

Hyperurikémie a metabolický syndrom

Lukáš Rozsival¹, Michael Jenšovský², Jana Urbanová³, Natálie Michalcová¹, Ludmila Brunerová³,
Jana Malinovská¹, Juraj Michalec¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Kyselina močová (UA) se převážně tvoří v játrech, střevech a cévním endotelu jako konečný produkt metabolismu purinů získaných exogenně z potravy a endogenně z poškozených nebo mrtvých buněk. Ledviny hrají hlavní roli ve vylučování UA, eliminují asi 70 % denní produkce. Zbytek (přibližně 30 %) je vylučován střevem. Pokud tvorba UA překračuje její vylučování, vzniká hyperurikémie. Hyperurikémie je silně spojena s rozvojem a závažností metabolického syndromu. Nadměrná exprese urátového transportéru 1 (URAT1) a glukózového transportéru 9 (GLUT9) a narušení glykolýzy kvůli inzulinové rezistenci mohou souviset s rozvojem hyperurikémie u metabolického syndromu. Dříve se hyperurikémie považovala pouze za hlavní příčinu dny a dnové artritidy. Také se předpokládalo, že hyperurikémie u pacientů s renálními onemocněními je důsledkem nedostatečného vylučování UA kvůli ledvinnému selhání, a proto nebyla cílem intenzivní léčby. Základní vědecké poznatky nyní naznačují, že hyperurikémie hraje patogenní roli při vzniku chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárních onemocnění, protože způsobuje endoteliální dysfunkci, proliferaci cévních hladkých svalových buněk a aktivaci renin-angiotenzinového systému. Další nashromážděné údaje naznačují, že léčba snižující hladinu UA zpomaluje progresi těchto onemocnění. Snížení hladiny UA je účinnou metodou pro zlepšení stavu, ale ne všechny látky snižující hladinu UA fungují stejně. V klinické praxi je třeba tyto látky používat s opatrností.

Klíčová slova: kyselina močová, hyperurikémie, metabolický syndrom, rizika, terapie hyperurikémie.

Hyperuricaemia and metabolic syndrome

Uric acid (UA) is predominantly formed in the liver, intestine and vascular endothelium as an end product of the metabolism of purines derived from food and endogenously from damaged or dead cells. The kidneys play a major role in the excretion of UA, eliminating about 70 % of the daily production. The remainder (approximately 30 %) is excreted by the intestine. If the production of UA exceeds the capacity of its excretion, hyperuricaemia results. Overexpression of urate transporter 1 (URAT1), glucose transporter 9 (GLUT9) and impaired glycolysis due to insulin resistance may be related to the development of hyperuricaemia in metabolic syndrome. Hyperuricemia is associated with the development and severity of metabolic syndrome. Previously, hyperuricaemia was thought to be the main cause of gout and gouty arthritis only. It was also assumed that hyperuricemia in patients with renal disease was a consequence of inadequate UA excretion due to renal failure and therefore was not a target for intensive treatment. Basic scientific evidence now suggests that hyperuricemia plays a pathogenic role in the development of chronic kidney disease and cardiovascular disease by causing endothelial dysfunction, vascular smooth muscle cell proliferation, and activation of the renin-angiotensin system. Lowering UA levels is an effective method for improving the condition, but not all UA lowering agents work the same. In clinical practice, these agents should be used with caution. Further accumulating data suggest that UA-lowering therapy slows the progression of these diseases.

Key words: uric acid, hyperuricemia, metabolic syndrome, risk, hyperuricemia therapy.

Úvod

Kyselina močová (UA) je tvořena především v játrech, dále pak ve střevech a v cévním endotelu jako finální produkt metabolisme exogenního purinu z potravy (cca 100–200 mg/den) a endogenně z odumřelých buněk (500–600 mg/den) (1). Na tvorbě purinů a následně na tvorbě UA se podílejí nukleové kyseliny, adenin a guanin, které jsou enzymaticky pomocí nukleosidáz metabolizovány na xantin a dále pomocí xantinoxidázy na UA (2). Těmito metabolickými drahami denně vyprodukují játra zhruba 700 mg UA. Vedoucí roli v exkreci UA hrají ledviny, které vylučují přibližně 70 % denní produkce. Zbývajících 30 % se vylučuje střevem (3). Obvyklé množství UA v séru u dospělého muže je přibližně 1 200 mg, normální hodnoty koncentrace se pohybují u mužů od 210 do 450 $\mu\text{mol/l}$, u žen od 140 do 360 $\mu\text{mol/l}$. Jestliže produkce převyší možné kapacity vylučování UA z organismu, dochází k hyperurikémii, která je definována jako koncentrace sérové UA nad 450 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen (4). Hyperurikémie je stav způsobený nadměrným množstvím UA v těle, vznikající především kvůli její zvýšené tvorbě, kterou ovlivňují různé vnější faktory. Mezi přímé příčiny patří strava s vysokým obsahem purinů a zvýšená vnitřní produkce purinů při některých onemocněních, jako jsou myeloproliferativní onemocnění. Tento stav může být také zapříčiněn vzácnými genetickými faktory, mezi něž patří deficit enzymu hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferázy a hyperaktivita enzymu fosforibosyl-pyrophosphát syntetázy. Dalšími faktory nepřímo ovlivňujícími hladinu kyseliny močové v těle jsou nadměrný příjem fruktózy a konzumace alkoholu (5). Renální exkrece UA je hlavním regulátorem sérové koncentrace UA (6, 7). Zásadní roli při ovlivňování sérové koncentrace u člověka hraje tubulární resorpce. Výměna UA je zprostředkována řadou molekul zabudovaných v renálním proximálním tubulu (8). Mezi tyto molekuly patří jako nejdůležitější glukózový transportér 9 (GLUT9) (9), urátový transportér 1 (URAT1) (10) a další. URAT1 se nachází v apikální membráně epitelálních buněk proximálního tubulu (5). Apikální GLUT9 hraje významnou roli v reabsorpci, přičemž reabsorbované množství UA opouští buňku přes bazolaterální GLUT9 (6).

Hyperurikémie – riziko a závažnost metabolického syndromu

Hyperurikémie je silně spojena s rozvojem i závažností metabolického syndromu. Výzkumy prokázaly, že vyšší sérová hladina UA zvyšuje riziko metabolického syndromu (14). Choi et al. stanovili prevalenci metabolického syndromu při různých hladinách UA v séru na základě údajů od 8 669 osob starších 20 let z The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) (15). Hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 1. Zjistili, že výskyt metabolického syndromu roste s hladinou UA v séru. Visseren et al. (2007) v kohortové studii, která zahrnovala 431 pacientů a byla součástí výzkumu Second Manifestations of Arterial Disease, zjistili, že u 220 pacientů došlo během sledování k novým kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním příhodám. Studie ukázala, že hladiny kyseliny močové v séru byly vyšší u pacientů s metabolickým syndromem než u těch bez něj. Koncentrace v séru se zvyšovala s počtem složek metabolického syndromu, po úpravě podle věku, pohlaví, clearance kreatininu a užívání alkoholu a diuretik (16). Takahashi et al. hodnotili vliv akumulace viscerálního tuku na metabolismus UA u 50

zdravých mužů (17) a prokázali, že plocha viscerálního tuku nejvíce přispívá ke zvýšené hladině UA v séru a ke snížení její clearance. Míra inzulinové rezistence, kterou ve studii stanovili, a hladina UA v séru spolu významně korelovaly ($r = 0,69$; $p < 0,001$) a inzulinová rezistence byla nepřímo úměrná clearance UA v moči ($r = -0,49$; $p < 0,002$).

Hyperurikémie – hypertenze a ateroskleróza

Metaanalýza provedená na základě 25 studií, které se zaměřovaly na vztah mezi hladinami UA a výskytem hypertenze, naznačuje, že hyperurikémie je spojena s vyšším rizikem vzniku hypertenze (19). Upravené relativní riziko (RR) bylo stanoveno na 1,15 (95% interval spolehlivosti (CI) 95), 1,06 až 1,26 pro každý nárůst hladiny sérové UA o 59,48 $\mu\text{mol/l}$. UA způsobuje hypertenzi tím, že ovlivňuje funkci endotelu a narušuje produkci oxidu dusnatého (20), což se projevuje jako omezení dilatačních schopností cév. Hypertenze může vést k subklinickému poškození ledvin, které je přítomno na buněčné nebo molekulární úrovni, ale neprojevuje se zjevnými příznaky ani abnormalitami při běžných klinických vyšetřeních. U zvířecích modelů hyperurikémie vyvolala hypertenzi aktivací vazoaktivních a zánětlivých procesů, což vedlo k retenci sodíku a zúžení cév ledvin (39). Histologické studie na nich odhalily změny vyskytující se při hypertenzi, včetně arteriosklerózy a tubulárně-intersticiálního poškození (22). Sérové hladiny UA významně korelovaly s cévní rezistencí v aferentních i eferentních arteriolách, což naznačuje, že hyperurikémie může negativně ovlivňovat i glomerulární perfuzi (23). Nové důkazy ukazují, že hyperurikémie hraje významnou roli při aktivaci renin-angiotenzinového systému (RAAS), což přispívá k rozvoji chronického onemocnění ledvin (24). Aktivace RAAS může vést k renální vazokonstrikci a snížení renálního plazmatického průtoku. Kromě toho může UA zvyšovat oxidační stres, což vede k mitochondriální dysfunkci, nadměrné sekreci prozánětlivých cytokinů a proliferaci cévních hladkých svalových buněk. Krystaly UA mohou způsobit tubulární poškození prostřednictvím zánětlivých procesů zprostředkovaných fyzikálními mechanismy.

Podle metaanalýzy zahrnující 29 prospektivních kohortových studií byla hyperurikémie spojena se zvýšeným rizikem morbiditu (RR: 1,13; 95% CI, 1,05 až 1,21) a mortality (RR: 1,27; 95% CI, 1,16 až 1,39) v souvislosti se ICHS (25). Každé zvýšení sérové UA o 59,5 $\mu\text{mol/l}$ bylo spojeno s 20% nárůstem mortality na ICHS. Analýzy podle pohlaví ukázaly, že hyperurikémie zvyšovala riziko úmrtí na ICHS více u žen (RR: 1,47; 95% CI, 1,21 až 1,73) ve srovnání s muži (RR: 1,10; 95% CI, 1,00 až 1,19).

Tab. 1. Hodnoty hladin UA a stratifikace rizika z The Third National Health and Nutrition Examination Survey

Pohlaví	Hladina ($\mu\text{mol/l}$)	Riziko
Muži	< 297,4	Nízké
	297,4–351,92	Mírné
	356,88–410,32	Zvýšené
	415,28–469,72	Vysoké
	$\geq 475,68$	Velmi vysoké
Ženy	< 237,92	Nízké
	237,92–292,44	Mírné
	297,4–351,92	Zvýšené
	356,88–410,32	Vysoké
	$\geq 415,28$	Velmi vysoké

Meta-analýza 15 studií zjistila, že tloušťka intimy-medie karotid byla významně větší ($p < 0,00001$) u jedinců s vysokými hladinami UA ve srovnání s kontrolní skupinou (26). Když byly výsledky analyzovány podle zdravotního stavu, ukázalo se, že vyšší sérové hladiny UA korelovaly s nárůstem tloušťky intimy-medie jak u zdravých jedinců, tak u těch s preexistujícími komorbiditami. Další metaanalýza a systematický přehled, který se zabýval ovlivnitelnými rizikovými faktory karotické aterosklerózy, ukázaly pozitivní korelaci hyperurikémie a přítomnost karotického plaku (27).

Molekulární mechanismy aterogeneze a trombózy vyvolané hyperurikémií

Hyperurikémie podporuje rozvoj kardiovaskulárních onemocnění prostřednictvím regulace molekulárních signálů, jako jsou zánětlivá reakce, oxidační stres, inzulinová rezistence, stres endoplazmatického retikula a endoteliální dysfunkce. Může také způsobovat mikrovaskulární poškození aktivací systému renin-angiotenzin (RAAS), inhibicí endoteliálního oxidu dusnatého a proliferací účinky na cévní hladkou svalovinu (28). Oxidační stres hraje klíčovou roli v patogenezi aterosklerózy, který je doprovázen aktivací prozánětlivých signálních drah a expresí cytokinů. Xantinoxidáza využívá molekulární kyslík jako elektronový akceptor k tvorbě peroxidu vodíku a superoxidových aniontů. XO se běžně vyskytuje v endoteliálních buňkách a krvi a jeho zvýšené hladiny byly nalezeny v aterosklerotických placích. Několik studií naznačilo, že XO může hrát roli v rozvoji aterosklerózy. U apo-E knockoutovaných myši bylo prokázáno, že aterogenezi lze snížit pomocí inhibitorů XO (25). Inhibice XO také zlepšila endoteliální dysfunkci u silných kuřáků. XO podporuje expresi scavengerových receptorů v makrofázích a buňkách hladké svaloviny cév.

Vysoké hladiny UA také hrají roli v regulaci letálního 7c (let 7c), který ovlivňuje funkci krevních destiček. Výzkum na zvířecím modelu hyperurikémie ukázal, že zvýšení UA v séru může vyvolat trombózu prostřednictvím aktivace drah závislých na myocytárním enhancer faktoru-2 C a nukleárním faktoru-kappa B let 7c (29). U myši vedla inhibice xantinoxidázy (XO) k poklesu exprese inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 a tkáňového faktoru, což naznačuje, že hyperurikémie má významný vliv na vznik protrombotického stavu (30). Mikročástice pocházející z krevních destiček (PDMP) jsou protrombotické molekuly. Jsou to malé fragmenty membránových vezikul, které se uvolňují z krevních destiček při jejich aktivaci nebo apoptóze. V krevním oběhu hrají PDMPs důležitou roli, neboť ovlivňují procesy spojené s krevní srážlivostí a zánětem. Zvýšené hladiny PDMP mohou způsobovat hyperkoagulační stavy. Inhibice XO vedla k významnému snížení hladin PDMP u pacientů s hyperurikémií (31).

Hyperurikémie – diabetes a vliv fruktózy na inzulinovou rezistenci

Metaanalýza 12 kohortových studií ukázala, že vyšší sérové hladiny UA jsou spojeny s vyšším výskytem poruchy glykémie nalačno a diabetu 2. typu (32). V metaanalýze osmi prospektivních kohortových studií bylo zjištěno, že relativní riziko vzniku diabetu 2. typu pro nejvyšší kategorii sérových hladin UA 506,77 $\mu\text{mol/l}$ ve srovnání s nejnižší 149,05 $\mu\text{mol/l}$

činilo 1,56 (95% interval spolehlivosti, 1,39 až 1,76) (33). Analýza dávkování ukázala, že riziko vzniku diabetu 2. typu stoupá o 6 % s každým nárůstem hladiny UA v séru o 59,48 $\mu\text{mol/l}$. Nadměrný příjem purinů může přispívat ke vzniku hyperurikémie u metabolického syndromu, přičemž přejídání a nedostatek pohybu jsou hlavními příčinami tohoto syndromu. Zvýšená hladina proteinu URAT1 byla zaznamenána u myši v modelu obezity/metabolického syndromu (34). Vysoký příjem purinů a inzulinová rezistence zvyšují reabsorpci UA, což se projevuje zvýšenou expresí URAT1 a sníženým vylučováním UA u potkanů Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty (35). U inzulinové rezistence a hyperurikemických stavů byly také pozorovány poruchy glykolýzy (36). Při snížení aktivity glycerinaldehyd-3-fosfát dehydrogenázy (GA3PDH), která je regulována inzulinem, dochází k přesměrování glykolytických meziproductů směrem k ribóza-5-fosfátu (R-5-P), fosfor-ribosyl-pyrophosfátu (PPRP) a UA. Vnitřní defekty GA3PDH a její ztráta reaktivity na inzulin mohou vysvětlit souvislost mezi inzulinovou rezistencí a hyperurikémií.

Hyperurikémie a dyslipidemie

Metaanalýza, která zahrnovala 17 studií, zjistila, že hyperurikémie zvyšuje riziko dyslipidemie, konkrétně vyšší hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL-cholesterolu v séru a nižší hladiny HDL cholesterolu (37). Přesný patofyziologický mechanismus propojující hyperurikémii a dyslipidemii není dosud zcela objasněn. Uvažuje se nad spojitostí oxidačního stresu a zánětlivé reakce, které následně ovlivňují metabolismus lipidů. Dále narušení funkce endotelu, což může vést k vyšší tvorbě LDL cholesterolu a snížení HDL cholesterolu. V systematickém přehledu, který se zaměřil na vztah mezi sérovou hladinou UA a složkami dětského metabolického syndromu, byly nalezeny statisticky významné korelace mezi UA a triglyceridy ($r = 0,23$; 95% CI, 0,19 až 0,38) a lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL) ($r = -0,28$; 95% CI, -0,37 až -0,20) (38).

Hyperurikémie a fruktóza

Metaanalýza 29 dietních studií ukázala, že konzumace fruktózy po dobu 2–10 týdnů způsobuje rozvoj jaterní inzulinové rezistence u dospělých nediabetiků. Další rozsáhlá metaanalýza, která zahrnuje 3 102 článků, zjistila, že průmyslově vyráběné potraviny obsahující fruktózu výrazně negativně ovlivňují většinu složek metabolického syndromu (39). Zvýšený příjem fruktózy byl také spojen s vyšším rizikem hyperurikémie a dny (40, 41). Celkově je konzumace fruktózy významně spojena s rozvojem hyperurikémie a metabolického syndromu. V ledvinové tkáni potkanů, kteří byli vystaveni vysokofruktózové dietě pro navození metabolického syndromu, byla výrazně zvýšena exprese genu GLUT9 (42). Imunohistochemické studie odhalily, že hladiny GLUT9 se zvýšily více než třikrát. GLUT9, který je vysoce kapacitním urátovým transportérem v proximálních renálních tubulárních buňkách, a dle studie také přenáší glukózu a fruktózu (9). In vitro studie ukázaly, že fruktóza podporuje transport UA přes tento receptor (9). Genetické variace v GLUT9 ovlivňují akutní reakci sérové UA a její frakční vylučování po fruktózové zátěži (43). Předpokládá se, že genotyp GLUT9 ovlivňuje vývoj dny při konzumaci fruktózou slazených nápojů. Zvýšený příjem fruktózy u potkanů i lidí vede k aktivaci fruktokinázy (44). Akumulace

fruktóza-1-fosfátu vede k vyčerpání ATP a anorganického fosforu, což zvyšuje rozklad nukleotidů na UA (45).

Léčba snižující hladinu UA (ULT)

ULT

Xantinoxidáza (XO) je enzym, který ovlivňuje rychlost a katalyzuje tvorbu UA v metabolismu purinů a podílí se na tvorbě reaktivních forem kyslíku. Alopurinol je klasifikován jako purinový inhibitor XO, zatímco febuxostat a topiroxostat jsou nepurinové inhibitory XO. Tyto inhibitory XO vykazují antioxidační vlastnosti tím, že snižují produkci reaktivních forem kyslíku během metabolismu purinů a zůstávají první volbou léčby hyperurikémie. Urikosurika jsou stále léky druhé volby nebo alternativními léky, přičemž novější doporučení podporují kombinaci látek, jako jsou inhibitory XO a urikosurika, pokud monoterapie není účinná (46, 47). Probenecid snižuje UA v séru inhibicí URAT1 a GLUT9 a je prototypem urikosurické látky (48). Benzbromaron je účinný urikosurický lék, který působí inhibicí URAT1 a GLUT9. Bylo prokázáno, že benzbromaron je účinnější než probenecid, když se používá jako doplněk k 300 mg alopurinolu denně, přičemž 92 % účastníků dosáhlo cílové hodnoty UA v séru 297,425 $\mu\text{mol/l}$ (49).

Nové důkazy o možné roli hyperurikémie v kardiovaskulárních a metabolických komorbiditách vedly k vývoji novějších látek. Lesinurad a arhalofenát jsou inhibitory URAT1 a OAT4 (48).

Strategie léčby

Režimová opatření

Účinnost diety a farmakoterapie při léčbě hyperurikémie se liší v závislosti na přístupu ke snižování hladiny kyseliny močové v krvi. Dieta s nízkým obsahem purinů je založena na omezení potravin bohatých na puriny, jako jsou maso, zejména vnitřnosti, mořské plody, káva a alkohol. Snižování konzumace těchto potravin může pomoci snížit produkci kyseliny močové v těle. Dále je doporučeno zvýšit příjem vody, což může podpořit rychlejší eliminaci kyseliny močové ledvinami. Režimová opatření lze považovat za bezpečnější vzhledem k absenci potenciálních nežádoucích účinků farmakoterapie a nezatěžují pacienta nutností pravidelného užívání medikace. Na druhou stranu může být dlouhodobé udržování dietních opatření pro pacienta obtížné a není tak zaručena stabilní kontrola hladiny kyseliny močové.

Farmakologické postupy

Kromě dietních a režimových opatření je dále možné ovlivnit hladinu UA farmakoterapií. V současnosti se doporučuje trvale snižovat hladinu kyseliny močové alespoň pod úroveň 360 $\mu\text{mol/l}$ z toho důvodu, že rozpustnost urátů v tělních tekutinách je snížena a vede potenciálně ke krystalizaci při hodnotách okolo 360–400 a více $\mu\text{mol/l}$. Zda asymptomatickým pacientům nasadit farmakoterapii, či nikoli, je stále předmětem diskuze. Je vždy potřeba zvážit přínos farmakoterapie nad riziky. Chybí studie, které by jednoznačně prokazovaly přímý přínos léčby asymptomatické hyperurikémie na snížení rizika a komplikací. Hypourikemická léčba je indikována u pacientů s opakovanými dnovými

záchvaty, dnovými tofy, chronickou dnou a urátovou nefrolitiázou. Po první manifestaci dny by léčba měla být zahájena co nejdříve, zejména u mladých pacientů (< 40 let) při zvýšení hladiny UA (> 480 $\mu\text{mol/l}$) a u pacientů s komorbiditami (chronické onemocnění ledvin, hypertenze, ICHS, srdeční selhání). Jestli, že se nám nepodaří ovlivnit příčinu hyperurikémie (např. vliv medikace, cytotoxické léčby, obezita), je nezbytné, aby byla terapie nastavená dlouhodobě, často doživotně. Cílem je dosáhnout a dlouhodobě udržet hladiny UA pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Pokud se nám podaří těchto cílů dosáhnout, můžeme očekávat pokles frekvence dnových záchvatů, zmenšení velikosti dnových tofů a vymizení urátových depozit. Mezi další efekty léčby může patřit i příznivý vliv na renální funkce a kardiovaskulární systém. Výraznější snížení urikémie až pod úroveň 300 $\mu\text{mol/l}$ může potenciálně urychlit vymizení dnových tofů a příznaků dny. Toto snížení se doporučuje jako dočasné řešení u pacientů s těžkým onemocněním až do úplného rozpuštění urátových krystalů a vymizení příznaků dny. Léčbu je dobré zahajovat nízkými dávkami a postupně upravovat, aby bylo dosaženo maximálního efektu léčby a postupná titrace předešla vzniku nežádoucích účinků zmíněných níže. Důležité je pacienta informovat o zvýšení incidence dnových záchvatů ze začátku terapie. Je doporučováno po dobu až šesti měsíců od zahájení hypourikemické terapie pacientům předepsat kolchicin v dávce 0,5–1 mg/den nebo NSAID – nesteroidní antiflogistika. Mezi základní léky hypourikemické terapie patří inhibitory XO – alopurinol a febuxostat, které lze v určitých případech nahradit nebo kombinovat s urikosuriky – lesinurad, benzbromaron, probenecid (64).

Mechanismy účinku základních léků

Alopurinol

Alopurinol je nejdéle používaným a nejrozšířenějším hypourikemickým lékem. Pro pacienty s normální funkcí ledvin je doporučena úvodní dávka 100 mg denně. Tato dávka by měla být postupně zvyšována o 100 mg každé 2–4 týdny, dokud není dosaženo požadovaného snížení urikémie. U pacientů s normální funkcí ledvin může maximální dávka dosáhnout až 800 mg denně, přičemž dávky vyšší než 300 mg by měly být rozděleny do několika denních podání. Zvýšení dávky alopurinolu na 600 mg denně může vést k dosažení terapeutického cíle u až 78 % pacientů. Vzhledem k renální clearance alopurinolu je u pacientů s ledvinovou nedostatečností nutné upravit dávkování podle glomerulární filtrace. Tato doporučení však často komplikují efektivní léčbu hyperurikémie u těchto pacientů. Alopurinol se v játrech metabolizuje na aktivní metabolit oxypurinol, který je primárně vylučován ledvinami. Při snížené clearance dochází k hromadění oxypurinolu v těle, což zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Dále může omezení maximální dávky snížit účinnost léčby, zejména u pacientů s výrazně zvýšenými hladinami kyseliny močové. U starších pacientů není nutná úprava dávky, pokud nemají sníženou funkci ledvin. Léčba alopurinolem může být spojena s vedlejšími účinky, jako jsou kožní a gastrointestinální potíže, zvýšení jaterních testů nebo bolesti hlavy. Při předepisování je potřeba mít na vědomí, že není optimální kombinovat alopurinol s perorálními antikoagulanty, teofylinem a léky metabolizovanými XO (azathioprin, merkaptopurin) (64).

Febuxostat

Febuxostat je indikován, pokud léčba alopurinolem nevede k požadovaným výsledkům nebo není vhodná. V klinických studiích se ukázalo, že febuxostat je efektivnější než alopurinol při dosažení cílových hladin urikémie, a to i u pacientů s vysokou urikémií a sníženou funkcí ledvin. Standardní počáteční dávka je 80 mg denně, kterou lze zvýšit na 120 mg, pokud po 2–4 týdnech léčby hladina urikémie neklesne pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Pacientům se závažnými kardiovaskulárními problémy se febuxostat nedoporučuje, pokud jsou dostupné jiné účinné možnosti léčby. Bylo zaznamenáno, že febuxostat je spojen s vyšším rizikem závažných kardiovaskulárních příhod ve srovnání s alopurinolem, což vedlo FDA k vydání varovného prohlášení. Vedlejší účinky febuxostatu jsou vzácné a zahrnují vyrážky, zvýšení jaterních enzymů, průjem a bolesti kloubů. Lékové interakce febuxostatu jsou podobné těm u alopurinolu (64).

Léčba hyperurikémie a vztah k prevenci kardiovaskulárních příhod

Souvislost mezi kyselinou močovou a kardiovaskulárním rizikem byla poprvé identifikována v 60. letech minulého století (65). Zvýšené hladiny UA v krvi se ukazují jako významný prediktor kardiovaskulárních onemocnění i celkové mortality bez ohledu na to, zda jsou důsledkem nadměrné tvorby nebo sníženého vylučování (65). Zvýšená hladina UA v krvi je asociována jak s vyšším výskytem rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndromu a chronického onemocnění ledvin), tak s kardiovaskulárními onemocněními jako takovými (66). U kardiovaskulárních onemocnění byl prokázán vztah zvýšené hladiny kyseliny močové s vyšším výskytem fibrilace síní a s horší prognózou u pacientů se srdečním selháním (67). Hyperurikémie je také nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční (ICHS) a konečně byla asociována i se zvýšeným rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin a celkovou mortalitou (68).

Méně jasný se zdá být vliv snížení hladiny UA pomocí farmakoterapie u asymptomatických pacientů s hyperurikémií na snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění. Byť v některých studiích byl tento efekt prokázán, tak např. v randomizované studii u starších pacientů s ICHS vliv na snížení nežádoucích kardiovaskulárních příhod pomocí alopurinolu prokázán nebyl (68). Zdá se také, že vztah hladiny kyseliny močové a výskytu kardiovaskulárních příhod není lineární. Z dostupných studií vyplynulo, že osoby s hladinou kyseliny močové pod 378 $\mu\text{mol/l}$ vykazují trend ke snížení kardiovaskulárního rizika. Naopak u osob, jejichž hladina klesne pod 216 $\mu\text{mol/l}$, byl pozorován trend ke zhoršení výsledků (69). Podle dalších kohortových studií vztah mezi hladinou kyseliny močové a celkovou úmrtností nebo úmrtností na kardiovaskulární onemocnění často sleduje vzorec křivky ve tvaru písmene U nebo J (69).

Rozdíly v ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod velmi pravděpodobně existují mezi jednotlivými preparáty užívanými ke snížení hladiny kyseliny močové. Febuxostat byl ve velké randomizované studii u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárních úmrtí ve srovnání s alopurinolem, což vedlo regulačními orgány k vydání varování (70). Byť se tento efekt nepotvrdil v následující peregistrační studii ani metaanalýze, preskripce febuxostatu u pacientů s již známým kardiovaskulárním onemocně-

Tab. 2. Základní výstupy expertního konsenzu (72)

Hyperurikémie představuje KV-rizikový faktor.
■ U pacientů s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, kumulací KV-rizikových faktorů či KVO je třeba stanovit hladinu KM a při zjištění hyperurikémie také index sKM/sKR. ■ V prevenci KV-rizika je třeba zahájit intervenci při hodnotách indexu sKM$\mu\text{mol/l}$/sKR$\mu\text{mol/l}$ $\geq 3,6$. Ten identifikuje pacienty s HU v důsledku zvýšené produkce KM, která je spojena se zvýšeným KV-rizikem. ■ Pacienty je třeba edukovat o rizicích spojených s HU a o úpravě životního stylu (omezení konzumace fruktózy (slazené nápoje), vnitřností, mořských plodů, alkoholu, udržování zdravé tělesné hmotnosti a dostatečné hydratace). ■ Léčba je vedena k cílovým hladinám KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a < 300 $\mu\text{mol/l}$ u žen. Poklesy koncentrace KM < 240 $\mu\text{mol/l}$ nejsou pravděpodobně spojeny s benefitem. ■ Terapií první volby je inhibitor XO alopurinol, který se podává v postupně titrovaných dávkách obvykle v rozmezí od 100 do 300 mg/den. Do dosažení cílové hladiny KM jsou vhodné kontroly po 4–6 týdnech. ■ Léčba má pokračovat i po dosažení cílové hladiny KM při pravidelném monitorování 2x ročně.

ním by měla být vedena s opatrností a za pravidelné monitorace (70). Možným patofyziologickým mechanismem, který vedl k vyššímu výskytu kardiovaskulárních příhod, je narušování antioxidačních vlastností UA, což omezuje její schopnost neutralizovat reaktivní formy kyslíku (69). Ve velké metaanalýze studií terapie alopurinolem snížila riziko kardiovaskulárních příhod (relativní riziko 0,61, 95% konfidenční interval 0,46–0,80), celkově bylo ale užívání preparátů na snížení hladiny UA asociováno se zvýšeným rizikem celkové mortality (69).

V současnosti není léčba asymptomatické hyperurikémie doporučena Evropskou kardiologickou společností ani za účelem ovlivnění rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, ani v prevenci kardiovaskulárních onemocnění jako takových (71). Nicméně kolektiv českých a slovenských odborníků připravil v roce 2024 expertní konsenzus pro diagnostiku a léčbu zvýšené hladiny kyseliny močové u pacientů se zvýšeným KV-rizikem, který shrnul v bodech uspořádaných v tabulce 2 (72).

Závěr

Zvýšené hladiny UA jsou výsledkem nadprodukce nebo sníženého vylučování tohoto konečného metabolitu purinů, což vede k hyperurikémii. Hyperurikémie je silně spojena s rozvojem metabolického syndromu, jehož součástí je hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemie. Moderní výzkum naznačuje, že vysoké hladiny UA přispívají k těmto onemocněním prostřednictvím různých molekulárních mechanismů, včetně zánětlivých reakcí, oxidačního stresu, inzulinové rezistence, endotelální dysfunkce a aktivace renin-angiotenzinového systému (RAAS). Fruktóza, která je častým sladidlem v potravinách, také zvyšuje hladiny UA a podporuje rozvoj metabolického syndromu a hyperurikémie. Inhibice xantinoxidázy (XO), klíčového enzymu v produkci UA, může snížit hladiny UA a souvisejících komplikací, což ukazuje na terapeutický potenciál zaměřený na regulaci hladin UA v prevenci a léčbě těchto onemocnění. Snížení hladiny UA je účinnou metodou pro zlepšení stavu, ale ne všechny látky snižující hladinu UA fungují stejně. V klinické praxi je třeba tyto látky používat s opatrností. Celkově je tedy důležité monitorovat a řídit hladiny UA, zejména u pacientů s rizikem rozvoje metabolického syndromu, kardiovaskulárních onemocnění a dalších souvisejících poruch.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9221.
2. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8:487-493.
3. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum.* 1965;8:694-706.
4. Hisatome I, Ichida K, Mineo I, et al. Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd Edition. *Gout Uric Nucleic Acids.* 2020;44(Supplement):1-40.
5. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Jt. Bone Spine.* 2011;78:35-40.
6. Simmonds HA, McBride MB, Hatfield PJ, et al. Polynesian women are also at risk for hyperuricaemia and gout because of a genetic defect in renal urate handling. *Br J Rheumatol.* 1994;33:932-937.
7. Dalbeth N, Merriman T. Crystal ball gazing: New therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology.* 2009;48:222-226.
8. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 2008;5:e197.
9. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-452.
10. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:10338-10342.
11. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet.* 2007;3:e194.
12. 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.
13. Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med.* 2009;1:5ra11.
14. 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;100:4198-4207.
15. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120:442-447.
16. Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007; 34:1882-1887.
17. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism* 1997;46:1162-1165.
18. 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;266:3008-3011.
19. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2014;9:e114259.
20. 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;41:1183-1190.
21. Berger L, Yü TF. Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am J Med.* 1975;59:605-613.
22. Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr.* 2013;162:896-902.
23. 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.
24. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, et al. Relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40:315-322.
25. Mallat SG, Al Kattar S, Tanius BY, et al. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: An Emerging Association *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:74.
26. Schröder K, Vecchione C, Jung O, et al. Xanthine oxidase inhibitor tungsten prevents the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice fed a Western-type diet. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:1353-1360.
27. Ma M, Wang L, Huang W, et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness. *PLoS ONE* 2021;16:e0246416.
28. Ji X, Leng XY, Dong Y, et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: A meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med.* 2019;7:632.
29. Men P, Punzo G. Uric acid: Bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J. Hypertens.* 2008;26:2085-2092.
30. Cheng X, Liu T, Ma L, et al. Prothrombotic effects of high uric acid in mice via activation of MEF2C-dependent NF- κ B pathway by upregulating let-7c. *Aging* 2020;12:17976-17989.
31. Yisireyli M, Hayashi M, Wu H, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates stress-induced hyperuricemia, glucose dysmetabolism, and prothrombotic state in mice. *Sci Rep* 2017;7:1266.
32. Nishizawa T, Taniura T, Nomura S. Effects of febuxostat on platelet-derived microparticles and adiponectin in patients with hyperuricemia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2015;26:887-892.
33. Jia Z, Zhang X, Kang S et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101:88-96.
34. Lv Q, Meng, F, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2013, 8, e56864.
35. Doshi M, Takiue Y, Saito H, et al. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1290-1294.
36. Miao Z, Yan S, Wang J, et al. Insulin resistance acts as an independent risk factor exacerbating high-purine diet induced renal injury and knee joint gouty lesions. *Inflamm Res.* 2009;58:659-668.
37. Leyva F, Wingo CS, Godsland IF, et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: A hypothesis. *Metabolism* 1998;47:657-662.
38. Chen S, Yang H, Chen Y, et al. Association between serum uric acid levels and dyslipidemia in Chinese adults: A cross-sectional study and further meta-analysis. *Medicine.* 2020;99:e19088.
39. Goli P, Riahi R, Daniali SS, et al. Association of serum uric acid concentration with components of pediatric metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2020;25:43.
40. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2014;30:503-510.
41. Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2016;6:e013191.
42. Ng HY, Lee YT, Kuo WH, et al. Alterations of Renal Epithelial Glucose and Uric Acid Transporters in Fructose Induced Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1822-1831.
43. Dalbeth N, House ME, Gamble GD, et al. Population-specific influence of SLC2A9 genotype on the acute hyperuricaemic response to a fructose load. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1868-1873.
44. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J.* 1990; 4:2652-2660.
45. Van den Berghe G. Fructose: Metabolism and short-term effects on carbohydrate and purine metabolic pathways. In *Metabolic Effects of Dietary Carbohydrates*, Macdonald I, Vrana A, Eds, Progress in Biochemical Pharmacology, Karger, Basel, Switzerland, 1986;21:pp.1-32.
46. An Emerging Association. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:74.
47. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1312-1324.
48. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1431-1446.
49. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: Current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet. Dis* 2016; 8:145-159.
50. Kanbay M, Siritopol D, Nistor I, et al. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: A meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39:348-356.
51. Xin W, Mi S, Lin Z. Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2016; 34: 441-449.
52. Cicero AFG, Pirro M, Watts GF, et al. Effects of Allopurinol on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Drugs* 2018;78:99-109.
53. Alem, M.M. Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2018;36:e12432.
54. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2017; 56:1144-1153.
55. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:24.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz