

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Το ουρικό οξύ ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου

Λέξεις ευρετηρίου

Αρτηριακή υπέρταση
Καρδιαγγειακή νόσος
Ουρικό οξύ
Σακχαρώδης διαβήτης

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(6):562-567
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(6):562-567

**A. Παπαζαφειροπούλου,
N. Τεντολούρης**

*Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών
και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»,
Αθήνα*

**Uric acid as a cardiovascular
risk factor**

Abstract at the end of the article

*Υποβλήθηκε 7.6.2006
Εγκρίθηκε 7.7.2006*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στο αίμα και της καρδιαγγειακής νόσου έγινε το 1886.¹ Το 1951, μια μελέτη σε νοσηλευόμενους ασθενείς έδειξε ότι όσοι έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές ουρικού οξέος στο πλάσμα.¹ Έκτοτε, ακολούθησαν πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, που προσπάθησαν να συσχετίσουν την παρουσία υπερουριχαιμίας με την καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια το σχετικό ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αυξηθεί, καθώς υπάρχουν φάρμακα τα οποία, εκτός των άλλων δράσεων, μειώνουν και το ουρικό οξύ, με πιθανές ευμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ωστόσο, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί η ακριβής συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και της καρδιαγγειακής νόσου, αν δηλαδή αυτό αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου ή απλά είναι ένας δείκτης των ήδη καθιερωμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την επίδραση του ουρικού οξέος στο καρδιαγγειακό σύστημα τόσο στον υγιή πληθυσμό, όσο και στα άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του καταβολισμού των πουρινών, μια οδός που καταλύεται από το

ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης. Στα περισσότερα ζώα που διαθέτουν το ένζυμο ουρικάση, τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι χαμηλά (0,5-2,0 mg/dL) και το τελικό προϊόν του καταβολισμού του είναι η αλλαντοΐνη. Αντίθετα, στον άνθρωπο και σε ορισμένους πιθήκους, λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν το ένζυμο ουρικάση, τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι υψηλότερα (3-10 mg/dL).² Οι ανθρωπολόγοι υποστηρίζουν ότι η παραπάνω μετάλλαξη πραγματοποιήθηκε πριν από 20 εκατομμύρια χρόνια στα πλαίσια της φυσικής επιλογής, προκειμένου να αντισταθμιστεί η απώλεια της ενδογενούς σύνθεσης της βιταμίνης C και να αντικατασταθεί από μια άλλη αντιοξειδωτική ουσία, δηλαδή από το ουρικό οξύ.³ Έτσι, ενώ αρχικά το ουρικό οξύ χρησιμοποιεί ως αντιοξειδωτική ουσία, οι αλλαγές που επήλθαν στις συνθήκες διαβίωσης του ανθρώπου οδήγησαν στην απώλεια της προστατευτικής του ιδιότητας, με αποτέλεσμα σήμερα να συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Το σύνολο σχεδόν του ουρικού οξέος του αίματος διηθείται ενεργητικά στο νεφρικό σπείραμα. Μετά από τη διήθησή του αυτό επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και μόνο μια μικρή ποσότητα απεκκρίνεται στα ούρα ημερησίως. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος συνήθως οφείλεται στη μείωση της απέκκρισής του και λιγότερο στην υπερπαραγωγή του λόγω αυξημένου καταβολισμού των πουρινών.⁴ Τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σχετίζονται με την κατανάλωση οινοπνεύματος, την πλούσια σε πουρίνες διατροφή, τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και με αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού και καταστροφής

των κυττάρων.⁴ Επίσης, η λήψη φαρμάκων, όπως είναι τα διουρητικά και η κυκλοσπορίνη, αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο αίμα.⁵ Αντίθετα, η λοσαρτάνη, ένας αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, μειώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα αναστέλλοντας την επαναρρόφησή του στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.⁵ Τα οιστρογόνα μειώνουν το ουρικό οξύ μέσω αύξησης της απέκκρισής του από τους νεφρούς.⁶ Η επίδραση των οιστρογόνων στα επίπεδα του ουρικού οξέος φαίνεται από την παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων του μετά από την εμμηνόπαυση, καθώς και από το γεγονός ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μειώνει τα επίπεδά του στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁶

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα σχετίζονται με πολλούς από τους κλασικούς αλλά και τους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η ηλικία, το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο.⁷⁻⁹

3. ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Τα ευρήματα από τις υπάρχουσες μελέτες για τη σχέση ουρικού οξέος και καρδιαγγειακού κινδύνου στον υγιή πληθυσμό είναι αντιφατικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham έδειξαν την ύπαρξη μιας ασθενούς συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων ουρικού οξέος πλάσματος και της καρδιαγγειακής νόσου μόνο στις γυναίκες.¹⁰ Η σχέση αυτή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, δεν βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και της καρδιαγγειακής νόσου στον ανδρικό πληθυσμό αυτής της μελέτης.¹⁰

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Hu et al, οι οποίοι, μελετώντας τη συνολική θνητότητα σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και του καρδιαγγειακού κινδύνου.¹¹ Στη μελέτη MONICA Augsburg, επίσης δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και του εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹²

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών, όπως είναι η Chicago Industry Heart Study, η NHANES 1 και η ARIC. Συγκεκριμένα, στη Chicago Industry Heart Study, που ήταν μια προοπτική μελέτη διάρκειας 12 ετών σε 2.400 ερ-

γασόμενους, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος πλάσματος σχετίζονταν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στο γυναικείο πληθυσμό.¹³ Ομοίως, οι μελέτες NHANES 1 και ARIC έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονταν θετικά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες ηλικίας >45 ετών.^{14,15}

Οι Alderman et al, σε μια ανάλυση των δεδομένων μετά από την ολοκλήρωση της μελέτης NHANES 1 και η οποία περιελάμβανε μεγαλύτερο αριθμό τελικών συμβαμάτων, έδειξαν ότι η συσχέτιση των επιπέδων του ουρικού οξέος με την καρδιαγγειακή νόσο επεκτεινόταν και στον ανδρικό πληθυσμό.¹⁶ Η ανάλυση των δεδομένων με βάση τη φυλή και το φύλο έδειξε ότι η επίδραση του ουρικού οξέος στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι μεγαλύτερη στη μαύρη φυλή και στο θήλυ φύλο.¹⁶ Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και τα ευρήματα της μελέτης Honolulu Heart Study.¹⁷

Σε μελέτη των Mazza et al, βρέθηκε ότι στα ηλικιωμένα άτομα το ουρικό οξύ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁸ Οι Aboa Eboyle et al έδειξαν ότι στις γυναίκες το ουρικό οξύ σχετίζεται θετικά με τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο.¹⁹ Τέλος, οι Niskanen et al έδειξαν ότι άτομα που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα έχουν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.²⁰

4. ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

4.1. Σακχαρώδης διαβήτης

Μια προοπτική μελέτη διάρκειας 10 ετών σε 8.000 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι άτομα με συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο αίμα >6,5 mg/dL παρουσίαζαν 30% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Η παραπάνω σχέση ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.²¹ Μελέτη των Tseng et al έδειξε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα σχετίζονται θετικά και ανεξάρτητα με την εμφάνιση περιφερικής αρτηριοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.²² Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σχετίζονται με την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας.²³ Μια πρόσφατη εργασία μας έδειξε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονται με μείωση της αορτικής διατασιμότητας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που ως γνωστόν αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.²⁴

4.2. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη των Anker et al έδειξε ότι σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούσαν τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα, τόσο για την επιβίωση όσο και για τη διάρκεια της νοσηλείας.²⁵ Τα επίπεδα, μάλιστα, του ουρικού οξέος αποτελούσαν ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα σε σύγκριση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και την κατανάλωση οξυγόνου, που είναι δύο καθιερωμένοι δείκτες της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας.²⁵ Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος >9,7 mg/dL η θνησιμότητα στα 3 χρόνια ήταν 77%.²⁵ Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση για μία εβδομάδα αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης, του ενζύμου δηλαδή που καταλύει την παραγωγή του ουρικού οξέος, προκάλεσε αύξηση της περιφερικής αιματικής ροής και μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου.²⁶

4.3. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Οι Weir et al βρήκαν ότι, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο αίμα αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης μελλοντικού καρδιαγγειακού επεισοδίου για τα επόμενα 2 χρόνια.²⁷ Ομοίως, οι Chamorro et al και Cherubini et al έδειξαν ότι ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση μετά από οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο.^{28,29} Μάλιστα, οι συγγραφείς των παραπάνω μελετών προτείνουν ότι σε ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τα επίπεδα του ουρικού οξέος πλάσματος θα μπορούσαν να αποτελέσουν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

4.4. Αρτηριακή υπέρταση

Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος πλάσματος βρίσκονται στο 75% των ασθενών με κακοήγη αρτηριακή υπέρταση. Η υπερουριχαιμία στην κατάσταση αυτή οφείλεται στη μείωση της αιματικής ροής προς τους νεφρούς, που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση του ουρικού οξέος.³⁰ Στη μελέτη SHEP βρέθηκε ότι σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση τα επίπεδα ουρικού οξέος πλάσματος αποτελούσαν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.³¹ Ομοίως, δύο μελέτες που αφορούσαν σε πληθυσμό υπερτασικών ατόμων έδειξαν ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση των επιπέδων του ουρικού οξέος με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνη-

τότητα.^{32,33} Μάλιστα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η αύξηση του ουρικού οξέος κατά 1 mg/dL είχε το ίδιο αποτέλεσμα στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο με την αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg και της ολικής χοληστερόλης πλάσματος κατά 20 mg/dL.³³ Η μόνη μελέτη σε πληθυσμό υπερτασικών ασθενών που δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η Syst-Eur Trial, στην οποία ο σχετικός κίνδυνος προσέγγιζε τη μονάδα.³⁴

5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Οι Athyros et al, στη μελέτη GREACE, που αφορούσε στο αποτέλεσμα της θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας με ατορβαστατίνη στην καρδιαγγειακή θνητότητα, έδειξαν ότι στην ομάδα της εντατικής θεραπείας με ατορβαστατίνη τα επίπεδα του ουρικού οξέος πλάσματος μειώθηκαν κατά 8,2%, σε αντίθεση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας, όπου παρατηρήθηκε αύξηση του ουρικού οξέος κατά 3,3%.³⁵ Οι ίδιοι συγγραφείς περιέγραψαν ότι η μείωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα κατά 1 mg/dL συνδυαζόταν με σημαντική (κατά 24%) μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου.³⁵ Οι συγγραφείς, για να ερμηνεύσουν την ευνοϊκή επίδραση της μείωσης του ουρικού οξέος στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, πρότειναν ως πιθανό μηχανισμό την παρατηρηθείσα βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες.³⁶

Στη μελέτη LIFE, που συνέκρινε τα αποτελέσματα της θεραπείας με έναν αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (λοσαρτάνη) έναντι ενός β-αδρενεργικού αποκλειστή (ατενολόλη), βρέθηκε ότι στους ασθενείς που ελάμβαναν λοσαρτάνη παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος, η οποία σχετιζόταν με μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν ατενολόλη.³⁷ Στην ίδια μελέτη και αφού έγινε διόρθωση ως προς την επίδραση άλλων παραγόντων, όπως είναι η χρήση διουρητικών και η νεφρική λειτουργία, βρέθηκε ότι το 29% της ευνοϊκής επίδρασης της λοσαρτάνης οφειλόταν στη μείωση των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στο αίμα.

Η χορήγηση αλλοπουρινόλης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη σχετίζεται με μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών.³⁸ Το ίδιο ευεργετική είναι η θεραπεία με αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.³⁹ Επιπλέον, σε ασθενείς που βρίσκονται σε

αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου η θεραπεία της υπερουριχαιμίας με αλλοπουρινόλη βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου.⁴⁰ Μια μελέτη σε άτομα με πρόσφατα διαγνωσμένη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και υπερουριχαιμία έδειξε ότι η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.⁴¹

6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η υπερουριχαιμία σχετίζεται με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και νεφρικής νόσου.^{42,43} Σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση, τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος προκαλούν σύσπαση των νεφρικών αρτηριών και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης.⁴⁴

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετοί μηχανισμοί σχετικά με τη δυσμενή επίδραση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι, βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος πλάσματος προάγουν την οξείδωση της LDL-χοληστερόλης, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και το οξειδωτικό stress, που ως γνωστόν συμβάλλουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης.^{45,46} Επιπλέον, σε άτομα με οξεία στεφανιαία σύνδρομα τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος αυξάνουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η οποία αποτελεί την αρχική διαταραχή της διαδικασίας που οδηγεί στη δημιουργία θρόμβων.⁴⁷ Οι Waring et al έδειξαν ότι η χορήγηση ουρικού οξέος σε υγιή άτομα προκάλεσε δυσλειτουργία της εξαρτώμενης από το ενδοθηλίο αγγειοδιαστολής, μέσω μειωμένης απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴⁸

Επιπλέον, το ουρικό οξύ προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων σε πειραματόζωα, αυξάνει την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-1β και ιντερλευκίνης-6 καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) από τα μονοκύτταρα.^{49,50} Σημειώνεται επίσης ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονται με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima-media thickness), που αποτελεί γνωστό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου.⁵¹

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, στον υγιή πληθυσμό δεν έχει διευκρινιστεί με σαφήνεια η ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ της υπερουριχαιμίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η παραπάνω δυσκολία οφείλεται στο γεγονός ότι για την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου συμμετέχουν πολλοί παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και η υπεργλυκαιμία. Όμως, σε πληθυσμούς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεδομένου ότι σε αυτά τα άτομα η θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια παραμένει υψηλή παρά την αποτελεσματική αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι βέβαιο ότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες. Ένας τέτοιος παράγοντας πιθανόν να είναι η υπερουριχαιμία. Απαιτούνται, ωστόσο, περισσότερα στοιχεία από προοπτικές κλινικές μελέτες, προκειμένου να διευκρινιστεί η σχέση του ουρικού οξέος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

ABSTRACT

Uric acid as a cardiovascular risk factor

A. PAPAZAFIROPOULOU, N. TENTOLOURIS

1st Department of Propedeutic Medicine, Medical School, University of Athens, "Laiko" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(6):562-567

The relationship between high plasma levels of uric acid and cardiovascular disease was described for first time at the end of the 19th century. Since then several epidemiological and clinical observations on the topic have been reported, but the data on the relationship between serum uric acid and cardiovascular disease in the general population are contradictory. Recent studies suggest that high serum uric acid levels may be an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals already at high risk, such as patients with diabetes mellitus, hypertension and heart failure. Intervention with medications which reduce serum uric acid levels is associated with reduction in cardiovascular morbidity and mortality. Several potential mechanisms have

been proposed to explain the association between high serum uric acid levels and cardiovascular disease, including increased platelet adhesiveness, oxidative stress, endothelial dysfunction and smooth muscle cell proliferation in patients with hyperuricemia. Large-scale prospective trials, especially in high-risk individuals, are needed to clarify the potential relationship between hyperuricemia and cardiovascular disease.

Key words: Arterial hypertension, Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Uric acid

Βιβλιογραφία

- GERTLER MM, GARN SM, LEVINE SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951, 34:1421–1431
- SANCHEZ-LOZADA LG, NAKAGAWA T, KANG DH, FEIG DI, FRANCO M, JOHNSON RJ ET AL. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006, 15:30–33
- AMES BN, CATHCART R, SCHWIERS E. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-causing aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78:6853–6862
- ALDERMAN MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002, 2:126–130
- SOFFER BA, WRIGHT JT Jr, PRATT JH, WIENS B, GOLDBERG AI, SWEET CS. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995, 26:112–117
- SUMINO H, ICHIKAWA S, KANDA T, NAKAMURA T, SAKAMAKI T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999, 354:650
- BRAND FN, McGEE DL, KANNEL WB, STOKES J 3rd, CASTELLI WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1985, 121:11–18
- BONORA E, TARGHER G, ZENERE MB, SAGGIANI F, CACCIATORI V, TOSI F ET AL. 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 Relat Metab Disord* 1996, 20:975–980
- RATHMANN W, FUNKHOUSER E, DYER AR, ROSEMAN JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Ann Epidemiol* 1998, 8:250–261
- CULLETON BF, LARSON MG, KANNEL WB, LEVY D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham heart study. *Ann Intern Med* 1999, 131:7–13
- HU P, SEEMAN TE, HARRIS TB, REUBEN DB. Is serum uric acid level associated with all-cause mortality in high-functioning older persons: McArthur studies of successful aging? *J Am Geriatr Soc* 2001, 49:1679–1684
- LIESE AD, HENSE HW, LOWEL H, DORING A, TIETZE M, KEIL U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Epidemiology* 1999, 10:391–397
- LEVINE W, DYER AR, SHEKELLE RB, SCHOENBERGER JA, STAMLER J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of the Chicago heart association detection project in industry. *J Clin Epidemiol* 1989, 42:257–267
- FREEDMAN DS, WILLIAMSON DF, GUNTER EW, BYERS T. 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
- MORIARITY JT, FOLSOM AR, IRIBARREN C, NIETO FJ, ROSAMOND WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol* 2000, 10:136–143
- FANG J, ALDERMAN MH. 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
- YANO K, REED DM, McGEE DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu heart program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984, 119:653–666
- MAZZA A, PESSINA AC, PAVEI A, SCARPA R, TIKHONOFF V, CASIGLIA E. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the Elderly. *Eur J Epidemiol* 2001, 17:1097–1104
- ABOA EBOULE AC, De SMET P, DRAMAIX M, De BACKER G, KORNITZER M. Relation between uricemia and total, cardiovascular and coronary mortality in both genders of non-selected sample of the Belgium population. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001, 49:531–539
- NISKANEN LK, LAAKSONEN DE, NYSSONEN K, ALFTHAN G, LAKKA HM, LAKKA TA 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* 2004, 164:154615–154651
- LEHTO S, NISKANEN L, RONNEMAA T, LAAKSO M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998, 29:635–639
- TSENG CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004, 21:724–729
- BO S, CAVALLO-PERIN P, GENTILE L, REPETTI E, PAGANO G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: Two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001, 31:318–321

24. PAPAZAFIROPOULOU A, TENTOLOURIS T, MOYSSAKIS I, PERREA D, KATSILAMBROS N. The potential effect of some newer risk factors for atherosclerosis on aortic distensibility in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 (in press)
25. LOKHANDWALA YY, BANKER D, VORA AM, KERKAR PG, DESHPANDE JR, KULKARNI HL ET AL. Emergent balloon mitral valvotomy in patients presenting with cardiac arrest, cardiogenic shock or refractory pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32:154–158
26. DOEHNER W, SCHOENE N, RAUCHHAUS M, LEYVA-LEON F, PAVITT DV, REAVELEY DA ET AL. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002, 105:2619–2624
27. WEIR CJ, MUIR SW, WALTERS MR, LEES KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003, 34:1951–1956
28. CHAMORRO A, OBACH V, CERVERA A, REVILLA M, DEULOFEU R, APONTE JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002, 33:1048–1052
29. CHERUBINI A, POLIDORI MC, BREGNOCCHI M, PEZZUTO S, CECCHETTI R, INGEGNI T ET AL. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000, 31:2295–2300
30. JOHNSON RJ, KANG DH, FEIG D, KIVLIGHN S, KANELIS J, WATANABE S ET AL. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003, 41:1183–1190
31. FROST PH, DAVIS BR, BURLANDO AJ, CURB JD, GUTHRIE GP, ISAACSOHN JL ET AL. Coronary heart disease risk factors in men and women aged 60 years and older: Findings from the systolic hypertension in the elderly program. *Circulation* 1996, 94:26–34
32. ALDERMAN MH, COHEN H, MADHAVAN S, KIVLIGHN S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999, 34:144–150
33. FRANSE LV, PAHOR M, Di BARI M, SHORR RI, WAN JY, SOMES GW ET AL. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *J Hypertens* 2000, 18:1149–1154
34. De LEEUW PW, THIJS L, BIRKENHAGER WH, VOYAKI SM, EFSTRATOPOULOS AD, FAGARD RH ET AL. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: Results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:2213–2222
35. ATHYROS VG, ELISAF M, PAPAGEORGIOU AA, SYMEONIDIS AN, PEHLIVANIDIS AN, BOULOUKOS VI 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* 2004, 43:589–599
36. YOUSSEF F, GUPTA P, SEIFALIAN AM, MYINT F, MIKHAILIDIS DP, HAMILTON G. The effect of short-term treatment with simvastatin on renal function in patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2004, 55:53–62
37. HOIEGGEN A, ALDERMAN MH, KJELDSEN SE, JULIUS S, DEVEREUX RB, De FAIRE U ET AL. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004, 65:1041–1049
38. WEIMERT NA, TANKE WF, SIMS JJ. Allopurinol as a cardio-protectant during coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother* 2003, 37:1708–1711
39. CAPPOLA TP, KASS DA, NELSON GS, BERGER RD, ROSAS GO, KOBEISSI ZA ET AL. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 104:2407–2411
40. MERCURO G, VITALE C, CERQUETANI E, ZONCU S, DEIDDA M, FINI M ET AL. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004, 94:932–935
41. FEIG DI, JOHNSON RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003, 42:247–252
42. MAZZALI M, HUGHES J, KIM YG, JEFFERSON JA, KANG DH, GORDON KL ET AL. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001, 38:1101–1116
43. WATANABE S, KANG DH, FENG L, NAKAGAWA T, KANELIS J, LAN H ET AL. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002, 40:355–360
44. MATTEI P, ARZILLI F, GIOVANNETTI R, PENNO G, ARRIGHI P, TADDEI S ET AL. Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1997, 27:755–760
45. WARD HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998, 352:670–671
46. De SCHEERDER IK, VAN DE KRAAY AM, LAMERS JM, KOSTER JF, de JONG JW, SERRUYS PW. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: Potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* 1991, 68:392–395
47. GINSBERG MH, KOZIN FO, MALLEY M, McCARTY DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 1997, 60:999–1007
48. WARING WS, WEBB DJ, MAXWELL SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 49:511
49. MAZZALI M, KANELIS J, HAN L, FENG L, XIA YY, CHEN Q ET AL. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002, 282:F991–F997
50. NETEA MG, KULLBERG BJ, BLOK WL, NETEA RT, VAN DER MEER JW. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood* 1997, 89:577–582
51. IRIBARREN C, FOLSOM AR, ECKFELDT JH, McGOVERN PG, NIETO FJ. Correlates uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: The ARIC study: Atherosclerosis risk in communities. *Stroke* 1999, 29:635–639

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, 1st Department of Propedeutic Medicine, "Laiko" Hospital, 17 Agiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr