

Kwas moczowy w chorobach nerek, serca i naczyń

Uric acid in kidney and cardiovascular diseases

Joanna Januszkiewicz-Caulier¹, Edward Franek^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie

²Zakład Kliniczno-Badawczy Endokrynologii IMDiK Polskiej Akademii Nauk

STRESZCZENIE

Zwiększone ryzyko występowania chorób metabolicznych, obserwowane w społeczeństwach zachodnich od połowy XX wieku, spowodowało konieczność identyfikacji czynników ryzyka, w szczególności łatwo oznaczalnych i modyfikowalnych. Takim czynnikiem ryzyka jest stężenie kwasu moczowego. W ostatnich latach wiele badań poświęcono związkowi hiperurykemia z takimi komponentami zespołu metabolicznego, jak cukrzyca, otyłość i nadciśnienie tętnicze, a także innym chorobom układu sercowo-naczyniowego i nefropatii. Hiperurykemia wydaje się nie tylko predykatorem, ale także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, nadciśnienia tętniczego, śmierci sercowo-naczyniowej i choroby nerek. Celem niniejszej pracy było podsumowanie obecnego, opartego na dowodach, stanu wiedzy w tym zakresie.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 31–37

Słowa kluczowe: kwas moczowy, zespół metaboliczny, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego

ABSTRACT

The increased prevalence of metabolic disorders observed in Western societies, especially since the second half of 20th century, leads to identification of its risk factors, in particular easily detectable and potentially modifiable biomarkers such as uric acid. Recently numerous studies have focused on the association between

hyperuricemia and the components of metabolic syndrome such as diabetes, obesity, hypertension as well as other cardiovascular diseases and nephropathy. It seems that hyperuricemia is not only a potential predictor of increased cardiovascular risk but also an independent risk factor for metabolic syndrome, hypertension, cardiovascular mortality and renal disease. The aim of this paper was to summarize current evidence based knowledge with regard to this issue.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 31–37

Key words: uric acid, metabolic syndrome, diabetes, hypertension, cardiovascular disease

WPROWADZENIE

Wzrost częstości występowania zaburzeń metabolicznych w populacji krajów wysoko uprzemysłowionych, obserwowany szczególnie od drugiej połowy XX wieku, skłania do poszukiwania czynników ryzyka związanych z nimi chorób — zwłaszcza takich, które byłyby łatwe do stwierdzenia i poddawały się modyfikacji. Związek stężenia kwasu moczowego z rozwojem chorób wchodzących w skład zespołu metabolicznego (cukrzyca, otyłość, nadciśnienie tętnicze) i ich powikłań, szczególnie chorób układu sercowo-naczyniowego i nefropatii, w ostatnich latach budzi szczególne zainteresowanie naukowców i klinicystów. Hiperurykemia, definiowana zazwyczaj jako stężenie kwasu moczowego przekraczające 7,0 mg/dl (tab. 1), w wielu doniesieniach jest uznawana za niezależny czynnik ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych [1] oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego [2, 3] i nefropatii [4–7]. Obiecujące są również wyniki stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego w zapobieganiu lub hamowaniu powikłań zespołu metabolicznego i nefropatii [8, 9]. Celem niniejszej publikacji było podsumowanie obecnego stanu wiedzy z zakresu roli

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Januszkiewicz-Caulier
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: 22 508 14 79, faks: 22 508 14 00
e-mail: j.januszkiewicz@poczta.fm

Tabela 1. Prawidłowe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i w moczu (na podstawie [10])

Stężenie kwasu moczowego	Kobiety	Mężczyźni
We krwi	180–420 μ mol/l (3–7 mg/dl)	
W moczu	< 4,5 mmol/d. (< 750 mg/d.)	< 4,8 mmol/d. (< 800 mg/d.)

kwasu moczowego w rozwoju zespołu metabolicznego, w tym cukrzycy i jej powikłań nerkowych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego.

KWAS MOCZOWY W CHOROBAH NEREK

Kwas moczowy — produkt metabolizmu puryn — ulega filtracji, a następnie reabsorpcji i sekrecji w kanalikule proksymalnym, zatem jego nadmierne stężenie może wynikać zarówno ze zwiększonej produkcji, jak i upośledzonego wydalania. Przyczyny hiperurykემii wymieniono w tabeli 2. Nadmierna produkcja kwasu moczowego jest związana z takimi stanami, jak: dieta bogatobiałkowa, spożywanie alkoholu, zwiększony obrót komórkowy lub defekty enzymatyczne szlaku metabolizmu puryn. U pacjentów z upośledzoną filtracją, w przebiegu choroby nerek, stężenie kwasu moczowego zależy od wydolności jelitowego mechanizmu wydalniczego [8]. Wyższe stężenie kwasu moczowego występuje u mężczyzn oraz u kobiet po menopauzie z uwagi na urykozuryczne działanie estrogenów [12]. W stanach związanych w hiperinsulinizmem (w zespole metabolicznym) hiperurykemia wynika z pobudzającego wpływu insuliny na reabsorpcję sodu

i moczanów w kanalikule proksymalnym. Diuretyki tiazydowe zwiększają stężenie kwasu moczowego w podobnym mechanizmie. Alkohol natomiast zwiększa wytwarzanie moczanów (wynikające ze wzmożonego metabolizmu nukleotydów adeninowych) oraz zmniejsza wydalanie kwasu moczowego przez nerki, w wyniku blokowania przez mleczany transportu cewkowego moczanów.

Częste występowanie hiperurykემii (potencjalnie modyfikowalnego czynnika ryzyka) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) — w związku ze zwiększającą się zapadalnością na tę chorobę — jest przyczyną dużego zainteresowania naukowców. Prace, w których oceniano wpływ hiperurykემii na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego u dializowanych pacjentów, wskazują na istnienie „J-kształtnej” związku między stężeniem kwasu moczowego a umieralnością ogólną (zarówno bardzo wysokie, jak i bardzo niskie stężenia wiążą się z większą umieralnością ogólną) [13]. Mechanizmy szkodliwego działania kwasu moczowego na nefron obejmują uszkodzenie śródbłonna, a przez to — śródbłonkowej produkcji tlenu azotu (NO), aktywację trombocytów oraz zwiększenie ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszku nerkowym (co bezpośrednio pobudza proliferację mięśni gładkich w tętniczkach doprowadzających i odpowiada za utratę zdolności autoregulacji). Wszystkie te mechanizmy prowadzą do wzrostu ciśnienia w kłębuszku nerkowym, jego przerostu i szklwienia [14].

Ponadto kwas moczowy działa prozapalnie — pobudza syntezę cytokin, takich jak: czynnik chemotaktyczny monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemotactic protein 1*), in-

Tabela 2. Przyczyny hiperurykემii (zmodyfikowano na podstawie [8, 11])

Przyczyna hiperurykემii	Prawdopodobny mechanizm
Okres pomenopauzalny	Urykozuryczne działanie estrogenów
Amerykianie pochodzenia afrykańskiego	Nieznany
Choroby nerek	Zmniejszenie wydalania kwasu moczowego wraz ze zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej
Diuretyki	Zmniejszenie objętości osocza sprzyja reabsorpcji kwasu moczowego
Zmniejszenie objętości osocza (odwodnienie, niewydolność serca)	Jak wyżej
Insulinooporność	Zwiększenie wchłaniania zwrotnego sodu i moczanów
Nadciśnienie tętnicze	Powikłania mikroangiopatyczne sprzyjają niedokrwieniu tkanek i zwiększonemu wytwarzaniu oraz zmniejszonemu wydalaniu kwasu moczowego
Alkohol	Zwiększenie wytwarzania kwasu moczowego, zmniejszenie wydalania przez nerki
Leki: cyklosporyna, takrolimus, etambutol, salicylany w małych dawkach, pirazynamid, lewodopa	Zwiększenie ilości substratu do wytwarzania kwasu moczowego, wpływ na jego metabolizm

terleukiny 1 β i 6 (IL-1 β , IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*), które mogą wpływać na inicjację procesów zapalnych śródbłonna i rozwój zmian miażdżycowych [15].

Hiperurykemia jest zatem nie tylko czynnikiem świadczącym o uszkodzeniu nerek (którego oznaką jest upośledzenie wydalania kwasu moczowego), ale także bierze czynny udział w progresji nefropatii, a odkładanie złożeń moczanów w mięszu nerek, jak w przypadku nefropatii dnawej, nie jest jedynym patomechanizmem tego działania [6, 16]. W badaniach na modelu zwierzęcym hiperurykemia powodowała wystąpienie u szczura zarówno choroby nerek *de novo*, jak i progresję już istniejącej nefropatii, przy czym głównymi cechami histologicznymi uszkodzenia nerek były szkliwienie kłębuszków nerkowych i tętniczek oraz włóknienie mięszu nerek, przy nieobecności depozytów moczanowych [16]. Prawdopodobnym mechanizmem działania hiperurykemii na rozwój nefropatii wydaje się uszkodzenie naczyń doprowadzających (przedkłębuszkowych), co zaburza mechanizmy autoregulacji, a przez to powoduje rozwój nadciśnienia w kłębuszku nerkowym oraz jego konsekwencje [17].

Wzrost stężenia kwasu moczowego jest uznawany za czynnik predykcyjny progresji uszkodzenia nerek w nefropatii IgA [18, 19] i nefropatii cukrzycowej [20]. Nawet u pacjentów bez nefropatii hiperurykemia była niezależnym czynnikiem wystąpienia mikroalbuminurii i pogorszenia czynności nerek [21–23]. U chorych na cukrzycę typu 1, u których nie stwierdzano białkomoczu, hiperurykemia prowadziła do zmniejszenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [24]. Wykazano także związek zwiększonego stężenia kwasu moczowego ze wzrostem umieralności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD (w stadiach 3. i 4.) [25]. W niektórych badaniach u pacjentów ze stwierdzoną CKD stężenie kwasu moczowego nie było czynnikiem predykcyjnym dalszej utraty funkcji nerek, co — być może — wiąże się z faktem, że nieodwracalne uszkodzenia naczyń i kłębuszków nerkowych prowadzą do dalszego postępu choroby niezależnie od stężenia kwasu moczowego [25, 26].

Jednakże opublikowane niedawno wyniki obserwacji wskazują, że u chorych z CKD w stadium 3. z bezobjawową hiperurykemią obniżenie stężenia kwasu moczowego może zwalniać progresję choroby nerek [8]. Podobnie, farmakologiczne zmniejszenie osoczonego stężenia kwasu moczowego u pacjentów bez objawów dny mocz-

nowej poprawiało funkcję nerek [9], a zaprzestanie leczenia allopurinolem pacjentów z CKD prowadziło do pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego i przyspieszało utratę funkcji nerek u osób nieleczonych inhibitorami konwertyazy angiotensyny [27]. Wyniki te są zbieżne z wynikami badań *Losartan Intervention for Endpoint Reduction In Hypertension* (LIFE) i *Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation* (GREACE), w którym obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych leczonych losartanem bądź atorwastatyną częściowo przypisano zdolności tych leków do obniżania stężenia kwasu moczowego [28, 29].

KWAS MOCZOWY A NEFROPATIA CUKRZYCOWA

Cukrzyca to wiodąca przyczyna rozwoju niewydolności nerek, chociaż patogeneza nefropatii cukrzycowej nie jest do końca poznana. Wyniki badań opublikowanych w czasie kilku ostatnich lat wskazują, że u wielu chorych na cukrzycę mikroalbuminuria (uważana za czynnik predykcyjny rozwoju białkomoczu i postępu nefropatii cukrzycowej do stadium niewydolności nerek) cofa się do fazy normoalbuminurii. Mimo to postępuje niewydolność nerek, która ujawnia się długo przed wystąpieniem u tych pacjentów klinicznie jawnego białkomoczu (tzw. wczesna postępująca utrata funkcji nerek — wczesne zmniejszenie GFR) [30, 31]. W swoich badaniach Ficociello i wsp. [32] analizowali związek między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a ryzykiem wczesnej utraty GFR u chorych na cukrzycę typu 1 [32]. W badaniu przeprowadzonym wśród ponad 600 pacjentów z cukrzycą typu 1, bez współistniejącego białkomoczu, stężenie kwasu moczowego było niezależnym, istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym rozwoju wczesnej utraty funkcji nefronu. Ryzyko to zwiększało się liniowo, gdy stężenie kwasu moczowego mieściło się w granicach wartości referencyjnych, natomiast nie wykazano związku między podstawowym (wyjściowym) stężeniem kwasu moczowego a progresją bądź regresją albuminurii u tych pacjentów. Doniesienia te są zbieżne z badaniami Hovinda i wsp. [33], którzy uznali hiperurykemię za niezależny czynnik ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej już wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 1. Nefropatia cukrzycowa jest silnie związana z umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, co może odzwierciedlać uogólnione zaburzenia czynności naczyń. Hiperurykemia, powodująca dysfunkcję śródbłonna, rozwój nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego — niezależnie od zajęcia nerek — może być wspólnym

ogniwem łączącym powikłania mikro- i makroangiopatyczne u chorych na cukrzycę.

Hipoteza, że kwas moczowy jest „markerem” i czynnikiem sprawczym postępu neuropatii cukrzycowej, otwiera stosunkowo łatwo dostępne możliwości terapeutyczne. Istnieją doniesienia o wpływie allopurinolu na opóźnienie utraty funkcji nerek u pacjentów z hiperurykemią i CKD [8]. Opisano też poprawę GFR wraz z obniżeniem stężenia kwasu moczowego u osób z hiperurykemią i prawidłową funkcją nerek leczonych przez 3 miesiące allopurinolem [9]. Osiągnięte w ten sposób zwiększenie GFR nie wiązało się jednak ze zmniejszeniem białkomoczu.

KWAS MOCZOWY A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Chociaż nadciśnienie tętnicze występuje u około 1/3 populacji amerykańskiej i jest wiodącą przyczyną zachorowalności i śmiertelności, w większości przypadków jego etiologia nie jest do końca poznana. Jako wiodące przyczyny rozwoju nadciśnienia wymienia się: wzmożone pobudzenie układu współczulnego, dysfunkcję śródbłonna i wynikające z niej zaburzenia napięcia i czynności ścian naczyń, insulinooporność i hiperinsulinizm, które powodują zaburzenia gospodarki sodowej, oraz hiperurykemię, prowadzącą do aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i uszkodzenia tętniczek nefronu [34].

Hiperurykemia występuje u około 25% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, natomiast 50–70% pacjentów z hiperurykemią choruje na nadciśnienie [7, 35]. U podłoża związku kwasu moczowego z nadciśnieniem leży zmniejszenie przepływu nerkowego krwi, stymulujące reabsorpcję moczanów. Dodatkowo, zajęcie małych naczyń i miejscowe niedokrwienie tkanek, występujące w przebiegu nadciśnienia, prowadzą do zwiększonego rozpadu adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) do adeniny i ksantyny, co pobudza wytwarzanie oksydazy ksantynowej (a przez to — kwasu moczowego). Drugim efektem jest zwiększenie produkcji mleczanów, które konkurują z moczanami o wydalanie poprzez wymiennik jonów organicznych w cewce bliższej nefronu, co powoduje zmniejszenie wydalania tych ostatnich i wzrost ich stężenia w surowicy [36, 37]. Z kolei hiperurykemia prowadzi do aktywacji układu RAA zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośrednio. Działanie bezpośrednie jest związane z hamowaniem syntezy NO w aparacie przykłębuszkowym. Działanie pośrednie polega na pobudzeniu rozplemu mięśniówki tętniczki doprowadza-

jącej (i zmniejszeniu przepływu krwi) [16, 38, 39]. Hiperurykemia wywołuje również wzrost ekspresji cyklooksygenazy 2 w płamce gęstej i tętniczkach, prowadząc do proliferacji śródbłonna i pobudzenia reakcji zapalnej w ścianie naczyń [6, 39].

W badaniu przeprowadzonym w grupie blisko 1500 kobiet z prawidłową masą ciała, u których nie występowały nadciśnienie tętnicze, cukrzyca ani choroba wieńcowa, wykazano, że nawet niewielkie zwiększenia stężeń kwasu moczowego i insuliny (mieszczące się jeszcze w granicach wartości uznawanych za referencyjne), wiązały się z klinicznie istotnym ryzykiem rozwoju nadciśnienia [34]. Chociaż powyższe wyniki mogłyby być wytłumaczone opisanymi wyżej mechanizmami, łączącymi hiperurykemię z rozwojem nadciśnienia tętniczego, wydaje się, że dokładne interakcje są bardziej złożone i wymagają dalszego wyjaśnienia.

Kwas moczowy ma także właściwości antyoksydacyjne, a zwiększenie jego stężenia w surowicy może wykazywać korzystne działanie w chorobach neurodegeneracyjnych [40]. Poprawę funkcji śródbłonna obserwuje się także u pacjentów z niewydolnością serca, u których udało się obniżyć stężenie kwasu moczowego za pomocą inhibitora oksydazy ksantynowej (allopurinolu), natomiast efekt hipourykemizujący — osiągnięty za pomocą preparatu urykozurycznego (probenecidu) — nie powoduje takiego działania [41].

KWAS MOCZOWY W ZESPOLE METABOLICZNYM

Związek kwasu moczowego z rozwojem zespołu metabolicznego, w tym cukrzycy, opisano na przykładzie modeli zwierzęcych, w których obniżenie urykemii powodowało cofnięcie się cech zespołu metabolicznego bądź zapobiegało ich wystąpieniu [42–45]. Postulowano dwa mechanizmy takiego działania. Pierwszy jest związany z faktem, że wychwytywanie glukozy przez mięśnie szkieletowe jest przynajmniej częściowo uzależnione od zwiększonego przepływu krwi przez mięśnie, związanego z lokalnym — indukowanym przez insulinę — uwalnianiem NO przez komórki śródbłonna naczyń. Hiperurykemia, poprzez uszkodzenie śródbłonna, zaburza to działanie [46]. Ponadto, cechy zespołu metabolicznego obserwowano u myszy, u których stwierdzono brak śródbłonkowej syntazy NO [47]. Drugi mechanizm wiązał się z indukowaniem przez kwas moczowy zmian zapalnych i stresu oksydacyjnego w adipocytach, co prowadziło do rozwoju otyłości i cech zespołu metabolicznego u myszy

[48, 49]. O związku kwasu moczowego z rozwojem otyłości świadczy również fakt, że kluczowy dla syntezy kwasu moczowego enzym — oksydoreduktaza ksantynowa — ulega ekspresji w adipocytach i jest niezbędny w procesie adipogenezy, a u pozbawionych go genu poprzez *knockout* genowy myszy rozwija się o połowę mniejsza ilość tkanki tłuszczowej [50].

U ludzi związek kwasu moczowego z rozwojem zespołu metabolicznego przypisywano hiperinsulinizmowi, ponieważ insulina zmniejsza wydalanie kwasu moczowego przez nerki [51]. O tym, że zależność ta nie jest aż tak prosta, świadczą kolejne badania, w których dowiedziano, że hiperurykemia często poprzedza występowanie hiperinsulinizmu, cukrzycy i otyłości u osób z zespołem metabolicznym, a ponadto u około 6% pacjentów z cechami zespołu metabolicznego stężenie kwasu moczowego pozostaje prawidłowe [52, 53]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że zespół metaboliczny występuje u 37% pacjentów z hiperurykemią, natomiast u osób z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego — w około 20% przypadków, co upoważnia do uznania hiperurykemia za czynnik ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego [54].

KWAS MOCZOWY A RYZYKO CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Począwszy od lat 50. XX wieku, w wielu badaniach epidemiologicznych wskazywano na korelację między stężeniem kwasu moczowego w osoczu a występowaniem chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, takich jak: nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, choroba wieńcowa, choroby naczyń mózgowych i ołębienie naczyniopochodne, stan przedrzucawkowy i choroby nerek [35, 55–59]. Podkreślano wzrost ryzyka nie tylko w grupie osób z jawną hiperurykemią, lecz także w przypadku wysokich prawidłowych wartości stężeń kwasu moczowego [60–62]. Wyniki badań epidemiologicznych nie są jednak zgodne w kwestii roli hiperurykemia w chorobach układu sercowo-naczyniowego (czynnik sprawczy czy tylko zwiększona częstość współwystępowania obu stanów?). W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) podkreślono związek sprawczy między zwiększonym stężeniem kwasu moczowego a wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [1]. Z kolei w badaniu *Framingham* nie potwierdzono związku stężenia kwasu moczowego z umieralnością z przyczyn sercowo-naczy-

niowych, podkreślając przede wszystkim rolę „klasycznych”, dobrze zdefiniowanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i traktując hiperurykemię jedynie jako stan współwystępujący z chorobami układu krążenia [63–65].

Doświadczenia na modelu zwierzęcym dowiodły, że hiperurykemia u szczurów wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego, a jej obniżenie koreluje z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego [16], co wytłumaczono wywołanym przez kwas moczowy skurczem naczyń nerkowych, prowadzącym do pobudzenia układu RAA. U ludzi hiperurykemia wywołuje zarówno dysfunkcję śródbłonna, jak i wzrost aktywności osoczowej reniny, a każdy z tych mechanizmów może prowadzić do rozwoju mikronaczyniowych powikłań nerkowych [65, 66]. Logiczną konsekwencją tych obserwacji jest postulowanie wpływu hiperurykemia na rozwój nadciśnienia i CKD, związanych ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ jednak stężenie kwasu moczowego u pacjentów z CKD nie jest bardzo wysokie, a ponadto często współwystępują u nich inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, pojawiła się wątpliwość, czy hiperurykemia jest faktycznym niezależnym czynnikiem ryzyka (mediatorem) chorób układu krążenia czy czynnikiem współwystępującym (*confounder*) u pacjentów z CKD?

Za rolę mediatora przemawiają badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym oraz badania prospektywne, w których pojawiła się wyraźna korelacja między hiperurykemią a rozwojem CKD, a także niekwestionowany wpływ CKD na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Za rolę czynnika współwystępującego przemawia natomiast obserwacja, że zmniejszenie GFR może prowadzić zarówno do zwiększenia stężenia kwasu moczowego, jak i wzrostu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego *per se*, a uwzględnienie wartości GFR zmniejsza siłę związku między kwasem moczowym i chorobami układu krążenia [67].

Hiperurykemia występuje również w innych grupach obciążonych wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (np. u kobiet w wieku pomenopauzalnym i u osób rasy czarnej), a wzrost stężenia kwasu moczowego jest obserwowany w populacjach, które przejęły zachodni styl życia lub emigrowały do krajów zachodnich, podobnie jak w przypadku migracji ze środowisk wiejskich do miast [68]. Ponadto zwiększone stężenie kwasu moczowego u pacjentów z grupy ryzyka chorób układu

sercowo-naczyniowego może po prostu wynikać z obecności takich czynników, jak zmniejszenie GFR, hiperinsulinizm czy przyjmowanie diuretyków, spożywanie alkoholu, niedokrwienie tkanek lub stres oksydacyjny [46]. Jednakże — na podstawie wyników wielu badań — postuluje się rolę kwasu moczowego jako niezależnego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i CKD, podkreślając wartość predykcyjną hiperurykემii w rozwoju nadciśnienia tętniczego, otyłości, chorób nerek i cukrzycy [52, 69]. W podsumowanych w bieżącym roku dwóch dużych badaniach kohortowych oceniano związek między hiperurykemią a CKD i chorobami układu sercowo-naczyniowego, wskazując hiperurykemię jako niezależny czynnik ryzyka tych dwóch grup chorób [70, 71]. Obiecujące są też wyniki redukcji stężenia kwasu moczowego uzyskanej podczas leczenia allopurinolem, prowadzącej do zwolnienia progresji CKD i obniżenia ciśnienia tętniczego, a przez to — obniżenia ryzyka chorób układu krążenia [27]. Z uwagi na tocząca się wciąż dyskusję, czy hiperurykemia musi być uznana za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, czy też wystarczy uwzględnić jej udokumentowany związek z rozwojem nadciśnienia, a przez to (pośrednio) — wpływ na rozwój chorób układu krążenia, są prowadzone duże badania kohortowe, których celem jest oszacowanie korzyści z obniżenia stężenia kwasu moczowego u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, które pozwoliłoby na ustalenie wytycznych dla klinicystów [67].

Podjmując dyskusję o roli hiperurykემii w stanach patologicznych, należy podkreślić, że kwas moczowy wywiera także ważne działania fizjologiczne, takie jak działanie antyoksydacyjne, które może, między innymi, odgrywać rolę neuroprotekcijną w takich chorobach ośrodkowego układu nerwowego, jak stwardnienie rozsiane czy choroba Parkinsona [46]. Może także uczestniczyć w pobudzaniu wrodzonych mechanizmów odpornościowych, oddziałując na limfocyty T i komórki dendrytyczne [72, 73].

PODSUMOWANIE

W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano związek hiperurykემii z nefropatiami, nadciśnieniem tętniczym, zespołem metabolicznym i zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dowody na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego bądź ryzyka lub progresji wyżej wymienionych stanów chorobowych

przy obniżeniu urykემii są bardziej ograniczone. Tym niemniej w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego i neuropatii konieczne jest zwrócenie pilniejszej niż dotąd uwagi na rolę kwasu moczowego jako czynnika prognostycznego. Wydaje się również, że wskazane jest farmakologiczne obniżanie urykემii u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

PIŚMIENNICTWO

- Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; 283: 2404–2410.
- Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 131: 1017–1027.
- Jossa F., Farinero E., Panico S. i wsp. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 677–681.
- Kosugi T., Nakayama T., Heinig M. i wsp. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 297: F481–F488.
- Nakagawa T., Kang D.H., Feig D. i wsp. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2006; 69: 1722–1725.
- Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. i wsp. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2888–2897.
- Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T. i wsp. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1909–1919.
- Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 51–59.
- Kanbay M., Ozkara A., Selcoki Y. i wsp. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int. Urol. Nephrol.* 2007; 39: 1227–1233.
- Solnica B. Badania biochemiczne, hematologiczne i koagulologiczne. W: Szczeklik A., Gajewski P. (red.). Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- Becker M.A. Uric acid balance. www.uptodate.com
- Nicholls A., Snaith M.L., Scott J.T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br. Med. J.* 1973; 24: 449–451.
- Suliman M.E., Johnson R.J., García-López E. i wsp. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 761–771.
- Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. i wsp. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 283: F1105–F1110.
- Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. i wsp. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287–1293.
- Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. i wsp. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.
- Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaría J. i wsp. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005; 67: 237–247.
- Syrjänen J., Mustonen J., Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 34–42.
- Ohno I., Hosoya T., Gomi H., Ichida K., Okabe H., Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333–339.
- Bo S., Cavallo-Perin P., Gentile L., Repetti E., Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31: 318–321.
- Beck L.H. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int.* 1986; 30: 280–287.
- Iseki K., Oshiro S., Tozawa M., Iseki C., Ikemiya Y., Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001; 24: 691–697.

23. Iseki K., Ikemiya Y., Inoue T., Iseki C., Kinjo K., Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 642–650.
24. Rosolowsky E.T., Ficociello L.H., Maselli N.J. i wsp. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 706–713.
25. Madero M., Sarnak M.J., Wang X. i wsp. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 796–803.
26. Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A. i wsp. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51: 1908–1919.
27. Talaat K.M., el-Sheikh A.R. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2007; 27: 435–440.
28. Høieggren A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. i wsp. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65: 1041–1049.
29. Athyros V.G., Elisaf M., Papageorgiou A.A. i wsp. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 589–599.
30. Caramori M.L., Fioretto P., Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399–1408.
31. Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H., Finkelstein D.M., Warram J.H., Krolewski A.S. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2285–2293.
32. Ficociello L.H., Rosolowsky E.T., Niewczasa M.A. i wsp. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* 2010; 33: 1337–1343.
33. Hovind P., Rossing P., Tarnow L., Johnson R.J., Parving H.H. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009; 58: 1668–1671.
34. Forman J.P., Choi H., Curhan G.C. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 155–162.
35. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E., Sommers S.C., Laragh J.H. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 457–464.
36. Puig J.G., Ruilope L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 869–872.
37. Roch-Ramel F., Guisan B., Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 280: 839–845.
38. Rao G.N., Corson M.A., Berk B.C. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 8604–8606.
39. Harris R.C., Breyer M.D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 281: F1–F11.
40. Scott G.S., Cuzzocrea S., Genovese T., Koprowski H., Hooper D.C. Uric acid protects against secondary damage after spinal cord injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 348–358.
41. Paravicini T.M., Touyz R.M. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2006; 71: 247–258.
42. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. i wsp. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 290: F625–F631.
43. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., López-Molina R. i wsp. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292: F1238–F1244.
44. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V. i wsp. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1179–1185.
45. Reungjui S., Roncal C.A., Mu W. i wsp. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2724–2731.
46. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1811–1821.
47. Cook S., Hugli O., Egli M. i wsp. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133: 360–363.
48. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293: C584–C596.
49. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. i wsp. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 1752–1761.
50. Cheung K.J., Tzamelli I., Pissios P. i wsp. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell Metab.* 2007; 5: 115–128.
51. Quiñones Galvan A., Natali A., Baldi S. i wsp. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: E1–E5.
52. Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J., Hofman A., Witteman J.C. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361–362.
53. Chien K.L., Chen M.F., Hsu H.C. i wsp. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin. Chem.* 2008; 54: 310–316.
54. Seki S., Tsutsui K., Fujii T., Yamazaki K., Anzawa R., Yoshimura M. Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2010; 32: 270–277.
55. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526–2532.
56. Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 1411–1414.
57. Lehto S., Niskanen L., Rönönenmaa T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–639.
58. Schretlen D.J., Inscore A.B., Vannorsdall T.D. i wsp. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69: 1418–1423.
59. Roberts J.M., Bodnar L.M., Lain K.Y. i wsp. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263–1269.
60. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247–252.
61. Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2005; 1: 80–86.
62. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssönen K. i wsp. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1546–1551.
63. Cullerton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
64. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
65. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. i wsp. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619–2624.
66. Mercurio G., Vitale C., Cerquetani E. i wsp. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 932–935.
67. Tangri N., Weiner D.E. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 247–250.
68. Johnson R.J., Tittle S., Cade J.R., Rideout B.A., Oliver W.J. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin. Nephrol.* 2005; 25: 3–8.
69. Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H., Matsuo Y., Suzuki K., Tataka K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur. J. Epidemiol.* 2003; 18: 523–530.
70. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C., Saronio P., Esposito A., Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 264–272.
71. Wen C.P., David Cheng T.Y., Chan H.T. i wsp. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 273–288.
72. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516–521.
73. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. i wsp. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2449–2460.