

# **Hyperuricémie et risque cardiovasculaire dans la maladie rénale chronique**

J-M Krzesinski

CHU Liège et Comité Belge contre l'HTA

Société Française d'Hypertension Artérielle  
Paris, le 20 décembre 2012



32<sup>es</sup>

Journées de  
l'Hypertension  
Artérielle

6TH INTERNATIONAL MEETING OF THE  
FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

20-21 Décembre 2012  
PALAIS DES CONGRES  
P A R I S

Docteur Krzesinski

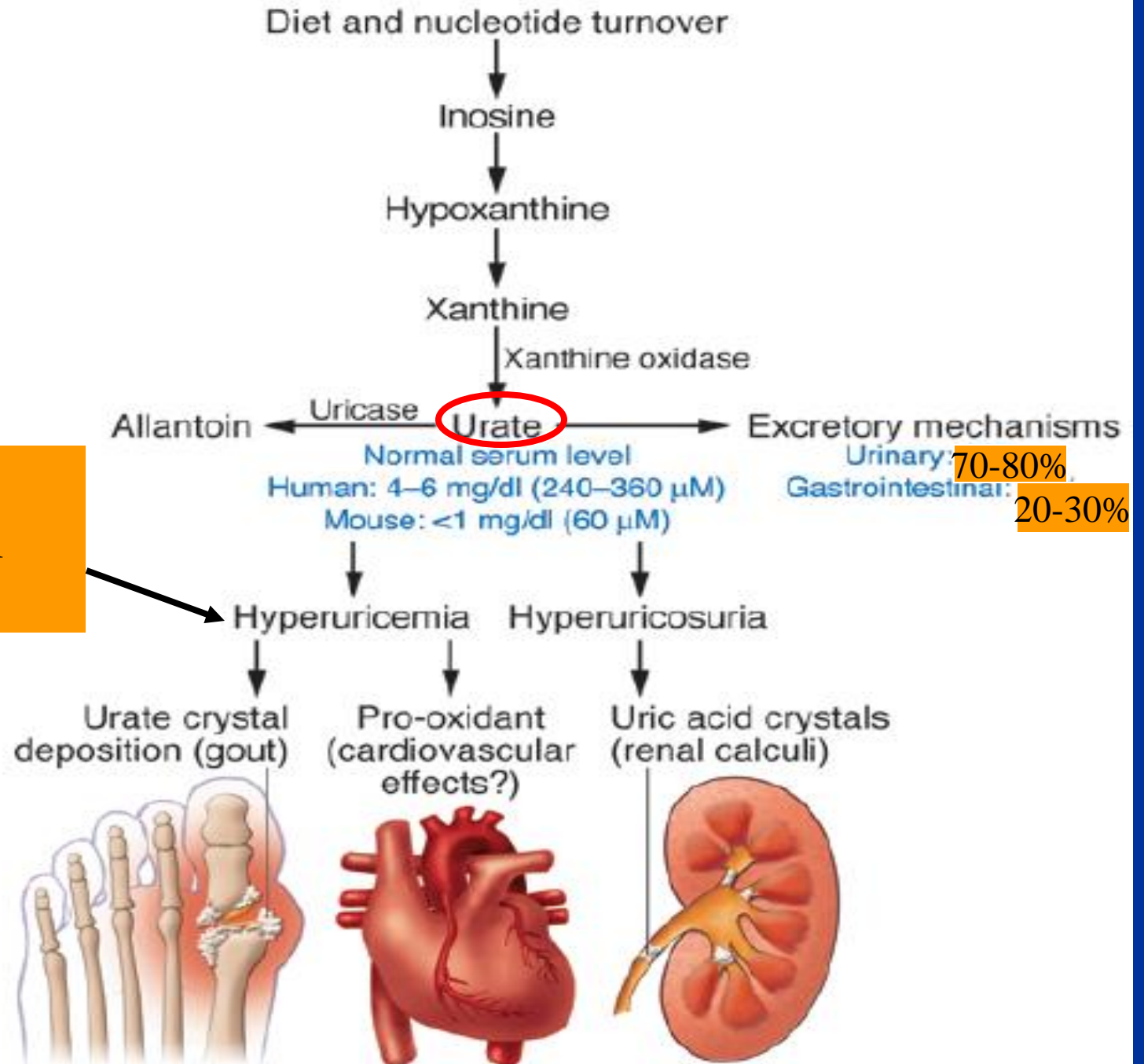
CHU Liège

Unité de Néphrologie – Hypertension artérielle

Liège - Sart Tilman

Belgique

*L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant les données de sa communication*



Insuffisance rénale =  
déficit d'élimination  
d'acide urique

# Uric acid as an antioxidant: a protective factor in CVD ?

- urate may function as an antioxidant, maybe one of the most important\* (but can also be pro-oxidative under certain conditions)
- urate can scavenge  $O_2^-$ ,  $OH\cdot$ , and singlet oxygen, blocks the generation of peroxynitrite<sup>†</sup>, and prevents degradation of superoxide dismutase
- uricase mutation could have provided an evolutionary advantage (longevity,  $\uparrow$  BP/Na sensitivity)<sup>‡</sup>

**However,**

**urate levels in CVD are generally associated with worse outcomes**

\* *Simie MG et al. J Am Chem Soc 1989*

<sup>†</sup> *Squadrito GL et al. Arch Biochem Biophys 2000*

<sup>‡</sup> *Ames BN et al. Proc Ntl Acad Sci USA 1981*

# SERUM URIC ACID IN RELATION TO AGE AND PHYSIQUE IN HEALTH AND IN CORONARY HEART DISEASE \*

By MENARD M. GERTLER, *New York, N. Y.*, STANLEY M. GARN, and SAMUEL A. LEVINE, *F.A.C.P., Boston, Massachusetts*

Annals of internal medicine

American College of Physicians  
Philadelphia, Pa

ISSN 0003-4819

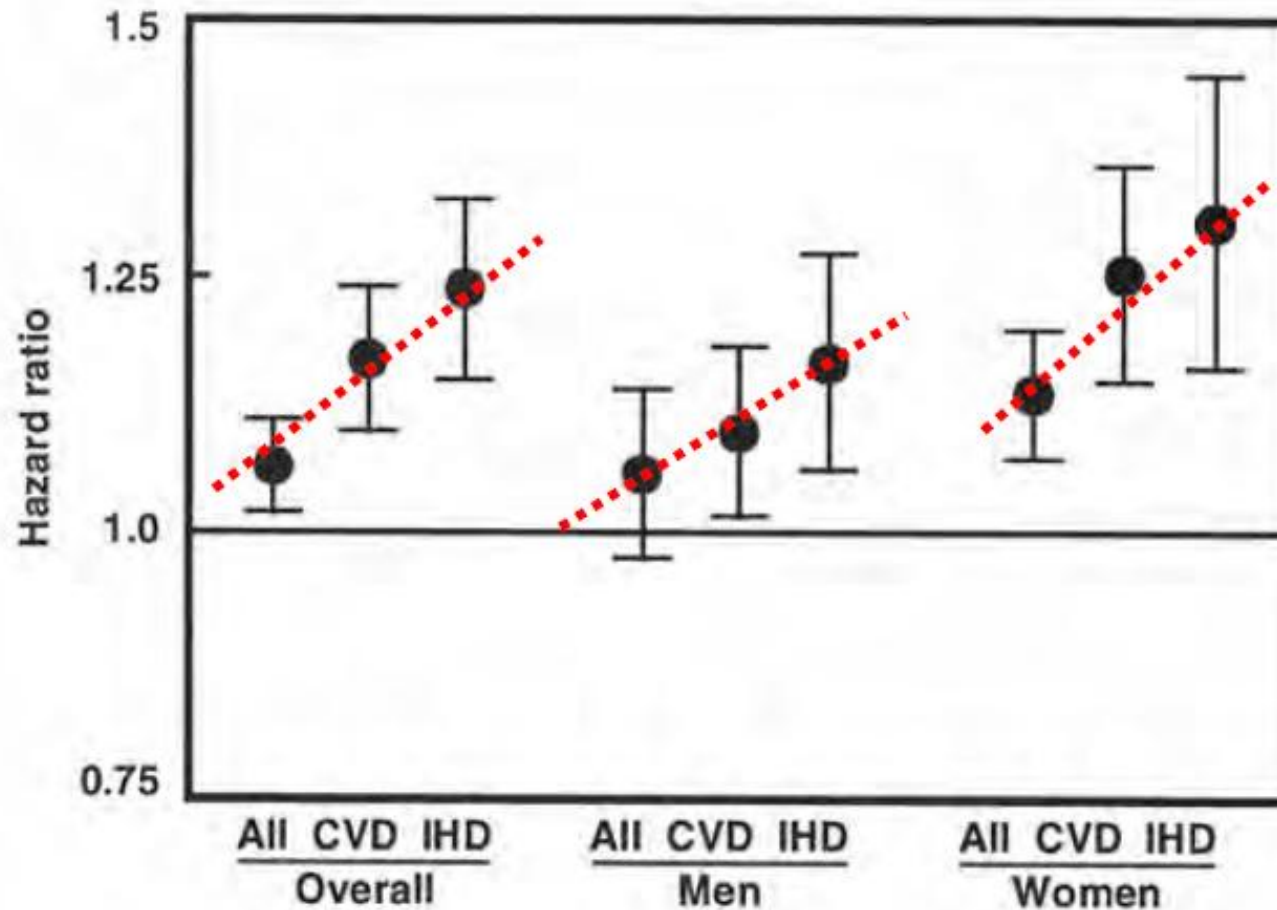
Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease.

GERTLER MM, GARN SM, LEVINE SA.

Jan 1951 Volume 34 Number 6 Pagina's 1421-31

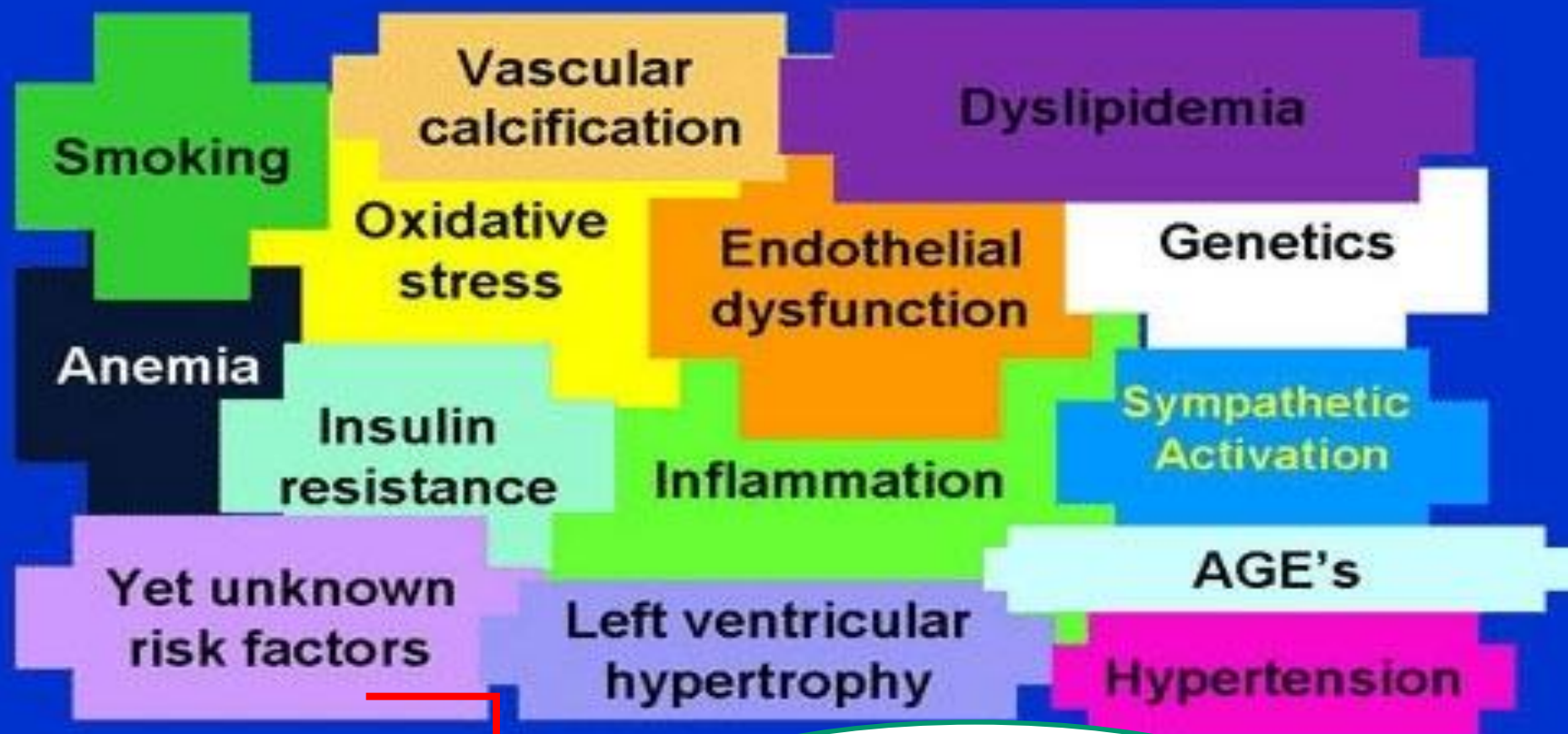
include (a) a tendency for serum uric acid to be higher in individuals who have experienced coronary heart disease prior to the age of forty; and (b)

# Uricémie et risque ajusté de mortalité totale et cardiovasculaire NHANES 1971-1992 (Fang et Alderman)

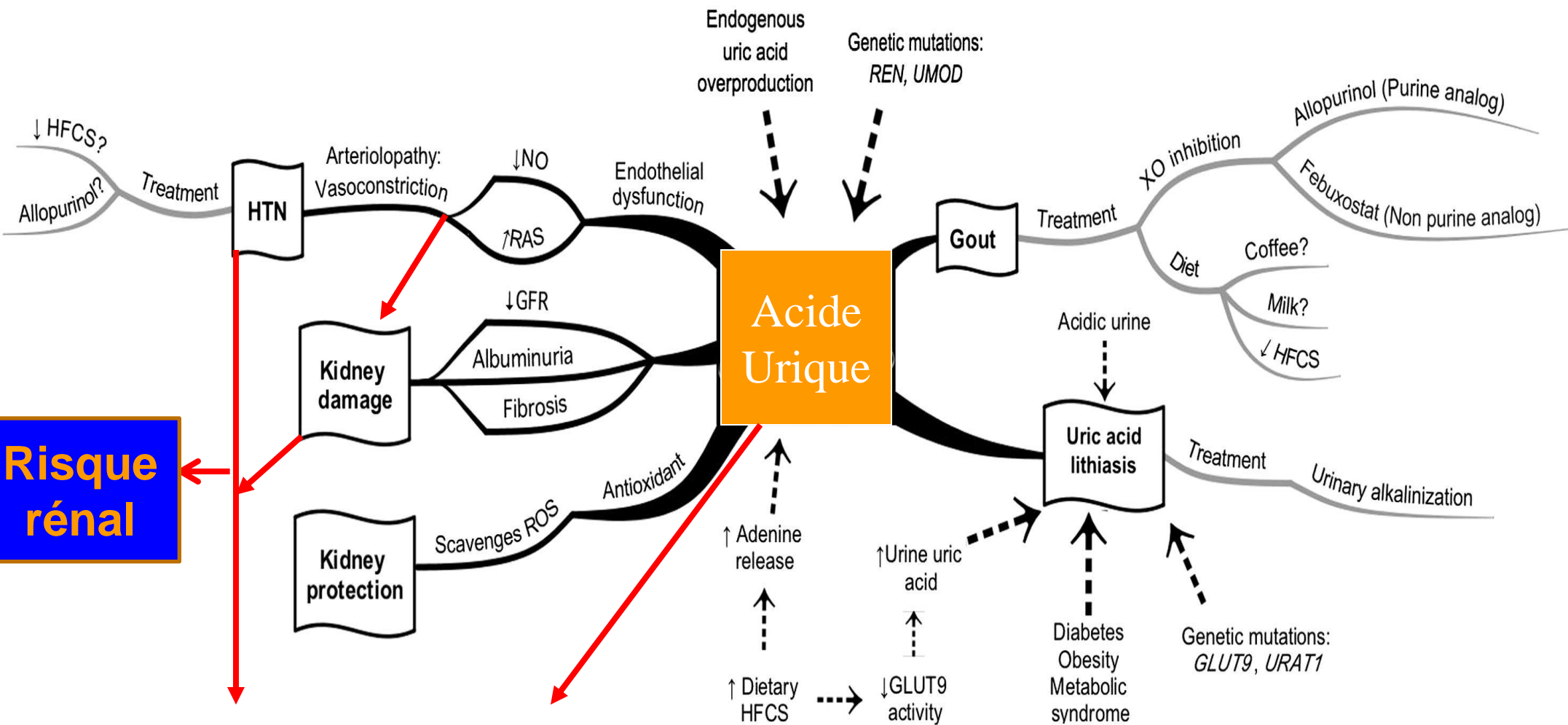


Risque par rapport à une élévation de 1 mg/dl AU

## Causes of cardiovascular disease in CKD/ESRD – A puzzle with many pieces



**Hyperuricémie**  
?



**Risque rénal**

**Participe au Risque cardiovasculaire ?**



## Uric Acid Level and Elevated Blood Pressure in US Adolescents

*Hypertension*. 2012

National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006

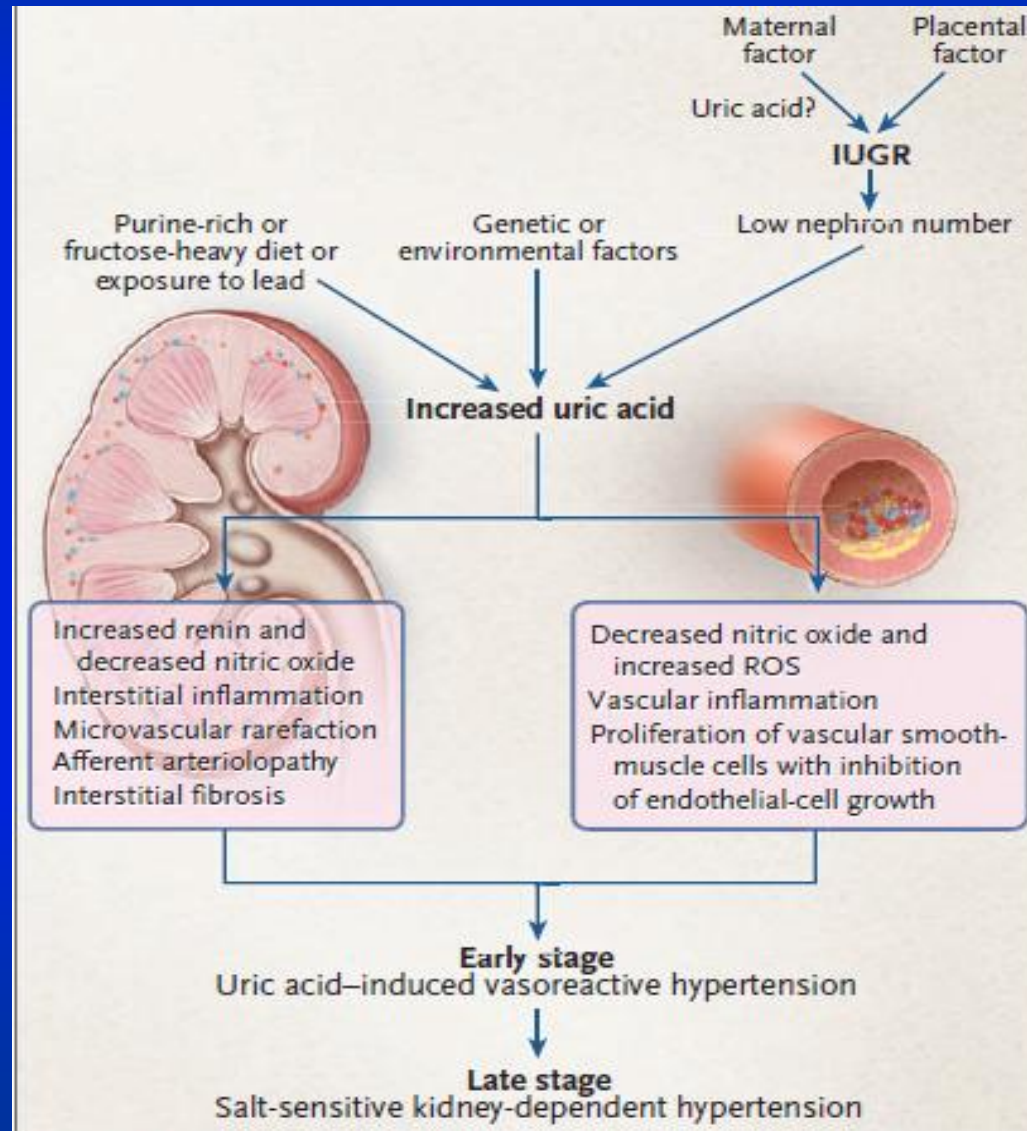
Table 2. Relative Odds of Having an Elevated Blood Pressure Among 6036 Adolescents Aged 12–17 Years, National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006

Uric Acid Variable	Crude			Adjusted*		
	Odds Ratio	95% CI	<i>P</i>	Odds Ratio	95% CI	<i>P</i>
Per 0.1-mg/dL increase in uric acid	1.36	1.15–1.60	<0.001	1.38	1.16–1.65	0.001
Uric acid level $\geq 5.5$ vs $< 5.5$	2.03	1.38–3.00	0.001	2.03	1.38–3.00	0.001

# Hyperuricémie et genèse de l'hypertension

Daniel I. Feig, M.D., Ph.D., Duk-Hee Kang, M.D., and Richard J. Johnson, M.D.

Stimulation SRA  
Réduction du NO  
Vasoconstriction



Hypertrophie  
et hyperplasie  
de la média des  
artérioles

Figure 1. Proposed Mechanism for Uric Acid-Mediated Hypertension.

**Plusieurs études de populations ont noté qu'une hyperuricémie peut favoriser l'apparition d'une insuffisance rénale.**

**Par ce biais, l'hyperuricémie participerait au risque CV de l'IRC!**

# Quelques études observationnelles ont relié Hyperuricémie et risque d'insuffisance rénale dans la population générale

- Obermayr et al JASN 2008
- Weiner et al JASN 2008
- Bellomo et al AJKD 2010
- Cain et al NDT 2010
- Ben-Dov et al NDT 2011
- Mok et al NDT 2011

Pathogenesis and Treatment of Kidney Disease

**Association of Uric Acid With Change in Kidney Function in Healthy Normotensive Individuals**

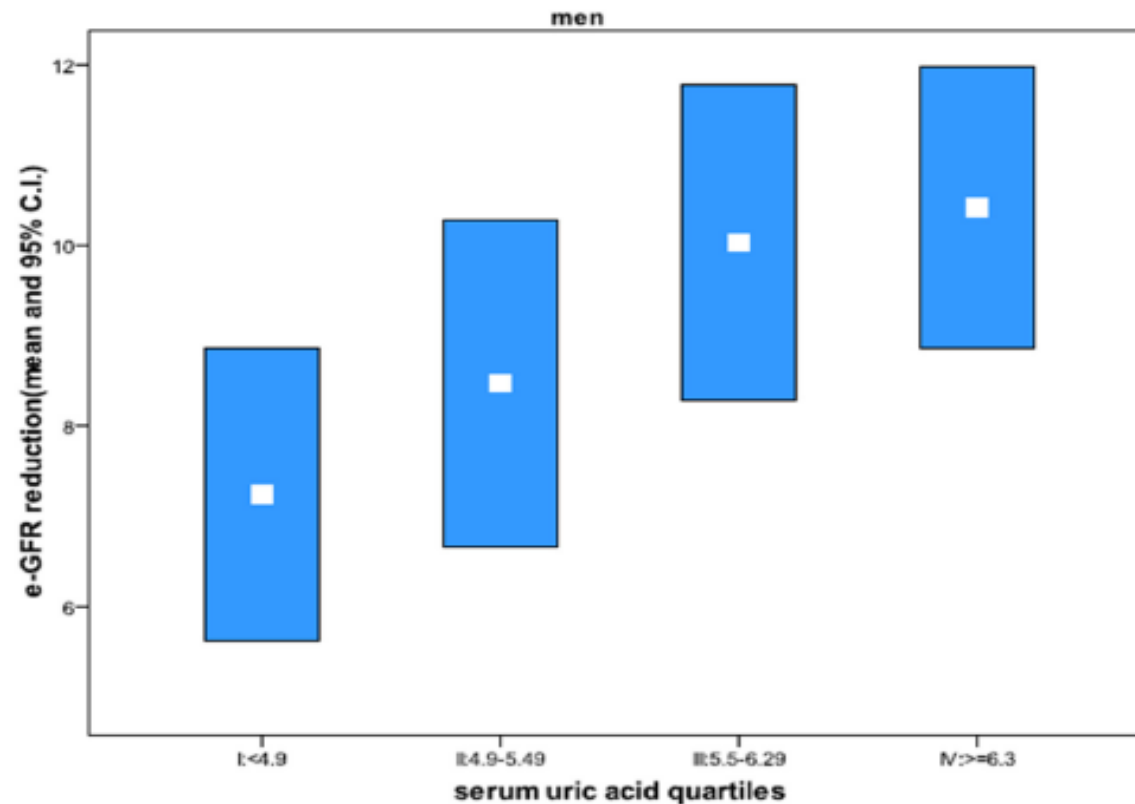
*Gianni Bellomo, MD,<sup>1</sup> Sandro Venanzi, MD,<sup>1</sup> Claudio Verdura, MD,<sup>1</sup> Paolo Saronio, MD,<sup>1</sup> Antonella Esposito, MD,<sup>2</sup> and Mario Timio, MD<sup>1</sup>*

- Prospective observational study
- 900 healthy normotensive blood donors (747 ♀ , 153 ♂)
- predictor: BASELINE serum uric acid
- outcome: decrease in eGFR > 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- evaluation at baseline and after 5 years

# Association of Uric Acid With Change in Kidney Function in Healthy Normotensive Individuals

Gianni Bellomo, MD,<sup>1</sup> Sandro Venanzi, MD,<sup>1</sup> Claudio Verdura, MD,<sup>1</sup> Paolo Saronio, MD,<sup>1</sup>  
Antonella Esposito, MD,<sup>2</sup> and Mario Timio, MD<sup>1</sup>

## Uric Acid and Change in Kidney Function



In an adjusted multivariate analysis, serum UA was independently associated with decrease of eGFR, both in women and in men (HR 1.28 per 1 mg/dl increase)

# Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function

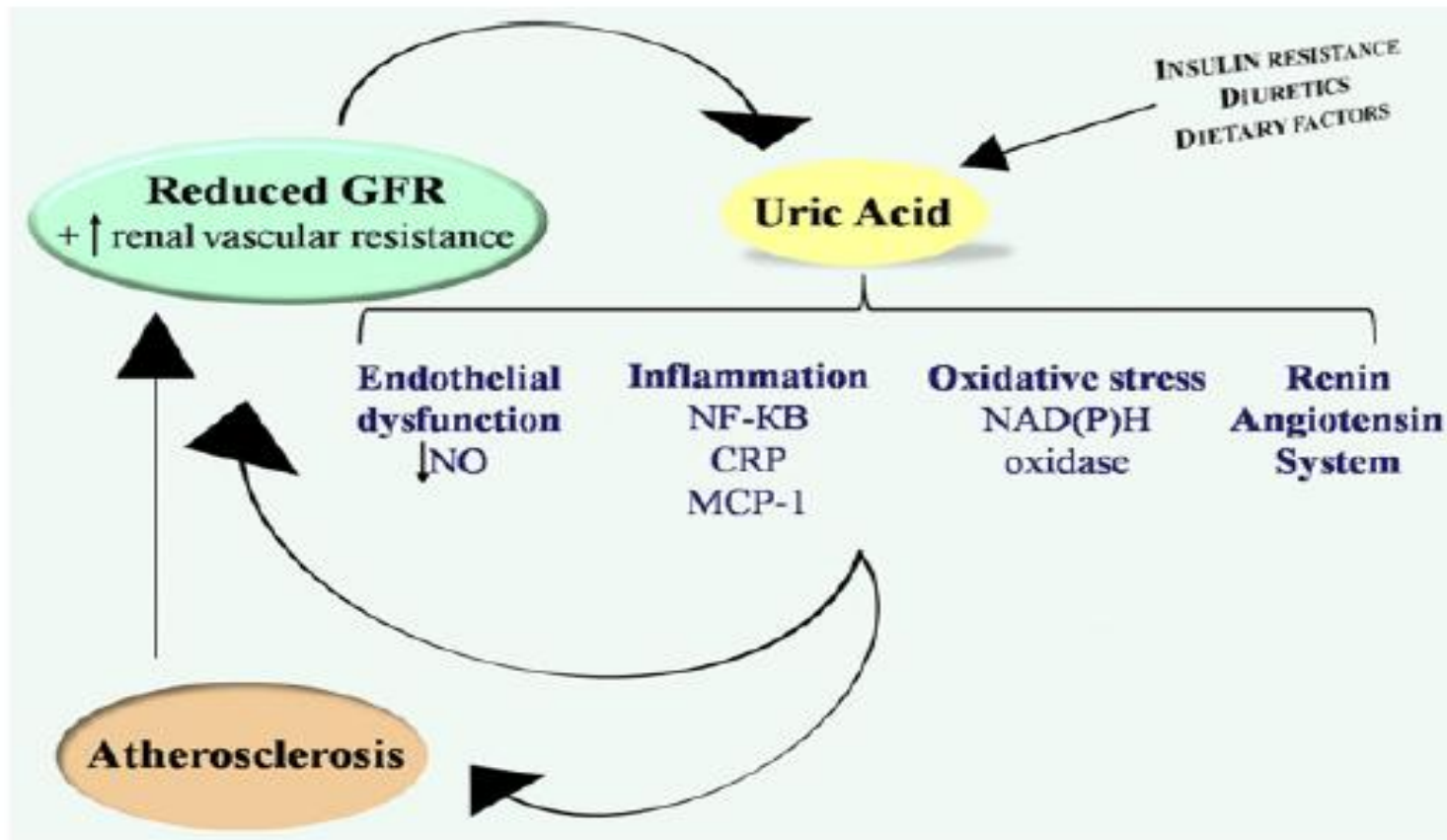
Diabetes Care 35:99–104, 2012

FU 5ans, 13,4% vont développer une IR (eGFR<60)

Table 3—Association between serum uric acid levels (included as a continuous variable) and incident CKD in patients with type 2 diabetes

	OR (95% CI)	P
Unadjusted association	1.23 (1.07–1.43)	<0.005
Multiple adjusted association		
Model 1	1.23 (1.08–1.46)	<0.005
Model 2	1.21 (1.02–1.45)	<0.05
Model 3	1.20 (1.03–1.57)	<0.05

Cohort size,  $n = 1,449$ . In these univariable and multivariable logistic regression models, hyperuricemia was included as a continuous variable (for a 1-SD change in serum uric acid level). Multivariable logistic regression models were adjusted as follows: model 1: age and sex; model 2: model 1 plus BMI, smoking status, duration of diabetes, insulin therapy, HbA<sub>1c</sub>, eGFR, albuminuria, systolic blood pressure, and use of antihypertensive drugs; and model 3: model 1 plus BMI, smoking status, duration of diabetes, insulin therapy, eGFR, albuminuria, use of antihypertensive drugs, and changes of both HbA<sub>1c</sub> and systolic blood pressure at the end of follow-up.



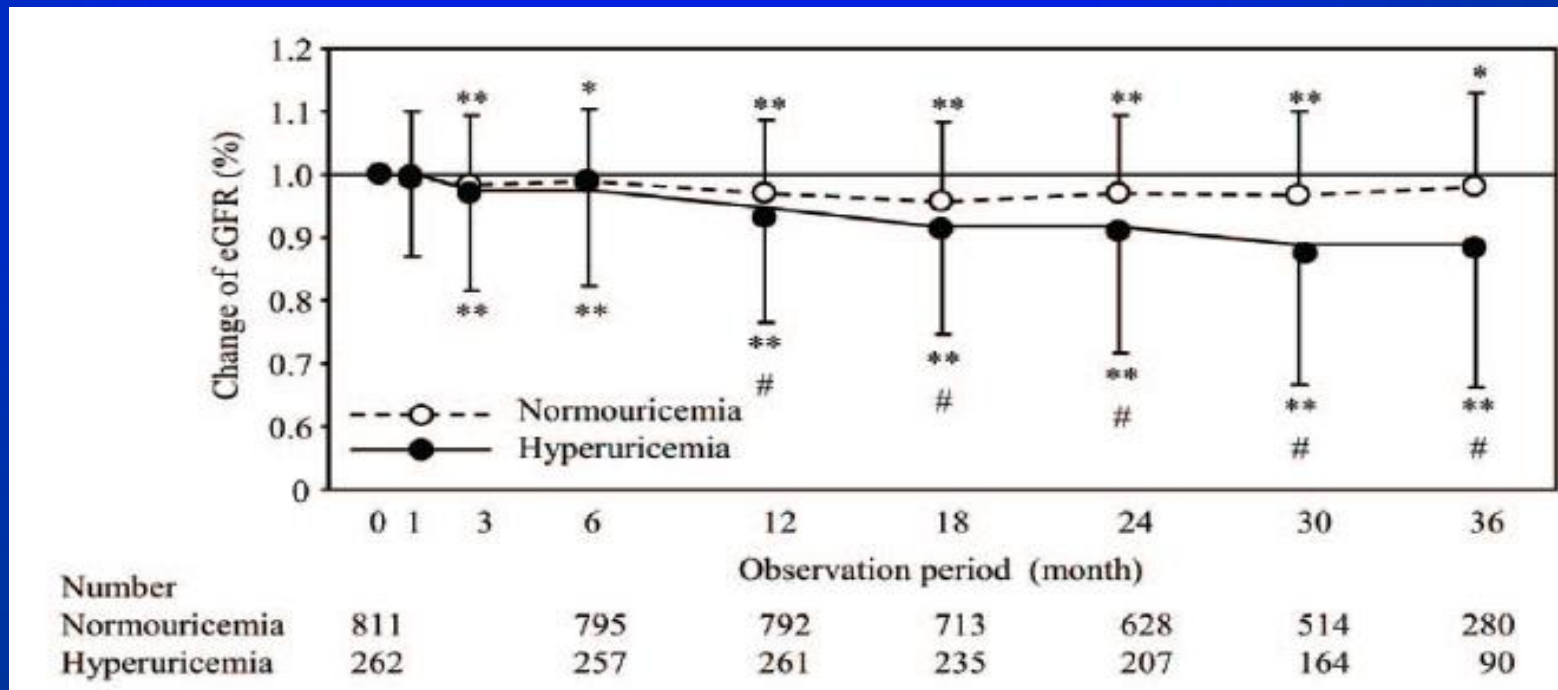
**Figure 2.** Putative mechanisms by which elevated serum uric acid level may contribute to chronic kidney disease (CKD) development and progression. Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; NF-KB, nuclear factor- $\kappa$ B; NO, nitric oxide.



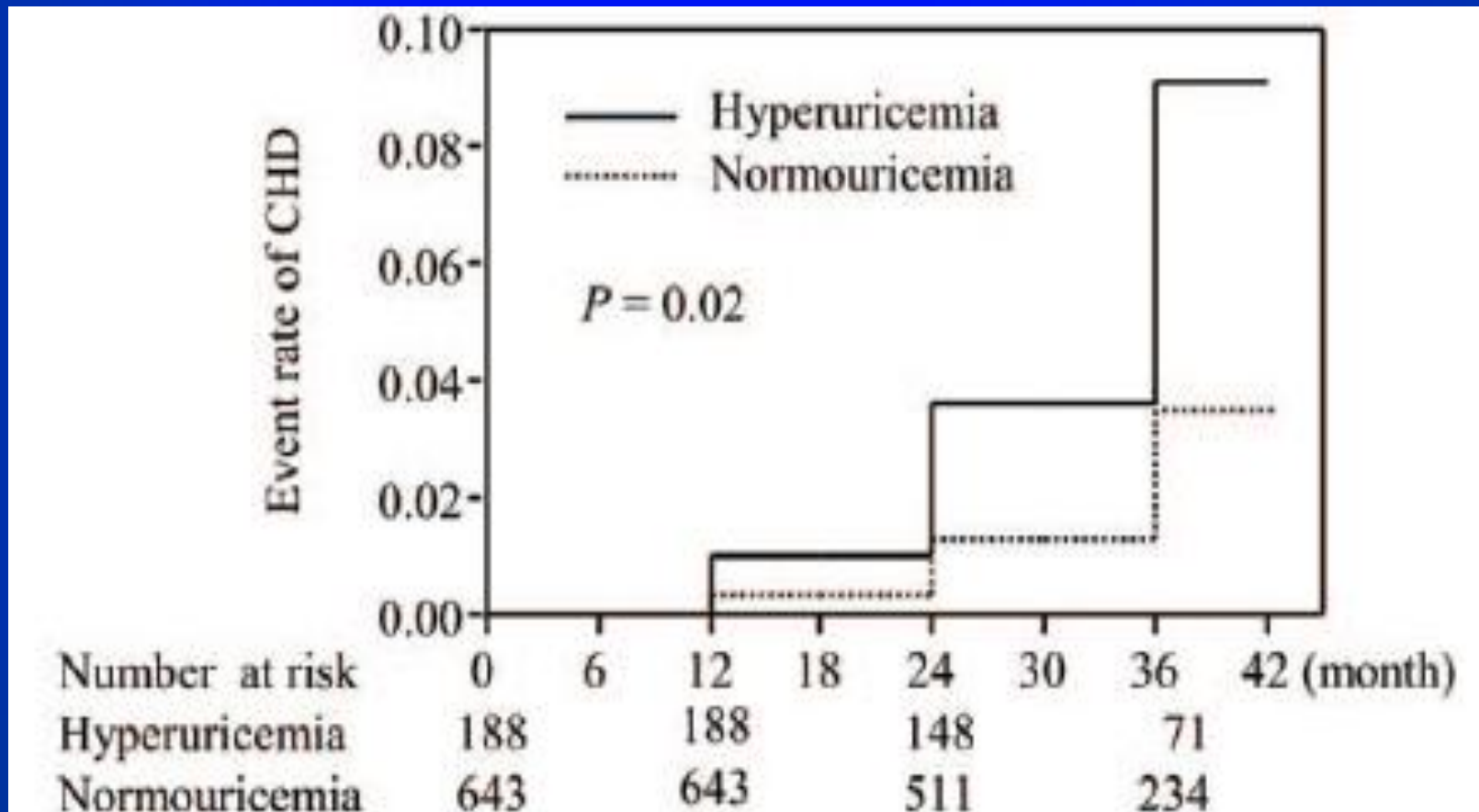
# Hyperuricemia is independently associated with Renal dysfunction in Type 2 DM

(Ito et al PLoS ONE 2011)

- 1213 Japonais diabétiques type 2, FU 3,5 ans, relation entre l'AU et le développement d'une IR et du trouble coronaire



# Hyperuricemia is independently associated with Coronary Heart Disease in Type 2 DM (Ito et al PLoS ONE 2011)



# Inhibition Xanthine Oxydase chez le patient à haut risque CV

revue de Dawson et Walters Br J Clin Pharmacol 2006

Amélioration de la vasodilatation endothélium  
dépendante **sous allopurinol** en prévention  
secondaire comme chez le décompensé  
cardiaque ou le coronarien,  
mais aussi en prévention primaire, chez le fumeur  
l'hypercholestérolémique, le diabétique.

# Allopurinol: Novel Indications in Cardiovascular Disease

Allan Struthers, Fiona Shearer

Heart. 2012;98(21):1543-1545. © 2012

Quelques données positives cliniques publiées quant à l'intérêt de l'allopurinol à **forte posologie** sur le pronostic en présence d'une hyperuricémie asymptomatique si angor, HVG, décompensation cardiaque, fibrillation auriculaire, épisodes ischémiques aigus (S coronarien, IM, AVC)

## Potential pharmacological benefits of xanthine oxidase inhibitors

- Improves endothelial/vascular dysfunction.  
Reduces vascular tissue oxidative stress.
- Increases ATP/energy in ischaemic tissue.
- Increases tissue oxygen in ischaemic tissue.

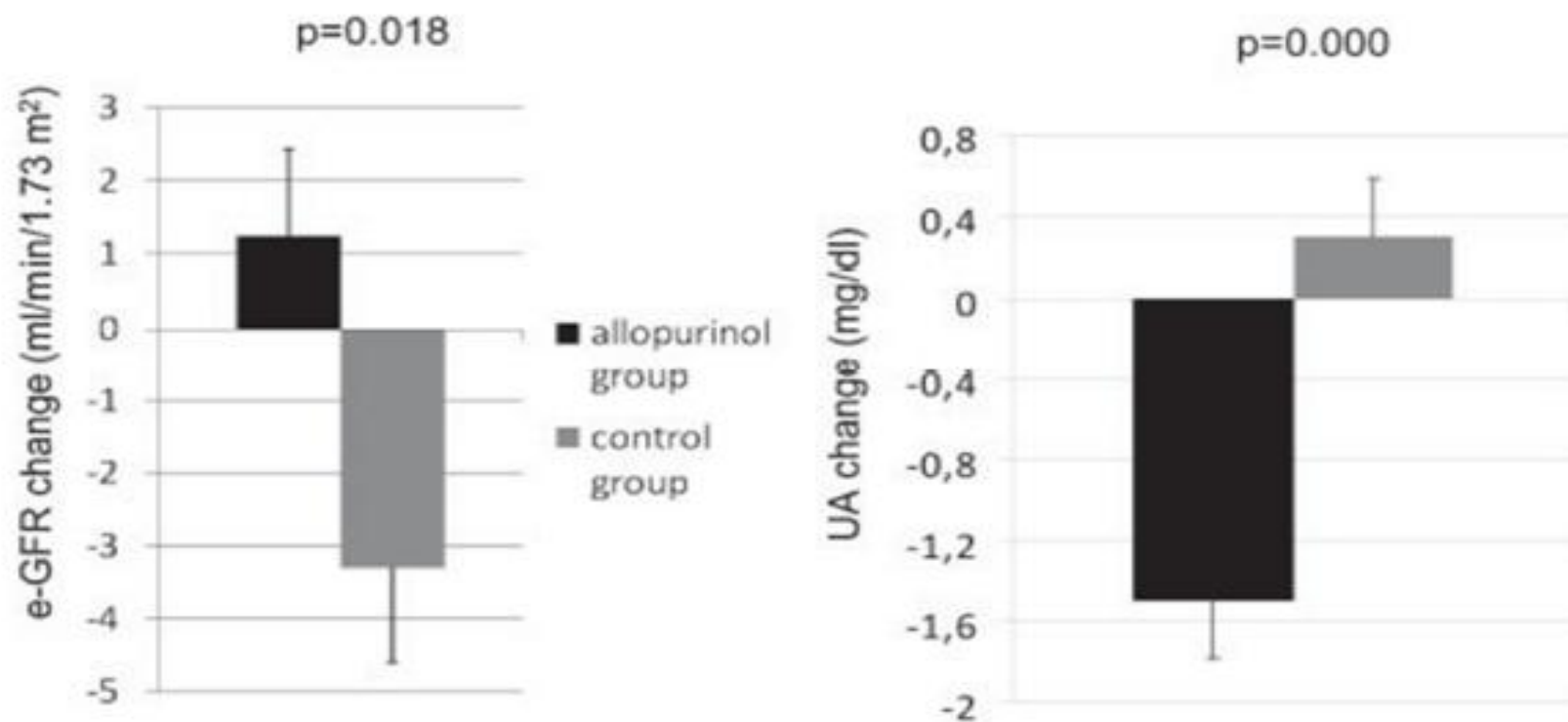
L'IXO réduit la production d'Ac Urique  
mais aussi les radicaux libres.  
Effet anti-inflammatoire et sur l'immunité innée  
En amont du blocage,  
accumulation d'hypoxanthine et d'O<sub>2</sub>

# Uric acid

*Goicoechea M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1388*

- prospective randomized trial of 113 patients with eGFR < 60 ml/min assigned to 100 mg allopurinol (n=57) or not (n=56)
- FU 2 years
- 1ary end-points: decline in eGFR, CV events
- 2ary end-point: hospitalizations

# Uric acid

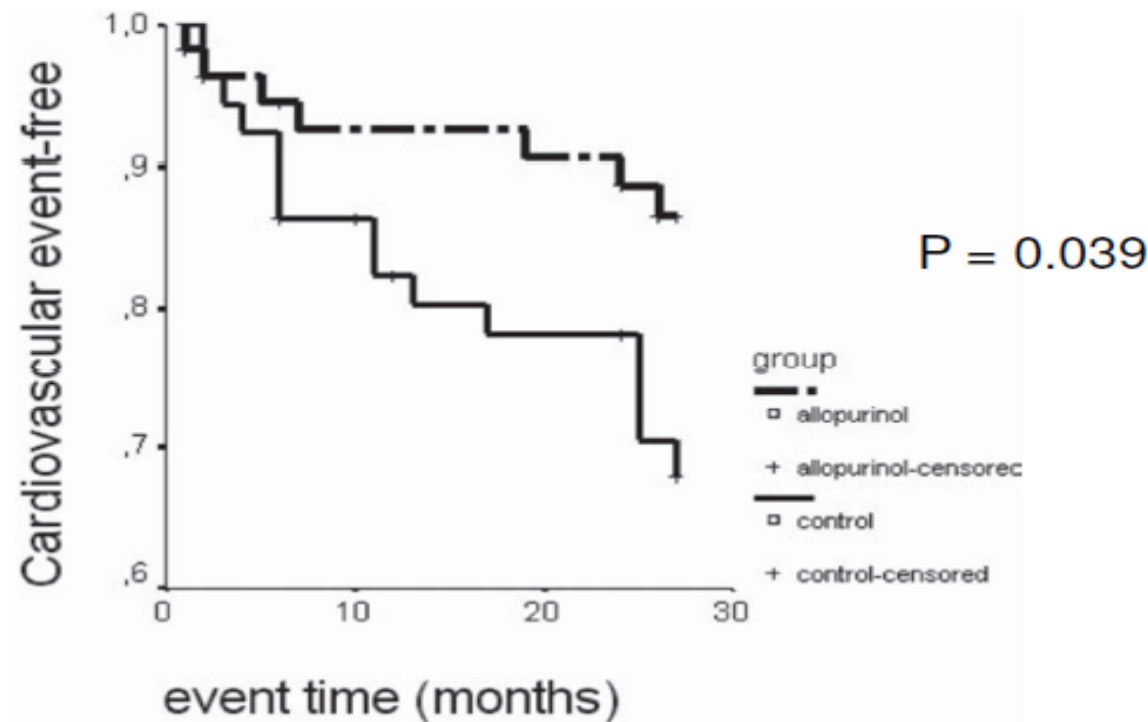


hsCRP dropped from 4.4 to 3.0 (P = 0.04)

# Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk

Marian Goicoechea, Soledad García de Vinuesa, Ursula Verdalles, Caridad Ruiz-Caro, Jara Ampuero, Abraham Rincón, David Arroyo, and José Luño

## Uric acid



**Risk of hospitalization reduced by 62% (HR:0.378)**



# L'ACIDE URIQUE: OUI OU NON?

Il faut **croire**  
ceux qui se questionnent  
et **douter** de ceux  
qui croient avoir raison

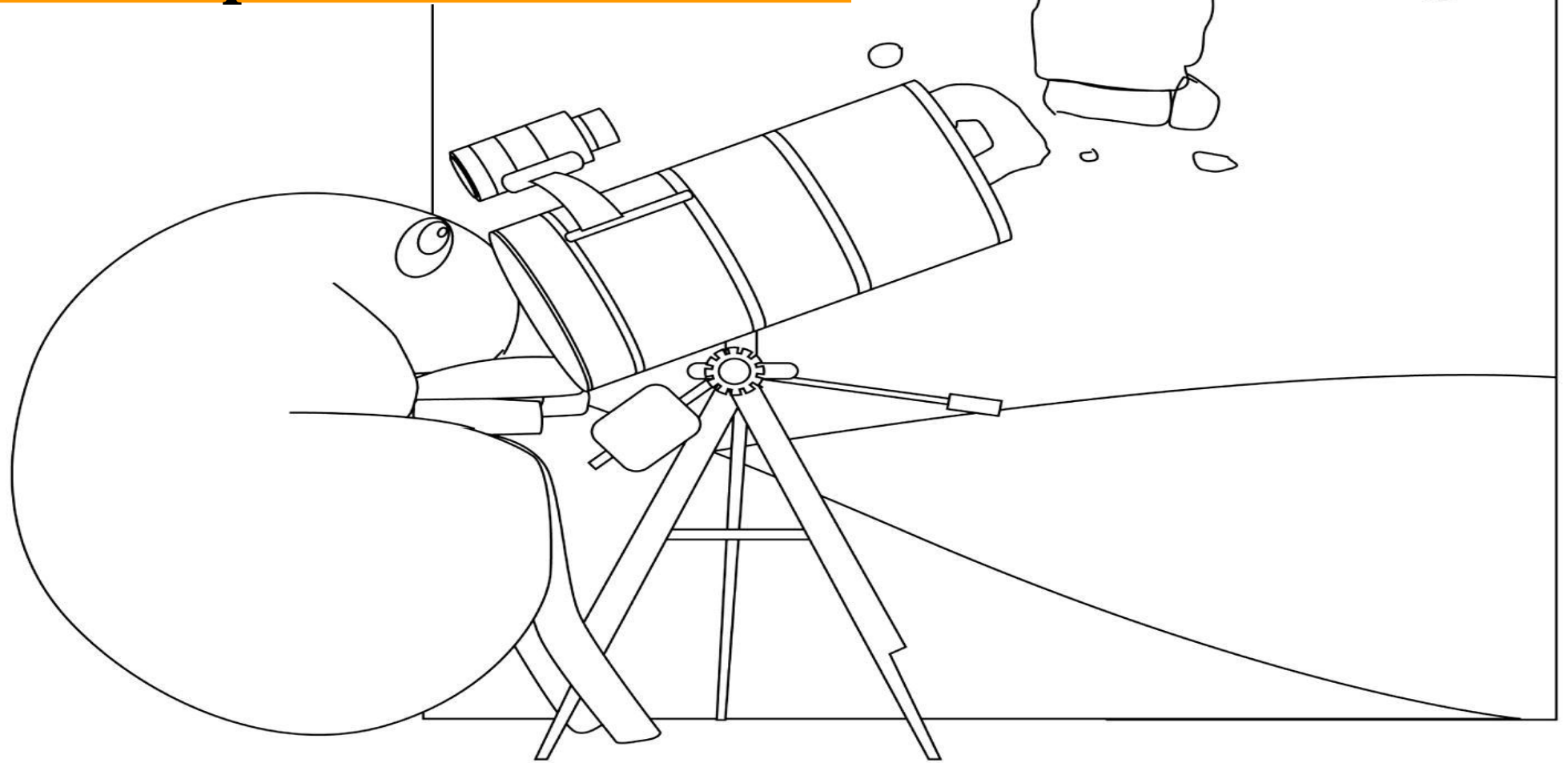
André Gide

Il y a beaucoup d'observations que l'hyperuricémie favorise  
l'HTA, l'IRC et l'athérosclérose.

Marqueur ou Acteur?

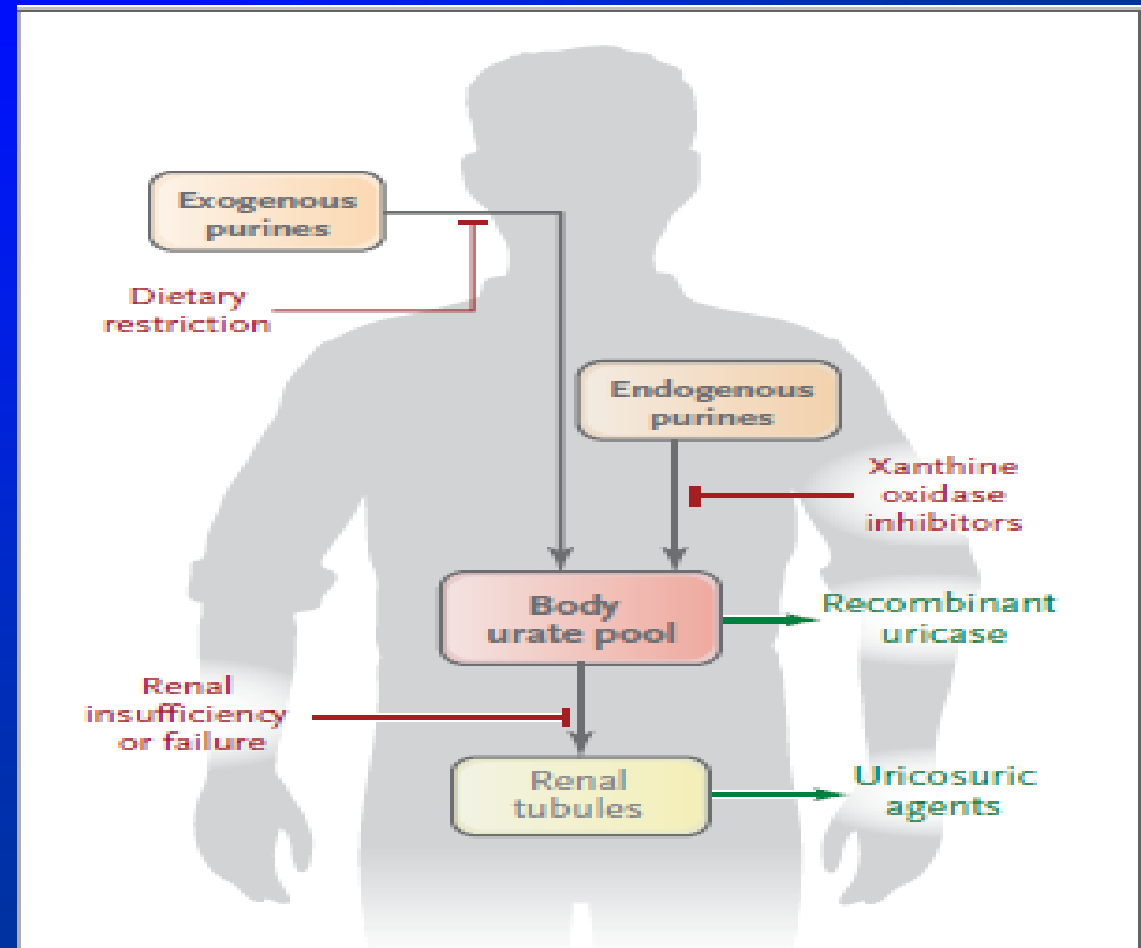
Quelques études avec faible échantillon suggèrent  
une réversibilité partielle sous IXO

**L'Hyperuricémie plus qu'une  
simple histoire de goutte  
ou de lithiase? probablement  
A traiter par IXO? Peut-être**



# Stratégies de prise en charge de l'hyperuricémie

- réduire les apports en viandes rouge, en abats, en fruits de mer, sardines
- limiter l'alcool et la consommation de fructose,
- contrôler le poids (correction du Syndrome Métabolique),
- s'hydrater abondamment (eau)



**Figure 2. Management Strategies in Patients with Hyperuricemia.**

# Acide urique accru: bon, mauvais ou indifférent?

- Rôle antioxydant à concentration normale
- A concentration élevée, épidémiologie en faveur d'un rôle délétère sur le plan CV et rénal (marqueur ou acteur?).
- Participe à la dysfonction endothéliale, à la stimulation du SRA, au stress oxydant et à l'inflammation, tous facteurs de **risque CV**.
- Rôle dans l'initiation et la progression de **l'IRénale**

Cependant, EBM non prouvé de l'intérêt du traitement IXO

- Manque cruel d'études multicentriques, randomisées, contrôlées sur l'intérêt d'une baisse de l'acide urique par un IXO pour la protection CV et rénale !