

Κατανομή του ουρικού οξέος και παραγόντες που επηρεάζουν τα επίπεδά του σε Έλληνες υπερτασικούς

Γ. Αντωνακούδης
Γ. Βυσοούλης
Β. Καρπάνου
Θ. Γιαλέρνιος
Α. Ζερβουδάκη
Χ. Στεφανάδης

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερουριχαιμία απαντάται πολύ συχνά σε υπερτασικούς ασθενείς. Βασικός στόχος της μελέτης είναι η καταγραφή των επιπέδων του ουρικού οξέος σε ένα δείγμα 14.000 υπερτασικών που παρακολουθούνται στη Μονάδα Υπέρτασης του Πανεπιστημίου Αθηνών του Ιπποκράττειου Νοσοκομείου και η συσχέτισή του με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που κυρίως το επηρεάζουν. Πρόκειται για μία αναδρομική επιδημιολογική μελέτη (observational cross-sectional analytic epidemiological study) που αφορά 14.000 ασθενείς με διάγνωση ιδιοπαθούς υπέρτασης. Στους ασθενείς καταγράφηκαν τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά τους στοιχεία, το καρδιολογικό ιστορικό και τα ευρήματα του υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο που περιλάμβανε, εκτός από τη μέτρηση του ουρικού οξέος, γενική εξέταση αίματος, γενική εξέταση ούρων και βασικό βιοχημικό έλεγχο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα και συγκρίθηκαν μεταξύ τους, για να ελεγχθεί η συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα με το δείκτη μάζας σώματος και την αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία, την αρτηριακή πίεση, τη νεφρική λειτουργία, το λιπιδαιμικό προφίλ, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τις υπόλοιπες παραμέτρους. Οι άνδρες ομαδοποιήθηκαν σε όσους είχαν επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα μικρότερα από 4,6 mg/dl (n =2.201), από 4,6 έως 5,5 mg/dl (n =1.376), από 5,5 έως 6,6 mg/dl (n =2.134) και τέλος μεγαλύτερα από 6,6 mg/dl (n =1.804). Τα αντίστοιχα όρια στις γυναίκες ήταν 3,6 mg/dl (n =1.482), 3,5 έως 4,3 mg/dl (n =1.617), 4,3 έως 5,3 mg/dl (n =1.715) και περισσότερο από 5,3 mg/dl (n =1.669). Μελετήθηκαν οι διαφορές μεταξύ των τεταρτημορίων του ουρικού οξέος σε κάθε φύλο και οι παράγοντες που ανεξάρτητα συσχετίζονται με αυτό. Η μέση τιμή του ουρικού οξέος στους άνδρες της μελέτης ήταν 5.67 mg/dl (sd=1.51, 95% CI: 5.64, 5.71), ενώ στις γυναίκες ήταν 4.52 mg/dl (sd=1.43, 95% CI: 4.48, 4.55). Η συσχέτιση του ουρικού οξέος με την ηλικία ήταν διαφορετική στα δύο φύλα, ισχυρότερη στις γυναίκες (r=0.1627, p<0.0001) παρά στους άνδρες (r=0.0160, p=0.1644). Στο σύνολο του πληθυσμού, αναδείχθηκε σημαντική συσχέτιση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης σφυγμού με τα επίπεδα του ουρικού οξέος (p<0,0001). Στην ανάλυση της μελέτης φάνηκε ότι το ουρικό οξύ συσχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα της κρεατινίνης και ουρίας του αίματος, τη γλυκόζη, το δείκτη περιφέρειας μέσης προς ισχία και το δείκτη μάζας σώματος, τα τριγλυκερίδια, την HDL και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (p<0,0001). Επίσης, εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η μέση τιμή του δείκτη μάζας της αριστερής

κοιλίας στους ασθενείς της μελέτης ήταν 139.35 (sd= 20.86) gr/m² και η συσχέτισή του με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα ήταν στατιστικά σημαντική ($r= 0.1635$, $p<0,0001$), τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ($p<0,0001$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε να υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και του lnmi ($p<0,0001$). Το ουρικό οξύ σε έλληνες υπερτασικούς συσχετίζεται με την ηλικία περισσότερο σε γυναίκες παρά σε άνδρες, με την αρτηριακή πίεση και άλλους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ουρία, η κρεατινίνη, η γλυκόζη, ο δείκτης περιφέρειας μέσης προς ισχία, ο δείκτης μάζας σώματος, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL και η LDL. Υπερτασικοί με υπερουριχαιμία εμφανίζουν επίσης μεγαλύτερο δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας, ενδεικτικό μεγαλύτερης βλάβης στα όργανα-στόχους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερουριχαιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στο γενικό πληθυσμό¹⁻⁸ αλλά και σε υπερτασικούς ασθενείς⁹⁻¹⁸. Οι 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.

Υπερουριχαιμία είναι παρούσα στο 25% περίπου των υπερτασικών¹¹. Ακόμα πιο συχνά (40-50%) εμφανίζεται σε υπερτασικούς υπό αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά, λόγω επαναρρόφησης του ουρικού οξέος στα εγγύς σωληνάκια μαζί με το νάτριο. Η αύξηση του ουρικού οξέος στην υπέρταση μπορεί να θεωρηθεί δευτεροπαθής, λόγω υποκλινικής νεφρικής βλάβης²⁰ ή λόγω τοπικής ιστικής ισχαιμίας, που απελευθερώνει γαλακτικό οξύ το οποίο αναστέλλει την έκκριση του ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια. Η δίαιτα χαμηλή σε νάτριο που συστήνεται συχνά σε υπερτασικούς οδηγεί άμεσα σε αύξηση της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος, ενώ τα υψηλά επίπεδα αγγιοτενσίνης II²¹, η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος²¹ και η υπερινσουλιναίμια²² που συχνά συνυπάρχουν, επηρεάζουν επίσης την απέκκρισή του. Συνεπώς, η υπερουριχαιμία συνοδεύει συχνά την υπέρταση.

Στόχος της μελέτης αυτής είναι η καταγραφή των επιπέδων του ουρικού οξέος σε Έλληνες υπερτασικούς και ο προσδιορισμός των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που συσχετίζονται με αυτό.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τα τεταρτημόρια του ουρικού οξέος

και συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Ελέγχθηκε αναδρομικά ένα μεγάλο δείγμα 14.000 ασθενών που παρακολουθούνται στη Μονάδα Υπέρτασης του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, με στόχο την εκτίμηση των επιπέδων του σε Έλληνες υπερτασικούς και την αξιολόγηση της κλινικής αξίας μέτρησής του.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μία αναδρομική αναλυτική επιδημιολογική μελέτη (observational cross-sectional analytic epidemiological study) σε συνολικό πληθυσμό 14.000 υπερτασικών. Αφορά ασθενείς με διάγνωση ιδιοπαθούς υπέρτασης σταδίου I, II και III με βάση τις Ευρωπαϊκές οδηγίες, σύμφωνα με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο²³ (συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 140 mmHg ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 90 mmHg σε 2 ή περισσότερες μετρήσεις). Περιλαμβάνονται τόσο ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της αρτηριακής πίεσης έγινε για πρώτη φορά στη Μονάδα Υπέρτασης, καθώς και ασθενείς που ήδη κατά την πρώτη επίσκεψή τους ήταν υπό αντιυπερτασική αγωγή, στους οποίους όμως υπήρξε περίοδος κάθαρσης από τη φαρμακευτική αγωγή τουλάχιστον 2 εβδομάδων πριν τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο.

Στους ασθενείς της μελέτης τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά τους στοιχεία, το καρδιολογικό ιστορικό και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Σε κάθε ασθενή μετρήθηκαν το ύψος (cm), το βάρος (Kg), η περίμετρος της μέσης (cm) και της περιφέρειας των ισχίων (cm), ενώ επίσης υπολογίστηκαν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI: body mass index, Kg/m²) και η αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία (W/H: waist/hips ratio). Καταγράφηκαν επίσης τα ευρήματα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τα αποτελέσματα του υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου. Προσδιορίστηκαν η τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος στη διαστολή και η διάμετρος του αριστερού κόλπου (mm). Τέλος, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI, g/m²) σε σχέση με την επιφάνεια σώματος, σύμφωνα με τις τροποποιημένες κατά Devereux οδηγίες της American Society of Echocardiography²⁴ [LVMI = (1.04 x ((IVST+ LVPWT+ LVDd)³ - LVDd³)/body weight^{2.7}].

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν

σε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο που περιλάμβανε, εκτός από τη μέτρηση του ουρικού οξέος, γενική εξέταση αίματος, γενική εξέταση ούρων και βασικό βιοχημικό έλεγχο, με στόχο τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης, την κατάταξη των ασθενών σε ήπιου, μέτριου ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και την εκτίμηση βλάβης σε όργανα-στόχους από την υπέρταση. Τα δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν τις πρωινές ώρες, μεταξύ 8.00 και 9.00, μετά από δωδεκάωρη τουλάχιστον νηστεία. Ο βασικός βιοχημικός έλεγχος περιλάμβανε μέτρηση της γλυκόζης (mg/dl), της ουρίας (mg/dl) και της κρεατινίνης του ορού (mg/dl), της ολικής χοληστερόλης (mmol/lit), της LDL (mmol/lit), της HDL (mmol/lit) και των τριγλυκεριδίων (mmol/lit).

Συνολικά μελετήθηκαν 14.000 υπερτασικοί ασθενείς, μέσης ηλικίας 56.3 ετών, εκ των οποίων 7.515 ήταν άνδρες (53,68%) και 6.485 γυναίκες (46,32%). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τα τεταρτημόρια του ουρικού οξέος (25%-50%-75%) και συγκρίθηκαν μεταξύ τους, για να ελεγχθεί η συσχέτιση του ουρικού οξέος με τις διάφορες παραμέτρους.

Επειδή οι γυναίκες έχουν φυσιολογικά χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, τα τεταρτημόρια με βάση τις τιμές του ουρικού οξέος διέφεραν στα δύο φύλα και εξετάστηκαν ξεχωριστά. Έτσι, οι άνδρες ομαδοποιήθηκαν σε όσους είχαν επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα μικρότερα από 4,6 mg/dl (n = 2.201), από 4,6 έως 5,5 mg/dl (n = 1.376), από 5,5 έως 6,6 mg/dl (n = 2.134) και τέλος μεγαλύτερα από 6,6 mg/dl (n = 1.804). Τα αντίστοιχα όρια στις γυναίκες ήταν 3,6 mg/dl (n = 1.482), 3,5 έως 4,3 mg/dl (n = 1.617), 4,3 έως 5,3 mg/dl (n = 1.715) και περισσότερο από 5,3 mg/dl (n = 1.669).

Μελετήθηκε η κατανομή του ουρικού οξέος στα 2 φύλα και η συσχέτισή της με την ηλικία. Επίσης ελέγχθηκε η συσχέτιση του ουρικού οξέος με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών (δείκτη μάζας σώματος και αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία), την αρτηριακή πίεση στο ιατρείο (συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και πίεση σφυγμού), τη νεφρική λειτουργία (ουρία και κρεατινίνη), το λιπιδαιμικό και σακχαραιμικό τους προφίλ και καθορίστηκε ποιοι από τους παραπάνω παράγοντες συσχετίζονται ανεξάρτητα με αυτό.

Τέλος, μελετήθηκε η συσχέτιση του ουρικού οξέος με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί υπερηχοκαρδιογραφικά με τον υπολογισμό του δείκτη μάζας της

αριστερής κοιλίας. Ελέγχθηκε μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά η σχέση τους και στα 2 φύλα και συγκρίθηκαν τα τεταρτημόρια του ουρικού οξέος για ανάδειξη πιθανών διαφορών μεταξύ τους.

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές (σταθερή απόκλιση) και οι ποιοτικές σαν απόλυτες τιμές (σχετική συχνότητα). Χρησιμοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση για έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του ουρικού οξέος και των υπόλοιπων παραμέτρων. Οι συγκρίσεις μεταξύ των φυσιολογικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών και των ποιοτικών μεταβλητών έγιναν με το Student-t-test. Οι συσχετίσεις (correlations) μεταξύ των φυσιολογικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τον υπολογισμό του Pearson r-coefficient. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Stata 8 software (Stata Corporation, 2003, Texas, USA). Οι αναφερόμενες τιμές του p αντιστοιχούν σε 2-sided test (5% significance level).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1.

Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών ήταν 166,3 mmHg (165,5 mmHg στους άνδρες και 167 mmHg στις γυναίκες) και η μέση διαστολική 101,7 mmHg (102,6 στους άνδρες και 100,6 mmHg στις γυναίκες). Οι ασθενείς έπασχαν κυρίως από συνδυασμένη συστολική – διαστολική υπέρταση (55%), ενώ μεμονωμένη διαστολική υπέρταση υπήρχε στο 30% των ασθενών και μεμονωμένη συστολική στο 15%.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56.3 έτη (sd=12.55, 95% CI: 56.09, 56.51). Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη (57.8 έτη, sd=12.03, 95% CI: 57.52, 58.10) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν των ανδρών (54.9 έτη, sd=2.84, 95% CI: 54.70, 55.28, p<0.0001). Οι άνδρες ήταν σε μεγαλύτερη συχνότητα καπνιστές και είχαν υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης από τις γυναίκες (p<0,0001).

Τα βασικά εργαστηριακά ευρήματα για το συνολικό πληθυσμό, καθώς και ξεχωριστά για τα δύο φύλα, φαίνονται στον πίνακα 2.

Τα μέσα επίπεδα του ουρικού οξέος στους ασθενείς της μελέτης ήταν 5.14 mg/dl (sd=1.58, 95% CI: 5,11 ως 5.16 mg/dl). Οι άνδρες είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος από τις γυναίκες

Πίνακας 1. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Συνολικά (n = 14.000)	Άνδρες (n = 7.515, 53.68%)	Γυναίκες (n = 6.485, 46.32%)
Ηλικία (έτη)	56,29 (12,55)	54,99 (12,84)	57,81 (12,03)
BMI (Kg/m ²)	28,17 (4,30)	27,88 (3,63)	28,51 (4,95)
W/H	0,875 (0,096)	0,915 (0,099)	0,829 (0,066)
Κάπνισμα (%)	31,9 %	37,4 %	25,6 %
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	12,43 %	12,69 %	12,12 %
ΣΑΠ (mmHg)	166,31 (14,93)	165,48 (14,93)	167,27 (14,88)
ΔΑΠ (mmHg)	101,67 (7,76)	102,58 (7,77)	100,62 (7,63)
Καρδιακή συχνότητα (brpm)	75,48 (9,39)	74,79 (9,47)	76,28 (9,24)

* Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)

* n = μέγεθος δείγματος, BMI (body mass index) = δείκτης μάζας σώματος, W/H (waist/hips) = αναλογία περιφέρειας μέσης/ισχία, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, brpm = σφύξεις ανά λεπτό

Πίνακας 2. Βασικά εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών της μελέτης

	Συνολικά (n = 14.000)	Άνδρες (n = 7.515, 53.68%)	Γυναίκες (n = 6.485, 46.32%)
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,14 (1,58)	5,67 (1,51)	4,52 (1,43)
Γλυκόζη (mg/dl)	101,16 (0,20)	101,75 (0,28)	100,47 (0,29)
Αιματοκρίτης (%)	42,98 (3,93)	44,88 (3,49)	40,78 (3,19)
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,1 (0,13)	14,8 (0,02)	13,3 (0,01)
Ολική χοληστερίνη (mg/dl)	225,38 (43,01)	219,49 (40,91)	232,20 (44,37)
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	127,95 (65,39)	132,05 (67,29)	123,19 (62,77)
HDL (mg/dl)	48,49 (12,01)	44,10 (9,90)	53,57 (12,23)
LDL (mg/dl)	151,37 (39,43)	149,07 (37,75)	154,05 (41,14)
Ουρία (mg/dl)	25,49 (12,93)	26,21 (13,37)	24,66 (12,35)
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,05 (0,28)	1,13 (0,30)	0,96 (0,21)

* Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)

* n = αριθμός ατόμων, HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

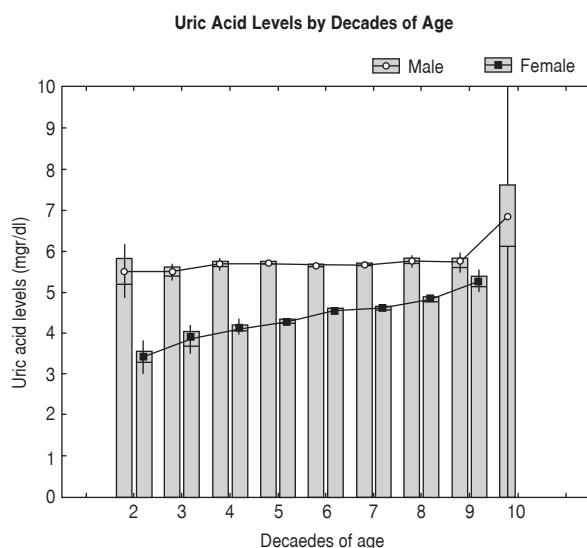
($p < 0.0001$). Η μέση τιμή του ουρικού οξέος στους άνδρες της μελέτης ήταν 5.67 mg/dl (sd=1.51, 95% CI: 5.64, 5.71), ενώ στις γυναίκες ήταν 4.52 mg/dl (sd=1.43, 95% CI: 4.48, 4.55).

Τα τεταρτημόρια του ουρικού οξέος, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, διαφέρουν στα δύο φύλα. Φαίνεται όμως ότι και η συσχέτιση του ουρικού οξέος με την ηλικία είναι διαφορετική. Έτσι ενώ στο σύνολο των ασθενών, λόγω του μεγάλου μεγέθους του δείγματος, φαίνεται να υπάρχει μια αδύναμη συσχέτιση του ουρικού οξέος με την ηλικία ($r=0.0328$, $p=0.0001$), αυτή είναι ισχυρότερη στις γυναίκες ($r=0.1627$, $p<0.0001$) παρά στους άνδρες ($r=0.0160$), που αν εξεταστούν χωριστά χάνει τη στατιστική της σημαντικότητα ($p=0.1644$). Όπως φαίνεται στο *διάγραμμα 1*, υπάρχει μια σταδιακή αύξηση του ουρικού οξέος με την αύξηση της ηλικίας στις γυναίκες, κάτι που δεν πα-

ρατηρείται στους άνδρες. Γυναίκες στο 4^ο τεταρτημόριο ουρικού οξέος είχαν μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα τεταρτημόρια ($p < 0,0001$), αντίθετα με τους άνδρες ($p=NS$).

Στο σύνολο του πληθυσμού, υπάρχει σημαντική συσχέτιση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης σφυγμού με τα επίπεδα του ουρικού οξέος ($p < 0,0001$). Ασθενείς στο 4^ο τεταρτημόριο ουρικού οξέος έχουν υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης καθώς και πίεσης σφυγμού έναντι του 1^{ου} ($p < 0,0001$).

Στην ανάλυση της μελέτης φαίνεται ότι το ουρικό οξύ συσχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα της κρεατινίνης ($r=0.3635$, $p < 0,0001$) και ουρίας του αίματος ($r=0.2038$, $p < 0,0001$), το δείκτη περιφέρειας μέσης προς ισχία ($r=0.2706$, $p < 0,0001$) και το δείκτη μάζας σώμα-



Σχ. 1. Συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος με την ηλικία σε υπερτασικούς άνδρες και γυναίκες.

τος ($r=0.1446$, $p<0,0001$), τα τριγλυκερίδια ($r=0.2349$, $p<0,0001$) και την HDL ($r=-0.2392$, $p<0,0001$), καθώς και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ($r=0.2298$, $p<0,0001$) και αιματοκρίτη ($r=0.2336$, $p<0,0001$) στη γενική αίματος. Ασθενείς στο 4^ο τεταρτημόριο ουρικού οξέος έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος και αναλογία περιφέρειας μέσης προς ισχία σε σχέση με το 1^ο ($p<0,0001$) και εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης ($p<0,0001$). Όσο αφορά το λιπιδαιμικό τους προφίλ έχουν υψηλότερη ολική χοληστερόλη, LDL και τριγλυκερίδια, χειρότερο αθηρωματικό δείκτη και χαμηλότερη HDL ($p<0,0001$). Τέλος, έχουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και εμφανίζουν πιο συχνά σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο ($p<0,0001$).

Όσο αφορά την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η μέση τιμή του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς της μελέτης ήταν 139.35 gr/m^2 ($sd=20.86$) και εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα του ουρικού οξέος ($r=0.1635$, $p<0,0001$), τόσο σε άνδρες ($p<0,0001$) όσο και σε γυναίκες ($p<0,0001$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος, του δείκτη περιφέρειας μέσης προς ισχία, της κρεατινίνης, της γλυκόζης, του αιματοκρίτη και του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών φαίνεται να υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και του lnmi και στα δύο φύλα ($p<0,0001$). Αναλύοντας το τέταρτο έναντι του πρώτου τεταρτημορίου στο σύ-

νολο των ασθενών φαίνεται ότι άτομα με επίπεδα ουρικού οξέος στο ανώτερο τεταρτημόριο έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο lnmi από αυτούς στο πρώτο (lnmi 144.19 (0,41) έναντι lnmi 135.65 (0,31), $p<0,0001$) ή ακόμα και στο δεύτερο τεταρτημόριο ($p<0,0001$). Το ίδιο ισχύει αν εξεταστούν ξεχωριστά τα δύο φύλα ($p<0,0001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το βασικό πλεονέκτημα της μελέτης αυτής είναι ότι αφορά ένα πολύ μεγάλο δείγμα 14.000 υπερτασικών ασθενών και έτσι επιτρέπει την αναλυτική μελέτη της κατανομής του ουρικού οξέος στους Έλληνες υπερτασικούς και την ανάδειξη των παραγόντων που το επηρεάζουν, με μικρή πιθανότητα στατιστικού σφάλματος.

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στους ασθενείς της μελέτης ήταν μικρότερα στις γυναίκες λόγω της ουρικοζουρικής δράσης των οιστρογόνων^{25,26} και γι' αυτό τα δύο φύλα εξετάστηκαν ξεχωριστά. Η κύρια διαφορά που αναδείχθηκε μεταξύ των δύο φύλων ήταν στη συσχέτιση του ουρικού οξέος με την ηλικία. Ενώ στο σύνολο των ασθενών υπάρχει μια αδύναμη συσχέτιση, αυτή είναι ισχυρότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Φαίνεται ότι στους άνδρες δεν υπάρχει ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση του ουρικού οξέος κάτι που έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες^{1,4,6,26}.

Επίσης, στο σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκε να υπάρχει σημαντική συσχέτιση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης σφυγμού με τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Είναι αξιοσημείωτο ότι, ενώ στις γυναίκες η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με την αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος μπορεί να αποδοθεί στην αντίστοιχη αύξηση της ηλικίας, αυτή παρατηρείται και στους άνδρες, στους οποίους η αύξηση του ουρικού οξέος δεν είναι ηλικιοεξαρτώμενη. Βέβαια η μελέτη αυτή δε μπορεί να αποδείξει αν η υπέρταση προκαλεί την υπερουριχαιμία ή το αντίστροφο ή απλώς συνυπάρχουν, καθώς αφορά στο σύνολο της υπερτασικών ασθενείς.

Φαίνεται πάντως ότι οι υπερτασικοί με υπερουριχαιμία έχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος. Στην ανάλυση της μελέτης φάνηκε ότι το ουρικό οξύ συσχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με παράγοντες όπως η ουρία, η κρεατινίνη, η γλυκόζη, ο δείκτης περιφέρειας μέ-

σης προς ισχία, ο δείκτης μάζας σώματος, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL (αρνητική συσχέτιση) και η LDL, οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο²³. Το ερώτημα αν το ουρικό οξύ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή απλώς δείκτη των άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου παραμένει υπό συζήτηση, καθώς τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα επιδημιολογικών μελετών δεν συμφωνούν^{2,6,15,16}. Δυστυχώς κατά την αναδρομική ανάλυση των ασθενών της μελέτης δεν υπάρχουν αξιόπιστα και πλήρη διαθέσιμα στοιχεία όσο αφορά τη συνολική και τη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Στην ανάλυση της μελέτης πάντως φαίνεται ότι το ουρικό οξύ σε υπερτασικούς συσχετίζεται με βλάβες στα όργανα-στόχους, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η συσχέτιση του ουρικού οξέος με το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας ήταν στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη από την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το δείκτη περιφέρειας μέσης προς ισχία, την κρεατινίνη, τη γλυκόζη, τον αιματοκρίτη και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Έτσι, ακόμα και αν η σχέση ουρικού οξέος και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν είναι σχέση αιτίας - αποτελέσματος, το αυξημένο ουρικό οξύ αποτελεί σίγουρα δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ουρικό οξύ σε έλληνες υπερτασικούς συσχετίζεται με την ηλικία περισσότερο σε γυναίκες παρά σε άνδρες, με την αρτηριακή πίεση και άλλους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ουρία, η κρεατινίνη, η γλυκόζη, ο δείκτης περιφέρειας μέσης προς ισχία, ο δείκτης μάζας σώματος, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL και η LDL. Υπερτασικοί με υπερουριχαιμία εμφανίζουν επίσης μεγαλύτερο δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε υπερηχοκαρδιογράφημα, ενδεικτικό μεγαλύτερης βλάβης στα όργανα στόχους από την υπέρταση.

SUMMARY

Antonakoudis GH, Vyssoulis GP, Karpanou V, Gialernios Th, Zervudaki Al, Stefanadis Chr. Uric acid levels distribution among Greek hypertensive patients. Arterial Hypertension 2005; 14: 143-149.

Hyperuricemia is commonly associated with hypertension. The principal aim of conducting this retrospective epidemiological study was to record uric acid's levels in a large sample of 14.000 Greek hypertensive patients, examined in the Hypertension University Unit of Hippokrateion Hospital. Uric acid's correlations with other clinical, laboratory and echocardiographic findings were examined, in order to investigate which factors primarily affect its levels. An observational cross-sectional analytic epidemiological study was set up including 14.000 patients with primary hypertension. Demographic and anthropometric characteristics were recorded, as well as medical history and findings from clinical and echocardiographic examination. All patients underwent full laboratory examination, including uric acid levels, blood test, urine test and basic biochemical examination. The patients were divided in 4 quartiles according their uric acid levels and were compared with each other, in order to investigate the correlations of uric acid with other parameters, like body mass index, waist to hip ratio, office systolic and diastolic blood pressure, renal function, lipid profile and left ventricular hypertrophy. Men were categorized in those having uric acid levels less than 4,6 mg/dl (n =2.201), between 4,6 and 5,5 mg/dl (n =1.376), between 5,5 and 6,6 mg/dl (n =2.134) and those having levels higher than 6,6 mg/dl (n =1.804). The corresponding levels in females were 3,6 mg/dl (n =1.482), 3,5 to 4,3 mg/dl (n =1.617), 4,3 to 5,3 mg/dl (n =1.715) and higher than 5,3 mg/dl (n =1.669). We examined the differences between uric acid quartiles by sex and the parameters that are independently correlated with them. *Results.* The mean value of uric acid was higher in males - 5.67 mg/dl - (sd=1.51, 95% CI: 5.64, 5.71) than females - 4.52 mg/dl - (sd=1.43, 95% CI: 4.48, 4.55). The correlation of uric acid with age was stronger in females (r=0.1627, p<0.0001) than males (r=0.0160, p=0.1644). There was a strong relationship of systolic and diastolic blood pressure and pulse pressure with uric acid levels (p<0,0001). Uric acid was highly correlated with BUN, creatinine, glucose, BMI, W/H ratio, TGK, HDL and haemoglobin levels (p<0,0001). It was also well correlated with left ventricular hypertrophy. The mean value of left ventricular mass index in our patients was 139.35 (sd= 20.86) gr/m² and it was correlated with uric acid levels (r=0.1635, p<0,0001) in males (p<0,0001) as well as in females (p<0,0001). In multiple regression analysis there was an independent relationship of LVMI and uric acid (p<0,0001). Uric acid's correlation with age is significant in female hypertensive patients, but not in males. It is also associated with office blood pressure measurements and other biochemical parameters like BUN, creatinine, glucose, BMI, W/H ratio, total cholesterol,

TGK, HDL, LDL. Hypertensive patients with elevated uric acid present higher LVMI, indicative of increased cardiovascular risk.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
2. Culleton 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.
3. Robertson TL, Kato H, Gordon T, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 1977; 39: 244-9.
4. 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.
5. 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.
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. Moriarty 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. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death: a 12-year follow-up in the population study of women in Gothenburg *Acta Med Scand* 1988; 224: 549-555.
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, Farinara E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study *J Hum Hypertens* 1994; 8: 677-681.
11. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension *NEJM* 1966; 275: 457-464.
12. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
13. 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.
14. Rich, M. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2000; 85: 1018-1021.
15. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* (Suppl 5) 1989; 13: 80-93.
16. 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: 50-53.
17. 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.
18. 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.
19. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension; results from Syst Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213.
20. 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.
21. Ferris TF, Gordon P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man *Am J Med* 1968; 44: 359-365.
22. 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.
23. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
24. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of m-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *JACC* 1984; 4: 1222-1230.
25. Walden CE, Knopp RH, Johnson JL, Heiss G, Wahl PW, Hoover JJ. Effect of estrogen/progestin potency on clinical chemistry measures. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1986 Mar; 123(3): 517-31.
26. Yagisawa T, Ito F, Osaka Y, Amano H, Kobayashi C, Toma H. The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis. *J Urol* 2001; 166(3): 1078-82.