

Meta-analýza 15 studií zjistila, že tloušťka intimy-medie karotid byla významně větší ($p < 0,00001$) u jedinců s vysokými hladinami UA ve srovnání s kontrolní skupinou (26). Když byly výsledky analyzovány podle zdravotního stavu, ukázalo se, že vyšší sérové hladiny UA korelovaly s nárůstem tloušťky intimy-medie jak u zdravých jedinců, tak u těch s preexistujícími komorbiditami. Další metaanalýza a systematický přehled, který se zabýval ovlivnitelnými rizikovými faktory karotické aterosklerózy, ukázaly pozitivní korelaci hyperurikemie a přítomnost karotického plaku (27).

Molekulární mechanismy aterogeneze a trombózy vyvolané hyperurikemií

Hyperurikemie podporuje rozvoj kardiovaskulárních onemocnění prostřednictvím regulace molekulárních signálů, jako jsou zánětlivá reakce, oxidační stres, inzulinová rezistence, stres endoplazmatického retikula a endoteliální dysfunkce. Může také způsobovat mikrovaskulární poškození aktivací systému renin-angiotenzin (RAAS), inhibicí endoteliálního oxidu dusnatého a proliferačními účinky na cévní hladkou svalovinu (28). Oxidační stres hraje klíčovou roli v patogenezi aterosklerózy, který je doprovázen aktivací prozánětlivých signálních drah a expresí cytokinů. Xantinoxidáza využívá molekulární kyslík jako elektronový akceptor k tvorbě peroxidu vodíku a superoxidových aniontů. XO se běžně vyskytuje v endoteliálních buňkách a krvi a jeho zvýšené hladiny byly nalezeny v aterosklerotických placích. Několik studií naznačilo, že XO může hrát roli v rozvoji aterosklerózy. U apo-E knockoutovaných myši bylo prokázáno, že aterogenezi lze snížit pomocí inhibitorů XO (25). Inhibice XO také zlepšila endoteliální dysfunkci u silných kuřáků. XO podporuje expresi scavengerových receptorů v makrofázích a buňkách hladké svaloviny cév.

Vysoké hladiny UA také hrají roli v regulaci letálního 7c (let 7c), který ovlivňuje funkci krevních destiček. Výzkum na zvířecím modelu hyperurikemie ukázal, že zvýšení UA v séru může vyvolat trombózu prostřednictvím aktivace drah závislých na myocytárním enhancer faktoru-2 C a nukleárním faktoru-kappa B let 7c (29). U myši vedla inhibice xantinoxidázy (XO) k poklesu exprese inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 a tkáňového faktoru, což naznačuje, že hyperurikemie má významný vliv na vznik protrombotického stavu (30). Mikročástice pocházející z krevních destiček (PDMP) jsou protrombotické molekuly. Jsou to malé fragmenty membránových vezikul, které se uvolňují z krevních destiček při jejich aktivaci nebo apoptóze. V krevním oběhu hrají PDMPs důležitou roli, neboť ovlivňují procesy spojené s krevní srážlivostí a zánětem. Zvýšené hladiny PDMP mohou způsobovat hyperkoagulační stavy. Inhibice XO vedla k významnému snížení hladin PDMP u pacientů s hyperurikemií (31).

Hyperurikemie – diabetes a vliv fruktózy na inzulinovou rezistenci

Metaanalýza 12 kohortových studií ukázala, že vyšší sérové hladiny UA jsou spojeny s vyšším výskytem poruchy glykemie nalačno a diabetu 2. typu (32). V metaanalýze osmi prospektivních kohortových studií bylo zjištěno, že relativní riziko vzniku diabetu 2. typu pro nejvyšší kategorii sérových hladin UA 506,77 $\mu\text{mol/l}$ ve srovnání s nejnižší 149,05 $\mu\text{mol/l}$

činilo 1,56 (95% interval spolehlivosti, 1,39 až 1,76) (33). Analýza dávkování ukázala, že riziko vzniku diabetu 2. typu stoupá o 6 % s každým nárůstem hladiny UA v séru o 59,48 $\mu\text{mol/l}$. Nadměrný příjem purinů může přispívat ke vzniku hyperurikemie u metabolického syndromu, přičemž přejídání a nedostatek pohybu jsou hlavními příčinami tohoto syndromu. Zvýšená hladina proteinu URAT1 byla zaznamenána u myši v modelu obezity/metabolického syndromu (34). Vysoký příjem purinů a inzulinová rezistence zvyšují reabsorpci UA, což se projevuje zvýšenou expresí URAT1 a sníženým vylučováním UA u potkanů Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty (35). U inzulinové rezistence a hyperurikemických stavů byly také pozorovány poruchy glykolýzy (36). Při snížení aktivity glycerinaldehyd-3fosfát dehydrogenázy (GA3PDH), která je regulována inzulinem, dochází k přesměrování glykolytických meziproductů směrem k ribóza-5fosfátu (R-5-P), fosfor-ribosyl-pyrofosfátu (PPRP) a UA. Vnitřní defekty GA3PDH a její ztráta reaktivity na inzulin mohou objasnit souvislost mezi inzulinovou rezistencí a hyperurikemií.

Hyperurikemie a dyslipidemie

Metaanalýza, která zahrnovala 17 studií, zjistila, že hyperurikemie zvyšuje riziko dyslipidemie, konkrétně vyšší hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL-cholesterolu v séru a nižší hladiny HDL cholesterolu (37). Přesný patofyziologický mechanismus propojující hyperurikemii a dyslipidemii není dosud zcela objasněn. Uvažuje se nad spojitostí oxidačního stresu a zánětlivé reakce, které následně ovlivňují metabolismus lipidů. Dále narušení funkce endotelu, což může vést k vyšší tvorbě LDL cholesterolu a snížení HDL cholesterolu. V systematickém přehledu, který se zaměřil na vztah mezi sérovou hladinou UA a složkami dětského metabolického syndromu, byly nalezeny statisticky významné korelace mezi UA a triglyceridy ($r = 0,23$; 95% CI, 0,19 až 0,38) a lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL) ($r = -0,28$; 95% CI, -0,37 až -0,20) (38).

Hyperurikemie a fruktóza

Metaanalýza 29 dietních studií ukázala, že konzumace fruktózy po dobu 2–10 týdnů způsobuje rozvoj jaterní inzulinové rezistence u dospělých nediabetiků. Další rozsáhlá metaanalýza, která zahrnuje 3 102 článků, zjistila, že průmyslově vyráběné potraviny obsahující fruktózu výrazně negativně ovlivňují většinu složek metabolického syndromu (39). Zvýšený příjem fruktózy byl také spojen s vyšším rizikem hyperurikemie a dny (40, 41). Celkově je konzumace fruktózy významně spojena s rozvojem hyperurikemie a metabolického syndromu. V ledvinové tkáni potkanů, kteří byli vystaveni vysokofruktóзовé dietě pro navození metabolického syndromu, byla výrazně zvýšena exprese genu GLUT9 (42). Imunohistochemické studie odhalily, že hladiny GLUT9 se zvýšily více než třikrát. GLUT9, který je vysoce kapacitním urátovým transportérem v proximálních renálních tubulárních buňkách, a dle studie také přenáší glukózu a fruktózu (9). In vitro studie ukázaly, že fruktóza podporuje transport UA přes tento receptor (9). Genetické variace v GLUT9 ovlivňují akutní reakci sérové UA a její frakční vylučování po fruktóзовé zátěži (43). Předpokládá se, že genotyp GLUT9 ovlivňuje vývoj dny při konzumaci fruktózou slazených nápojů. Zvýšený příjem fruktózy u potkanů i lidí vede k aktivaci fruktokinázy (44). Akumulace