

riziko a riziko vzniku hypertenze (33). Stejný údaj lze nalézt ve společných doporučeních ESH/ESC z roku 2018 (34). Mezinárodní společnost pro hypertenzi (IHS) popisuje ve svých doporučeních z roku 2020 HU jako další rizikový faktor KV příhod a hypertenze (35). Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) z roku 2022 navrhuje dosáhnout urikemie < 360  $\mu\text{mol/l}$  (mg/dl) z důvodu potenciálního snížení rizika KV příhod a KV mortality (36).

### Dopad hyperurikemie na renální funkce

Zvýšená hladina KM působí na ledviny nepříznivě několika mechanismy. Kromě tvorby močových kamenů jde o zvýšení glomerulárního tlaku, oxidativní stres a aterosklerotické cévní poškození. Přibývá důkazů o přímém kauzálním vztahu mezi urikemií a rozvojem CKD (37). Souvislost mezi incidencí CKD a zvýšenou hladinou KM doložila rozsáhlá metaanalýza (38). Bylo zjištěno, že HU nejen zvyšuje riziko CKD, ale koreluje také s jeho závažností (39). Přítomnost HU navíc zvyšuje KV i celkovou mortalitu pacientů s CKD nezávisle na hodnotě eGFR (40).

## Patofyziologický mechanismus propojující metabolismus kyseliny močové s kardiovaskulárními chorobami – 3 fenotypy pacientů s hyperurikemií

Existuje dostatek důkazů, že chronická HU je nezávislým rizikovým faktorem hypertenze, metabolického syndromu, CKD a KV onemocnění. Není ale dosud jasné, zda její farmakoterapeutické snižování může zlepšit klinické výsledky. Nejednotné výsledky studií s antihyperurikemickou terapií je možné vysvětlit existencí různých fenotypů pacientů s HU. Uplatňují se heterogenní patofyziologické mechanismy. Je třeba si uvědomit, že křivka souvislosti mezi aktivitou XO a klinickými výsledky má nejspíše tvar písmene J, kdy jak příliš nízká, tak příliš vysoká aktivita je spojena se zvýšeným rizikem KV příhod. Proto u pacientů s HU bez zvýšení aktivity XO není podávání inhibitorů XO přínosné a může mít dokonce potenciálně škodlivé účinky.

### 1. Pacienti s dnou

Vztah mezi dnou a zvýšeným rizikem KV onemocnění je epidemiologicky doložen (41). Patofyziologické souvislosti nejsou zcela objasněny, roli hraje ukládání krystalů KM do cévní stěny a vznik zánětu.

Cílem léčby včetně prevence KV onemocnění u těchto jedinců by mělo být rozpuštění krystalů KM a prevence tvorby krystalů nových (42), což odpovídá cílové hodnotě sérové hladiny KM < 300  $\mu\text{mol/l}$  u tofózní dny. Snížení tvorby krystalů KM v kloubech a měkkých tkáních snižuje zánětlivou odpověď, minimalizuje výskyt dnavých záchvatů a přispívá ke zlepšení kvality života pacientů. Tito nemocní pak nejsou limitováni ve fyzické aktivitě, což má příznivý vliv na snížení KV rizika.

V současnosti se doporučení pro pacienty s dnou začínají částečně rozšiřovat i na pacienty s asymptomatickou hyperurikemií. Dle Americké revmatologické společnosti (ACR) by u asymptomatické HU mělo být provedeno zobrazovací vyšetření a pokud se ukáží depozita KM, měla by být nabídnuta antihyperurikemická terapie. Ultrasonografické vyšetření však nerozliší urátové krystaly od jiných depozit (např. kalciumpyrofosfátu), k tomu je potřebné použít CT s duální energií záření

(DECT), které je k dispozici na řadě českých pracovišť (např. VFN Praha, Nemocnice Na Homolce, Praha).

### 2. Pacienti s asymptomatickou HU na základě zvýšené produkce kyseliny močové

XO má vlastnosti podporující rozvoj KV a metabolických chorob. V naší populaci se vyskytuje v řadě alelických variant s rozdílnou enzymatickou aktivitou. Její aktivita navozuje tvorbu kyslíkových radikálů a prozánětlivou a protrombotickou odpověď endotelu. Mezi účinky XO patří modulace vrozené imunity, aktivace endotelu, vliv na tonus cév, krevní tlak, ukládání tělesného tuku a vyplavování NO. Zvýšená aktivita cirkulující XO je spojena s hypertenzí (43), nadváhou a obezitou (44), CKD (45), KV chorobami (46), dyslipidemií a diabetem (47). Roli XO v rozvoji aterosklerózy dále podporuje silný prediktivní efekt sérové hladiny KM u žen i přes urikosurický efekt estrogenů.

Léčba těchto pacientů by měla spočívat v potlačení aktivity XO.

### 3. Pacienti s asymptomatickou hyperurikemií na základě snížení exkrece kyseliny močové

Třetím fenotypem jsou jedinci s HU danou sníženou renální exkrecí KM. Majoritní patofyziologický mechanismus v tomto případě je redukce exkrece KM na základě snížení funkce hlavního urátového transportéru/sekretoru ABCG2 (mezi více než 50 alelickými variantami se v naší populaci nejčastěji vyskytuje varianta snižující funkci o 25 % s frekvencí 10 %). V současnosti je to jediný lokus signifikantně a silně asociovaný s nástupem HU, dnovou progresí, i absencí odpovědi na léčbu první linie alopurinolem.

I u těchto jedinců může hyperurikemie zvyšovat KV riziko cestou prooxidačních vlastností KM, které se projevují v určitých podmínkách. KV riziko není ale tak vysoké jako u HU dané zvýšenou aktivitou XO.

## Nový index pro odlišení fenotypů hyperurikemie

Hlavním určujícím faktorem KV rizika u jedinců s HU je tedy XO. KV riziko spojené se asymptomatickou HU v důsledku snížení exkrece je pravděpodobně méně významné než u osob se zvýšením produkce KM. XO proto představuje významný terapeutický cíl v prevenci KV rizika jedinců s HU (42). Aby bylo možné tuto strategii bezpečně uplatnit, je třeba identifikovat jedince s HU se zvýšenou aktivitou XO. Tvoří většinu pacientů s HU a v KV prevenci u nich lze využít inhibitory XO, zejm. alopurinol (48). Možnou cestou je stanovení aktivity XO, což je náročné vyšetření prováděné ve specializovaných metabolických laboratořích. Proto je pro klinickou praxi potřebný jednodušší marker. Pro vyhledání pacientů s HU z důvodu snížené renální exkrece lze použít nový index – poměr sérové hladiny KM a kreatininu (sKM/sCr). Studie URRAH (49) potvrdila relevantnost tohoto indexu, když prokázala významně stoupající riziko KV příhod se zvyšujícím se kvintilem sKM/sCr po úpravě na věk, pohlaví, BMI, konzumaci alkoholu, krevní tlak, hladinu LDL cholesterolu a přítomnost diabetu (50). Do této studie bylo zařazeno 20 724 účastníků průměrného věku  $57 \pm 15$  let, (49 % mužů) se vstupní hladinou KM  $300 \pm 83$   $\mu\text{mol/l}$ . U mužů i žen byla jako nezávislý KV rizikový faktor zjištěna hodnota sKMmg/dl / sCrmg/dl > 5,35