

# Urinsyre – verre enn vi trodde?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Høyt serum-urinsyrenivå er forbundet med nedsatt nyrefunksjon og økt kardiovaskulær risiko. Det er omdiskutert om hyperurikemi er en selvstendig kardiovaskulær risikofaktor eller kun en markør på en ugunstig risikoprofil.

**Materiale og metode.** Gjennomgang av litteratur basert på søk i Medline og data fra LIFE-studien (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) omtales for å se på sammenhenger mellom urinsyrenivå og kardiovaskulær risiko.

**Resultater.** Fra epidemiologiske studier er det holdepunkter for at det foreligger en uavhengig sammenheng mellom serum-urinsyrenivåer og kardiovaskulær risiko, spesielt hos kvinner. I LIFE-studien var det en positiv sammenheng mellom urinsyrenivåene ved studiestart og risiko for en kardiovaskulær komplikasjon hos kvinner, men ikke hos menn. Forskjeller i serum-urinsyre under studien kan statistisk forklare 29 % av losartans behandlingseffekt i forhold til atenolol.

**Fortolkning.** Funnene støtter hypotesen om at urinsyre er en selvstendig kardiovaskulær risikofaktor. Nye studier som er utformet med tanke på å undersøke effekten av urinsyresenkende behandling på kardiovaskulær sykdom og død, er nødvendige.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

### Aud Høieggen

[aud.hoieggen@ulleva.no](mailto:aud.hoieggen@ulleva.no)

### Ingrid Os

Nyremedisinsk avdeling  
Medisinsk divisjon  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

### Sverre E. Kjeldsen

Hjertemedisinsk avdeling  
Hjerte-lungesenteret  
Ullevål universitetssykehus

Sammenheng mellom forhøyet serum-urinsyrenivå og risiko for hjerte- og karsykdom har vært kjent lenge (1), men betydningen diskuteres. Er urinsyre en uavhengig kardiovaskulær risikofaktor, eller kun en markør på et knippe av ulike risikofaktorer som overvekt, nedsatt nyrefunksjon, hypertensjon og forhøyede triglyserider?

Hyperurikemi (vanligvis definert som serum-urinsyre > 350 µmol/l hos kvinner og 450 µmol/l hos menn) som en kardiovaskulær risikofaktor er best dokumentert hos personer med høyt blodtrykk (2, 3) og pasienter med hjertesvikt (4). Forhøyet serum-urinsyrenivå ser også ut til å være en viktigere kardiovaskulær risikofaktor for kvinner enn for menn (5) og for svarte enn for hvite (6). Urinsyrenivåene i serum stiger med fallende nyrefunksjon og ved redusert blodgjennomstrømming i nyrene (7, 8). Det har lenge vært en generell oppfatning blant medisinerere at hyperurikemi i seg selv ikke fører til nyreskade med unntak av sjeldne tilfeller av uratnefropati, som er krystallindusert. Det har derfor ikke vært ansett nødvendig å behandle hyperurikemi med mindre det har ført til destruktiv, toføs urinsyregikt som ellers ikke har latt seg kontrollere. Nye dyreeksperimentelle studier viser derimot at moderat hyperurikemi kan føre til hypertensjon og ikke-krystallrelatert nyreskade (9). Dette er foreløpig ikke vist hos mennesker.

Diuretika reduserer sekresjonen av urinsyre i proksimale tubuli, mens angiotensin II-antagonisten losartan reduserer reabsorpsjonen i tubuli via en probecidliknende effekt og fører dermed til økt urinsyreutskilling i urinen (10, 11) (fig 1). Betablokkere er ansett som nøytrale når det gjelder urinsyreutskilling.

I artikkelen drøftes årsaker til hyperurikemi og urinsyrens betydning som kardiovaskulær risikofaktor basert på artikkelsøk i Medline. Dessuten drøftes særlig urinsyresultatene i LIFE-studien (12, 13).

## Ramme 1

### Årsaker til hyperurikemi

- Purinrik mat
- Økt produksjon
  - Økt kroppsmasse
  - Økt blodcellevolum
    - Polycytemi eller høye hemoglobinverdier
  - Økt cellededbrytning
    - Kreft eller leukemi
    - Kjemoterapi
- Redusert utskilling
  - Redusert nyrefunksjon
  - Konkurrans med andre stoffer
    - alkohol, diuretika, acetylsalisylsyre,
    - laktat

### Årsaker til forhøyet serum-urinsyrenivå

Urinsyre dannes ved nedbrytning av puriner til hypoxantin og xantin og videre til urinsyre. Dette skjer via enzymet xantinoksidase. Hos dyr foregår det en videre nedbrytning til allantoin og oksalsyre via enzymet urikase. Mennesket mangler dette enzymet. Årsakene til forhøyet urinsyre kan være endogene eller eksogene (ramme 1). Urinsyrenivåene er høyere hos menn enn hos kvinner fra puberteten, sannsynligvis fordi østrogen øker urinsyreutskillingen, men muligens også fordi premenopausale kvinner har lavere hemoglobinverdier enn menn. Rundt 50-

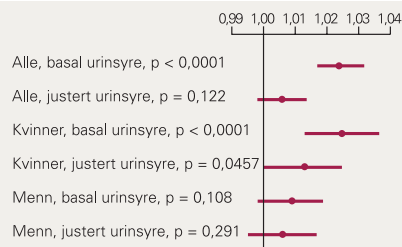


### Hovedbudskap

- Det er omdiskutert hvorvidt urinsyre er en selvstendig kardiovaskulær risikofaktor eller bare en markør for økt kardiovaskulær risiko
- I eksperimentelle dyrestudier er det vist at moderat hyperurikemi kan føre til hypertensjon og nyreskade
- 29 % av losartaneffekten i LIFE-studien kan statistisk forklares med den urinsyresenkende effekten
- Randomiserte kontrollerte studier må utføres før vi kan få de endelige svar på urinsyrens betydning for kardiovaskulær sykdom og død

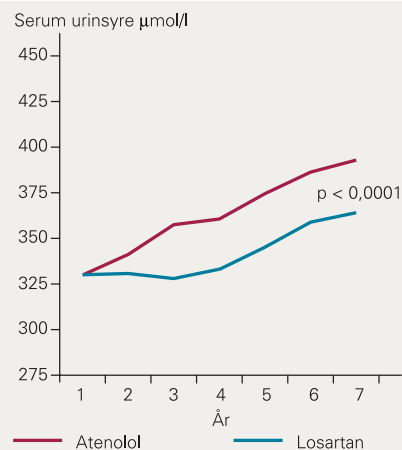


**Figur 2**



Serum-urinsyrenivå og kardiovaskulær risiko per 10 µmol/L urinsyre (n = 9 193). Hasardratio for et sammensatt kardiovaskulært endepunkt i LIFE-studien relatert til urinsyrenivået ved studiestart. Etter justering for andre risikofaktorer (se tekst) er hasardratio kun signifikant hos kvinner (13)

**Figur 3**



Serum-urinsyrenivå under LIFE-studiens forløp (n = 9 193). Gjennomsnittlig økning i serum-urinsyre fra start til slutt av studien er 17,7 µmol/l for losartan versus 44,4 µmol/l for atenolol (13)

korrigert for total kolesterol, HDL-kolesterol, røyking, forekomst av diabetes, venstre ventrikkel-hypertrofi, systolisk blodtrykk, serum-kreatinin og albumin/kreatininratio. Dette funnet er i samsvar med observasjonsstudier som har vist at urinsyre er en mer betydningfull kardiovaskulær risikofaktor for kvinner enn for menn (5, 6, 26) (tab 1). I en foreløpig ikke publisert analyse så det også ut til at urinsyrenivået ved studiestart hadde sammenheng med risiko for hjerneslag (27). Urinsyrenivåene steg i begge behandlingsgruppene i løpet av studien, men signifikant mindre i losartangruppen enn i atenololgruppen (middelverdi på 17,7 µmol/l versus 44,4 µmol/l, p < 0,0001) (fig 3). Dette var likt hos kvinner og menn. Bruken av diuretika var lik i begge behandlingsgrupper (94 %) og kan derfor ikke forklare forskjellene i urinsyrenivåer mellom gruppene. Serum-kreatinin steg beskjedent, og likt i begge grupper. Den urinsyresenkende effekten

til losartan blir etter vår oppfatning derfor den mest sannsynlige forklaringen på urinsyreforskjellene i LIFE-studien.

Etter justering for forskjeller i urinsyrenivå i de to behandlingsgruppene i LIFE, ble den relative risikoreduksjon i losartangruppen redusert fra 15 % til 11 %. Denne forskjellen, på 4 % utgjør 29 % av den opprinnelige relative risikoreduksjonen. På denne måten kan man statistisk beregne at så mye som 29 % av behandlingseffekten i LIFE-studien kan tilskrives forskjellen i serum-urinsyrenivået i de to gruppene.

**Konklusjon**

Hyperurikemi er kanskje ikke så ufarlig som man har trodd. Epidemiologiske data tyder på at urinsyre kan være en uavhengig kardiovaskulær risikofaktor, og i dyrestudier har man vist at hyperurikemi kan føre til hypertensjon og nyreskade. Data fra LIFE-studien tyder på at forskjellene i serum-urinsyre i de to behandlingssarmene kan forklare så mye som 29 % av reduksjonen i relativ risiko for en kardiovaskulær komplikasjon i losartangruppen. I fremtiden bør det gjøres kontrollerte randomiserte studier hvor man ser på effekten av forskjellige urinsyresenkende medikamenter hos mennesker.

**Oppgitte interessekonflikter:** Alle forfatterne har mottatt forskningsstøtte, honorarer og/eller reisetilskudd fra ett eller flere av følgende firmaer: AstraZeneca, Bayer, Pharmacia, Amgen, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Aventis Pharma, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Synthelabo, Schwarz Pharma og Wyeth Lederle. Sverre E. Kjeldsen har deltatt i styringsgruppen i LIFE-studien.

**Litteratur**

- Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*; 1879; 1: 399-401.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-50.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension* 2000; 36: 1072-8.
- 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.
- Levine W, Dyer AR, Shekelle RB et al. Serum uric acid and 11,5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 257-67.
- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA* 2000; 283: 2404-10.
- Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-21.
- Mattei P, Arzilli F, Giovannetti R et al. Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 755-60.
- Johnson RJ, Kang D-H, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-90.

- Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II reaseptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; 49: 1787-90.
- Soffer BA, Wright JT, Pratt JH et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Høieggan A, Alderman M, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-9.
- Beck L. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986; 30: 280-9.
- Jossa F, Farinero E, Panico S et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Human Hypertension* 1994; 8: 677-81.
- Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364-8.
- Lehto S, Liskanen L, Rönnemaa T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-9.
- Weir CJ, Muir SW, Walters MR et al. Serum urate is an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1951-7.
- Fransé 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 (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149-54.
- Mustard JF, Murphy EA, Ogrzylo MA et al. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 1207-11.
- Høieggan A, Fossum E, Reims H et al. Serum uric acid and haemorrheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy. *Blood Press* 2003; 12: 1-7.
- Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998; 352: 670-1.
- Butler R, Morris AD, Belch JFF et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 746-51.
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2619-24.
- Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 248-56.
- Wannamethee SG. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 190-6.
- Kizer JR, Høieggan A, Alderman MH et al. Serum uric acid and ischemic stroke risk among hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. Proceedings from the 53th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, New Orleans, 7-10.3.2004. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 475A.