

Υπερουριχαιμία, αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Γ. Αντωνακούδης
Γ. Βυσοούλης

Μονάδα Υπέρτασης,
Α' Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Α.

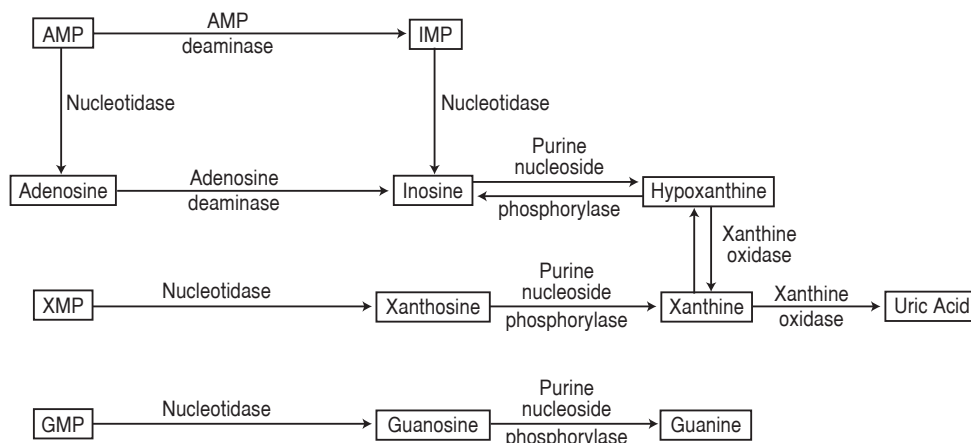
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα έχουν συσχετιστεί σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες με τη νοσηρότητα και θνητότητα από την καρδιαγγειακή νόσο. Δεν υπάρχει όμως ομοφωνία των μελετών όσο αφορά το μέγεθος της συσχέτισης και τη στατιστική της σημαντικότητα. Η συσχέτιση με την υπέρταση είναι περισσότερο ισχυρή. Η αύξηση του ουρικού οξέος σε υπερτασικούς πιθανώς είναι δευτεροπαθής, οφείλεται δηλαδή στην ίδια την υπέρταση ή σε άλλους παράγοντες όπως η χορήγηση διουρητικών, η κατάναλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, η νεφρική βλάβη και άλλοι. Πρόσφατες μελέτες σε ένα νέο πειραματικό μοντέλο επίμυων (Sprague-Dawley rats) αποδεικνύουν ότι η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα μπορεί να προκαλέσει αλατοεξαρτώμενη υπέρταση μέσω προσπειραματικής αγγειακής βλάβης που συνδέεται με ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και μειωμένη σύνθεση του νιτρικού οξέος (NOS1) στην παραπειραματική συσκευή. Το ουρικό οξύ προκαλεί *in vitro* πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ασκεί προφλεγμονώδεις ιδιότητες που τελικά οδηγούν στη βλάβη του προσαγωγού αρτηριδίου και ανάπτυξη υπέρτασης. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος των ανθρωποειδών σε σχέση με τα υπόλοιπα είδη οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της ουρικής. Οι μεταλλάξεις αυτές ίσως να προσέφεραν ένα συγκριτικό πλεονέκτημα κατά την εξέλιξη των ειδών, αφού τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος ασκούν αντιοξειδωτική δράση και προκαλούν αλατοευαισθησία μέσω προσπειραματικής αγγειακής βλάβης, απαραίτητη στις συνθήκες χαμηλής διαιτητικής πρόσληψης νατρίου κατά τη διάρκεια της προϊστορικής περιόδου. Στην σύγχρονη αντίθετα εποχή υπερκατανάλωσης νατρίου φαίνεται ότι μπορεί με τον ίδιο μηχανισμό να οδηγήσουν στην εμφάνιση υπέρτασης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών στον άνθρωπο και παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο και το νεφρό. Είναι ασθενές οξύ με μικρή διαλυτότητα στα σωματικά υγρά και κυκλοφορεί ελεύθερα στο πλάσμα σε ιονισμένη μορφή (monosodium urate) με λιγότερο από 5% δέσμευση στις πρωτεΐνες. Η δεξαμενή του στον ανθρώπινο οργανισμό ανέρχεται σε 1,2 gr και απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, ενώ κατά 30% αποβάλλεται στα κόπρανα και ελάχιστα στον ιδρώτα (Εικ. 1). Τα επίπεδά του επηρεάζονται κυ-



Εικ. 1. Μεταβολισμός του ουρικού οξέος.

ρίως από την ενδογενή παραγωγή πουρινών και λιγότερο από τη διαιτητική τους πρόσληψη (50% των RNA πουρινών και 25% των DNA πουρινών απορροφούνται στο γαστρεντερικό σωλήνα), καθώς και από παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική του απέκκριση. Η νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος εξαρτάται από τη σπειραματική του διήθηση και την παθητική επαναρρόφηση, τη νεφρική έκκριση και την μετεκκριτική επαναρρόφηση του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Διηθείται ελεύθερα στο νεφρικό σπείραμα και επαναρροφάται σχεδόν πλήρως (98-100%) στο αρχικό τμήμα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Ακολούθως, εκκρίνεται στον αυλό στο μέσο τμήμα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (50% του αρχικά διηθούμενου ουρικού οξέος) και τελικά επαναρροφάται ξανά στο τελικό τμήμα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (40%) με αποτέλεσμα η κλασματική του απέκκριση να είναι περίπου 10% (7-12%). Διάφοροι παράγοντες όπως η κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου, το φορτίο ουρικού οξέος που διηθείται, η ταχύτητα ροής των ούρων, η επαναρρόφηση νατρίου, το pH των ούρων και ορμόνες όπως η αγγειοτενσίνη II, η ινσουλίνη, τα οιστρογόνα και η νοραδρεναλίνη μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική του κάθαρση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Η πρώτη παρατήρηση ότι άτομα με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα βρίσκονται σε

αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο χρονολογείται εδώ και 50 έτη¹. Η υπερουριχαιμία, που ορίζεται ως επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα περισσότερο από 6,5 mg/dl σε άνδρες και 6,0 mg/dl σε γυναίκες, έχει συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν είτε το γενικό πληθυσμό²⁻⁸, είτε πληθυσμό υπερτασικών⁹⁻¹⁷, είτε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο^{18,19}. Έχει επίσης συσχετιστεί με αθηροσκληρυντική νόσο των καρωτίδων²⁰ και με την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου²¹, σε ασθενείς με συστολική υπέρταση¹⁶ και σε ηλικιωμένους²², ενώ αποτελεί και ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια²³. Σε όλες τις μελέτες, ασθενείς με υπερουριχαιμία αποτελούν αδιαμφισβήτητα ομάδα υψηλού κινδύνου. Όμως παραμένει ακόμα αναπάντητο το ερώτημα, εάν το αυξημένο ουρικό οξύ έχει άμεση σχέση αιτίας-αποτελέσματος με την καρδιαγγειακή νόσο ή εάν απλά συνυπάρχει σε άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Μερικές καλά σχεδιασμένες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, με πιο αντιπροσωπευτικές τη NHANES I⁶ study (1995) και την Chicago Heart Association Detection Project⁵ βρίσκουν μια ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες συσχέτιση στο γενικό πληθυσμό μεταξύ ουρικού οξέος και καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδίως σε γυναίκες^{2,5,6,24}. Στη μελέτη NHANES I ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ήταν αυξημένος κατά 77% στους άνδρες και κατά 300% στις γυναίκες στο υψηλότερο τεταρτημόριο σε σχέση με αυτούς που ήταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα. Μετά από προσαρμογή όσο αφο-

ρά την ηλικία, τη φυλή, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, τα επίπεδα χοληστερόλης και το ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και χρήσης διουρητικών, αποδείχτηκε ότι κάθε 1mg/lit αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος συνοδεύεται με αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου κατά 1,17 στους άνδρες και 1,30 στις γυναίκες. Σε επόμενη έκδοση της μελέτης NHANES το 2000, η υπερουριχαιμία αποδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, άσχετα με τη φυλή και το φύλο. Τα πρώτα ευρήματα από τη μελέτη Framingham (1988)² έδειξαν μια μικρή, μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ουρικού οξέος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες. Σε μεταγενέστερη ανάλυση της μελέτης (1999)³ σε πληθυσμό 6.763 ατόμων, παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετιζόνταν με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, το ουρικό οξύ φάνηκε πως δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μετά από προσαρμογή ως προς έντεκα άλλους παράγοντες που συνδέονται με υπερουριχαιμία (ιδίως την ταυτόχρονη χρήση διουρητικών και το δείκτη μάζας σώματος), ούτε σε άνδρες (στους οποίους μάλιστα παρατηρήθηκε μια ασθενής αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων του ουρικού οξέος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα), ούτε σε γυναίκες (στις οποίες απλά συνυπήρχε με άλλους παράγοντες κινδύνου, χωρίς να έχει ανεξάρτητη συσχέτιση). Όταν αναλύθηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς που έπασχαν από περισσότερο μακροχρόνια υπερουριχαιμία, τα επίπεδα του ουρικού οξέος αποδείχτηκε ότι ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε άνδρες.

Επίσης σε μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς με πιο αντιπροσωπευτικές την PIUMA study¹², τη Worksite Treatment Program, την Hypertension Detection Follow-Up Program Cooperative Research Group (η μόνη μελέτη που βρήκε μεγαλύτερη συσχέτιση σε άνδρες παρά σε γυναίκες)¹³ και την SHEP study¹⁵, όπως και σε μελέτες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, όπως στην Atherogene Study, φαίνεται πως υπάρχει μια άμεση συσχέτιση του ουρικού οξέος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην PIUMA study με πληθυσμό 1.720 υπερτασικών ασθενών που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιυπερτασική αγωγή, το ουρικό οξύ αποδείχτηκε ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου και θνητότητας από κάθε αίτιο. Μετά από προσαρμογή προς άλλους

Πίνακας 1. Περιορισμοί στην αντιστοιχία πειραματικών μοντέλων υπερουριχαιμίας με τον ανθρώπινο οργανισμό

1. Διαφορετική τελική οδός μεταβολισμού ουρικού οξέος (μεταλλάξεις γονιδίου ουρικής).
2. Διαφορετική νυχθημερινή διακύμανση επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα (τα επίπεδα του ουρικού οξέος ανέρχονται σε υψηλά επίπεδα λίγες ώρες μετά τη χορήγηση του οξονικού οξέος και εν συνεχεία μειώνονται).
3. Τα περισσότερα συμπεράσματα προκύπτουν από μελέτη πειραματόζων που έχουν τεθεί σε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο. Όμως, αυτό πιθανώς οδηγεί σε ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης και συνεπώς πολλά από τα ευρήματα (πχ. σπειραματική υπερτροφία, μπορούν να οφείλονται εκεί και όχι στην υπερουριχαιμία).
4. Αμφιβολίες κυρίως για την ακρίβεια στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (automated tail-cuff sphygmomanometer), αλλά και των άλλων τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν (computer image analysis κ.α.).

παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος στο υψηλότερο τεταρτημόριο είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων (RR=1,73), θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων (RR=1,96) και θνητότητας από κάθε αίτιο (RR=1,63) σε σχέση με αυτούς με επίπεδα ουρικού οξέος στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Στη μελέτη Worksite Treatment Program σε 8.690 υπερτασικούς αποδείχτηκε ότι κάθε 1 mg/dl αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα συσχετιζόταν με 32% αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων και η συσχέτιση ήταν ισχυρή άσχετα με τη ρύθμιση ή όχι της αρτηριακής πίεσης. Στη μελέτη SHEP²¹ σε 4.327 ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 60 ετών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με υπερουριχαιμία κατά την αρχική μέτρηση ήταν 1.09 (95% CI, 1.00 ως 1.19). Είναι ενδιαφέρον ότι στη μελέτη αυτή ασθενείς που έλαβαν χλωροθαλιδόνη για πέντε έτη και ανέπτυξαν δευτεροπαθώς υπερουριχαιμία είχαν την ίδια συχνότητα καρδιαγγειακών συμβάντων με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, παρά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αύξηση μεγαλύτερη από >1 mg/dl/έτος του ουρικού οξέος στο αίμα στους ασθενείς αυτούς συσχετιζόταν με 48% αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, εξουδετέρωνε δηλαδή τα οφέλη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η δυσμενής αυτή επίδραση των διουρητικών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, που μειώνεται βέβαια όσο μειώνονται οι χορηγούμενες δόσεις, έχει αναγνωριστεί και σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες¹¹, αλλά ο ρόλος της δεν έχει αποσαφηνιστεί μέχρι

σήμερα. Πιθανόν η παρακολούθηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα να μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς σε διουρητική αγωγή που παραμένουν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σε μια μετα-ανάλυση της μελέτης LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) που σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την επίδραση της θεραπείας με λοσαρτάνη ή ατενολόλη σε υψηλού κινδύνου υπερτασικούς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας²⁴, οι αρχικές τιμές του ουρικού οξέος στο αίμα βρέθηκε να συσχετίζονται άμεσα με το κύριο σύνθετο τελικό σημείο της μελέτης (εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου) στις γυναίκες μετά από προσαρμογή για όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (ακόμα και μετά από προσαρμογή ως προς την GFR και τη μικρολευκωματινουρία). Στους άνδρες δεν πιστοποιήθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση. Επιπλέον, λόγω της γνωστής ουρικοδιουρητικής δράσης της λοσαρτάνης, η LIFE ήταν η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική επεμβατική (intervention) μελέτη που επέτρεψε τον έλεγχο της επίδρασης της μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος στην καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα σε υψηλού κινδύνου υπερτασικούς. Στους ασθενείς που έλαβαν λοσαρτάνη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά μικρότερη αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης (6 έναντι 10 $\mu\text{mol/lit}/\text{έτος}$ αυτών που έλαβαν ατενολόλη). Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος παρά τη χορήγηση της λοσαρτάνης ήταν ηλικιο-εξααρτώμενη και ανάλογη της επιδείνωσης της GFR. Σύμφωνα με τους ερευνητές οφειλόταν κυρίως στη συγχορήγηση διουρητικών σε ασθενείς που ήταν αρρυθμιστοι με μονοθεραπεία κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης. Παρά ταύτα, η μικρότερη αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος σε σχέση με την ατενολόλη υπολογίζεται ότι συνέβαλε κατά 29% ($p=0,04$) στη μεγαλύτερη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από τη λοσαρτάνη έναντι της ατενολόλης, όσο αφορά τουλάχιστον τις γυναίκες. Η σχετική μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος πάντως συσχετιζόταν άμεσα με τη μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (λόγω αντι-ερυθροποιητικής δράσης της λοσαρτάνης ή ψευδώς λόγω αύξησης του όγκου του αίματος από τον ανταγωνισμό της δράσης της αγγειοτενσίνης), η οποία έχει αποδειχτεί ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του καρδιαγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό της LIFE²⁵.

Στις περισσότερες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα, φαίνεται πως αν γίνει προσαρμογή ως προς παράγοντες που έχουν αποδειχτεί ότι αυξάνουν το ουρικό οξύ στο αίμα ή συμβάλλουν στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ηλικία, η παρουσία υπέρτασης, νεφρικής νόσου (η μειωμένη GFR θεωρείται πλέον ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, ενώ αυξάνει και τα επίπεδα ουρικού οξέος), μικρολευκωματινουρίας ή διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (η πολυερυθραιμία ευνοεί την αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος), την κατανάλωση οινοπνεύματος, τα επίπεδα των λιπιδίων, την παχυσαρκία και τη χρήση διουρητικών, η συσχέτιση της υπερουριχαιμίας με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο χάνει τη στατιστική της σημαντικότητα. Έτσι, η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία θεωρείται δείκτης των παραπάνω καταστάσεων που αποτελούν παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και χαρακτηρίζεται καλοήθης χωρίς να χηρίζει φαρμακευτικής αντιμετώπισης, εκτός και εάν συνδέεται με νεφρολιθίαση ή κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η συσχέτιση της υπερουριχαιμίας με την υπέρταση είναι περισσότερο ισχυρή. Μάλιστα σε πολλές από τις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρθηκαν η συσχέτιση του ουρικού οξέος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έπαυε να είναι στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογή ως προς την υπέρταση, ενισχύοντας την υπόθεση ότι συνδέεται άμεσα με αυτή. Υπερουριχαιμία είναι παρούσα στο 25% περίπου των υπερτασικών. Ακόμα πιο συχνά (40-50%) εμφανίζεται σε υπερτασικούς που είναι σε αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά, κυρίως λόγω αύξησης της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος στα εγγύς σωληνάκια μαζί με την επαναρρόφηση νατρίου, ενώ εμφανίζεται σε περισσότερο από 75% των ασθενών με κακοήθη υπέρταση. Σε μία μελέτη 1031 υπερτασικών ασθενών συγκριτικά με 1031 υγιείς controls, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος συσχετιζόνταν σημαντικά με την επίπτωση της υπέρτασης⁹.

Η αύξηση του ουρικού οξέος στην υπέρταση μπορεί να θεωρηθεί δευτεροπαθής. Σε υπερτασικούς παρατηρείται συνήθως μείωση της νεφρικής αιματικής ροής λόγω αγγειοσύσπασης, η οποία οδηγεί σε μειωμένη παροχή ουρικού οξέος στα νε-

φρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα τη μειωμένη απέκκρισή του²⁶. Έτσι, αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα πιθανόν να αντικατοπτρίζουν υποκλινική νεφρική βλάβη. Επίσης, η υπέρταση συνοδεύεται από μικροαγγειακή νόσο με τοπική ιστική ισχαιμία. Η ακόλουθη απελευθέρωση γαλακτικού οξέος από την ισχαιμία αναστέλλει την έκκριση του ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια. Ταυτόχρονα αυξάνεται και η σύνθεσή του μέσω αυξημένης παραγωγής ξανθινοξειδάσης. Η δίαιτα χαμηλή σε νάτριο που συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς οδηγεί άμεσα σε αύξηση της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος στα εγγύς σωληνάκια. Τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II σε υπερτασικούς με ενεργοποιημένο άξονα ρενίνης αυξάνουν άμεσα την επαναρρόφηση του ουρικού οξέος στα εγγύς σωληνάκια. Επίσης, η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος²⁷ και η νοραδρεναλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση ουρικού οξέος μέσω α1 – νεφρικών υποδοχέων. Η υπερινσουλιναμία που συχνά απαντάται σε υπερτασικούς αυξάνει επίσης την επαναρρόφηση του²⁸ από τα νεφρικά σωληνάκια μαζί με την αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου.

Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που απαντώνται συχνά στους υπερτασικούς μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν πιο συχνά από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπέρταση, αλλά και υπερουριχαιμία, αφού λείπουν τα οιστρογόνα που έχουν ουρικοδιουρητική δράση²⁹. Άτομα που κάνουν κατάχρηση οινόπνευματος έχουν αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος λόγω αύξησης του καταβολισμού των πουρινών, αλλά και μειωμένη απέκκρισή του λόγω αύξησης παραγωγής του γαλακτικού οξέος³⁰. Παχύσαρκα άτομα, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και ασθενείς με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και υπερινσουλιναμία είναι ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης αλλά και υπερουριχαιμίας, αφού η ινσουλίνη διεγείρει την επαναρρόφηση νατρίου αλλά και ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια. Το αυξημένο ουρικό οξύ είναι κοινό χαρακτηριστικό ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο³¹. Μάλιστα στη μελέτη ARIC³² η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα φάνηκε να προηγείται και να προβλέπει την εμφάνιση υπερινσουλιναμίας. Ασθενείς με νεφρική νόσο είναι πολύ πιθανό να έχουν υπέρταση, αλλά και υπερουριχαιμία, λόγω μείωσης της νεφρικής απέκ-

κρισης του ουρικού οξέος. Τέλος, μεταξύ ατόμων με περιφερική αγγειακή νόσο ή/και καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει αυξημένη επίπτωση τόσο υπέρτασης, όσο και υπερουριχαιμίας, δευτεροπαθώς από την ιστική ισχαιμία.

Τέλος, φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά σε υπερτασικούς ασθενείς μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα. Όπως αναφέρθηκε τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την επαναρρόφηση ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάκια. Η αύξηση του ουρικού οξέος εμφανίζεται από τις πρώτες μέρες της χορήγησης των διουρητικών και σταθεροποιείται σε ένα επίπεδο μετά από μικρό χρονικό διάστημα. Παραμένει όμως ακόμα και σε μακροχρόνια χορήγηση, ακόμα και όταν η νατριουρητική τους δράση έχει εξαντληθεί. Η επίδρασή τους αυτή είναι δόσοεξαρτημένη, αλλά εμφανίζεται ακόμα και με τις μικρές δόσεις των διουρητικών που χρησιμοποιούνται σήμερα. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή χορήγησης των διουρητικών. Η χορήγηση β-αποκλειστών αυξάνει επίσης τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα με άγνωστο μηχανισμό, αν και σε μικρότερο βαθμό από τα διουρητικά. Τέλος, η μακροχρόνια χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης 60 – 300 mg την ημέρα, αυξάνει επίσης τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα.

Αν και δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι όλα τα παραπάνω, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης καθεαυτής, οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα σε υπερτασικούς, αυτό δεν σημαίνει ότι η αύξησή του είναι χωρίς καμία βιολογική δράση. Οι μελέτες που αναφέρονται στη συνέχεια σχεδιάστηκαν για να απαντήσουν στο ερώτημα αν και με ποιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό η υπερουριχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΕΠΙΜΥΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

Ένας σημαντικός λόγος για την αδυναμία επιστημονικής τεκμηρίωσης της συσχέτισης μεταξύ υπερουριχαιμίας και υπέρτασης είναι ότι κανένα πειραματικό μοντέλο μέχρι πρόσφατα δεν ήταν κατάλληλο για προκλινική έρευνα. Το κύριο μειονέκτημα σε προηγούμενα πειραματικά μοντέλα επίμυων^{33, 34} ήταν η μη επιθυμητή, υπερβολική, αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα (6

ως 10 φορές), με αποτέλεσμα την έντονη ουρικοζουρία και την οξεία νεφρική βλάβη από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος. Αν και τα μοντέλα αυτά ήταν ιδανικά για τη μελέτη της ουρικής νεφροπάθειας από εναπόθεση κρυστάλλων, δεν μπορούσαν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα όσο αφορά την επίδραση της ήπιας υπερουριχαιμίας, χωρίς παράλληλη νεφρική βλάβη, στην αρτηριακή πίεση.

Πρόσφατα, έγινε δυνατή η παραγωγή ενός νέου πειραματικού μοντέλου επίμυων (σε Sprague-Dawley rats)³⁵, με την προσθήκη στη διατροφή μικρών δόσεων ενός αναστολέα της ουρικής, του οξονικού οξέος. Είναι γνωστό ότι τα φυσιολογικά επίπεδα του ουρικού οξέος στους επίμυες και στα περισσότερα θηλαστικά είναι χαμηλότερα απ' ό,τι στους ανθρώπους, αφού το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών σε αυτά δεν είναι το ουρικό οξύ, αλλά η αλλαντοΐνη. Η αλλαντοΐνη προέρχεται από διάσπαση του ουρικού οξέος από το ηπατικό ένζυμο ουρική και συνεπώς η αναστολή της οδηγεί σε ήπια αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα, χωρίς να χρειάζεται η προσθήκη συμπληρωμάτων ουρικού οξέος στη διατροφή. Αντίθετα από τα προηγούμενα, αυτό το μοντέλο υπερουριχαιμίας σε επίμυες χαρακτηρίζεται από ήπια αύξηση ουρικού οξέος στο αίμα (1,5 - 2 φορές), ενώ διατηρείται φυσιολογική η νεφρική λειτουργία, χωρίς εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια.

Η αρχική παρατήρηση ότι σε λίγες βδομάδες³⁵⁻³⁹ τα πειραματόζωα αναπτύσσουν αρτηριακή υπέρταση, αναζωπύρωσε το ενδιαφέρον των ερευνητών για το θέμα αυτό. Αν και απαιτείται ιδιαίτερη επιφύλαξη κατά την ερμηνεία μελετών σε πειραματόζωα ως προς την αντιστοιχία τους με τον ανθρώπινο οργανισμό (Πίνακας I), οι παρακάτω καλά σχεδιασμένες πειραματικές μελέτες προτείνουν για πρώτη φορά έναν παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης από υπερουριχαιμία που βοηθά στην ερμηνεία των αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών.

ΠΡΟΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΛΑΤΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

Σε όλες τις μελέτες, που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα σε πειραματικά μοντέλα υπερουρι-

χαιμίας σε επίμυες με χορήγηση οξονικού οξέος, παρατηρείται στατιστικά σημαντική αύξηση της συστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης σε διάστημα μικρότερο των 2 μηνών (ήδη παρούσα στις 3 εβδομάδες). Η αύξηση αυτή είναι σε άμεση συσχέτιση με την αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα (1 mg/dl αύξηση του ουρικού οξέος φαίνεται πως οδηγεί σε 30-40 mmHg αύξηση της αρτηριακής πίεσης) και, αν και είναι εμφανής ακόμα και σε φυσιολογική δίαιτα, είναι περισσότερο έντονη όταν οι επίμυες τεθούν σε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο. Αντίθετα, όταν νορμοουριχαιμικοί επίμυες τίθενται σε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο παρουσιάζουν μια φυσιολογική πτώση της αρτηριακής πίεσης με το χρόνο.

Στις 7 εβδομάδες, η νεφρική λειτουργία των ήπια υπερουριχαιμικών και υπερτασικών πλέον επίμυων είναι κανονική ή ελαφρώς μειωμένη. Η εξέταση παρασκευάσματος νεφρικού ιστού με οπτικό μικροσκόπιο δεν αποκαλύπτει αξιόλογα ευρήματα. Δεν υπάρχουν στοιχεία εναπόθεσης ουρικών κρυστάλλων στα νεφρικά σωληνάκια, καθώς δεν υπάρχει σημαντικού βαθμού ουρικοζουρία. Παρατηρούνται όμως ελάχιστες νεφρικές μη ειδικές διαταραχές, με ελαφρά διάταση των νεφρικών σωληναρίων και μικρή ατροφία του φλοιού.

Σε μορφομετρικές όμως αναλύσεις (με computer image analysis) νεφρικών παρασκευασμάτων, παρατηρείται μια αύξηση της επιφάνειας διατομής όλων σχεδόν των προσαγωγών και μερικών ενδολοβιδιακών αρτηριδίων, με αύξηση του λόγου διάμετρου του μέσου χιτώνα προς τον αυλό, ενδεικτική υπερτροφικής αναδιαμόρφωσης του μέσου χιτώνα. Υπάρχει επίσης υαλίνωση μερικών αρτηριδίων και θετική χρώση βιμεντίνης. Όλα τα παραπάνω είναι χαρακτηριστικά αρτηριδιοσκληρυνσης. Επιπλέον, η χρώση για την α-ακτίνη των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα είναι σχετικά αυξημένη, γεγονός που συνηγορεί με αύξηση του πολλαπλασιασμού τους. Η πάχυνση του μέσου χιτώνα (περίπου 35% αύξηση στις 7 εβδομάδες) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα των επίμυων. Αυτό είναι ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα, δεδομένου ότι παρέχει για πρώτη φορά έναν πιθανό μηχανισμό για το ρόλο του ουρικού οξέος στην παθογένεια της υπέρτασης, την ανάπτυξη δηλαδή προσπειραματικής αγγειακής βλάβης στα προσαγωγά αρτηρίδια.

Μελέτες σε άλλα πειραματικά μοντέλα προσπειραματικής αγγειακής βλάβης⁴⁰ σε επίμυες χωρίς υπερουριχαιμία, έχουν αποδείξει ότι σε μερι-

κές εβδομάδες αναπτύσσεται αλατοεξαρτώμενη υπέρταση, δευτεροπαθώς προς την αρτηριοπάθεια. Οι επίμυες αυτοί έχουν ενδείξεις νεφρικής ισχαιμίας, με διήθηση λευκοκυττάρων στο διάμεσο χώρο και παραγωγή οξειδωτικών ουσιών, που ευνοούν την τοπική αγγειοσύσπαση και ακόλουθη μείωση της απέκκρισης νατρίου, τη μετάθεση της καμπύλης πίεσης – νατριούρησης και τελικά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Αντίστοιχα, οι υπερουριχαιμικοί επίμυες σε ανοσοϊστοχημικές χρώσεις έχουν σημεία διάμεσης σωληναριακής φλεγμονής και ίνωσης, με αύξηση της έκφρασης οστεοποντίνης³⁶, εναπόθεση ινών κολλαγόνου (τύπου III) και διήθηση μακροφάγων, ενδεικτικά χρόνιου σωληναριακού τραυματισμού από αγγειοσύσπαση ή/ και ισχαιμία. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με την αρχική παρατήρηση σε ανθρώπους ότι η υπερουριχαιμία συνδέεται με νεφρική αγγειοσύσπαση²⁶.

Αν στους ήδη υπερουριχαιμικούς υπερτασικούς επίμυες διακοπεί η δίαιτα σε οξονικό οξύ για 2 βδομάδες, παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των τιμών του ουρικού οξέος στο αίμα, αλλά η υπέρταση παραμένει και είναι νατριοεξαρτώμενη. Δηλαδή, η αρτηριακή πίεση αυξάνει όταν τίθενται σε δίαιτα υψηλή σε νάτριο. Συνεπώς, η εικόνα αυτή της διάμεσης ίνωσης και η πρόκληση αλατοεξαρτώμενης αρτηριακής υπέρτασης μπορεί να θεωρηθεί δευτεροπαθής στην πάχυνση των προσαγωγών αρτηριδίων από την υπερουριχαιμία.

Οι υπερουριχαιμικοί επίμυες επίσης παρουσιάζουν υπερτροφία των σπειραμάτων του φλοιού σε computer image analysis, που είναι κατά 30% μεγαλύτερα σε σχέση με τα σπειράματα των φυσιολογικών επίμυων, ενδεικτική έναρξης σπειραματοσκλήρυνσης⁴¹. Σε 6 μήνες αρχίζουν να εμφανίζουν πρωτεϊνουρία και έντονη πλέον σπειραματοσκλήρυνση. Στους ανθρώπους αντίστοιχα, έχει αποδειχτεί άμεση συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα με την ανάπτυξη μικρολευκωματινουργίας⁴². Είναι πιθανό βέβαια οι βλάβες αυτές να μην οφείλονται πλέον στην υπερουριχαιμία, αλλά στην υπέρταση που έχει ήδη αναπτυχθεί. Η σπειραματική υπερτροφία συνοδεύεται επίσης από αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, όπως φάνηκε σε μελέτες σε αναισθητοποιημένους επίμυες, η οποία συσχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, αλλά και με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και την αύξηση της αντίστασης στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Πιθανώς, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων και η εναπόθεση ινών κολλαγόνου να προκαλεί τοιχωματική δυ-

σκαμψία στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Η προκύπτουσα ανελαστικότητα δεν του επιτρέπει να συσπάται επαρκώς σαν απάντηση σε αυξημένη πίεση αιμάτωσης, που είναι ο φυσιολογικός μηχανισμός άμυνας. Έτσι, η συστηματική πίεση μεταδίδεται ενδοσπειραματικά προκαλώντας ενδοσπειραματική υπέρταση και μακροχρόνια, σπειραματοσκλήρυνση.

Σκλήρυνση των προσαγωγών αρτηριδίων παρατηρείται σε 98% των βιοψιών σε υπερτασικούς⁴³ και θεωρείται συνήθως σαν δευτεροπαθής απάντηση στην αυξημένη αρτηριακή πίεση. Αντίστοιχα, η αρτηριοπάθεια που παρατηρείται στους υπερουριχαιμικούς επίμυες θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν αποτέλεσμα και όχι αιτία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει, δεδομένου ότι επίμυες στους οποίους χορηγείται οξονικό οξύ και τοποθετούνται σε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο αλλά με ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης (3 mg/kg/d), αναπτύσσουν και αυτοί προσπειραματική αρτηριακή νόσο που συσχετίζεται άμεσα με την αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα, παρά το γεγονός ότι με την υδροχλωροθειαζίδα διατηρείται φυσιολογική η αρτηριακή πίεση. Η αύξηση της επιφάνειας διατομής των προσαγωγών αρτηριδίων και η σπειραματική υπερτροφία στους επίμυες αυτούς είναι ίδιου βαθμού με αυτήν υπερουριχαιμικών επίμυων στους οποίους δεν χορηγείται υδροχλωροθειαζίδα (αν και ο λόγος διαμέτρου μέσου χιτώνα προς αυλό είναι λίγο μικρότερος, πιθανώς λόγω της ιδιότητας της υδροχλωροθειαζίδης να προκαλεί αγγειοδιαστολή), αποδεικνύοντας ότι δεν είναι η υπέρταση αλλά το ουρικό οξύ που προκαλεί την αρτηριακή υπερτροφία.

Αντίθετα, χορήγηση εναλαπρίλης (1mg/kg/d) σε επίμυες που χορηγείται οξονικό οξύ και δίαιτα χαμηλή σε νάτριο οδηγεί σε σημαντικά μειωμένη αρτηριακή και σπειραματική υπερτροφία, με λόγο διαμέτρου του μέσου χιτώνα προς τον αυλό και μέγεθος των σπειραμάτων παρόμοιο με τους νορμουριχαιμικούς επίμυες, ενώ προλαμβάνει και την ανάπτυξη ενδοσπειραματικής υπέρτασης.

Χορήγηση λοσαρτάνης (10 mg/kg/d) έχει την ίδια επίδραση με την εναλαπρίλη. Παράλληλα τα επίπεδα του ουρικού οξέος τείνουν να είναι χαμηλότερα ακόμα και από τους νορμουριχαιμικούς επίμυες, λόγω της ουρικοδιουρητικής της δράσης⁴⁴. Είναι γνωστό ότι η λοσαρτάνη, δρώντας ως μονοανιόν στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, αναστέλλει μια ειδική αντλία επαναρόφησης ουρικού οξέος (ανταλλάκτης ουρικού οξέος / ανιό-

ντων), προκαλώντας εντός 2-4 ωρών παροδική, δοσεξαρτώμενη ουρικοζουρία και χωρίς μάλιστα να ενοχοποιείται για νεφρολιθίαση, αφού ταυτόχρονα αλκαλοποιεί τα ούρα, μή επιτρέποντας την κρυσταλλοποίησή τους. Η δράση αυτή της λοσαρτάνης είναι ειδική, δεν παρατηρείται με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και έχει αποδειχτεί και σε κλινικές μελέτες, σε υγιείς εθελοντές, σε υπερτασικούς (LIFE) και σε ασθενείς με νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια (ELITE). Η συγχορήγηση λοσαρτάνης με θειαζιδικά διουρητικά φαίνεται έτσι ότι προλαμβάνει την ανεπιθύμητη αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα.

Συνεπώς, φαίνεται ότι η αρτηριδιοπάθεια των υπερουριχαιμικών επίμυων δεν είναι δευτεροπαθής από την αρτηριακή υπέρταση, αλλά άμεσο αποτέλεσμα της υπερουριχαιμίας. Όμως φαίνεται ότι εξαρτάται και από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης³⁶, αν και όχι αποκλειστικά από αυτό αφού παρά τη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης, παρατηρείται, έστω και μικρού βαθμού, αρτηριακή και σπειραματική υπερτροφία. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι το ποσοστό σπειραμάτων θετικών σε χρώση παρασπειραματικής προέλευσης ρενίνης είναι αυξημένο και σε άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα. Επίσης, ο αριθμός των NOS1-θετικών κυττάρων⁴⁵ στην πυκνή κηλίδα μειώνεται και έτσι οι δράσεις του NO στη ρύθμιση του τόνου των προσαγωγών αρτηριδίων και στο σωληναριακό-σπειραματικό παλίνδρομο μηχανισμό υποβαθμίζονται. Η χορήγηση L-αργινίνης από την αρχή της διαίτας αποτρέπει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την ανάπτυξη αρτηριδιοπάθειας, παρά την αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος. Συνεπώς, η υπέρταση υπερουριχαιμικών επίμυων συνδέεται με ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και μειωμένη σύνθεση του νιτρικού οξέος (NOS1) στην παρασπειραματική συσκευή, που έχουν δείξει ότι μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη νεφρική αγγειακή αντίσταση και αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου. Αντίστοιχα, σε μελέτες σε ανθρώπους έχει αποδειχτεί ότι η υπερουριχαιμία συνδέεται με την αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος⁴⁶, νεφρική αγγειακή αντίσταση⁴⁶ και επαναρρόφηση νατρίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια⁴⁷. Η υπόθεση ότι η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα μπορεί να αντιπροσωπεύει αντιροπιστικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού σε καταστάσεις με ισχαιμία ή μειωμένη νεφρική αιματική ροή, ώστε να ενεργοποιηθεί ο άξονας ρενίνης-αγ-

γειοτενσίνης, δεν έχει αποδειχτεί ακόμα.

Χορήγηση αλλοπουρινόλης (150 mg/L) από την έναρξη της διαίτας με οξονικό οξύ, όπως αναμένεται, αποτρέπει την ανάπτυξη υπερουριχαιμίας, αλλά επιπλέον και την εμφάνιση υπέρτασης και αρτηριδιοπάθειας. Δεν υπάρχουν ευρήματα σπειραματικής υπερτροφίας, ενδοσπειραματικής τριχοειδικής υπέρτασης, νεφροσωληναριακής φλεγμονής και ίνωσης, ούτε και μείωση της NOS1 στην πυκνή κηλίδα. Συνεπώς, αποδεικνύεται έμμεσα ότι όλα τα παραπάνω είναι δευτεροπαθή της αύξησης του ουρικού οξέος στο αίμα. Μια άλλη πιθανότητα είναι η ευεργετική δράση της αλλοπουρινόλης να μην οφείλεται στη μείωση του ουρικού οξέος που προκαλεί, αλλά στις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες. Είναι γνωστό ότι η αλλοπουρινόλη, μέσω αναστολής της ξανθινοξειδάσης, μειώνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Εντούτοις, στο νεφρό, η έκφραση της ξανθινοξειδάσης είναι περιορισμένη και έχει ελάχιστη συμμετοχή στο οξειδωτικό stress που προκαλείται από ισχαιμία⁴⁸ ή από έγχυση αγγειοτενσίνης⁴⁹. Άλλωστε, η πρόληψη της υπερουριχαιμίας με ένα ουρικο-διουρητικό φάρμακο (βενζιοδαρόνη 15 mg/kg) που δεν έχει καμία γνωστή αντιοξειδωτική ιδιότητα, αποτρέπει επίσης την ανάπτυξη αρτηριδιοπάθειας και υπέρτασης, οδηγώντας με ασφάλεια στο συμπέρασμα ότι η ευνοϊκή δράση της αλλοπουρινόλης οφείλεται κυρίως, αν όχι αποκλειστικά, στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος.

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Εάν όντως το ουρικό οξύ ενέχεται στην παθογένεια της υπέρτασης, φαίνεται λογικό η χορήγηση αλλοπουρινόλης σε υπερτασικούς να έχει κάποιο βαθμό αντιυπερτασικής δράσης. Αν και δεν υπάρχουν μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, η κλινική εμπειρία από τη χορήγηση αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα δεν είναι σύμφωνη με αυτήν την υπόθεση. Η εξήγηση είναι ότι, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το ουρικό οξύ δεν προκαλεί άμεσα αρτηριακή υπέρταση, αλλά μέσω παρασπειραματικής αγγειακής βλάβης. Μόλις αυτή αναπτυχθεί, η αλατοεξαρτώμενη υπέρταση που προκύπτει είναι παρούσα, άσχετα με το μηχανισμό που προκάλεσε την αρτηριδιοπάθεια. Συνεπώς, μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος μετά από

την πρόκληση βλάβης στο προσαγωγό αρτηρίδιο δεν αναμένεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Αν όμως αυτό είχε γίνει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της αρτηριοπάθειας πιθανώς αυτή να είχε αποφευχθεί.

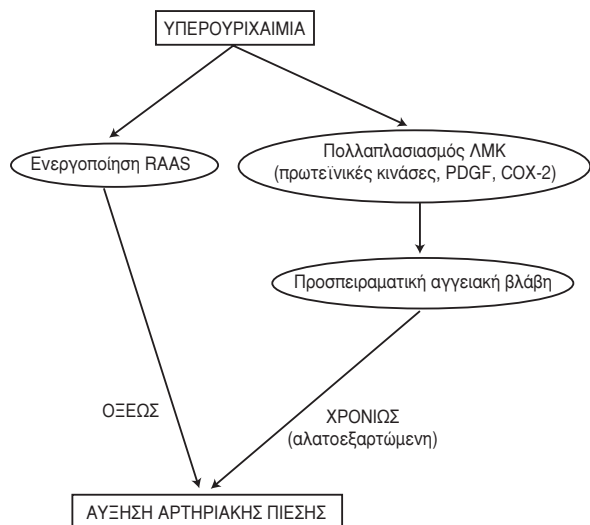
Πράγματι, αν σε ήδη υπερουριχαιμικούς, υπερτασικούς επίμυες διακοπεί η δίαιτα σε οξονικό οξύ, ακολουθεί μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος του ορού, ενώ η αλατοεξαρτώμενη υπέρταση παραμένει. Έτσι, όταν τοποθετούνται σε δίαιτα υψηλή σε νάτριο εμφανίζουν υπέρταση, σε αντίθεση με προηγούμενους νορμουριχαιμικούς επίμυες στους οποίους η αύξηση του διαιτητικού νατρίου δεν αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Επιδημιολογικές μελέτες χαρακτηριστικά δείχνουν ότι η συσχέτιση του ουρικού οξέος με την ανάπτυξη της υπέρτασης είναι πιο ισχυρή στις νεαρές ηλικίες^{2,3}, δηλαδή στα αρχικά στάδια εγκατάστασής της. Έφηβοι που εμφανίζουν πρωτοπαθή υπέρταση έχουν κατά κανόνα και υπερουριχαιμία⁵⁰. Η παρατήρηση αυτή είναι σύμφωνη με τις πειραματικές μελέτες που καταδεικνύουν πως εφόσον έχει αναπτυχθεί αγγειακή ή νεφρική βλάβη ικανή να προκαλεί την υπέρταση, η εξέλιξή της είναι πλέον ανεξάρτητη από τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα. Αυτός είναι πιθανώς και ο κύριος λόγος που καλά σχεδιασμένες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Framingham, δεν μπόρεσαν να καταδείξουν την άμεση συσχέτιση του ουρικού οξέος με την υπέρταση και την καρδιαγγειακή νόσο που φαίνεται να υπάρχει σε πειραματικά μοντέλα. Είναι πιθανό η συσχέτιση αυτή καθώς και η σημασία της χορήγησης αλλοπουρινόλης να μπορούν μόνο να αποδειχτούν σε αρχικά στάδια εγκατάστασης υπέρτασης σε ασθενείς με αυξημένο ουρικό οξύ, όπως σε πρόσφατα μεταμοσχευμένους ασθενείς που χορηγείται κυκλοσπορίνη ή σε έγκυες με προεκλαμψία. Επίσης, εφόσον η υπέρταση που προκαλεί η υπερουριχαιμία είναι αλατοεξαρτώμενη, για να αποδειχτεί η όποια συσχέτιση θα πρέπει πρώτα οι ασθενείς να τεθούν σε δίαιτα με ελάχιστο νάτριο, έτσι ώστε να εξουδετερωθεί ο μηχανισμός της αλατοευαισθησίας. Τέτοιες μελέτες δεν αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

Πάντως, ακόμα και αν η μείωση του ουρικού οξέος αποδειχτεί ότι δεν οδηγεί σε καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ούτε στις παραπάνω καταστάσεις, η θεραπεία της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας στους υπερτασικούς πιθανόν να βοηθή στη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Η παρατήρηση ότι οι υπερουριχαιμικοί επίμυες αναπτύσσουν υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα του προσαγωγού αρτηριδίου μέσω πίεσο-ανεξάρτητου μηχανισμού, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το ουρικό οξύ πρέπει να προκαλεί άμεση αγγειακή βλάβη. Όπως αναφέρεται παραπάνω, σε χρώσεις νεφρικού παρεγχύματος υπερουριχαιμικών επίμυων παρατηρείται μια σχετική αύξηση της α -ακτίνης των λείων μυϊκών κυττάρων, ενδεικτική του πολλαπλασιασμού τους.

Πράγματι, το ουρικό οξύ μπορεί να προκαλέσει πολλαπλασιασμό αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων τουλάχιστον *in vitro* (Εικ. 2)^{36,37,51}. Το ουρικό οξύ προσλαμβάνεται με ειδικούς υποδοχείς⁵² στα λεία μυϊκά κύτταρα, όπου ενεργοποιεί συγκεκριμένες πρωτεϊνικές κινάσες (Erk1/2) που επάγουν την παραγωγή κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) και ευνοούν τον τοπικό σχηματισμό θρομβοξάνης, καθώς και την αύξηση της έκφρασης του mRNA, του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF A) και του υποδοχέα του⁵¹. Έτσι οδηγεί στον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων. Η χορήγηση αναστολέων των παραπάνω ουσιών (πρωτεϊνικές κινάσες, COX-2, PDGF) αναστέλλουν την *in vitro* αύξηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων. Μάλιστα, στους υπερουριχαιμικούς επίμυες διαπιστώθηκε αύξηση της έκφρασης θρομβοξάνης και COX-2. Η χορήγηση λοσαρτά-



Εικ. 2. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης από υπερουριχαιμία.

νης ή ιμπεσαρτάνης αναστέλλει επίσης τον πολυπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Πιθανώς, η επαγωγή της δράσης των παραπάνω ουσιών να οφείλεται στη διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης από την υπερουριχαιμία.

Επιπλέον, το ουρικό οξύ έχει αποδεδειγμένες προφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε λεία μυϊκά κύτταρα επίμυων, διεγείρει τη σύνθεση του χημειοτακτικού παράγοντα των μονοκυττάρων (MCP-1), μέσω ενεργοποίησης της p38 και ERK p42/44 MAP κινάσης και των πυρηνικών παραγόντων μεταγραφής NF- κ B και AP-1. Αναστολή αυτών των ουσιών αποτρέπει την αύξηση του MCP-1 *in vitro*⁵³. Ο MCP-1 είναι μια χημειοκίνη που ενέχεται στην πρόκληση αγγειακής νόσου και αθηροσκλήρυνσης. Το ουρικό οξύ επίσης διεγείρει τα ανθρώπινα μονοκύτταρα για την παραγωγή κυτοκινών (interleukin-1, interleukin-6 και TNF α)⁵⁴. Συνεπώς, με την κινητοποίηση ποικίλων ανοσολογικών μηχανισμών το ουρικό οξύ φαίνεται ικανό να μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδεις βλάβες στα αγγεία με τελικό αποτέλεσμα την υπερχολερυθρία τους.

Επιπρόσθετα, το ουρικό οξύ έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Στους υπερουριχαιμικούς επίμυες, όπως αναφέρθηκε, παρατηρείται μείωση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου στην πυκνή κηλίδα. Πιθανώς τα μειωμένα επίπεδα του NO να συμμετέχουν στον παθολογικό τόνο των προσαγωγών αρτηριδίων και στην παθογένεια της προσπειραματικής βλάβης και της ενδοσπειραματικής υπέρτασης. Έγχυση διαλύματος ουρικού οξέος σε υγιείς ανθρώπους οδηγεί σε παθολογική αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας ως απάντηση στην έγχυση ακετυλοχολίνης, αποδεικνύοντας ότι υπάρχει παθολογική απελευθέρωση NO από το ενδοθήλιο⁵⁵. Επίσης, τα επίπεδα ουρικού οξέος και του NO στο αίμα ανθρώπων φαίνεται να έχουν μια αντίστροφη νυχθημέρια διακύμανση, ενδεικτική πιθανής φυσιολογικής ρύθμισης των επιπέδων του NO από το ουρικό οξύ⁵⁶. Πιθανώς, διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας του προσαγωγού αρτηριδίου μέσω της υπερουριχαιμίας να συμμετέχουν στην παθογένεια της προκαλούμενης υπέρτασης.

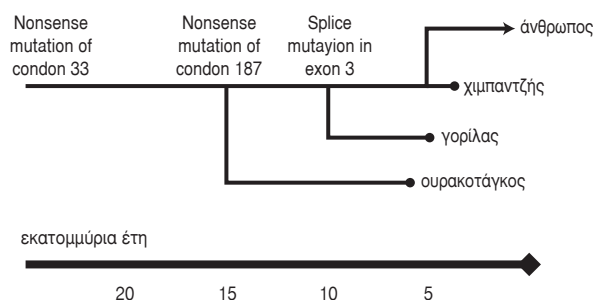
ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ

Όπως αναφέρθηκε, το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών στον άνθρωπο. Στα περισσότερα θηλαστικά μεταβολί-

ζεται περαιτέρω σε αλλαντοΐνη από το ηπατικό ένζυμο ουρικίαση, με συνέπεια τα επίπεδα του ουρικού οξέος να κυμαίνονται σε 0,5 έως 1,5 mg/dL. Αντίθετα, τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι υψηλότερα στα ανθρωποειδή (πίθηκοι και άνθρωποι). Αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της ουρικίασης που πιθανώς έγιναν 24 έως 8 εκατομμύρια έτη πριν. Στους ανθρώπους, 3 μεταλλάξεις έχουν προσδιοριστεί (κωδικόνια 33 και 187 και εξόνιο 3) και θεωρούνται υπεύθυνες για τα υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (Εικ. 3).

Σύμφωνα με τη θεωρία εξέλιξης των ειδών, εφόσον οι μεταλλάξεις αυτές επικράτησαν, είναι πιθανό να πρόσφεραν ένα συγκριτικό πλεονέκτημα κατά την πορεία της φυσικής εξέλιξης⁵¹. Η διαιτητική πρόσληψη νατρίου των ανθρωποειδών κατά τη διάρκεια της προϊστορικής περιόδου ήταν χαμηλή, επειδή η διατροφή αποτελούνταν πρώτιστα από τα φρούτα ή φύλλα. Κατά συνέπεια, μεταλλάξεις που θα οδηγούσαν σε ένα φαινότυπο που να έχει την ιδιότητα να αποβάλλει όσο το δυνατόν λιγότερο νάτριο διατηρώντας έτσι ικανοποιητική αρτηριακή πίεση, παρά τον περιορισμό διαιτητικού νατρίου, είναι προφανές ότι θα επικρατούσαν από φυσική επιλογή. Δεδομένου ότι, σύμφωνα με τα τελευταία πειραματικά δεδομένα, το αυξημένο ουρικό οξύ φαίνεται να οδηγεί σε αλατοευαισθησία μέσω προσπειραματικής αγγειακής βλάβης, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της ουρικίασης μπορούν να ερμηνευθούν ως πιθανό εξελικτικό πλεονέκτημα για τους πρόγονούς μας³⁷.

Επιπλέον, ένα πρόσθετο εξελικτικό πλεονέκτημα για τα ανθρωποειδή από τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα μπορεί προέρχεται από τις αντιοξειδωτικές του δράσεις. Το ουρικό οξύ σε μελέτες *in vitro* έχει αποδειχτεί ότι αποκαθαίρει (scavenger) το αίμα από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου⁵⁷ και επίσης μπορεί να αναστείλει την



Εικ. 3. Χρονοδιάγραμμα μεταλλάξεων του γονιδίου της ουρικίασης κατά την εξέλιξη των ανθρωποειδών.

νιτροζυλίωση υπολλειμμάτων τυροσίνης των πρωτεϊνών (nitro-tyrosine formation)⁵⁸. Επίσης, προλαμβάνει την αποδόμηση της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD3) από το H₂O₂⁵⁹, αυξάνοντας τη δυνατότητά της να απομακρύνει τα υπεροξειδικά ανιόντα (O²⁻). Επειδή το O²⁻ αδρανοποιεί το μονοξειδίο του αζώτου, επιτυγχάνεται μια έμμεση αύξηση του NO που είναι σημαντική για τη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία. Μάλιστα, λόγω αυτών των αντιοξειδωτικών δράσεων του ουρικού οξέος, πρόσφατες μελέτες προσπαθούν να αποδείξουν ένα προστατευτικό ρόλο του αυξημένου ουρικού οξέος σε νόσους όπως στη σκλήρυνση κατά πλάκα, τη νόσο του Parkinson και τη νόσο του Alzheimer⁶⁰. Επίσης, όλες οι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης του ουρικού οξέος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έδειξαν ότι άτομα με πολύ χαμηλές τιμές ουρικού οξέος στο αίμα βρισκόνταν παραδόξως σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με άτομα με φυσιολογικό ουρικό οξύ στο αίμα (J-shaped καμπύλη καρδιαγγειακού κινδύνου). Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος μπορεί ως ένα βαθμό να δράσουν προστατευτικά σε συνθήκες οξειδωτικού stress και πιθανώς αυτό να αποτέλεσε ένα σημαντικό πλεονέκτημα για τους προγόνους μας.

Η αυξημένη επίπτωση υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό φαίνεται πως είναι πρόσφατο γεγονός στην εξέλιξη του ανθρώπινου είδους. Η υψηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου, ιδίως στις βιομηχανοποιημένες χώρες του Δυτικού κόσμου, έχει ενοχοποιηθεί γι' αυτό. Τα άτομα που αναπτύσσουν υπέρταση μειονεκτούν στη δυνατότητά τους να απεκκρίνουν το νάτριο. Οι αναφερόμενες μελέτες σε υπερούριχαιμικούς επίμυες απέδειξαν ότι αυξημένο ουρικό οξύ προκαλεί αρτηριοπάθεια του προσαγωγού αρτηριδίου του νεφρού που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της αλατοεξαρτώμενης υπέρτασης. Έτσι, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος κατά την χαμηλής πρόσληψης νατρίου προϊστορική περίοδο φαίνεται ότι αποτέλεσαν σημαντικό πλεονέκτημα για την εξέλιξη του ανθρώπινου είδους, στη σύγχρονη εποχή υπερκατανάλωσης νατρίου φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση υπέρτασης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η επιδημιολογική συσχέτιση της υπερούριχαιμίας με την υπέρταση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί.

Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα παρέχουν έναν πιθανό μηχανισμό πρόκλησης αλατοεξαρτώμενης αρτηριακής υπέρτασης από υπερούριχαιμία μέσω αρτηριοπάθειας του προσαγωγού αρτηριδίου, που μένει να αποδειχτεί σε κλινικό επίπεδο.

SUMMARY

Antonakoudis GH, Vyssoulis GP. Hyperuricemia, hypertension and cardiovascular risk. *Arterial Hypertension* 2005; 14: 105-117.

Although hyperuricemia has been associated in various epidemiologic studies with cardiovascular morbidity and mortality there is no general agreement about the statistical significance of their interrelationship. The relationship between hyperuricemia and hypertension is more powerful. High uric acid levels in hypertensives are probably secondary to the hypertensive state or other confounding factors, like the use of diuretics, alcohol consumption, obesity, renal failure, etc. Recent studies in a new experimental model (Sprague - Dawley rats) indicate that the increase of uric acid levels in the blood of rats can cause salt-dependent hypertension via preglomerular vascular damage which is related to the activation of renin-angiotensin axis and to decreased production of nitric oxide (NOS 1) in the juxtaglomerular apparatus. High uric acid levels cause in vitro proliferation of vascular smooth muscle cells, endothelial dysfunction and exert proinflammatory properties that could damage afferent arterioles and lead to the development of hypertension. Increased levels of uric acid in anthropoids are due to mutations of uricase gene. These mutations possibly offered a comparative advantage during the development of species, since increased levels of uric acid practise antioxidant properties and cause salt-dependancy via pre-glomerular vascular damage, which was important in the conditions of low sodium uptake during the prehistoric period. In recent world on the contrary there is overconsumption of sodium and salt-dependancy leads to the development of hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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: 1421-31.
2. 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.
3. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study *Ann Intern Med* 1999;

- 31: 7-13.
4. *Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, Chiu D, Reed DM, Yano K.* Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-year findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 1995 Apr 10; 155(7): 686-94.
 5. *Levine W, Dyer AR, Shekelle R.* Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 257-267.
 6. *Fang J, Alderman MH.* Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
 7. *Mortality 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.
 8. *Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U.* Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg Cohort Epidemiology 1999; 10: 391-397.
 9. *Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr.* Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1017-1027.
 10. *Jossa F, Farinano E, et al.* Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study *J Hum Hypertens* 1994; 8: 677-681.
 11. *Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S.* Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
 12. *Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P.* Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study *Hypertension* 2000; 36: 1072-1078.
 13. *Hypertension Detection, and Follow-up Program Cooperative Research Group.* Mortality findings for stepped-care and referred-care participants *Prev Med* 1985; 14: 312-335.
 14. *Staessen J.* The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial *Am J Med* 1991; 90: 50S-53S.
 15. *Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al.* Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program *J Hypertens* 2000; 18: 1149-1154.
 16. *Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L.* Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension *Hypertension* 2001; 37: 1069-1074.
 17. *De Leeuw PW, Thijs L, Brinkenlager WE, 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.
 18. *Coronary Drug Project Research Group.* Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease *J Chron Dis* 1976; 29: 557-569.
 19. *Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al.* Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease *Am J Cardiol* 2002; 89: 12-17.
 20. *Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al.* Association between uric acid and carotid atherosclerosis in elderly persons. *Intern Med* 2005; 44(8): 787-93.
 21. *Longo-Mbenza B, Luila EL, et al.* Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? *Int J Cardiol* 1999; 71: 17-22.
 22. *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.
 23. *Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al.* Uric acid and survival in chronic heart failure; validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
 24. *Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al.* The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-1049.
 25. *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 955-1003.
 26. *Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG.* Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-821.
 27. *Ferris TF, Gordon P.* Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man *Am J Med* 1968; 44: 359-365.
 28. *Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al.* Effect of insulin on uric acid excretion in humans *Am J Physiol* 1995; 268: E1-E5.
 29. *Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, Mead L, Levine DM, Klag MJ.* Racial differences in the incidence of gout. *Arthr Rheum* 1995; 38: 628.
 30. *Ramsay LE.* Hyperuricemia in hypertension: role of alcohol *BMJ* 1979; 1: 653-654.
 31. *Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST.* Uric acid and coronary heart disease risk: The Normative Aging Study *Am J Epidemiol* 1995; 142: 288-294.
 32. *Carmethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE.* Risk Factors for Progression to Incident Hyperinsulinemia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998 *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1058-1067.
 33. *Stavric B, Johnson WJ, Grice HC.* Uric acid nephropathy: an experimental model *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 130: 512-516.
 34. *Bradley A, Caskey CT.* Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 742-746.

35. *Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al.* Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-1106
36. *Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al.* Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991-F997.
37. *Watanabe S, Kang, Feng L, et al.* Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis salt-sensitivity *Hypertension* 2002; 40: 355-360.
38. *Sanchez-Lozada LG, Tapia E, et al.* Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67(1.: 237-47.
39. *Nakagawa T, Mazzali, Kang DH, et al.* Hyperuricemia Causes Glomerular Hypertrophy in the Rat *Am J Nephrol* 2003; 23: 2-7.
40. *Johnson RJ, Herrera-Acosta J, et al.* Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *NEJM* 2002; 346: 913-923.
41. *Fogo AB.* Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth and progression of renal diseases. *Kidney Int* 2000; 57: S15.
42. *Mattei P, Arzilli F, Giovanetti R, et al.* Microalbuminuria and renal hemodynamics in essential hypertension *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 755-760.
43. *Sommers SM, Relman R, Smithwick RH.* Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension *Am J Pathol* 1958; 34: 685-715.
44. *Sica and Schoolwerth.* Uric acid and losartan *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 475-482.
45. *Welch WJ, Wilcox CS, Thomson SC.* Nitric oxide and tubuloglomerular feedback *Semin Nephrol* 1999; 19: 251-262.
46. *Saito I, Saruta T, Kono K, et al.* Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978; 6: 241-247.
47. *Cappuccio F, Iacone R, Strazzullo P.* Serum uric acid, and proximal sodium excretion: an independent association in man (the Olivetti study. *J Hypertens* 1991; 9: S280-S281.
48. *Doctor RB, Mandel LJ.* Minimal role of xanthine oxidase and oxygen radicals in rat renal tubular reoxygenation injury. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 959-969.
49. *Heitzer T, Wenzel U, Hink U, et al.* Increased NAD (P.H oxidase-mediated superoxide production in renovascular hypertension: evidence for an involvement of protein kinase C. *Kidney Int* 1999; 55: 252-260.
50. *Feig DI, Johnson RJ.* Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*.
51. *Rao GN, Corson MA, Berk BC.* Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet derived growth factor A-chain expression *J Biol Chem* 1991; 266: 8604-8608.
52. *Kang DH, Han L, Ouyang X, et al.* Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25(5): 425-33.
53. *Kanellis J, Watanabe S, Li JW, et al.* Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-1293.
54. *Kang DH, Seoh Y, Yoon K-I.* A possible link between hyperuricemia and systemic inflammatory reaction as a mechanism of endothelial dysfunction in chronic renal failure. American Society of Nephrology 35th Annual Meeting and Scientific Exposition. October 30-November 4, 2002; Philadelphia, Pa. In Abstracts; 13: 466A.
55. *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.
56. *Kanabrocki EL, Third JL, Ryan MD, et al.* Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA* 2000; 283: 2240-2241.
57. *Simie MG, Jovanovic SV.* Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc* 1989; 111: 5778-5782.
58. *Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al.* Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 333-337.
59. *Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al.* Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-1408.
60. *Hooper DC, Scott GS, Zborek T, et al.* Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis. *FASEB J* 2000; 14: 691-698.