

Hiperuricemia – comorbiditate, factor agravant sau factor etiopatogenic principal al hipertensiunii arteriale esențiale?

Hyperurcemia – co-morbidity, aggravating or etiopathogenic factor of essential hypertension?

Dr. MARIN STANCU¹, Dr. ALEXANDRU CIOCÂLTEU², Dr. CRISTIANA DAVID²,
Dr. IONEL ALEXANDRU CHECHERIȚĂ²

¹Clinca de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, București

²Departamentul de Nefrologie, Urologie și Imunologia Transplantului,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

De-a lungul timpului s-a încercat înțelegerea mecanismului fiziopatologic de producere și apariție a hipertensiunii arteriale esențiale. În ultimii ani au apărut o serie de studii care au prezentat existența unei legături între valorile crescute ale acidului uric și prezența hipertensiunii arteriale, cu precădere la pacienții tineri și predominant la sexul feminin. De asemenea, s-a observat că niveluri chiar discret superioare celor normale ale uricemiei favorizează producerea unor modificări vasculare arteriolare renale descrise ca arterioscleroză renală, care au la bază stimularea creșterii expresiei reninei, scăderea valorilor oxidului nitric endotelial, creșterea mediatorilor inflamației și a acțiunii angiotensinei II cu efecte ireversibile asupra celulelor musculare netede vasculare. Modificările sunt ireversibile și devin, în timp, independente de variațiile valorilor serice ale acidului uric. Astfel, s-a stabilit cu certitudine implicarea acestor modificări în geneza HTA sodiu-sensibilă. După dezovertarea HTA, valorile uricemiei pot scădea și implicarea lor în evoluția ulterioară a bolii cardiovasculare este discutabilă. Aceste rezultate sugerează necesitatea adoptării unei strategii care ar putea modifica în mod benefic incidența HTA, mai ales la pacienții tineri. Este vorba despre controlul periodic al valorilor acidului uric seric și menținerea acestuia în limite normale prin tratamentul hiperuricemiilor de orice grad, la pacienții cu antecedente heredocolaterale de HTA.

Cuvinte cheie: hiperuricemie, HTAE, tratament, evoluție

ABSTRACT

Over time, essential hypertension development represented a challenge for physicians to elucidate its pathophysiological mechanism. Recently, some studies showed the existence of a link between elevated levels of uric acid and the presence of hypertension, especially to young patients and mostly to female gender. In addition, it was observed that even discrete higher levels of uricemia might favor renal arteriolar vascular modifications described as renal arteriosclerosis. This process is based on increased renin promotion, decreased endothelial nitric oxide values, elevated inflammation mediators' levels and of angiotensin II

Adresă de corespondență:

Dr. Cristiana David, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu Nr. 37, București
e-mail: cristianadavid@yahoo.com

action with irreversible effects on vascular smooth muscle cells. In time, the changes are irreversible and become independent of uric acid values modifications. Therefore, it was established the involvement of these mechanisms in sodium-sensitive hypertension genesis. After hypertension occurred, uricemia levels could decrease and its contribution in further progress of cardiovascular disease is questionable. These findings suggest the necessity of adopting an adequate strategy which could positively modify hypertension incidence, especially in young patients. We propose a rigorous periodic control of uric acid values and maintaining its serum levels within the normal range by initiating hyperuricemia therapy in patients with family history of hypertension.

Key words: hyperuricemia, essential hypertension, treatment, outcome

Corelația dintre valorile crescute ale acidului uric și prezența hipertensiunii arteriale (HTA) a atras atenția clinicienilor cardiologi și nefrologi încă din primele studii moderne, care încercau să descifreze etiopatogenia complexă a HTA esențiale (1,2). Inspirându-se din studiile istorice, nivelul de cunoaștere de atunci nu a permis decât documentarea coexistenței frecvente a celor două entități (3). A fost demonstrată convingător, în cadrul a numeroase studii cu metodologii și obiective diverse, frecvența crescută a hiperuricemiei la pacienții tineri care au fost investigați în primele luni ale apariției HTA esențiale (4-6). Un exemplu este studiul *Feig & Johnson*, non-intervențional prospectiv, care arată că 89% dintre tinerii cu HTA nou instalată analizați aveau niveluri crescute ale acidului uric plasmatic. Analizând pe durată extinsă evoluția pacienților din lot, valorile uricemiei au rămas superioare normalei, în decursul evoluției bolii hipertensive, la un procent relativ mic de pacienți – hiperuricemia predomină mai ales la instalarea HTA (7).

Subiectul a suscitat interes și a determinat desfășurarea unor analize ample, pe cohorte extinse de pacienți cu hiperuricemie care nu au exprimat încă valori crescute ale presiunii arteriale. A apărut, în același timp, o întrebare interesantă la care mulți cercetători au căutat răspuns: reprezintă hiperuricemia un factor independent de risc pentru HTA sau necesită asocierea cu alți triggeri care să determine creșteri permanente ale valorilor TA în prezența nivelurilor crescute de acid uric? Un studiu chinez pe un număr de peste 7.000 de participanți și-a propus ca obiectiv calcularea gradului de risc pentru apariția HTA în prezența uneia sau a mai multor comorbidități și condiții fiziopatologice care păreau a fi interconectate (obezitatea, hiperuricemia etc.): hiperuricemia s-a dovedit a fi un factor independent de risc pentru HTA

esențială în relație cu greutatea. A fost demonstrat în cadrul studiului autorilor chinezi un risc relativ (RR) de 1,39 pentru sexul masculin și de 1,89 pentru cel feminin, sugerând o implicare a genului în gradul de influență (8,9).

Implicarea obezității în legătura fiziopatologică dintre hiperuricemie și HTA este demonstrată prin studii efectuate atât la animale de laborator, cât și pe subiecți umani, dar este răspunzătoare doar pentru o parte dintre cazurile analizate – nu reprezintă o verigă obligatorie a relației hiperuricemie – HTA (10). Mai mult, există studii care nu au obiectivat nici o asociere cu obezitatea în creșterea riscului de apariție a HTA la pacienții cu hiperuricemie. Într-o meta-analiză extrem de minuțioasă și bine documentată, *Johnson RJ* arată că studiile care situează hiperuricemia ca factor independent de risc al HTA sunt superioare ca număr și amploare față de cele care demonstrează asocierea hiperuricemiei cu triggerii clasici ai creșterii presiunii arteriale (11).

Am considerat interesantă, dintre toate aceste discuții, analiza unui anume factor care a fost asociat relației hiperuricemie – HTA: vârsta. Cercetătorii de la *Universitatea din Boston* au remarcat că majoritatea analizelor care situau hiperuricemia ca preexistentă apariției HTA erau efectuate la populație tânără, cu vârstă medie a grupurilor studiate sub 50 de ani (5,6,12-14). În consecință, au derulat un studiu care a avut ca scop obiectivarea repercusiunilor hiperuricemiei asupra statusului vascular la pacienții vârstnici (vârsta medie 61 de ani). Rezultatele au fost interesante, neputând fi efectuată nici o corelație între hiperuricemie și incidența HTA la acest lot de pacienți și contrazicând, astfel, tendința de a considera hiperuricemia ca factor cert de risc al HTA (15).

Odată cu evoluția posibilităților de analiză, studiile au devenit țintite, vizând mecanismele fiziopatologice prin care hiperuricemia ar putea favoriza dezvoltarea HTA. Legătura creșterilor

valorilor de acid uric cu prezența obezității a condus cercetările către ideea implicării insulinei în mecanismul patogenic al genezei HTA în cazul pacienților cu hiperuricemie (16).

S-a pus apoi întrebarea: valorile mari ale acidului uric plasmatic afectează peretele vascular, componentele microvascularizației renale sau structurile renale filtrante ori există numai o afectare tubulointerstițială renală prin hiperuricozurie care afectează mecanismele excretoare ale sodiului și conduce la HTA sodium-dependentă? Ce tip de HTA este favorizată de persistența hiperuricemiei și care este substratul apariției acesteia?

Pentru afectarea renală preexistentă instalării HTA esențiale au pledat voci importante. Ipoteza *Guyton*, enunțată de către marele fiziolog în 1972, susține că defectul *sine qua non* pentru persistența oricărui tip de hipertensiune este situat la nivel renal: nu există HTA fără afectare renală preexistentă. Mai exact, la același nivel al presiunii arteriale, rinichiul pacienților care vor dezvolta hipertensiune are o capacitate mai redusă de a excreta sodiul decât rinichiul normal. Acesta determină, astfel, un grad permanent de vasoconstricție necesară pentru a-și efectua natriureza de presiune, determinând leziuni ale microvascularizației renale și ale structurilor nefronilor. Leziunile renale preced instalarea HTA esențiale (17). Ideea defectului primar renal în HTA a fost îmbrățișată și de alți cercetători de renume. *Brenner* (18) a avansat ipoteza reducerii numărului de nefroni ca substrat fiziopatologic al HTA, iar *Goldblatt* a pus pe primul plan al genezei HTA ateroscleroza renală cu ischemie intrarenală inițială (19). Aprofundând studiile perioadei clasice, în anii 90 au fost efectuate demonstrații care au avut ca scop analiza cauzelor determinante ale proceselor fiziopatologice descrise de aceste teorii: creșterile acidului uric ar fi un posibil mecanism prin care se produc microleziuni renale și vasculare sistemice ce preced instalarea HTA. *Johnson și colaboratorii* au obținut modificări identice acelor de arterioscleroză renală la animale de laborator la care au crescut nivelul acidului uric sanguin, în prezența unei diete hiposodate; subiecții dezvoltau HTA care se accentua și devenea permanentă dacă li se administra, ulterior, dietă hipersodată (20).

Mai recent, cercetări de fiziopatologie celulară mecanicistă au putut ajunge la mecanismele celulare care sunt răspunzătoare pentru efectul nefavorabil al acidului uric asupra peretelui vascular și structurilor glomerulare. URAT-1 este un transportor anionic prin intermediul căruia are

loc reabsorbția acidului uric în porțiunea apicală a tubilor proximali. S-a demonstrat, de curând, prezența acestui transportor și la nivelul celulelor musculare netede vasculare (21). Prin intermediul acestei molecule transportoare, acidul uric circulant sau filtrat este preluat în interiorul celulelor tubulare sau/și al celulelor endoteliului vascular și exercită efecte toxice asupra acestora. Efectul este de tip proinflamator, mediat de stimularea producției de proteină C reactivă și este reversibil la administrarea de probenecid – inhibitor al transportului de urat (22,23).

Analizând principalele substanțe vasoactive cunoscute și monitorizând valorile și variațiile acestora la diferite grade de hiperuricemie, s-a putut demonstra că acidul uric acționează ca trigger al producției de angiotensină II și endotelină-1 la nivelul celulelor mezangiale. Au fost documentate inițierea și perpetuarea proceselor de proliferare glomerulară patologică și contractare a structurilor mezangiale datorate creșterilor experimentale ale nivelului uricemiei în mediile de cultură ale celulelor mezangiale *in vitro* (24,25). Sunt în desfășurare studii care investighează un compus terapeutic ce ar putea inhiba preluarea acidului uric de către URAT-1 prin blocarea acestuia. Încercările anterioare de a inhiba activitatea URAT-1 prin administrarea de probenecid au eșuat datorită reacțiilor adverse ale medicamentului și nu au convins îndeajuns pentru a se putea constitui ca recomandare în ghidurile de tratament antihipertensiv (26).

CONCLUZIE

Este indiscutabilă situarea hiperuricemiei pe un loc central în schema factorilor de risc ai genezei hipertensiunii arteriale, cu precădere la pacienții tineri și predominant la sexul feminin. Niveluri chiar discret superioare celor normale ale uricemiei favorizează producerea unor modificări vasculare arteriolare renale descrise ca arterioscleroză renală, care au la bază stimularea creșterii expresiei reninei, scăderea valorilor NO endotelial, creșterea mediatorilor inflamației și a acțiunii angiotensinei II cu efecte ireversibile asupra celulelor musculare netede vasculare. Modificările sunt ireversibile și devin, în timp, independente de variațiile valorilor serice ale acidului uric. S-a stabilit cu certitudine implicarea acestor modificări în geneza HTA sodiu-sensibilă. După dezvoltarea HTA, valorile uricemiei pot scădea și implicarea lor în evoluția ulterioară a bolii cardiovasculare este discutabilă.

Aceste demonstrații sugerează necesitatea adoptării unei strategii care ar putea modifica în mod benefic incidența HTA, mai ales la pacienții tineri. Este vorba despre controlul periodic al valorilor acidului uric seric și menținerea acestuia în limite normale prin tratamentul hiperuricemiilor de orice grad, la pacienții cu antecedente heredocolaterale de HTA.

În schema modernă a unui tratament antihipertensiv, alături de diuretic, betablocant, vasodilatator și sedativ, am adăugat în ultimii ani tratamentul hipolipemiant – cu efecte discutabile în tratarea HTA, dar cu numeroase studii

care documentează efectele „vasoprotectoare” ale statinelor. Acidul uric a fost dovedit a avea un rol cel puțin egal cu cel al fracțiunilor lipidice în ceea ce privește microleziunile la nivelul peretelui vascular.

Oare nu este momentul să considerăm tratamentul hiperuricemiei, de la primele semne de creștere a valorilor sale, ca pe o componentă profilactică a terapiei HTA, care ar putea uneori preveni instalarea acesteia sau ar putea restrânge modificările morfopatologice vasculare ale evoluției sale?

BIBLIOGRAFIE

1. Fessel W.J., Siegelau A.B., Johnson E.S. – Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. *Arch Intern Med.* 1973; 132: 44-54.
2. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. – Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 7-13.
3. Haig A. – On uric acid and arterial tension. *BMJ.* 1889; 1: 288-91.
4. Kinsey D., Walther R., Sise H.S., Whitelaw G., Smithwick R. – Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subjects. *Circulation.* 1961; 24: 972-3.
5. Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. – Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 1017-27.
6. Jossa F., Farinero E., Panico S. et al. – Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens.* 1994; 8: 677-81.
7. Feig D.I., Johnson R.J. – Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003; 42: 247-52.
8. Zhang W., Sun K., Yang Y., Zhang H., Hu F.B., Hui R. – Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin. Chem.* 2009; 55(11): 2026-34.
9. Grayson P., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. – Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Research.* 2011; 63(1): 102-10.
10. Krishnan E., Kwok C.K., Schumacher H.R., Kuller L. – Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007; 49(2): 298-303.
11. Heinig M., Johnson R.J. – Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2006; 73(12): 1059-64.
12. Hunt S.C., Stephenson S.H., Hopkins P.N., Williams R.R. – Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension.* 1991; 17: 969-76.
13. Taniguchi Y., Hayashi T., Tsumura K., Endo G., Fujii S., Okada K. – Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens.* 2001; 19: 1209-15.
14. Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B., Levy D., Kannel W.B., Vasan R.S. – Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension.* 2005; 45: 28-33.
15. Forman J.P., Choi H., Curhan G.C. – Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(1): 287-92.
16. Forman J.P., Choi H., Curhan G.C. – Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med.* 2009; 169(2): 155-62.
17. Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.V. et al. – Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972; 52: 584-94.
18. Brenner B.M., Garcia D.L., Anderson S. – Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other?. *Am J Hypertens.* 1988; 1: 335-47.
19. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R., Summerville W. – Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934; 59: 347-79.
20. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. – Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001; 38: 1101-6.
21. Price K.L., Sautin Y.Y., Long D.A. et al. – Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 1791-5.
22. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. et al. – Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003; 41: 1287-93.
23. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. – Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3553-62.
24. Feig D.I., Mazzali M., Kang D.H. et al. – Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S69-73.
25. 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: F991-7.
26. Feig D. – Uric acid and hypertension. *Seminars Nephrol.* 2011; 31(5): 441-6.