

# Kwas moczowy a ryzyko sercowo-naczyniowe

Daniel I. Feig, MD, PhD, Duk-Hee Kang, MD, Richard J. Johnson, MD

## Adres:

Baylor College of Medicine, Houston, Teksas,  
Stany Zjednoczone (D.I.F.); Ewha Womans University School  
of Medicine, Seul, Korea (D.-H.K.); University of  
Colorado Health Sciences Center, Denver, Kolorado,  
Stany Zjednoczone (R.J.J.).  
Prośby o przedruki: dr Feig, Department of Pediatrics,  
Renal Section, Baylor College of Medicine, Houston,  
TX 77030, USA; lub  
e-mail: dfeig@bcm.tmc.edu

N Engl J Med 2008; 359:1811-1821

**Z**wiązek dny moczanowej z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobami nerek oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano już pod koniec XIX wieku. Pierwsi badacze zajmujący się tą kwestią, tacy jak Frederick Mahomed, Alexander Haig i Nathan Smith Davis, wysunęli przypuszczenie, że kwas moczowy może być jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. W 1897 roku, w wystąpieniu z okazji objęcia przewodnictwa American Medical Association, dr Davis napisał: „Wysokie ciśnienie tętnicze w dnie moczanowej wynika częściowo z obecności we krwi kwasu moczowego lub innych toksycznych substancji, które zwiększają napięcie tętniczek [w nerkach]” [1]. Ponieważ jednak w czasach Davisa nie istniały leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego we krwi, nie można było przeprowadzić badań, które wskazałyby na przyczynową rolę kwasu moczowego w tych stanach.

Związek kwasu moczowego z chorobami układu sercowo-naczyniowego był w znacznym stopniu ignorowany aż do lat 50. i początku lat 60. XX wieku, kiedy to odkryto go ponownie [2,3]. Od tego czasu w wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono zależność między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a różnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnieniem tętniczym [2], zespołem metabolicznym [4], chorobą wieńcową [5], chorobą naczyniowo-mózgową [6], otępieniem o etiologii naczyniowej [7], stanem przedzrzucawkowym [8] oraz chorobami nerek [9,10]. Związek między kwasem moczowym a chorobami układu sercowo-naczyniowego obserwuje się nie tylko w przypadku jawnej hiperurykემii (zdefiniowanej jako stężenie kwasu moczowego powyżej 6 mg/dl [360 μmol/l] u kobiet oraz powyżej 7 mg/dl [420 μmol/l] u mężczyzn), ale również wtedy, gdy stężenie kwasu moczowego mieści się w zakresie wartości prawidłowych lub nieco zwiększonych (>5,2-5,5 mg/dl [310-330 μmol/l]) [11-13].

Względne znaczenie tych związków pozostaje kontrowersyjne. Niektórzy eksperci, na przykład grupa prowadząca badanie z Framingham, wyrażali pogląd, że kwas moczowy nie jest czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a klinicyści powinni polegać na klasycznych czynnikach ryzyka, dokonując oceny pacjentów [14]. Stężenie kwasu moczowego w surowicy nie jest również uważane za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego przez główne towarzystwa naukowe [15,16].

W tym przeglądzie podsumowano wyniki ważnych badań dotyczących kwasu moczowego oraz jego możliwych związków z nadciśnieniem tętniczym, chorobami nerek i chorobami układu sercowo-naczyniowego. Mimo iż dowodów tych związków jest coraz więcej, wciąż nie potwierdzają one zasadności leczenia bezobjawowej hiperurykემii w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Wydaje się natomiast, że dowody te są wystarczające, aby uzasadniać przeprowadzenie prób klinicznych w celu ustalenia, czy zmniejszanie stężenia kwasu moczowego przyniosłoby korzyści kliniczne w prewencji lub leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób nerek.

## Kwas moczowy a choroby serca i nerek – przyczyna czy skutek?

Jedną z trudności w ustaleniu, czy sam kwas moczowy należy uważać za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, polega na tym, że zwiększone stężenie kwasu moczowego często wiąże się z obecnością uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 1). Na przykład stężenie kwasu moczowego jest większe w wielu grupach charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, takich jak kobiety w okresie pomenopauzalnym, osoby rasy czarnej, a także pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, ze-

społem metabolicznym lub chorobą nerek. Zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego obserwowane w przypadku przyjmowania zachodniego stylu życia przez społeczeństwa pierwotne, imigracji do krajów zachodnich oraz przemieszczenia się z obszarów wiejskich do miejskich również koreluje ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego [17]. Co więcej, znaczny wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego, otyłości, cukrzycy i chorób nerek, który nastąpił w ciągu ostatnich 100 lat w Stanach Zjednoczonych, również wiązał się ze stopniowym wzrostem stężenia kwasu moczowego w surowicy [17]. Średnie stężenie kwasu moczowego u mężczyzn zwiększyło się z mniej niż 3,5 mg/dl (210 μmol/l) w latach 20. XX wieku do 6,0-6,5 mg/dl (360-390 μmol/l) w latach 70. XX wieku [18-21]. U kobiet stężenie kwasu moczowego we krwi jest na ogół mniejsze niż u mężczyzn (o 0,5-1,0 mg/dl [30-60 μmol/l]), prawdopodobnie z powodu urykozurycznego działania estrogenów [22].

Badając rolę kwasu moczowego w stanach chorobowych, epidemiolodzy często posługują się analizami wieloczynnikowymi w celu oceny, czy zwiększone stężenie kwasu moczowego jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Posługując się tą metodą, w wielu badaniach stwierdzono, że kwas moczowy nie wpływa na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego niezależnie od innych uznanych czynników ryzyka, a zwłaszcza nadciśnienia tętniczego [14,23-25]. W rezultacie niektórzy eksperci uważają, że badania wskazujące, że kwas moczowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka, były niedostatecznie kontrolowane pod względem innych znanych czynników ryzyka. Co więcej, gdyby kwas moczowy był czynnikiem ryzyka, to powinniśmy poznać mechanizm, za pośrednictwem którego kwas moczowy mógłby wywoływać choroby układu sercowo-naczyniowego. Tymczasem niektórzy badacze argumentują, że jedną z głównych ról kwasu moczowego jest jego działanie przeciwutleniające, które powinno być raczej korzystne u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego [26,27]. Istnieje wreszcie możliwość, że zwiększone stężenie kwasu moczowego u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego jest po prostu skutkiem jednoczesnego występowania takich czynników, jak zmniejszona filtracja kłębuszkowa, hiperinsulinemia, skurcz naczyń nerkowych lub stosowanie diuretyków (które wszystkie prowadzą ostatecznie do zmniejszenia wydalania kwasu moczowego przez nerki), czy też spożywania alkoholu, niedokrwienia tkanek lub stresu oksydacyjnego (które mogą zwiększać wytwarzanie kwasu moczowego) [28-30].

Podobne argumenty wysuwano w odniesieniu do związku zwiększonego stężenia kwasu moczowego i przewlekłych chorób nerek. Zanim wprowadzono leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego, u ponad 50% pacjentów z dną moczanową występowała jakiegoś stopnia niewydolność nerek, a prawie u 100% stwierdzano chorobę nerek podczas autopsji [31,32]. Zmiany w nerkach u pacjentów z dną moczanową charakteryzują się zaawansowanym stwardnieniem tętniczek, stwardnieniem kłębuszków oraz włóknieniem śródmiąższowym, często z obecnością kryształów kwasu moczowego w zewnętrznej części rdzenia ner-

**TABELA 1** Choroby i czynniki ryzyka związane ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego

|   |
|---|
| Nadciśnienie tętnicze i stan przednadciśnieniowy  |
| Choroby nerek (zmniejszona filtracja kłębuszkowa i mikroalbuminuria)  |
| Zespół metaboliczny (otyłość brzuszna, hipertriglicydemia, małe stężenie cholesterolu HDL, oporność na insulinę, upośledzona tolerancja glukozy, zwiększone stężenie leptyny) |
| Obturacyjny bezdech podczas snu   |
| Choroby naczyń (tętnic szyjnych, obwodowych, wieńcowych)  |
| Udar mózgu i otępienie o etiologii naczyniowej  |
| Stan przedzrzucawkowy   |
| Wskaźniki zapalenia (białko C-reaktywne, inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1, rozpuszczalna cząsteczka adhezji międzykomórkowej typu 1)                                  |
| Dysfunkcja śródbłonna   |
| Stres oksydacyjny   |
| Płeć i rasa (kobiety w okresie pomenopauzalnym, osoby rasy czarnej)   |
| Czynniki demograficzne (przemieszczenie się z obszarów wiejskich do miejskich, przyjmowanie zachodniego stylu życia, imigracja do krajów zachodnich)                          |

ki [32]. Obecność złogów kwasu moczowego spowodowała, że stan taki nazwano „nefropatią dnawą”. Hipoteza, iż uszkodzenie nerek jest wywołane przez odkładanie się kryształów kwasu moczowego, wydaje się jednak nieprawdziwa lub niepełna, jeżeli wziąć pod uwagę fakt, że to odkładanie się kryształów ma charakter ogniskowy, a więc raczej nie może tłumaczyć rozlanego charakteru choroby nerek, a ponadto obecność kryształów stwierdza się również w prawidłowych nerkach bez cech zapalenia. Co więcej, najbardziej charakterystyczne objawy, takie jak zaawansowane stwardnienie tętniczek i stwardnienie kłębuszków, są niemożliwe do odróżnienia od zmian obserwowanych w przypadku długotrwałego nadciśnienia lub stwardnienia kłębuszków związanego z wiekiem i mogą po prostu odzwierciedlać to, że większość pacjentów z dną moczanową ma również nadciśnienie tętnicze i jest w starszym wieku [33]. Dlatego w ciągu ostatnich 30 lat panował powszechnie pogląd, że kwas moczowy raczej nie jest czynnikiem ryzyka chorób nerek [34].

## Kwas moczowy a choroby układu sercowo-naczyniowego – ponowna ocena

Pewne dane spowodowały jednak, że obecnie dokonuje się ponownej oceny roli kwasu moczowego w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Z niektórych badań, w których uwzględniono liczne czynniki ryzyka, wynika, że kwas moczowy może być niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno chorób układu sercowo-naczyniowego [13,35-37], jak i chorób nerek [38-40]. W innych badaniach stwierdzono, że

zwiększone stężenie kwasu moczowego pozwala przewidywać rozwój nadciśnienia tętniczego [41-56], otyłości [48], choroby nerek [38-40], oraz cukrzycy [51,57]. W badaniach prowadzonych w modelach zwierzęcych i hodowlach komórek poznano mechanizmy, za których pośrednictwem kwas moczowy mógłby wywoływać choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby nerek [58-60]. Opublikowano również doniesienia z niedawnych wstępnych prób klinicznych, w których zaobserwowano, że zmniejszanie stężenia kwasu moczowego wywiera korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy i nerki [9,10,61,62].

Czy powinniśmy akceptować założenie, zgodnie z którym uznanie jakiegoś czynnika za „przyczynowy” wymaga wykazania jego niezależności od innych czynników ryzyka? W rzeczywistości to założenie zostało już zakwestionowane przez doniesienia wskazujące, że zwiększone stężenie kwasu moczowego musi być zarówno bezpośrednią, jak i pośrednią przyczyną chorób nerek i układu sercowo-naczyniowego. Na przykład Yu i wsp. donieśli, że choroba nerek rozwinęła się u 40% pacjentów z dną moczanową, ale argumentowali, że kwas moczowy prawdopodobnie nie był przyczyną choroby nerek, ponieważ u większości z tych pacjentów wystąpiło również nadciśnienie tętnicze, które jest o wiele bardziej prawdopodobną przyczyną choroby nerek [33]. W badaniu z Framingham stwierdzono, że kwas moczowy nie jest czynnikiem odgrywającym rolę przyczynową w incydentach sercowo-naczyniowych, ponieważ nie był to czynnik niezależny od nadciśnienia tętniczego [14]. Jeżeli jednak kwas moczowy wywołał nadciśnienie, a nadciśnienie było przyczyną choroby nerek i serca, to wówczas kwas moczowy nie może być niezależny od nadciśnienia, kiedy ocenia się go jako czynnik ryzyka chorób nerek i serca.

## Nadciśnienie spowodowane hiperurykemią

Najnowsze dane z badań eksperymentalnych i klinicznych potwierdzają możliwość, iż zwiększone stężenie kwasu moczowego może prowadzić do nadciśnienia (tab. 2).

**TABELA 2** Dowody wskazujące na związek kwasu moczowego z nadciśnieniem tętniczym

|   |
|---|
| Zwiększone stężenie kwasu moczowego pozwala przewidywać rozwój nadciśnienia   |
| Zwiększone stężenie kwasu moczowego obserwuje się u 25-60% pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem pierwotnym oraz prawie 90% nastolatków z nadciśnieniem pierwotnym o niedawnym początku |
| Zwiększenie stężenia kwasu moczowego wywołuje nadciśnienie tętnicze z typowymi klinicznymi, hemodynamicznymi i histologicznymi cechami oraz następstwami tego stanu                     |
| Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego za pomocą inhibitorów oksydazy ksantynowej obniża ciśnienie tętnicze nastolatków z nadciśnieniem o niedawnym początku                             |

W wielu badaniach stwierdzono, że hiperurykemia wiąże się ze zwiększonym względnym ryzykiem rozwoju nadciśnienia w ciągu 5 lat niezależnie od innych czynników ryzyka (tab. 3) [41-56]. Badania dotyczące związków między stężeniem kwasu moczowego a rozwojem nadciśnienia są zasadniczo zgodne i wskazują na ciągłość oraz podobną wielkość tej zależności. Hiperurykemia jest również częsta wśród osób dorosłych ze stanem przednadciśnieniowym [63], zwłaszcza jeżeli występuje także mikroalbuminuria [64]. Spostrzeżenie, iż hiperurykemia poprzedza rozwój nadciśnienia, pozwala sądzić, że nie może to być po prostu skutek nadciśnienia. Tylko w jednym badaniu stwierdzono, że kwas moczowy nie pozwalał przewidywać rozwoju nadciśnienia, ale uczestniczyły w nim osoby, u których nadciśnienie rozwinęło się po 60 r.ż. [43].

Hiperurykemia jest również częstszym zjawiskiem w nadciśnieniu pierwotnym niż wtórnym, przynajmniej u nastolatków [11]. W jednym z badań zwiększone stężenie kwasu moczowego (>5,5 mg/dl [330 μmol/l]) stwierdzono u prawie 90% nastolatków z nadciśnieniem pierwotnym, natomiast było ono istotnie mniejsze w grupie kontrolnej oraz u nastolatków z nadciśnieniem białego fartucha lub wtórnym nadciśnieniem [11]. Obserwacja, iż stężenie kwasu moczowego nie jest zwiększone we wtórnym nadciśnieniu, także zmniejsza prawdopodobieństwo tego, że hiperurykemia wynika z nadciśnienia. Warto zauważyć, że zależność między stężeniem kwasu moczowego a utrwalonym nadciśnieniem jest zmienna: w niektórych badaniach hiperurykemia występowała u 40-60% osób z nieleczonym nadciśnieniem [2,65,66], natomiast w innych badaniach ten odsetek był mniejszy [2,67]. Część z tej zmienności może wynikać z uwzględniania we wcześniejszych doniesieniach pacjentów z wtórnym nadciśnieniem. Co więcej, siła zależności między stężeniem kwasu moczowego a nadciśnieniem zmniejsza się z wiekiem pacjentów oraz czasem trwania nadciśnienia [68], a więc można sądzić, że kwas moczowy może mieć największe znaczenie u młodszych osób z nadciśnieniem o wczesnym początku.

Opracowanie modelu łagodnej hiperurykemii u zwierząt dostarczyło pierwszych bezpośrednich dowodów tego, że wzrost stężenia kwasu moczowego może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego. Warto przy tym zauważyć, że u ludzi i małą człokształtnych stężenie kwasu moczowego jest większe niż u większości innych ssaków ze względu na brak enzymu wątrobowego, urykazy, która rozkłada kwas moczowy do allantoiny. Aby wywołać hiperurykemię u szczurów (co jest warunkiem wykorzystania ich jako modelu zwierzęcego), stosuje się u nich inhibitor urykazy. W tym modelu po kilku tygodniach od wzrostu stężenia kwasu moczowego rozwija się nadciśnienie tętnicze. U takich zwierząt ciśnienie tętnicze korelowało bezpośrednio ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy i obniżało się, kiedy zmniejszono stężenie kwasu moczowego za pomocą inhibitora oksydazy ksantynowej lub leku urykozurycznego [59]. Wykazano, że nadciśnienie w tym modelu jest spowodowane zależnym od kwasu moczowego skurczem naczyń nerkowych, który następuje w wyniku zmniejszenia stężenia tlenu azotu w śródbłonku oraz aktywacji układu reni-

**TABELA 3** Hiperurykemia a rozwój nadciśnienia tętniczego\*

| Badanie                                    | Liczba pacjentów    | Względne ryzyko nadciśnienia w zależności od stężenia kwasu moczowego we krwi   | 95% PU                 |
|--|---------------------|---|------------------------|
| Kaiser Permanente, 1990 [53]               | 2062 osoby dorosłe  | 2,1 razy większe po 6 latach (górny kwintyl stężenia w porównaniu z dolnym)   | 1,20-3,98              |
| University of Utah, 1991 [44]              | 1482 osoby dorosłe  | 1,44 razy większe po 7 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)   | 1,03-2,01              |
| Olivetti Heart, 1994 [46]                  | 619 mężczyzn        | 1,23 razy większe po 12 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 mg/dl)   | 1,07-1,39              |
| CARDIA, 1999 [42]                          | 5115 mężczyzn       | 1,21 razy większe po 10 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)  | 1,03-1,41              |
| Osaka Health Survey, 2001 [56]             | 6356 mężczyzn       | 2 razy większe po 10 latach (górny kwintyl stężenia w porównaniu z dolnym)  | 1,56-2,60              |
| Hawaii-Los Angeles-Hiroshima, 2001 [45]    | 140 mężczyzn        | 2 razy większe po 15 latach (górny kwartyl stężenia w porównaniu z dolnym)  | 1,02-3,9               |
| Osaka Factory, 2003 [48]                   | 433 mężczyzn        | Każdy wzrost stężenia o 1,0 mg/dl wiązał się ze wzrostem SBP o 27 mm Hg po 5 latach   | Nie obliczono          |
| Osaka Health Survey, 2003 [51]             | 2310 mężczyzn       | 1,13 razy większe po 6 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)   | 1,06-1,21              |
| Okinawa, 2004 [50]                         | 4489 osób dorosłych | 1,46 razy większe u mężczyzn (stężenie kwasu moczowego $\geq 7$ mg/dl) oraz 1,94 razy większe u kobiet (stężenie kwasu moczowego $\geq 6$ mg/dl) po 13 latach | 1,09-2,03<br>1,05-3,57 |
| Bogalusa Heart, 2005 [41]                  | 679 dzieci          | Zwiększone ryzyko nadciśnienia rozkurczowego po 11 latach   | Nie obliczono          |
| Framingham Heart, 2005 [55]                | 3329 osób dorosłych | 1,17 razy większe po 4 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)   | 1,02-1,33              |
| Normative Aging, 2006 [52]                 | 2062 mężczyzn       | 1,25 razy większe po 21 latach (stężenie kwasu moczowego $> 6,5$ mg/dl)   | 1,08-1,34              |
| ARIC, 2006 [49]                            | 9104 osoby dorosłe  | 1,1 razy większe po 9 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)  | 1,02-1,14              |
| Beaver Dam Health Survey, 2006 [54]        | 2520 osób dorosłych | 1,65 razy większe po 10 latach (górny kwintyl stężenia w porównaniu z dolnym)   | 1,41-1,93              |
| Health Professionals' Follow-up, 2006 [43] | 750 mężczyzn        | 1,02 razy większe po 8 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)   | 0,92-1,13              |
| MRFIT, 2007 [47]                           | 3073 mężczyzn       | 1,1 razy większe po 6 latach (na każdy wzrost stężenia o 1 SD)  | 1,02-1,19              |

\*Aby przeliczyć stężenie kwasu moczowego na  $\mu\text{mol/l}$ , podane wartości należy pomnożyć przez 59,48. ARIC – Atherosclerosis Risk In Communities; CARDIA – Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults; PU – przedział ufności; MRFIT – Multiple Risk Factors Intervention Trial; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; SD – odchylenie standardowe.

na-angiotensyna [69-71]. Zgodne z tymi obserwacjami są dane wskazujące, że zwiększone stężenie kwasu moczowego u ludzi także koreluje z dysfunkcją śródbłonna i wzrostem aktywności reninowej osocza [72-75].

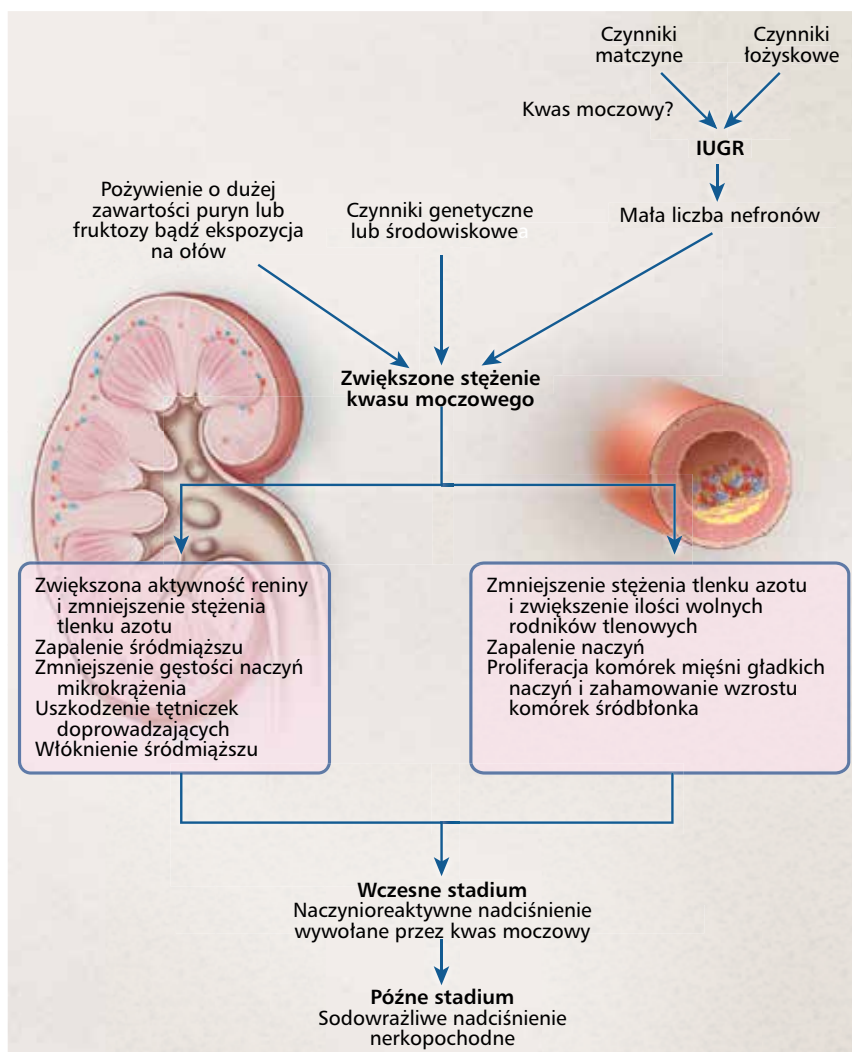
W miarę upływu czasu u szczurów z hiperurykemią rozwija się uszkodzenie naczyń mikrokrążenia nerkowego, którego obraz histologiczny jest podobny do stwardnienia tętniczek, a więc klasycznej zmiany obserwowanej w nadciśnieniu pierwotnym [70,76]. Obserwacja, iż te zmiany w mikrokrążeniu rozwijały się nawet wtedy, gdy ciśnienie tętnicze było kontrolowane za pomocą diuretyku, w połączeniu z wykazaniem bezpośredniego wpływu kwasu moczowego na komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich naczyń, wskazuje, że kwas moczowy może wywoływać uszkodzenie naczyń mikrokrążenia niezależnie od nadciśnienia [77,78]. Na przykład w ekspery-

mentach w hodowli komórek mięśni gładkich naczyń kwas moczowy indukuje proliferację komórek, zapalenie, stres oksydacyjny oraz aktywację miejscowego układu renina-angiotensyna [59,69,77,79,80].

Rozwój zmian w naczyniach mikrokrążenia w nerkach może być dodatkowym mechanizmem, za którego pośrednictwem kwas moczowy może wywoływać nadciśnienie. Na przykład, podobne zmiany w mikrokrążeniu można wywołać u szczurów z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy, podając we wlewie angiotensynę II lub hamując syntezę tlenku azotu. Po wywołaniu tych zmian rozwija się nadciśnienie sodowrażliwe, które utrzymuje się również wtedy, kiedy wlew angiotensyny II zostanie przerwany lub odwróci się blokadę syntezy tlenku azotu [81,82]. W innym badaniu u szczurów z hiperurykemią, kiedy przerwano podawa-

**RYCINA** Proponowany mechanizm nadciśnienia zależnego od kwasu moczowego.

Nadmierne spożycie fruktozy lub mięsa o dużej zawartości puryn bądź ekspozycja na małe dawki ołowiu mogą być przyczyną przewlekłej hiperurykემii. U matek z dużym stężeniem kwasu moczowego, które jest następstwem diety lub takich stanów, jak uprzednio występujące nadciśnienie tętnicze, otyłość bądź stan przedzrutowcowy, kwas moczowy może przechodzić przez łożysko do krążenia płodowego, a to może ostatecznie przyczynić się do zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR) i zmniejszenia liczby nefronów. U dzieci, które rodzą się z małą liczbą nefronów, czynniki genetyczne lub środowiskowe mogą prowadzić do rozwoju hiperurykემii w dzieciństwie. Przewlekła hiperurykemia stymuluje natomiast układ renina-angiotensyna i hamuje uwalnianie tlenu azotu ze śródbłonna, przyczyniając się do skurczu naczyń nerkowych i być może wzrostu ciśnienia tętniczego. Utrzymujący się skurcz naczyń nerkowych może przyczynić się do stwardnienia tętniczek i rozwoju nadciśnienia sodowrażliwego, nawet jeżeli hiperurykemia zostanie następnie skorygowana.



nie inhibitora urykazy po wystąpieniu wyraźnego uszkodzenia naczyń mikrokrążenia nerek oraz zapalenia śródmiaższowego, ciśnienie tętnicze obniżało się jedynie wtedy, gdy szczyry otrzymywały pożywienie o małej zawartości soli [76]. Zarówno prace eksperymentalne, jak i badania prowadzone u ludzi dostarczają możliwego wyjaśnienia, w jaki sposób kwas moczowy mógłby wywoływać nadciśnienie u człowieka (rycina). Co więcej, badania eksperymentalne tłumaczą, dlaczego kwas moczowy wykazuje związek z nowo rozpoznany nadciśnieniem lub nadciśnieniem o wczesnym początku. U osób z długotrwałym nadciśnieniem mogło bowiem dojść już do rozwoju uszkodzenia naczyń mikrokrążenia nerkowego, które staje się wtedy główną nieprawidłowością odpowiedzialną za podwyższone ciśnienie tętnicze.

Wstępne dane z prób klinicznych również przemawiają za rolą kwasu moczowego w nadciśnieniu pierwotnym o wczesnym początku. Po otwartym badaniu pilotażowym u pięciu nastolatków z nadciśnieniem, z którego wynikało, że allopurinol obniża ciśnienie tętnicze, przeprowadzono kontrolowane placebo, krzyżowe badanie z podwójnie ślepą próbą u 30 nastolatków z hiperurykemią i nadciśnieniem [62]. W tej próbie klinicznej leczenie

allopurinolem wiązało się z istotnym zmniejszeniem zarówno ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie lekarskim, jak i ciśnienia w pomiarze ambulatoryjnym, a wielkość tego wpływu była zbliżona do siły działania większości leków hipotensyjnych ( $-6,9 \pm 4,4$  mm Hg dla ciśnienia skurczowego oraz  $-5,1 \pm 2,4$  mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego w pomiarach gabinetowych w porównaniu z odpowiednio  $-2,0 \pm 0,4$  i  $-2,4 \pm 0,7$  mm Hg w grupie placebo [ $p=0,007$  oraz  $p=0,03$ ]) [62]. Wśród pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego zmniejszyło się poniżej 5 mg/dl ( $300 \mu\text{mol/l}$ ), normalizację ciśnienia uzyskano u 86% osób (19 spośród 22 pacjentów) w porównaniu z 3% (jeden spośród 30 pacjentów) w fazie podawania placebo [62].

Na całym świecie nastąpił znaczny wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Uzyskano też dane wskazujące, że zwiększa się również stężenie kwasu moczowego [18-21]. Czy te dwie obserwacje mogą być powiązane ze sobą [82]? Powszechnie uważa się, że do wzrostu częstości występowania nadciśnienia tętniczego przyczynił się wzrost częstości występowania otyłości [83]. W ciągu ostatnich 200 lat w krajach rozwiniętych nastąpiło znaczne zwiększenie spożycia fruktozy, który

koreluje czasowo ze wzrostem częstości występowania nadciśnienia tętniczego i otyłości [84,85]. Fruktaza jest unikatowa wśród różnych cukrów, ponieważ powoduje szybkie zużycie zasobów ATP i zwiększa zarówno wytwarzanie, jak i uwalnianie kwasu moczowego [86]. Dane eksperymentalne przemawiają za związkiem między spożyciem fruktozy, hiperurykemią oraz wzrostem ciśnienia tętniczego. Na przykład u szczurów karmionych fruktozą obserwowano rozwój hiperurykemii, nadciśnienia tętniczego i stanu przypominającego zespół metaboliczny, ze zmianami hemodynamicznymi i histologicznymi w nerkach, które są bardzo podobne do zmian obserwowanych w przypadku hiperurykemii. Podawanie tym szczurom inhibitorów oksydazy ksantynowej, w tym allo-purinu lub febuxostatu, zmniejszało stężenie kwasu moczowego i częściowo zapobiegało tym zmianom [60,87]. Również w badaniach epidemiologicznych powiązано spożycie fruktozy ze zwiększonym ryzykiem hiperurykemii [88,89] i zespołu metabolicznego [90,91]. Co więcej, mimo iż istnieją pewne kontrowersje dotyczące tego, czy fruktoza może indukować nadciśnienie u szczurów, stosowanie diet o dużej zawartości fruktozy u ludzi może wywoływać wiele cech zespołu metabolicznego, w tym ostry wzrost ciśnienia tętniczego [92,93]. Można więc spekulować, iż hiperurykemia indukowana przez fruktozę mogłaby odgrywać rolę w zwiększonej częstości występowania nadciśnienia tętniczego na całym świecie [60,85]. Spożywanie innych produktów (takich jak tłuste mięsa o dużej zawartości puryn) lub napojów (takich jak piwo), a także ekspozycja na toksyny (takie jak ołów w ilościach wystarczających do wywołania niewielkiego zatrucia ołowiem), które wpływają na stężenie kwasu moczowego, również mogą przyczynić się do zwiększonego stężenia kwasu moczowego i występowania hiperurykemicznej postaci nadciśnienia.

Uzyskano dane wskazujące, że oprócz diety również mała masa urodzeniowa zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego i otyłości w późniejszym okresie życia [94]. Do mechanizmów, za których pośrednictwem mała masa urodzeniowa mogłaby prowadzić do wzrostu ryzyka nadciśnienia, należy wrodzone zmniejszenie liczby nefronów [95]. Mimo iż uzyskano niewiele bezpośrednich danych przemawiających za tym hipotetycznym mechanizmem u ludzi, w jednej z prac Keller i wsp. donieśli, że u dziesięciu osób rasy białej z nadciśnieniem pierwotnym, które zginęły w wypadkach komunikacyjnych, liczba nefronów była mniejsza niż u dobranych pod względem wieku osób z grupy kontrolnej, które zmarły w podobnych okolicznościach [96]. Wiadomo, że u matek dzieci, które mają małą masę urodzeniową lub są małe w stosunku do wieku ciążowego, często występują stany związane z hiperurykemią, takie jak stan przedrzucawkowy, nadciśnienie pierwotne i otyłość [78]. Kwas moczowy przechodzi swobodnie z krążenia matczynego do płodowego, a duże stężenie kwasu moczowego u matek i płodów koreluje z mniejszą masą urodzeniową wśród niemowląt [8,97]. Biorąc pod uwagę antyangiogenne działanie zwiększonego stężenia kwasu moczowego [77], można spekulować, że takie zwiększone stężenie mogłoby przy-

czyniać się do małej masy urodzeniowej i zmniejszonej liczby nefronów, a to z kolei mogłoby sprzyjać rozwojowi nadciśnienia w późniejszym okresie życia dziecka [78].

Jeżeli rodzic jest otyły lub ma nadciśnienie tętnicze, wystąpienie podobnych stanów u dziecka jest bardziej prawdopodobne ze względu na wpływ czynników genetycznych lub środowiskowych (takich jak dieta). W jednym z badań Franco i wsp. stwierdzili stosunkowo duże stężenie kwasu moczowego oraz cechy dysfunkcji śród-blonka u dzieci w wieku 8-13 lat, które urodziły się z małą masą urodzeniową, chociaż u żadnego z nich nie występowało nadciśnienie [99]. W innym badaniu donoszono, że u dzieci, których rodzice mieli nadciśnienie, stwierdzano wyższe stężenia kwasu moczowego, większe BMI oraz wyższe stężenia triglicerydów, niezależnie od obecności nadciśnienia. Zarówno u szczupłych, jak i otyłych dzieci, u których rodziców występowało nadciśnienie, zaobserwowano małą frakcję wydalania kwasu moczowego, większą aktywność reninową osocza i zwiększone zwrotne wchłanianie sodu w cewkach bliższych [100]. Upřednio autorzy donosili, że u nastolatków z nadciśnieniem pierwotnym stwierdza się stosunkowo duże stężenie kwasu moczowego, które korelowało ujemnie z masą urodzeniową [11].

Możliwe też, że na ciśnienie tętnicze, zwłaszcza u młodszych osób, wpływają polimorfizmy genów białek nośnikowych lub enzymów uczestniczących w metabolizmie kwasu moczowego. Stwierdzono na przykład związek nadciśnienia tętniczego z polimorfizmami genu dla oksydoreduktazy ksantyny [101]. Białko SLC2A9 (solute carrier family 2, member 9) jest nowo poznanym białkiem nośnikowym fruktozy i kwasu moczowego, dla którego zidentyfikowano kilka polimorfizmów genetycznych związanych ze zwiększonym ryzykiem choroby naczyniowej [102,103]. Nie stwierdzono jednak związku tych polimorfizmów z nadciśnieniem tętniczym [102]. Te wyniki mogą dowodzić, że kwas moczowy nie jest czynnikiem odgrywającym bezpośrednią rolę przyczynową w nadciśnieniu, ale mogą one również odzwierciedlać to, że polimorfizmy genu *SLC2A9* są odpowiedzialne tylko za niewielką część zmienności stężenia kwasu moczowego w surowicy, co może oznaczać, że trudno jest wykryć ich wpływ na ten ostatni parametr [102,103].

## Kwas moczowy, zespół metaboliczny i cukrzyca

Coraz więcej danych wskazuje na to, że kwas moczowy może odgrywać rolę w zespole metabolicznym. Zwiększone stężenie kwasu moczowego obserwowane w zespole metabolicznym historycznie przypisywano hiperinsulinemii, ponieważ insulina zmniejsza wydalanie kwasu moczowego przez nerki [30]. Hiperurykemia często poprzedza jednak rozwój hiperinsulinemii [12,104], otyłości [48] i cukrzycy [51,57,105]. Hiperurykemia może również występować jako element zespołu metabolicznego u osób bez nadwagi lub otyłości. W jedynym z badań zespół metaboliczny stwierdzono tylko u 5,9% osób z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała

(BMI) i stężeniem kwasu moczowego poniżej 6,0 mg/dl (360  $\mu$ mol/l), natomiast zespół metaboliczny występował u 59% osób z prawidłowym BMI i stężeniem kwasu moczowego przekraczającym 10 mg/dl (600  $\mu$ mol/l) [106].

Najsilniejsze dowody roli kwasu moczowego w rozwoju zespołu metabolicznego pochodzą z badań w modelach zwierzęcych, w których wykazano, że zmniejszenie stężenia kwasu moczowego może zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego lub odwracać jego cechy [60,87,107]. Zaproponowano dwa mechanizmy tłumaczące, w jaki sposób hiperurykemia mogłaby indukować zespół metaboliczny. Pierwszy z tych mechanizmów jest związany z tym, że wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe zależy częściowo od wzrostu przepływu krwi następującego pod wpływem stymulowanego przez insulinę uwalniania tlenu azotu z komórek śródbłonka. U myszy pozbawionych śródbłonkowej syntazy tlenu azotu rozwijają się cechy zespołu metabolicznego [108]. Za tym mechanizmem przemawiają obserwacje, iż hiperurykemia może indukować dysfunkcję śródbłonka u szczurów [69], a leczenie allopurinolem może poprawiać czynność śródbłonka u pacjentów z hiperurykemią [74]. Drugi mechanizm wiąże się ze zmianami zapalnymi i oksydacyjnymi wywołwanymi przez kwas moczowy w adipocytach [109], czyli procesem, który odgrywa ważną rolę w rozwoju zespołu metabolicznego u otyłych myszy [110]. Stwierdzono ponadto, że w adipocytach następuje ekspresja oksydoreduktazy ksantyny (enzymu wytwarzającego kwas moczowy z ksantyny), która ma zasadnicze znaczenie dla procesu adipogenezy. U myszy pozbawionych ekspresji oksydoreduktazy ksantyny masa adipocytów jest dwukrotnie mniejsza niż u zwierząt z grupy kontrolnej hodowanych w takich samych warunkach [111].

## Kwas moczowy a przewlekła choroba nerek

Zarówno badania eksperymentalne, jak i kliniczne wskazują na możliwość, iż już samo zwiększone stężenie kwasu moczowego może prowadzić do choroby nerek bez odkładania się kryształów tej substancji w nerkach [58,59]. W badaniach eksperymentalnych u szczurów wykazano, że zwiększenie stężenia kwasu moczowego może wywoływać chorobę nerek *de novo*, a także przyspieszać rozwój już obecnej choroby nerek [58,59]. Głównymi zmianami obserwowanymi w przypadku zwiększonego stężenia kwasu moczowego u szczurów są stwardnienie kłębuszków, włóknienie śródmiąższu i uszkodzenie tętniczek, a więc stany podobne do obserwowanych w nefropatii dnawej, z wyjątkiem braku kryształów moczanów w nerkach [58,59]. Wydaje się, że mechanizm uszkodzenia jest związany z rozwojem choroby tętniczek przedkłębuszkowych, która upośledza autoregulację przepływu nerkowego i w ten sposób wywołuje nadciśnienie w kłębuszkach [112]. Podobny obraz histologiczny występuje również w dziedzicznej chorobie człowieka zwanej rodzinną młodzieńczą nefropatią hiperurykemiczną (familial juvenile hyperuricemic nephropathy).

Nowsze badania epidemiologiczne również wskazują, że kwas moczowy może odgrywać rolę jako jeden z czynników wywołujących chorobę nerek. Na przykład, zwiększone stężenie kwasu moczowego jest niezależnym wskaźnikiem predykcijnym rozwoju zarówno mikroalbuminurii [64], jak i dysfunkcji nerek u osób z prawidłową czynnością nerek [38-40], a ponadto wiąże się z upośledzeniem filtracji kłębuszkowej u chorych na cukrzycę typu 1, u których nie występuje białkomocz [113]. Stężenie kwasu moczowego nie pozwala natomiast przewidywać progresji uszkodzenia nerek w rozwiniętej przewlekłej chorobie nerek [114], a więc można sądzić, że na tym etapie choroby doszło już do strukturalnych (i nieodwracalnych) zmian w mikrokrążeniu i kłębuszkach nerkowych, które stają się wtedy czynnikami wywołującymi progresję choroby niezależnie od stężenia kwasu moczowego [71,76].

Z najnowszych badań wynika, że zmniejszenie stężenia kwasu moczowego może spowalniać progresję choroby nerek, zwłaszcza u pacjentów z hiperurykemią. Siu i wsp. stwierdzili, że leczenie bezobjawowej hiperurykემii u osób z niewielką niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 3) spowodowało opóźnienie progresji choroby [9]. Również Kanbay i wsp. stwierdzili ostatnio, że leczenie bezobjawowej hiperurykემii spowodowało poprawę czynności nerek [61]. Talaat i wsp. zastosowali inne podejście, przerywając podawanie allopurinolu w grupie z przewlekłą chorobą nerek w stabilnym stanie klinicznym. Przerwanie tego leczenia spowodowało nasilenie nadciśnienia i przyspieszenie rozwoju dysfunkcji nerek u tych pacjentów, którzy nie przyjmowali inhibitorów konwertazy angiotensyny [10].

## Inne choroby układu sercowo-naczyniowego związane z hiperurykemią

Hiperurykemia wiąże się silnie z chorobą tętnic obwodowych, chorobą tętnic szyjnych i chorobą wieńcową, występowaniem udaru mózgu, stanem przedzudawkowym, a także z otępieniem o etiologii naczyniowej [7,14,23-25,115]. Związek kwasu moczowego z incydentami sercowo-naczyniowymi jest bardzo silny, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka choroby serca oraz u kobiet [116]. Część korzystnego wpływu, jaki na układ sercowo-naczyniowy wywarło stosowanie losartanu w badaniu LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) [117] oraz atorwastatyny w badaniu GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation) [118], przypisywano zdolności tych leków do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego. Pozostaje jednak niejasne, czy związek kwasu moczowego z tymi stanami ma charakter przyczynowy.

## Zastrzeżenia i kierunki na przyszłość

Trzeba zwrócić uwagę na kilka ważnych ograniczeń i zastrzeżeń odnoszących do niedawnych cytowanych w tym doniesieniu badań, rozważając przyczynową rolę kwasu

moczowego w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Po pierwsze, większość wspomnianych prób klinicznych była mała i oceniano w nich ściśle zdefiniowane populacje. Nie wiadomo na przykład, czy zmniejszenie stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu będzie podobnie skuteczne u osób z cięższym lub dłużej trwającym nadciśnieniem, jak w populacjach ocenianych w cytowanych wstępnych badaniach. Nie wiadomo również, czy korzystny wpływ działania allopurinolu zaobserwowany w ukończonych wstępnych badaniach u ludzi wynika ze zmniejszenia stężenia kwasu moczowego, czy też ze zmniejszenia stężenia utleniaczy związanych z oksydazą ksantynową. Mimo iż badania eksperymentalne pozwalają sądzić, że korzyść wynika ze zmniejszenia stężenia kwasu moczowego [70,77,79,80,119,120], poprawa czynności śródbłonna obserwowana u pacjentów z hiperurykemią i niewydolnością serca lub cukrzycą nastąpiła u tych osób, u których stosowano allopurinol, ale nie u tych, które otrzymywały inne leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego [121,122]. Jednym z możliwych wytłumaczeń tych wyników może być to, że inhibitory oksydazy ksantynowej są bardziej skuteczne niż inne leki pod względem zmniejszania wewnątrzkomórkowego stężenia kwasu moczowego i w rezultacie wywierają większy wpływ na wewnątrzkomórkową regulację aktywności śródbłonna naczyń [77]. Alternatywne wytłumaczenie zakłada, że kwas moczowy jest raczej wskaźnikiem niż czynnikiem przyczynowym, a korzyść z podawania allopurinolu może wynikać ze zdolności tego leku do hamowania utleniaczy związanych z oksydazą ksantynową.

Musimy również lepiej poznać biologiczne działania kwasu moczowego, które mogą wiązać się z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Mimo iż kwas moczowy może wywierać działanie prozapalne na komórki naczyń i adipocyty, może on również pełnić rolę przeciwutleniającą [26,123,124]. Wyrażano pogląd, że przeciwutleniające działanie kwasu moczowego odgrywa ochronną rolę w kilku chorobach neurologicznych, w tym w stwardnieniu rozsianym i chorobie Parkinsona. Z drugiej strony, kwas moczowy może również sprzyjać utlenianiu albo za pośrednictwem wolnych rodników powstających podczas jego degradacji, albo poprzez pobudzanie aktywności oksydazy NADPH [109,125]. Kwas moczowy może również stymulować wrodzoną odporność poprzez wpływ mikrokryształów tej substancji na czynność komórek dendrytycznych i komórek T [126,127]. Badania przeprowadzone przez autorów opracowania oraz innych badaczy wskazują na rolę komórek T w patogenezie nadciśnienia sodowrażliwego [128,129]. Jest więc możliwe, że kwas moczowy powoduje różne, dotychczas niecałkowicie poznane działania, które mogą mieć znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Obecnie nie ma dostatecznych danych, aby zalecić leczenie bezobjawowej hiperurykemii. Allopurinol nie jest zupełnie bezpiecznym lekiem, ponieważ wywołuje niekiedy zespół nadwrażliwości, który może być śmiertelny. Dane omówione w tym artykule są podstawą hipotezy, która wciąż wymaga badań.

Praca sfinansowana z grantów U.S. Public Health Service (nr HL-68607 i DK-52121 dla dr. Johnsona oraz DK064587 dla dr. Feiga), a także z funduszy koreańskiego Ministerstwa Edukacji, Nauki i Technologii przyznanych za pośrednictwem Korea Science and Engineering Foundation (grant nr R01-2008-000-10845-0 dla dr. Kanga). Dr Johnson został wymieniony jako wynalazca w kilku wnioskach patentowych dotyczących roli kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym i zespole metabolicznym, a także jest autorem popularnonaukowej książki o fruktozie i kwasie moczowym pt. *The Sugar Fix*, opublikowanej w 2008 roku przez wydawnictwo Rodale. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2008; 359: 1811-1821. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2008, 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

## Piśmiennictwo

1. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* 1897; 29: 261-262.
2. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275: 457-464.
3. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421-1431.
4. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-2532.
5. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1411-1414.
6. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.
7. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69: 1418-1423.
8. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263-1269.
9. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-59.
10. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 435-440.
11. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247-252.
12. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-86.
13. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546-1551.
14. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572. [Erratum, *JAMA* 2003; 290: 197.]
16. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-391.



17. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3-8.
18. Fishberg AM. The interpretation of increased blood uric acid in hypertension. *Arch Intern Med* 1924; 34: 503-507.
19. Jacobson BM. The uric acid in the serum of gouty and non-gouty individuals: its determination by Folin's recent method and its significance in the diagnosis of gout. *Ann Intern Med* 1938; 11: 1277-1295. [ISI]
20. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. *Am J Med* 1967; 42: 27-37.
21. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637-644.
22. Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 85: 198-208.
23. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 136-143.
24. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147-153.
25. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005; 2: e76-e76.
26. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 6858-6862.
27. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148: 131-139.
28. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinano E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: results from a population-based study. *JAMA* 1993; 270: 354-359.
29. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Arstimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-821.
30. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E1-E5.
31. Coombs FS, Pecora LJ, Thorogood E, Consolazio WV, Talbott JH. Renal function in patients with gout. *J Clin Invest* 1940; 19: 525-535.
32. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)* 1960; 39: 405-467.
33. Yü TF, Berger L, Dorph DJ, Smith H. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 1979; 67: 766-771.
34. Yü TF, Berger L. Impaired renal function gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 1982; 72: 95-100.
35. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
36. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
37. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 709-711.
38. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 642-650.
39. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 691-697.
40. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000; 10: 403-409.
41. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-38.
42. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 13-21.
43. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 287-292.
44. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah: a screening analysis. *Hypertension* 1991; 17: 969-976.
45. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001; 24: 531-536.
46. Jossa F, Farinano E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 677-681.
47. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298-303.
48. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-480.
49. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension* 2006; 48: 1037-1042.
50. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 835-841.
51. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 523-530.
52. Perlstein TS, Gumeniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006; 48: 1031-1036.
53. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1017-1027. [Erratum, *Am J Epidemiol* 1990; 132: 589.]
54. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 937-945.
55. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
56. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19: 1209-1215.
57. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361-362.
58. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888-2897.
59. 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.

60. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-F631.
61. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1227-1233.
62. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008; 300: 924-932.
63. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007; 25: 1583-1589.
64. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47: 962-967.
65. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J* 1975; 37: 1210-1215.
66. Kinsey D, Walther R, Sise HS, Whitelaw G, Smithwick R. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive patients. *Circulation* 1961; 24: 972-973.
67. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, et al. Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricemia. *Am J Hypertens* 2007; 20: 678-685.
68. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J III, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
69. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
70. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991-F997.
71. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1238-F1244.
72. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619-2624.
73. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-226.
74. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94: 932-935.
75. Saito I, Saruta T, Kondo K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26: 241-247.
76. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-360.
77. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. 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.
78. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 281-287.
79. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604-8608.
80. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26: 269-275.
81. Franco M, Tapia E, Santamaria J, et al. Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2263-2271.
82. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F38-F47.
83. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R803-R813.
84. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63: 133-157.
85. 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.
86. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990; 4: 2652-2660.
87. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F710-F718.
88. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109-116.
89. Gao X, Qi L, Qiao N, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007; 50: 306-312.
90. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-508.
91. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292: 927-934.
92. Segal MS, Gollub E, Johnson RJ. Is the fructose index more relevant with regards to cardiovascular disease than the glycemic index? *Eur J Nutr* 2007; 46: 406-417.
93. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R730-R737.
94. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-567.
95. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-347.
96. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-108.
97. Chang FM, Chow SN, Huang HC, et al. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1987; 8: 35-39.
98. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006; 48: 45-50.
99. Ueno M, Tomita Y, Tsuchihashi T, Takishita S, Fujishima M. Clinical alterations in normotensive offspring with parental hypertension. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S50-S51.
100. Simsolo RB, Romo MM, Rabinovich L, Bonanno M, Grunfeld B. Family history of essential hypertension versus obesity as risk factors for hypertension in adolescents. *Am J Hypertens* 1999; 12: 260-263.
101. Chaves FJ, Corella D, Blesa S, et al. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 589-596.

102. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008; 40: 437-442.
103. Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008; 40: 430-436.
104. Carnethon MR, Fortmann SB, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1058-1067.
105. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin Chem* 2008; 54: 310-316.
106. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-447.
107. Reungjui S, Roncal CA, Mu W, et al. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2724-2731.
108. Cook S, Hugli O, Egli M, et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 360-363.
109. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-C596.
110. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761.
111. Cheung KJ, Tzamei I, Pissios P, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell Metab* 2007; 5: 115-128.
112. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-247.
113. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 706-713.
114. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.
115. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37: 1503-1507.
116. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118: 816-826.
117. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-1049.
118. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 589-599.
119. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-1293.
120. 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.
121. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508-2516.
122. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2572-2579.
123. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 425-430.
124. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006; 55: 3127-3132.
125. Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999; 372: 285-294.
126. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-521.
127. Shi Y, Galusha SA, Rock KL. Cutting edge: elimination of an endogenous adjuvant reduces the activation of CD8 T lymphocytes to transplanted cells and in an autoimmune diabetes model. *J Immunol* 2006; 176: 3905-3908.
128. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-2460.
129. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 913-923.



## Komentarz

*dr hab. n. med. Maciej Banach<sup>1</sup>,  
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek Rysz<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Zakład Podstaw Molekularnych Kardioneurologii  
i Nadciśnienia Tętniczego*

*Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,*

*<sup>2</sup>Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego*

*i Medycyny Rodzinnej*

*Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

### **KWAS MOCZOWY JAKO MARKER CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH – CZY WSZYSTKO JEST JUŻ JASNE?**

Minął już ponad wiek, od kiedy zwrócono uwagę na związek podwyższonego stężenia kwasu moczowego z chorobami sercowo-naczyniowymi. Frederick Akbar Mahomed zauważył, że wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pochodzi z rodzin, w których często występuje dna moczanowa [1]. Zasugerował, że kwas moczowy może stanowić przyczynę nadciśnienia tętniczego [1,2], natomiast Haig dziesięć lat później zaproponował dietę niskopurynową jako prewencję chorób sercowo-naczyniowych [3]. Wprowadzenie w 1988 roku pojęcia zespołu polimetabolicznego, określanego następnie jako metaboliczny zespół X, a obecnie zespół metaboliczny (metabolic syndrome) podkreśliło znaczenie kwasu moczowego w kardiologii [4,5]. W 1996 roku Gerald Reaven do zespołu metabolicznego zaliczył nadciśnienie tętnicze, oporność na insulinę i wyrównawczą hiperinsulinemię, zaburzoną tolerancję glukozy, aterogenną dyslipidemię, otyłość, podwyższone stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1) w osoczu oraz hiperurykemię [4-6]. Tym samym podwyższone stężenie kwasu moczowego znalazło się w gronie najważniejszych czynników ryzyka powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego.

Od tego czasu opublikowano wiele badań, które potwierdziły związek hiperurykemii z zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu oraz wszystkimi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w populacji ogólnej, a przede wszystkim z występowaniem nadciśnienia tętniczego [7,8]. Wiele dużych badań klinicznych dowiodło bardzo ściślejszej korelacji pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, często jednak w powiązaniu z innymi czynnikami ryzyka. Pomimo ustalenia tej zależności przez wiele lat nie przywiązywano większej wagi do tego problemu. Co więcej, wytyczne AHA i JNC VII, a także ostatnie wytyczne ESH/ESC z czerwca 2007 r. (badanie stężenia kwasu moczowego zaleca się tylko przy ocenie dodat-

kowych czynników ryzyka przy diagnozowaniu wtórnego nadciśnienia tętniczego lub ocenie uszkodzenia narządowego) nie wymieniają hiperurykemii jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i traktują podwyższone stężenie kwasu moczowego jako łagodną nieprawidłowość niewymagającą leczenia [1,9].

Kwas moczowy jest najważniejszym końcowym produktem przemiany zasad purynowych i bezpośrednim produktem syntezy z 5-fosforybozylpirofosforanu (5-PRPP) lub glutaminy. Jego bezpośrednimi prekursorami są oksypuryny – hipoksantyna i ksantyna, utleniane pod wpływem działania oksydazy ksantynowej. Kwas moczowy wydalany jest w około 30% przez układ pokarmowy, a w około 70% z moczem. Zatem narządem głównie decydującym o jego stężeniu w surowicy są nerki. Wiele leków (np. kwas acetylosalicylowy, losartan, pirozynamid, kwas nikotynowy, estrogeny, diuretyki) może bezpośrednio wpływać na transport kanalikowy i wydalanie kwasu moczowego [1,4,7].

Kliniczną konsekwencją hiperurykemii jest dna moczanowa z typowym klinicznym objawem w postaci napadowego zapalenia stawu, a tradycyjne powiązanie z chorobami układu krążenia stanowiły powikłania w postaci nefropatii moczanowej, mogącej być przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego [10]. Warto jednak zwrócić uwagę, że na dnę moczanową choruje jedynie 10% osób z hiperurykemią, a choroba występuje u około 0,3% całej populacji. Powiązanie tej jednostki z chorobami sercowo-naczyniowymi nie dotyczy jednak tylko nadciśnienia wtórnego. Podstawowym następstwem zdrowotnym wystąpienia klinicznych objawów dny jest duże ograniczenie aktywności fizycznej chorego i siedzący tryb życia, co nierzadko w powiązaniu z otyłością i innymi wieńcowymi czynnikami ryzyka, predysponuje do wystąpienia choroby wieńcowej i jej powikłań – zawału serca i udaru mózgu [7,11,12].

Dostępnych jest wiele badań oceniających wpływ hiperurykemii na występowanie chorób sercowo-naczyniowych. W badaniu Framingham Heart Study (1999) nie wykazano istotnego związku między podwyższonym stężeniem kwasu moczowego z głównymi punkta-

mi końcowymi badania [13]. Do podobnych wniosków doszli autorzy badania ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (2000), w którym zaobserwowano związek hiperurykემii z ryzykiem choroby wieńcowej u kobiet, jednak przy silnej korelacji z innymi czynnikami predykcijnymi choroby wieńcowej u obu płci. Podobnie jak w badaniu Framingham nie potwierdzili oni podwyższonego stężenia kwasu moczowego jako niezależnego czynnika ryzyka choroby wieńcowej u wyjściowo zdrowych osób [14].

Bardziej przekonujące wyniki na temat roli hiperurykემii w chorobach sercowo-naczyniowych uzyskano w badaniu epidemiologicznym National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) (2000) [15], którego celem było określenie związku między stężeniem kwasu moczowego a śmiertelnością sercowo-naczyniową w populacji prawie 6000 osób w wieku od 25 do 74 lat, obserwowanych przez 16,6 roku. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wzrastające stężenie kwasu moczowego miało istotny związek ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od płci i rasy. Po przeanalizowaniu obecności klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej, przyjmowania diuretyków i występowania menopauzy stwierdzono istotny związek między stężeniem kwasu moczowego a śmiertelnością sercowo-naczyniową we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem mężczyzn przyjmujących leki moczopędne i obciążonych innymi czynnikami ryzyka [15]. Podobne wyniki otrzymano w wielu badaniach opublikowanych w kolejnych latach [7,16].

W 2000 roku opublikowano ważne badanie przedstawiające związek między stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. W obserwacji prowadzonej przez 12 lat Verdecchia i wsp. po przeanalizowaniu wielu czynników ryzyka (wiek, płeć, stężenie kreatyniny w osoczu, przerost lewej komory, nadciśnienie tętnicze) stwierdzili, że stężenie kwasu moczowego w najwyższym kwartyle związane było z istotnie zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem i śmiertelności ogólnej. Autorzy badania konkludowali, że w przypadku nieleczonych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym podwyższone stężenie kwasu moczowego jest silnym czynnikiem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej i ogólnej [17].

Od tego czasu opublikowano wiele prac, które jednoznacznie potwierdziły związek podwyższonego stężenia kwasu moczowego z nadciśnieniem tętniczym. Warto zauważyć, że częstość hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym według różnych badań szacowana jest na 5-50% i znacznie przewyższa jej występowanie w populacji ogólnej. Natomiast u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym częstość ta jest wyższa i wynosi nawet 30-60% [1,7]. W prospektywnych badaniach

prowadzonych w dużej populacji w ramach Framingham Heart Study (2005) wykazano, że stężenie kwasu moczowego w surowicy było niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego [18]. Kolejne badanie – Bogalusa Heart Study (2005) wykazało, że zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego już we wczesnym okresie życia, co może predysponować do rozwoju nadciśnienia u dorosłych [19]. Metaanaliza danych pochodzących z 8 dużych badań klinicznych, obejmujących osoby z nadciśnieniem tętniczym wykazała, że wyższe o jedno odchylenie standardowe stężenie kwasu moczowego wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego porównywalnie ze wzrostem ryzyka wynikającym z takich samych różnic wartości ciśnienia tętniczego czy całkowitego stężenia cholesterolu [20].

Pomimo opublikowania wielu badań wciąż nie znamy odpowiedzi na pytanie, czy stężenie kwasu moczowego w surowicy można uznać za niezależny czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności u osób z chorobą wieńcową, czy raczej stanowi ono jedynie pośredni wskaźnik niekorzystnego przebiegu choroby, odzwierciedlając ściśle powiązanie między kwasem moczowym a innymi czynnikami ryzyka chorób serca i naczyń [7].

Nie znamy także odpowiedzi na pytanie na temat znaczenia podwyższonego stężenia kwasu moczowego u chorych z niewydolnością serca [21,22]. Patel i Arora [21] oraz Doehner i wsp. [22] w komentarzu do tej pracy podkreślają znaczenie szlaku metabolicznego kwasu moczowego związanego z oksydazą ksantynową jako ważnego źródła wolnych rodników tlenowych (ROS). Potwierdziły to liczne badania, w których hamowano aktywność enzymu oksydazy ksantynowej, a tym samym przeciwdziałano kumulacji wolnych rodników. Zwrócono uwagę, że u chorych z niewydolnością serca kwas moczowy może wykazywać właściwości antyoksydacyjne, a przez to poprawiać barierę jelitową, co jednak może niekorzystnie wpływać na zwiększenie nagromadzenia ROS [22].

Nie dysponujemy jednoznacznymi danymi wskazującymi na hiperurykemię jako czynnik ryzyka progresji i złego rokowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Dotychczasowe prace wskazują, że podwyższone stężenie kwasu moczowego może być wskaźnikiem odpowiedzi immunologicznej organizmu na uszkodzenie komórkowe. Wpływ kwasu moczowego na aktywację odpowiedzi odpornościowej potwierdzono w badaniach na myszach, w których po jego wstrzyknięciu stwierdzono zwiększone stężenie czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ). Z drugiej jednak strony najnowsze badania u ludzi wykazały, że obniżenie stężenia kwasu moczowego bez hamowania enzymu oksydazy ksantynowej nie przynosi korzyści u osób z niewydolnością. Miejmy nadzieję, że trwające obecnie badania ostatecznie rozwiążą te wątpliwości [22,23].

W ostatnich latach najbardziej interesujący wydaje się jednak aspekt traktowania hiperurykემii jako nowego potencjalnego celu terapeutycznego w tej grupie chorych. Dostępne dane z badania OPT-CHF nie potwierdzają powyższego założenia [24], ale należy także podkreślić ograniczenia tej próby i poczekać na kolejne prace dotyczące tego problemu.

Przedstawiona w niniejszym numerze *Kardiologii po Dyplomie* praca Feiga i wsp. stanowi gruntowne podsumowanie aktualnej wiedzy na temat roli kwasu moczowego w chorobach sercowo-naczyniowych [7]. Przedstawiając wiele dowodów na znacznie hiperurykემii w chorobach serca i naczyń, autorzy jednocześnie podkreślają, że wiele zależności wciąż jest kontrowersyjnych i wymaga wyjaśnienia, co znalazło odzwierciedlenie w większości aktualnych wytycznych, które nie uznają podwyższonego stężenia kwasu moczowego jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zwracają także uwagę, że pomimo licznych dowodów, dostępne dane nie potwierdzają leczenia bezobjawowej hiperurykემii jako prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Konieczne wydaje się zaprojektowanie dużych badań klinicznych, które ocenią, czy obniżanie stężenia kwasu moczowego może mieć korzystny kliniczny efekt w prewencji lub leczeniu chorób serca i naczyń. Wydaje się więc, że wciąż musimy poczekać na wyniki kolejnych badań, by ostatecznie ocenić rolę kwasu moczowego w chorobach sercowo-naczyniowych.

## Piśmiennictwo:

1. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A: Kwas moczowy a nadciśnienie tętnicze. *Terapia* 2007, 7-8: 27-33.
2. Mahomed FA: On chronic Bright's disease and its essential symptoms. *Lancet* 1879, 1: 399-401.
3. Haig A: On uric acid and arterial tension. *BMJ* 1889, 1: 288-291.
4. Borkowski M, Kasprzak JD: Kwas moczowy a kardiologia – dna moczanowa czy coś więcej? *Pol Przegl Kardiol* 2001, 3: 341-344.
5. Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, et al.: Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med* 1993, 234: 25-30.
6. Barylski M, Kowalczyk E, Banach M, et al.: Plasma Total Antioxidant Activity in Comparison With Plasma NO and VEGF Levels in Patients With Metabolic Syndrome. *Angiology* 2009, (w druku).
7. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008, 359: 1811-1821.
8. Kowalczyk E, Kopff M, Kowalski J, et al.: Effect of cardiovascular drugs on adenosine deaminase activity. *Angiology* 2009, 59: 740-744.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25: 1751-1762.
10. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al.: Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002, 40: 355-360.
11. Irzmski R, Barylski M, Banach M, et al.: The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit* 2007, 13: CR449-456.
12. Tykarski A, Łopatka P, Posadzy-Mańczyńska A, et al.: Mechanizm hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym ciężkim, opornym na leczenie. *Nadciśn Tętn* 2002, 6: 411-423.
13. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999, 131: 7-13.
14. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000, 10: 136-143.
15. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000, 283: 2404-2410.
16. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al.: Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000, 10: 403-409.
17. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al.: Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000, 36: v 1072-8.
18. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al.: Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005, 45: 28-33.
19. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, et al.: Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005, 45: 34-38.
20. Gueyffier F, Boissel JP, Pocock S, et al.: Identification of risk factors in hypertensive patients: contribution of randomized controlled trials through an individual patient database. *Circulation* 1999, 100: 88-94.
21. Patel PD, Arora RR: Uric acid and xanthine oxidase: perspectives in chronic heart failure. *Arch Med Sci* 2008, 4: 219-225.
22. Doehner W, Anker SD, Filippatos GS: Uric acid in chronic heart failure: marker or therapeutic target? *Arch Med Sci* 2008, 4: 226-228.
23. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A: High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006, 114: 2508-2516.
24. Hare JM, Mangal B, Brown J et al., OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51: 2301-2309.



## Komentarz

*lek. Katarzyna Kostka-Jeziorny,  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii,  
Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu*

### **REDUKCJA HIPERURYKEMII – KOLEJNY CEL W PREWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWEJ?**

Zainteresowanie kwasem moczowym jako czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych przeżywa drugą młodość. Niemała w tym zasługa Feiga i Johnsona, którzy opublikowali w ostatnich latach wiele prac dotyczących roli kwasu moczowego w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Fakt, że ci sami badacze są współautorami omawianej pracy poglądowej, ma swoje zalety i ograniczenia. Z jednej strony ich wiedza i doświadczenie dotyczące tematu sprawiają, że przedstawienie takich zagadnień jak rola kwasu moczowego w rozwoju nadciśnienia i jego powikłań sercowo-naczyniowych, zespołu metabolicznego czy chorób nerek jest bardzo aktualne i precyzyjne, z drugiej jednak zdecydowane poglądy tych autorów sprawiają, że pewne aspekty zależności pomiędzy hiperurykemią a ryzykiem sercowo-naczyniowym, które nie znajdują ich uznania, zostały pominięte lub przedstawione marginalnie. Zadaniem naszego komentarza jest przypomnienie tych właśnie elementów, by przesunąć punkt ciężkości roli kwasu moczowego jako czynnika sprawczego lub wskaźnika rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Pojawia się coraz więcej dowodów, że hiperurykemia odgrywa rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, co zostało znakomicie przedstawione w omawianej pracy. Warto jednak przypomnieć, że są również silne dowody na to, że nadciśnienie tętnicze przyczynia się do rozwoju hiperurykemii.

Częstość występowania hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym (3-38%) jest nawet kilkakrotnie wyższa niż w populacji ogólnej (0,5-14%), a okazuje się jeszcze częstsza u leczonych hipotensyjnie (30-58%). Stężenie kwasu moczowego zależy od równowagi pomiędzy jego produkcją a wydalaniem nerkowym. Badania wykazują, że w niepowikłanym łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym produkcja kwasu moczowego nie jest zwiększona, natomiast jego wydalanie nerkowe istotnie zmniejszone. Jedynie w nadciśnieniu ciężkim z dużymi zmianami naczyniowymi istnieją przesłanki, że zwiększona produkcja kwasu moczowego stanowi, obok upośledzonego wydalania, przyczynę hiperurykemii. W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do upośledzenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego z zachowaniem

prawidłowej resorpcji przedsekrecyjnej i posekrecyjnej. Przyczyną jest zmniejszenie ładunku kwasu moczowego docierającego do przestrzeni okołocewkowej w wyniku zmniejszonego przepływu nerkowego. Wydalanie kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszone. Istnieje ścisła odwrotna korelacja między stężeniem kwasu moczowego we krwi a klirensiem kwasu moczowego. Blokując na różnych poziomach transport kwasu moczowego w nefronie, wykazano, że etapem wydalania kwasu moczowego, który jest upośledzony u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jest faza sekrecji kanalikowej. Jest to faza, której intensywność koreluje z przepływem krwi przez korę nerki. Messerli wykazał, że nerkowy przepływ osocza jest mniejszy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią niż u tych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Innymi czynnikami mającymi znaczenie w powstawaniu hiperurykemii są insulinooporność i proces starzenia. Facchini udowodnił, że stężenie kwasu moczowego i obniżenie klirensu kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym są wprost proporcjonalne do nasilenia insulinooporności. Wraz z wiekiem zmniejsza się nie tylko filtracja kłębuszkowa, ale także zmniejsza się nerkowy przepływ krwi i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego. Te niekorzystne zmiany są jeszcze bardziej wyrażone u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Także insulinooporność i hiperinsulinemia kojarzą się z obniżeniem klirensu kwasu moczowego i hiperurykemią. Nie ma co prawda bezpośrednich dowodów, że insulina zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, ale wykazano, że nasila ona reabsorpcję sodu. Zwiększona reabsorpcja sodu natomiast wiąże się ze zwiększoną reabsorpcją kwasu moczowego. Również hiperinsulinemia zwiększa pH wewnątrzkomórkowe i stymuluje wymiennik jonów sodowo-wodorowych, co z kolei pobudza reabsorpcję anionów, w tym moczanów. Stężenie kwasu moczowego w surowicy może więc być podwyższone w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy, jeszcze przed rozwojem jawnej cukrzycy typu 2 (hiperinsulinemia), co zauważyli Herman i wsp., oraz obniżone w cukrzycy rozwiniętej (hiperglikemia).

Z innych mechanizmów prowadzących do wzrostu stężenia kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym wymienia się wzrost okołokłębuszkowej produkcji re-

niny oraz spadek neuronalnej syntetazy tlenku azotu (NO) w płamce gęstej. Zwiększona aktywność układu współczulnego jest również związana ze zmniejszeniem nerkowego wydzielenia kwasu moczowego, lecz dokładny mechanizm nie jest do tej pory znany. W badaniach eksperymentalnych hiperurykemia powodowała zapalenie naczyń nerkowych przez stymulację jądrowych czynników transkrypcyjnych oraz uwalnianie cytokin prozapalnych, arteriopatię przedkłębuszkową przypisywaną zwiększonej proliferacji komórek gładkich naczyń, działaniu cyklooksigenazy 2 i płytkowego czynnika wzrostu. Wywoływała również zapalenie i włóknienie cewkowo-śródmiażdżowe. Zachodzące w nerkach zmiany powodują wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Zwiększony skurcz naczyń nerkowych wiąże się ze zmniejszeniem filtracji w pojedynczym nefronie, spadkiem filtracji sodu oraz zaburzeniami relacji pomiędzy ciśnieniem a natriurezą.

Informacja, że podwyższone stężenie kwasu moczowego obserwuje się częściej w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym, co ma stanowić dodatkowy argument za przyczynową rolą hiperurykemii w rozwoju nadciśnienia, nie jest precyzyjna. Istnieją doniesienia o dużej częstotliwości występowania hiperurykemii w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym i prace doświadczalne wyjaśniające to zjawisko.

Częstość występowania hiperurykemii w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym wynosi ok. 45%. W jednym z badań rewaskularyzacja zwężonej tętnicy nerkowej, przywracająca prawidłowy przepływ krwi przez nerkę, przywracała prawidłowy klirens kwasu moczowego. W nadciśnieniu złośliwym częstość hiperurykemii sięga nawet 75%.

Jednym z istotnych aspektów częstości występowania hiperurykemii i zależności pomiędzy hiperurykemią a nadciśnieniem tętniczym i jego powikłaniami sercowo-naczyniowymi, który został potraktowany marginalnie, jest wpływ terapii hipotensyjnej na stężenie kwasu moczowego.

Poszczególne grupy leków hipotensyjnych wywierają różny wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy. Leki moczopędne podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy wskutek zmniejszenia jego nerkowego wydalania (wpływ ten zależy od dawki diuretyku). Furosemid i diuretyki tiazydowe w podobnym stopniu podwyższają stężenie kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym. Lekami moczopędnymi pozbawionymi tego niekorzystnego działania są diuretyki oszczędzające potas i indapamid. Diuretyki obniżają klirens kwasu moczowego poprzez zmniejszenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego. Spadek sekrecji kanalikowej i wzrost reabsorpcji posekrecyjnej na skutek zmian w krążeniu wewnątrznerkowym odpowiedzialne są łącznie za upośledzenie wydalania nerkowego kwasu moczowego i rozwój hiperurykemii pod wpływem diuretyków tiazydowych.

Beta-adrenolityki powodują niewielki wzrost stężenia kwasu moczowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od kardioselektywności preparatu. Wpływ ten jest jednak słabszy niż w przypadku stosowania leków moczopędnych i może zanikać w trakcie przewlekłego leczenia. Umiarkowana tendencja do hiperurykemii pod wpływem beta-adrenolityków związana jest ze zmniejszeniem sekrecji kanalikowej, a tym samym wydalania nerkowego, przy niezmiennym jego wchłanianiu zwrotnym.

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyn nie wpływają na stężenie kwasu moczowego podczas przewlekłego leczenia hipotensyjnego. Nifedypina i isradypina nie modyfikują wydalania i poszczególnych faz transportu kwasu moczowego w nefronie. Pojedyncze doniesienia sugerują spadek stężenia kwasu moczowego podczas podawania diltiazemu. Brak jest natomiast danych na temat wpływu werapamilu na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie w trakcie przewlekłego leczenia hipotensyjnego.

Inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają stężenie kwasu moczowego w surowicy, co wiąże się ze zwiększeniem klirensu nerkowego kwasu moczowego. Moczopędne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny związane jest ze zwiększeniem sekrecji kanalikowej kwasu moczowego na skutek spadku oporu wewnątrznerkowego i zwiększenia nerkowego przepływu krwi. Leki tej grupy blokują zatem mechanizm prowadzący do rozwoju hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym. Decydujące znaczenie ma zahamowanie aktywności nerkowej angiotensyny II, która nasila skurcz tętniczek eferentnych i zmniejsza tym samym przepływ krwi w naczyniach prostych zaopatrujących pozakłębkowe części nefronu, a nie mechanizm kininowy.

Kolejne badania z zastosowaniem równoważnych dawek antagonistów receptorów angiotensyny II (sartanów) wykazały moczopędne działanie jednego z nich – losartanu. Główny aktywny metabolit losartanu, EXP 3174, nie zwiększa wydalania kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Losartan jest 6-8 razy silniejszy niż jego metabolit czy eprosartan w hamowaniu wymiennika moczano-anionowego w szczytowej błonie, co sugeruje, że moczopędne działanie losartanu nie jest związane z układem renina-angiotensyna, lecz ze swoistą, charakterystyczną budową cząsteczkową losartanu. Uważa się, że wymiennik moczano-anionowy jest selektywnym transporterem monoanionowym, a losartan w fizjologicznym pH występuje głównie jako monoanion, w odróżnieniu od eprosartanu, który występuje jako dianion. Losartan jest zatem dobrym substratem dla tego wymiennika. Pierwszym dużym badaniem, które wykazało korzystny klinicznie wpływ sartanów na stężenie kwasu moczowego, było badanie LIFE. Wyniki sugerowały, że korzystniejszy wpływ losartanu niż atenololu na reduk-



cję zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej może być spowodowane odmiennym wpływem terapii na stężenie kwasu moczowego. Analizy danych badania LIFE wykazały związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi u kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Prezentowane w badaniu dane sugerują, że obniżanie stężenia kwasu moczowego za pomocą losartanu zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie wysokiego ryzyka.

Autorzy zauważają słusznie, że kwas moczowy jest antyoksydantem. Obserwacja ta ma utrudniać wyjaśnienie dlaczego hiperurykemia związana jest z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Podstawy biochemiczne tego paradoksu są jednak dość dobrze wyjaśnione. Kwas moczowy może wywierać przeciwny wpływ na rozwój nadciśnienia i miażdżycy w układzie sercowo-naczyniowym. Z jednej strony kwas moczowy w postaci anionu moczowego jest jednym z ważniejszych antyoksydantów w osoczu, który prócz usuwania wolnych rodników, m.in. rodnika hydroksylowego i tlenu singletowego, chroni przed unieczynnieniem dysmutazę ponadtlenkową, enzym biorący udział w neutralizacji anionorodnika ponadtlenkowego, co przyczynia się do utrzymania właściwej aktywności tlenu azotu w śródbłonku. A zatem hiperurykemia u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego mogłaby być korzystnym zjawiskiem kompensacyjnym w stanach niedotlenienia tkanek, które wiążą się ze zwiększonym stresem oksydacyjnym. Z drugiej strony jednak synteza kwasu moczowego, szczególnie w warunkach niedotlenienia, wiąże się z uruchomieniem niekorzystnych procesów nasilających dysfunkcję śródbłonka. Synteza kwasu moczowego w niedotlenionych tkankach przy współdziałaniu oksydazy ksantynowej powoduje paradoksalnie zwiększenie netto (po uwzględnieniu antyoksydacyjnych właściwości kwasu moczowego) wytwarzania wolnych rodników nadtlenkowych, a w dalszym etapie upośledzenie funkcji śródbłonka przez zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu. Powstanie jednej cząsteczki tego związku pociąga za sobą wygenerowanie trzech cząstek rodników nadtlenkowych, podczas gdy jedna cząsteczka kwasu moczowego zdolna jest sparować jedynie dwa wolne elektrony.

Jednym z głównych argumentów przeciwko przyczynowej roli kwasu moczowego w rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych jest obserwacja, że hiperurykemia często towarzyszy innym uznanym czynnikom ryzyka sercowo-naczyniowego i po uwzględnieniu ich obecności nie jest istotnie związana z ich występowaniem. Autorzy przystępnie opisują błędy takiej interpretacji, jednak podkreślają, że jedynie ewentualne korzyści związane z obniżeniem stężenia kwasu moczowego, w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i odwrócenia lub zahamowania uszkodzeń narządowych, mogą stanowić bezpośredni dowód przyczynowej roli hiperurykemia

w rozwoju nadciśnienia i jego powikłań. Warto zatem omówić szerzej badania oceniające efekty działania allopurinolu na układ sercowo-naczyniowy.

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań dotyczących wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego. W małym pilotażowym badaniu podczas miesięcznej terapii allopurinolem w dawce 400 mg obserwowano normalizację ciśnienia tętniczego u 4 z 5 pacjentów. W innym badaniu allopurinol nie działał hipotensyjnie u chorych na cukrzycę typu 2 oraz z łagodnym nadciśnieniem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Z kolei interesujące i zaskakująco korzystne wyniki prezentuje najnowsze badanie Feiga i wsp. opublikowane w *JAMA*, dotyczące wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u młodych osób. Do badania włączono 30 osób w wieku 11-17 lat z hiperurykemią i nowo rozpoznanym pierwotnym łagodnym nadciśnieniem tętniczym. Młodzi pacjenci otrzymywali 200 mg allopurinolu 2 razy dziennie bądź też kapsułkę placebo dwa razy dziennie przez 4 tygodnie. Następnie wszyscy przechodzili 2-tygodniowy okres wypłukiwania leków i następowała 4-tygodniowa faza skrzyżowania grup badanych. Osoby przyjmujące placebo otrzymywały allopurinol i odwrotnie. Przyjmowanie allopurinolu związane było z istotnym obniżeniem zarówno ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie lekarskim, jak i w ABPM. Średni spadek ciśnienia podczas pomiarów w gabinecie w czasie przyjmowania allopurinolu wynosił 6,9 mm Hg dla SBP oraz 5,1 mm Hg dla DBP (vs placebo 2,0 i 2,4 mm Hg). W 24-godzinnym pomiarze ciśnienia zmiany w grupie allopurinolu wynosiły -6,3 mm Hg dla SBP oraz -4,6 mm Hg dla DBP, a w grupie placebo odpowiednio +0,8 mm Hg i -0,3 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego o 5-7 mm Hg przekłada się na 25% redukcję długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Może to mieć ogromne znaczenie, zwłaszcza w grupie osób młodych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem. Przedstawiane badanie ma wiele ograniczeń wynikających z liczebności badanej grupy, doboru, krótkiego czasu trwania, niedokładnego zbadania mechanizmu odpowiedzialnego za obniżenie ciśnienia tętniczego oraz wpływu interwencji dietetycznej przeprowadzonej u badanych, nie umniejsza to jednak wagi pytania o rolę kwasu moczowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego i perspektywy terapeutyczne wynikające z obniżania jego stężenia.

Pojawiają się również prace mówiące o korzystnym działaniu allopurinolu na funkcje nerek u pacjentów z dną moczową lub bez niej. Kilka badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazało nefroprotektoryjne działanie allopurinolu. W swoim badaniu Siu i wsp. stwierdzili nieistotny statystycznie hipotensyjny wpływ allopurinolu na skurczowe ciśnienie u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek ( $p=0,27$ ), ale za to istotny statystycznie ( $p=0,003$ ) wpływ ochronny na

nerki (ocena GFR) w porównaniu z grupą kontrolną. W jednym z ostatnich badań wykazano, że po 12 tygodniach terapii allopurinolem, oprócz istotnego spadku stężenia kwasu moczowego ( $p=0,001$ ), uzyskano wzrost GFR w grupie allopurinolu ( $p=0,008$ ), zmniejszenie stężenia kreatyniny, hsCRP ( $p=0,007$ ) oraz obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w obu grupach nie zmniejszyła się istotnie statystycznie proteinuria ( $p > 0,05$ ), choć dało się zauważyć korzystną tendencję do jej redukcji w grupie allopurinolu. Wiadomo, że hiperurykemia powoduje wzrost ciśnienia skurczowego oraz spadek GFR, a więc wczesne leczenie allopurinolem osób z przewlekłymi chorobami nerek z jeszcze prawidłową funkcją nerek powinno być ważnym elementem terapii w takich przypadkach.

Kilka badań klinicznych wykazało, że zahamowanie oksydazy ksantynowej poprawia funkcję śródbłonna u chorych na cukrzycę, osób z chorobą wieńcową, u palących tytoń, a w szczególności u pacjentów z niewydolnością serca, więc może warto rozpatrywać nie tylko wpływ allopurinolu na samą wartość ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim uwzględnić jego korzystny wpływ na funkcję śródbłonna. Jedna z pierwszych retrospektywnych prac sugerowała, że allopurinol w dawce 300 mg znacznie silniej obniża ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca niż allopurinol w dawce 100 mg. Wyniki badań wpływu oksypurinolu na przebudowę lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca również są rozbieżne. Niepublikowane wyniki badania EXOTIC-EF donoszą o korzyściach ze stosowania allopurinolu u tej grupy chorych, z kolei badanie OPT-

-CHF nie potwierdza aż tak korzystnego wpływu. Najprawdopodobniej tak rozbieżne wyniki można tłumaczyć różną zastosowaną dawką leku.

U szczurów z wyidukowanym farmakologicznie nadciśnieniem otrzymujących dietę bogatosodową allopurinol opóźnił progresję przerostu lewej komory, co potwierdza, że wysokie stężenie kwasu moczowego może być ważnym czynnikiem uszkodzeń narządowych.

Również wysokie stężenie kwasu moczowego wiąże się z większą sztywnością naczyń, choć badań w zakresie wpływu allopurinolu na ten parametr w dotychczasowym piśmiennictwie brakuje.

Z innych badań na modelach zwierzęcych wiadomo, że allopurinol zmniejsza ilość komorowych zaburzeń rytmu i poprawia przepływ wieńcowy. Allopurinol był także badany u osób po CABG, u których lek ten zmniejszał częstość wystąpienia incydentów niedokrwienych oraz zmniejszał zapotrzebowanie w okresie pooperacyjnym na leki inotropowe. Istnieją również dowody, że allopurinol obniża stężenie BNP u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Znając jednak mechanizm działania allopurinolu i opisane wyżej wyjaśnienie proaterogennego działania hiperurykemii związanej z nadmierną produkcją kwasu moczowego w warunkach niedotlenienia, można wnosić, że nawet przedstawione korzystne działania allopurinolu, które wiążą się z obniżeniem stężenia kwasu moczowego, nie stanowią dowodu, że hiperurykemia per se odgrywa istotną rolę w rozwoju nadciśnienia i jego powikłań. Udowodnienie tej roli wymaga dalszych badań porównawczych następstw obniżania stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu i środków moczanopędnych.