

©Borgis

Katarzyna Pokitko¹, *Zofia I. Niemi²

Znaczenie kwasu moczowego w chorobach cywilizacyjnych i przewlekłej chorobie nerek. Część II: hiperurykemia jako potencjalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2 i przewlekłej choroby nerek**

The role of uric acid in civilization diseases and chronic kidney disease. Part II: hyperuricemia as a potential risk factor for cardiovascular diseases, diabetes mellitus and chronic kidney disease

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne HCP, Szpital im. Jana Pawła II w Poznaniu

Ordynator Oddziału: dr med. Waldemar Myszka

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 I. Niemi

Słowa kluczowe

kwas moczowy, ryzyko sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba nerek

Keywords

uric acid, cardiovascular risk, chronic kidney disease

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Zofia I. Niemi

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
zniemi@ump.edu.pl

Streszczenie

Dane epidemiologiczne wskazują na rosnącą liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Powyższy trend wiąże się z chorobami cywilizacyjnymi, do których należą cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Do wyżej wymienionych schorzeń przyczynia się dieta bogata we fruktozę, która powoduje wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy. W licznych badaniach analizowano rolę kwasu moczowego jako ewentualnego, modyfikowalnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2 i przewlekłej choroby nerek. Pomimo wielu argumentów przemawiających za udziałem kwasu moczowego w tych stanach chorobowych nie można go potwierdzić w sposób jednoznaczny. Znajduje to odzwierciedlenie w wytycznych, w których nie zaleca się stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego w bezobjawowej hiperurykemii. W celu rozstrzygnięcia tego zagadnienia konieczne są dalsze badania. Nową metodą pomocną w rozwiązaniu tej kwestii może stać się wykorzystanie randomizacji Mendlowskiej. Grupą pacjentów, która wydaje się odnosić korzyść z hiperurykemii, są chorzy dializowani, u których wyższe stężenie kwasu moczowego w surowicy można traktować jako wykładnik lepszego odżywienia.

Summary

Epidemiological data indicate that the number of patients with chronic kidney disease is still rising. This trend is connected with civilized diseases such as diabetes mellitus and hypertension. A fructose-rich diet can raise serum uric acid level. The role of uric acid as a potential modifiable risk factor for cardiovascular diseases, diabetes mellitus and chronic kidney disease have been analysed in multiple studies. Despite numerous arguments, which tend to confirm the uric acid's role in these clinical conditions it still remains controversial. Currently, there is an insufficient evidence to recommend the use of uric acid-lowering therapy in asymptomatic hyperuricemia. To elucidate this question further research is required. A new strategy, which may be helpful in resolving this issue, is the method of Mendelian randomization. The population, which seems to benefit from hyperuricemia, is the group of patients on maintenance dialysis. In this population, elevated serum uric acid level has been shown as a good nutritional marker.

**Pierwsza część artykułu ukazała się w jednym z poprzednich wydań: Pokitko K, Niemi ZI: Znaczenie kwasu moczowego w chorobach cywilizacyjnych i przewlekłej chorobie nerek. Część I: właściwości prooksydacyjne kwasu moczowego a rozwój i progresja przewlekłej choroby nerek. PNM 2016; 12C: 45-50.

WSTĘP

Dane epidemiologiczne wskazują na rosnącą liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej zachorowalność roczna wynosi około 150 osób/mln, w Polsce liczbę tych chorych szacuje się aktualnie na 4-5 mln (1). Do tak znacznego wzrostu liczby chorych na PChN przyczyniają się choroby cywilizacyjne, do których należą cukrzyca i nadciśnienie tętnicze (NT). W wielu krajach świata, w tym w Polsce, pacjenci z cukrzycową chorobą nerek stanowią największą grupę wśród osób kwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego. U pacjentów z PChN, w porównaniu do osób z prawidłową funkcją nerek, choroby sercowo-naczyniowe rozwijają się szczególnie dynamicznie i stanowią główną przyczynę zgonu w tej grupie chorych (1, 2). W celu zapobiegania wystąpieniu i progresji PChN usiłuje się wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka, stosowane do tej pory środki są jednak niewystarczające (2). Podejmowane są zatem badania zmierzające do identyfikacji nowych potencjalnych czynników ryzyka, do których należy podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy (ang. *serum uric acid* – SUA).

DEFINICJA HIPERURYKEMII

Hiperurykemia jest definiowana przez większość autorów jako stężenie SUA powyżej 420 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl). Jest to wartość zbliżona do granicy rozpuszczalności SUA w surowicy, powyżej której następuje wytrącanie kryształów kwasu moczowego w tkankach. Ze względu na to, że stężenia SUA u kobiet są niższe (związane jest to z urykozurycznym działaniem estrogenów), część autorów definiuje hiperurykemię jako stężenie SUA przekraczające 420 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) u mężczyzn i 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) u kobiet (3). W okresie pomonopauzalnym stężenie SUA u kobiet wzrasta (3).

ROLA DIETY BOGATOFUKTOZOWEJ

Znanym czynnikiem ryzyka hiperurykemii jest dieta bogata w mięso, cukier (fruktozę) oraz piwo (4). Zauważono, że zachorowalność na otyłość, cukrzycę, PChN i choroby sercowo-naczyniowe wzrosła od czasu wprowadzenia przez japońskich naukowców do produkcji żywności syropu fruktozowego otrzymywanego z kukurydzy (5). Zwiększona produkcja kwasu moczowego po spożyciu fruktozy zachodzi wskutek degradacji adenosynotrójfosforanu (ang. *adenosine triphosphate* – ATP) do adenosynomonofosforanu (ang. *adenosine monophosphate* – AMP) (6). Nakagawa i wsp. przeprowadzili badanie na szczurach, u których zastosowano dietę bogatą we fruktozę. Część szczurów otrzymywała poza tym leki obniżające stężenie SUA, takie jak allopurynol lub benzbromaron. U szczurów, które nie otrzymywały leków, wystąpiły: hiperinsulinemia, hipertriglicerydemia, NT i wzrost masy ciała. Leczenie obniżające stężenie SUA osłabiało ten efekt. Zwłaszcza wcześniej rozpoczęte podawanie allopurynolu zapobiegało wzrostowi masy ciała, insulinooporności, hipertriglicerydemii oraz NT (7).

Gersch i wsp. udowodnili, że szczury, u których zastosowano dietę bogatą we fruktozę, wykazywały: progresję uszkodzenia nerek, nasilony białkomocz, stwardnienie kłębuszków nerkowych oraz włóknienie cewkowo-śródmiażdżowe (8, 9). U ludzi związek między spożywaniem napojów słodzonych fruktozą a albuminurią wykazali Shoham i wsp. (10). Brymora i wsp. potwierdzili, że 6-tygodniowa dieta ubogofruktozowa u osób z PChN powoduje zmniejszenie stężeń markerów stanu zapalnego, ciśnienia tętniczego i zwolnienie progresji PChN (11).

HIPERURYKEMIA A ZESPÓŁ METABOLICZNY I CUKRZYCA

Do wystąpienia zespołu metabolicznego może przyczynić się, jak wspomniano powyżej, hiperurykemia wywołana stosowaniem diety bogatej we fruktozę (12).

Udokumentowano również zależność między hiperurykemią a rozwojem cukrzycy typu 2. Badając związek hiperurykemii z cukrzycą typu 2, Jia i wsp. oraz Zhang i wsp. stwierdzili, że kwas moczowy aktywował NF-kappa B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i szlak sygnałowy MAPK/ERK (ang. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*), powodując dysfunkcję komórek beta trzustki. Wcześniejsze zastosowanie inhibitora UAT (ang. *uric acid transporter*) blokowało powyższy efekt (13, 14).

HIPERURYKEMIA A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Sugeruje się, że hiperurykemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju NT (15). Koncepcję tę potwierdza przeprowadzone w latach 2000-2010 badanie, w którym wzięło udział 26 442 Japończyków (do badania byli kwalifikowani wyłącznie mężczyźni) z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Osoby uczestniczące w badaniu przyporządkowano do trzech grup w zależności od stężenia kwasu moczowego (grupa 1: od 5,9 $\mu\text{mol/l}$ (0,1 mg/dl) do 315,2 $\mu\text{mol/l}$ (5,3 mg/dl), grupa 2: od 321,2 $\mu\text{mol/l}$ (5,4 mg/dl) do 368,8 $\mu\text{mol/l}$ (6,2 mg/dl), grupa 3: od 374,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,3 mg/dl) do 670,0 $\mu\text{mol/l}$ (11,6 mg/dl)). W czasie trwania badania u 11 361 (43%) uczestników rozpoznano NT, które wystąpiło istotnie częściej w grupie 3 (50,8%) niż w 1 (37,4%) (16).

Istnieją również sugestie dotyczące związku hiperurykemii z porannym wzrostem ciśnienia i charakterystyką dobową „non-dipper” NT, czyli rytmem dobowym cechującym się niewystarczającym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego (poniżej 10%), które wiąże się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym (17).

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Feigi Johnson stężenie SUA > 327,1 $\mu\text{mol/l}$ (5,5 mg/dl) wykazano u 90% nastolatków z NT (18). Redukcja stężenia SUA spowodowała normalizację ciśnienia tętniczego u 66%, w porównaniu do 3% osób z grupy kontrolnej (19). Badania dotyczące nastolatków mogą być szczególnie ważne w wyjaśnieniu roli kwasu moczowego, ponieważ istnieje znacznie mniejsza liczba czynników zakłócających niż u osób

dorosłych. Być może obniżenie ciśnienia tętniczego było możliwe, ponieważ redukcja stężenia SUA, wskutek zastosowanej farmakoterapii, nastąpiła, zanim doszło do zmian w strukturze naczyń. Istnieje koncepcja, że w początkowej fazie rozwoju NT dochodzi do obkurczenia naczyń wskutek wywołanego przez hiperurykemię zmniejszenia syntezy tlenu azotu (ang. *nitric oxide* – NO), zmniejszenia przepływu krwi przez nerki i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone* – RAA). Proces ten jest odwracalny i na tym etapie obniżenie stężenia SUA skutkuje obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego (20, 21). Taki efekt nie jest już możliwy do uzyskania w sytuacji, kiedy utrzymująca się hiperurykemia doprowadzi do proliferacji komórek mięśni gładkich i pogrubienia ściany naczynia (20, 22).

Okazuje się również, że hiperurykemia nie tylko może predysponować do wystąpienia NT, ale u ciężarnych z NT zwiększa ryzyko stanu przedzrzucawkowego (23). Również niska masa urodzeniowa może wiązać się z podwyższonym stężeniem SUA, przy czym hiperurykemia u osób z niską masą urodzeniową nie ustępuje i stanowi czynnik ryzyka rozwoju NT (24).

W kontekście ewentualnego wpływu hiperurykემii na występowanie NT warto dodać, że losartan jest jedynym lekiem hipotensyjnym, który wykazuje jednocześnie działanie zmniejszające stężenie SUA. W analizie regresyjnej Coxa wykazano, że 29% efektu kardioprotekcyjnego losartanu u pacjentów z NT i przerostem lewej komory można przypisać jego działaniu zmniejszającemu stężenie SUA (25). W analizie *post hoc* badania RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), w którym uczestniczyły osoby z nefropatią cukrzycową, wykazano, że redukcja stężenia SUA o 29,7 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) w ciągu pierwszych 6 miesięcy była związana z 6% zmniejszeniem ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny oraz rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek. Stwierdzono, że aż 25% wywołanego przez losartan efektu renoprotekcyjnego może być przypisane jego właściwościom obniżającym stężenie SUA (26).

HIPERURYKEMIA A CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

W wielu badaniach rozważana jest rola kwasu moczowego jako niezależnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W badaniu przeprowadzonym na dużej grupie pacjentów z NT i/lub cukrzycą przez Chen i wsp. stężenie SUA powyżej 416,4 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) wiązało się ze zwiększoną umieralnością na choroby sercowo-naczyniowe (27). Anker i wsp. wykazali natomiast związek między hiperurykemią a zwiększoną umieralnością pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (28). W metaanalizie obejmującej dane dotyczące > 17 0000 osób potwierdzono rolę kwasu moczowego jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego (29).

W badaniu Lazzeri i wsp. wykazano, że wśród 466 pacjentów z zawałem STEMI (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*), którzy zostali poddani PCI (ang. *percutaneous coronary intervention*) do 12 godzin od początku objawów, stężenie SUA było wskaźnikiem umieralności szpitalnej (30). Kowalczyk i wsp. zaobserwowali, że wśród pacjentów ze świeżym zawałem serca i wyjściową dysfunkcją nerek lub nefropatią pokontrastową poddawanych PCI hiperurykemia była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (31). Według Ndrepepa i wsp. stężenie SUA > 446,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,5 mg/dl) wiązało się ze zwiększoną umieralnością wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) poddawanych PCI. W badaniu retrospektywnym prowadzonym w Monachium w latach 2000-2009 na grupie 5124 pacjentów z OZW poddanych PCI, badanych podzielono na cztery grupy, w zależności od stężenia SUA. Celem pracy było wykazanie, czy istnieje związek pomiędzy stężeniem SUA a umieralnością. W ciągu pierwszego roku obserwacji zmarło 450 osób, z czego 80 wśród osób ze stężeniem SUA od 77,3 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 mg/dl) do < 315,2 $\mu\text{mol/l}$ (5,3 mg/dl), 77 w grupie od 315,2 $\mu\text{mol/l}$ (5,3 mg/dl) do < 374,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,3 mg/dl), 72 w grupie od 374,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,3 mg/dl) do < 446,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,5 mg/dl) oraz 221 w grupie od 446,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,5 mg/dl) do 1094,4 $\mu\text{mol/l}$ (18,4 mg/dl) – odpowiadało to umieralności rocznej, kolejno: 6,4; 6,2; 5,6 i 17,4%. Zarówno wśród pacjentów z NSTEMI (ang. *non-ST segment elevation myocardial infarction*), STEMI czy dusznicą bolesną niestabilną obserwowano wyraźny wzrost umieralności u osób ze stężeniem SUA 446,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,5 mg/dl) i większym. Po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, funkcji nerek i wykładników stanu zapalnego związek między stężeniem SUA a umieralnością pozostał istotny statystycznie. Nie zanotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby zawałów serca oraz udarów niezakończonych zgonem w poszczególnych grupach (32).

W przeprowadzonym przez Kojima i wsp. badaniu 1224 pacjentów ze świeżym zawałem serca stwierdzono, że stężenie SUA korelowało z klasą Kilippa i było związane z wystąpieniem zastoinowej niewydolności serca oraz krótko- i długoterminową umieralnością, przy czym punktem odcięcia w odniesieniu do umieralności było stężenie SUA 447 $\mu\text{mol/l}$ (co jest zbliżone do wartości 7,5 mg/dl) – być może istnieje zatem czynnik efektu progowego (33).

Ndrepepa i wsp. przeprowadzili również badanie dotyczące 8149 pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, którzy zostali poddani PCI w latach 2000-2009 w Monachium. Pacjentów podzielono również na cztery podgrupy w zależności od stężenia SUA: od 88,6 $\mu\text{mol/l}$ (1,49 mg/dl) do < 326,5 $\mu\text{mol/l}$ (5,49 mg/dl), od 326,5 $\mu\text{mol/l}$ (5,49 mg/dl) do < 380,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,40 mg/dl), od 380,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,40 mg/dl) do < 446,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,50 mg/dl) oraz od 446,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,50 mg/dl) do

1302,5 $\mu\text{mol/l}$ (21,90 mg/dl). W czasie rocznej obserwacji zmarło 196 osób: odpowiednio 35, 30, 45 i 86 pacjentów z każdej z grup. Według oszacowania Kaplana-Meiera umieralność pacjentów w grupach 1-3 wynosiła 1,9% i była istotnie mniejsza niż umieralność w grupie 4 (4,3%). Wyjściowe stężenie SUA było predyktorem rocznej umieralności niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, obecności zastoinowej niewydolności serca, funkcji nerek oraz stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP). Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnej różnicy odnośnie liczby zawałów niezakończonych zgonem, udarów mózgu czy też ciężkości choroby niedokrwiennej serca (brano pod uwagę liczbę zmienionych miażdżycowo tętnic wieńcowych) (34).

W kolejnej pracy Ndrepepa i wsp. analizowali dane 13 273 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz OZW, którzy byli poddani PCI w Monachium w latach 2000-2009. W tym badaniu podzielono pacjentów na dwie grupy w zależności od przewidywanego ryzyka zgonu. Pierwsza grupa obejmowała pacjentów ze stężeniem SUA $\leq 442,3 \mu\text{mol/l}$ (7,1 mg/dl), druga $> 422,9 \mu\text{mol/l}$ (7,11 mg/dl). W czasie rocznej obserwacji zmarło 646 osób, z czego 457 – z przyczyn sercowo-naczyniowych (201 pacjentów z grupy pierwszej i 256 pacjentów z grupy drugiej), co stanowiło różnicę istotną statystycznie. Ponownie nie odnotowano statystycznie istotnych różnic odnośnie wystąpienia zawału niezakończonego zgonem i udaru mózgu. Dane dotyczące umieralności przeanalizowano także, dokonując podziału pacjentów w zależności od stężenia SUA na dziesięć grup. Stwierdzono, że umieralność była największa w grupach 1 i 2 oraz 7-10. Stężenie SUA pomiędzy 307,5 $\mu\text{mol/l}$ (5,17 mg/dl) a 402,1 $\mu\text{mol/l}$ (6,76 mg/dl) wiązało się z najmniejszym ryzykiem zgonu. Zaobserwowano, że zależność pomiędzy stężeniem SUA a ryzykiem zgonu była bardziej wyraźna u kobiet (35). Podobny wniosek sformułowali Kim i wsp. (36).

W pracy Chung i wsp. analizowano dane 3201 pacjentów poddanych PCI. Wyodrębniono dwie kohorty liczące po 693 osoby z podwyższonym i prawidłowym stężeniem SUA. Stwierdzono, że pacjentów z hiperurykemią charakteryzowało większe ryzyko zgonu, również po uwzględnieniu innych czynników ryzyka. Po analizie podgrup pacjentów z niewydolnością nerek i bez niewydolności okazało się, że hiperurykemia pozostała niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu jedynie u pacjentów z niewydolnością nerek (37).

W badaniu Madero i wsp. przeprowadzonym na kohorcie 838 pacjentów w III-IV stadium PChN hiperurykemię uznano za niezależny czynnik ryzyka zgonu niezależnie od jego przyczyny, jak również z przyczyn sercowo-naczyniowych (38). Hiperurykemia u osób z PChN jest zatem związana ze zwiększoną umieralnością na choroby sercowo-naczyniowe.

HIPERURYKEMIA A UDAR MÓZGU

Dane dotyczące wpływu stężenia SUA na wystąpienie udaru mózgu są rozbieżne. Pojawiły się zarówno prace wskazujące na możliwy wpływ hiperurykemie na wystąpienie udaru mózgu (39), jak również wykazujące ochronny wpływ podwyższonego stężenia SUA na jego wystąpienie (40).

HIPERURYKEMIA A MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Niewątpliwie czynnikiem ryzyka udaru mózgu, jak również zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest migotanie przedsionków. Związek między hiperurykemią a utwalonym migotaniem przedsionków został stwierdzony w badaniu opisanym przez Letsas i wsp. (41). Tamariz i wsp. zaobserwowali korelację między stężeniem SUA a nowymi epizodami migotania przedsionków (42). W badaniu Suzuki i wsp. zależność występowania migotania przedsionków od stężenia SUA zauważalna była jedynie u kobiet (43). W innym badaniu stwierdzono, że hiperurykemia podwyższa ryzyko migotania przedsionków u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych (44). W warunkach klinicznych wykazano, że wspomniany wcześniej losartan zmniejszał częstość występowania migotania przedsionków, prawdopodobnie poprzez obniżenie stężenia SUA w surowicy (45).

Hiperurykemia wiązana jest też z przebudową lewego przedsionka, prowadzącą do jego powiększenia, co może być czynnikiem ryzyka migotania przedsionków (46). W zjawisku remodelingu (zarówno strukturalnego, jak i jonowego) lewego przedsionka, które stanowi substrat dla powstającej fali nawrotnego pobudzenia (fali re-entry), większą rolę wydaje się odgrywać gromadzenie kwasu moczowego wewnątrz komórki niż jego podwyższone stężenie w surowicy. W akumulacji wewnątrzkomórkowej kwasu moczowego odgrywają rolę transportery UAT. W kardiomiocytach embrionalnych można zidentyfikować przynajmniej cztery UAT: GLUT9 (ang. *glucose transporter 9*), znany również jako URATv1 (ang. *urate transporter v1*), ABCG2 (ang. *ATP-binding cassette sub-family G member 2*), MRP4 (ang. *multidrug resistance protein 4*), MCT9 (ang. *monocarboxylate transporter 9*) (47). Transportery te są powszechnie obecne w wielu tkankach, takich jak: mózg, jelita, wątroba, trzustka, naczynia krwionośne czy mięśnie szkieletowe. W niedawno opublikowanym badaniu zaobserwowano, że wskutek zahamowania transportera ABCG2 doszło do nagromadzenia kwasu moczowego w komórce, co spowodowało jej uszkodzenie na drodze stresu oksydacyjnego i aktywacji szlaku ERK 1/2 (48). ERK 1 i ERK2 są kinazami serynowo-treoninowymi, które biorą udział w kaskadzie przekazywania sygnału MAPK/ERK.

HIPERURYKEMIA A PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań dotyczących wpływu hiperurykemie na wystąpienie i pro-

gresję PChN są niejednoznaczne, co może po części wynikać z niewystarczającej liczby badanych grup (47).

Tego argumentu nie można użyć w odniesieniu do przeprowadzonego w Japonii badania, w którym przeanalizowano dane 66 289 mężczyzn oraz 53 388 kobiet (łącznie 119 677 osób) w okresie od 2008 do 2010 roku (47). Uczestników badania podzielono na grupy w zależności od stężenia kwasu moczowego i od płci. Wyodrębniono pięć grup kobiet – 1: < -220,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,7 mg/dl), 2: od 226,0 $\mu\text{mol/l}$ (3,8 mg/dl) do 255,8 mg/dl (4,3 mg/dl), 3: od 261,7 $\mu\text{mol/l}$ (4,4 mg/dl) do 285,5 $\mu\text{mol/l}$ (4,8 mg/dl), 4: od 291,5 $\mu\text{mol/l}$ (4,9 mg/dl) do 321,2 $\mu\text{mol/l}$ (5,4 mg/dl), 5: > -325,5 $\mu\text{mol/l}$ (5,5 mg/dl). Wyróżniono również pięć grup mężczyzn – 1: < -291,5 $\mu\text{mol/l}$ (4,9 mg/dl), 2: od 297,4 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) do 333,1 $\mu\text{mol/l}$ (5,6 mg/dl), 3: od 339,0 $\mu\text{mol/l}$ (5,7 mg/dl) do 368,8 $\mu\text{mol/l}$ (6,2 mg/dl), 4: od 374,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,3 mg/dl) do 416,4 $\mu\text{mol/l}$ (7,0 mg/dl), 5: > -422,3 $\mu\text{mol/l}$ (7,1 mg/dl). Po dobraniu grup według wieku, wyjściowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate* – GFR), indeksu masy ciała (BMI), skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, glikowanej hemoglobiny (HbA1c), TGL, LDL-C, HDL-C, palenia tytoniu, używania alkoholu i białkomoczu stwierdzono, że obniżenie GFR było odwrotnie proporcjonalne do wyjściowego stężenia SUA, a spadek GFR był bardziej zaznaczony u osób (obu płci) zakwalifikowanych do grup 3-5 (stężenia kwasu moczowego > -339,0 $\mu\text{mol/l}$ (5,7 mg/dl) u mężczyzn i > -261,7 $\mu\text{mol/l}$ (4,4 mg/dl) u kobiet). W analizie podgrup wykazano, że spadek GFR był szczególnie wyraźny u kobiet z cukrzycą, białkomoczem i nienadużywających alkoholu. Analiza danych 141 514 osób z wyjściowo prawidłowym GFR wykazała, że ryzyko wystąpienia niewydolności nerek było podwyższone w grupach 4 i 5 (mężczyźni > -374,7 $\mu\text{mol/l}$ (6,3 mg/dl), kobiety > -325,5 $\mu\text{mol/l}$ (5,5 mg/dl)). W badaniu stwierdzono, że wzrost stężenia SUA (nawet jeśli znajduje się jeszcze w górnej granicy normy) jest niezależnym czynnikiem ryzyka spadku GFR (3).

Wpływ hiperurykემii na rozwój PChN wykazali także Iseki i wsp. Stwierdzili oni, że stężenie SUA powyżej 475,8 $\mu\text{mol/l}$ (8 mg/dl) wiązało się z trzykrotnie większym ryzykiem rozwoju PChN u mężczyzn i dziesięciokrotnie większym u kobiet, co było niezależne od wieku, BMI, ciśnienia tętniczego, glikemii, palenia tytoniu, nadużywania alkoholu oraz białkomoczu (49). W badaniu przeprowadzonym przez Liu i wsp. wykazano związek między hiperurykemią a ryzykiem wystąpienia nefropatii kontrastowej (50).

W innym badaniu, podwyższone stężenie SUA u pacjentów z autosomalną dominującą torbielowością nerek (ADPKD) korelowało z wcześniejszym wystąpieniem NT, większą objętością nerek oraz podwyższonym ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (51). W niektórych badaniach stwier-

dzono, że podwyższone stężenie SUA wyprzedzało progresję PChN u chorych na cukrzycę oraz nefropatię IgA (52, 53). Hiperurykemia wyprzedzała także rozwój PChN u pacjentów po przeszczepieniu nerki z przewlekłą nefropatią w graficie (54).

AKTUALNE WYTYCZNE

Aktualnie brakuje wystarczających danych, które przemawiałyby za stosowaniem leków zmniejszających stężenie SUA w bezobjawowej hiperurykემii. W zaleceniach międzynarodowej grupy reumatologów w ramach Inicjatywy 3e nie zalecono leczenia bezobjawowej hiperurykემii w celu profilaktyki dnawego zapalenia stawów, choroby nerek lub zdarzeń sercowo-naczyniowych [2b/B] (55). Podobne stanowisko, czyli brak zalecenia farmakoterapii w bezobjawowej hiperurykემii, w celu zwolnienia progresji PChN przedstawiono w wytycznych KDIGO 2012 (56).

RANDOMIZACJA MENDLOWSKA

W wielu badaniach (z których część przytoczono powyżej) starano się ustalić, czy kwas moczowy stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2, PChN i zgonu. Nadal pozostaje to jednak kwestią kontrowersyjną. Metodą pomocną w rozwiązaniu tego problemu może być skorzystanie z randomizacji Mendlowskiej, która opiera się na przypadkowym doborze genów przekazywanym potomstwu. W randomizacji Mendlowskiej wykorzystuje się zmienność w obrębie genu o poznanej funkcji. Związek między polimorfizmami pojedynczych nukleotydów a określoną jednostką chorobową naśladuje związek między narażeniem na dany czynnik a tą chorobą. Związek ten jest mniej podatny na czynniki zakłócające, z którymi możemy mieć do czynienia w badaniach klinicznych. W dużej metaanalizie wykazano, że istnieje predyspozycja genetyczna do podwyższonego stężenia SUA. Po przebadaniu > 140 000 osób zidentyfikowano 28 loci genów związanych ze stężeniem SUA (57).

Korelacja między hiperurykemią a podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym była oceniana przez Silbarnagel i wsp. w badaniu LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health). Wykazano w nim wpływ hiperurykემii na ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nagłego zgonu sercowego (58). W tej samej kohorcie chorych, Kleber i wsp. przeanalizowali wpływ ryzyka genetycznego (ang. *genetic risk score* – GRS), zależnego od polimorfizmów genów związanych z regulacją stężenia SUA, na występowanie choroby niedokrwiennej serca i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (59). Przed rozpoczęciem badania, spośród 28 wspomnianych wcześniej polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNP) wybrano 8, w przypadku których nie wykazano efektu plejotropowego (wykluczono

te, które wykazywały związek z LDL-C, HDL-C, TGL, wartością ciśnienia tętniczego, stężeniem glukozy na czczo, CRP itd.). Następnie sprawdzano, czy istnieje zależność między stężeniem SUA i GRS8 a schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Okazało się, że mimo wykazania związku między hiperurykemią a chorobą niedokrwinną serca i NT nie udało się wykazać związku GRS8 z żadnym z powyższych stanów chorobowych. Stwierdzono natomiast związek GRS z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nagłego zgonu sercowego, ale nie z ryzykiem zgonu, niezależnie od jego przyczyny (59).

HIPERURYKEMIA W OKRESIE DIALIZOTERAPII

Mimo przytoczonych powyżej danych, odnoszących się do wzrostu ryzyka zgonu u pacjentów z podwyższonym stężeniem SUA, nie można pominąć informacji, że istnieje grupa chorych, u których obserwuje się poprawę rokowania przy jego wyższych stężeniach. Dotyczy to pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w okresie dializoterapii. Hiperurykemia występuje często u pacjentów hemodializowanych. Kwas moczowy kumuluje się, ponieważ nie może być wydany przez niewydolne nerki, a zabiegi hemodializy, nawet przy użyciu błon „high-flux”, jak również dializy otrzewnowe nie są na tyle wydajne, aby znormalizować jego stężenie (60). Podwyższone stężenie SUA jest jednak w tej populacji chorych uznawane za wskaźnik dobrego odżywienia i mniejszego ryzyka zgonu, zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i niezależnie od przyczyny, a niskie stężenie kwasu moczowego – za czynnik ryzyka zgonu (60). W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Izraelu na 200 pacjentach poddawanych hemodializoterapii oznaczano stężenie SUA oraz wskaźniki odżywienia w odstępach półrocznych przez 36 miesięcy (badanie dotyczyło okresu od czerwca 1999 do grudnia 2012 roku). W trakcie trwania badania wartości zastosowanego wskaźnika odżywienia GNRI (ang. *geriatric nutritional risk index*) oraz kwasu moczowego obniżały się, jednak wyjściowo wyższe stężenie

SUA wiązało się z wolniejszym spadkiem GNRI. Stwierdzono, że wyjściowe stężenie SUA wyższe od prawidłowego o 59,48 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl) korelowało z wolniejszym o 13,4% obniżaniem się GNRI oraz z o 15,7% mniejszym spadkiem poziomu albumin. W badaniu tym wykazano również zależność między wyjściowo wyższymi stężeniami SUA a mniejszą śmiertelnością niezależnie od przyczyny. Uzyskane wyniki były niezależne od wartości CRP, co sugeruje, że stężenie SUA wykazuje związek ze stanem odżywienia w sposób niezależny od stanu zapalnego. Ograniczeniem badania był jednak brak oznaczenia interleukiny (IL)-6, która jest lepszym niż CRP biomarkerem stanu zapalnego w populacji osób hemodializowanych (60).

PODSUMOWANIE

Wzrastająca w ostatnim czasie częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy i PChN, przy jednoczesnej ograniczonej skuteczności ich leczenia, skłania do poszukiwania nowych, modyfikowalnych czynników ryzyka. Wykazanie prooksydacyjnych i prozapalnych właściwości kwasu moczowego, a także obserwowane współwystępowanie hiperurykemii z wyżej wymienionymi stanami chorobowymi spowodowało przeprowadzenie licznych, w tym szeroko zakrojonych badań. Miały one na celu sprawdzenie, czy hiperurykemia stanowi w istocie niezależny czynnik ryzyka tych chorób. Pomimo danych przemawiających za udziałem kwasu moczowego w chorobach sercowo-naczyniowych, cukrzycy i PChN, nie można tego potwierdzić w sposób jednoznaczny. Znajduje to odzwierciedlenie w wytycznych, w których nie zaleca się stosowania leków obniżających stężenie SUA w bezobjawowej hiperurykemii. W celu rozstrzygnięcia tego zagadnienia konieczne są dalsze badania. Grupą pacjentów, która wydaje się odnosić korzyść z hiperurykemii, są chorzy dializowani, u których wyższe stężenie SUA można traktować jako wykładnik lepszego odżywienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Myśliwiec M: Przewlekła choroba nerek. [W:] Kokot F, Drabczyk R (red.): Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016: 1508.
2. Bose B, Badve SV, Hiremath SS et al.: Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 406-413.
3. Kamei K, Konta T, Hirayama A et al.: A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2286-2292.
4. 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.
5. 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.
6. Richette P, Bardin T: Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-328.
7. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al.: A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Ren Physiol* 2006; 290: F625-F631.
8. Gersch MS, Mu W, Cirillo P et al.: Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol* 2007; 293: F1256-1261.
9. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR et al.: Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 175-181.

10. Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Krammer K et al.: Sugary soda consumption and albuminuria: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *PloS One* 2008; 3: e3431.
11. Brymora A, Flisiński M, Johnson RJ et al.: Low-fructose diet lower blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 608-612.
12. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y et al.: Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 899-906.
13. Jia L, Xing J, Ding Y et al.: Hyperuricemia causes pancreatic beta-cell death and dysfunction through NF-kappa B signaling pathway. *PloS One* 2013; 8: e78284.
14. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I et al.: Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activation adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic beta cells. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 375: 89-96.
15. Sundström J, Sullivan N, D'Agostino RB et al.: Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2003; 42: 474-480.
16. Yokoi Y, Kondo T, Okumura N et al.: Serum uric acid as a predictor of future hypertension: Stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med* 2016; 90: 201-206.
17. Tatal E, Sayin B, Ertugrul DT et al.: Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 6: 71-77.
18. Feig DI, Johnson RJ: Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247-252.
19. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924-932.
20. Feig DI: The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens* 2012; 14: 346-352.
21. 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.
22. Kang DH, Han L, Ouyang X et al.: Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25: 425-433.
23. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL et al.: The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1067-1071.
24. Park B, Park E, Cho SJ et al.: The association between fetal and postnatal growth status and serum levels of uric acid in children at 3 years of age. *Am J Hypertens* 2009; 22: 403-408.
25. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE); a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
26. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al.: Effect of reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan trial. *Hypertension* 2011; 58: 2-7.
27. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ et al.: Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 224-232.
28. Anker SD, Dohner W, Rauchhaus M et al.: Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.
29. Zhao G, Huang L, Song M et al.: Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 231: 61-68.
30. Lazzari C, Valente S, Chiostrì M et al.: Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 33-39.
31. Kowalczyk J, Francuz P, Swoboda R et al.: Prognostic significance of hyperuricemia in patients with different types of renal dysfunction and acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: c114-c122.
32. Ndrepepa G, Braun S, Haase H-U et al.: Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1260-1265.
33. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M et al.: Japanese acute coronary syndrome study (JACSS). *Am J Cardiol* 2005; 96: 489-495.
34. Ndrepepa G, Braun S, King L et al.: Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease. *Metabolism* 2012; 61: 1780-1786.
35. Ndrepepa G, Braun S, King L et al.: Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(3): 256-266.
36. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al.: Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 170-180.
37. Chung W, Kim AJ, Ro H et al.: Hyperuricemia is an independent risk factor for mortality only if chronic kidney disease is present. *Am J Nephrol* 2013; 37: 452-461.
38. Madero M, Sarnac MJ, Wang X et al.: Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 796-803.
39. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al.: Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 885-892.
40. Chamorro A, Obach V, Cervera A et al.: Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1048-1052.
41. Letsas KP, Korantzopoulos P, Fipipatos GS et al.: Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 209-213.
42. Tamariz L, Hernandez F, Bush A et al.: Association between serum uric acid and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1272-1276.
43. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T et al.: Gender-specific relationship between serum uric acid level and atrial fibrillation prevalence. *Circ J* 2012; 76: 607-611.
44. Memetoglu ME, Kehlibar T, Yilmaz M et al.: Serum uric acid level predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 784-789.
45. Devereux RB, Dahlof B: Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 443-457.
46. 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.
47. Maharani N, Ting YK, Cheng J et al.: Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes. *Circ J* 2015; 79: 2659-2668.
48. 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* 2009; 297: F481-F488.
49. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M et al.: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 691.
50. Liu Y, Tan N, Chen J et al.: The relationship between hyperuricemia and the risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with relatively normal serum creatinine. *Clinics* 2013; 68: 19-25.
51. Helal I, McFann K, Reed B et al.: Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 380-385.
52. Altemtam N, Russell J, Nahas ME: A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1847-1854.
53. Shi Y, Chen W, Jalal D et al.: Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 153-160.
54. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J et al.: Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2008; 86: 652-658.
55. Zimmermann-Górska I, Tuchocka-Kaczmarek A, Goncerz G: Rozpoznanie i leczenie dny moczowej. Podsumowanie zaleceń międzynarodowej grupy reumatologów w ramach Inicjatywy 3e. *Med Prakt* 2014; 5(279): 61-65.
56. Drabczyk R: Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. *Med Prakt* 2013; 10: 37-49.

57. Köttgen A, Albrecht E, Teumer A et al.: Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 2013; 45: 145-154.
58. Silbarnagel G, Hoffmann MM, Grammer TB et al.: Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 46-52.
59. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB et al.: Uric acid and cardiovascular events: A Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2831-2888.
60. Beberashvili I, Erlich A, Sinuani I et al.: Longitudinal study of serum uric acid, nutritional status, and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1015-1023.

otrzymano/received: 22.06.2017
zaakceptowano/accepted: 17.07.2017