



UNIVERSITATEA  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

UNIVERISTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL DE MEDICINĂ INTERNĂ III

IVAN V. VLAD-SABIN

# TEZĂ DE DOCTORAT

## REZUMAT

CORELAȚII CLINICE, METABOLICE ȘI  
ECOCARDIOGRAFICE LA PACIENTUL CU  
HIPERURICEMIE, INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ȘI  
BOALĂ RENALĂ CRONICĂ

CONDUCĂTOR DOCTORAT

Prof. Univ. Dr. TIMAR ROMULUS ZORIN

TIMIȘOARA

2022



Insuficiența cardiacă este o entitate ce cuprinde o varietate crescută de fenotipuri clinice cu manifestări și evoluție diferită de la caz la caz, chiar dacă afectarea pare asemănătoare atât din punct de vedere clinic cât și din punct de vedere al evaluării obiective.

Toate proiecțiile organizațiilor internaționale prevăd o creștere a numărului de cazuri de insuficiență cardiacă atât pe termen mediu cât și pe termen lung, astfel că până în decada a IV-a a acestui secol, incidența insuficienței cardiace indiferent de forma ei este prevăzută a se situa în jurul valorii de 3,5%, creșterea față de prima decadă a secolului fiind de aproximativ 2% în procent absolut.

Tema de cercetare a acestei teze de doctorat este să evalueze impactul factorilor de risc asupra insuficienței cardiace asupra cărora în literatura de specialitate încă exista controverse, factorul principal studiat fiind acidul uric. Scopul acestei cercetări este să evalueze dacă exista o legătură între factorii de risc, fracția de ejeție și parametri clinici și biologici și ecocardiografici la pacienții cu insuficiență cardiacă clasificați conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie. Obiectivele acestei lucrări constau în efectuarea unor studii clinice de tip retrospectiv observațional care să demonstreze că impactul acidului uric este diferit în funcție de profilul clinic și fracția de ejeție a insuficienței cardiace, această teză constând din două studii clinice în care s-au comparat și evaluat pacienți cu insuficiență cardiacă în funcție de nivelul acidului uric și pacienți cu boala renală cronică severă având în vedere faptul că acidul uric este un produs ușor dializabil

În patologia cardiovasculară, frecvent acidul uric este trecut cu vederea, fie prin omiterea dozării acestui metabolit sau dacă hiperuricemia este asimptomatică este considerată a nu prezenta interes terapeutic. De cele mai



multe ori acest aspect este considerat ca fiind o hiperuricemie idiopatică sau primară, care aparent nu are un impact asupra stării de sănătate, nu declanșează atacuri de gută și nu este influențată terapeutic de nici un agent hipouricemiant, chiar dacă arsenalul terapeutic a fost îmbunătățit prin adăugarea de noi medicamente.

Din punct de vedere genetic relația între bolile cardiovasculare și hiperuricemie este controversată, deși este stabilit că există o creștere a riscului cardiovascular, dar dacă influențarea este reciprocă sau nu sau dacă relația este cauză și efect, inclusiv bidirecțională este încă un subiect unde cercetarea fundamentală este încă o necesitate. Studiile de randomizare mendeliană suprapuse în cadrul studiilor GWAS și metaanaliza CHARGE au arătat că scorul genetic de urat și nu neapărat nivelul acidului uric seric a fost responsabil de evenimentele cardiovasculare. Metanaliza CHARGE a constatat în analiza a 5 studii GWAS ce au totalizat peste 28000 de pacienți a arătat că 2 locusuri [SCL2A9 și ABCG2] sunt responsabile de asocierea cu hiperuricemia simptomatică, cu un odds ratio de 12,4 pentru fiecare 1.68mg/dl (100μmol/L) și nu se asociază cu hipertensiunea arterială (HTA), nivelul de glucoză sau boală cronică de rinichi (BCR).

Acest acid este produsul final al catabolismului bazelor purinice la om, primat, reptile, pasări. La anumite mamifere acidul uric este degradat mai departe spre un produs și mai solubil, alantoina ce rezultă din expunerea acidului uric la acțiunea uricazei. În cursul evoluției primatelor superioare, inclusiv omul au pierdut enzima uricază, astfel că metabolismul s-a oprit la nivelul acidului uric. De asemenea, Chung et al citează o lucrare a lui Proctor din anii 1970, în care s-a pierdut și capacitatea de a sintetiza acid ascorbic, astfel că acidul uric a preluat o parte din capacitatea antioxidantă și donare de electroni (capacitate deoxidantă) a acidului ascorbic. La om peste 50% din capacitatea antioxidantă a plasmei sanguine este dată de hidrații ionilor de urat (acid uric).

Insuficiența cardiacă reprezintă una dintre principalele afecțiuni cu impact major pe toate planurile, atât la nivel individual cât și la nivelul societății.



Ultimul update (Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update) asupra bolilor cardiovasculare și atacului vascular al Asociației Americane a Inimii (AHA) sub coordonarea lui Virani et al [19] publică cifre îngrijorătoare. Datele derivate din studiile NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) releva că aproximativ 2% din populația Statelor Unite adulte are insuficiență cardiacă. În cifre absolute acestea se traduc într-o creștere cu 300000 de noi cazuri în intervalul 2015-2018 fata de perioada 2009-2012.

La fel de îngrijorător este și proiecția efectuată sub coordonarea lui Heidenreich et al care arată o creștere a prevalenței cu 0.6 puncte procentuale până în 2030 ceea ce ar adăuga încă 2 milioane de cazuri noi, luând în considerare și sporul natural.

Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă atât factori de risc tradiționali cât și factori de risc mai recent identificați, în acest sens fiind publicate o serie întreagă de articole cu impact major în privința evaluării factorilor de risc.

În timp ce factorii de risc tradiționali ca hipertensiunea, diabetul zaharat, obezitatea, fumatul sau boala coronariană reprezintă peste jumătate din cauzele cazurilor de insuficiență cardiacă identificate prin studiul din Olmsted County, Minnesota [29], datele din NHANES releva că cel puțin o treime din adulți au cel puțin un factor de risc pentru insuficiență cardiacă .

Noul ghid al ESC publicat în 2021 citat de Huffman et al încă utilizează că piatră de temelie în diagnosticul insuficienței cardiace semnele și simptomele specifice, acestea regasindu-se în toate cele 3 tipuri de insuficiență cardiacă, considerând măsurarea fracției de ejeție a ventricolului stâng ca un criteriu adițional de cuantificare. În situația insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată obiectivarea afectării structurale cardiace este necesară în mod suplimentar cât și folosirea peptidelor natriuretice ca un alt marker de disfuncție cardiacă

Daca măsurarea fracției de ejeție este în cele mai multe cazuri diagnostichează în cazul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă și moderat redusă, în situația fracției de ejeție păstrată situația este mai



problematică. Pe fondul afectării structurale cauzate de prezența factorilor de risc ca obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, anemie moderată sau severă și/sau ateroscleroza, necesitatea evaluării imagistice complexe este crucială. Astfel, Obokata et al identifică mai multe mecanisme implicate, ce necesită evaluarea prin metode imagistice și propune utilizarea lor sistematică și complementară. Disfuncția diastolică, evaluarea hipertensiunii pulmonare, remodelarea și disfuncția ventriculului drept, disfuncția atriului stâng, accentuarea interdependenței diastolice ventriculare, rigiditatea vasculară sau disfuncția microvasculară prin scăderea rezervei de flux coronariene, cât și evaluarea arteriopatiei periferice sau a incompetenței cronotrope sunt ținte potențiale care ar identifica și cuantifica corect disfuncția diastolică.

Activarea sistemului renina-angiotensină-aldosteron a fost mult timp suspectată că este influențată și de hiperuricemie, existând dovezi multiple experimentale în acest sens. De exemplu, Milanesi et al arată că hiperuricemia are capacitatea să blocheze sau cel puțin să reducă efectele protectoare ale inhibiției sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Însă McMullan et al, în urma unui studiu dublu orb, controlat cu placebo ce a inclus 149 de pacienți obezi hiperuricemici, a arătat că intervenția medicamentoasă asupra hiperuricemiei nu are nici un efect benefic din punct de vedere clinic sau asupra activității sistemului renina-angiotensină-aldosteron sau asupra tensiunii arteriale medii.

Implicarea acidului uric în insuficiența cardiacă este încă un subiect intens dezbătut, existând studii care sugerează necesitatea tratamentului chiar și în situații asimptomatice ale hiperuricemiei dar există și studii care sugerează riscuri crescute asociate ale tratamentului cu medicamente hipouricemiente. Nivele crescute ale acidului uric se asociază cu hipertensiunea arterială, ateroscleroza, fibrilația atrială și insuficiența cardiacă. Studiile experimentale au arătat că dezvoltarea bolilor cardiovasculare în hiperuricemie sunt secundare inițierii unor căi de semnalizare moleculară ce implică răspuns inflamator, stres oxidativ crescut, rezistența la insulină sau disfuncția endotelială.



O metaanaliza a lui Huang et al. efectuată în urma identificării a 33 de studii clinice, dintre care 28 au urmărit efecte adverse secundare insuficienței cardiace, a arătat că acidul uric seric crescut se asociază cu un prognostic mai slab. Această metaanaliza a arătat o relație doza-răspuns, astfel că un acid uric crescut este un predictor a mortalității general, a mortalității cardiovasculare și a agravării insuficienței cardiace. O concluzie a arătat că mortalitatea crește cu 13% pentru fiecare 1 mg/dL creștere a acidului uric peste valoarea de referință de 7 mg/dL.

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) este una din societățile de profil importante care acordă o secțiune dedicată acidului uric și hiperuricemiei în ghidul propriu de insuficiență cardiacă, fiind la ora actuală unul dintre cele mai comprehensive și detaliate ghiduri ce abordează problema hiperuricemiei în insuficiența cardiacă.

Ultimul Ghid ESC publicat în 2021 atribuie o prevalență de aproximativ 50% a hiperuricemiei la acești pacienți, considerând hiperuricemia ca un factor de prognostic negativ. Recomandarea de tratament în absența contraindicațiilor este de a utiliza alopurinolul ca prima opțiune terapeutică, care și-a arătat non-inferioritatea față de febuxotat într-un studiu prospectiv ce a înrolat peste 6000 de pacienți.

Obiectivul acestei teze de doctorat este să evalueze factorii de risc, profilul clinic și evoluția clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă și hiperuricemie cu și fără afectare renală, pentru evidențierea hiperuricemiei atât ca marker de afectare cardiacă cât și ca factor de prognostic negativ prin raportare la parametri ecocardiografici.

Lucrare actuală conține două studii clinice care compară între grupurile componente pacienți cu insuficiență cardiacă. Primul studiu compara un lot de peste 303 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție ușor redusă și pacienți cu fracție de ejeție păstrată. Al doilea studiu clinic cuprinde un lot de 61 de pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție ușor redusă și fracție



de ejeecție păstrată cu boală renală severă ce necesită terapie de supleere renala sub forma de hemodializă fiind caracterizați din puncte de vedere ecocardiografic

Scopul studiului clinic numărul 1 este de a evalua relația dintre acidul uric seric și insuficiența cardiacă clasificate conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie într-o regiune a Europei care se caracterizează printr-o prevalență ridicată a bolilor cardiovasculare, a obezității și a diabetului zaharat.. Am analizat retrospectiv o serie de 303 pacienți consecutivi cu insuficiență cardiacă cunoscută internați în Secția de Medicină Internă de Urgență din cadrul Spitalului Clinic Municipal de Urgență din Timișoara.

Analiza statistică pentru acest studiu clinic s-a bazat pe teste ANOVA unidirecționale pentru variabile continue și teste Chi-pătrat pentru variabile categorice, valorile p corespunzătoare fiind prezentate în tabelele rezumative. Comparațiile în perechi au fost efectuate pe baza testelor de semnificație prin analiza Bonferroni, fiind raportată semnificația corespunzătoare (S) ( $p \leq 0.05$ ) sau nesemnificația (NS.  $p > 0.05$ ).

Am obținut rezultate statistice semnificative când am comparat caracteristicile de bază ale pacienților analizați. Diferență statistică semnificativă a fost găsită în valoarea medie a vârstei între pacienții din categoriile FEVS  $>50\%$  și FEVS  $<40\%$ . Pacienții din categoria FEVS  $>50\%$  au fost mai în vârstă, comparativ cu pacienții din categoria FEVS  $<40\%$ . De asemenea, a fost observată o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ) între proporția de bărbați/femei din cele trei grupuri de pacienți ale noastre. Folosind o regresie liniară, am obținut un model semnificativ ( $p = 0,030$ ) în care variabilitatea EF este exprimată de acid uric în proporție de aproximativ 1,5% ( $R\text{-pătrat} = 0,015$ ). Prin urmare, a fost dezvăluită o legătură semnificativă între FEVS și acidul uric. De asemenea, am obținut rezultate semnificative când a fost calculat un model de regresie liniară ( $p=0,004$ ), unde variabilitatea Log NT-proBNP este exprimată de acidul uric în proporție de aproximativ 2,7% ( $R\text{-pătrat} = 0,027$ ). Prin urmare,



a fost dezvăluită o legătură semnificativă între nivelurile de NT-proBNP și acidul uric seric.

Prin regresie liniară am obținut un alt model semnificativ statistic ( $p < 0.001$ ) în cazul pacienților cu pefHF în care variabilitatea eRFG este exprimată de către acidul uric este într-o proporție de aproximativ 19,3% ( $R^2=0.193$ ).

O creștere a incidenței pefHF este evidentă rezultatele obținute în acest studiu confirmă faptul că proporția pacienților cu pefHF este mai mare decât proporția pacienților cu mrHF și refHF. Metaanaliza lui Carraballo et al arată că există un trend înspre creșterea proporției pacienților cu pefHF și o heterogenitate crescută a acestora,

În privința acidului uric, s-au evidențiat rezultate semnificativ statistice între loturile studiate. Pacienții din grupul pefHF au prezentat un nivel al SUA mai mic comparativ cu cei din grupurile cu fracție de ejeție între 40-49% și  $<40\%$ . Una din explicațiile posibile rezultă din modificările fiziopatologice ce apar odată cu reducerea fracției de ejeție, conduc la creșterea SUA, dar acidul uric fiind un produs al catabolismului purinic este implicat prin alte posibile mecanisme. Huang et al a arătat că pe lângă mortalitatea de cauză cardiovasculară crescută a pacienților cu hiperuricemie și mortalitatea de orice cauză este crescută cu 4% pentru fiecare creștere de 1 mg a acidului uric seric.

În studiul actual marea majoritate a pacienților cu mrHF ( $\approx 60\%$ ) au fost identificați că aparținând clasei NYHA II, Piepoli et al sugerând că pacienții cu insuficiență cardiacă moderată spre severă clasificați în clasele NYHA I și II au avut un acid uric care a fost semnificativ statistic asociat cu mortalitatea cardiovasculară, în timp ce pacienții aflați în clasele III, respectiv IV nu au avut un risc mai mare.

Una dintre limitările identificate reprezintă faptul că acesta este un studiu retrospectiv, deși numărul pacienților ( $>300$ ) incluși ar fi suficient pentru o putere statistică adecvată, lipsa unor măsurători succesive a nivelului acidului uric poate contribui la limitarea semnificației unor rezultate. De asemenea, excluderea pacienților cu medicație diuretică în special tiazidic-like doar, poate





să nu fie suficientă deoarece și alte medicamente pot contribui la creșterea falsă a nivelului acidului uric, cât și neraportarea de către pacienții incluși în foile de observație și a altor clase de medicamente ce pot induce hiperuricemie

Al doilea studiu clinic a avut scopul să evalueze relația dintre anumite aspecte ecocardiografice într-o populație specială de pacienți cu boală cronică renală ce este marcată de un risc cardiovascular foarte crescut și care are o incidență marcată a insuficienței cardiace indiferent de profilul iei. De asemenea, acidul uric este un produs ce se elimină prin procesul de dializă într-o proporție semnificativă, ceea ce ar trebui să atenueze din efectele detrimentală ale lui prin menținerea unei concentrații plasmatică cât mai reduse și fără a prezenta oscilații semnificative. Acesta este un studiu retrospectiv ce a analizat 61 de pacienți cu boală renală cronică aflați sub diferite forme de supleere renală ce au fost diagnosticați ecocardiografic cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă (mrHF) și cu fracție de ejeție păstrată (pefHR).

În urma analizei, pe baza caracteristicilor demografice, pacienții au fost predominant bărbați, cu o vârstă medie de aproximativ 50 ani, cu o durată a dializei de cel puțin 3 ani, hipertensivi în proporție covârșitoare și cu o proporție destul de mare a pacienților diabetici. De asemenea din punct de vedere al tratamentului, majoritatea a prezentat tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie, betablocante, diuretice antiplachetare și blocante ale canalelor de calciu, cu o proporție mai mică de pacienți cu tratament cu statine.

Comparația între cele două loturi cu insuficiență cardiacă cu evenimente cardiovasculare și fără evenimente cardiovasculare, nu au prezentat diferențe semnificative în privința sexului, vârstei, indicele de masă corporală sau a hipertensiunii arteriale sau a istoricului de fumat, însă s-au observat rezultate semnificative statistic în cazul prevalenței diabetului zaharat, istoricului de boală cardiovasculară, nivelul colesterolului total fiind totuși nesemnificativ.

Deși unii autori consideră faptul că funcția renală alterată este un factor de agravare a insuficienței cardiace, unii autori precum Mascarenhas și colaboratorii consideră că funcția renală este mai degrabă un marker al



suferinței cardiace, deoarece deși rata filtrării scădea progresiv în cadrul lotului analizat, comorbiditățile și semnele obiective ale afectării cardiace au explicat mai corect prin analiza multivariată prognosticul deficitar. Chan și coautorii, de asemenea observă că la pacienții cu hemodializa cronică desigur reduce volumele end-diastolice și end-sistolice cât și masa ventriculară, procesul efectiv de remodelare nu este afectat, ceea ce ar putea explica pe de o parte mortalitatea și prognosticul mai slab al acestor pacienți. Asocierea cu alte anomalii renale a insuficienței cardiace, cum ar fi albuminuria a fost evaluată de Naylor et al, autorii sugerând că microalbuminuria a fost asociată cu riscul de dezvoltare a refHF și cu disfuncția sistolică, dar boala renală cronică s-a asociat moderat și fără a avea diferență semnificativă despre puterea asocierii între refHF și pefHF.

Principala limitare a acestui studiu poate fi considerată chiar excluderea nivelului acidului uric din analiză, deoarece nu este luată în considerare eventuala afectare cardiovasculară cauzată de acidul uric până la inițierea terapiei de supleere renală, care nu poate fi neapărat negată. O a doua limitare identificată poate fi considerată lotul mic de pacienți și în special al celor cu evenimente cardiovasculare, ce poate contribui la puterii statistice și conferirea de nesemnificație anumitor parametri, cum ar fi de exemplu diametrul telediastolic. De asemenea poate fi considerată limitare faptul că analiza multivariată în special asupra medicației nu a relevat semnificație, probabil datorită din nou numărului mic de evenimente cardiovasculare.

Hiperuricemia în insuficiența cardiacă este un factor de risc, cât și efectul proceselor metabolice detrimentale pe care scăderea fracției de ejeție le produce pe termen lung.

Principala concluzie este că acidul uric este un marker sensibil al afectării cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, afectarea structurală cardiacă și suferință metabolică indusă de scăderea fracției de ejeție se transpun în nivelele crescute ale acestuia.

Problema importantă rămasă este modul în care acidul uric poate fi introdus în scoruri de calcul ale riscului de evenimente cardiovasculare majore



În insuficiența cardiacă, existând totuși multiple situații în care el crește înafară insuficienței cardiace, dar care pot să ofere rezultate fals negative. De asemenea asocierea cu boala renală cronică, în special la categoria de pacienți cu afectare avansată renală, acidul uric poate să fie atât o cauză cât și un efect al evenimentelor cardiovasculare.

Principalele concluzii sunt sumarizate mai departe

- Sexul masculin prezintă fenotipuri mai severe ale insuficienței cardiace, predominând refHF
- Diabetul zaharat prezintă un factor de risc asociat insuficienței cardiace care se asociază mai mult cu disfuncția diastolică și pefHF
- Profilul lipidic la pacienții cu insuficiență cardiacă sugerează legătură directă între ateroscleroză și fracția de ejeție; pacienții cu fracții de ejeție mai mari au un nivel mai scăzut al LDL-colesterolului
- Profilul lipidic la pacienții cu insuficiența cardiacă sugerează legătură directă între ateroscleroză și fracția de ejeție; pacienții cu fracții de ejeție mai mici au un nivel mai scăzut al HDL-colesterolului
- Profilul lipidic la pacienții cu insuficiență cardiacă sugerează legătură directă între ateroscleroză și fracția de ejeție; pacienții cu fracții de ejeție mai mari au un nivel mai scăzut al trigliceridelor serice
- Pe măsură ce fracția de ejeție scade, volumul atriului stâng crește chiar și în absența fibrilației atriale
- Peptidele natriuretice (NTproBNP) cresc pe măsură ce fracția de ejeție scade
- Acidul uric crește cel mai mult la pacienții cu mrHF și refHF
- Acidul uric se corelează pozitiv cu nivelele peptidelor natriuretice; la nivele crescute ale acidului uric peptidele natriuretice au o probabilitate mai mare de a fi crescute
- Fracția de ejeție a ventriculului stâng se corelează direct cu nivelul seric crescut al acidului uric între cei doi parametri corelația este invers proporțională



- Afectarea renală se asociază cu o creștere a acidului uric într-un mod direct proporțional; cu cât rata filtrării glomerulare este mai severă cu atât acidul uric seric este mai crescut, afectarea renală mai severă stadiul 3 și severă stadiul 4 se corelează cel mai bine cu creșterea acidului uric. De asemenea creatinina per se nu se corelează cu nivelul fracției de ejeție față de rata filtrării la pacienții cu insuficiență cardiacă.
- Pacienții cu mrHF reprezintă o zona gri, cu unele rezultate discordante față de extremele spectrului fracției de ejeție
- Acidul uric crescut se corelează direct proporțional cu creșterea volumului atriului stâng
- Afectarea renală severă la pacienții cu insuficiență cardiacă este asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare severe
- Boala renală cronică end-stage se asociază cu reducerea fracției de ejeție și prezice evenimente cardiovasculare majore
- Doppler-ul tisular evaluează mai bine riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală renală severă
- Disfuncția diastolică severă, tip 2 și tip 3 se asociază cu evenimentele cardiovasculare severe

Cercetarea viitoare ar trebui să continue în direcția evaluării prospective a pacienților cu afectare cardiacă și a stratificării pacienților la risc, în special a acelor pacienți care se afla în zona gri, a insuficienței cardiace mrHF, deoarece acești pacienți sunt la cel mai mare risc de nu fi clasificați ca potențiali indivizi cu risc major.

Acidul uric trebuie să intre în utilizarea de rutină a clinicienilor și să ghideze managementul în așa fel încât cei cu nivele crescute să fie considerați mai la risc decât cei cu afectare structurală asemănătoare și fără hiperuricemie.



UNIVERSITATEA  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA