

## Souvislost hyperurikémie s kardiovaskulárním rizikem

Již dlouho je zřejmá souvislost HU s KV rizikem (Obr. 3) (19). EHS zařadila již v roce 2018 ve svých doporučeních hladinu KM mezi KV rizikové faktory, které je třeba zohlednit při stratifikaci KV rizika (20, 21).

HU má řadu nepříznivých dopadů. Patří mezi ně ovlivnění metabolismu glukózy cestou snížení produkce a vyplavování inzulínu a inzulínové rezistence, účinky na endotel, kde snižuje tvorbu NO a vychytávání argininu, na tukovou tkáň v podobě zvýšené oxidace mastných kyselin a zvýšení lipogeneze v játrech, podpora vzniku hypertenze cestou zvýšení hladiny reninu a aktivace systému renin-aldosteron a také protrombogenní účinky, jako je zvýšení adhezivity a agregability trombocytů, produkce endotelinu, tromboxanu, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  a CRP (22). Stimulací tvorby zánětlivých a protizánětlivých (IL-37, IL-40) interleukinů ovlivňuje HU zánět.

### Riziková hladina kyseliny močové

V posledních letech byl dopad HU rozsáhlým způsobem zkoumán a bylo zjištěno nejen zvýšení celkové i KV mortality, ale také incidence IM, CMP a srdečního selhání. Metaanalýza studií zahrnující přes milion pacientů ukázala, že HU je spojena s významně vyšší KV mortalitou (23). Hranice sérové hladiny KM, od které je zvýšená celková i KV mortalita, leží podle této práce zřejmě mezi 280 a 330  $\mu\text{mol/l}$  (4,7 a 5,6 mg/dl) (24). Rotterdam study doložila narůstající výskyt ICHS, IM a všech CMP se stoupajícím kvintilem urikémie (25).

Zdá se, že zánět cévních stěn, který podporuje rozvoj aterosklerózy, navozuje již nižší hladina KM, než při které dochází k tvorbě a ukládání krystalů, a která byla doposud uváděna jako hranice hyperurikémie (> 420  $\mu\text{mol/l}$  [7 mg/dl] u mužů a > 360  $\mu\text{mol/l}$  [6 mg] u žen) (3). Je proto třeba stanovit prahovou hodnotu urikémie spojenou se zvýšeným KV rizikem, která by umožnila identifikovat jedince, u nichž je potřebné

hladinu KM terapeuticky snižovat. Je přitom třeba mít na paměti, že riziková je i příliš nízká hladina KM. Křivka závislosti výskytu KV chorob (ICHS, IM, CMP) a KV mortality na sérové hladině KM vykazuje tvar písmena J. Čínská studie, která zařadila 25 284 osob (průměrného věku 48 let  $\pm$  13 let, 63 % mužů) bez KV onemocnění a dalších KV rizikových faktorů se vstupní sérovou hladinou KM 180–359  $\mu\text{mol/l}$  (průměr 264  $\mu\text{mol/l}$ ), ukázala stoupající riziko KV onemocnění s narůstající HU. V porovnání s účastníky se vstupní hladinou KM 18–239  $\mu\text{mol/l}$  měli účastníci s hladinou KM 300–359  $\mu\text{mol/l}$  o 28 % vyšší riziko KV onemocnění (HR 1,28, 95% CI 1,08–1,52) (26). Současně platí, že urikémie v čase kolísá a jediná naměřená hodnota není relevantní. Pro rozvoj KV rizika je důležitá kumulativní doba expozice vysoké hladině KM, podobně jako je tomu např. u LDL cholesterolu. Bylo zjištěno, že kumulativní hladina KM souvisí s celkovou mortalitou a rizikem IM (27) a CMP (28).

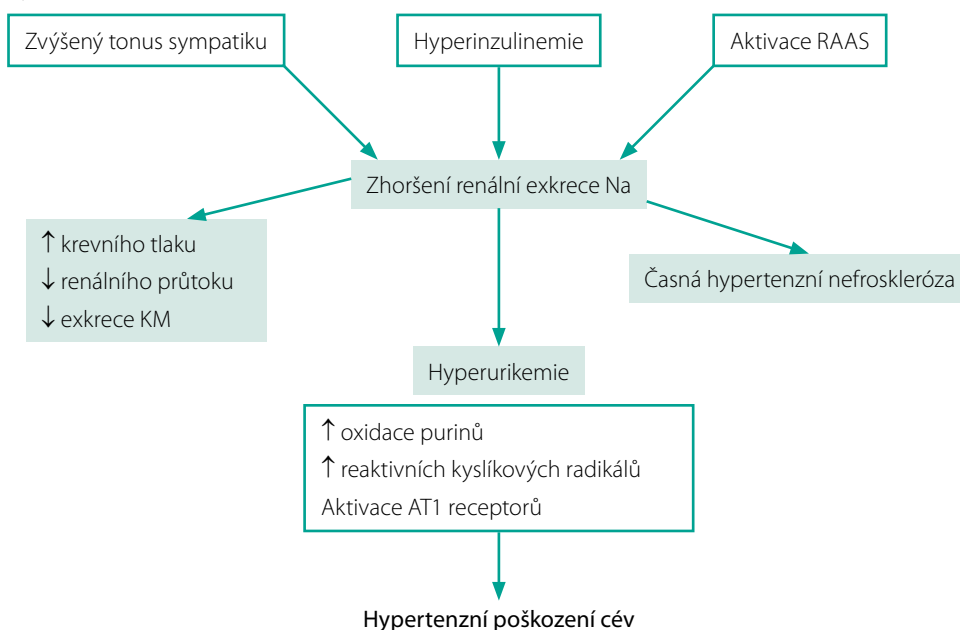
### Vliv hyperurikémie na kardiovaskulární riziko

Systematický přehled a metaanalýza prospektivních kohortových studií prokázaly souvislost HU s diabetem 2. typu (29). V souladu s tím je i doložená souvislost mezi rostoucím kvantilem urikémie a zvyšující se inzulínovou rezistencí (30). Navíc u pacientů s diabetem souvisí hyperurikémie se zvýšenou KV i celkovou mortalitou (31). Zohlednění hladiny KM významně zpřesňuje odhad rizika vzniku KV onemocnění, IM i CMP pomocí Framinghamského skóre. Nedávná práce hodnotila, zda je hladina KM prediktorem KV rizika u pacientů s chronickou ICHS i při léčbě inhibitory IL-1 $\beta$  kanakinumabem, který prokazatelně snižuje výskyt KV příhod i riziko dny. Výsledky ukázaly, že HU je spojena se zvýšeným KV rizikem u těchto pacientů i při agresivní farmakoterapii (32).

### Hyperurikémie jako kardiovaskulární rizikový faktor

Hyperurikémie je zařazena mezi KV rizikové faktory v řadě doporučení. ESH ve svých doporučeních z roku 2023 uvádí, že HU a dna zvyšují KV

**Obr. 3.** Souvislost hyperurikémie s KV rizikem (19)



Renální funkce ovlivňuje řada patofyziologických mechanismů (zvýšení sympatického tonu, hyperinzulinemie, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron). Mění se průtok krve ledvinou, snižuje se exkrece Na, zvyšuje se krevní tlak, rozvíjí se histologické změny ledvinového parenchymu. Současně klesá exkrece KM a vzniká HU. Ta podporuje oxidační stres, aktivaci receptorů pro angiotenzin typu 1 (AT1), stoupá krevní tlak a rozvíjí se hypertenzní poškození cév a myokardu.