

©Borgis

Katarzyna Pokitko¹, *Zofia I. Niemir²

Znaczenie kwasu moczowego w chorobach cywilizacyjnych i przewlekłej chorobie nerek. Część I: właściwości prooksydacyjne kwasu moczowego a rozwój i progresja przewlekłej choroby nerek

The role of uric acid in civilization diseases and chronic kidney disease. Part I: the pro-oxidant properties of uric acid and their impact on the development and progression of chronic kidney disease

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Centrum Medyczne HCP w Poznaniu

Ordynator Oddziału: dr med. Waldemar Myszk

²Pracownia Nefrologii Molekularnej, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Pracowni: prof. dr hab. med. Zofia Niemir

Słowa kluczowe

kwas moczowy, stres oksydacyjny, przewlekła choroba nerek

Keywords

uric acid, oxidative stress, chronic kidney disease

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Zofia I. Niemir
Pracownia Nefrologii Molekularnej
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. +48 692-358-165
zniemir@ump.edu.pl

Streszczenie

Kwas moczowy jest produktem katabolizmu zasad purynowych. W jego powstaniu bierze udział oksydaza ksantynowa, która jest enzymem z klasy oksydoreduktaz, a w trakcie katalizowanej przez nią reakcji mogą tworzyć się wolne rodniki tlenowe. Zjawisko to jest szczególnie widoczne podczas reperfuzji. Kwas moczowy może generować zarówno aktywne formy tlenu, jak i związki pośrednie zdolne do alkilacji biomolekuł oraz obniżać poziom tlenu azotu, co prowadzi do dysfunkcji śródbłonna oraz indukcji adhezji i agregacji płytek krwi. W licznych badaniach analizowano rolę właściwości prozapalnych i prooksydacyjnych kwasu moczowego jako ewentualnego czynnika ryzyka rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek oraz czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2, które mogą do uszkodzenia nerek prowadzić. Z powodu niewystarczających danych na ten temat, konieczne są jednak dalsze badania w tym kierunku. Ze względu na to, że leki obniżające stężenie kwasu moczowego mogą wywoływać poważne działania niepożądane, niezbędne są też badania nad bezpieczeństwem ich stosowania jako leków renoprotekcyjnych.

Summary

Uric acid is the end product of purine metabolism. Xanthine is converted to uric acid during an enzymatic reaction catalysed by oxidoreductase-xanthine oxydase. The by-product of this reaction is ROS (reactive oxygen species) generation. Uric acid can generate ROS as well as alkylated products. The inactivation of nitric oxide's production by uric acid leads to endothelial dysfunction, platelet adhesion and aggregation. The role of uric acid and its pro-inflammatory and pro-oxidant properties have been analysed in numerous studies. It is still uncertain if uric acid is a risk factor for development and progression of chronic kidney disease (CKD), as well as cardiovascular diseases and diabetes mellitus, which can lead to CKD. To clarify this question further research is required. Because of potential severe side effects caused by the urate lowering therapy, new studies are needed to increase safety of their application as renoprotective drugs.

WSTĘP

Podwyższone stężenie kwasu moczowego (ang. *serum uric acid* – SUA) jest często stwierdzanym odchyleniem zarówno w przewlekłej chorobie nerek (PChN), jak i w chorobach sercowo-naczyniowych czy też

w cukrzycy, które często prowadzą do rozwoju PChN. Nadciśnienie tętnicze (NT) może być również związane z wazokonstrykcją nerkową, która powoduje retencję kwasu moczowego (1). Typowa dla cukrzycy typu 2 hiperinsulinemia przyczynia się do zwiększonej resorpcji

kwasy moczowego w cewce proksymalnej. Zmniejszenie wydalania kwasu moczowego jest szczególnie zaznaczone w PChN. Z ostatnich badań wynika jednak, że podwyższone stężenie SUA może wyprzedzać powyższe stany chorobowe, a nie tylko im towarzyszyć. Przyczyny tego upatruje się we właściwościach prooksydacyjnych i prozapalnych kwasu moczowego (2).

ZASADY PURYNOWE

Kwas moczowy jest produktem przemiany puryn. Pierścień purynowy powstaje z aminokwasów, pochodnych tetrahydrofolianu i dwutlenku węgla. Zasady purynowe (guanina oraz adenina) wraz z cukrem (rybozą lub deoksyrybozą) tworzą nukleozydy, a te wraz z jedną lub więcej grupami fosforanowymi – nukleotydy. Nukleotydy są monomerycznymi prekursorami kwasu rybonukleinowego (ang. *ribonucleic acid* – RNA) i kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid* – DNA). Ponadto rybonukleotydy purynowe pełnią funkcję: „wtórnych przekaźników” (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan – cAMP, cykliczny guanozylo-3',5'-monofosforan – cGMP), źródła energii (adenozynotrójfosforan – ATP), składowej koenzymów (adenozyno-5'-monofosforan – AMP, który wchodzi w skład dinukleotydu flawinoadeninowego – FAD, dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego – NAD⁺ oraz fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego – NADP⁺) (3, 4). Powstała drogą przeniesienia grupy adenozylowej z ATP na atom siarki metioniny S-adenozylometionina jest z kolei donorem grup metylowych. Guanina może również być wytwarzana z hipoksantyny przy udziale fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (ang. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* – HGPRT) (3, 4).

Zasady purynowe, z których powstaje kwas moczowy, pochodzą z rozpadu komórek (stąd hiperurykemia w zespole rozpadu guza) oraz są dostarczane z pokarmem. Głównym ich źródłem w pożywieniu jest wieprzowina i inne rodzaje czerwonego mięsa, podroby, tłuste ryby, owoce morza. Pod wpływem guanazy guanina ulega przekształceniu do ksantyny, która jest bezpośrednim prekursorem kwasu moczowego. Proces degradacji adenozylo-3',5'-monofosforanu jest bardziej złożony. Początkowo, w wyniku działania deaminazy adenozylo-3',5'-monofosforanu powstaje inozyna, z niej przy udziale fosforylasy nukleozydowej puryn hipoksantyna, z hipoksantyny natomiast pod wpływem oksydazy ksantynowej ksantyna. Oksydaza ksantynowa utlenia w ostatnim etapie ksantynę do kwasu moczowego. Guanaza oraz oksydaza ksantynowa wykazują aktywność w wątrobie, nerkach oraz w jelicie cienkim (3,4).

OKSYDAZA KSANTYNOWA

Oksydaza ksantynowa jest enzymem z klasy oksydoreduktaz. To samo białko kodowane przez gen XDH (ang. *Xanthine dehydrogenase*) może działać jako oksydaza lub dehydrogenaza ksantynowa. Oksydoreduktaza ksantynowa jest homodimerem zbudowanym z dwóch podjednostek o masie cząsteczkowej

150 kD. Każda z podjednostek składa się z trzech domen. Największa z nich, domena C-końcowa, zawiera kofaktor molibdenowy, molibdenopterynę, środkowa zawiera FAD wytwarzany z ryboflawiny, a najmniejsza, N-końcowa domena – dwa centra żelazowo-siarkowe (2Fe-2S) (5, 6). Oksydaza ksantynowa jest zatem metaloflawoproteina, w której skład wchodzi 2 atomy molibdenu i 8 atomów żelaza. Enzym ten charakteryzuje wewnętrzny system przenoszenia elektronów, co sprzyja powstawaniu wolnych rodników tlenowych (7-9). Fizjologiczne substraty dla oksydazy ksantynowej, ksantyna i hipoksantyna, dostarczają dwóch elektronów do kofaktora molibdenowego, zmieniając stan utlenienia molibdenu z +4 do +6. Do substratu dołączony jest atom tlenu, podczas gdy elektrony wędrują poprzez reszty żelazowo-siarczkowe do FAD. Zredukowany FAD podlega następnie ponownie utlenianiu, a w wyniku dwuelektronowej redukcji tlenu tworzony jest nadtlenek wodoru (H₂O₂). Alternatywnie, wskutek jednoelektronowej redukcji tlenu mogą powstać dwie cząsteczki anionorodnika ponadtlenkowego (O₂⁻) (5, 7, 9-12). W rezultacie jednoelektronowej redukcji nadtlenu wodoru powstaje cząsteczka wody i jon hydroksylowy, jedna z najbardziej reaktywnych cząstek w układach biologicznych. Anionorodnik ponadtlenkowy z kolei może poprzez związanie tlenu azotu (ang. *nitric oxide* – NO) tworzyć nadtlenoazotyn (OONO⁻), który nie jest wprawdzie wolnym rodnikiem, ale ma silne właściwości utleniające, może też być źródłem jonu hydroksylowego (13). Wytwarzany przez śródbłonek NO zmniejsza napięcie naczyń, zapobiega adhezji leukocytów, blokuje adhezję i agregację płytek, a zmniejszenie biodostępności NO indukuje dysfunkcję śródbłonka i stres oksydacyjny (9, 14).

Opisane wyżej reakcje zachodzą przy udziale oksydazy ksantynowej, natomiast gdy mamy do czynienia z aktywnością enzymu jako dehydrogenazy ksantynowej, akceptorem elektronów jest NAD⁺, który ulega redukcji do NADH (15). Obie formy enzymu odgrywają rolę w sytuacji, kiedy początkowo dochodzi do niedokrwienia narządu, a następnie reperfuzji. W warunkach niedokrwienia następuje przemiana dehydrogenazy ksantynowej do oksydazy ksantynowej i gromadzi się (powstająca z rozpadu ATP) hipoksantyna. W momencie reperfuzji hipoksantyna ulega metabolizmowi do ksantyny z wytworzeniem aktywnych form tlenu. Z takim zjawiskiem mamy do czynienia chociażby po przeszczepieniu nerki. Powyższemu zjawisku próbuje się zapobiegać poprzez stosowanie płynów do przechowywania narządów zawierających zmiatacze wolnych rodników (w tym glutation, dysmutazę ponadtlenkową i allopurynol) (15).

WŁAŚCIWOŚCI PRZECIW- I PROOKSYDACYJNE KWASU MOCZOWEGO

Kwas moczowy jest potencjalnym antyoksydantem, ponieważ reaguje z anionem ponadtlenkowym, nadtlenukiem wodoru, rodnikiem hydroksylowym i przede wszystkim z nadtlenoazotynem, którego okres półtrwa-

nia wynosi 1 s, a wytwarzany jest głównie w śródbłonku naczyniowym (16, 17). W hodowlach komórkowych nadtlenoazotyn powodował zmniejszenie wytwarzania NO (16, 18). Dodanie kwasu moczowego mogło zapobiec skutkom działania aktywnych form tlenu poprzez normalizację produkcji NO i przyczynianie się do utrzymania poziomu pozakomórkowego dysmutazy ponadtlenkowej – jedyne antyoksydanta zdolnego do zmiatania anionu ponadtlenkowego (19, 20). Stąd podwyższone stężenie SUA w chorobach sercowo-naczyniowych uważano za zjawisko pozytywne, stanowiące odpowiedź na charakteryzujący je podwyższony stres oksydacyjny (21).

Przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują jednak, że podwyższone stężenie SUA jest związane ze zmniejszonym uwalnianiem NO i wynikającą z tego dysfunkcją śródbłonka oraz indukcją agregacji płytek (22).

Stwierdzono, że kwas moczowy reaguje nieodwracalnie z NO, tworząc 6-aminouracyl (23). Powyższa reakcja z NO zachodzi preferencyjnie nawet w obecności nadtlenu wodoru i nadtlenoazotynu. Reakcja ta jest częściowo blokowana przez glutation, co wskazuje na mechanizm, w którym kwas moczowy może powodować zmniejszenie NO w warunkach stresu oksydacyjnego, kiedy ilość wewnątrzkomórkowego glutationu jest ograniczona (14). W analizie dokonanej przez Park i wsp. znajdujemy sugestię, że kwas moczowy obniża aktywność eNOS (śródbłonkowej syntazy tlenu azotu) poprzez nieprawidłową interakcję między eNOS i kalmoduliną (24).

W doświadczeniach na szczurach wykazano, że wywołane przez hiperurykemię NT może być częściowo odwrócone przez L-argininę, jako suplementację substratu syntazy tlenu azotu (25).

Kwas moczowy może również generować wolne rodniki, między innymi w reakcji z nadtlenoazotynem (26). Jeden z nich został zidentyfikowany jako rodnik aminokarbonylowy, pochodzący z pośredniego rodnika triuretkarbonylowego, który z kolei może być kandydatem do wytworzenia triuretu, trimeru mocznika (27). Ponadto w tej reakcji kwas moczowy może generować alkilowane pochodne. Reakcja kwasu moczowego z nadtlenoazotynem może zatem prowadzić do szkodliwych efektów prooksydacyjnych z formowaniem związków pośrednich zdolnych do alkilacji biomolekuł (9, 22, 28).

Stres oksydacyjny w adipocytach, uważany za główny czynnik wywołujący insulinooporność, może być skutkiem hiperurykemii, która indukuje nadprodukcję reaktywnych form tlenu i obniża dostępność NO w adipocytach (29).

Udział stresu oksydacyjnego oraz zapalenia rozważany jest w patogenezie migotania przedsionków i w tym kontekście analizuje się rolę podwyższonego stężenia SUA (30). Chao i wsp. wykazali, że u pacjentów z wyższym stężeniem SUA, ekspresja hs-CRP (ang. *high sensitivity C-reactive protein*) i insulinooporność były bardziej zaznaczone, a wymiar lewego przedsionka

był większy (30). W innym badaniu zauważono, że nadprodukcja wolnych rodników tlenowych w komórkach lewego przedsionka wskutek aktywacji oksydazy ksantynowej przyczynia się do nasilenia stanu zapalnego i zjawiska remodelingu (31). W kolejnym badaniu stwierdzono, że w mysich miocytach kwas moczowy zwiększał ekspresję kanału potasowego Kv1,5, co prowadziło do skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego. Zahamowanie napływu kwasu moczowego do komórki przez transporter UAT (ang. *uric acid transporter*) przy użyciu benzobromaronu osłabiało ten efekt. Był on zależny od stresu oksydacyjnego, ponieważ odnotowano jego odwracalność po zastosowaniu antyoksydantów (32).

W badaniu dotyczącym 9 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową dowieńcowe podanie allopurynolu, poza stosowaniem standardowej terapii, spowodowało obniżenie zużycia tlenu i poprawę funkcji lewej komory (33). W przeprowadzonym eksperymencie u szczurów wykazano, że zwiększenie stężenia SUA po zablokowaniu ureazy skutkowało wzrostem ciśnienia tętniczego, któremu można było zapobiec podając inhibitor oksydazy ksantynowej (34).

Istnieje koncepcja, że w stężeniach fizjologicznych kwas moczowy wykazuje działanie przeciwoksydacyjne, natomiast w podwyższonych prooksydacyjne (32). Niektórzy uczeni twierdzą z kolei, że kwas moczowy może wykazywać właściwości przeciwoksydacyjne w środowisku zewnątrzkomórkowym, natomiast po wnikięciu do komórki wywiera działania uszkodzające (29, 35).

ETIOLOGIA HIPERURYKEMII

Niższe naczelnne i inne ssaki posiadają działający w wątrobie enzym urykazę, hydrolizujący kwas moczowy do rozpuszczalnej w wodzie alantoiny, podczas gdy u człowieka i wyższych naczelnnych, które nie mają tego enzymu, kwas moczowy jest końcowym produktem katabolizmu puryn. Przodkowie naczelnnych i człowieka utracili urykazę ok. 15 mln lat temu w drodze ewolucji wskutek mutacji genetycznej. Prawdopodobnie była to cecha korzystna przy niskiej dostępności soli i konieczności utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego po przyjęciu pozycji wyprostowanej. Konsekwencją mutacji są wyższe stężenia SUA niż u pozostałych ssaków (36).

Kwas moczowy jest wydalany głównie przez nerki, w mniejszym stopniu z kałem. Podwyższona produkcja kwasu moczowego odpowiada za zdecydowanie mniejszą część przypadków hiperurykemii. Większość wynika z zaburzenia wydalania kwasu moczowego (ma tu znaczenie między innymi genetyczny polimorfizm transporterów w cewce proksymalnej odpowiedzialnych za wchłanianie zwrotne kwasu moczowego, URAT1 (ang. *urate transporter 1*) i GLUT9 (ang. *glucose transporter 9*)) (37, 38). W wydalaniu kwasu moczowego z kałem bierze udział transporter ABCG2 (ang. *ATP-Binding Cassette sub-family G member 2*). Defekt jego aktywności może także prowadzić do hiperurykemii (6).

U osób z PChN, pomimo kompensacyjnego wzrostu wydalania kwasu moczowego przez przewód pokarmowy, w miarę obniżania się przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate* – GFR), jego stężenie w surowicy wzrasta. Aktualnie przedmiotem dyskusji jest, czy wynika to wyłącznie z retencji kwasu moczowego w związku ze spadkiem GFR, hamowania sekrecji kwasu moczowego przez cewki wskutek działania stosowanych diuretyków (diuretyki pętlowe i tiazydowe hamują przezbłonowy sodowo-fosforanowy transporter 4 – NPT4 w cewce bliższej nefronu, który uczestniczy w wydzielaniu kwasu moczowego do moczu) i zwiększonej produkcji kwasu moczowego w warunkach zwiększonego stresu oksydacyjnego, czy też to hiperurykemia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia i progresji PChN (39).

ZMIANY W NERKACH ZWIĄZANE Z HIPERURYKEMIA

Zależności między podwyższonym stężeniem kwasu moczowego a PChN dopatrywano się już od dawna, zwłaszcza w kontekście nefropatii dnawej i kamicy moczowej. Ponowne zainteresowanie kwasem moczowym w ostatnim czasie wiąże się z rozpatrywaniem jego roli jako czynnika ryzyka rozwoju i progresji PChN (39).

U szczurów, u których wywołano hiperurykemię poprzez zastosowanie inhibitora urykazy (kwasu oksonowego), zaobserwowano aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone* – RAA), nasilenie stresu oksydacyjnego, dysfunkcję śródbłonna oraz transformację nabłonkowo-mezenchymalną (40). Prowadziło to do rozwoju NT oraz nadciśnienia w kłębuszkach nerkowych, zwiększonego oporu naczyniowego w nerkach, zmniejszonego przepływu nerkowego, pojawiania się zmian miażdżycowych w tętnicze doprowadzającej, przerostu, a następnie stwardnienia kłębuszków nerkowych, a także do rozwoju śródmiąższowego zapalenia nerek (34, 40-43). Skutki hiperurykemii były szczególnie wyraźnie widoczne u szczurów z istniejącą już wcześniej PChN (44). W innej pracy wykazano, że aktywacja układu RAA wywołana przez hiperurykemię skutkowałą proliferacją komórek mięśni gładkich naczyń (41). Mechanizmy, w wyniku których hiperurykemia może powodować opisane wyżej efekty, były analizowane w hodowlach komórkowych. Stwierdzono, że mimo potencjału antyoksydacyjnego kwasu moczowego w środowisku zewnątrzkomórkowym, działa on prooksydacyjnie wewnątrz komórek, gdzie powoduje aktywację oksydaz NADPH oraz dysfunkcję mitochondriów (45).

LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO

Stosowany celem obniżenia stężenia kwasu SUA allopuryinol jest analogiem hipoksantyny. Jako substrat w reakcji katalizowanej przez oksydazę ksantynową jest on hydroksylowany do alloksantyny (oksy-puryolu), podczas gdy molibden ulega redukcji z +4 do +6. Alloksantyna pozostaje ściśle związana z miejscem aktywnym zredukowanego enzymu, blokując je (6).

Allopuryinol może ulegać kumulacji u osób z obniżonym GFR. Terapia tym lekiem może wywoływać między innymi zespół Stevens-Johnson (u osób z HLA-B68), toksyczną nekrolizę naskórka, anemię aplastyczną, trombocytopenię. Oznaczanie HLA B58 mogłoby ułatwić decyzję terapeutyczną dotyczącą włączenia leczenia allopurynolem (46).

W związku z poważnymi skutkami ubocznymi stosowania allopuryinolu poszukiwano nowych, bezpieczniejszych inhibitorów oksydazy ksantynowej. Do takich należy febuksostat (który prawdopodobnie nie wywołuje zespołu Stevens-Johnsona, a jego dawka nie musi być modyfikowana w niewydolności nerek) (39) oraz topiroksostat (6). Febuksostat – w odróżnieniu od allopuryinolu, wiąże także nieaktywną postać oksydazy ksantynowej (pozbawioną atomów siarki lub molibdenu), co może osłabiać działanie leku (6).

Wszystkie inhibitory oksydazy ksantynowej podwyższają poziom ksantyny, która może być nefrotoksyczna. Leczenie inhibitorami oksydazy ksantynowej powinno być zatem rozpoczynane u osób z niewydolnością nerek od małych dawek, które należy ostrożnie zwiększać co 4-8 tygodni (39).

W rzadkim schorzeniu – ksantynurii – dochodzi do uwarunkowanego genetycznie defektu oksydazy ksantynowej, czego skutkiem jest akumulacja hipoksantyny i ksantyny oraz kamica moczowa (złogi są niecieńsiące). Ksantynuria typu I cechuje się niedoborem tylko oksydazy ksantynowej, a ksantynuria typu II także oksydazy aldehydowej (6).

Ze względu na znaczne podobieństwo budowy oksydazy ksantynowej i oksydazy aldehydowej, kwestią sporną jest, czy inhibitory oksydazy ksantynowej mogą reagować z oksydazą aldehydową. Biorąc pod uwagę, że inhibitory oksydazy ksantynowej nie blokują efektywnie bakteryjnej dehydrogenazy ksantynowej (pomimo jedynie niewielkich różnic aminokwasowych w molibdenopterynie), taka interakcja jest mało prawdopodobna. Chociaż zagadnienie to wymaga dalszych badań, wiadomo, że u chorych z ksantynurią typu II (charakteryzującą się niedoborem obu enzymów) nie obserwuje się poważnych objawów chorobowych (6).

W innym mechanizmie – poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego przesączonego kwasu moczowego – działają probenecyd, sulfipyrazon i benzbromaron (leki urykozuryczne). Probenecyd i sulfipyrazon są jednak nieefektywne przy filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min (37). Inny lek urykozuryczny – benzbromaron – może być podawany chorym z klirenssem kreatyniny > 25 ml/min. Wszystkie wymienione wyżej leki urykozuryczne predysponują do kamicy moczowej.

Preparatami obniżającymi stężenie SUA są także re-kombinowane ureazy – rasburykaza i peglotykaza. Pegylacja zmniejsza immunogenność leku, choć mimo to zdarzają się po jego zastosowaniu odczyny poinfuzyjne ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie (47).

Najnowszym preparatem stosowanym w hiperurykemii jest lek urykozuryczny lesinurad (ZURAMPIC),

inhibitor transportera URAT1 Urate Anion Exchanger 1/SLC22A12/RST/OAT4L. Lek ten został zatwierdzony przez FDA (Food and Drug Administration) 22 grudnia 2015 roku (48).

Z leków stosowanych z innymi niż hiperurykemia wskazań stężenie SUA obniżają: losartan, amlodypina, atorwastatyna, fenofibrat, salicylany (> 3 g/d) i estrogeny, natomiast podwyższają je werapamil, diltiazem i simwastatyna (37).

Warto w tym miejscu wspomnieć o interakcji azatiopryny z allopurynolem. Metabolizm 6-merkaptopuryny (aktywnego metabolitu azatiopryny) przebiega między innymi szlakiem oksydazy ksantynowej. Jednoczesna terapia allopurynolem nasila mielotoksyczność azatiopryny. W leczeniu immunosupresyjnym wykorzystuje się reakcję 6-merkaptopuryny katalizowaną przez fosforybozylotransferazę hipoksantynowo-guaninową, w wyniku której powstaje kwas 6-tioinozynowy (antymetabolit, wbudowywany do kwasów nukleinowych). W zespole Lescha-Nyhana występuje niedobór tego enzymu, który prowadzi między innymi do hiperurykemii (49).

W celu oceny wpływu leków obniżających stężenie kwasu moczowego na czynność nerek przeprowadzono metaanalizę 8 randomizowanych badań (50). W metaanalizie pięciu z nich nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy odnośnie kontrolnego GFR w grupie pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących allopurynolu. W metaanalizie kolejnych trzech badań wykazano obniżenie stężenia kreatyniny w grupie leczonej allopurynolem. We wszystkich badaniach

stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia kwasu moczowego w grupach pacjentów otrzymujących allopurynol (50).

W badaniach przeprowadzonych przez Kim i wsp. podanie allopurynolu myszom chorującym na cukrzycę zmniejszyło wywołane przez TNF- α (ang. *tumor necrosis factor- α*) włóknienie cewkowo-śródmiąższowe (51). W randomizowanym badaniu wpływu allopurynolu na funkcję śródbłonna i GFR w przypadku bezobjawowej hiperurykemii po 4-miesięcznej terapii stwierdzono obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego i proteinurii oraz wzrost GFR (52).

PODSUMOWANIE

Osoby z PChN mają znacząco wyższe ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych i niezależnie od przyczyny. Ryzyko to rośnie wraz ze spadkiem GFR. Zapobieganie progresji PChN ma niezwykle ważne znaczenie dla zdrowia publicznego, a stosowane do tej pory środki, jak ACE inhibitory, inhibitory AT1 i statyny, są niewystarczające. Stało się to przyczyną zainteresowania właściwościami prooksydacyjnymi i prozapalnymi kwasu moczowego. Ze względu na niewystarczające dane czy stężenie kwasu moczowego jest czynnikiem ryzyka wystąpienia i progresji PChN, konieczne są jednak dalsze badania, podobnie jak badania nad bezpieczeństwem stosowania preparatów obniżających stężenie kwasu moczowego jako leków renoprotekcyjnych.

PIŚMIENNICTWO

- Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR et al.: Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Int Med* 1980; 93: 817-821.
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ et al.: High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361-363.
- Rodwell VW: Nukleotydy. [W:] Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (red.): *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 415-424.
- Rodwell VW: Metabolizm nukleotydów purynowych i pirymidynowych. [W:] Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (red.): *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 425-440.
- Hille R: Molybdenum-containing hydroxylases. *Arch Biochem Biophys* 2005; 433: 107-116.
- Nishino T, Okamoto K: Mechanistic insight into xanthine oxidoreductase from development studies of candidate drugs to treat hyperuricemia and gout. *J Biol Inorg Chem* 2015; 20: 195-207.
- Galbusera C, Orth P, Fedida D, Spector T: Superoxide radical production by allopurinol and xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1747-1752.
- Sanders SA, Eisenhalt R, Harrison R: NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase – generation of superoxide anion. *Eur J Biochem* 1997; 245: 541-548.
- Puddu P, Puddu GM, Cravero E et al.: The relationship among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol* 2012; 59: 235-242.
- Berry CE, Hare JM: Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 555: 589-606.
- Massey V, Harris CM: Milk xanthine oxidoreductase: the first one hundred years. *Bioch Soc Trans* 1997; 25: 750-755.
- Bray RC: The enzyme. Part XII. Academic Press, New York 1975: 303-387.
- Godber BL, Doel JJ, Sapkota GP et al.: Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem* 2000; 275: 7757-7763.
- Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E: Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it a time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 175-181.
- Budziński G: Uszkodzenie ischemiczno-reperfuzyjne narządów. Metody przechowywania narządów do transplantacji. [W:] Cierpka L, Durlik M (red.): *Transplantologia kliniczna*. Termedia, Poznań 2015: 107-113.
- Kuzkaya N, Weissman N, Harrison DG et al.: Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 343-354.
- Robinson KM, Morre JT, Beckman JS: Triuret: a novel product of peroxynitrite – mediated oxidation of urate. *Arch Biochem Biophys* 2004; 423: 213-217.
- Radi R, Peluffo G, Alvarez MN et al.: Unraveling peroxynitrite formation in biological systems. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 463-488.
- Hink HU, Santanam N, Dikalov S et al.: Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating *in vivo* activity. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-1408.
- Nozik-Grayck E, Suliman HB, Piantados CA: Extracellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2466-2471.
- Niet FJ, Iribarren C, Gross MD et al.: Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148: 131-139.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al.: Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
- Gersch C, Palii SP, Kim KM et al.: Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleos Nucleot Nucl* 2008; 27: 967-997.
- Park JH, Jin YM, Hwang S et al.: Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid – induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide* 2013; 32: 36-42.
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R et al.: Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1238-1244.

26. Imaram W, Gersch C, Kim KM et al.: Radicals in the reaction between peroxynitrite and uric acid identified by electron spin resonance spectroscopy and liquid chromatography mass spectrometry. *Free Rad Biol Med* 2010; 49: 275-281.
27. Kim KM, Henderson GN, Frye RF et al.: Simultaneous determination of uric acid metabolites allantoin, 6-aminouracil, and triuret in human urine using liquid chromatography – mass spectrometry, *J Chromatograph B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 65-70.
28. Gersch C, Pali SP, Imaram W et al.: Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and tiuret, and *in vivo* production of tiuret under conditions of oxidative stress. *Nucleos Nucleot Nucl* 2009; 28: 118-149.
29. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ: Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-596.
30. Chao TF, Hung CL, Chen SJ et al.: The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4027-4032.
31. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA et al.: Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidase. *Circulation* 2005; 112: 1266-1273.
32. Maharani N, Kuwbara M, Hisatome I: Hyperuricemia and atrial fibrillation. *Int Heart J* 2016; 57: 395-399.
33. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS et al.: Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2407-2411.
34. Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al.: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal – independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-1106.
35. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al.: Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26: 269-275.
36. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al.: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-360.
37. Zdrojewski Z: Hiperurykemia i dna moczanowa u biorców przeszczepu nerki. *Forum Nefrol* 2013; 6: 97-104.
38. Richette P, Bardin T: Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-328.
39. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al.: Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2221-2228.
40. Ryu E-S, Kim MJ, Shin H-S et al.: Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol* 2013; 304: F447-F480.
41. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH et al.: Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003; 23: 2-7.
42. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E et al.: Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol* 2007; 295: F1134-F1141.
43. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J et al.: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-247.
44. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al.: A role for uric acid in the progression of renal disease. *AM J Kidney Dis* 1999; 33: 225-234.
45. Sanchez-Lozada LG, Lanasa MA, Cristobal-Garcia M et al.: Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Esp Nephrol* 2012; 121: e71-e78.
46. Jung JW, Song JW, Kim YS et al.: HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3567-3572.
47. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al.: Purine- rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093-1103.
48. Jordan KM: Up-to-date management of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 145-151.
49. Bączkowska T, Durlik M: Leki immunosupresyjne. Zasady leczenia immunosupresyjnego. [W:] Cierpka L, Durlik M (red.): *Transplantologia kliniczna*. Termedia, Poznań 2015: 209.
50. Bose B, Badve SV, Hiremath SS et al.: Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neprrol Dial Transplant* 2014; 29: 406-413.
51. Kim SM, Choi YW, Seok HY et al.: Reducing serum uric acid attenuates TGF-beta(1)-induced profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol* 2013; 121: e108-120.
52. Kanbay M, Huddamo B, Azak A et al.: A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1887-1894.

otrzymano/received: 10.10.2016
 zaakceptowano/accepted: 31.10.2016