

primární moči (moč v tubulárním systému ledviny). Lze ji vypočítat podle vzorce: $((\text{Uráť} \times \text{Skreatinin}) \times 100 \%) / (\text{Surát} \times \text{Ukreatinin})$.

Referenční meze činí 7–9,5 % pro muže a 10–14 % pro ženy. Hodnoty nižší než tyto referenční meze svědčí pro sníženou exkreci urátu do moči.

Podobně jako byl v nefrologii zaveden koncept kvantifikace proteinurie měřené nikoli z 24hodinového sběru moči, ale z poměru vylučování albuminu, respektive celkové bílkoviny a kreatininu do moči (albumin/kreatinin ratio – ACR, protein/creatinin ratio – PCR) ve vzorku ranní moči, může být kvantifikováno i vylučování urátu do moči jako urát/kreatininový index s příslušnými referenčními mezemi, aniž by pacient musel provádět sběr moči za 24 hod.

Zřejmě zásadním významem tohoto indexu je možnost odlišit etiologicky akutní urátovou nefropatii od hyperurikemie způsobené renálním selháním. Z hodnoty vyšší než 0,9 lze usuzovat na akutní urátovou nefropatii a při hodnotách menších než 0,7 lze pomýšlet spíše na renální selhání jako příčinu hyperurikemie. Obecně vzato hodnoty poměru vyšší než 0,8 svědčí pro nadprodukcii urátu.

Hyperurikemie a renální a kardiovaskulární riziko – problém interpretace klinických dat

Zdrojem nejednoznačnosti ve výsledcích dostupných klinických studií zkoumajících vztah hyperurikemie a kardiovaskulárních a renálních onemocnění jsou nepochybně metodologické problémy. Jedná se o problematiku statistické analýzy tzv. složitých proměnných (např. absenci či neúplné provedení multivariátní analýzy), problém reverzní kauzality (hyperurikemie je následkem renální dysfunkce a zároveň má být etiologickým faktorem vzniku a progresu renální dysfunkce), podhodnocení vlivu klasických rizikových faktorů příslušných onemocnění, včetně případného genetického substrátu (46). Navíc jen část analyzovaných dat pochází z intervenčních randomizovaných klinických studií (Randomized Control Trials – RCT), které lze považovat za „zlatý standard“ provádění klinického výzkumu. Podstatné je, že z hlediska síly klinické evidence je zásadní reflektovat nálezy systematických review a metaanalýz jednotlivých RCT. Systematická review představují nejsilnější a nejužitečnější dostupnou „evidenci“. Svým zaměřením na veškerou dostupnou literaturu na dané téma snižují riziko systematické chyby (bias) a analýzou dat pocházejících od velkých kohort pacientů snižují riziko náhodných chyb (confounding). Podmnožinou tohoto typu studií jsou metaanalýzy, které použitím definovaných statistických metod umožňují kombinovat a hlavně agregovat nálezy celé řady RCT do jedné studie, jejíž hlavní výhodou je tedy dosažení velkého počtu sledovaných pacientů (47).

Hyperurikemie a renální a kardiovaskulární riziko – aktuální stav znalostí

Již dlouho je známo, že hyperurikemie je přímým důsledkem poklesu glomerulární filtrace (48), avšak hyperurikemie byla dle novějších poznatků také asociovaná s nově vzniklou renální dysfunkcí, respektive s progresí renální dysfunkce (49). Nověji je však zkoumán nejen vliv hyperurikemie na incidenci kardiovaskulárních příhod (ICHs, srdeční selhání), kardiovaskulární mortalitu, kompenzaci arteriální hypertenze, ale také na progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) do selhání (ESRD).

Lze říci, že až u 1/4 pacientů s dnou je zároveň přítomno chronické onemocnění ledvin III. (CKD G3; eGFR 0,5–1 ml/s) a vyššího stadia (50). Z opačného úhlu pohledu lze odhadovat incidenci dny na 16 % u pacientů s CKD G1-2 (eGFR > 1, resp. 1,5 ml/s) a 35,6 % u pacientů s CKD G4 (eGFR < 0,5 ml/s) (51). Nejen dna, ale i asymptomatická hyperurikemie byly dle některých analýz asociovány s rizikem vzniku chronického onemocnění ledvin (52–54). Za nejsignifikantnější lze považovat asociaci dny a renální dysfunkce, ať už akutní či chronické, s ohledem na jasně definovaný kauzální patofyziologický rámec v podobě precipitace krystalů urátu v renálních tubulech, tubulointericiální nefritidu asociovanou s nefrokalcinózou i nefrolitiázou, ale také o sekundární poškození asociované s terapií nesteroidními antirevmatiky (NSAIDs), poškození z arteriální hypertenze či přímou cytotoxicitu kyseliny močové (55, 56).

Rozhodně nemůže být podceňována možná role hyperurikemie jako možného modifikovatelného rizikového faktoru jak kardiovaskulárních onemocnění, tak progresu chronického onemocnění ledvin, které je samo asociováno s výrazně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (57).

Klasickými se i v kontextu jeví data z následné analýzy (post hoc analýzy) studie RENAAL, která se zaměřila právě na vliv snížení urikemie na funkci ledvin (58). Byla zkoumána data od 1 342 pacientů s diabetes mellitus 2. typu po dobu 6 měsíců. Vstupní urikemie činila 398,55 $\mu\text{mol/l}$. Terapie inhibitorem receptoru pro angiotenzin II, losartanem, došlo k poklesu urikemie o 9,52 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -0,30 – -0,01; $p = 0,031$). Riziko renálního poškození definované jako zdvojnásobení sérového kreatininu, respektive renální selhání, bylo sníženo u pacientů léčených losartanem o 6 % (95% CI: 10–3 %) na každých 29,74 $\mu\text{mol/l}$ poklesu urikemie během 6 měsíců léčby. Tento efekt byl nezávislý na vstupní hodnotě eGFR a albuminurie. Celkový kalkulovaný renoprotektivní efekt léčby losartanem se statistickým přepočtem snížil z 22 % (95% CI: 6–35 %) na 17 % (95% CI: 1–31 %), jinými slovy asi 1/5 renoprotektivního efektu losartanu představuje snížení hladiny kyseliny močové. Uríkemii tedy lze s určitými limitacemi považovat za potencionální modifikovatelný rizikový faktor renální dysfunkce.

Také řadou jiných epidemiologických studií byla prokázána asociace hyperurikemie, resp. dny, s kardiovaskulárními a renálními onemocněními (59, 60). V mnoha z těchto studií také představovala hyperurikemie nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních a renálních onemocnění (20). V tomto směru byla nalezena patofyziologická souvislost mezi hyperurikemií a kardiovaskulárním a renálním postižením i na zvířecím modelu, ve kterém byla prokázána toxicita urátu pro endoteliální buňky a cévy obecně (22).

Řada, avšak rozhodně ne všechny dostupné studie (61–63) či jejich metaanalýzy, prokázaly vliv hyperurikemie, resp. její léčby, na kardiovaskulární morbiditu (64, 65) či chronické onemocnění ledvin (66). Metaanalýza z roku 2015 srovnávající výsledky 19 RCT s celkovým množstvím 992 pacientů, konstatovala vzestup odhadované glomerulární filtrace (eGFR) o 3,2 ml/min (0,053 ml/s) (95% CI 0,16–6,12 ml/min, $p = 0,039$), respektive statisticky signifikantní pokles urikemie a lepší korekci arteriální hypertenze u pacientů léčených alopurinolem (67).

Lze tedy aktuálně užívanou farmakoterapii hyperurikemie spojovat s renoprotektivním působením? Dle některých starších dat i recentní metaanalýzy, která srovnávala působení alopurinolu a nepurinového