

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 vyprodukuje 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 převyšuje možné kapacity vylučování UA z organismu, dochází k hyperurikemii, která je definována jako koncentrace sérové UA nad 450 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen (4). Hyperurikemie 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-pyrofosfát 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).

Hyperurikemie – riziko a závažnost metabolického syndromu

Hyperurikemie 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 ($r = -0,49$; $p < 0,002$).

Hyperurikemie – hypertenze a ateroskleróza

Metaanalýza provedená na základě 25 studií, které se zaměřovaly na vztah mezi hladinami UA a výskytem hypertenze, naznačuje, že hyperurikemie 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 projeví 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 hyperurikemie 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 hyperurikemie může negativně ovlivňovat i glomerulární perfuzi (23). Nové důkazy ukazují, že hyperurikemie 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 hyperurikemie spojena se zvýšeným rizikem morbidity (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 hyperurikemie 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