

Kyselina močová jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění

Ľubica Cibičková, David Karásek

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie LF UP a FN, Olomouc

Část práce byla přednesena formou přednášky pod názvem „Kyselina močová a její vztah k parametrům metabolického syndromu – staro-nové poznatky“ na Šobrově dni 8. 6. 2016 v Praze.

Souhrn

Dle současných poznatků hraje kyselina močová významnou roli v patogenezi civilizačních onemocnění – obezity, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění a stala se nezávislým rizikovým faktorem morbidity i mortality. Otázkou zůstává, zda je vztah mezi kyselinou močovou a kardiovaskulárními onemocněními přímý (skrze ovlivnění endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a zánětu) anebo nepřímý – zprostředkovaný ovlivněním rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (kterými jsou metabolický syndrom, obezita, inzulinová rezistence, hypertenze). V článku jsou pak blíže rozvedeny vztahy mezi jednotlivými rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění a kyselinou močovou. Na základě současných poznatků nelze zatím snížení urikemie doporučit jako krok ke snížení kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: fruktóza – inzulinová rezistence – kyselina močová – metabolický syndrom – viscerální obezita

Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases

Summary

According to current knowledge, uric acid plays an important role in pathogenesis of civilizational diseases – obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Uric acid has become an independent risk factor of morbidity and mortality. It is questionable, if the relationship between uric acid and cardiovascular diseases is direct (through influence on endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation) or indirect (mediated by known risk factors of cardiovascular diseases – metabolic syndrome, obesity, insulin resistance and hypertension). This article describes relationship between particular cardiovascular risk factors and uric acid. However, on the basis of current knowledge it is not possible to recommend treatment of hyperuricemia in order to decrease cardiovascular risk.

Key words: fructose – insulin resistance – metabolic syndrome – uric acid – visceral obesity

Úvod

V poledních letech se urikemií dostává pozornosti jako nečekaně důležitému rizikovému (a možná i etiologickému) faktoru těch nejčastějších civilizačních onemocnění [1]. Souvislost mezi kyselinou močovou a výskytem kardiovaskulárních onemocnění je přitom známa již několik dekad [2]. Hyperurikemie představuje významný nezávislý rizikový faktor zvýšené celkové a kardiovaskulární morbidity a mortality [3]. V literatuře se popisuje jak přímý vliv kyseliny močové na vznik zánětu, oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce (které vedou k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění), tak také vztahy nepřímé – zvýšená kyselina močová ovlivňuje vznik složek metabolického syndromu, a sice inzulinové rezistence, diabetu, viscerální adipozity, hypertenze a také onemocnění ledvin, což jsou faktory,

které přispívají k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění [2,4]. Vzájemnými vztahy mezi uvedenými rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění a kyselinou močovou se zabývá tento článek.

Zdroje kyseliny močové

Kyselina močová je konečným produktem metabolismu purinů a v organismu vzniká při degradaci endogenních purinových bází a také z purinů přijatých v potravě. Přestože se množství purinů v moderní západní stravě snížilo v důsledku omezení konzumace masa, nové nebezpečí představuje vysoká spotřeba fruktózy, zejména ve slazených nápojích a dalších potravinách uměle doslazených sirupem s vysokým obsahem fruktózy [1,5]. Fruktóza stimuluje syntézu kyseliny močové z amino-

kyselin a je jediným sacharidem, při jehož metabolismu kyselina močová vzniká [6] a který výrazně zvyšuje její hladinu v séru [7]. Navíc fruktóza neovlivňuje pocit nasycenosti, protože neindukuje sekreci anorexigenních peptidů (inzulin a leptin) a zvyšuje chuť k jídlu ovlivněním centrálního nervového systému [6]. Tyto poznatky jsou podloženy jak experimentálními, tak klinickými studiemi poukazujícími na vzestup sérové hladiny kyseliny močové a rozvoj metabolického syndromu při podávání fruktózy [8]. V tomto kontextu je zajímavé, že již před více než 100 lety Osler doporučoval dietu s nízkým obsahem fruktózy k prevenci rozvoje dny [7].

Další známou příčinou zvýšení kyseliny močové je zvýšený příjem alkoholu, a to zejména piva a destilátů. Tyto vedou ke snížení exkrece kyseliny močové a zvýšení její produkce (zvýšením degradace adenosintrifosfátu) [9].

Eliminace endogenně syntetizované kyseliny močové je uskutečňována ze 70 % ledvinami a jejich onemocnění pak sekundárně vede k hypeurikemii [6,9]. U pacientů s inzulínovou rezistencí, diabetem a obezitou je pozorováno redukování vylučování kyseliny močové ledvinami [9].

Kyselina močová a metabolický syndrom

Metabolický syndrom je nenáhodný společný výskyt navzájem propojených příznaků, které zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Přestože se kritéria expertních skupin pro diagnostiku metabolického syndromu částečně liší, jeho hlavními komponentami jsou porucha homeostázy glukózy, obezita, aterogenní dyslipidemie a hypertenze. Nelze také opominout názory, že by se hyperurikemie měla stát další složkou metabolického syndromu, a tedy součástí jeho definice [1]. Zatím však není jasné, zda hyperurikemie přispívá k rozvoji metabolického syndromu anebo je jen „vedlejším produktem“ jiných procesů, které vedou ke vzniku tohoto syndromu. Carbone et al analyzovali 4 longitudinální a 12 průřezových studií a zjistili asociaci mezi hladinami kyseliny močové a rizikem rozvoje metabolického syndromu [10]. Přestože tato analýza může být ovlivněna bias, je podpořena metaanalýzou prospektivních studií ukazujících na signifikantní pozitivní lineární vztah mezi sérovými hladinami kyseliny močové a rizikem metabolického syndromu [11]. Tato klinická data podporuje i zajímavý experiment ukazující na rozvoj metabolického syndromu při hyperurikemii provedený DeBoshem et al [12]. U myši s knockoutovaným genem pro urátový enterocytární transportér Glut9 (a tím navozenou hyperurikemii) došlo k časnému rozvoji složek metabolického syndromu (zvýšení množství tělesného tuku, vzestup sérových triacylglycerolů, rozvoj hypertenze) [12]. Také naše práce potvrzuje korelaci mezi sérovou koncentrací kyseliny močové a parametry metabolického syndromu, přičemž lipidové parametry korelovaly s urikemií lépe než parametry inzulínové rezistence [13].

Kyselina močová a obezita

Obezita, především viscerální, je významným rizikovým faktorem aterosklerózy a je v posledních desetiletích

přijímána jako samostatný rizikový faktor aterosklerózy [14]. Je také podkladem pro rozvoj metabolického syndromu a je provázena hyperurikemií, i když kauzalita tohoto vztahu není zcela jasná. Kyselina močová přímo inhibuje β -oxidaci mastných kyselin a stimuluje lipogenezi v játrech [15]. Snižuje také renální exkreci leptinu a zvyšuje jeho tvorbu indukci exprese jeho genu [16]. Leptin pak snižuje renální exkreci kyseliny močové [16]. Hyperurikemie narušuje oxidační homeostázu v adipocytech a vede k oxidačnímu stresu adipocytů [17]. Přes tyto ne zcela jasné patofyziologické mechanismy prokázalo několik klinických prací pozitivní korelaci mezi hladinou kyseliny močové a obvodem pasu, jakožto ukazatelem centrální obezity [18,19]. Také Takahashi et al prokázali přímou korelaci mezi množstvím viscerálního tuku a urikemií; a nepřímou korelaci s renální clearance kyseliny močové [20]. Hladina kyseliny močové dokonce předpovídala následné přírůstky na váze [21].

Jak již bylo zmíněno výše, hyperurikemie může být způsobena vysokým příjmem fruktózy. V tomto kontextu je zajímavá práce, ve které po dobu 10 týdnů 25 % energie z nápojů bylo hrazeno glukózou nebo fruktózou. Po fruktóze došlo k nárůstu viscerální tukové tkáně více než o 60 % ve srovnání s nárůstem po glukóze [8].

Kyselina močová a inzulínová rezistence

Vztahy mezi kyselinou močovou a inzulínovou rezistencí jsou zřejmě obousměrné. Hyperurikemie vede k endoteliální dysfunkci a inhibici produkce oxidu dusného, což přispívá k rozvoji inzulínové rezistence a obezity [7]. Tento vztah podporují i experimentální práce, dle kterých fruktózou indukovaná hypeurikemie u potkanů vede k rozvoji inzulínové rezistence a dalších komponent metabolického syndromu [7,22]. Na druhou stranu hyperinzulinemie per se může indukovat rozvoj hyperurikemie. Inzulin po interakci se svými receptory zvyšuje reabsorpci sodíku v renálních tubulech, což má za následek snížení exkrece kyseliny močové ledvinami [6].

Četné klinické studie pak prokázaly vzájemné korelace mezi hladinou kyseliny močové a inzulínovou rezistencí. Prospektivní data z Framingham Heart Study ukazují, že pacienti se zvýšenou hladinou kyseliny močové mají vyšší riziko rozvoje diabetu 2. typu nezávisle na jiných rizikových faktorech [23]. Dokonce i u zdravých dobrovolníků korelovala hladina kyseliny močové a míra inzulínové rezistence [24].

Kyselina močová a hypertenze

Hyperurikemie může být na jedné straně rizikovým faktorem pro vývoj hypertenze a na straně druhé patologickým stavem podmíněným její přítomností [3]. Hyperurikemie zvyšuje krevní tlak jak akutně (renin-dependentním mechanismem), tak chronicky (zvýšenou citlivostí k soli) [1]. Práce Johnsona et al prokázala, že hypertenze je spojena s rizikem vývoje hyperurikemie [25]. V této práci byla hyperurikemie přítomna u 25 % neléčených hypertoniků, 50 % hypertoniků léčených diure-

tiky a u více než 75 % jedinců s maligní hypertenzí [25]. V jiné prospektivní studii zaměřené na vztah kyseliny močové a rozvoj hypertenze byla hyperurikemie identifikována jako nezávislý rizikový faktor pro vývoj hypertenze [26]. Hladina kyseliny močové predikovala nejen hmotnostní přírůstky (jak bylo uvedeno výše), ale také zvýšení krevního tlaku v průběhu 5letého sledování [21]. V roce 2013 byla publikována metaanalýza 10 studií ukazující, že terapie hyperurikemie alopurinolem je spojena se signifikantní, i když mírnou redukcí krevního tlaku [27]. Data však nejsou zatím dostatečná na to, abychom mohli terapii alopurinolem v běžné klinické praxi u hy-

pertoniků doporučit. Dle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti platí, že vyšetření kyseliny močové je rutinním laboratorním testem při stanovení diagnózy hypertenze [9].

Kyselina močová a endoteliální dysfunkce, oxidační stres a zánět

Zatímco extracelulární působení kyseliny močové má antioxidační efekt, novější studie ukázaly, že vzestup kyseliny močové do buněk a její intracelulární působení je spojeno se zvýšením oxidativního stresu a narušením funkce mitochondrií, které se podílejí na rozvoji endo-

Schéma 1. Role kyseliny močové v patogenezi rozvoje hypertenze, diabetu a obezity. Upraveno podle [2] a [9]

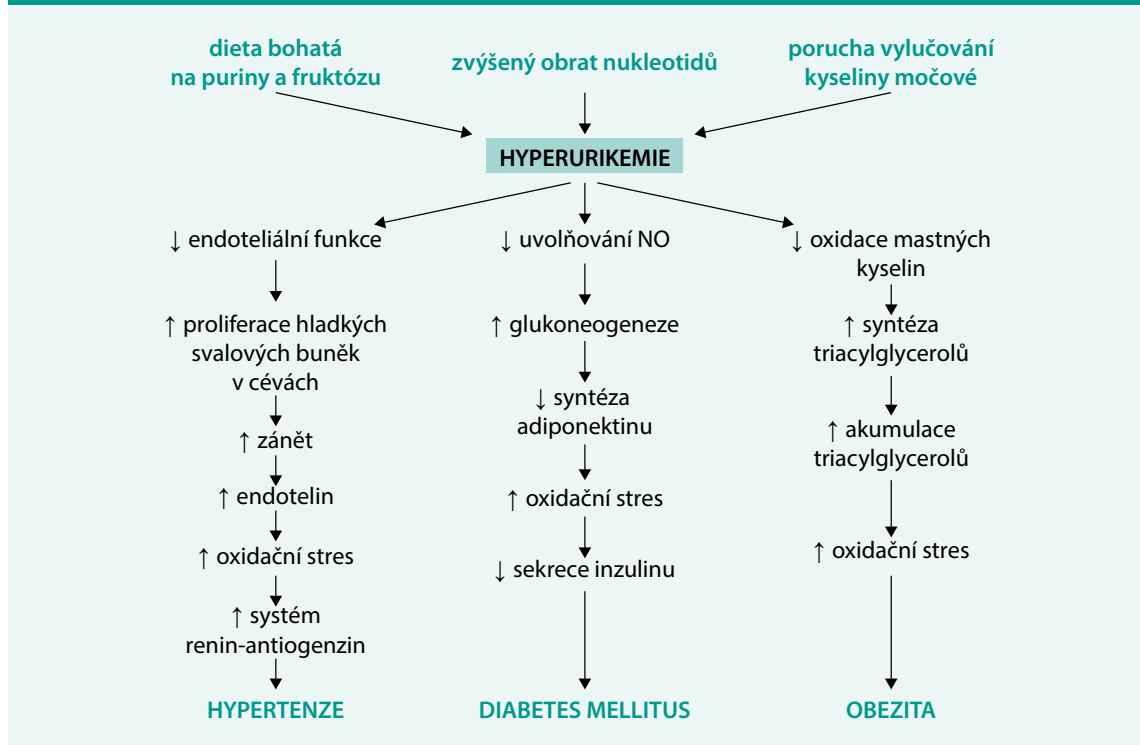
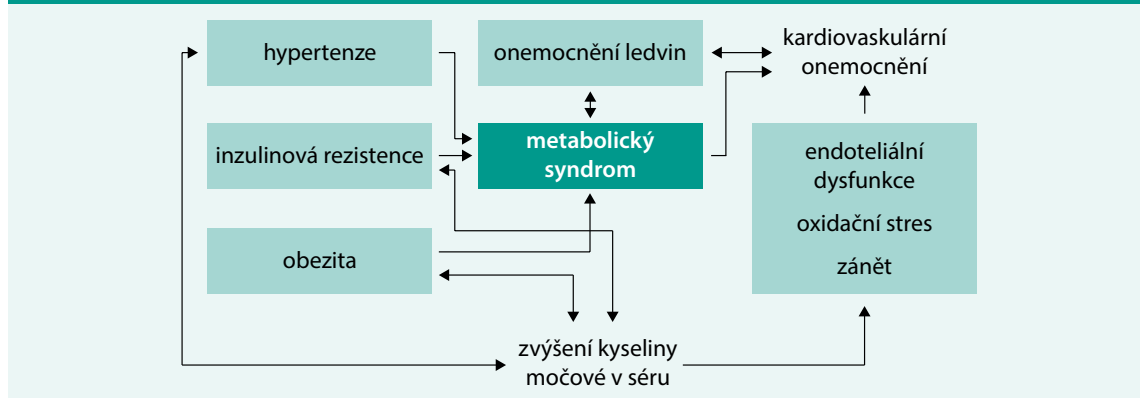


Schéma 2. Vztahy mezi hladinou kyseliny močové a kardiovaskulárním onemocněním. Upraveno podle [2]



teliální dysfunkce [28]. Podrobně se tímto tématem zabývá přehledový článek Linhart et al publikovaný v časopise Vnitřní lékařství v minulém roce [9] a shrnuje je schéma 1.

Negativní efekt kyseliny močové na endotel je dle experimentálních studií dán zvýšenou expresí prozánětlivých cytokinů, aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a zvýšením prozánětlivého C-reaktivního proteinu [28]. Také v klinické studii u pacientů s akutním koronárním syndromem byla prokázána korelace mezi C-reaktivním proteinem a hladinami kyseliny močové [29]. Jiná menší studie u pacientů s metabolickým syndromem demonstrovala asociaci C-reaktivního proteinu a hladiny kyseliny močové se složkami metabolického syndromu [30]. Také v naší studii na rozsáhlejší kohortě pacientů jsme potvrdili korelaci mezi hladinou C-reaktivního proteinu a urikémií [13].

Kyselina močová a kardiovaskulární riziko

Jak již bylo zmíněno v úvodu, souvislost mezi kyselinou močovou a výskytem kardiovaskulárních onemocnění je přitom známa již několik dekád [2] a četné epidemiologické studie ukázaly na vztahy mezi sérovou kyselinou močovou a různými kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je hypertenze, metabolický syndrom a onemocnění ledvin [4]. Prudký nárůst hypertenze, obezity, diabetu a onemocnění ledvin ve Spojených státech amerických v posledních 100 letech je také asociován s nárůstem hladiny kyseliny močové [31]. Každé zvýšení urikémie o 60 $\mu\text{mol/l}$ zvyšuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu o 16 % [32]. Otázkou zůstává, zda je vztah mezi kyselinou močovou a kardiovaskulárními onemocněními přímý (skrže ovlivnění endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a zánětu) anebo nepřímý – zprostředkovaný ovlivněním rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (jak již popsáno výše – metabolický syndrom, obezita, inzulinorezistence, hypertenze), schéma 2. Současné vědomosti nám také neumožňují odlišit, zda je hyperurikémie průvodním jevem naznačujícím zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění anebo samotnou příčinou rozvoje těchto nemocí [6] a zda léčba asymptomatické hyperurikémie kardiovaskulární riziko snižuje [4]. Na základě současných poznatků nelze zatím snížení urikémie doporučovat jako krok k ovlivnění rozvoje metabolického syndromu a snížení kardiovaskulárního rizika. Nelze však vyloučit, že tomu tak do budoucna bude.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) – IP 87–54.

Literatura

- Sucharda P. Překvapivě starý kostlivec ve skříni – editorial. Vnitř Lék 2015; 61(1): 10–12.
- Kanbay M, Jensen T, Solak Y et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. Eur J Intern Med 2016; 29: 3–8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.026>.
- Němec P. Dna a kardiovaskulární riziko. Vnitř Lék 2014; 60(10): 893–901.

- Feig DI, Kang DH, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008; 359(17): 1811–1821. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800885>. Erratum in N Engl J Med 2010; 362(23): 2235.
- 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(4): 899–906.
- Koborova I, Gurecka R, Hlavata A et al. Asymptomatická hyperurikémie a metabolický syndróm u mladistvých. Vnitř Lék 2015; 61(1): 42–49.
- Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. Nat Clin Pract Nephrol 2005; 1(2): 80–86.
- Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest 2009; 119(5): 1322–1334. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI37385>.
- Linhart A, Rob D. Význam kyseliny močové a terapie alopurinolem v ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění. Vnitř Lék 2015; 61(5): 421–430.
- Carbone F, Montecucco F, Mach F et al. The liver and the kidney: Two critical organs influencing the atherothrombotic risk in metabolic syndrome. Thromb Haemost 2013; 110(5): 940–958. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-06-0499>.
- Yuan H, Yu C, Li X et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(11): 4198–4207. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2527>.
- DeBosh BJ, Kluth O, Fujiwara H et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC219. Nat Commun 2014; 5: 4642. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5642>.
- Cibičková L, Langova K, Vavřková H et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. Phys Res 2016; accepted for publication.
- Sucharda P. Co spojuje obezitu a aterosklerózu? Vnitř Lék 2010; 56(4): 289–291.
- Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. PLoS One 2012; 7(10): e47948. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047948>.
- Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W et al. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. Metabolism 1999; 48(6): 677–680.
- Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol 2007; 293(2): C584–C596. Erratum in Am J Physiol Cell Physiol 2010; 299(3): C726.
- Guerra AF Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome. Curr Diabetes Rev 2015; [Epub ahead of print]
- Ciarla S, Giorgini P, Struglia M et al. Associations between low levels of serum uric acid and cardiometabolic parameters. Arch Physiol Biochem 2015; 121(4): 139–143.
- Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z et al. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. Metabolism 1997; 46(10): 1162–1165.
- Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension 2003; 42(4): 474–480.
- Hallfrish J. Metabolic effects of dietary fructose. FASEB J 1990; 4(9): 2652–2660.
- Bhole V, Choi JWJ, Kim SW et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. Am J Med 2010; 123(10): 957–961. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.027>.
- Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid

clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA 1991; 266(21): 3008–3011.

25. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41(6): 1183–1190.

26. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. Hypertension 2006; 48(6): 1031–1036.

27. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013; 15(6): 435–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>>.

28. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. Semin Nephrol 2005; 25(1): 39–42.

29. Spahic E, Hasic S, Kiseljakovic E et al. Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes. Med Glas (Zenica) 2015; 12(2): 128–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17392/821-15>>.

30. Sun HL, Pie D, Lue KH et al. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. PLoS ONE 2015; 10(11): e0143786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143786>>.

31. Johnson RJ, Tittre S, Cade JR et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. Semin Nephrol 2005; 25(1): 3–8.

32. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM 2013; 106(7): 647–658.

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

✉ cibickova@seznam.cz

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie
LF UP a FN, Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 14. 10. 2016

Přijato po recenzi 9. 11. 2016