

Mechanizm hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym ciężkim, opornym na leczenie

Mechanism of hyperuricemia in severe primary hypertension

Summary

Background Studies concerning mechanisms of relationship between high blood pressure and high uric acid level were focused on mild to moderate forms hypertension. Most researchers are of opinion that hyperuricemia in hypertensive patients is caused by impaired clearance of uric acid. This problem has not been investigated in severe forms of hypertension. The aim of the study was to find out the reason of frequent incidence of hyperuricemia in patients with severe and treatment resistant forms of hypertension by means of evaluation of uric acid production and excretion.

Material and methods Sixty patients with primary hypertension aged 36 to 61 years (mean age 46.7 ± 6.2 years) including 30 patients with mild hypertension (group HT-M) and 30 patients with severe hypertension (group HT-S) were studied. Control group consisted of 30 normotensive subjects (group NT)

We measured serum uric acid (Pua) and oxypurines (Pox) concentration, activity of enzymes adenosine deaminase and AMP deaminase in red blood cells and evaluated clearance (Cua) and fractional excretion (FEua) of uric acid

Results Mean Pua was 6.04 ± 1.5 mg/dl in hypertensives and 4.46 ± 1.1 mg/dl in normotensives ($p < 0.0001$). It was higher ($p < 0.01$) in HT-S group (6.57 ± 1.5 mg/dl) than in HT-M group (5.51 ± 1.3 mg/dl), while Cua was significantly ($p < 0.05$) lower in HT-S group (7.75 ± 1.2 ml/min) than in HT-M group (8.66 ± 1.9 ml/min). Similar differences in FEua were found.

Pox was significantly ($p < 0.001$) higher in hypertensives (9.07 ± 2.5 mg/dl) in comparison with control group (6.95 ± 2.9 mg/dl) and in HT-S group (9.55 ± 1.6 mg/dl) in comparison with HT-M group (7.59 ± 2.4 mg/dl). Pua to Pox ratio was significantly decreased ($p < 0.05$) in group HT-S (0.64 ± 0.17) comparing with group HT-M (0.78 ± 0.2).

Adenine and AMP deaminases activity was highest in severe hypertension (6.27 ± 1.3 c.u. and 5.75 ± 1.3 c.u. respectively) in comparison with mild hypertension (4.83 ± 1.2 c.u. i 4.84 ± 1.0 c.u. respectively) and with control subjects (4.39 ± 1.2 c.u. i 4.96 ± 1.2 c.u. respectively).

Conclusions 1. Plasma uric acid level and prevalence of hyperuricemia is higher in severe hypertension than in mild hypertension. 2. Renal excretion of uric acid is more impaired in severe forms of hypertension. 3. Results of Pua/Pox ratio and red blood cells activity of adenine and AMP deaminases suggests that also uric acid production (*i.e.* purine nucleotides degradation and conversion of oxypurines to uric acid) is increased in severe hypertension.

key words: hyperuricemia, uric acid, severe hypertension
Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 6, pages 411–423.

Adres do korespondencji: prof. AM dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń
i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej
ul. Długa 1, 61–848 Poznań
tel.: (61) 854–90–90, faks: (61) 854–90–86

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Dotychczasowe badania nad zależnością patogenetyczną między nadciśnieniem tętniczym a podwyższonym stężeniem kwasu moczowego dotyczyły łagodnych i umiarkowanych postaci nadciśnienia. Większość autorów skłania się ku poglądowi, że hiperurykemia w nadciśnieniu tętniczym jest konsekwencją upośledzenia wydalania nerkowego kwasu moczowego

go [1–3]. Zmiany hemodynamiczne w nerkach [4], podwyższone stężenie kwasu mlekowego [5], zmniejszenie przesączania kłębkowego [6], nasilenie przeciwtransportu litowo-sodowego [7], wzrost reabsorpcji zwrotnej sodu [8], insulinooporność [9] i leczenie hipotensyjne [10] to czynniki, które proponowano jako odpowiedzialne za spadek klirensu nerkowego kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym.

Najbardziej prawdopodobna jest hipoteza, która zakłada, że u podstaw hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym znajdują się zaburzenia hemodynamiczne funkcji nerek. Zgodnie z tą teorią w nadciśnieniu dochodzi do wzrostu oporu obwodowego, a szczególnie oporu wewnątrznerkowego, który prowadzi do obniżenia nerkowego przepływu krwi, zwłaszcza przepływu korowego, wywołując zaburzenia w transporcie cewkowym kwasu moczowego. W konsekwencji klirens nerkowy kwasu moczowego obniża się, a jego stężenie we krwi wzrasta. Wiele prac eksperymentalnych i klinicznych potwierdza ten prawdopodobny mechanizm rozwoju hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym. W badaniach chorych z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej stwierdzono znaczny spadek klirensu kwasu moczowego po stronie niedokrwionej. Chirurgiczna rewaskularyzacja prowadziła do całkowitej normalizacji klirensu [3]. Messerli i wsp. wykazali u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia, nadciśnieniem tętniczym granicznym oraz nadciśnieniem tętniczym utrwalonym ujemną korelację między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a nerkowym przepływem krwi [11]. Wspomniani autorzy stwierdzili istotnie wyższy opór wewnątrznerkowy u chorych z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą hiperurykemią niż u pacjentów z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego [11]. Tykarski wykazał, że zmniejszenie klirensu kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym wiąże się z upośledzeniem sekrecji kanalikowej tego związku przy zachowanej prawidłowej reabsorpcji przedsekrecyjnej i posekrecyjnej kwasu moczowego [12].

Przyczyną hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym, poza upośledzonym wydalaniem, mogłoby być zwiększone wytwarzanie endogennego kwasu moczowego. Fiaschi zaobserwował, że szybki wlew dożylny fruktozy powoduje podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy u chorych na nadciśnienie w większym stopniu niż u osób z prawidłowym ciśnieniem [13]. Wcześniejsze badania za pomocą znakowanych izotopem prekursorów kwasu moczowego nie wykazały jednak zwiększonego wytwarzania tego związku w nadciśnieniu tętniczym, co przemawia przeciwko tej hipotezie [1]. Również w badaniach Tykarskiego i

wsp. nie stwierdzono, aby podwyższone stężenie kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym było związane z nadmierną produkcją tego metabolitu [14].

W odróżnieniu od dobrze poznanego mechanizmu hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym brak badań dotyczących przyczyny tego zjawiska w ciężkim nadciśnieniu. Podział nadciśnienia tętniczego na łagodne, umiarkowane i ciężkie, oparty na wysokości stwierdzanego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, określa fazy tej samej choroby nadciśnieniowej. Należy zatem przypuszczać, że upośledzone wydalanie kwasu moczowego ma miejsce również w nadciśnieniu tętniczym ciężkim. Proces ten powinien się nawet nasilać w związku ze wzrostem oporu naczyniowego, w tym wewnątrznerkowego, a co za tym idzie dalszym ograniczeniem nerkowego przepływu krwi w cięższych postaciach nadciśnienia tętniczego. Badania takie nie były jednak dotychczas przeprowadzone. Jednocześnie istnieją silne przesłanki teoretyczne sugerujące, że w nadciśnieniu tętniczym ciężkim podwyższone stężenie kwasu moczowego może być związane z nadmierną produkcją tego metabolitu. Zaawansowane nadciśnienie tętnicze prowadzi do postępującego niedokrwienia tkankowego w związku z procesem nadciśnieniowej przebudowy naczyń, polegającym na zwiększeniu grubości błony mięśniowej naczynia kosztem jego światła. Natomiast w chorobach związanych z upośledzeniem ukrwienia tkankowego, w związku z hipoksją, dochodzi do wzmożonego rozpadu ATP i nasilonego tworzenia końcowych produktów degradacji tzw. oksypuryn i kwasu moczowego [15–18]. Badania te dotyczą wprawdzie modeli ostrego niedokrwienia lub hipoksji, niemniej nie można wykluczyć roli powyższych mechanizmów biochemicznych w nadciśnieniu tętniczym ciężkim, ze względu na uogólniony charakter upośledzonego ukrwienia tkankowego w tej postaci nadciśnienia tętniczego.

Celem pracy była próba wyjaśnienia przyczyn częstego występowania hiperurykემii u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie, odporne na leczenie, poprzez ocenę elementów decydujących o stężeniu kwasu moczowego w surowicy, czyli jego produkcji i sprawności wydalania nerkowego.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 60 chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne (grupa HT) oraz 30 osób stanowiących grupę kontrolną (grupa NT). Wśród 60 chorych z grupy HT było 27 kobiet i 33 mężczyzn w wieku 36–61 lat ($46,7 \pm 6,2$ roku). Wyniki bada-

nia podmiotowego i przedmiotowego przemawiały u nich za samoistną przyczyną nadciśnienia tętniczego. W wątpliwych przypadkach pacjentów hospitalizowano w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, gdzie za pomocą dostępnych metod diagnostycznych wykluczono u nich wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego. Pacjentom zalecano utrzymanie dotychczasowych nawyków żywieniowych w czasie trwania badań, a w wypadku pobytu w klinice pozostawali oni na typowej diecie szpitalnej normopurynowej z zawartością białka 1,0–1,5 g/kg mc. na dobę. Do badań zakwalifikowano chorych z prawidłową funkcją nerek (stężenie kreatyniny w surowicy < 1,5 mg/dl), bez niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca, cukrzycy i dny moczanowej w wywiadzie oraz bez klinicznych cech niewydolności krążenia.

Oprócz tych warunków do badań kwalifikowano pacjentów spełniających kryteria pozwalające na zakwalifikowanie ich do dwóch odmiennych grup.

U trzydziestu pacjentów z nadciśnieniem łagodnym (grupa HT-M) występowały wartości ciśnienia tętniczego między 140/90 a 160 mm Hg i maksymalnie I° zmian na dnie oka według klasyfikacji Keitha-Wagenera. W ciągu co najmniej 1 miesiąca przed rozpoczęciem badań pacjenci z tej grupy nie byli leczeni hipotensyjnie (nowo rozpoznane lub dotychczas nieleczone nadciśnienie tętnicze, zaniechanie terapii przez chorego). U 5 pacjentów w związku ze wskazaniami do terapii nadciśnienia tętniczego zastosowano nitrendypinę w dawce 20 mg/d.

Trzydziestu pacjentów z nadciśnieniem ciężkim (grupa HT-S) miało wartości ciśnienia tętniczego powyżej 180/110 mm Hg (jedna lub obie wartości) i co najmniej II° zmian na dnie oka według klasyfikacji Keitha-Wagenera lub spełniało kryteria nadciśnienia opornego (wartości ciśnienia tętniczego przekraczające 180/100 mm Hg mimo terapii trzema lekami hipotensyjnymi). W ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badań pacjenci tej grupy otrzymywali jedynie dwa leki hipotensyjne (β -adrenolityk — atenolol w dawce 50–100 mg/d. lub acebutolol w dawce 200–400 mg/d. oraz

antagonistę wapnia z grupy dihydropirydyn — amlodipinę w dawce 5–10 mg lub lacidypinę w dawce 4 mg/d. lub nitrendypinę w dawce 20–40 mg/d.). Konieczność włączenia trzeciego leku hipotensyjnego (inhibitor konwertazy angiotensyny lub lek moczopędny) powodowała wykluczenie chorego z badań.

Grupę kontrolną (grupa NT) stanowiło 30 zdrowych osób w wieku 30–60 lat ($45,9 \pm 7,8$ roku). Wyniki uzyskane w tej grupie stanowiły podstawę do opracowania norm dotyczących wydalania kwasu moczowego i oksypuryn, aktywności enzymów szlaku metabolizmu puryn oraz parametrów hemodynamicznych nerek.

Charakterystykę badanych grup chorych przedstawiono w tabeli I.

Ciężnienie tętnicze mierzono sfigmomanometrem rtęciowym metodą Korotkowa, przyjmując V fazę tonów jako wartość ciśnienia rozkurczowego. Pomiaru wykonano u osób w pozycji siedzącej, w czasie trzech kolejnych wizyt w poradni lub trzech kolejnych dni pobytu w szpitalu i stanowiły one podstawę do obliczenia wartości średnich przyjętych do kwalifikacji i obliczeń statystycznych. Stopień zmian na dnie oka oceniano na podstawie klasyfikacji Keitha-Wagenera.

U wszystkich 60 pacjentów z grupy HT oraz u 30 osób z grupy NT wykonano cykl badań. Po dokładnym opróżnieniu pęcherza o godzinie 8.00 pacjent rozpoczynał dobową zbiórkę moczu oraz pobierano mu krew w celu oznaczenia w surowicy stężenia hipoksyantyny, ksantyny, kwasu moczowego i kreatyniny oraz aktywności enzymów AdA i AMPdA w krwinkach czerwonych. W ciągu tego dnia pacjent przebywał przeważnie w pozycji leżącej. Dobowa zbiórka moczu trwała do godziny 8.00 dnia następnego i posłużyła do określenia dobowego wydalania kwasu moczowego i kreatyniny. Na tej podstawie uzyskiwano podstawowe parametry charakteryzujące nerkowe wydalanie kwasu moczowego, czyli szybkość wydalania (Eua), ładunek filtracyjny (Fua), klirens (Cua) i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego (FEua), a także obliczano klirens kreatyniny (Ccr).

Tabela I. Charakterystyka badanych grup chorych

Table I. Characteristics of this studies groups

Grupa	Wiek (lata)	Płeć (M/K)	BMI [kg/m ²]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	MAP [mm Hg]
NT (n = 30)	45,9 ± 5,1	16/14	23,8 ± 2,7	121,2 ± 7,4	75,8 ± 6,7	90,9 ± 6,5
HT (n = 60)	46,7 ± 6,2°	33/27°	24,9 ± 2,9°	172,2 ± 20,1***	101,5 ± 4,9***	125,2 ± 4,5***
HT-M (n = 30)	45,5 ± 5,5	17/13	25,2 ± 2,7	155,7 ± 11,4	98,3 ± 2,7	117,8 ± 3,8
HT-S (n = 30)	47,9 ± 6,9	16/14	24,5 ± 3,2	188,7 ± 11,4	107,7 ± 4,5	132,6 ± 5,2

° — NS; ***p < 0,001

SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze, MAP, mean arterial pressure, średnie ciśnienie tętnicze

Stężenie kwasu moczowego w surowicy i moczu oznaczano metodą enzymatyczną, urykazową [19] z użyciem zestawów PAP 150 firmy bioMerieux. Metoda ta polega na spektrofotometrycznym pomiarze ekstynkcji związku barwnego (chromogen) powstającego w cyklu reakcji. Pomiaru dokonuje się przy długości fali 520 nm i porównuje z pomiarem próbki standardowej.

Parametry charakteryzujące nerkowe wydalanie kwasu moczowego obliczano według następujących wzorów:

$$F_{ua} = GFR \times P_{ua} = C_{cr} \times P_{ua}$$

$$C_{ua} = E_{ua}/P_{ua}$$

$$FE_{ua} = C_{ua} \times 100/C_{cr} = E_{ua} \times 100/F_{ua}$$

Stężenie hipoksantyny i ksantyny oznaczano metodą opracowaną przez Kageyama w modyfikacji Maaser [20]. Stężenie oksypuryn w surowicy obliczano jako sumę stężeń hipoksantyny i ksantyny.

Do oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy i moczu stosowano metodę spektrofotometryczną Yat-zidisa [21] na aparacie (Autoanalyzer) Mascot.

Aktywność dezaminazy adenozyiny oznaczano w osoczu krwi metodą fenolowo-podchlorynową według Martineka [22] w modyfikacji Krawczyńskiego [23]. Aktywność dezaminazy AMP oznaczano w osoczu krwi, podobnie jak aktywność dezaminazy adenozyiny poprzez określenie ilości uwolnionego amoniaku metodą podchlorynową [24]. Aktywność AMPdA i AdA podana jest jako wytworzona liczba μ moli IMP lub adenozyiny/mg Hb/min [25]. Stężenie hemoglobiny w hemolizacie oznaczano standardową metodą Drabkina przy użyciu gotowych zestawów.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Hipotezę o normalności rozkładu badanych cech weryfikowano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka. Wszystkie cechy wykazywały rozkład normalny. Dla oceny istotności różnic zastosowano test

t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych po wcześniejszym stwierdzeniu braku istotności różnic pomiędzy wariacjami (SD^2) testem F-Fishera [26] oraz testem χ^2 . Stopień zależności między badanymi cechami oceniano na podstawie wyliczonych współczynników korelacji liniowej Pearsona [27]. W wypadku istotnej zależności między badanymi cechami ustalono jej charakter, wyznaczając równanie regresji. Wartości krytyczne dla zastosowanych testów statystycznych odczytywano z tablic statystycznych na poziomie istotności $p < 0,05; 0,02; 0,01; 0,001$. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA.

Wyniki

Wydalanie nerkowe kwasu moczowego

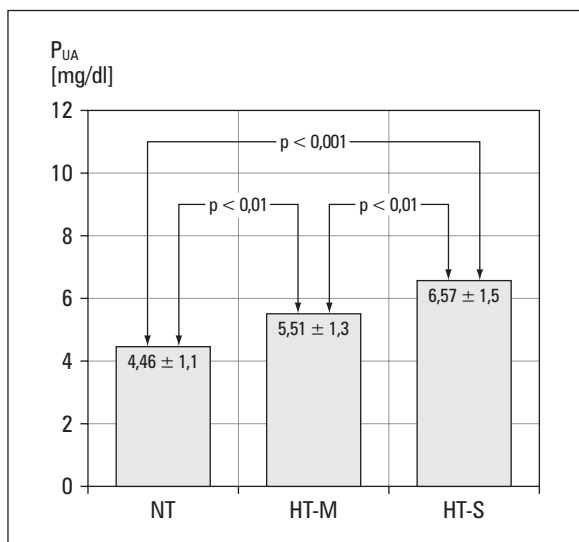
Stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz parametry charakteryzujące nerkowe wydalanie kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u osób zdrowych przedstawia tabela II. Stężenie kwasu moczowego w surowicy u chorych z grupy HT wynosiło $6,04 \pm 1,5$ mg/dl, a u osób z grupy NT $4,46 \pm 1,1$ mg/dl ($p < 0,001$). Po podzieleniu na podgrupy stężenie kwasu moczowego w surowicy w grupie HT-S wynosiło $6,57 \pm 1,5$ mg/dl i było istotnie wyższe ($p < 0,01$) niż w grupie HT-M ($5,51 \pm 1,3$ mg/dl). Różnice te obrazuje rycina 1.

Dobowe wydalanie kwasu moczowego nie różniło się istotnie w badanych grupach. Natomiast klirens kwasu moczowego (ryc. 2) u pacjentów z grupy HT ($8,08 \pm 1,9$ ml/min) był istotnie mniejszy ($p < 0,001$) niż w grupie NT ($10,49 \pm 2,1$ ml/min). W grupie HT-S klirens kwasu moczowego ($7,75 \pm 1,2$ ml/min) był istotnie mniejszy ($p < 0,05$) niż w grupie HT-M ($8,66 \pm 1,9$ ml/min). Podobne różnice stwierdzono we frakcyjnym wydalaniu kwasu moczowego. Parametr ten był mniejszy w grupie HT ($7,82 \pm 1,55\%$) niż w grupie NT ($9,17 \pm 1,62\%$).

Tabela II. Stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz charakterystyka jego wydalania nerkowego w badanych grupach
Table II. Plasma uric acid level and renal excretion of uric acid in studied groups

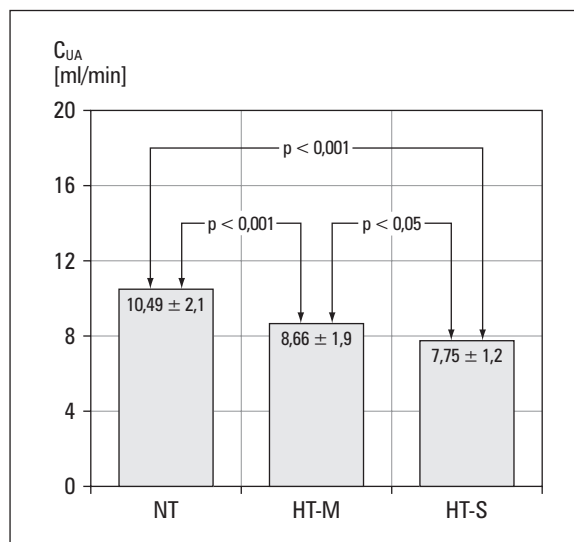
	P_{ua} [mg/dl]	E_{ua} [μ g/min]	E/24h [mg]	C_{ua} [ml/min]	FE_{ua} (%)	F_{ua} [μ g/min]
NT (n = 30)	$4,46 \pm 1,1$	$459,24 \pm 103,5$	$661,30 \pm 149,1$	$10,49 \pm 2,1$	$9,17 \pm 1,62$	$518,04 \pm 159,1$
HT (n = 60)	$6,04 \pm 1,5^{***}$	$478,5 \pm 82,1^{\circ}$	$689,06 \pm 118,2^{\circ}$	$8,08 \pm 1,9^{***}$	$7,82 \pm 1,55^{**}$	$632,05 \pm 152,1^{***}$
HT-M (n = 30)	$5,51 \pm 1,3$	$459,18 \pm 75,7$	$661,23 \pm 108,9$	$8,66 \pm 1,9$	$7,99 \pm 1,7$	$592,86 \pm 129,4$
HT-S (n = 30)	$6,57 \pm 1,5$	$497,84 \pm 83,7$	$716,89 \pm 120,6$	$7,75 \pm 1,2$	$7,64 \pm 1,4$	$671,24 \pm 162,5$

$^{\circ}$ — NS; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$
Objaśnienia skrótów w tekście



Rycina 1. Stężenie kwasu moczowego w surowicy w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

Figure 1. Plasma uric acid level in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)



Rycina 2. Klirens kwasu moczowego w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

Figure 2. Uric acid clearance in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)

Frakcyjne wydalanie kwasu moczowego nie różniło się jednak istotnie między obu podgrupami pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W grupie HT-S wykazano znamienne ujemne korelacje pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a klirensiem kwasu moczowego ($r = -0,568$; $p < 0,01$) i frakcyjnym wydalaniem kwasu ($r = -0,417$; $p < 0,05$). Podobne zależności występowały w grupie HT-M (odpowiednio $r = -0,738$; $p < 0,001$ i $r = -0,638$; $p < 0,001$).

Parametry charakteryzujące produkcję kwasu moczowego

Stężenie hipoksantyny w surowicy wynosiło w grupie HT ($5,98 \pm 1,7$ mg/dl), a w grupie NT ($5,05 \pm 2,1$ mg/dl) (tab. III). Różnica ta nie była znamieną statystycznie. Po podzieleniu grupy HT u pacjentów HT-S stężenie hipoksantyny w surowicy ($6,59 \pm 1,4$ mg/dl) było istotnie wyższe w porówna-

niu z chorymi z grupy HT-S ($5,36 \pm 1,7$ mg/dl) i z osobami z grupy NT ($5,05 \pm 2,1$ mg/dl). Natomiast stężenie ksantyny w surowicy było znamienne wyższe ($p < 0,001$) w grupie HT ($2,60 \pm 0,8$ mg/dl) w porównaniu z grupą NT ($1,48 \pm 0,9$ mg/dl) (tab. IV). Podział pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na podgrupy nasilił te różnice. Podobnie, sumaryczne stężenie oksypuryn było istotnie ($p < 0,001$) wyższe w grupie HT ($8,58 \pm 2,5$ mg/dl) w porównaniu z grupą NT ($6,53 \pm 2,9$ mg/dl), a u pacjentów z podgrupą HT-M ($9,85 \pm 1,6$ mg/dl) wyższe niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym ($7,37 \pm 2,4$ mg/dl).

Stosunek stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia hipoksantyny, ksantyny i obu oksypuryn włącznie nie różnił się istotnie w badanych grupach (tab. III). Natomiast po uwzględnieniu podziału na nadciśnienie tętnicze łagodne i ciężkie ujawniły się istotne statystycznie różnice. Stosunek stężenia kwa-

Tabela III. Stężenie oksypuryn w surowicy oraz stosunek stężenia kwasu moczowego do oksypuryn w badanych grupach
Table III. Plasma oxypurines level and uric acid to oxypurine ratio in studied groups

	P _{Hx} [mg/dl]	P _x [mg/dl]	P _{ox} [mg/dl]	P _{UA} /P _{Hx} (1/1)	P _{UA} /P _x (1/1)	P _{UA} /P _{ox} (1/1)
NT (n = 30)	5,05 ± 2,1	1,48 ± 0,9	6,53 ± 2,9	0,91 ± 0,3	3,11 ± 1,7	0,72 ± 0,2
HT (n = 60)	5,98 ± 1,7°	2,60 ± 0,8***	8,58 ± 2,5***	1,07 ± 0,3	2,33 ± 1,2	0,71 ± 0,2
HT-M (n = 30)	5,36 ± 1,7	1,94 ± 0,9	7,37 ± 2,4	1,11 ± 0,4	2,80 ± 1,5	0,78 ± 0,2
HT-S (n = 30)	6,59 ± 1,4	3,26 ± 0,6	9,85 ± 1,6	1,04 ± 0,3	1,96 ± 0,5	0,64 ± 0,17

° — NS; ***p < 0,001

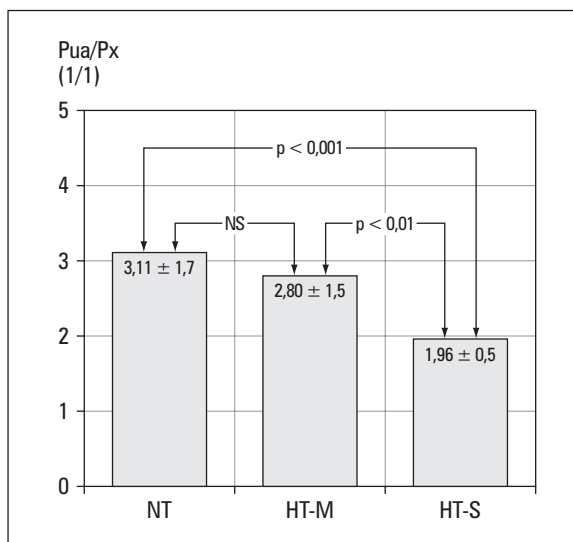
Tabela IV. Macierz korelacji pomiędzy stężeniem kwasu moczowego oraz jego stosunkiem do oksypuryn a aktywnością dezaminazy adenozy (ADA) i dezaminazy adenylozomonofosforanu (AMP-DA) w krwinkach czerwonych w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

Table IV. Correlations between plasma uric acid level, plasma uric acid to oxypurine ratio and activity of AMP deaminase (AMP-DA) and adenosine deaminase (ADA) in red blood cells in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)

NT	Pua/Pox	ADA	AMP-DA
Pua	$r = -0,492$ $p = 0,006$	$r = 0,083$ $p = 0,663$	$r = 0,130$ $p = 0,494$
Pua/Pox	X	$r = -0,028$ $p = 0,882$	$r = -0,228$ $p = 0,225$
HT-M	Pua/Pox	ADA	AMP-DA
Pua	$r = 0,011$ $p = 0,954$	$r = 0,347$ $p = 0,061$	$r = 0,271$ $p = 0,148$
Pua/Pox	X	$r = -0,138$ $p = 0,466$	$r = -0,196$ $p = 0,300$
HT-S	Pua/Pox	ADA	AMP-DA
Pua	$r = 0,541$ $p = 0,002$	$r = 0,626$ $p = 0,000$	$r = 0,583$ $p = 0,001$
Pua/Pox	X	$r = 0,280$ $p = 0,134$	$r = 0,144$ $p = 0,447$

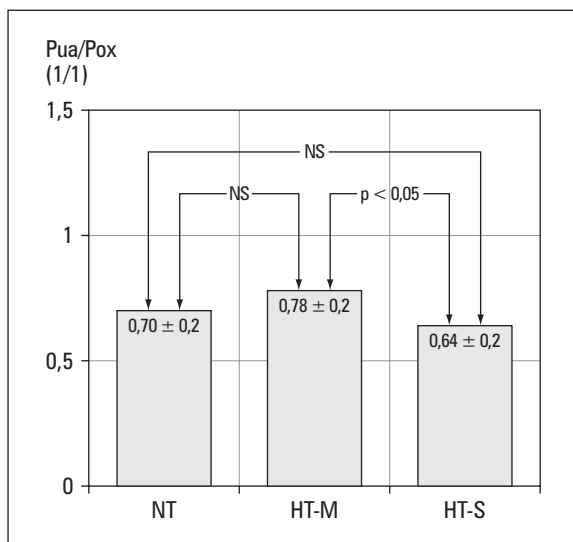
su moczowego w surowicy do stężenia ksantyny był znacznie niższy w grupie z HT-S ($1,96 \pm 0,5$) w porównaniu z grupą HT-M ($2,80 \pm 1,5$) oraz grupą normotników ($3,11 \pm 1,7$) co ilustruje rycina 3. Parametr ten nie różnił się istotnie między grupami NT i HT-M. Stosunek stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia hipoksantyny nie wykazywał różnic po podzieleniu na podgrupy. W konsekwencji stosunek stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia oksypuryn był najniższy w grupie HT-S ($0,64 \pm 0,17$), ale tylko w porównaniu z grupą HT-M ($0,78 \pm 0,2$) — różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$) (ryc. 4).

Zarówno aktywność dezaminazy adenozy, jak i aktywność dezaminazy AMP była najwyższa w grupie HT-S (odpowiednio $6,27 \pm 1,3$ j.u. i $5,75 \pm 1,3$ j.u.) w porównaniu z grupą HT-M (odpowiednio $4,83 \pm 1,2$ j.u. i $4,84 \pm 1,0$ j.u.) oraz grupą NT (odpowiednio $4,39 \pm 1,2$ j.u. i $4,96 \pm 1,2$ j.u.). Różnice te były we wszystkich przypadkach znamienne statystycznie, co przedstawiono na rycinach 5 i 6. Aktywności obu enzymów nie wykazywały istotnych różnic między grupą HT-M a grupą NT.



Rycina 3. Różnice w wielkości stosunku stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia ksantyny (Pua/Px) w surowicy w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

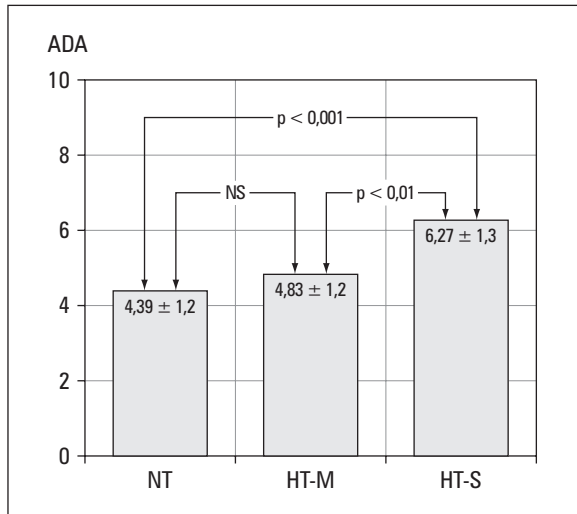
Figure 3. Plasma uric acid to xanthine ratio (Pua/Px) in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)



Rycina 4. Różnice w wielkości stosunku stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia oksypuryn (Pua/Pox) w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

Figure 4. Plasma uric acid to oxypurines ratio (Pua/Pox) in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)

Stwierdzono istotne dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a aktywnością dezaminazy adenozy ($r = 0,626$; $p < 0,001$) i aktywnością dezaminazy AMP ($r = 0,583$; $p < 0,01$)



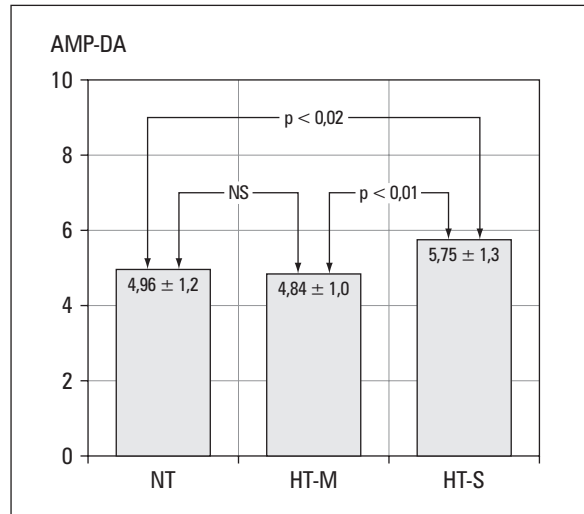
Rycina 5. Aktywność dezaminazy adenozyny (ADA) w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

Figure 5. Adenosine deaminase activity (ADA) in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)

w grupie HT-S (ryc. 7, 8). Zależności tych nie stwierdzono w grupie HT-M ani w grupie NT. W żadnej z grup nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy stężeniem kwasu moczowego oraz stosunkiem jego stężenia do stężenia oksypuryn a aktywnością obu dezaminaz.

Dyskusja

Wyniki badań własnych potwierdziły dotychczasowe obserwacje, że stężenie kwasu moczowego w surowicy jest istotnie wyższe u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem. Większość prac dotyczących tego problemu nie uwzględniała grupy kontrolnej, przyjmując za dowód podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy w nadciśnieniu tętniczym zwiększoną — w stosunku do ogólnie przyjętych danych — częstość hiperurykemii w tej chorobie. Niemniej wyniki uzyskane przez Guerrero i wsp. były podobne [28]. U badanych przez nich 35 chorych z nadciśnieniem tętniczym średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło 6,68 mg/dl, natomiast w 20-osobowej grupie kontrolnej — 5,68 mg/dl. Również w pracy Tykarskiego średnie stężenie kwasu moczowego u chorych z nadciśnieniem wynosiło 6,38 mg/dl, a u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym 4,47 mg/dl [12]. Cytowane badania dotyczyły jednak nadciśnienia tętniczego łagodnego i umiarkowanego. W badanej populacji, po podzieleniu pacjentów z

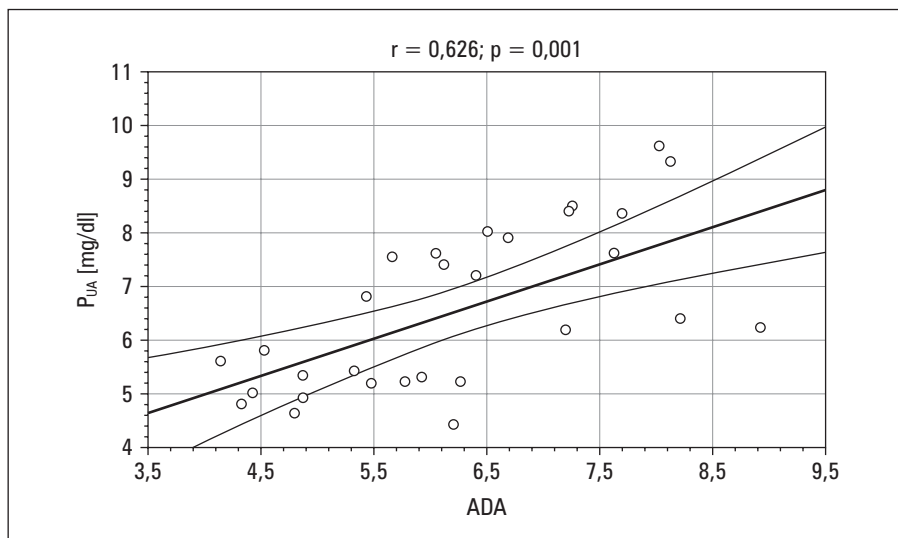


Rycina 6. Różnice w aktywności dezaminazy AMP (AMP-DA) w grupie kontrolnej (NT) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym (HT-M) i ciężkim (HT-S)

Figure 6. AMP deaminase activity (AMP-DA) in patients with mild (HT-M) and severe (HT-S) hypertension and in control group (NT)

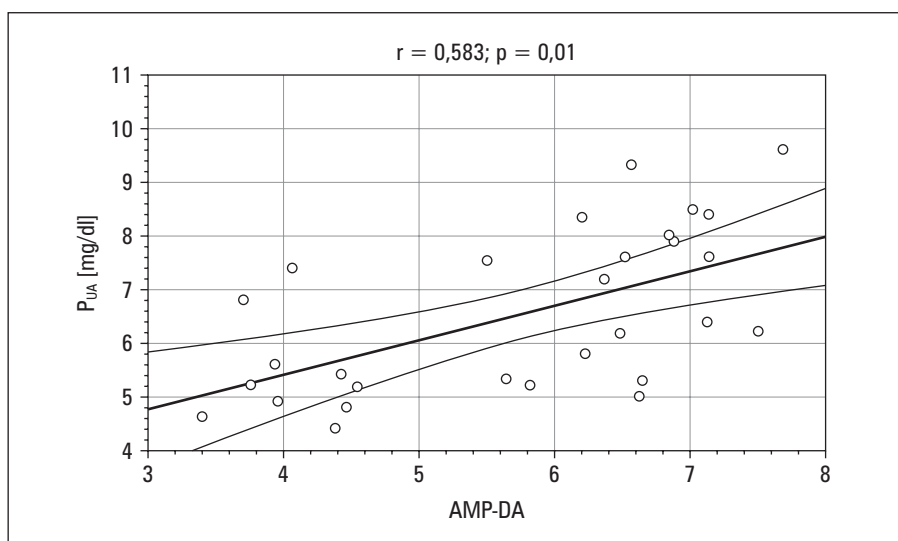
nadciśnieniem tętniczym na podgrupy, stężenie kwasu moczowego w grupie HT-S było znacząco wyższe niż w grupie HT-M. Brak doniesień na temat zachowania się stężenia kwasu moczowego w surowicy w nadciśnieniu tętniczym ciężkim. Pośrednim potwierdzeniem obserwacji autorów są wyniki trzech prac opublikowanych w latach 60. XX wieku dotyczących hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym złośliwym [2, 29, 30]. Częstość podwyższonego stężenia kwasu moczowego była znacznie wyższa niż w innych postaciach nadciśnienia tętniczego i wynosiła 59–75%. Próby leczenia chirurgicznego nadciśnienia tętniczego złośliwego za pomocą adrenalektomii nie zmniejszyły częstości hiperurykemii (59–67%) [29, 30]. Istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym ciężkim koresponduje również z wynikami prac epidemiologicznych wykazujących zależność tego parametru od wysokości ciśnienia tętniczego. W badaniach *Framingham* stwierdzono zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem kwasu moczowego a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym u osób obu płci [31].

Istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na uzyskane różnice w stężeniu kwasu moczowego w surowicy w podgrupach o różnym zaawansowaniu nadciśnienia tętniczego. Stężenie kwasu moczowego w surowicy u kobiet w wieku przedmenopauzalnym jest przeciętnie o 1 mg/dl niższe niż u mężczyzn w podobnym wieku, co wiąże się ze zwiększoną sprawnością wydalania kwasu moczowego u kobiet na skutek działania estrogenów. Różnica ta zanika po okre-



Rycina 7. Zależność między stężeniem kwasu moczowego w surowicy (Pua) a aktywnością dezaminazy adenyzy (ADA) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim (HT-S)

Figure 7. Relationship between plasma uric acid level (Pua) and adenosine deaminase activity (ADA) in patients with severe hypertension (HT-S)



Rycina 8. Zależność między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a aktywnością dezaminazy adenyzy (AMP) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim (HT-S)

Figure 8. Relationship between plasma uric acid level (Pua) and AMP activity (AMP-DA) in patients with severe hypertension (HT-S)

się menopauzy. Porównanie stężenia kwasu moczowego w surowicy w zależności od płci u chorych z nadciśnieniem tętniczym było jednak przedmiotem kontrowersyjnych doniesień. W pracy Bulpitta wartość ta wynosiła u mężczyzn 6,7 mg/dl i była istotnie wyższa niż u kobiet (5,6 mg/dl) [6]. Podobne wyniki uzyskali Messerli i wsp. [11], natomiast w badaniach Tykarskiego [32] nie stwierdzono istotnych różnic stężenia kwasu moczowego w surowicy ze względu na płeć u chorych z nadciśnieniem, w odróżnieniu do

grupy kontrolnej. Z kolei w materiale Cannona i wsp., obejmującym chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne i naczyniowo-nerkowe, stężenie kwasu moczowego w surowicy było wyższe u kobiet bez względu na rodzaj nadciśnienia [2]. Różnice te mogą zależeć od zmiennej liczby kobiet po menopauzie w badanych grupach lub też świadczyć o tym, że obecność nadciśnienia tętniczego niweluje wpływ estrogenów na stężenie kwasu moczowego w surowicy. Wobec kontrowersji dotyczących wpływu płci na stężenie

kwasy moczowe u chorych z nadciśnieniem stosunek kobiet do mężczyzn w badanych grupach z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i ciężkim został dobrany niemal identycznie.

Innym istotnym czynnikiem mającym związek ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy w badanych populacjach osób z nadciśnieniem tętniczym mógłby być wiek chorych. Wpływ wieku na stężenie kwasu moczowego w surowicy w populacji ogólnej był przedmiotem wielu badań epidemiologicznych. Niektóre wykazywały zależność stężenia kwasu moczowego w surowicy od wieku [33–36], inne jej nie stwierdziły [37–39]. W populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym wpływ wieku na stężenie kwasu moczowego w surowicy analizowali Grajek i wsp., którzy nie stwierdzili bezpośredniej zależności, ale wykazali istotny pośredni wpływ wieku związany z czasem trwania choroby [40]. Korelacja między wiekiem a stężeniem kwasu moczowego w surowicy była natomiast silna w populacji Glasgow [32], podobnie jak w *Olivetti Heart Study* [41]. Wpływ wieku na stężenie kwasu moczowego w surowicy tłumaczy się stopniowym pogorszeniem ukrwienia nerek z upośledzeniem wydalania kwasu moczowego, zmienionymi nawykami dotyczącymi diety i ćwiczeń fizycznych oraz terapią diuretykami. W badanej przez autorów niniejszej pracy populacji średnia wieku w grupie HT-M była nawet wyższa niż w grupie HT-S (lecz nieznamienne), co wyklucza istotny wpływ tego parametru na stężenie kwasu moczowego.

Różnice w stężeniach kwasu moczowego mogą być związane ze stosowanym leczeniem hipotensyjnym. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym ciężkim wymagają większej liczby leków hipotensyjnych, a nadciśnienie tętnicze odporne z definicji oznacza stosowanie trzech leków bez dobrego efektu. Istotnie w nadciśnieniu tętniczym leczonym częstość hiperurykemii jest większa (30–58%) w porównaniu z nadciśnieniem nieleczonym (3–38%), co dowodzi wpływu leków hipotensyjnych na stężenie kwasu moczowego w surowicy. Dotyczy to szczególnie diuretyków [10, 42], które, zgodnie z wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego, są niemal zawsze stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym. W związku z tym pacjenci w niniejszym badaniu nie otrzymywali przez co najmniej miesiąc leków moczopędnych, a także inhibitorów konwertazy angiotensyny. Leki tej grupy wywierają efekt odwrotny do diuretyków. W większości badań dotyczących wpływu inhibitorów konwertazy angiotensyny na stężenie kwasu moczowego stwierdzono istotny spadek urykemii [43–46]. Wydaje się, że pozostałe dwie grupy leków hipotensyjnych zastosowane z konieczności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cięż-

kim podczas badania przeprowadzonego przez autorów — β -adrenolityki i antagoniści wapnia — nie wywierają istotnego wpływu na stężenie kwasu moczowego. W badaniach Tykarskiego, w badanej populacji szkockiej β -adrenolityki powodowały wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy, jednak nie był on istotny statystycznie [47]. Podobnie, zastosowanie antagonisty wapnia z grupy dihydropirydyn nie wpłynęło w sposób istotny statystycznie na stężenie kwasu moczowego w surowicy [47].

Podwyższone stężenie kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym ciężkim w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym łagodnym należy zatem tłumaczyć dalszym pogorszeniem wydalania kwasu moczowego lub metabolizmem kwasu moczowego nasilonym w stosunku do łagodnych form nadciśnienia.

Opisywane badania wykazały, że zarówno klirens, jak i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego są znamienne obniżone u chorych z nadciśnieniem w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem wykazywało silną ujemną zależność od sprawności wydalania nerkowego kwasu moczowego. W licznych badaniach nad mechanizmem hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym stwierdzono zmniejszenie klirensu nerkowego kwasu moczowego [1–3, 28]. Te zależności stwierdzono również po podzieleniu pacjentów na podgrupy HT-S i HT-M. Wielkość klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego była znamienne zmniejszona u pacjentów z grup HT-M i HT-S w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również, że stężenie kwasu moczowego w surowicy w obu podgrupach HT było odwrotnie proporcjonalne do klirensu kwasu moczowego.

W odniesieniu do nadciśnienia tętniczego łagodnego uzyskane wyniki stanowią jedynie potwierdzenie znanego już mechanizmu rozwoju hiperurykemii w tej postaci choroby [1, 11, 48]. Identyczne zależności w nadciśnieniu tętniczym ciężkim skłaniają do przypuszczenia, że mechanizm upośledzonego wydalania kwasu moczowego, związanego ze spadkiem ukrwienia nerek, odgrywa istotną rolę również w tej formie nadciśnienia i jest jedną z przyczyn jeszcze wyższego stężenia kwasu moczowego niż w nadciśnieniu tętniczym łagodnym. Autorzy niniejszej pracy nie znaleźli w piśmiennictwie danych na temat sprawności wydalania kwasu moczowego w ciężkich postaciach nadciśnienia tętniczego, dlatego wnioski można oprzeć jedynie na przedstawionych wynikach badań.

Wydaje się jednak, że zaburzenia nerkowego wydalania kwasu moczowego nie wyjaśniają w pełni mechanizmu hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym ciężkim, a szczególnie tak wysokiego stężenia

kwasy moczowe w porównaniu z łagodną postacią nadciśnienia. Frakcyjne wydalanie kwasu moczowego jest najlepiej obrazującym parametrem sprawności wydalania nerkowego. Według Gutmana, u osób zdrowych wynosi ono $7,6 \pm 2,4\%$ [49]. Wyższe wartości uzyskał Breckenridge ($12,7 \pm 3,2\%$) [1]. W badaniach własnych wartości frakcyjnego wydalania kwasu moczowego nie różniły się istotnie w obu postaciach nadciśnienia tętniczego (7,99% i 7,64%). Ponadto analiza zależności między stężeniem kwasu moczowego a sprawnością wydalania kwasu moczowego wykazuje, że korelacje te są znacznie słabsze w grupie nadciśnienia tętniczego ciężkiego, co sugeruje nakładanie się dodatkowych mechanizmów związanych z produkcją kwasu moczowego.

W przedstawionych badaniach sumaryczne stężenie oksypuryn w surowicy było istotnie podwyższone u chorych na nadciśnienie tętnicze niż w grupie kontrolnej. Wyniki te różnią się od uzyskanych we wcześniejszych pracach zespołu kliniki autorów [32, 50]. Prace te dotyczyły jednak wyłącznie pacjentów z łagodnymi formami nadciśnienia tętniczego. W piśmiennictwie nie znaleziono innych danych dotyczących tego zagadnienia. Wyliczony wskaźnik stosunku stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia oksypuryn nie różnił się istotnie w grupie HT w porównaniu z grupą NT. Ponownie, w pracy Tykarskiego [32] był on znamienne wyższy u pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym, co interpretowano jako dowód przeciwko nasilonej przemianie nukleotydów purynowych w tej chorobie.

Różnice uzyskanych wyników stają się bardziej zrozumiałe po analizie w podgrupach HT-M i HT-S. Z teoretycznego punktu widzenia zwiększona produkcja kwasu moczowego występująca w nadciśnieniu tętniczym spowodowałaby podwyższenie stężenia w surowicy krwi jego bezpośrednich prekursorów metabolicznych: hipoksantyny i ksantyny. Wzrost stężenia oksypuryn byłby przy tym większy niż kwasu moczowego. Ze względu na dwuetapowy charakter przemiany hipoksantyny do kwasu moczowego, ksantyna ulegałaby w czasie tej reakcji nagromadzeniu [51]. Jednocześnie stężenie hipoksantyny mogłoby pozostać wysokie, ponieważ powstający w nadmiarze kwas moczowy ma zdolność hamowania oksydazy ksantynowej [52]. Stwierdzono, że stosunek stężeń kwasu moczowego do oksypuryn zmniejsza się podczas wzmożonej produkcji kwasu moczowego w stanach hipoksji, na przykład w czasie wysiłku fizycznego czy niedokrwienia [53]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów stosunek stężenia kwasu moczowego do stężenia oksypuryn nie wykazywał istotnych zmian w grupie HT-S, natomiast był obniżony u pacjentów z grupy HT-S. Różnica w stosunku do grupy HT-M

była znamieną statystycznie. Oznacza to, że produkcja oksypuryn, a tym samym kwasu moczowego może być nasiloną w nadciśnieniu tętniczym ciężkim. Dane z piśmiennictwa dotyczące możliwości zwiększonego wytwarzania endogennego kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym są rozbieżne. Fiaschi zaobserwował, że szybki wlew dożylny fruktozy powoduje podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy u chorych z nadciśnieniem w stopniu większym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [13]. Stwierdzenie, że stosunek stężenia kwasu moczowego w surowicy do jego wydalania był w obu grupach taki sam, było podstawą do wysunięcia hipotezy, że u chorych na nadciśnienie tętnicze pula nukleotydów purynowych jest większa niż u osób bez nadciśnienia. Wcześniejsze badania za pomocą prekursorów kwasu moczowego znakowanych izotopem nie wykazały natomiast zwiększonego wytwarzania tego związku w nadciśnieniu tętniczym [1].

Możliwość równoczesnego oznaczania hipoksantyny i ksantyny ujawniła różnice w zachowaniu się tych dwóch związków w nadciśnieniu tętniczym. Stężenie hipoksantyny w surowicy było u badanych przez autorów chorych z z grupy HT-M prawidłowe, a stężenie ksantyny znamienne podwyższone w stopniu odpowiadającym zwiększeniu urykemii, o czym świadczy prawidłowy stosunek stężenia kwasu moczowego w surowicy do stężenia ksantyny. Jednak u pacjentów z grupy HT-S również stężenie hipoksantyny było istotnie podwyższone zarówno w stosunku do osób z grupy NT, jak i chorych z grupy HT-M, chociaż w mniejszym stopniu niż w wypadku ksantyny. Stosunek Pua/Px nie różnił się istotnie w badanych grupach, natomiast stosunek Pua/Pox był istotnie niższy u pacjentów z grupy HT-S. Wyjaśnienia wymaga odmienne zachowanie się stosunku stężenia kwasu moczowego do stężenia poszczególnych oksypuryn. Brak wzrostu stosunku Pua/Pox można tłumaczyć procesem reutilizacji hipoksantyny. Powstająca w następstwie zwiększonego rozpadu ATP hipoksantyna — ale nie ksantyna — może podlegać tzw. reutilizacji (*salvage pathway*) do IMP (inozynomonofosforanu), czyli ponownie do puli nukleotydów. Proces reutilizacji katalizowany jest przez HGPRT (hipoksantyno-guanino-fosforybozylo-transferaza) przy udziale PRPP (fosforybozylo-pirofosforan). Tak utworzony IMP, jak również wyprodukowany w biosyntezie *de novo*, ulega reaminacji w cyklu nukleotydów purynowych do AMP, który w reakcji kinazy adenilowej zostaje przekształcony w ADP. W ten sposób oszczędza się kosztowną energetycznie w biosyntezie *de novo* hipoksantynę. Banaszak wykazał, że aktywność HGPRT, enzymu kluczowego dla procesu reutilizacji hipoksantyny, wykazuje u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ujemną korelację ze stężeniem hi-

poksantyny, jest jednak u tych chorych obniżona [54]. Innym wyjaśnieniem odmiennego zachowania się stężenia kwasu moczowego do stężenia ksantyny i stężenia hipoksantyny jest sprawniejsze, w porównaniu z ksantyną i kwasem moczowym, wydalanie hipoksantyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. To również może powodować niższe jej stężenie w surowicy, niż mogłoby to wynikać z nasilenia produkcji oksypuryn i kwasu moczowego.

Należy pamiętać, że wnioskowanie na temat metabolizmu puryn na podstawie wydalania oksypuryn nie jest pozbawione przybliżeń, ze względu na złożony mechanizm ich eliminacji: wydalanie nerkowe, reutilizacja do puli nukleotydów purynowych i utlenianie do kwasu moczowego.

Autorzy w badaniach własnych wykazali, że aktywność dezaminazy adenozynej i dezaminazy AMP, enzymów przemiany AMP do inozyny, jest u chorych z grupy HT-S istotnie podwyższona w porównaniu z osobami z grupy HT-M i grupy kontrolnej. Jedynie u chorych z tą postacią nadciśnienia tętniczego stwierdzono dodatnie korelacje między aktywnością badanych enzymów a stężeniem kwasu moczowego. Inni autorzy obserwowali niezmienną aktywność dezaminazy adenozynej i dezaminazy AMP w nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym [50]. Brak natomiast danych z literatury na temat aktywności tych enzymów w nadciśnieniu tętniczym ciężkim. Niemniej stwierdzono, że ich aktywność wzrasta w stanach wzmożonego rozpadu endogennych nukleotydów adenilowych [55]. Spostrzeżenia te ponownie przemawiają za hipotezą, że jedną z przyczyn hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym ciężkim jest zwiększony rozpad AMP z nadprodukcją oksypuryn i kwasu moczowego. Powodem nadmiernego rozpadu nukleotydów może być w ciężkim nadciśnieniu tętniczym przewlekłe niedokrwienie narządowe prowadzące do hipoksji komórkowej. Wiele zmian charakterystycznych dla nadciśnienia tętniczego usposabia do takiego niedokrwienia. W zaawansowanych formach tej choroby dochodzi do nadciśnieniowej przebudowy naczyń polegającej na zwiększeniu grubości błony mięśniowej kosztem światła naczynia, zmniejsza się gęstość naczyń kapilarnych oraz zmienia się struktura włókien mięśniowych z przewagą form wrażliwych na hipoksję. Przewlekłe niedotlenienie tkankowe w nadciśnieniu tętniczym prawdopodobnie różni się nasileniem od typowych stanów hipoksji związanych z niskim stężeniem tlenu w powietrzu (hipoksja hipoksyczna), zmniejszonym jego transportem (ostre niedokrwienie, niedokrwistości) czy zbyt niskim jego dostarczaniem w stosunku do zwiększonego zużycia (np. wysiłek fizyczny). Chodzi tu o stan, który Aw i

Jones [56] nazwali bioenergetyczną *near-hypoxia*. Niewielkie, lecz przewlekłe niskie stężenie tlenu jest nieistotne dla klasycznych procesów energetycznych przebiegających w mitochondriach, ale jest krytyczne dla niektórych procesów metabolicznych przebiegających w komórkach, czego wyrazem będzie zwiększony rozpad nukleotydów.

Podsumowując, zmiany dwóch typów wskaźników rozpadu nukleotydów i produkcji kwasu moczowego, stężenia jego prekursorów, czyli oksypuryn i aktywności enzymów dezaminacji nukleotydów, przemawiają za tym, że zwiększona produkcja kwasu moczowego jest drugim, obok upośledzonego wydalania kwasu moczowego, mechanizmem odgrywającym rolę w rozwoju hiperurykemii w ciężkich postaciach nadciśnienia tętniczego.

Wnioski

1. Stężenie kwasu moczowego w surowicy, a tym samym częstość hiperurykemii są w nadciśnieniu tętniczym ciężkim wyższe niż w nadciśnieniu tętniczym łagodnym.

2. Upośledzenie wydalania nerkowego kwasu moczowego jest bardziej nasilone w nadciśnieniu tętniczym ciężkim niż łagodnym.

3. Analiza stosunku stężeń kwasu moczowego do jego prekursorów oraz aktywność dezaminazy adenozynej i AMP w krwinkach czerwonych sugerują wzmożoną degradację nukleotydów purynowych oraz nasiloną konwersję oksypuryn do kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym ciężkim w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym łagodnym.

Streszczenie

Wstęp Dotychczasowe badania nad zależnością patogenetyczną między nadciśnieniem tętniczym a podwyższonym stężeniem kwasu moczowego dotyczyły nadciśnienia tętniczego w postaci łagodnej i umiarkowanej. Większość autorów skłania się ku pogładowi, że hiperurykemia w nadciśnieniu tętniczym jest konsekwencją upośledzenia nerkowego klirensu kwasu moczowego. Brak badań dotyczących przyczyny tego zjawiska w ciężkiej postaci nadciśnienia.

Celem pracy była próba wyjaśnienia przyczyn częstego występowania hiperurykemii u chorych na nadciśnienie tętnicze ciężkie, odporne na leczenie, poprzez ocenę czynników decydujących o stężeniu kwasu moczowego w surowicy, czyli jego produkcji i sprawności wydalania nerkowego.

Materiał i metody Badaniami objęto 60 chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne w wieku 36–61 lat (średnio $46,7 \pm 6,2$ roku), w tym 30 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym (grupa HT-M) i 30 pacjentów z nadciśnieniem ciężkim (grupa HT-S) oraz 30 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia (grupa NT).

U wszystkich pacjentów oznaczono w surowicy stężenie oksypuryn (Pox) i kwasu moczowego (Pua) oraz aktywności enzymów dezaminazy ADA i AMP w krwinkach czerwonych, a także klirens (Cua) i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego (FEua).

Wyniki Stężenie kwasu moczowego u chorych na nadciśnienie wynosiło $6,04 \pm 1,5$ mg/dl, a u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia $4,46 \pm 1,1$ mg/dl ($p < 0,0001$), zaś w grupie HT-S wynosiło $6,57 \pm 1,5$ mg/dl i było istotnie wyższe ($p < 0,01$) niż w grupie HT-M ($5,51 \pm 1,3$ mg/dl). Natomiast Cua był w grupie HT-S ($7,75 \pm 1,2$ ml/min) istotnie mniejszy ($p < 0,05$) niż w grupie HT-M ($8,66 \pm 1,9$ ml/min). Podobne różnice dotyczyły FEua.

Stężenie oksypuryn było istotnie ($p < 0,001$) wyższe w grupie HT ($9,07 \pm 2,5$ mg/dl) niż w grupie NT ($6,95 \pm 2,9$ mg/dl), a w grupie HT-S ($9,55 \pm 1,6$ mg/dl) było wyższe niż w grupie HT-M ($7,59 \pm 2,4$ mg/dl). Stosunek Pua do Pox był istotnie niższy ($p < 0,05$) w grupie HT-S ($0,64 \pm 0,17$) w porównaniu z grupą HT-M ($0,78 \pm 0,2$).

Aktywność dezaminaz ADA i AMP była najwyższa w grupie HT-S (odpowiednio $6,27 \pm 1,3$ j.u. i $5,75 \pm 1,3$ j.u.) w porównaniu z grupą HT-M (odpowiednio $4,83 \pm 1,2$ j.u. i $4,84 \pm 1,0$ j.u.) oraz grupą NT (odpowiednio $4,39 \pm 1,2$ j.u. i $4,96 \pm 1,2$ j.u.).

Wnioski 1. Stężenie kwasu moczowego w surowicy, a tym samym częstość hiperurykემii, są w nadciśnieniu tętniczym ciężkim wyższe niż w nadciśnieniu tętniczym łagodnym. 2. Upośledzenie wydalania nerkowego kwasu moczowego jest bardziej nasilone w nadciśnieniu tętniczym ciężkim niż łagodnym. 3. Analiza stosunku stężeń kwasu moczowego do jego prekursorów oraz aktywność dezaminazy adenozyminy i AMP w krwinkach czerwonych sugerują wzmożoną degradację nukleotydów purynowych oraz nasiloną konwersję oksypuryn do kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym ciężkim w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym łagodnym.

słowa kluczowe: hiperurykemia, kwas moczowy, ciężkie nadciśnienie

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 6, strony 411–423.

Piśmiennictwo

1. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15.
2. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E., Laragh J.H. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 457.

3. Simon N.M., Smucker J.E., O'Connor J.V., del Greco F. Differential uric acid excretion in essential and renal hypertension. *Circulation* 1969; 39: 121.
4. Editorial: Hypertension and uric acid. *Lancet* 1981; 1: 365.
5. Demartini F.E., Cannon P.J., Stason W.B., Laragh J.H. Lactic acid metabolism in hypertensive patients. *Science* 1965; 148: 1482.
6. Bulpitt C.J. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br. Heart J.* 1975; 37: 1210.
7. Strazzullo P., Cappuccio F.P., Trevisan M. Red blood cell sodium-lithium countertransport, blood pressure and uric acid metabolism in untreated healthy men. *Am. J. Hypertens.* 1989; 2: 634.
8. Cappuccio P., Farinero E., Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. *JAMA* 1993; 3: 270.
9. Rocchini A.P. The relationship of sodium sensitivity to insulin resistance. *Am. J. Med. Sci.* 1994; 307: 1, 75.
10. Barsotti G., Mezzomo N., Cristofano C., Giovanetti S. Serum uric acid in mild essential hypertension. *Clin. Nephrol.* 1983; 45: 145.
11. Messerli F.H., Frochlich E.D., Dreslinski G.R., Suarez D.H. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann. Intern. Med.* 1980; 23: 817.
12. Tykarski A. Ocena transportu kwasu moczowego w nefronie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1991; 86: 167.
13. Fiaschi E. Fructose-induced hyperuricemia in essential hypertension. *Metabolism* 1977; 26: 1219.
14. Tykarski A., Gluszek J., Banaszak F. Stężenie oksypuryn i kwasu moczowego w osoczu krwi, nerkowe wydalanie oksypuryn i kwasu moczowego oraz aktywność dezaminazy adenozyminy i dezaminazy AMP w surowicy krwi chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1993; 6: 3.
15. Saugstad O.D. Accumulation of hypoxanthine in hypoxia. Georg Thieme Verlag, Stuttgart N.Y., 1985: 115.
16. Sutton J.R., Toews C.J., Ward G.R. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism* 1980; 29: 254.
17. Fox A.C., Reed G.E. Release of adenosine from human heart during angina induced by rapid atrial pacing. *J. Clin. Invest.* 1974; 53: 1447.
18. Banaszak F. Metabolizm kwasu adenilowego w warunkach wysiłku fizycznego. *Roczniki Naukowe AWF, Poznań*, 1990; 34: 103.
19. Liddolle L., Seegmiller J.E., Laster L. Enzymatic spectrophotometric method for determination of uric acid. *J. Lab. Clin. Med.* 1959; 54: 903.
20. Maaser M., Schramm D., Scheidt B. Methodischer Beitrag zur Bestimmung von Hypoxanthin in Serum als Hypoxieparameter bei Neugeborenen. *Kinderärztliche Prax* 1979; 47: 408.
21. Yatzidis H. New method for direct determination of true creatinine. *Clin. Chem.* 1974; 20: 1131.
22. Martinek R.G. Micromethod for estimation of serum adenosine deaminase. *Clin. Chem.* 1963; 9: 620.
23. Krawczyński J. Dezaminaza adenozyminowa A.D. w surowicy. Metoda kalorymetryczna. W: Diagnostyka enzymologiczna w medycynie praktycznej. *Metodyka badań.* PZWL 1970: 109.
24. Stankiewicz W. Dezaminaza AMP. *Post. Biochem.* 1978; 24: 243.
25. Bengtsson C. Elevated serum uric acid levels during treatment with antihypertensive drugs. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1979; 628: 69.

26. Oktaba W. Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa. PWN, Warszawa, 1974.
27. Parker R.E. Wprowadzenie do statystyki dla biologów. PWN, Warszawa, 1978.
28. Guerrera G., Melina D., Cocco F. L'iperuricemia nell'ipertensione essenziale. *Min. Med.* 1983; 74: 525.
29. Kinsey D., Walter R., Sise H.S. Incidence of hiperuricemia in 400 hypertensive patients. *Circulation* 1961; 24: 972.
30. Itskowitz H.D., Sellers A. Gout and hyperuricemia after adrenalectomy for hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1963; 268: 1105.
31. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara P.M. The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham Study. *J. Occupational Med.* 1967; 9: 611.
32. Tykarski A. Mechanizm hiperurykemii oraz ocena wpływu leków hipotensyjnych na transport kwasu moczowego i jego prekursorów w nefronie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. Praca habilitacyjna, 1997.
33. Klein R., Klein B.E., Coroni J.C., Maready J., Cassel J.C., Tyroler H.A. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 401.
34. Zalokar J., Lelouch J., Claudie J., Kunitz D. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J. Chron. Dis.* 1974; 27: 59.
35. Zolokar J. Serum uric acid in 23923 men and gout in a subsample of 4257 men in France. *J. Chronic. Dis.* 1972; 25: 305.
36. Evans J.G., Prior I.A., Harvey H.P. Relation of serum uric acid to body bulk, hemoglobin, and alcohol intake in two South Pacific Polynesian populations. *Ann. Rheum. Dis.* 1968; 27: 319.
37. Mikkelsen W., Dodge H., Valkenburg H., Himes S. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. *Am. J. Med.* 1965; 39: 342.
38. Acheson R., O'Brien W. Dependence of serum uric acid on haemoglobin and other factors in the general population. *Lancet* 1966; II: 771.
39. Yano K., Rhoads G., Kagan A. Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese-American men in Hawaii. *J. Chronic Dis.* 1977; 30: 171.
40. Grajek S., Paradowski S., Cieślicka T. i wsp. Nadciśnienie tętnicze u mężczyzn w wieku 40–59 lat. Cz. III. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy hiper- i normotonicznych. Zależność kwasu moczowego od ciśnienia tętniczego, czasu trwania choroby, wieku, cholesterolu i ciężaru ciała. *Kard. Pol.* 1983; 26: 149.
41. Jossa F., Farinara E., Panico S., Krogh V., Celentano E. Serum uric acid and hypertension: The Olivetti heart study. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 677.
42. Dollery C.T., Duncan H., Schumer B. Hyperuricemia related to treatment of hypertension. *Br. Med. J.* 1960; 2: 832.
43. Leary W.P., Reyes A.J., Acosta-Barrios T. Captopril once daily in patients with essential hypertension and hyperuricemia. *South Afr. Med. J.* 1985; 68: 642.
44. Malini P.L., Stocchi E., Ambrosioni E., Magnani B. Long-term antihypertensive metabolic and cellular effects of enalapril. *J. Hypertension* 1984; 2: 101.
45. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A., Banaszak F., Musiałik D., Głuszek J., Raszeja-Wanic B. Mechanism of hyperuricemic action of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 1): S219.
46. Leary W.P. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc. Drugs Therapy* 1987; 1: 29.
47. Tykarski A., Reid J.L. Different effects of antihypertensive drugs on serum uric acid in essential hypertension. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 139.
48. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricaemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364.
49. Gutman A.B. Renal excretion of uric acid in normal and gouty man. *Arth. Rheum.* 1965; 8: 664.
50. Tykarski A., Głuszek J., Banaszak F. Stężenie oksypuryn i kwasu moczowego w osoczu krwi, nerkowe wydalanie oksypuryn i kwasu moczowego oraz aktywność dezaminazy adenylozyny i dezaminazy AMP w surowicy krwi chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1993; 6: 3.
51. Jeżewska M.M. Xanthine accumulation during hypoxanthine oxidation by milk xanthine oxidase. *Eur. J. Biochem.* 1973; 36: 385.
52. Tan S., Radi R., Gaudier F., Evans R., Rivera A., Kirk K. Physiologic levels of uric acid inhibit xanthine oxidase in human plasma. *Pediatric Research* 1993; 34: 3.
53. Sutton J.R., Toews C.J., Ward G.R. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism* 1980; 29: 254.
54. Banaszak F. Metabolizm nukleotydów pirymidynowych i purynowych w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym, ocena wpływu leków hipotensyjnych. Praca habilitacyjna, 1999.
55. Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase catalase system. *Clin. Chim. Acta* 1971; 31: 421.
56. Aw T.Y., Jones D.P. Secondary bioenergetic hypoxia. *J. Biol. Chem.* 1982: 257.