

## Uric acid concentration in bipolar disorder and schizophrenia

Badanie stężenia kwasu moczowego w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii

Magda Malewska<sup>1</sup>, Agnieszka Permoda-Osip<sup>1</sup>, Paweł Kasprzak<sup>2</sup>, Aleksandra Niemiec<sup>3</sup>, Janusz Rybakowski<sup>1, 4</sup>



Received 22.12.2017  
Accepted 23.01.2018

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 2 Oddział Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu, Szpital w Puszczykowie
- 3 Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 4 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### KEYWORDS

- bipolar disorder
- schizophrenia
- uric acid

### SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- schizofrenia
- kwas moczowy

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Magda Malewska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland  
phone: +48 664 227 499  
email: [m.malew@poczta.onet.pl](mailto:m.malew@poczta.onet.pl)

### ABSTRACT

**Objectives.** Uric acid regulates metabolic processes and influences neurotransmission and neuromodulation in the central nervous system. In recent years, there has been a growing interest in the role of uric acid as part of the purinergic system in the bipolar disorder and schizophrenia. The aim of the present study was to evaluate the serum uric acid concentration in patients suffering from bipolar disorder and schizophrenia during both acute episodes and in remissions.

**Material and methods.** The study involved 56 patients (25 men, 31 women), aged  $45 \pm 15$  years. There were 19 subjects with bipolar depression, 15 subjects with bipolar mania, and 22 subjects with schizophrenia. In all patients, detailed psychometric assessment was performed. Uric acid concentration was assessed both during acute episodes and in remissions.

**Results.** There were no differences in uric acid levels between the three groups neither during acute episodes nor in remissions. Also, among the groups there were no differences between acute episodes and in remission. However, a group of patients had an abnormally high level of uric acid both during acute episodes and in remission: in depression: 37%, in schizophrenia: 18%, and in mania: 13%.

**Conclusions.** Although we were not able to find differences in uric acid concentrations between bipolar mania, bipolar depression and schizophrenia and, within each group, between acute episodes and remissions,

disturbances in purinergic system in these illnesses cannot be ruled out. A significance of hyperuricemia, occurring in more than 1/3 of bipolar depressed patients, for pathophysiology and treatment requires further studies.

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Kwas moczowy reguluje procesy metaboliczne oraz wpływa na neurotransmisję i neuromodulację w centralnym układzie nerwowym. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie rolą kwasu moczowego jako częścią układu purynergicznego w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Celem pracy było badanie stężenia kwasu moczowego u pacjentów z CHAD i ze schizofrenią w fazie ostrej i remisji.

**Materiał i metody.** Grupa badana obejmowała 56 pacjentów (25 mężczyzn, 31 kobiet) w wieku  $45 \pm 15$  lat: 19 pacjentów z epizodem depresji CHAD, 15 – z epizodem manii CHAD i 22 chorych na schizofrenię. U wszystkich pacjentów dokonano szczegółowej oceny stanu

psychicznego. Oznaczanie stężenie kwasu moczowego wykonywano w fazie ostrej i remisji objawów.

**Wyniki.** Nie stwierdzono różnic pomiędzy poziomami kwasu moczowego w trzech grupach pacjentów zarówno w ostrej fazie chorobowej, jak i w remisji. W obrębie poszczególnych grup nie wykazano różnic między ostrym epizodem a remisją. U części pacjentów stwierdzono natomiast podwyższone stężenia kwasu moczowego zarówno w fazie ostrej, jak i remisji: u 37% pacjentów z epizodem depresyjnym, u 13% z epizodem maniakałnym, u 18% ze schizofrenią.

**Wnioski.** Chociaż nie udało się stwierdzić różnic w stężeniu kwasu moczowego między manią i depresją w przebiegu CHAD oraz schizofrenią, a w obrębie każdej z grup różnic między fazą ostrą a remisją, nie można wykluczyć u chorych dysfunkcji układu purynergicznego. Znaczenie hiperurykemii występującej u ponad 1/3 chorych z depresją w przebiegu CHAD dla patofizjologii i leczenia wymaga dalszych badań.

#### Introduction

In recent years, there has been a growing interest in the role of uric acid in bipolar disorder and schizophrenia. Uric acid is an organic chemical compound, purine-derivative, formed from xanthine and hypoxanthine and catalysed by xanthine oxidase. It was observed that purines play an important role in metabolic processes as well as in neurotransmission and neuromodulation (Abbracchio *et al.* 2009), interacting with purinergic receptors (Krügel 2016). They are widespread in the central nervous system, in the nerve and glia cells of cerebral cortex, hypothalamus, basal ganglia, hippocampus and other parts of the limbic system (Burnstock 2008), and more precisely — in neurons and non-neuronal cells, including astrocytes, oligodendrocytes, microglia and endothelial cells (Fields i Burnstock 2006).

There are two types of purinergic receptors: P1 and P2. P1 is a group of receptors whose agonist is a purine nucleoside, adenosine, while the P2 receptors, further divided into the subgroups P2X and P2Y, are activated by nucleotides. The P2X receptors are ionotropic, and create channels in cytomembrane, which are activated by adenosine triphosphate (ATP). The P2Y receptors are metabotropic, coupled with G proteins (similarly to P1), activated by ATP, adenosine diphosphate (ADP), uridine triphosphate (UTP), uridine diphosphate (UDP) and glucose derivatives UDP (Barańska 2014).

Present studies reveal that an increased concentration of uric acid (hyperuricemia) may have effect on neuropsychiatric disorders, including schizophrenia and

BD (Lopes *et al.* 2011), impulsivity, aggression and hyperthymic temperament. It seems that reduction in the increased level of uric acid may be used to potentiate of treatment of mental disorders (Bartoli 2016).

Salvadore *et al.* (2010) observed that hyperuricemia is more frequent in patients experiencing the first manic episode which suggests that uric acid can be assumed to be a potential biomarker of manic states. The study involved 20 patients in a manic episode and 24 persons in the control group. It was shown that in manic patients the uric acid concentration is significantly higher ( $4.9 \pm 1.6$  mg/dl) as compared to the control ( $3.0 \pm 0.6$  mg/dl). However, no difference was observed in terms of uric acid level and intensification of symptoms. More recently, Albert *et al.* (2015) compared the uric acid concentration in a group of BD patients (in manic and depressive episodes and euthymia) with the control group covering patients suffering from other mental disorders. It was observed that in the study group the uric acid concentration was  $5.1 \pm 1.5$  mg/dl and was significantly higher than in the control group ( $4.2 \pm 1.1$  mg/dl).

Allopurinol is a drug which reduces uric acid concentration by inhibiting the enzyme xanthine oxidase. Patients who are in the first manic episode manifest an increased level of uric acid, which suggests that the purinergic system dysfunction may have been present at an early stage of BD, and allopurinol may be useful in the treatment of manic states. The study carried out by Jahangard *et al.* (2014) covered 57 patients with a manic episode who were treated with valproic acid. In the group of patients where allopurinol was added the manic

symptoms and the uric acid concentrations significantly dropped as compared to the placebo group. A probability of remission was 23 times higher in the allopurinol group after 4 weeks of therapy, and a lower uric acid concentration correlated with an improvement of symptoms. The experimental studies also showed that allopurinol has antidepressant-like effect observed in the forced swimming test on rats after 2 weeks of administration (Ozgun *et al.* 2015).

Epidemiological studies carried out by Chung *et al.* (2010) in Taiwan covered 24 262 BD patients and 121 310 controls between 2000–2006. The studies revealed that gout is present in 16.4% of BD patients and 13.6% of the controls. The risk of gout in the course of a 6-year observation period was 1.19-times higher in BD patients as compared with the control group.

It was observed that around 1/3 of BD patients manifest the metabolic syndrome (Vancampfort *et al.* 2013), which is frequently linked with a higher uric acid level (Jiménez-Fernández *et al.* 2015; Ali-Sisto *et al.* 2016). It was also observed that hyperuricemia is connected with various metabolic abnormalities, including the metabolic syndrome, obesity, hypertriglyceridemia and also a lower HDL cholesterol level (Barrtoli 2008).

Some studies also show an increased uric acid concentration in schizophrenia patients and its relation to the risk of the metabolic syndrome in those patients (Nagamine 2010). Godin *et al.* (2015) observed in their study that 24% of the patients manifest simple obesity, and the risk of hyperuricemia is higher in men with a higher triglyceride level. However, appropriate therapy was administered to only 10% of hypertension patients, 18% of persons with abnormal glucose level on empty stomach and 8% with dyslipidaemia.

Therefore, an assessment of the uric acid level in patients seems to be well-grounded in the light of the link with symptomatology of mental diseases and disorders in the metabolic syndrome. This paper undertakes to measure the uric acid concentrations in the groups of BD and schizophrenia patients. The aim of this paper is also to assess the dynamics of this concentration, i.e. whether there are any differences between an acute episode of the disease and remission.

## Method

### Studied group

The studied group comprised 56 patients (25 male, 31 female) aged  $45 \pm 15$  years. Among them, there were 34 BD patients out of whom 19 (aged  $52 \pm 15$  years) experienced a bipolar depression, 15 (aged  $49 \pm 13$  years) bipolar mania and 22 suffered from schizophrenia (aged  $37 \pm 14$  years) and who were hospitalised at the Adult Psychiatry Clinic of the Karol Marcinkowski Medical

University in Poznań. All the participants underwent a detailed psychometric assessment with the following tools: the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the young Mania Rating Scale (YMRS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). The score of more than 80 was assumed to be the criterion of an acute schizophrenia state; for bipolar mania — more than 20 points according to the YMRS, and a bipolar depression — more than 18 points according to the HDRS. Remission criteria were as follows: the HDRS score for depression was  $< 7$ ; for mania, the YMRS score of  $< 8$ , and for schizophrenia a reduction by 30% according to PANSS. Exclusion criteria included a severe and/or unstable somatic disease, the diseases of the central nervous system (neurodegenerative diseases, epilepsy, post head injury conditions), age below 18 and above 75 years. Having received full information about the study, participants expressed their written consent to participate. The study was approved by the Bioethical Committee of the Medical University in Poznań. Each patient was assessed in an acute phase and during remission.

### Determination of uric acid

10 ml of venous blood was collected to a clot tube with gel separator from each participant on empty stomach between 8:00 and 9:00 a.m. Within 1 hour, the blood was centrifuged. The tests were performed on a continuous basis. Uric acid concentrations was determined by means of the enzymatic-colorimetric method with uricase. Under the influence of uricase, uric acid was transformed in allantoin and hydrogen peroxide. The Trinder test was used to determine  $H_2O_2$  concentration. The newly-originating  $H_2O_2$  reacted in the presence of peroxidase with *N,N*-Bis(4-sulfobutyl)-3,5-dimethylaniline (MADS) disodium salt and 4-aminophenazone, creating a chromophoric system, whose concentration could be determined at wavelength of 660 and 800 nm. The amount of the originating dye was proportional to the amount of uric acid present in a sample. The test was performed using the AU 680 Beckman Coulter Analyser, the Urea Acid OSR 6198 reagent, system calibrator 66 300 for serum and plasma. The values of uric acid levels were taken to the system calibrator in accordance with the reference method of isotope dilution mass spectrometry IDMS.

For serum and plasma tests, the linear method was used in the concentrations range of 89–1785  $\mu\text{mol/l}$  (1.5–0 mg/dl). The uric acid concentration norm in blood was up to 5.7 mg/dl in females and up to 7 mg/dl in males.

### Statistical calculations method

A comparison of the uric acid concentrations in three diagnostic groups was performed by means of the variance analysis. At the same time, the comparison of the uric acid concentrations in the acute episode and remission

were performed with the Student's t-test for the paired data. The significance level assumed for the statistical analyses was  $p < 0.05$ . Statistical computations were carried out using the STATISTICA software for Windows ver. 10.

## Results

Uric acid concentrations in the studied groups of patients in acute phase and remission are presented in Table 1.

**Table 1** Uric acid concentration in BD and schizophrenia in the acute episode and remission

	Uric acid in acute episode [mg/dl]	Uric acid in remission [mg/dl]
Depression episode (n = 19)	5.3 ± 2.3	5.5 ± 1.5
Mania episode (n = 15)	4.6 ± 1.8	4.7 ± 1.8
Schizophrenia (n = 22)	5.4 ± 2.0	5.5 ± 1.5

A comparison of individual diagnostic groups during acute episodes did not reveal significant differences in the uric acid concentrations, similarly in the case of remissions. Furthermore, there were no differences within each group in terms of the uric acid concentrations.

Additionally, an attempt was undertaken to determine the frequency of hyperuricemia in individual diagnostic groups. The tests revealed hyperuricemia both in the acute episode and in remission in 7/19 (37%) patients with bipolar depression, in 4/15 (13%) patients with bipolar mania, which constituted 26.5% of BD patients (7 females and 1 male). In the bipolar depression group, hyperuricemia was observed in 64.3% of females and 16.7% of males. Schizophrenia patients manifested hyperuricemia in 18% (3 females, 1 male), i.e. in 25% of females and 15% of males.

## Wstęp

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie znaczeniem kwasu moczowego w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Kwas moczowy jest organicznym związkem chemicznym, pochodną puryn, wytwarzaną przy udziale oksydazy ksantynowej z ksantyny i hipoksantyny. Wykazano, że puryny pełnią rolę w procesach metabolicznych oraz neurotransmisji i neuromodulacji (Abbraccio i wsp. 2009), poprzez interakcję

## Discussion

The results obtained in the studied group of patients showed that uric acid concentrations in the groups with a bipolar depression episode, a bipolar mania episode and schizophrenia do not differ either in the acute episodes or in remissions. Furthermore, there were no differences within individual groups in terms of uric acid concentrations between an acute episode and remission. Therefore, we were not able to confirm the outcomes obtained by other authors who observed that there was an increased level of uric acid in BD, in particular in a mania episode (Albert *et al.* 2015, Salvatore *et al.* 2010).

An interesting aspect of our study is finding the hyperuricemia in some studied patients. It is worth mentioning the fact that this abnormality was observed in more than 1/3 of bipolar depression, including 2/3 of females. This corresponds with the study carried out by Albert *et al.* (2015), in which hyperuricemia was found in 1/3 of BD patients, including persons with mania and depression episodes as well as euthymia.

Our results should be treated as preliminary. A significant limitation of the work is the lack of a control group, as well as a relatively small number of studied patients. The paper does not take into account the age differences between persons in the BD and schizophrenia groups as well as the socio-demographic and clinical characteristic of the patients (e.g. education, body weight, BMI, used medications, co-existing disorders, components of metabolic syndrome, etc.), all of which may have an important impact on the uric acid concentrations.

To conclude, although it was impossible to determine differences in the uric acid concentrations between mania and depression in the course of BD and schizophrenia, or differences between an acute episode and remission within each group, dysfunction of the purinergic system cannot be ruled out in the patients. The effect of hyperuricemia in pathophysiology and therapy (with hyperuricemia being present in more than 1/3 of bipolar depression patients, including 2/3 of females) requires further investigation. ■

z receptorami purynergicznymi (Krügel 2016). Są one szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym, w komórkach nerwowych i glijowych kory mózgowej, podwzgórza, jąder podstawy, hipokampu i innych części układu limbicznego (Burnstock 2008), a dokładniej – w neuronach i komórkach nieneuronalnych, obejmujących astrocyty, oligodendrocyty, komórki mikrogleju i komórki endotelialne (Fields i Burnstock 2006). Wyróżnia się dwa typy receptorów purynergicznych P1 i P2. P1 to receptory, których agonistą jest nukleozyd



purynowy, adenozyne, podczas gdy receptory P2, dalej podzielone na podgrupy P2X i P2Y, są aktywowane przez nukleotydy. Receptory P2X to receptory jonotropowe, tworzące kanał w błonie komórkowej, aktywowane przez trifosforan adenozyne (ATP). Receptory P2Y to receptory metabotropowe, związane z białkami G (podobnie jak P1), aktywowane przez ATP, difosforan adenozyne (ADP), trifosforan urydyny (UTP), difosforan urydyny (UDP) i cukrowe pochodne UDP (Barańska 2014).

Obecne badania wykazują, że zwiększone stężenie kwasu moczowego (hiperurykemia) może mieć znaczenie w zaburzeniach neuropsychiatrycznych, w tym również w schizofrenii i CHAD (Lopes i wsp. 2011), a także być związane z impulsywnością, agresją i temperamentem hipertymicznym. Wydaje się, że obniżenie podwyższonego poziomu stężenia kwasu moczowego może być wykorzystane do potencjalizacji leczenia chorób psychicznych (Bartoli 2016).

Salvadore i wsp. (2010) wykazali, że u chorych z pierwszym epizodem manii częściej występuje hiperurykemia, sugerując, że kwas moczowy można uważać za potencjalny biomarker stanów maniakalnych. W badaniu wzięło udział 20 pacjentów w epizodzie manii i 24 osób z grupy kontrolnej. Wykazano, że u pacjentów z manią stężenie kwasu moczowego jest znacznie wyższe ( $4,9 \pm 1,6$  mg/dl) w porównaniu z grupą kontrolną ( $3,0 \pm 0,6$  mg/dl). Nie zaobserwowano natomiast różnicy między stężeniem kwasu moczowego a nasileniem objawów. Ostatnio Albert i wsp. (2015) porównali stężenie kwasu moczowego u grupy pacjentów z CHAD (w epizodzie manii, depresji, eutymii) z grupą kontrolną obejmującą pacjentów z innymi chorobami psychicznymi. Wykazano, że w grupie badanej stężenie kwasu moczowego wyniosło  $5,1 \pm 1,5$  mg/dl i było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ( $4,2 \pm 1,1$  mg/dl).

Lekiem redukującym poziom kwasu moczowego jest allopurinol, który działa przez hamowanie enzymu oksydazy ksantynowej. Pacjenci z pierwszym epizodem manii mają podwyższony poziom kwasu moczowego, co wskazuje, że dysfunkcja układu purynergicznego może być obecna już na wczesnym etapie CHAD, a allopurinol może być przydatny w leczeniu stanów maniakalnych. Badanie Jahangarda i wsp. (2014) obejmowało 57 pacjentów z epizodem maniakalnym leczonych kwasem walproinowym. W grupie pacjentów z dołączonym allopurinolem objawy manii oraz stężenia kwasu moczowego zmniejszyły się istotnie w porównaniu z grupą placebo. Prawdopodobieństwo remisji było 23 razy wyższe w grupie otrzymującej allopurinol po czterech tygodniach leczenia, a niższe stężenie kwasu moczowego korelowało z poprawą objawów. W badaniach eksperymentalnych wykazano również, że allopurinol ma działanie przeciwdepresyjne wykazane w teście wymuszonego pływania u szczurów po dwóch tygodniach od stosowania leków (Ozgur i wsp. 2015).

Badania epidemiologiczne, które przeprowadzili Chung i wsp. (2010) na Tajwanie, obejmowały 24 262

pacjentów z CHAD i 121 310 osób z grupy kontrolnej obserwowanych w latach 2000–2006. Wykazały one, że dna moczanowa występuje u 16,4% pacjentów z CHAD i u 13,6% osób z grupy kontrolnej. Ryzyko wystąpienia dny moczanowej podczas sześcioletniego okresu obserwacyjnego było 1,19 razy większe u pacjentów z CHAD w porównaniu z grupą kontrolną.

Wykazano, że około 1/3 pacjentów z CHAD ma zespół metaboliczny (Vancampfort i wsp. 2013), co często wiąże się z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego (Jiménez-Fernández i wsp. 2015, Ali-Sisto i wsp. 2016). Wykazano również, że hiperurykemia jest powiązana z różnymi nieprawidłowościami metabolicznymi, w tym z zespołem metabolicznym, otyłością, hipertriglicerydemią (Godin i wsp. 2015, Chiu i wsp. 2012), a także z niższym poziomem cholesterolu HDL (Barrtoli 2008).

Niektóre badania wskazują również na podwyższone stężenie kwasu moczowego u chorych na schizofrenię oraz jego związek z ryzykiem zespołu metabolicznego u tych pacjentów (Nagamine 2010). Godin i wsp. (2015) podają, że otyłość brzuszna posiada 24% chorych, a ryzyko hiperurykemii jest wyższe u mężczyzn z wyższym poziomem triglicerydów. Odpowiednie leczenie otrzymywało tylko 10% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 18% z nieprawidłową glukozą na czczo i 8% z dyslipidemią.

Ocena stężenia poziomu kwasu moczowego u pacjentów wydaje się więc zasadna w kontekście powiązania z symptomatologią chorób psychicznych oraz zaburzeń w zespole metabolicznym. W niniejszej pracy podjęto próbę pomiaru stężenia kwasu moczowego w grupach pacjentów z CHAD i schizofrenią. Celem pracy była również ocena dynamiki tego stężenia, to jest czy istnieją różnice pomiędzy ostrym epizodem choroby a okresem remisji.

## Metoda

### Osoby badane

Grupa badana obejmowała 56 pacjentów (25 mężczyzn, 31 kobiet) w wieku  $45 \pm 15$  lat. Wśród nich były 34 osoby z CHAD, spośród których 19 (w wieku  $52 \pm 15$  lat) miało epizod depresji, 15 (w wieku  $49 \pm 13$  lat) – epizod manii i 22 (w wieku  $37 \pm 14$  lat) – schizofrenię, hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. U wszystkich pacjentów została dokonana szczegółowa ocena stanu psychicznego z wykorzystaniem: skali zespołów pozytywnego i negatywnego (PANSS), skali manii według Younga (YMRS), skali oceny depresji według Hamiltona (HDRS). Za kryteria fazy ostrej schizofrenii przyjmowano punktację powyżej 80 punktów w skali PANSS, epizodu manii powyżej 20 punktów według skali YMRS, epizodu depresyjnego powyżej 18 w skali HDRS. Kryteria remisji wynosiły dla depresji < 7 punktów w skali HDRS, manii < 8 punktów

w skali YMRS, schizofrenii redukcję o 30% w skali PANSS. Kryteria wyłączenia obejmowały: ciężką i/lub niestabilną chorobę somatyczną, choroby ośrodkowego układu nerwowego (choroby neurozwyrodnieniowe, padaczkę, stany po urazie głowy), wiek poniżej 18 i powyżej 75 lat. Po otrzymaniu pełnej informacji o badaniu pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Każdego pacjenta badano w fazie ostrej i w trakcie remisji objawów.

### Oznaczenie kwasu moczowego

U wszystkich chorych na czczo w godzinach 8:00–9:00 zostało pobrane 10 ml krwi żyłnej „na skrzep” do próbki z żelam separującym. W ciągu godziny krew była odwirowana. Badania wykonywano na bieżąco. Stężenie kwasu moczowego oznaczano metodą enzymatyczno-kolorymetryczną z urykazą. Kwas moczowy pod wpływem urykazy przekształcany był w alantoinę i nadtlenuk wodoru. Do pomiaru stężenia  $H_2O_2$  wykorzystywano reakcję Trindera. Powstały  $H_2O_2$  reagował w obecności peroksydazy z solą disodową N,N-bis(4-sulfobutylo)-3,5-dimetyloaniliny (MADB) i 4-aminofenazonem, tworząc układ chromoforowy, którego stężenie można było zmierzyć przy długościach fali 660 i 800 nm. Ilość powstającego barwnika była proporcjonalna do ilości kwasu moczowego obecnego w próbce. Badanie wykonano za pomocą analizatora AU 680 Beckman Coulter, wykorzystano odczynnik Urea Acid OSR 6198, kalibratora systemowego 66 300 do surowicy i osocza. Wartości stężenia kwasu moczowego przyjmowano dla kalibratora systemowego zgodnie z metodą referencyjną spektrometrii mas rozcieńczania izotopowego IDMS.

W przypadku badania surowicy i osocza metoda była liniowa w zakresie stężeń 89–1785  $\mu\text{mol/l}$  (1,5–0 mg/dl). Norma stężenia kwasu moczowego we krwi wynosiła u kobiet do 5,7 mg/dl, u mężczyzn – do 7 mg/dl.

### Metoda obliczeń statystycznych

Porównanie stężenia kwasu moczowego w trzech grupach diagnostycznych wykonano za pomocą analizy wariancji. Do porównania stężenia kwasu moczowego w fazie ostrej i remisji wykorzystano natomiast test t-Studenta dla danych sparowanych. Dla analiz statystycznych przyjęto jako znaczący poziom istotności  $p < 0,05$ . Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA dla systemu Windows wersja 10.

### Wyniki

Stężenie kwasu moczowego w badanych grupach pacjentów w fazie ostrej i remisji przedstawiono w tabeli 1.

Porównanie poszczególnych grup diagnostycznych w fazie ostrej nie wykazało istotnych różnic w stężeniu kwasu moczowego, podobnie jak w fazie remisji. Różnic w stężeniu kwasu moczowego nie stwierdzono również w obrębie każdej z grup.

Podjęto także próbę pomiaru częstości występowania hiperurykემii w poszczególnych grupach diagnostycznych. Badania wykazały hiperurykemię zarówno w fazie ostrej, jak i remisji u 7/19 (37%) pacjentów z epizodem depresyjnym, u 4/15 (13%) pacjentów z epizodem maniakalnym, co stanowiło 26,5% pacjentów z CHAD (7 kobiet, 1 mężczyzna). W grupie z epizodem depresji hiperurykemię stwierdzono u 64,3% kobiet i 16,7% mężczyzn. U pacjentów ze schizofrenią hiperurykemię wykryto u 18% (3 kobiety, 1 mężczyzna), w tym u 25% kobiet i 15% mężczyzn.

**Tabela 1** Stężenie kwasu moczowego w CHAD i schizofrenii w fazie ostrej i remisji

	Kwas moczowy w fazie ostrej [mg/dl]	Kwas moczowy w fazie remisji [mg/dl]
Epizod depresji (n = 19)	5,3 ± 2,3	5,5 ± 1,5
Epizod manii (n = 15)	4,6 ± 1,8	4,7 ± 1,8
Schizofrenia (n = 22)	5,4 ± 2,0	5,5 ± 1,5

### Omówienie

Wyniki uzyskane w badanej grupie pacjentów wykazały, że stężenie kwasu moczowego w grupach chorych z epizodem depresji CHAD, epizodem manii CHAD i chorych na schizofrenii nie wykazuje różnic między grupami zarówno w okresie ostrego epizodu, jak i remisji. W obrębie poszczególnych grup nie wykazano również różnic w stężeniu kwasu moczowego między ostrym epizodem choroby a okresem remisji. Tak więc nie udało się potwierdzić danych innych autorów wskazujących na podwyższone stężenie kwasu moczowego w CHAD, zwłaszcza w epizodzie manii (Albert i wsp. 2015, Salvatore i wsp. 2010).

Interesującym aspektem naszego badania jest wykazanie hiperurykემii u części badanych pacjentów. Na szczególną uwagę zasługuje stwierdzenie tego zaburzenia u ponad 1/3 chorych z depresją w przebiegu CHAD, w tym u 2/3 kobiet. Koresponduje to z badaniem Alberta i wsp. (2015), w którym hiperurykemię stwierdzono u 1/3 osób z CHAD, obejmującą osoby z epizodem manii, depresji, eutyimii.

Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki należy traktować jako wstępne. Istotnym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej, a także stosunkowo niewielka liczba badanych pacjentów. W pracy nie uwzględniono zarówno różnicy wieku pomiędzy osobami w grupie z CHAD

a schizofrenią, jak i charakterystyki socjodemograficznej i klinicznej pacjentów (m.in. wykształcenia, masy ciała, BMI, zażywanych leków, chorób współistniejących, składowych zespołu metabolicznego itd.), mogących mieć istotny wpływ na stężenie kwasu moczowego.

Podsumowując, chociaż nie udało nam się stwierdzić różnic w stężeniu kwasu moczowego między manią

i depresją w przebiegu CHAD oraz schizofrenią, a w obrębie każdej z grup różnic między fazą ostrą a remisją, nie można wykluczyć u chorych dysfunkcji układu purynergicznego. Znaczenie hiperurykემii występującej u ponad 1/3 chorych z depresją w przebiegu CHAD, w tym u 2/3 kobiet, dla patofizjologii i leczenia wymaga dalszych badań. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: AN – literature collection, acceptance of the final draft to be published / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; AP-O – substantial input in the concept and draft of the paper, data collection and interpretation, statistical analysis, acceptance of the final draft to be published / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, analiza statystyczna, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; JR – substantial input in the concept and draft of the paper, data collection and interpretation, critical review in terms of substantial intellectual content, acceptance of the final draft to be published / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, krytyczne recenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MM – substantial input in the concept and draft of the paper, data collection and interpretation, acceptance of the final draft to be published / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; PK – literature collection, acceptance of the final draft to be published / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

## References / Piśmiennictwo

1. Abbracchio MP, Burnstock G, Verkhatsky A *et al.* Purinergic signaling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci* 2009; 32: 19–29.
2. Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Bogetto F, Maina G. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. *Affect Disord* 2015; 173: 170–175
3. Ali-Sisto T, Tolmunen T, Toffol E, Viinamäki H, Mäntyselkä P, Valkonen-Korhonen M *et al.* Purine metabolism is dysregulated in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 70: 25–32.
4. Barańska J. Receptory nukleotydowe – struktura i funkcja, historia i perspektywy. *Postępy Biochem* 2014; 60: 424–437.
5. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Allopurinol as add-on treatment or mania symptoms in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2017; 210: 10–15.
6. Chung KH, Huang CC, Lin HC. Increased risk of gout among patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychiatry Res* 2010; 180: 147–150.
7. Fields RD, Burnstock G. Purinergic signalling in neuron-glia interactions. *Nat Rev Neurosci* 2006; 423–436.
8. Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L *et al.* Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophrenia Research* 2015; 168: 388–394.
9. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E *et al.* In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1210–1221.
10. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Díaz-Atienza F, Pérez-Costillas L, Gerstenberg M, Correll CU. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015; 76:1658–1667.
11. Krügel U. Purinergic receptors in psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2016; 104: 212–225.
12. Lopes LV, Sebastião AM, Ribeiro JA. Adenosine and related drugs in brain diseases: present and future in clinical trials. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 1087–1101.
13. Özgür G, Aksu H, Birincioglu M, Dost T. Antidepressant-like effects of the xanthine oxidase enzyme inhibitor allopurinol in rats. A comparison with fluoxetine. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 138: 91–95.
14. Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO *et al.* Increased uric acid levels in drug-naive subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 819–821.
15. Vancampfort JD, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P *et al.* Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 265–274.