Streszczenie pracy doktorskiej lek. Krystian Gruszka

Promotor: prof. dr hab. Marek Rajzer
Temat pracy doktorskiej: *„Influence of uric acid concentration on the intensity of subclinical markers of hypertension-mediated organ damage and evaluation of the benefits of asymptomatic hyperuricemia therapy"*
(„Wpływ stężenia kwasu moczowego na nasilenie wskaźników subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego oraz ocena korzyści wynikających z leczenia bezobjawowej hiperurykemii") – cykl publikacji

Kwas moczowy jest słabo rozpuszczalnym końcowym, produktem metabolizmu puryn, etiologia wzrostu jego stężenia jest wieloczynnikowa. Przekroczenie progu rozpuszczalności kwasu moczowego prowadzi do formowania kryształów moczanu sodu, powodujących jawną odpowiedź zapalną będącą głównym elementem dny moczanowej. Bezobjawową hiperurykemię definiuje się jako podwyższone stężenie kwasu moczowego w osoczu, któremu nie towarzyszy rozpoznanie dny moczanowej. Dane określające częstość występowania hiperurykemii są zmienne z uwagi na stosowaną różną wartość odcięcia stężenia kwasu moczowego służącą do jej rozpoznania (13% do 32%). Bezobjawowa hiperurykemia nie jest stanem obojętnym klinicznie. Kryształy moczanu sodu charakterystyczne dla dny moczanowej można stwierdzić w tkankach nawet u jednej czwartej osób z bezobjawową hiperurykemią, mogą one być przyczyną subklinicznego przewlekłego stanu zapalnego.
Badania obserwacyjne wskazują, że bezobjawowa hiperurykemia często współwystępuje z nadciśnieniem tętniczym oraz nasila związane z nim zmiany narządowe. Również stopień zaawansowania miażdżycy w tętnicach szyjnych oceniany w oparciu o grubość kompleksu intima-media (IMT) wykazuje związek ze stężeniem kwasu moczowego. Hiperurykemia powoduje: dysfunkcję śródbłonka, wzrost produkcji wolnych rodników, peroksydację lipidów, proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, wzrost adhezji płytek, subkliniczny proces zapalny, jednak dokładne mechanizmy patofizjologiczne nie są w pełni poznane. Pojedyncze doniesienia wskazują na potencjalną relację aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) i hiperurykemii oraz ich wpływ na nasilenie procesów aterogenezy.
Choroby sercowo-naczyniowe oraz ich istotne czynniki ryzyka takie jak otyłość czy cukrzyca często współwystępują z hiperurykemią, jednocześnie wiążą się również z gorszym przebiegiem infekcji COVID-19. Jednak dane określające zależność przebiegu infekcji koronawirusowej od osoczowego stężenia kwasu moczowego są ograniczone, a dostępne wyniki niejednoznaczne, a niekiedy sprzeczne.
Pomimo licznych danych świadczących o szkodliwym wpływie bezobjawowej hiperurykemii wskazania do prowadzenia terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego nie są do końca określone. U pacjentów posiadających dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazano wpływ terapii obniżającej

stężenie kwasu moczowego (głównie inhibitorem oksydazy ksantynowej - allopurinolem) na spowolnienie progresji niewydolności nerek, poprawę funkcji śródbłonka i spowolnienie rozwoju miażdżycy czy redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Dostępne wyniki leczenia bezobjawowej hiperurykemii aktualnie nie są wystarczające by taka terapia stała się standardem postępowania i niezbędne są dalsze badania.

Cele pracy: Ocena wpływu hiperurykemii na wartości ciśnienia tętniczego i wskaźniki subklinicznych zmian narządowych nadciśnienia tętniczego oraz określenie wpływu obniżenia stężenia kwasu moczowego na powyższe parametry; określenie zależności aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej ze stężeniem kwasu moczowego; zbadanie wpływu hiperurykemii oraz chorób sercowo-naczyniowych na przebieg infekcji COVID-19; określenie przydatności zastosowania oceny stężenia kwasu moczowego jako markera jawnych chorób sercowo-naczyniowych.

W pracy doktorskiej składającej się z 3 publikacji wieloetapowo przebadano związki hiperurykemii z nadciśnieniem tętniczym i chorobami sercowo-naczyniowymi. W pierwszej pracy wskazano potencjalny mechanizm patofizjologiczny negatywnego wpływu podwyższonego stężenia kwasu moczowego na zmiany sercowo-naczyniowe i towarzyszące im zmiany kliniczne. Kolejne badanie oceniało efekty obniżenia stężenia kwasu moczowego na układ sercowo-naczyniowy. W trzeciej pracy zbadano zależność stężenia kwasu moczowego i występowania jawnych uszkodzeń narządowych związanych chorobami sercowo-naczyniowymi oraz potencjalny związek hiperurykemii z ciężkim przebiegiem infekcji COVID-19.

Praca 1. Badano pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym nie stosujących farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej, leczenia hipolipemizującego ani obniżającego stężenie kwasu moczowego, osoby te nie miały dny moczanowej, choroby niedokrwiennej serca i innych jawnych chorób sercowo-naczyniowych. U wszystkich pacjentów wykonano oznaczenie m.in. szerokiego panelu metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) oraz licznych parametrów klinicznych. Zaobserwowano, że osoby z hiperurykemią cechowały się m.in. większą grubością IMT tętnicy szyjnej (0.65 (0.6; 0.8 vs 0.6 (0.5; 0.75) mm, p=0.038) oraz wyższą aktywnością MMP-3 w surowicy (19.41 [14.45; 21.74] vs 13.98 [9.52; 18.97] ng/mL, p=0.016) w stosunku do osób z prawidłowym poziomem kwasu moczowego. Wykazano, że grubość IMT tętnicy szyjnej wiążę się z wyższym stężeniem kwasu moczowego oraz większą aktywnością MMP-3, niezależnie od parametrów lipidogramu.

W pracy 2. Opisano wyniki badania obserwacyjnego z grupą kontrolną. Do badania włączono pacjentów z pierwotnym dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (nie wymagających modyfikacji terapii nadciśnienia tętniczego) oraz z bezobjawową hiperurykemią bez towarzyszących jawnych chorób sercowo-naczyniowych (m.in.: choroby niedokrwiennej

serca). Populacja badania była podzielona na dwie grupy w zależności od sposobu leczenia bezobjawowej hiperurykemii: G1 leczenie zachowawcze (porada dietetyczna), G2 terapia farmakologiczna hiperurykemii (porada dietetyczna + allopurinol). Po okresie 6 miesięcy obserwacji terapia farmakologiczna okazała się zdecydowanie efektywniejsza tzn. wiązała się ze znacznie większą redukcją stężenia kwasu moczowego niż sama interwencja dietetyczna (G1: 437 ± 61.1 vs 426 ± 56.9 μmol/L; p=0.044; G2: 464 ± 68.8 vs 314 ± 55.6 μmol/L; p<0.0001). Większa redukcja stężenia kwasu moczowego w G2 wiązała się m.in. z redukcją: osoczowego stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hs-CRP) (G1:1.23 [1; 3.2] vs 1.31 [0.9; 3.41] mg/L, p=0.682; G2: 2.65 [1.4; 5] vs 2.16 [1.45; 3.58] mg/L, p=0.028) oraz grubości kompleksu IMT tętnicy szyjnej (G1: 0.729 ± 0.133 vs 0.734 ± 0.130 mm, p=0.330; G2: 0.773 ± 0.121 vs 0.752 ± 0.130 mm, p=0.044). Wykazano, że redukcja stężenia kwasu moczowego była związana z redukcją IMT niezależenie od zmiany innych uznanych patofizjologicznie czynników wpływających na IMT (cholesterol LDL oraz centralne ciśnienie tętna).

Praca 3. Opierała się na retrospektywnej analizie szerokiej populacji pacjentów hospitalizowanych z infekcją COVID-19 w Szpital Uniwersyteckim w Krakowie – pełniącym w czasie pandemii rolę szpitala jednoimiennego dla chorych z rozpoznaniem COVID-19. Pacjenci mieli wykonany panel oznaczeń laboratoryjnych w tym m.in. oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Oceniono przebieg kliniczny infekcji COVID-19. Zweryfikowano rozpoznania chorób towarzyszących z okresu przed przyjęciem do szpitala z powodu COVID -19 w tym: choroby niedokrwiennej serca czy przewlekłej niewydolności serca. W oparciu o stężenie UA w surowicy (większe niż 360 μmol/l) wyłoniono grupę chorych z hiperurykemią. W ocenie badanych parametrów świadczących o przebiegu choroby COIVD-19 (zgon w czasie hospitalizacji, radiologiczne cech zapalenia płuc, wartości ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, SpO2, częstości oddechów przy przyjęciu, długość hospitalizacji) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z hiperurykemią i bez hiperurykemii. Oceniono interakcję nadciśnienia tętniczego oraz jawnych chorób sercowo-naczyniowych z przebiegiem infekcji COVID-19, zaobserwowano dwukrotnie częstsze występowanie zgonu u osób z jawnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (30,6%, p=0,02) w porównaniu z osobami z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym czy bez nadciśnienia tętniczego i towarzyszących chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci z jawnymi chorobami sercowo-naczyniowymi charakteryzowali się wyższymi stężeniami kwasu moczowego w porównaniu z osobami bez nadciśnienia i bez współistniejących chorób sercowo-naczyniowych) [380±159 vs 282±118,5 μmol/l, p<0,05].

<u>Wnioski</u>

Praca 1. Kwas moczowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może brać udział w procesie aterogenezy, prawdopodobnie w mechanizmie zapalnym mediowanym przez metaloproteinazy. Wniosek ten wypływa z obserwacji, że wyższe stężenie kwasu moczowego wiąże się ze wzrostem aktywności MMP-3 w surowicy i koreluje z większą grubością kompleksu IMT. Wyższe stężenie kwasu moczowego jest także związane z większym nasileniem subklinicznych zmian narządowych charakterystycznych dla nadciśnienia tętniczego.

Praca 2. Inhibitor oksydazy ksantynowej – allopurynol w efektywny sposób obniża stężenie kwasu moczowego, a jego zastosowanie w terapii bezobjawowej hiperurykemii u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym może wpływać na redukcję nasilenia zmian narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym w szczególności grubość IMT. Obniżenie stężenia kwasu moczowego prawdopodobnie poprzez redukcję stanu zapalnego niezależenie od innych czynników aterogennych wpływa na redukcję grubości kompleksu IMT, który uznawany jest za potencjalny wskaźnik nasilenia miażdżycy.

Praca 3. Hiperurykemia nie jest niezależnym czynnikiem wpływającym na cięższy przebieg zakażenia SARS-CoV-2 oraz na wewnątrzszpitalną umieralność chorych z powodu COVID-19. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 są współistniejące z infekcją jawne choroby sercowo-naczyniowe (choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek czy przebyty udar mózgu). Oznaczenie stężenia kwasu moczowego może być przydatne jako uniwersalny marker pozwalający podejrzewać występowanie chorób sercowo-naczyniowych, nie tylko wśród pacjentów z infekcją COVID-19 ale również w populacji ogólnej.

Wzrost częstości występowania zaburzeń metabolicznych oraz niekorzystne nawyki żywieniowe społeczeństwa powodują, że bezobjawowa hiperurykemia staje się coraz częstszym problemem klinicznym, a liczne dane wskazują, że jest również istotnym, choć często niedocenianym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Terapia bezobjawowej hiperurykemii wydaje się być łatwo dostępnym i bezpiecznym elementem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Konieczne są dalsze badania określające wpływ leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego na układ sercowo-naczyniowy zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej schorzeń sercowo-naczyniowych.

Summary

Uric acid is a poorly soluble end product of purine metabolism, the etiology of its increase in concentration is multifactorial. Exceeding the uric acid solubility threshold leads to the formation of sodium urate crystals, causing an overt inflammatory response that is the main element of gout. Asymptomatic hyperuricaemia is defined as elevated plasma uric acid levels that are not associated with a gout diagnosis. Data on the incidence of hyperuricaemia are variable due to the different uric acid cut-off used for diagnosis (13% to 32%). Asymptomatic hyperuricemia is not a clinically indifferent state. Sodium urate crystals characteristic of gout can be found in the tissues of up to a quarter of people with asymptomatic hyperuricemia, and can cause subclinical chronic inflammation.

Observational studies indicate that asymptomatic hyperuricemia often coexists with hypertension and exacerbates the organ changes associated with it. Also, the degree of advancement of carotid atherosclerosis, assessed on the basis of the thickness of the intima-media complex (IMT), is related to the concentration of uric acid. Hyperuricemia causes: endothelial dysfunction, increase in free radical production, lipid peroxidation, vascular smooth muscle proliferation, increase in platelet adhesion, subclinical inflammatory process, but the exact pathophysiological mechanisms are not fully understood. Single reports indicate a potential relationship between the activity of selected extracellular matrix metalloproteinases (MMPs) and hyperuricemia and their impact on the intensification of atherogenesis processes.

Cardiovascular diseases and their important risk factors, such as obesity and diabetes, often coexist with hyperuricemia, and are also associated with a worse course of COVID-19 infection. However, the data determining the dependence of the course of coronavirus infection on the plasma concentration of uric acid are limited, and the available results are inconclusive and sometimes contradictory.

Despite the abundance of data showing the harmful effects of asymptomatic hyperuricemia, the indications for uric acid lowering therapy to reduce cardiovascular risk are not fully defined. In patients with additional cardiovascular risk factors, the effect of uric acid-lowering therapy (mainly with the xanthine oxidase inhibitor - allopurinol) has been shown to slow the progression of renal failure, improve endothelial function and slow down the development of atherosclerosis, or reduce cardiovascular risk. The available results of the treatment of asymptomatic hyperuricaemia are currently not sufficient to make such therapy the standard of care and further research is needed.

Aim of the study: To evaluate the influence of hyperuricemia on blood pressure values and indices of subclinical organ changes in arterial hypertension as well as to determine the influence of uric acid decrease on the above parameters; determining the relationship between

the activity of matrix metalloproteinases and the concentration of uric acid; studying the influence of hyperuricemia and cardiovascular diseases on the course of COVID-19 infection; to determine the usefulness of the use of uric acid concentration assessment as a marker of overt cardiovascular diseases.

In the doctoral dissertation consisting of 3 publications, the relationships between hyperuricemia and arterial hypertension and cardiovascular diseases were examined in several stages. The first study indicates the potential pathophysiological mechanism of the negative impact of increased uric acid concentration on cardiovascular changes and the accompanying clinical changes. Another study looked at the effects of lowering uric acid levels in the cardiovascular system. The third study investigated the relationship between uric acid concentration and the occurrence of overt organ damage related to cardiovascular diseases, as well as the potential relationship between hyperuricemia and severe COVID-19 infection.

Article 1. Patients with primary arterial hypertension who did not receive antihypertensive pharmacotherapy, lipid-lowering or uric acid-lowering therapy were studied, they did not have gout, ischemic heart disease or other overt cardiovascular diseases. All patients were tested, inter alia, a wide panel of matrix metalloproteinases (MMPs) and numerous clinical parameters. It was observed that people with hyperuricemia were characterized by, inter alia, higher carotid IMT thickness (0.65 (0.6; 0.8 vs 0.6 (0.5; 0.75) mm, p = 0.038) and higher serum MMP-3 activity (19.41 [14.45; 21.74] vs 13.98 [9.52; 18.97] ng / mL, p = 0.016) in relation to subjects with normal uric acid levels It has been shown that carotid IMT thickness is associated with higher uric acid concentration and higher MMP-3 activity, regardless of lipid profile parameters.

Article 2 describes the results of an observational study with a control group. The study included patients with primary, well-controlled hypertension (not requiring modification of arterial hypertension therapy) and asymptomatic hyperuricemia without the accompanying overt cardiovascular diseases (e.g. ischemic heart disease). The study population was divided into two groups depending on the treatment of asymptomatic hyperuricaemia: G1 conservative treatment (dietary advice), G2 pharmacological treatment of hyperuricemia (dietary advice + allopurinol). After 6 months of observation, pharmacological therapy turned out to be much more effective, i.e. it was associated with a much greater reduction in uric acid concentration than the dietary intervention alone (G1: 437 ± 61.1 vs 426 ± 56.9 μmol / L; p = 0.044; G2: 464 ± 68.8 vs 314 ± 55.6 μmol / L; p <0.0001). The greater reduction in the concentration of uric acid in G2 was related to, inter alia, with reduction of: the plasma concentration of C-reactive protein determined by the highly sensitive method (hs-CRP) (G1: 1.23 [1; 3.2] vs 1.31 [0.9; 3.41] mg / L, p = 0.682; G2: 2.65 [1.4; 5] vs 2.16 [1.45; 3.58] mg / L, p = 0.028) and the thickness of the carotid IMT complex (G1: 0.729 ± 0.133 vs 0.734 ± 0.130 mm, p = 0.330; G2:

0.773 ± 0.121 vs 0.752 ± 0.130 mm, p = 0.044). Uric acid reduction has been shown to be associated with a reduction in IMT irrespective of changes in other pathophysiologically recognized factors affecting IMT (LDL cholesterol and central pulse pressure).

Articel 3. It was based on a retrospective analysis of a large population of patients hospitalized with COVID-19 infection at the University Hospital in Krakow, which during the pandemic played the role of a hospital for patients diagnosed with COVID-19. Patients had a wide range of laboratory determinations, including determination of serum uric acid concentration. The clinical course of COVID-19 infection was assessed. The diagnosis of comorbidities from the period before admission to the hospital due to COVID -19 was verified, including: ischemic heart disease or chronic heart failure. Based on the serum UA concentration (greater than 360 μmol / L), a group of patients with hyperuricemia was selected. In the assessment of the parameters tested showing the course of COIVD-19 disease (death during hospitalization, radiological features of pneumonia, blood pressure, heart rate, SpO2 or respiratory rate at admission, length of hospitalization), no significant differences were found between patients with hyperuricemia and without hyperuricemia. . The interaction of arterial hypertension and overt cardiovascular diseases with the course of COVID-19 infection was assessed, the incidence of death was twice as frequent in people with overt cardiovascular diseases (30.6%) compared to people with uncomplicated arterial hypertension or without hypertension and accompanying diseases cardiovascular. Patients with cardiovascular diseases had higher uric acid levels compared to those without hypertension and without concomitant cardiovascular diseases [380 ± 159 vs 282 ± 118.5 μmol / l, p <0.05].

Conclusions

Articel 1. Uric acid in patients with arterial hypertension may be involved in the process of atherogenesis, probably in the inflammatory mechanism mediated by metalloproteinases. This conclusion is based on the observation that a higher uric acid concentration is associated with an increase in serum MMP-3 activity and correlates with a greater thickness of the IMT complex. A higher concentration of uric acid is also associated with a greater intensity of subclinical organ changes characteristic of arterial hypertension.

Article 2. Xanthine oxidase inhibitor - allopurynol effectively reduces uric acid concentration, and its use in the treatment of asymptomatic hyperuricemia in patients with essential hypertension may reduce the severity of organ changes associated with arterial hypertension, in particular the thickness of IMT. Decreasing uric acid concentration, probably by reducing inflammation, regardless of other atherogenic factors, reduces the thickness of the IMT complex, which is considered a potential indicator of the severity of atherosclerosis.

Articel 3. Hyperuricemia is not an independent factor affecting the more severe course of SARS-CoV-2 infection and in-hospital mortality in COVID-19 patients. The strongest risk

factor for in-hospital death in patients hospitalized due to COVID-19 is overt cardiovascular diseases coexisting with the infection (ischemic heart disease, chronic heart failure, chronic kidney disease or a history of stroke). The determination of uric acid concentration could be useful as a universal marker for suspecting the presence of cardiovascular diseases, not only in patients with COVID-19 infection but also in the general population.

The increase in the incidence of metabolic disorders and unfavorable eating habits of the society mean that asymptomatic hyperuricemia is becoming a more and more frequent clinical problem, and numerous data indicate that it is also an important, although often underestimated risk factor for cardiovascular diseases. Treatment of asymptomatic hyperuricaemia seems to be an easily accessible and safe element in reducing cardiovascular risk. Further studies are needed to determine the effect of uric acid-lowering treatments on the cardiovascular system in both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.