above of which treatment should begin.

Keywords: hyperuricemia, gout, cardiovascular risk

Βιβλιογραφία

1. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(2):225-34
2. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759-66
3. Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2432-8

4. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2637-2644
5. Purnima S, El-Aal BG. Serum uric acid as prognostic marker of coronary heart disease (CHD). *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28(5):216-224
6. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):118-24
7. Doehner W, Landmesser U. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):433-40
8. Borghi C, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729-41
9. Biscaglia S, Ceconi C, Malagù M, Pavasini R, Ferrari R. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. *Int J Cardiol.* 2016;213:28-32
10. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21
11. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(3):13
12. Junnan Wu, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017; 8(46): 80688–80699
13. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):207
14. Jelić-Ivanović Z, Memon L, Spasojević-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S. Independent association of high serum uric acid concentration with angiographically defined coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211(4):369-77
15. Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Aksoy N. Relation of serum uric acid levels with the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Angiology.* 2008;59(2):166-71
16. Andrés M, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531-9
17. Ando K, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(8):932-9
18. Ranjith N, Myeni NN, Sartorius B, Mayise C. Association Between Hyperuricemia and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017;15(1):18-25

19. Gaubert M, et al. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic Signal*. 2018;14(2):191-199
20. Jeemon P, Prabhakaran D. Does uric acid qualify as an independent risk factor for cardiovascular mortality? *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(4):255-7
21. Gaffo AL & Saag KG. Drug treatment of hyperuricemia to prevent cardiovascular outcomes: are we there yet? *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2012;12(1):1-6
22. De Luca G, et al. Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(5):426-33.
23. Neogi T, Terkeltaub R, Ellison RC, Hunt S, Zhang Y. Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI Family Heart Study. *J Rheumatol*. 2011;38(1):111-7