

enzymatické aktivity (6). Otázkou je, jaký evoluční význam tato ztrátová mutace měla mít. Lze spekulovat o protektivním významu z hlediska poškození buněk oxidativním stresem (8, 9), případně o novém nastavení fyziologického krevního tlaku na vyšší hodnoty za podmínek diety s nízkým obsahem NaCl (10) či o souvislosti s evolučně novou, vzpřímenou polohou těla primátů (11). Je také nepochybně významným faktem fyziologicky více než 50násobně vyšší urikemie u člověka ve srovnání s jinými savci (12).

Kyselina močová je vylučována především glomerulární filtrací, přičemž v prostředí fyziologického pH moči (5–6,5) je tato, z důvodů diskutovaných níže, méně rozpustná než v plazmě (13). 2/3 množství kyseliny močové přítomné v extracelulárním kompartmentu představuje urát vytvořený endogenní produkcí. Zdrojem zbývajících 1/3 urátů je kyselina močová vzniklá metabolismem v dietě obsažených purinů.

Vylučování kyseliny močové je z 30 % zajišťováno gastrointestinálním traktem (vč. biliární exkrece) a ze 70 % ledvinami (14). Již nyní je možno v souvislosti s nefrologickým zaměřením předkládaného textu konstatovat, že podíl střevní eliminace urátů signifikantně roste u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD). Sérová koncentrace kyseliny močové těsně koreluje s úrovní její renální exkrece.

Než budou podrobněji popsány mechanismy zodpovědné za eliminaci urátů ledvinami, je nutno připomenout z klinického hlediska velmi praktický postulat, a sice že snížená exkrece kyseliny močové ledvinami je příčinou většiny (60 %) případů hyperurikemie.

Na vylučování urátů ledvinami se podílejí 4 základní procesy:

1. glomerulární filtrace,
2. tubulární reabsorpce,
3. tubulární sekrece,
4. postsekretorická tubulární reabsorpce, vše dominantně probíhající v proximálním tubulu (15).

Z celkového profiltrovaného množství urátů je v proximálním tubulu reabsorbováno 98–100 % a následně je 6–10 % do tubulu secernováno a tedy definitivně vyloučeno.

Přehled transportních mechanismů, které se na těchto procesech účastní, je shrnut v Tab. 1. Jejich aktivitu ovlivňuje celá řada vnějších faktorů – především farmakoterapie a objem extracelulární tekutiny, tedy klinicky vzato, stav hydratace pacienta. Hodnotu urikemie do značné míry ovlivňují také genetické faktory, přičemž heritabilita (dědivost) urikemie je odhadována až na 40 % (16). Doposud bylo popsáno více než 25 genů, respektive jejich jednonukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphisms – SNPs), které se podílejí na regulaci urikemie (17).

Zřejmě nejdůležitější transportní mechanismus představuje transportér organických aniontů URAT1 (Solute carrier family 22; OMIM – *607096) lokalizovaný na apikální straně buněk proximálního tubulu (18). Tento transportér je především zodpovědný za reabsorpci urátů v proximálním tubulu a jeho inaktivace (inaktivační mutace genu pro URAT1) lokalizovaného na chromozomu 11 (11q13) je zodpovědná za rozvoj vzácného onemocnění zvaného idiopatická renální hypourikemie. Tato choroba je charakterizována abnormálně nízkou urikemií způsobenou zvýšeným vylučováním urátů močí (19).

V následující, klinické části textu bude podrobněji zkoumána asociace hyperurikemie a „kardiorenální“ problematiky. Jak však může hyperurikemie vést ke kardiovaskulárnímu či renálnímu onemocnění? Z doposud popsaných mechanismů tkáňového poškození urátem lze jmenovat oxidativní stres způsobený volnými kyslíkovými radikály vznikajícími působením xantinoxidázy (20, 21), přímé působení endoteliální dysfunkce (22), respektive prozánětlivé působení urátů, zejména u pacientů s chronickou tofózní dnou, u kterých byl tento zánětlivý stav asociován se zvýšenou mortalitou (23).

Opakovaně bude v souvislosti s hyperurikemií akcentován význam indukce zánětu. V této souvislosti stojí za připomenutí patofyziologický mechanismus vzniku zánětu u dnave artritidy. Dle současných znalostí jsou krystaly natriumurátu schopny aktivace intracelulárního makromolekulárního proteinového komplexu zvaného kryopyrinový inflamom (NALP3) (OMIM 606416 – <http://omim.org/entry/606416>). Výsledkem této interakce je produkce prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinu 1(IL1) a interleukinu 18 (IL18) (24, 25). C terminální, tzv. CARD doména tohoto proteinu aktivuje enzymy zvané kaspázy (CASP1, CASP5). Tyto zároveň s dalšími intracelulárními proteiny (ASC a dalšími) vedou ke vzniku makromolekulárního komplexu, který je schopen štěpit inaktivní prekurzor proIL1B na aktivní formu cytokinu IL1B, který je zodpovědný za rozvoj lokálního zánětu měkkých tkání (26).

Patobiochemie

Kyselina močová (2,6,8-trihydroxypurin) je díky své disociační konstantě ($pK_a = 5,75$) za fyziologického pH extracelulární tekutiny (7,4) v plazmě přítomna z 98 % v disociované formě, tedy jako urátový aniont. V mnohem kyselejším prostředí renálních tubulů (např. ve sběrném kanálku je pH 5) převažuje nedisociovaná forma kyseliny močové (27). Protože je nedisociovaná kyselina močová méně rozpustná než urát, dochází zde s vyšší pravděpodobností k precipitaci krystalů s rizikem rozvojem akutní či chronické urátové nefropatie.

V prostředí extracelulárního kompartmentu, charakterizovaného vyšším pH, rozhoduje o rozpustnosti urátů jeho koncentrace. Při fyziologickém pH je kyselina močová v krvi přítomna ve formě urátového aniontu (28). Z fyziologických studií je známo, že roztok plazmy s pH

Tab. 1. Hlavní transportní mechanismy pro kyselinu močovou

URAT1 (SLC22A12 gen)	reabsorpce kyseliny močové v proximálním tubulu inhibice losartanem	Nature 2002; 417: 447–452, Am J Hypertens 2008; 21: 1157–1162
GLUT9 (SLC2A9 gen)	vysokoafinitní transportér pro urát hlavní regulátor homeostázy kyseliny močové – lokalizace na bazolaterální membráně buněk proximálního tubulu defekt → hyperurikosurie – urátová nefropatie	Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 15501–15506
hOAT1 (human organic anion transporter)	inhibice urikosuriky	Kidney Int 2003; 63: 143–155
UAT (urate transporter)	eflux urátů z buněk	Am J Renal Physiol 2002; 283: 150–163