

Epidemiologické údaje o výskytu hyperurikémie u mužov a u žien v podmienkach primárnej liečebnej starostlivosti na Slovensku

Andrej Dukát¹, Peter Sabaka¹, Ján Gajdošík², Marjan Vrbnjak¹, Oliver Tlčimuka¹, Peter Gavorník¹, Ľudovít Gašpar¹, F. Šimko³

¹ II. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

² Neštátna ambulancia pre dospelých Nové Zámky, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.

³ III. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Viliam Mojto, CSc.

Súhrn

Hyperurikémia v súčasnosti predstavuje novší uznávaný rizikový faktor pre kardiovaskulárne ochorenia. Údaje o jej prevalencii u nás a o jej liečbe doposiaľ v našej populácii sme presne nemali. Z literárnych údajov však vieme, že prevalencia hyperurikémie je rôzna v závislosti od rasových a geografických rozdielov a vyskytuje sa medzi 4–40 %. V hospitalizačných podmienkach jej prevalencia predstavuje približne 7 % a slúži ako dôležitý prediktor mortality, zvlášť pre zlyhanie srdca. Podľa Framinghamských údajov jej relatívne riziko predstavuje až 25 % pre kardiovaskulárne ochorenia, koronárnu chorobu srdca a mortalitu pre všetky príčiny. Z epidemiologického sledovania Zrkadlo Slovensko sme hodnotili hyperurikémiu zo vzorky 20 000 pacientov z ambulancií praktických lekárov na získanie približného obrazu o tomto novšom rizikovom faktore.

Kľúčové slová: epidemiológia – hyperurikémia – kardiovaskulárne ochorenia – liečba

Epidemiologic data of hyperuricaemia prevalence in the conditions of primary care in Slovakia

Summary

Hyperuricaemia represents nowadays the new risk factor for cardiovascular diseases. Prevalence data and its treatment in our patient's population are still missing. Literature data shows, that its prevalence differs in various populations significantly from 4 % up to 40 % with race and geographical means. In the hospital population its prevalence is about 7 % and represents the important predictor of hospital mortality, e.i. with heart failure. From the Framingham data relative risk was estimated of 25 % for cardiovascular diseases, coronary heart disease and all-course mortality. From the epidemiologic survey Mirror Slovakia hyperuricaemia was evaluated from the sample of 20 000 patients from the primary care physicians in order to see the picture on this newer risk factor.

Key words: cardiovascular diseases – epidemiology – hyperuricaemia – therapy

Úvod

O príčinnom vzťahu kyseliny močovej vieme z literatúry už dávno, upozornil naň ešte v roku 1871 F. A. Mohamed. Od tohto obdobia epidemiológovia i klinickí lekári opakovane pripomínajú na asociáciu zvýšenej hladiny kyseliny močovej s kardiovaskulárnymi, renálnymi a metabolickými ochoreniami [1]. Samotná hyperurikémia je u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami prediktorom horšej prognózy a v nemocničnej populácii slúži aj ako prediktor úmrtia počas hospitalizácie, napríklad v skupine pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním [2].

Súbor pacientov a metódy

V roku 2014 bola na Slovensku realizovaná prierezová epidemiologická štúdia nazvaná „Zrkadlo“, ktorá sledovala vzorku 20 000 pacientov sledovaných a liečených v podmienkach primárnej liečebnej starostlivosti po dobu 1 roka. Pacienti boli sledovaní svojimi ambulantnými lekármi po vstupnom vyšetrení po období 6 a 12 mesiacov. Súčasťou bolo aj vyplnenie štandardného dotazníka samotným pacientom. Zo sledovaného súboru sa získali výsledky u 19 644 pacientov (46,06 % mužov a 53,94 % žien). Po prekonaní kardiovaskulárnej príhody bolo už 13,79 % pacientov (po infarkte myokardu

bolo 7,63 % a mozgovocievnej príhode bolo 6,16 %). Zo sledovaných komorbidít malo 7 400 pacientov hypertenziu, 3 080 pacientov dyslipoproteinémiu, 9 102 obe komorbidity spolu (hypertenziu a dyslipoproteinémiu). 3 709 bolo vo veku do 60 rokov, 3 755 nad 60 rokov. Veľmi vysoký výskyt predstavovali fajčiari – 4 554 pacientov, 213 pacientov malo diabetes mellitus 1. typu (DM1T) a 3 793 diabetes mellitus 2. typu (DM2T).

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť prevalenciu vybraných rizikových činiteľov kardiovaskulárnych ochorení a ich kontrolu v podmienkach bežnej dennej klinickej praxi v krajine. Práca bola podporená grantom „Zrkadlo“ Krka Slovensko. Projekt bol schválený etickou komisiou Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. Všetci účastníci podpísali pred zaradením informovaný súhlas.

Štatistické spracovanie

Deskriptívne dáta sú uvedené ako priemer $\pm$ smerodajná odchýlka. Normálna distribúcia premenných bola overená Kolmogorovým-Smirnovým testom. Priemerné koncentrácie kyseliny močovej boli medzi jednotlivými súbormi porovnané Mannovým-Whitneyovým testom, nakoľko sa kyselina močová nevyznačovala normálnou distribúciou. Kategorické premenné

(počet pacientov v jednotlivých skupinách) boli porovnané s využitím χ^2 testu. Na koreláciu jednotlivých premenných ako vek, BMI, krvný tlak, TAG, LDL, HDL, kreatinín s koncentráciou kyseliny močovej sa využila Spearmanova korelácia. Štatistické spracovanie bolo realizované s využitím softvéru GraphPad Prism 5.

Výsledky

V práci sme sledovali aj vzťahy hyperurikémie ku kontrole krvného tlaku a jej možný vzťah ku liečbe najčastejšie používaným diuretikom v našej klinickej praxi – hydrochlorotiazidom. Vzhľadom na prítomnosť významných rozdielov v prognóze kardiovaskulárnych ochorení sme tieto asociácie sledovali zvlášť u mužov a u žien.

Pacienti boli sledovaní počas obdobia 1 roka (vstupná návšteva, po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch). Počet mužov v sledovanej vzorke, ktorí absolvovali všetky 3 vizity, bol 6 363.

Priemerné hladiny kyseliny močovej predstavovali pri prvom sledovaní $353,8 \pm 75,98 \mu\text{mol/l}$, po 6 mesiacoch $343,9 \pm 73,88 \mu\text{mol/l}$ a po 12 mesiacoch $338,7 \pm 71,53 \mu\text{mol/l}$. Počas uvedeného obdobia bol vidieť trend ku znižovaniu hladín urikémie. Z nich percento pacientov s hyper-

Tab. 1. Korelácie hladiny kyseliny močovej k vybraným sledovaným parametrom u mužov

parameter	P	Spearman r	95% konfidenčný interval
BMI (kg/m ²)	< 0,0001	0,1705	0,1457–0,1950
obvod pása (cm)	< 0,0001	0,2028	0,1675–0,2376
TAG (mmol/l)	< 0,0001	0,1899	0,1653–0,2142
kreatinín (μmol/l)	< 0,0001	0,2561	0,2323–0,2797
TKs (mm Hg)	< 0,01	0,04094	0,01565–0,06617
TKd (mm Hg)	< 0,001	0,04718	0,02190–0,07240
tepová frekvencia (min ⁻¹)	< 0,0001	0,04863	0,02335–0,07386
vek (v rokoch)	0,0589	0,02368	-0,001624 až -0,04896

BMI – body mass index TAG – triglyceridy TKs – tlak krvi systolický TKd – tlak krvi diastolický

Tab. 2. Korelácie hladiny kyseliny močovej k vybraným sledovaným parametrom u žien

parameter	P	Spearman r	95% konfidenčný interval
BMI (kg/m ²)	< 0,0001	0,1705	0,1457–0,1950
obvod pása (cm)	< 0,0001	0,2028	0,1675–0,2376
TAG (mmol/l)	< 0,0001	0,1899	0,1653–0,2142
TKs (mm Hg)	< 0,01	0,04094	0,01565–0,06617
TKd (mm Hg)	< 0,001	0,04718	0,02190–0,07240
tepová frekvencia (min ⁻¹)	< 0,0001	0,04863	0,02335–0,07386
vek (v rokoch)	0,059	0,02368	-0,001624 až -0,04896
LDL-C (mmol/l)	< 0,0001	0,09511	0,06991–0,1202
HDL-C (mmol/l)	< 0,0001	-0,04839	-0,07371 až -0,02300

BMI – body mass index TAG – triglyceridy TKs – tlak krvi systolický TKd – tlak krvi diastolický LDL-C – cholesterol o nízkej hustote HDL-C – cholesterol o vysokej hustote

urikémiou klesalo z 1 101 (17,3 %) cez 826 (13 %) po 6 mesiacoch na 695 (11 %) po 12 mesiacoch.

Pri sledovaní vzťahu medzi kontrolou hodnôt krvného tlaku u liečených pacientov s artériovou hypertenziou bol nájdený štatisticky významný vzťah ku hladinám hyperurikémie ($p < 0,0001$). U pacientov s nekontrolovanou hypertenziou boli teda hladiny kyseliny močovej významne vyššie, ako ukazuje [graf 1](#). Tento vzťah u liečených pacientiek s artériovou hypertenziou nebol zistený ($p = 0,188$), ako ukazuje [graf 2](#). V [tab. 1](#) a [tab. 2](#) sú uvedené korelácie k vybraným sledovaným parametrom v projekte Zrkadlo u mužov a u žien.

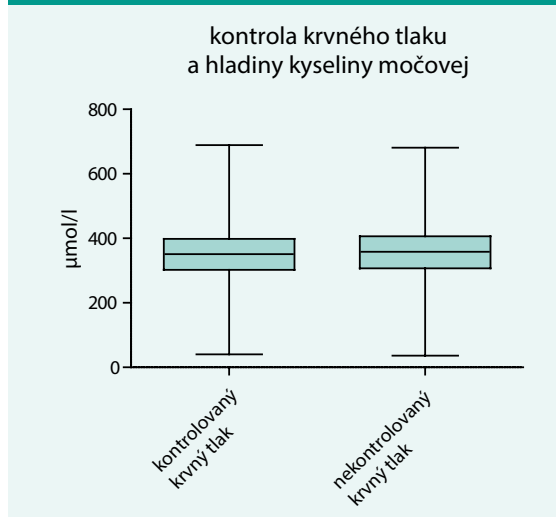
Z najčastejšie používaných antihypertenzív, ktoré významne ovplyvňujú hladiny kyseliny močovej pri liečbe

v našich podmienkach klinickej praxe, patrí liečba tiažidovým diuretikom hydrochlorotiazidom. V sledovanej skupine sa štatisticky významne potvrdil vzťah medzi liečbou uvedeným tiažidovým diuretikom a hyperurikémiou ako u mužov, tak i u žien ($p < 0,05$). Tieto výsledky zobrazujú [graf 3](#) a [graf 4](#).

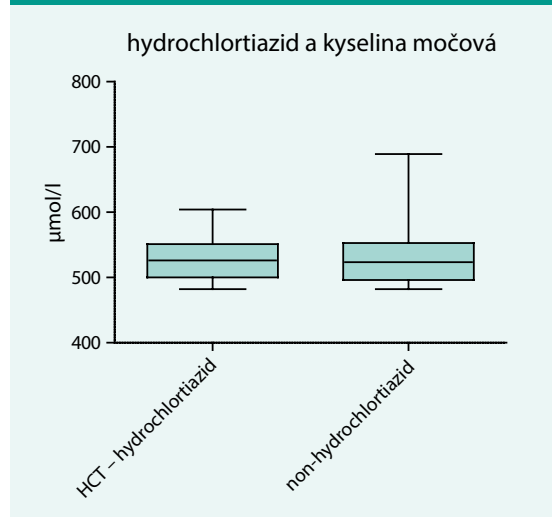
Diskusia

Patofyziologické vzťahy hyperurikémie sú veľmi komplexné a asociácie s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa našli s artériovou hypertenziou, systémovým zápalom, znížením vaskulárnej odpovede, proagregačným stavom, endotelovou dysfunkciou a oxidatívnym stresom. Jej koncentrácie vykazujú široký referenčný inter-

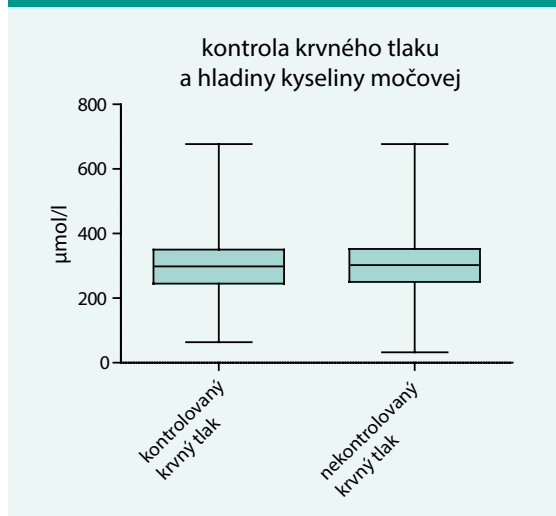
Graf 1. Hladiny kyseliny močovej a krvného tlaku u mužov



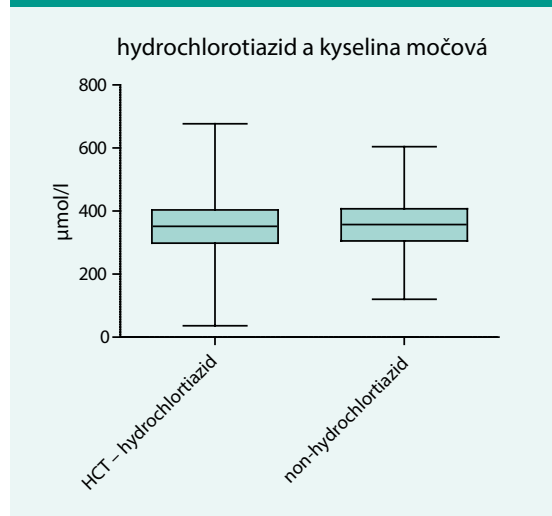
Graf 3. Vzťah medzi liečbou uvedeným tiažidovým diuretikom a hyperurikémiou u mužov



Graf 2. Hladiny kyseliny močovej a krvného tlaku u žien



Graf 4. Vzťah medzi liečbou uvedeným tiažidovým diuretikom a hyperurikémiou u žien



val až do vysokého veku s určitými chronobiologickými fluktuáciami [3]. Zo štúdie Interheart vieme, že koncentrácia kyseliny močovej koreluje s telesnou hmotnosťou, je prítomná u 80 % pacientov s metabolickým syndrómom, DM2T a u 70 % pacientov sa vyskytuje spolu s DM a hypertenziou.

Počas poslednej dekády bolo publikovaných celkovo 9 štúdií, ktoré poukázali na vzťah medzi koncentráciou kyseliny močovej v sére a kardiovaskulárnymi ochoreniami, napriek tomu hyperurikémia predstavuje stále nerozpoznaný rizikový faktor [4,5]. Pre klinického lekára v praxi je dôležité poznať vzťah medzi hyperurikémiou a endotelovou dysfunkciou a fakt, že normalizácia jej hladín, kontrola a eliminácia ostatných rizikových faktorov zlepšuje endotelovú funkciu [6]. Z tohto pohľadu je racionálne sledovať koncentráciu kyseliny močovej a vo farmakoterapii vyberať také liečivá, ktoré okrem svojho hlavného terapeutického efektu majú možný vplyv aj na zníženie jej hladín (napr. ACE inhibítory, blokátory receptora AT_1 , blokátory kalciového kanálu, statíny, fibráty, kyselina askorbová atď) [7,8].

Sledovanie vzťahu antihypertenzívnej liečby a dny u 24 768 pacientov s hypertenziou vo veku 20–79 rokov porovnaných s randomizovanými kontrolnými pacientmi v anglickom registri [17] ukázalo na výhody liečby triedou antagonistov kalcia a losartanom a naopak na nevýhodu liečby diuretikami s ohľadom na hladiny kyseliny močovej. Urikozurický efekt preukázala liečba losartanom – RR: 0,81 (0,70–0,94) a antagonistami kalcia – RR: 0,87 (0,82–0,93). Liečba betablokátormi, inhibítormi ACE a sartanmi bola v tomto ohľade neutrálna: betablokátory – RR: 1,48 (1,40–1,57), ACE inhibítory – RR: 1,24 (1,17–1,32) a sartany (bez losartanu) – RR: 1,29 (1,16–1,43). Liečba diuretikami hladinu kyseliny močovej zvyšuje – RR: 2,36 (2,21–2,52).

Zo štúdie ACTION u 7 665 pacientov liečba amlopínom znižovala hladinu urikémie o 21 %, nifedipín GITS o 13 %. Liečba losartanom znižuje hladinu urikémie o 20–25 %, čo je vplyv významný. Liečba sartanmi – kandesartan, valsartan, telmisartan a eprosartan – vplyv na pokles hladiny urikémie nezaznamenali. Zvýšenie hladín urikémie však bolo v minulosti v literatúre popísané pri liečbe staršími betablokátormi: propranolol, timolol, alprenolol, atenolol, ale aj metoprolol [9,10].

V klinickej praxi je tiež potrebné uvedomiť si ešte fakt, že hyperurikémia sa podieľa aj na vaskulárnom zápale s následnou preglomerulárnou arteriolopatiou. Reakciou na hyperurikémiu je aj tubulointersticiálny zápal a fibróza. Svoju úlohu zohráva aj aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosteron, ktorá sa spolupodieľa na poklese glomerulovej filtrácie a znížení frakčnej exkrécie sodíka. Celý proces je sprevádzaný zvýšenou tvorbou renínu a poklesom NO-syntázy [11]. Na detrimentálnom účinku hyperurikémie sa podieľajú teda až viaceré mechanizmy. Výsledkom je účinok prozápalový, proagregačný, prooxidačný a proliferatívny, čo vo svojich následkoch sú všetko vplyvy vaskulotoxické, ktoré sa navzájom spolupodieľajú na endotelovej dysfunkcii

[12]. Porucha funkcie endotelu je teda celkom na začiatku v patomechanizme urýchlenia aterosklerózy a následných kardiovaskulárných príhod [13–15]. Existuje i vzťah ku dyslipidémii, prepojením cez systémový zápal. Zvýšená hladina kyseliny močovej je asociovaná so zvýšením pomeru triglyceridy ku HDL-cholesterolu a s prítomnosťou steatózy pečene (nezávisle na prítomnosti metabolického syndrómu či obezity) a s prítomnosťou zvýšenia markeru hsCRP (nezávisle na prítomnosti metabolického syndrómu) [16].

Záver

V súčasnosti stále pribúdajú nové dôkazy o asociácii zvýšenej hladiny kyseliny močovej vo vzťahu ku kardiovaskulárnym ochoreniam. Hyperurikémia sa stáva tak užitočným markerom v komplexnom hodnotení kardiovaskulárneho rizika a aj možným terapeutickým cieľom v sekundárnej prevencii. Klinický výskum sa dnes zameriava na ozrejmienie vzťahov hyperurikémie ku arteriovej hypertenzii a dyslipoproteinémií. Aj v súčasnosti už prebieha niekoľko prospektívnych štúdií zameraných na určenie miesta tohto relatívne nového biologického markera.

Literatúra

1. Alderman MH. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease. *Circulation* 2007; 116(8): 880–883.
2. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 7–13.
3. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthr Res Ther* 2006; 8(Suppl 1): S2.
4. Ghehi M, Mihailescu M, Levinson D. Pathogenesis of hyperuricemia-recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(3): 270–274.
5. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116(8): 894–900.
6. Feig DI, Kang DG, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811–1821. Erratum in *N Engl J Med* 2010 Jun 10; 362(23):2235.
7. Kriška M (ed). Zlyhanie farmakoterapie, možnosti prevencie. SAP; Bratislava 2015. ISBN 978–80–8960733–4.
8. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136–3141.
9. Whelton A. Hyperuricemia and hypertension. Editorial comment. *Hypertension* 2012; 60(3): 1112–1113.
10. Špinar J, Vítovec J, Pařenica J. Hypertenzie a hyperurikémie. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 82–86.
11. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension* 2012; 59(4): 811–817.
12. Tangri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits and circles. *Am J Kidn Dis* 2010; 56(2): 247–250.
13. Málek F, Ošťádal P, Pařenica J et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure – results of the Acute Heart Failure Database registry. *J Crit Care* 2012; 27(6): 737. e11–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.03.011>>.
14. Linhart A, Rob D. Význam kyseliny močovej a terapie allopurinolom v ovlivnení kardiovaskulárných onemocnění. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 421–430.
15. Choi HK, Curhan G. Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for Coronary Heart Disease. *Circulation* 2007; 116(8): 894–900.

16. Keenan T, Blaha MJ, Nasir K et al. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity CRP, triglycerides, and HDL-C to hepatic stenosis. *Am J Cardiol* 2012; 110(12): 1787–1792.

17. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344:d8190. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.d8190>>.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP

✉ andrej.dukat@sm.unb.sk

II. interná klinika LF UK a UN, Bratislava, Slovenská republika
www.unb.sk

Doručeno do redakcie 10. 7. 2015

Přijato po recenzii 30. 9. 2015