

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Artur Mamcarz¹, Marcin Wełnicki¹, Agnieszka Mastalerz-Migas²¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Hiperurykemia w gabinecie lekarza rodzinnego

Hyperuricaemia in the general practitioner's office

Streszczenie

Bezobjawowa hiperurykemia stała się w ostatnich latach obiektem zainteresowania kardiologów. Kwas moczowy, kojarzony dotychczas głównie z dną moczanową oraz niektórymi schorzeniami onkologicznymi, okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Szereg badań wskazuje, że bezobjawowa hiperurykemia jest również niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego. Eksperti są obecnie zgodni, że oznaczenie stężenia kwasu moczowego powinno być rutynowym badaniem laboratoryjnym u większości naszych pacjentów. Weryfikacji wymagają również dotychczasowe normy stężenia kwasu moczowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dyslipidemią czy przewlekłą chorobą nerek za nieprawidłowe należy uznać już stężenie kwasu moczowego przekraczające 5 mg/dl.

Słowa kluczowe

allopurinol, kwas moczowy, ryzyko sercowo-naczyniowe

Abstract

Asymptomatic hyperuricaemia has become a topic of interest for cardiologists in recent years. Uric acid, previously identified mainly with gout and some oncological diseases, has proven to be an independent risk factor for cardiovascular disease. A number of studies indicate that asymptomatic hyperuricaemia is also an independent risk factor for cardiovascular death. Experts now agree that the determination of uric acid should be routine laboratory testing in the majority of our patients. The existing norms for uric acid concentration also need to be verified. In patients with concomitant hypertension, diabetes, dyslipidaemia, or chronic kidney disease a level of uric acid exceeding 5 mg/dl should be considered abnormal.

Key words

allopurinol, uric acid, cardiovascular risk

Wstęp

Hiperurykemia jest tradycyjnie kojarzona z dną moczanową, nie sposób więc nie odnieść się do tej przypadłości. Choroba ta w przeszłości była przypisywana wyższym sferom, określano ją mianem schorzenia cesarzy i królów, dziś jednak stała się jedną z chorób cywilizacyjnych. Według aktualnej definicji zaproponowanej przez EULAR (*European League Against Rheumatism*) i ACR (*American College of Rheumatology*) dna moczanowa to zespół objawów klinicznych związanych z wytrącaniem się w stawach i narządach kryształków kwasu moczowego [1–5]. Algorytm rozpoznawania dny moczanej przedstawiono w tabeli 1, schorzenie to nie będzie jednak tematem przewodnim niniejszego artykułu. Dla porządku warto zwrócić uwagę, że według zaleceń EULAR/ACR z 2015 r. typowy obraz kliniczny upoważnia do rozpoznania dny nawet przy umiarkowanie podwyższonym stężeniu kwasu moczowego (6–8 mg/dl). W większości laboratoriów wciąż jako górną granicę normy stężenia kwasu moczowego podaje się wartość 7,0 mg/dl. Wiemy oczywiście, że kryształki kwasu moczowego mogą wytrącać się już przy stężeniach 6,8 mg/dl. Jednocześnie jednak pamiętamy wyniki badań epidemiologicznych wskazujących, że tylko 30% osób z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego

doświadczy w swoim życiu napadu dny [1–5]. Ta informacja zamyka nasze rozważania dotyczące dny moczanowej. Wydaje się bowiem, że w XXI wieku poważniejszym problemem jest bezobjawowa hiperurykemia i jej konsekwencje, głównie w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego.

Bezobjawowa hiperurykemia – skala problemu

Nie dysponujemy aktualnymi danymi epidemiologicznymi na temat występowania bezobjawowej hiperurykemii w Polsce. Wiemy natomiast, że problem ten dotyczy blisko 21 mln Amerykanów i 27 mln Europejczyków [2]. Podobnie jak w przypadku dyslipidemii stężenie kwasu moczowego, które możemy uznać za jeszcze prawidłowe, zależy od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego. O ile więc w populacji ogólnej wydaje się, że górną granicą normy może pozostać stężenie 7,0 mg/dl, to u pacjentów internistycznie obciążonych za nieprawidłowe uznaje się już stężenia powyżej 5 mg/dl.

Nowe ujęcie problemu bezobjawowej hiperurykemii znajduje uzasadnienie w badaniach, zostało również potwierdzone przez międzynarodowe i rodzime gremia eksperckie [6, 7]. Warto więc uwzględnić oznaczenie stężenia kwasu moczowe-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania dny moczanej na podstawie aktualnego stanowiska EULAR (*European League Against Rheumatism*) oraz ACR (*American College of Rheumatology*) z 2015 r. [4, 5]

Kryterium wstępne	przynajmniej jeden epizod zapalenia stawów lub kaletki	
Kryterium wystarczające	stwierdzenie obecności kryształów kwasu moczowego w stawie, guzku, kaletce	
Pozostałe kryteria kliniczne		Punkty
rodzaj zajętego stawu	staw skokowy lub śródstopie staw śródstopno-paliczkowy palucha	+1 +2
objawy zapalenia: - rumień, zaczerwienienie - silna tkliwość - trudności w chodzeniu	1 objaw 2 objawy 3 objawy	+1 +2 +3
przebieg epizodu zapalenia: - przynajmniej 2 napady pomimo leczenia - objawy rozwijają się w ciągu 24 godzin - objawy ustępują w ciągu 14 dni - pomiędzy napadami brak dolegliwości	1 typowy napad nawracające typowe napady	+1 +2
stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi	< 4 mg/dl 6 – < 8 mg/dl 8 – < 10 mg/dl ≥ 10 mg/dl	-4 +2 +3 +4
obecność kryształów kwasu moczowego	nie	-2
obecność typowych guzków dnawych	tak	+4
obecność złogów wapnia w badaniu TK lub USG stawu	tak	+4
typowe zmiany radiologiczne (nadżerki)	tak	+4

go na liście badań laboratoryjnych, których wyniki pozwolą nam jak najdokładniej oszacować całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe naszych pacjentów. Mimo że problem hiperurykემii przypisuje się głównie błędom dietetycznym, warto pamiętać, że hiperurykemia w 90% przypadków uwarunkowana jest zaburzeniami wydalania kwasu moczowego. Istnieją również schorzenia, w przebiegu których dochodzi do nadmiernej produkcji kwasu moczowego. Sztandarowym przykładem jest rozpad komórek nowotworowych (hiperurykemia jest jednym z biochemicznych elementów zespołu lizy guza) [1–3]. Hiperurykemia może mieć wreszcie charakter polekowy – stężenie kwasu moczowego wzrasta w przypadku stosowania diuretyków pętlowych, tiazydowych i tiazydopodobnych czy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym kwasu acetylosalicylowego. Są to leki stosowane powszechnie w terapii schorzeń układu sercowo-naczyniowego [8].

Co ciekawe, w jednym z badań oceniających wpływ diuretyków stosowanych jako leki hipotensyjne na odległe rokowanie pacjentów wykazano, że redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego jest udziałem tylko tych pacjentów, u których nie obserwowano wzrostu stężenia kwasu moczowego o więcej niż 1 mg/dl [3].

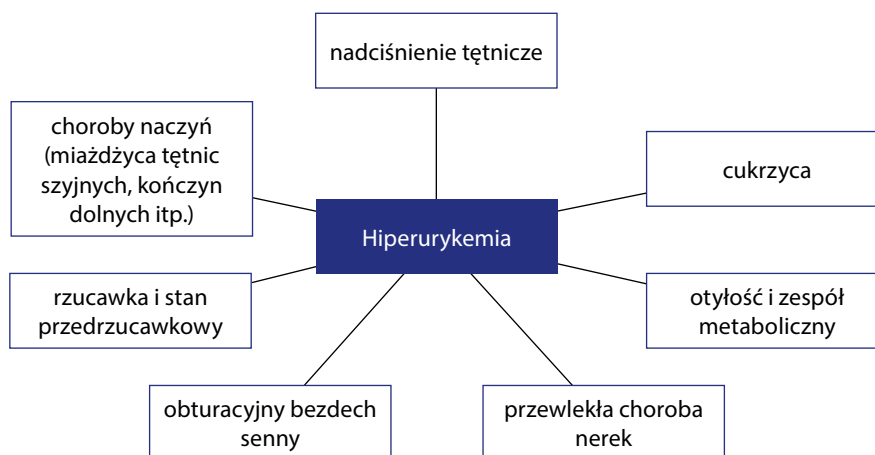
Hiperurykemia u pacjentów z zespołem metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze, otyłość, stany przedcukrzycowe – słowem: zespół metaboliczny – to coraz częstszy problem Polaków. Okazuje się, że podwyższone stężenie kwasu moczowego może odgrywać istotną rolę w patofizjologii zespołu metabolicznego i jego powikłań. Zainteresowanie hiperurykemią jako czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego zawdzięczamy hipertensjologom. To oni zauważyli, że podwyższone stężenie kwasu moczowego w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występuje częściej niż w populacji ogólnej. Według polskiego badania RISK bezobjawowa hiperurykemia może dotyczyć ok. 15% tych chorych [9]. Warto podkreślić, że znaczenie hiperurykემii w patofizjologii nadciśnienia tętniczego ma charakter dwukierunkowy. Z jednej strony podwyższone stężenie kwasu moczowego poprzez zwiększenie aktywności układu współczulnego oraz negatywny wpływ na funkcję nerek zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego [10, 11]. Z drugiej strony hiperurykemia koreluje z występowaniem otyłości trzewnej i insulinooporności oraz zwiększa

ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 *de novo*. Warto zaznaczyć, że w warunkach hiperinsulinemii i insulinooporności wydalanie kwasu moczowego jest upośledzone, podczas gdy w warunkach hiperglikemii upośledzeniu ulega proces resorpcji zwrotnej kwasu moczowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z zespołem metabolicznym, stężenie kwasu moczowego często jest więc podwyższone i wskazuje na potencjalne współistnienie uszkodzenia nerek, jednak po konwersji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy stężenie kwasu moczowego może ulegać „samoistnej” normalizacji [2].

Hiperurykemia a ryzyko sercowo-naczyniowe

Paradoksalnie pierwsze przesłanki o znaczeniu hiperurykემii w kształtowaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pochodzą z analiz badania Framingham, a więc tego, które w zasadzie dało podwaliny pod dzisiejsze postrzeganie epidemiologii chorób układu krążenia. W oryginalnej kohorcie badanych średnie stężenie kwasu moczowego wynosiło jednak tylko 5 mg/dl [12]. Badania przeprowadzone w kolejnych latach potwierdziły hipotezę, według której hiperurykemia może być niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Ndrepepa i wsp., oceniając rokowanie ponad 5 tys. pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych, wykazali, że zwiększenie stężenia kwasu moczowego o każdy 1 mg/dl zwiększa roczne ryzyko zgonu o 12% [13]. Koreańscy naukowcy zaobserwowali z kolei U-kształtną relację pomiędzy ryzykiem zgonu a stężeniem kwasu moczowego. Ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej wzrastało niespełna dwukrotnie w przypadku bardzo niskich stężeń kwasu moczowego [$< 3,5$ mg/dl u mężczyzn HR dla zgonu wynosiło 1,58 (95% CI 1,18–2,1) oraz $< 2,5$ mg/dl u kobiet HR 1,8 (1,1–2,93)]. W przypadku hiperurykემii ($> 9,5$ mg/dl u mężczyzn i $> 8,5$ mg/dl u kobiet) ryzyko zgonu wzrastało jednak ponad dwukrotnie u mężczyzn i blisko czterokrotnie u kobiet [HR dla zgonu wynosiło 2,39 (1,57–3,66) u mężczyzn i 3,77 (1,17–12,17) u kobiet] [8]. Populacja, na podstawie której opracowano te wyniki, liczyła ponad 350 tys. osób, jednak ich ekstrapolacja na populację europejską musi być bardzo ostrożna. Warto też podkreślić, że koreańscy naukowcy oceniali związek pomiędzy umieralnością ogólną a hiperurykemią. Wpływ podwyższonego stężenia kwasu moczowego na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniali natomiast m.in. Ilundain-González i wsp.



Rycina 1. Schorzenia i stany, w przebiegu których często stwierdza się hiperurykemię [6]

Wykazali oni, że wzrost stężenia kwasu moczowego o każdy 1 mg/dl wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu o 30% (HR 1,3; $p = 0,002$). Należy jednak zaznaczyć, że był to wynik analizy jednoczynnikowej, pogłębione analizy statystyczne wskazywały, że wpływ stężenia kwasu moczowego na ryzyko zgonu zależy głównie od przesączania kłębuszkowego [14]. Nawet jeśli stężenie kwasu moczowego miałoby być „tylko” dodatkowym wskaźnikiem upośledzonej czynności nerek, warto jednak zdawać sobie sprawę z jego wartości. Dowody naukowe na związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem zgonu, w tym zgonu sercowo-naczyniowego, można mnożyć. Warto przypomnieć chociażby wyniki badania PreCis, w którym każdy wzrost stężenia kwasu moczowego

o 1 mg/dl odpowiadał 39-procentowemu wzrostowi ryzyka zgonu [15]. W toku badania PAMELA punktami odcięcia najbardziej czułymi i swoistymi dla ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu w ogóle okazały się natomiast wartości stężeń kwasu moczowego wynoszące odpowiednio 5,4 mg/dl oraz 4,9 mg/dl [16].

U kogo warto oznaczyć stężenie kwasu moczowego?

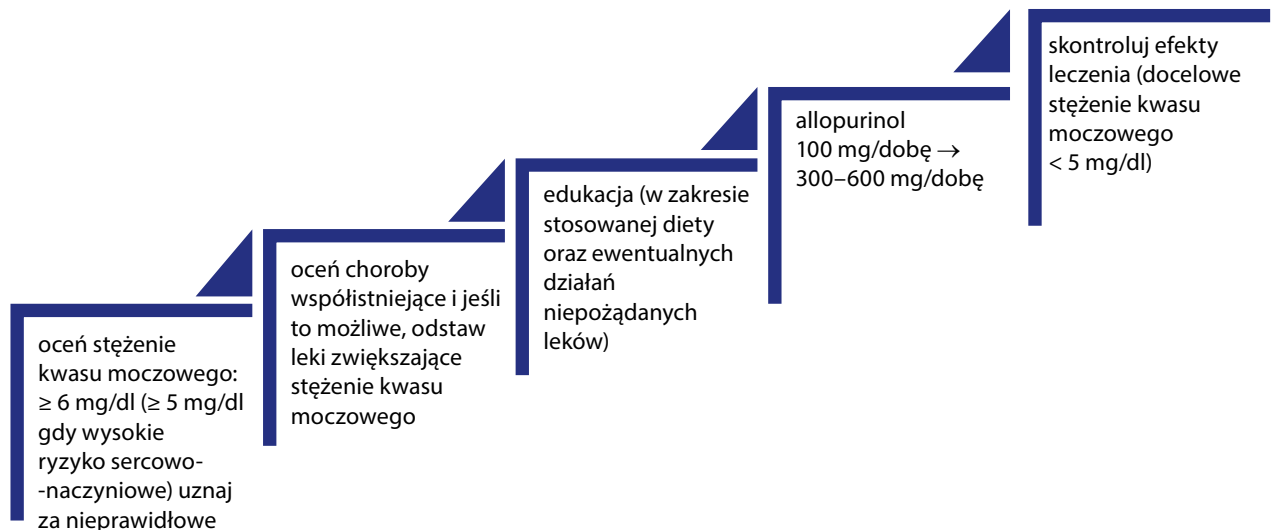
Schorzeń czy stanów, w przebiegu których hiperurykemia może występować i może mieć znaczenie dla decyzji terapeutycznych, jest oczywiście wiele. Wybrane przedstawiono schematycznie na rycinie 1. Mimo że hiperurykemia może występować i mieć istotne znaczenie rokownicze w licznych stanach chorobowych, jedynie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego oraz wytyczne dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej z 2013 r. wskazują na potrzebę oznaczania stężenia kwasu moczowego i potencjalne korzyści ze stosowania leków urykozurycznych [17, 18]. W 2017 r. opublikowano polskie stanowisko ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia hiperurykemii. W dokumencie tym wskazano szereg sytuacji klinicznych, w których oznaczenie stężenia kwasu moczowego powinno być rutynowym postępowaniem (tab. 2) [6].

Autorzy cytowanego dokumentu podkreślają, że stosowanie farmakoterapii w celu redukcji stężenia kwasu moczowego u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinno być częstsze niż obecnie, a dawki allopurinolu powinny być wyższe niż typowo stosowane.

Farmakoterapię zalecano już przy stężeniu kwasu moczowego powyżej 6 mg/dl niezależnie od płci pacjenta. Dostrzegano również możliwość stosowania allopurinolu w dawce 400 mg, 500 mg

Tabela 2. Wskazania do oznaczenia stężenia kwasu moczowego wg polskiego konsensusu ekspertów z 2017 r. [6]

Wskazania do oznaczenia stężenia kwasu moczowego
nadciśnienie tętnicze
cukrzyca
otyłość lub zespół metaboliczny
przewlekła choroba nerek
miażdżyca (tętnic szyjnych, tętnic kończyn dolnych itp.)
zaburzenia lipidowe
łuszczyca
sarkoidoza
choroby limfo- i mieloproliferacyjne (białaczki, chłoniaki, szpiczak itp.)
niedoczynność tarczycy
stosowanie niektórych leków: leki moczopędne (tiazydowe i pętlowe), kwas acetylosalicylowy (stosowany przez niemal wszystkie osoby po zawale mięśnia sercowego), cyklosporyna (jeden z leków immunosupresyjnych, stosowanych m.in. po zabiegach przeszczepienia narządów)
łuszczyca



Rycina 2. Schemat postępowania w przypadku podwyższonego stężenia kwasu moczowego wg Borghi i wsp. [7]

a nawet 900 mg/dobę [6]. Stanowisko to zostało potwierdzone w kolejnym konsensusie, opublikowanym w 2018 r. W nowym dokumencie utrzymano zalecenie, aby w przypadku stężenia kwasu moczowego powyżej 6 mg/dl rozważyć odpowiednie leczenie. Warto jednak zaznaczyć, że u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym próg ten obniżono do 5 mg/dl [7].

Jednocześnie podkreślono, że bezpieczeństwo i zasadność przewlekłego stosowania allopurinołu w dawkach powyżej 300 mg/dobę wymagają dalszych badań. Algorytm postępowania zaproponowany w nowym konsensusie przedstawiono schematycznie na rycinie 2 [7].

Wskazania do farmakoterapii hiperurykემii i zasady jej prowadzenia

Wskazaniem do stosowania farmakoterapii hiperurykემii pozostaje wywiad dny moczanowej oraz współistnienie procesu rozrostowego. Leki urykozuryczne są również powszechnie stosowane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W kontekście czynników ryzyka i chorób układu sercowo-naczyniowego, zgodnie z cytowanym konsensusiem, szczególnymi kandydatami do farmakoterapii są pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego przekraczającym 5 mg/dl i jednocześnie obciążeni co najmniej dwoma spośród poniższych stanów:

- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca,
- dyslipidemia,
- przewlekła choroba nerek,
- niedawny zawał serca lub udar mózgu [7].

Podsumowanie

Znaczenie bezobjawowej hiperurykემii w ostatnich latach uległo istotnej zmianie. Parametr niegdyś uznawany za drugorzędny – dziś nabrał rangi niezależnego czynnika ryzyka chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Nie ulega wątpliwości, że warto rutynowo oznaczać stężenie kwasu moczowego u naszych pacjentów, zwłaszcza tych obciążonych nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dyslipidemią czy innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W wybranych grupach chorych farmakoterapię hiperurykემii powinniśmy rozważać już przy stężeniu kwasu moczowego powyżej 5 mg/dl. Wciąż jednak brakuje rzetelnych danych na temat rozpowszechnienia bezobjawowej hiperurykემii w Polsce. Brakuje też randomizowanych badań oceniających perspektywnie efekty przewlekłego stosowania wysokich dawek leków urykozurycznych.

Piśmiennictwo

1. Raciborski F, Maślińska M, Kłak A i wsp. Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, Warszawa 2015.
2. Zimmermann-Górska I. Dna moczanowa i hiperurykemia. *Lekarz Rodzinny* 2015; 2: 93-103.
3. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS i wsp. SHEP Collaborative Research Group: Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
4. Richette P, Doherty M, Pascual E i wsp. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29-42.
5. Zimmermann-Górska I. Komentarz. W: Aktualne postępowanie w dnie moczanowej. Praktyczne wskazówki z wytycznych EULAR 2016. Nuki G, Doherty M, Richette P (red.). *Med Prakt* 2017; 5: 35-36.
6. Widecka K, Szymański FM, Filipiak KJ i wsp. Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykემii i jej leczenia u pa-

- cyjntów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. *Arterial Hypertens* 2017; 21: 1-9.
7. Borghi C, Tykarski A, Widecka K i wsp. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018; 25: 545-563.
 8. Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-Shaped Association between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1122-1132.
 9. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Związek hiperurykemii z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK. *Arterial Hypertension* 2008; 12: 190-199.
 10. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE i wsp. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275: 457-463.
 11. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB i wsp. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
 12. Brand FN, McGee DL, Kannel WB i wsp. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
 13. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU i wsp. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1260-1265.
 14. Ilundain-González AI, Gimeno-Orna JA, Sáenz-Abad D i wsp. Impact of uric acid levels on the risk of long-term cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65: 335-341.
 15. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM i wsp. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 623-630.
 16. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M i wsp. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32: 1237-1244.
 17. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. 2015 Guidelines for the Management of Hypertension. Part 1–7. Recommendations of the Polish Society of Hypertension. *Arterial Hypertens* 2015; 19: 53-83.
 18. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
e-mail: agnieszka.migas@gmail.com