

Paweł Samborski¹, Paweł Bogdański^{2, 3}, Danuta Pupek-Musialik²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Pracownia Edukacji, Diagnostyki i Leczenia Otyłości Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nowe spojrzenie na kwas moczowy u chorych z zespołem metabolicznym — fakty i kontrowersje

A new look at serum uric acid in patients with metabolic syndrome — facts and controversy

STRESZCZENIE

Jednym z poważniejszych zadań współczesnej medycyny jest walka z otyłością i jej powikłaniami. Nieprawidłowej masie ciała, szczególnie współwystępującej z innymi zaburzeniami w obrazie zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*), często towarzyszy podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (SUA). Badania z ostatnich lat dowodzą, że SUA przyspiesza rozwój blaszki miażdżycowej. Bierze w ten sposób udział w patogenezie groźnych powikłań zespołu metabolicznego, jakimi są choroby układu sercowo-naczyniowego i niewydolność nerek.

Wysokie stężenie SUA u chorych z zespołem metabolicznym jest spowodowane niekorzystnym wpływem poszczególnych składników tego zespołu. Otyłość trzewna, hipertriglicydemia, nadciśnienie tętnicze i insulinooporność szczególnie silnie nasilają produkcję i retencję SUA. Hiperglikemia oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL również wykazują dodatnią korelację ze stężeniem SUA, choć mechanizmów za to odpowiedzialnych jeszcze nie odkryto.

Proaterogeny wpływ SUA, nawet w stężeniu obejmującym górny zakres normy (> 4 mg/dl), jest już udokumentowany, choć wciąż

są identyfikowane kolejne drogi odpowiedzialne za to działanie. Wśród potencjalnych zjawisk biorących udział w patogenezie miażdżycy, indukowanej podwyższonym stężeniem kwasu moczowego, analizuje się: proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, dysfunkcję śródbłonna, aktywację stanu zapalnego w ścianie naczyń oraz zaburzenie równowagi antyutleniająco-utleniającej. Stężenie kwasu moczowego w surowicy wykazuje również działanie synergistyczne z innymi czynnikami proaterogennymi.

Leczenie podwyższonego stężenia SUA u chorych z zespołem metabolicznym należy rozpocząć od kontroli poszczególnych składników zespołu. Szczególnie dobry efekt może wywołać zmniejszenie masy ciała oraz odpowiednia modyfikacja farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Poza tym dostępne są leki hamujące oksydazę ksantynową, do których należą allopurinol, nowocześniejszy febuksostat, a także preparaty pochodzenia roślinnego — 5, 7 Dihydroxy-4'-methoxyflavone oraz 3, 5, 7, 2', 4'-pentahydroxyflavone.

Słowa kluczowe: otyłość, zespół metaboliczny, kwas moczowy

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 4, nr 2, s. 86-94

ABSTRACT

One of the most important objectives of today's medicine is the fight against obesity and its complications. Excessive body mass, especially coexisting with other disturbances in metabolic syndrome (MS), is often associated with elevated serum uric acid (SUA) level. Recent studies revealed, that SUA accelerates atherogenesis.

Adres do korespondencji: Paweł Samborski
ul. Biskupińska 31, 60-463 Poznań
tel. kom.: 0 660 470 101
e-mail: pawels777@o2.pl

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 13.05.2008 Przyjęto do druku: 05.06.2008

In this manner it takes part in pathogenesis of serious complication of MS, like cardio-vascular diseases or renal failure.

Increase of SUA concentration in MS is caused by the influence of its components. Visceral obesity, elevated triglyceride concentration, hypertension and insuline resistance particularly increase the production and retention of SUA. Hyperglycemia and decreased HDL concentration are also positively correlated with SUA level, although the mechanisms responsible for this process are not clearly defined.

Atherogenesis promoting influence of SUA even in upper 1/3 of the normal physiologic range (> 4 mg/dl) is already proved, although still new patomechanisms are being discovered. Main serious features of hyperuricemia include: stimulating vascular smooth muscle cells proliferation, causing endothelial dysfunction, increasing underlying vascular inflammation and disturbing antioxidant-prooxidant redox shuttle. SUA interacts with other proatherogenic factors in a synergistic manner.

The treatment of increased SUA concentration should begin with normalization of MS disturbances. Particularly good effect can be assessed by body mass reduction and modification in pharmacological treatment of hypertension. Apart from that, xanthine oxidase inhibitors are available, including allopurinol, febuxostat and some drugs extracted from plants — 5, 7 Dihydroxy-4'-methoxyflavone oraz 3, 5, 7, 2', 4'-pentahydroxyflavone.

Key words: obesity, metabolic syndrome, serum uric acid

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 4, nr 2, s. 86–94

Wstęp — epidemiologia otyłości i zespołu metabolicznego

Stale zwiększająca się częstość otyłości na świecie budzi uzasadniony niepokój. Szczególnie alarmujące dane pochodzą ze Stanów Zjednoczonych. Według danych pochodzących z badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), przeprowadzonego w latach 1999–2002, u 65,7% dorosłych Amerykanów stwierdzono nieprawidłowy wskaźnik masy ciała ([BMI, *body mass index*] > 25 kg/m²), u 30,6% rozpoznano otyłość (BMI > 30 kg/m²), a u 5,1% zdiagnozowano otyłość patologiczną (BMI > 40 kg/m²) [1]. Również wśród Europejczyków nadmierna masa ciała cechuje ponad połowę dorosłej populacji.

Niestety, problem nadwagi i otyłości jest powszechny także w Polsce, o czym świadczą opublikowane w 2002 roku wyniki badania NATPOL PLUS. Wykazano w nim, że 53% dorosłej populacji cechuje nadmierna masa ciała (BMI > 25 kg/m²), przy czym nadwagę rozpoznano u 34% badanych, natomiast otyłość u 19% [2]. Równie niekorzystne są wyniki badania WOBASZ przeprowadzonego w Polsce w latach 2003–2005. Spośród badanych u 61,6% mężczyzn i u 50,3% kobiet stwierdzono BMI przekraczające 25 kg/m².

Nadwaga częściej występowała u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio: 40,4 i 27,9%), natomiast otyłość była podobnie częsta u obu płci (20,6 i 20,2%) [3].

Mimo intensywnych prób wdrażania programów prewencyjnych oraz kompleksowych programów terapeutycznych dotyczących otyłości nie udało się do tychczas wypracować skutecznego systemu, który pozwoliłby na zahamowanie niekorzystnych tendencji ciągłego wzrostu liczby osób z nieprawidłową masą ciała. Zjawiska te dotyczą nie tylko krajów rozwiniętych, lecz także rozwijających się. Co gorsza, zwiększa się odsetek dzieci i młodzieży z nieprawidłową masą ciała i zaburzeniami metabolicznymi. Według wyników wspomnianego badania NHANES u 31% jego uczestników w wieku 6–19 lat BMI przekraczało 85. percentyl (wynik ujmujący łącznie otyłość i predyspozycje do otyłości), a u 16% — 95. percentyl, co odpowiada otyłości [4]. W Polsce wśród przebadanych 7–9-letnich mieszkańców Śląska nieprawidłową masę ciała stwierdzono u 15,4%, a u 3,6% — otyłość [5].

Nadmierna masa ciała rzadko występuje jako pojedyncze zaburzenie. Zwykle osoby z nieprawidłowym BMI charakteryzuje współwystępowanie innych metabolicznych czynników ryzyka, często spełniających kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*). W Stanach Zjednoczonych podczas analizy wyników badania NHANES III, na podstawie kryteriów *Adult Treatment Panel III* (ATP III), zespół ten stwierdzono u 24,3% mężczyzn i u 22,9% kobiet rasy białej [6]. W badaniu NATPOL PLUS, stosując te same kryteria, MS rozpoznano u 22% kobiet oraz u 18% mężczyzn [7]. Częstość otyłości i MS przedstawiono w tabeli 1.

Tak znaczne rozpowszechnienie otyłości i MS oznacza poważne konsekwencje — zaburzenia te to bardzo silne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, której kliniczne następstwa są od wielu lat najczęstszymi przyczynami zgonów zarówno w populacji światowej, jak i polskiej. Choroby układu sercowo-naczyniowego były powodem 48% zgonów w Polsce w 2000 roku [8]. Proaterogenny charakter otyłości wiąże się na pewno z faktem, że u osób z BMI powyżej 30 kg/m² obserwuje się ponad 3-krotny wzrost częstości klasycznych czynników ryzyka, czyli cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego czy dyslipidemii [9], ponieważ zaburzenia te są od dawna kojarzone ze znacznie większym niż w populacji ogólnej nasileniem procesu miażdżycowego. Wciąż jednak poszukuje się innych czynników związanych z otyłością, które mają znaczenie w patogenezie miażdżycy w tej grupie osób. Istnieje wiele dowodów wskazujących, że jednym z ogniw łączących otyłość i MS z miażdżycą może być podwyższone stężenie kwa-

Tabela 1. Częstość nieprawidłowej masy ciała, otyłości i zespołu metabolicznego w Stanach Zjednoczonych według badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) oraz w Polsce według badań NATPOL PLUS i WOBASZ

Badanie	Nieprawidłowa masa ciała (BMI > 25 kg/m ²)	Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	Zespół metaboliczny (definicja wg ATP III)
NHANES (1999–2002)	65,7%	30,6%	M — 24,3% K — 22,9%
NATPOL PLUS (2002)	53%	19%	M — 18% K — 22%
WOBASZ (2003–2005)	M — 61,6% K — 50,3%	M — 20,6% K — 20,2%	

BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; ATP — *Adult Treatment Panel III*; M — mężczyźni; K — kobiety

su moczowego. Substancja ta jest od lat znana i wykorzystywana jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego i niewydolności nerek. Wiadomo również, że stężenie kwasu moczowego w surowicy (SUA, *serum uric acid*) u osób z nadmierną masą ciała jest często podwyższone lub bliskie górnym granicom normy. Wyniki badań z ostatnich lat dowodzą, że kwas moczowy może być także ważnym czynnikiem biorącym udział w patomechanizmie powstawania i wzrostu blaszki miażdżycowej [10].

Wpływ elementów zespołu metabolicznego na stężenie kwasu moczowego

W porównaniu z osobami, u których otyłość występuje jako pojedyncze zaburzenie, u chorych z rozpoznaniem SM obserwuje się jeszcze wyższe wartości stężenia SUA [11]. Wyniki te tłumaczy się faktem, że każdy element MS może powodować wzrost tego stężenia. Wciąż jednak nie wszystkie mechanizmy sprawcze są odkryte — jest to cel wielu prowadzonych obecnie badań.

Otyłość trzewna

Od niedawna tkanka tłuszczowa przestała być uważana wyłącznie za miejsce magazynowania substratów energetycznych, ponieważ odkryto, że jest ona również istotnym gruczołem wewnątrzwydzielniczym. Produkowane przez adipocyty substancje biologicznie czynne są odpowiedzialne za wiele niepożądanych skutków otyłości. Cytokiny zapalne powodują podtrzymywanie przebiegającego subklinicznie stanu zapalnego, będącego przyczyną przyspieszonego tworzenia blaszki miażdżycowej [9]. Na stężenie SUA wpływa z kolei leptyna — hormon produkowany przez adipocyty. Uważa się, że może być ona jednym z czynników warunkujących występowanie hiperurykემii związanej z otyłością [10, 12].

Wykazano również, że nie każdy typ otyłości wiąże się z jednakowymi predyspozycjami do wyższych

wartości SUA. Szczególnie groźna jest brzuszna lokalizacja tkanki tłuszczowej charakterystyczna dla trzewnego, inaczej centralnego, typu otyłości [12]. Ta niekorzystna korelacja wynika ze związku otyłości centralnej i insulinooporności, która niewątpliwie wpływa na podwyższenie wartości SUA. Innym ogniwem łączącym zlokalizowaną brzusznie tkankę tłuszczową i hiperurykemię może być wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy [11]. Mechanizm ten jest również przyczyną wzrostu stężenia triglicerydów u osób z otyłością trzewną i opisano go w dalszej części artykułu.

Upośledzona tolerancja glukozy

Nie dowiedziono do tej pory, że upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub hiperglikemia mogą bezpośrednio wpływać na wzrost stężenia SUA. Wiele badań wskazuje jednak na częste współwystępowanie tych zaburzeń. Ogniwem łączącym te nieprawidłowości może być insulinooporność [12], o której niekorzystnym wpływie na stężenie SUA już wspomniano. Insulina wpływa stymulująco na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II, co z kolei staje się przyczyną zmniejszenia wydzielania sodu w kanałkach nerkowych. Podobne działanie wykazuje względem kwasu moczowego, przyczyniając się do jego retencji w cewce proksymalnej. W tych właśnie mechanizmach upatruje się przyczyny częstego współwystępowania hiperinsulinemii, nadciśnienia tętniczego i hiperurykემii [10].

Hipertriglicerydemia i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL

Dotąd korelacja podwyższonego stężenia triglicerydów i wzrostu stężenia SUA jest (poza związkiem z otyłością trzewną) najsilniejszą z omawianych. Współwystępowanie tych nieprawidłowości wiąże się z omówionym wcześniej wspólnym czynnikiem etiologicznym w postaci otyłości centralnej. Zlokalizowana brzusznie

tkanka tłuszczowa powoduje wzrost uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych do krwi płynącej w żyłę wrotnej. Docierają one do wątroby, pobudzając produkcję lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) i w ten sposób stają się przyczyną hipertriglicerydemii. Równocześnie przyspieszony zostaje proces syntezy fosforybozylpirofosforanu (PRPP, *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate*) wraz z towarzyszącą nadprodukcją kwasu moczowego [11].

Nieprawidłowe stężenia cholesterolu frakcji HDL również często współwystępują ze wzrostem stężenia SUA [12], choć nie odkryto dotychczas bezpośredniej przyczyny tej zależności. Zaburzenia lipidowe i hiperurykemia mają natomiast jeszcze jeden wspólny związek przyczynowy w postaci niekorzystnego działania hiperinsulinemii. Dyslipidemia (w tym obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i podwyższone stężenie triglicerydów w surowicy) oraz zaburzenia metabolizmu kwasu moczowego to nieprawidłowości charakterystyczne dla zespołu insulinooporności [13].

Podjeżdza się jednak, że hipertriglicerydemia także może bezpośrednio niekorzystnie wpływać na stężenie SUA, na drodze tak zwanej toksyczności triglicerydów (*triglyceride toxicity*), wchodzącej w skład triady zaburzeń zwanej „toksycznością otyłości” (*obesity toxicity*). Pozostałymi elementami triady są lipotoksyczność (*lipotoxicity*) oraz toksyczność wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acid toxicity*) [10].

Nadciśnienie tętnicze

Nadmiernie wysokie ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) i podwyższone stężenie SUA również bardzo często występują jako towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Ich związek jest dość skomplikowany, ponieważ żadna z tych nieprawidłowości nie jest obojętna wobec drugiej.

Z jednej strony, hiperurykemia może być przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego. W badaniach przeprowadzonych na szczurach udało się wyindukować nadciśnienie tętnicze, wywołując farmakologicznie hiperurykemię [14]. Kwas moczowy w wysokich stężeniach zwiększa stężenie reniny w osoczu, co pobudza układ RAA, a jednocześnie hamuje działanie neuronalnej syntazy tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) w aparacie przykłębuszkowym, zmniejszając w ten sposób produkcję NO w nerkach. Wpływa również niekorzystnie na funkcjonowanie śródbłonka naczyń [10].

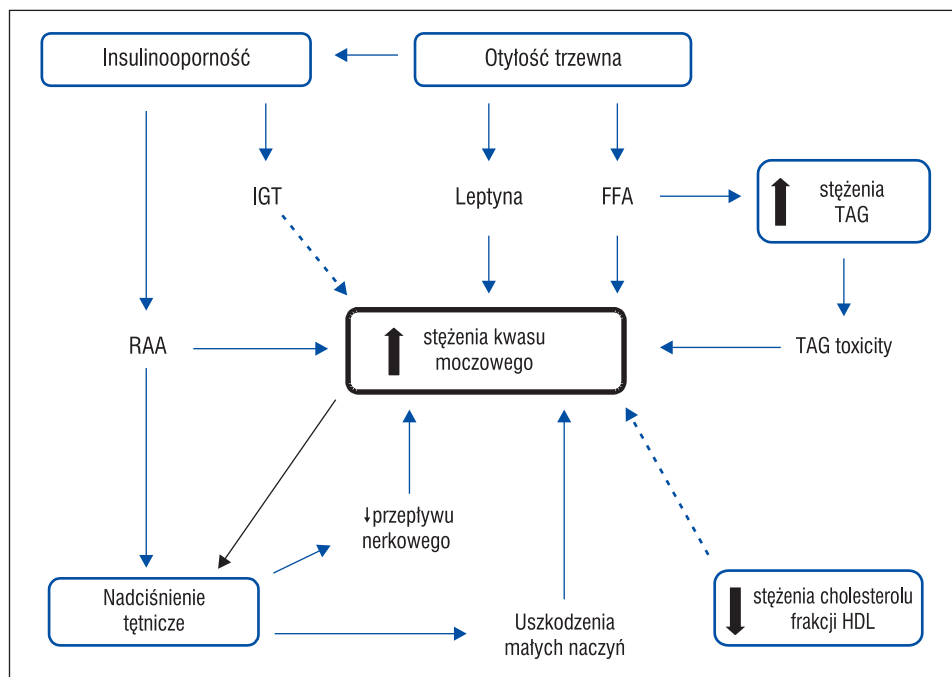
Z drugiej strony, występowanie nadciśnienia tętniczego również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperurykemii. W przebiegu choroby obserwuje się wiele zaburzeń wpływających na stężenie SUA. Zmniejszenie przepływu nerkowego powoduje wzrost resorp-

cji zwrotnej kwasu moczowego. Inny hiperurykemizujący mechanizm nadciśnienia tętniczego wiąże się ściśle z uszkodzaniem małych naczyń. Lokalne ogniska niedokrwienia powodują uruchomienie przemian beztlenowych i w rezultacie znaczny wzrost stężenia mleczanów w surowicy, co z kolei blokuje sekrecję kwasu moczowego w kanalikach nerkowych bliższych. Zwiększa się również ilość nowo powstającego SUA, co jest spowodowane nasilonym metabolizmem kwasów nukleinowych i puryn. Proces ten zależy od enzymu, oksydazy ksantynowej, którego produkcja także jest przyspieszana przez niedokrwienie tkanek [10].

Kluczową patogenetyczną rolę insulinooporności podkreślano zarówno w definicji zespołu X [15], jak i w pierwszych kryteriach zespołu metabolicznego z 1999 roku [16], ponieważ zaburzenie to jest silnie etiologicznie związane z otyłością trzewną i można je rozważać jako przyczynę każdej z pozostałych nieprawidłowości wchodzących w skład MS. Nie można więc zaprzeczyć, że wzrost stężenia SUA u chorych z zespołem wynika w dużej mierze ze zjawiska insulinooporności. Nie jest to jednak na pewno jedyna przyczyna. Wydaje się że każdy element MS wykazuje pewne właściwości hiperurykemizujące. Celem przyszłych badań powinno być ustalenie, czy wpływ ten ma charakter addytywny czy synergistyczny. Jednak, niezależnie od wyników, warto oznaczać stężenie kwasu moczowego u chorych z MS — chociażby w celu szybkiego zdiagnozowania hiperurykemii i rozpoczęcia leczenia. Wpływ poszczególnych elementów zespołu metabolicznego na SUA przedstawiono na rycinie 1.

Proaterogenny wpływ kwasu moczowego

Już dawno zauważono, że SUA jest bardzo dobrym markerem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz uszkodzenia nerek [17]. Do niedawna traktowano go jednak jako związek obojętny dla patogenez tych zaburzeń, a nawet pojawiały się głosy, że może on w tych stanach działać korzystnie ze względu na właściwości antyutleniające. Odkrycia ostatnich lat sugerują jednak, że rola SUA jest znacznie bardziej skomplikowana, a konsekwencje podwyższonego stężenia tej substancji mogą być szkodliwe dla organizmu [10]. W badaniach doświadczalnych na szczurach, blokując urykazę, indukowano hiperurykemię, w przebiegu której obserwowano rozwój nadciśnienia tętniczego, uszkodzenia nerek oraz znacznie nasiloną miażdżycę [14]. Poszukiwania mechanizmów proaterogennego działania SUA wciąż trwają. Wśród potencjalnych dróg oddziaływania długotrwale podwyższonych stężeń kwasu moczowego analizuje się kilka możliwości.



Rycina 1. Wpływ poszczególnych elementów zespołu metabolicznego na stężenie kwasu moczowego w surowicy IGT (*impaired glucose tolerance*) — upośledzona tolerancja glukozy; FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe; RAA — układ renina–angiotensyna–aldosteron; TAG (*triacylglycerol*) — triacyloglicerydy; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; strzałki pełne — wpływ o znanym podłożu patogenetycznym; strzałki przerywane — nieznanne podłoża patogenetyczne

Komórki mięśni gładkich naczyń

Istotna rola komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cell*) w patogenezie miażdżycy jest dobrze udokumentowana. W ich regulacji może uczestniczyć SUA, co ostatnio wykazano. Przez kanały transportujące moczany (URAT 1, *urate-transport channel 1*) dostaje się on do cytoplazmy VSMC i aktywuje dwa rodzaje enzymów — kinazy białkowe aktywowane przez mitogeny (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) oraz kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym 1 i 2 (ERK 1/2, *extracellular signal-regulated kinase 1 and 2*). Z kolei MAPK i ERK 1/2 aktywują jądrowe czynniki transkrypcyjne (NF- κ B, *necrosis factor kappa B*) oraz białko aktywatorowe (AP₁, *activator protein*), czego efektem jest wzrost w VSMC ekspresji i aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*). Produkt COX-2, tromboksan A₂ (TXA₂, *thromboxane 2*), powoduje wzrost stężenia dwóch substancji (płytkowego czynnika wzrostu [PDGF, *platelet-derived growth factor*] i chemoatraktantu [MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*]) nasilających rozwój blaszki miażdżycowej. Pobudzają one odpowiednio proliferację komórek mięśni gładkich oraz migrację makrofagów i tworzenie przez nie nacieku zapalnego [10, 14, 18].

Komórki śródbłonna

Prawidłowo funkcjonujący śródbłonek naczyń tętniczych jest jednym z najważniejszych elementów chroniących przed rozwojem miażdżycy. Szczególną rolę w tym zakresie odgrywa znajdujący się w komórkach *endothelium* enzym — śródbłonkowa syntaza tlenu azotu (eNOS, *nitric oxide synthase*). W warunkach fizjologicznych produkuje on działający antyoksydacyjnie i wazodylatacyjnie NO. Z ostatnich badań wynika, że takie stany patologiczne, jak hiperurykemia czy znaczne nasilenie stresu oksydacyjnego, decydująco wpływają na funkcjonowanie eNOS. W tych warunkach enzym produkuje mniejszą ilość NO, paradoksalnie natomiast zaczyna wytwarzać reaktywne formy tlenu (wolne rodniki), przyspieszając w ten sposób procesy proaterogenne. Dodatkowym, niekorzystnym działaniem wysokich stężeń SUA jest najprawdopodobniej hamowanie proliferacji i migracji komórek endotelialnych. Opisane zjawiska prowadzą do dysfunkcji śródbłonna, który jest jednym z podstawowych czynników progresji procesów miażdżycowych [10, 18].

Stan zapalny

Kwas moczowy w surowicy jest czułym markerem toczącego się subklinicznie zapalenia w obrębie ściany naczyń. Proces ten jest nieodłącznym elementem

tworzenia się blaszki miażdżycowej. Stężenie SUA wzrasta, ponieważ następuje znaczne nasilenie apoptozy i nekrozy komórek naczyń oraz komórek nacieku zapalnego, a tym samym — zwiększenie katabolizmu kwasów nukleinowych. Jednak w tym procesie SUA również nie jest tylko obojętnym markerem. Jego działanie prozapalne wiąże się w dużej mierze z opisanym już wcześniej wpływem na komórki mięśni gładkich naczyń (wzrost aktywności COX-2, a następnie produkcja białka chemoatrakcyjnego dla monocytów). Poza tym SUA stymuluje także bezpośrednio komórki jednojądrzaste do produkcji cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina 1 β (IL-1 β , *interleukin 1 β*), interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [10].

Równowaga antyutleniacze–utleniacze

Stres oksydacyjny jest jednym z najsilniejszych mechanizmów przyczyniających się zarówno do powstania, jak i rozwoju blaszki miażdżycowej. Przede wszystkim, jak już wspomniano, jest on ważnym czynnikiem sprawczym dysfunkcji śródbłonna. Istnieją jednak jeszcze inne mechanizmy, w których stres oksydacyjny przyczynia się do przyspieszania procesów aterosklerotycznych. Substancje utleniające tworzą również specyficzne, „prooksydacyjne” środowisko blaszki miażdżycowej. Jednym z wielu niekorzystnych procesów zachodzących w tych warunkach jest utlenianie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) do patologicznej formy, która jest następnie odkładana w ścianie naczynia.

Za rozwój miażdżycy w mechanizmie stresu oksydacyjnego odpowiada liczna grupa działających synergicznie substancji i nieprawidłowości metabolicznych. Ich wspólną cechą jest szkodliwy dla komórek endotelialnych mechanizm działania. Polega on na ciągłym wysyłaniu bodźców uszkodzających śródbłonek naczyń oraz na stymulacji produkcji reaktywnych form tlenu. Do tej heterogennej grupy należą między innymi: angiotensyna II, amyloid, tak zwana triada toksyczności otyłości (wolne kwasy tłuszczowe, lipotoksyczność, triglicerydy), insulina, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, a także SUA. Wybrane czynniki nasilające stres oksydacyjny przedstawiono na rycinie 2.

Wpływ SUA na stres oksydacyjny jest jednak przedmiotem kontrowersji, ponieważ istnieje teoria, że funkcjonuje on jako antyutleniacz i przeciwdziała w ten sposób powstawaniu reaktywnych form tlenu, a więc hamuje rozwój miażdżycy. Ostatnio zaobserwowano jednak, że właściwości SUA zmieniają się zależnie od jego stężenia w osoczu oraz środowiska. W warunkach wyczerpania innych antyutleniaczy i nasilonego stresu oksydacyjnego, jakie panują w regionie powstającej

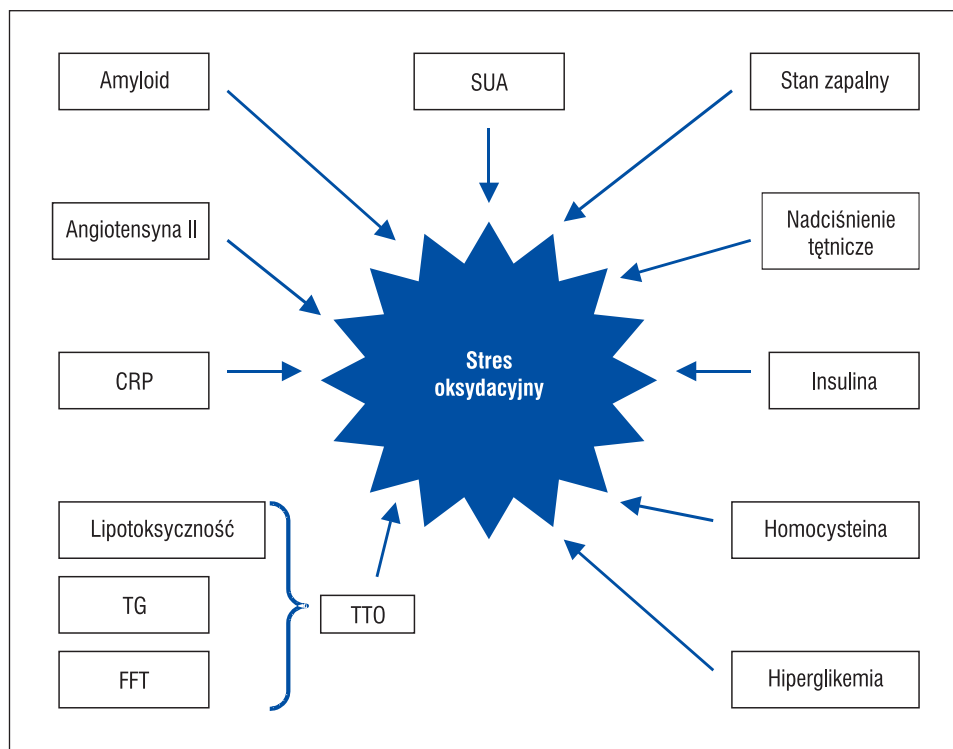
blaszki miażdżycowej, SUA paradoksalnie staje się proutleniaczem. Ten patologiczny proces zachodzi nie tylko w warunkach hiperurykემii, ale także w przypadku stężeń w górnej granicy normy laboratoryjnej (> 4 mg/dl). Te odkrycia stwarzają pole do dyskusji nad ewentualnym obniżeniem granicy wartości referencyjnych SUA [10].

Inne czynniki proaterogenne

W badaniach z ostatnich lat intensywnie poszukuje się biochemicznych czynników bezpośrednio powodujących progresję i szkodliwe następstwa MS. Na pierwszy plan wysuwają się cztery: SUA, homocysteina, reaktywne formy tlenu oraz białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*). Ich działanie ulega sumowaniu i prowadzi do przyspieszenia procesów miażdżycowych oraz niekorzystnej przebudowy ściany tętnic. Dodatkowo stężenia tych substancji są od siebie zależne — niemal zawsze ich wzrost wykazuje dodatnią korelację.

Równoczesne występowanie hiperurykემii i hiperhomocysteinemii jest kojarzone ze współistniejącym wysokim poziomem stresu oksydacyjnego. Podobny związek wykazują stężenia SUA i reaktywnych form tlenu [10]. Relację tę dokładniej opisano przy omawianiu równowagi antyutleniacze–utleniacze. Silny związek występuje również między wysokimi stężeniami SUA i CRP. Obie substancje są markerami stanu zapalnego i działają niekorzystnie na rozwój miażdżycy między innymi poprzez aktywację czynnika jądrowego NF- κ B. Pojawiają się nawet opinie, że CRP moduluje działanie SUA na komórki śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Wykazano również, że dodatnia korelacja wysokiego stężenia tych substancji nie wiąże się wyłącznie z obecnością stanu zapalnego. Hiperurykemia może również indukować ekspresję mRNA kodującego CRP w komórkach śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń [18].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że następstwa izolowanej hiperurykემii są w zasadzie identyczne z głównymi powikłaniami MS (nasiloną miażdżycą, uszkodzenie nerek). U pacjentów z tym zespołem dodatkowo dochodzi do interakcji działania SUA z innymi czynnikami proaterogennymi i jest to najczęściej oddziaływanie synergistyczne. Pojawia się więc pytanie: W jakim stopniu dynamika procesów miażdżycowych obserwowanych u chorych z MS jest spowodowana wpływem SUA? Przy obecnym stanie wiedzy trudno o precyzyjną odpowiedź, ale z całą pewnością jest to udział znaczny i wymaga on prowadzenia dalszych badań. Opisane w tej części artykułu mechanizmy proaterogennego wpływu SUA na ścianę naczyń krwionośnych przedstawiono schematycznie na rycinie 3.



Rycina 2. Czynniki uszkadzające śródbłonek naczyń w mechanizmie stresu oksydacyjnego — ich wspólne działanie prowadzi do zaburzenia równowagi antyutleniającej–utleniającej i przyspieszenia procesów miażdżycowych CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; TG (*triglyceride*) — triglicerydy; FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe; TTO — triada toksyczności otyłości; SUA (*serum urine acid*) — kwas moczowy surowicy w stężeniu > 4 mg/dl

Możliwości terapeutyczne

Świadomość szkodliwego działania wysokich stężeń SUA nasuwa wnioski o konieczności kontroli tego parametru, szczególnie u chorych z grupy ryzyka rozwinięcia się powikłań hiperurykemii. Do takich pacjentów należą między innymi osoby ze zdiagnozowanym MS. Należy u nich utrzymywać stężenie SUA w granicach wartości referencyjnych (< 6 mg/dl u kobiet i < 6,5–7 mg/dl u mężczyzn), a nawet niższych, ponieważ w ostatnich badaniach wykazano szkodliwy wpływ kwasu moczowego już wtedy, gdy jego stężenie jest w górnych granicach normy [10].

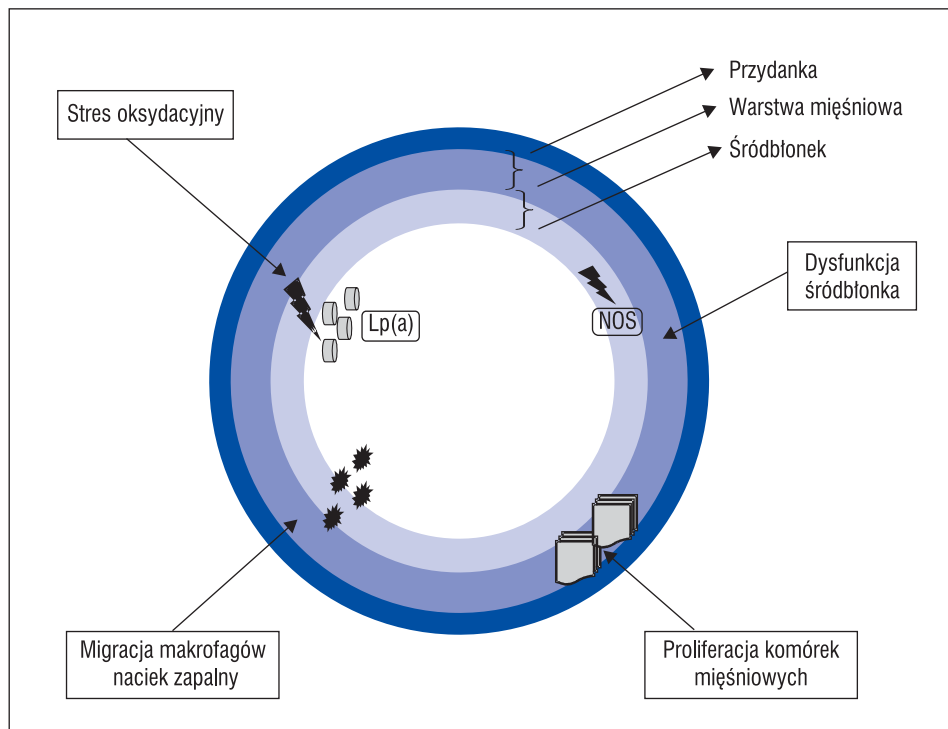
Leczenie bezobjawowej hiperurykemii u osób z MS trzeba rozpocząć od kontroli składowych jednostek chorobowych. Szczególnie istotne jest ograniczenie insulinooporności przez zmniejszenie otyłości trzewnej i obniżanie masy ciała. Dokładne omówienie terapii poszczególnych elementów MS wykracza poza ramy tego artykułu, warto jednak zwrócić uwagę na kilka aspektów, w których należałoby szczególnie uwzględnić współwystępującą hiperurykemię.

Metody nefarmakologiczne stosowane w celu obniżenia masy ciała to przede wszystkim zwiększenie

aktywności fizycznej i stosowanie diety niskokalorycznej. Osiągnięcie równoczesnego spadku stężenia SUA można przyspieszyć, dodatkowo ograniczając spożycie produktów bogatych w puryny, przede wszystkim części owoców i warzyw. Jednak wtedy posiłki są pozbawione ważnego źródła włókna i antyutleniaczy, dlatego dieta uboga w puryny jest ostatnio przedmiotem kontrowersji i odchodzi się od jej stosowania [10].

Innym elementem umożliwiającym bardziej efektywne obniżanie stężenia SUA jest modyfikacja leczenia nadciśnienia tętniczego. Wiele preparatów hipotensyjnych wykazuje działanie hiperurykemizujące jako skutek niepożądany. Wyjątkowo niekorzystne jest pod tym względem działanie diuretyków, w szczególności tiazydowych, dlatego warto próbować ograniczać lub modyfikować leczenie środkami moczopędnymi.

W przypadkach, kiedy kontrola poszczególnych elementów MS okazuje się niewystarczająca do osiągnięcia preferowanego stężenia SUA, do dyspozycji pozostają leki o działaniu hipourykemizującym. Jednym z najlepiej przebadanych preparatów tego typu jest allopurinol — inhibitor oksydazy ksantynowej. Dodatkowym korzystnym działaniem leku jest zmniejszanie wywołanych przez hiperurykemię zaburzeń produk-



Rycina 3. Schemat przekroju tętnicy z zaznaczonymi skutkami proaterogennego wpływu kwasu moczowego na poszczególne elementy ściany naczynia
 NOS (*nitric oxide synthase*) — śródbłonnkowa syntaza tlenu azotu; Lp(a) — lipoproteina (a)

cji NO w komórkach endotelialnych [10]. Nowym, selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej jest febukostat. W porównaniu z allopurinolem charakteryzuje go lepszy efekt terapeutyczny i mniej działań niepożądanych [19, 20]. Właściwości hamujące oksydazę ksantynową wykazują również niektóre leki pochodzenia roślinnego, na przykład 5, 7 Dihydroxy-4'-methoxyflavone [21] oraz 3, 5, 7, 2', 4'-pentahydroxyflavone.

O ile obniżanie stężenia SUA poprzez kontrolę poszczególnych składowych MS oraz modyfikacja leczenia hipotensyjnego wydają się dawać oczywiste korzyści terapeutyczne, o tyle stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej wzbudza pewne kontrowersje. Taka terapia niesie ze sobą pewne ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych (m.in. zmiany skórne, zaburzenia funkcji wątroby), a pozytywnych efektów postępowania hipourykemizującego jeszcze nie udowodniono w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów. Wyniki prób na zwierzętach sugerują jednak konieczność leczenia bezobjawowej hiperurykemii szczególnie u osób z MS, ponieważ konsekwencje takiego stanu mogą się okazać nieodwracalne. Dzieje się tak w przypadku wywołanego wysokim stężeniem SUA nadciśnienia tętniczego, które po pewnym czasie utrzuca się i staje się odporne na postępowanie hipourykemizujące [14]. Toczące się w ścianach naczyń zaawansowane procesy

miażdżycowe również są nieodwracalne. Z tych względów niewątpliwie potrzebne jest przeprowadzenie badań klinicznych, w których zostaną ocenione długotrwałe korzyści obniżania stężenia SUA.

Podsumowanie

Wysokie stężenia SUA bardzo często towarzyszą MS. Ta zależność wynika z faktu, że każda ze składowych tego zespołu wykazuje pewne właściwości hiperurykemizujące. W badaniach z ostatnich lat udowodniono, że wysokie stężenia SUA nie są jednak wyłącznie markerem nieprawidłowości metabolicznych zaliczanych do składowych zespołu. Należy je również rozpatrywać jako czynnik sprawczy niektórych jego powikłań, w tym miażdżycy naczyń oraz uszkodzenia nerek.

Coraz częściej sugeruje się też, że niekorzystne działanie SUA zaznacza się już przy stężeniach uznawanych do tej pory jako mieszczące się w górnej granicy normy (> 4 mg/dl). Być może należałoby rozważyć obniżenie wartości referencyjnych tego parametru, przynajmniej u osób z MS.

Nowe spojrzenie na SUA wiąże się także z koniecznością dokładniejszej kontroli tego parametru i być może wdrożenia bardziej restrykcyjnego postępowania w przypadku zdiagnozowania bezobjawowej hiperurykemii.

Piśmiennictwo

- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- Zdrojewski T., Babińska Z., Bandosz P. i wsp.: Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku (NATPOL II, NATPOL III). *Med. Metabol.* 2002; 4: 32–37.
- Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K. i wsp.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20–74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. IV): 1–2.
- Hedley A., Ogden C., Johnson C. i wsp.: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291: 2847–2850.
- Malecka-Tendera E., Klimek K., Matusik P. i wsp.: Obesity and overweight prevalence in Polish 7- to 9-year-old children. *Obes. Res.* 2005; 13: 964–968.
- Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
- Zdrojewski T.: Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2002: 10–15.
- GUS 2000.
- Jasiel-Wojculewicz H., Chrostowska M., Narkiewicz K.: Otyłość — niektóre aspekty epidemiologiczne i rokownicze. *Kardiologia na co Dzień* 2007; 3: 79–83.
- Hayden M., Tyagi S.: Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr. Metab.* 2004; 19: 10.
- Hikita M., Ohno I., Mori Y., Ichida K., Yokose T., Hosoya T.: Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern. Med.* 2007; 46: 1353–1358.
- Chen L., Zhu W., Chen Z. i wsp.: Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2007; 8: 593–598.
- Wilcox G.: Insulin and insulin resistance. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 19–39.
- Feig D., Mazzali M., Kang D. i wsp.: Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4 supl. 2): S69–S73.
- Reaven G.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- Report of WHO Experts Committee Consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO, Geneva 1999.
- Huchard H.: Arteriosclerosis: including its cardiac form. *JAMA* 1909; 53: 1129–1132.
- Kang D.-H., Park S.-K., Lee I.-K., Johnson R.: Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3553–3562.
- Abramczyk P.: Leczenie towarzyszących czynników ryzyka u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Przew. Lek.* 2007; 8: 46–51.
- Pillinger M., Rosenthal P., Abeles A.: Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 2007; 65: 215–221.
- Nguyen M., Awale S., Tezuka Y. i wsp.: Hypouricemic effects of acacetin and 4,5-O-dicaffeoylquinic acid methyl ester on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28: 2231–2234.
- Yu Z., Fong W., Cheng C.: The dual actions of Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) as a hypouricemic agent: uricosuric effect and xanthine oxidase inhibitory activity. *JPET* 2006; 316: 169–175.