

Hyperurikémia

P. Najmik

Súhrn:

Hyperurikémia je výsledkom zvýšenej tvorby, zníženého vylučovania kyseliny močovej alebo kombinácie oboch dejov. Trvale zvýšená hladina urikémie vytvára podmienky pre klinickú manifestáciu v zmysle dnavej artritídy, urolitiázy alebo renálnej dysfunkcie. Autor opisuje najčastejšie komplikácie hyperurikémie a s ňou súvisiace chorobné stavy. Tiež sa venuje kauzálny súvislosti: hyperurikémia a arteriálna hypertenzia. V liečbe sa zaoberá užívaním inhibítorov xantinoxidázy.

Kľúčové slová:

hyperurikémia – arteriálna hypertenzia – dnavá artritída – kyselina močová

Summary:

Hyperuricemia is a result of increased production or reduced secretion of uric acid, or the combination of both. A permanently increased level of uricemia creates conditions for clinical manifestation in the form of gouty arthritis, urolithiasis or renal dysfunction. The article describes the most frequent complications of hyperuricemia and the related pathologies. Attention is also given to causal relation between hyperuricemia and arterial hypertension. The role of the use of xanthin oxidase inhibitors is addressed in the part concerning treatment.

Key words:

hyperuricemia – arterial hypertension – gouty arthritis – uric acid

ÚVOD

Hyperurikémia je výsledkom zvýšenej tvorby, zníženého vylučovania kyseliny močovej alebo kombinácie oboch dejov. Trvale zvýšená hladina urikémie vytvára podmienky pre klinickú manifestáciu v zmysle dnavej artritídy, urolitiázy alebo renálnej dysfunkcie.

Horná hranica referenčných hodnôt plazmatických hladín kyseliny močovej je u mužov 420 $\mu\text{mol/l}$, u žien 340 $\mu\text{mol/l}$. V populácii sa hyperurikémia vyskytuje

v rozmedzí približne 2–13,2 %. Čím vyššie sú hladiny, tým je väčšia pravdepodobnosť uvedených komplikácií.

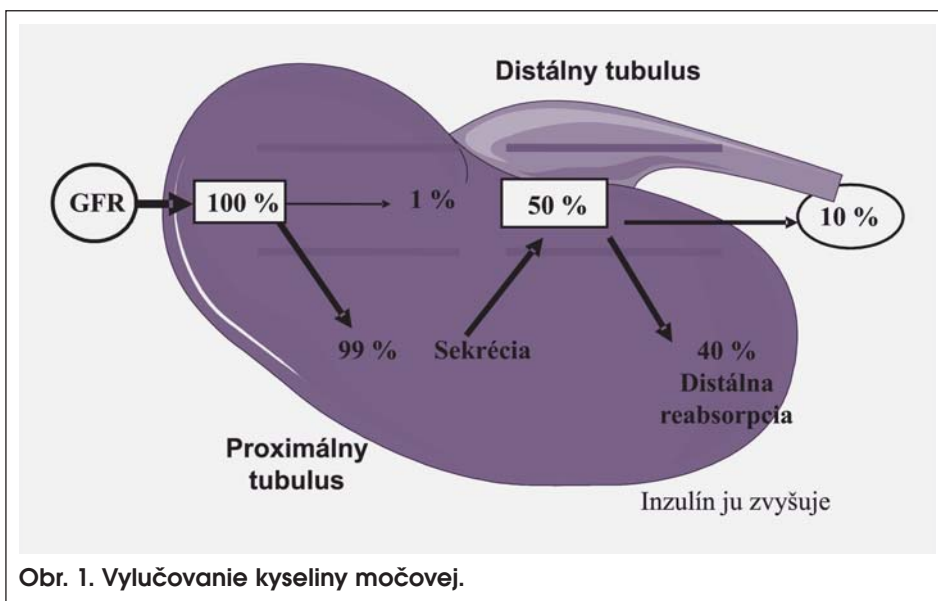
Na zvýšení hladiny urikémie sa podieľa exogénny príjem niektorých druhov potravín, ako sú napr. vnútornosti (pečeň, obličky), pochutiny (slané očká).

Endogénna tvorba je podmienená syntézou purínových báz „de novo“ – je v značnej miere závislá od aktivity fosforibozyl-pyrofosfátu a deficitu hypoxantín fosforibozyl-transferázy.

Akcelerovaná degradácia purínových nukleotidov je takisto príčinou hyperurikémie. Je charakteristická pre katabolické procesy ako rozpad buniek pri malignitách a niektoré ďalšie stavy, uvedené v tab. Tieto stavy sú podmienené rozpadom ATP.

Ďalšou príčinou hyperurikémie je znížené vylučovanie, ktoré je dominantne renálne. Podstatné príčiny sú uvedené taktiež v tabulke.

Vyššie 90 % jedincov s trvale zvýšenou hladinou urikémie trpí poruchou renálnych



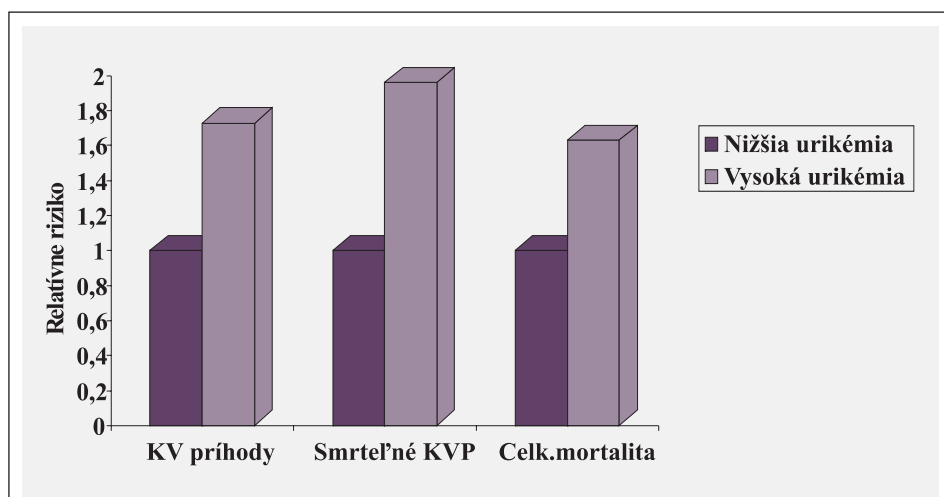
Tab.

Zvýšená tvorba kyseliny močovej

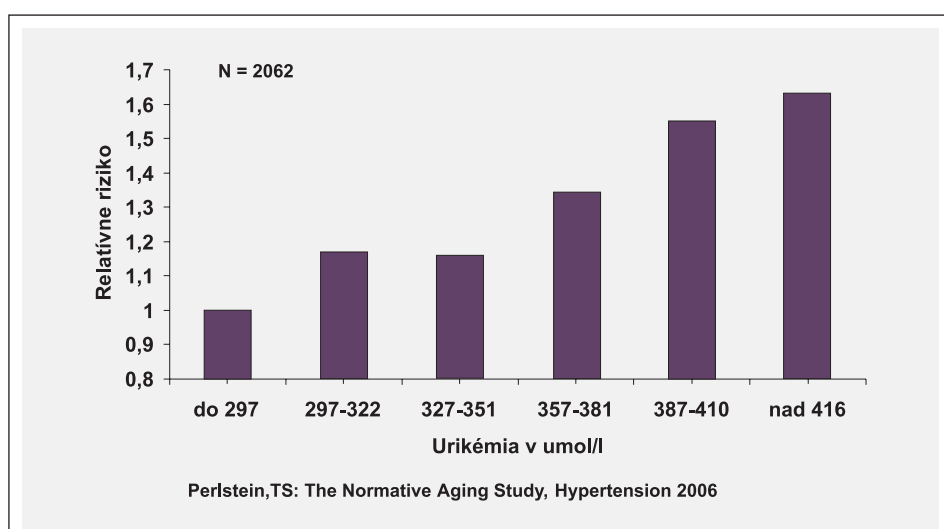
- ▶ Zvýšená tvorba purínov „de novo“
- ▶ Zvýšený exogénny príjem purínov (v strave bohatej na puríny – mäso, vnútornosti)
- ▶ Stavy spojené s rozpadom buniek
 - Ochorenia (proliferatívne ochorenia, sarkoidóza, psoriáza, hladovanie)
 - Lieky (cytostatiká)
 - Žiarenie (prostredie, rádioterapia)
 - IM, ARDS - akútna respiračná tiešeň

Znížené vylučovanie kyseliny močovej

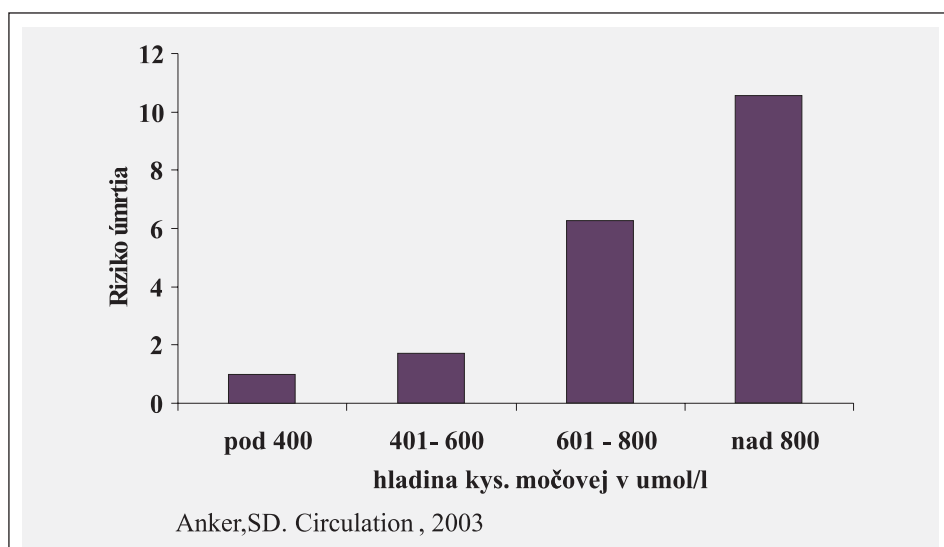
- ▶ Stavy ovplyvňujúce vylučovanie obličkami
 - Ochorenia obličiek, diabetes mellitus; nefropatia
 - Lieky
 - Otravy



Obr. 2. PIUMA study – 1720 hypertonikov, 12-ročné sledovanie.



Obr. 3. Hyperurikémia a riziko rozvoja hypertenzie.



Obr. 4. Kyselina močová a prežívanie pacientov so srdcovým zlyhávaním.

mechanizmov spätých s vylučovaním kyseliny močovej. Jedinci s dnou vylučujú približne o 40 % menej kyseliny močovej ako indivíduá bez urátovej artritídy.

Redukcia vylučovania kyseliny močovej môže byť podmienená znížením glomerulárnej filtrácie (pri obličkovom zlyhaní), poklesom tubulárnej sekrécie alebo zvýšením distálnej tubulárnej resorpcie. Vylučovanie kyseliny močovej je schematicky znázornené na obr. 1.

KOMPLIKÁCIE HYPERURIKÉMIE

Najčastejšou komplikáciou hyperurikémie je dnová artritída s typickým klinickým obrazom bolestí metatarzofalangeálneho kĺbu „ante cantum gallorum“. Prevalencia sa udáva v 1,3–3,7 %. Čím vyššia je urikémia, tým väčšia je pravdepodobnosť výskytu dny.

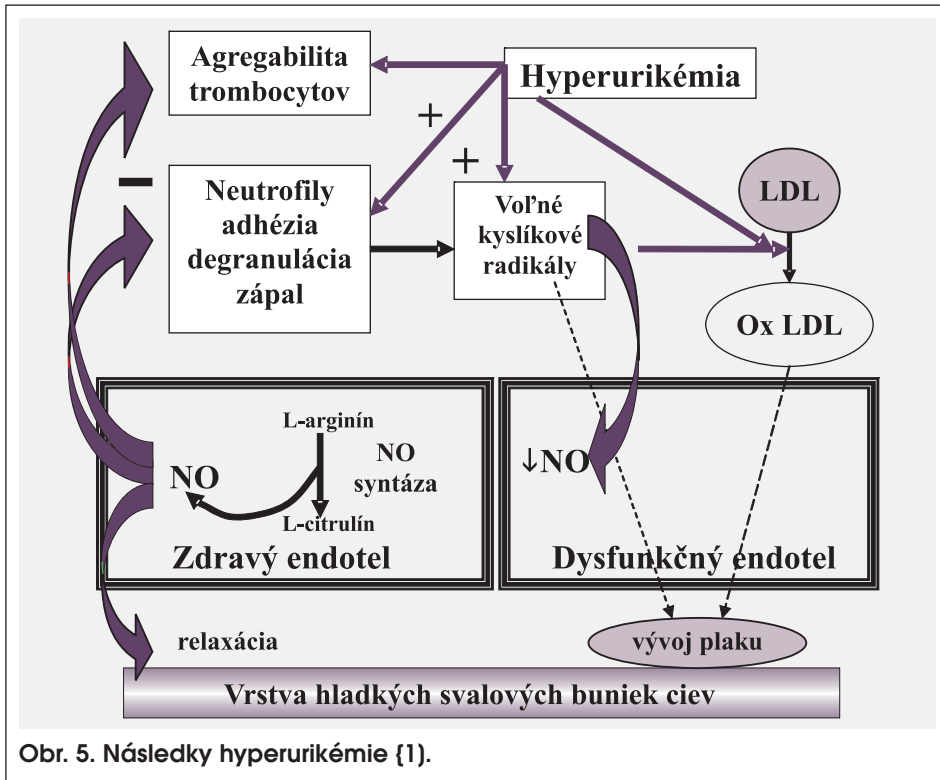
Urátová nefrolitiáza je častou komplikáciou pacientov s dnou, ale i bez nej. Pravdepodobnosť výskytu sa zvyšuje s urikémiou, ako i s mierou exkrécie kyseliny močovej, resp. urátu nátría močom. Je pozoruhodné, že hladina urikémie býva zvýšená i pri iných typoch nefrolitiázy.

Neskorou manifestáciou hyperurikémie u pacientov s ťažkou dnou, dnes už zriedkavo, je urátová nefróza, charakterizovaná depozitmi kryštálov močanu sodného v interstíciu drene obličiek. Tieto klinicky dlho nemé lézie sa môžu prejavíť proteinúriou, hypertenziou alebo aj obličkovou nedostatočnosťou.

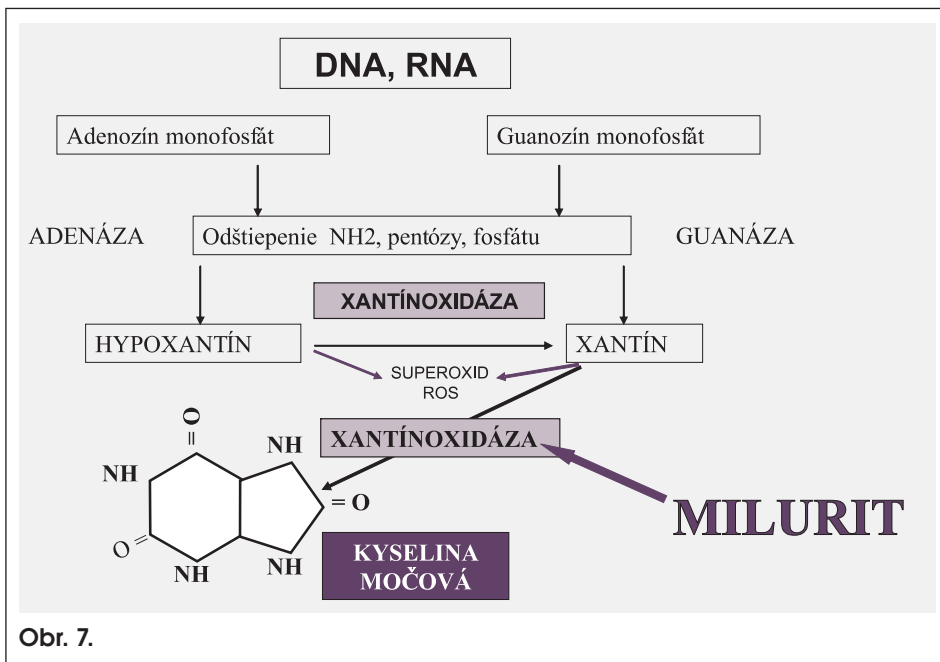
Hyperurikemická nefropatia je ďalšou komplikáciou. Považuje sa za reverzibilnú príčinu akútneho zlyhania obličiek. Je dôsledkom vyzrážania urátov v renálnych tubuloch a zberných kanálikoch, kde spôsobujú obštrukciu toku moča. Prvotnou príčinou tejto nefropatie je náhla nadprodukcia urátu (napr. nekróza buniek) a hyperacidúria. Podporujúcimi okolnosťami sú dehydratácia a acidóza.

HYPERURIKÉMIA A SÚVISIACE CHOROBNÉ STAVY

Vo vzťahu k iným ochoreniam považujeme hyperurikémiu jednak za pridružený rizikový faktor, inokedy za marker zvýšeného rizika (napr. kardiovaskulárneho). Avšak v hodnotení a analýze komplexného kardiovaskulárneho rizika zvýšenú hladinu kyseliny močovej (a niektoré ďalšie znaky) niektorí zahŕňajú do príznakového súboru metabolického syndrómu ku klasickým piatim klinicko-laboratórnym kritériám.



Obr. 5. Následky hyperurikémie [1].



Obr. 7.

Súvislosti hyperurikémie a kardiovaskulárnych ochorení sú však už veľmi dávno známe.

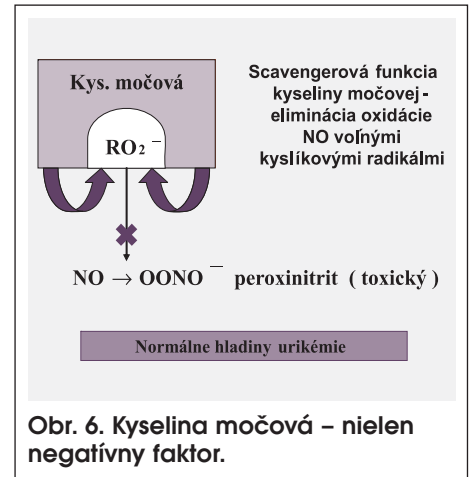
Hyperurikémia – kardiovaskulárny rizikový faktor?

Koncom 19. storočia konštatovali klasici medicíny súvislosť dny a hyperurikémie s artériovou hypertenziou, kardiovaskulárnymi ochoreniami všeobecne a v 50. ro-

koch 20. storočia potvrdil Levine vzťah hladiny kyseliny močovej ku koronárnej chorobe srdca.

Napríklad aj štúdia PIUMA potvrdila skutočnosť, že hyperurikémia je zafázaná zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom u hypertonikov (obr. 2).

Zaujímavý je aj vzťah urikémie k pravdepodobnosti vzniku hypertenzie už aj v rámci referenčných hodnôt, ale i me-



Obr. 6. Kyselina močová – nielen negatívny faktor.

chanizmy, ktoré sa snažia vysvetliť patofyziologický podklad súvislostí (obr. 3).

Mechanizmy kauzálnej súvislosti hyperurikémie – arteriálna hypertenzia na renálnej úrovni.

Hyperurikémia spôsobuje vaskulárny zápal s následnou preglomerulárnou arteriolopatiou.

Reakciu na hyperurikémiu je aj tubulointersticiálny zápal a fibróza. Významnú rolu hrá i aktivácia RAS, spojená s redukciovou glomerulovej filtrácie a zníženou frakčnou exkréciou sodíka. Nemenej dôležitá je zvýšená tvorba renínu a pokles produkcie NO-syntázy.

Je teda zrejme, že na detrimentálnom účinku hyperurikémie sa podieľajú viaceré mechanizmy. Na základe experimentálnych údajov dnes už chápeme zvýšenú hladinu kyseliny močovej ako biologický fenomén, konkrétne ide o účinok proagregačný, prozápalový, prooxidačný a proliferačný – sumárne vaskulotoxický efekt – ktorý vedie k endotelovej dysfunkcii, čo je kľúčovým patomechanizmom aterosklerozy a následne podkladom kardiovaskulárnych príhod [1] (obr. 5).

V posledných rokoch sa svetová odborná verejnosť vo zvýšenej miere zaoberá chronickým srdcovým zlyhaním, ktorého prevalencia narastá s predlžujúcim sa vekom kardiakov a zlepšenou starostlivosťou o nich. Určitým determinantom osudu týchto ľudí je aj ich plazmatická hladina urikémie. Dokumentuje to viacero štúdií z nedávnej minulosti (obr. 4).

U pacientov so srdcovým zlyhaním je jedným z významných faktorov xantinoxidáza – enzým, ktorý je prítomný v srdci aj za fyziologických podmienok a ktorý kata-

lyzuje premenu hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú. Oba procesy sú spájané s tvorbou superoxidu a následne voľných kyslíkových radikálov. Zvýšená aktivita xantínoxidázy spôsobuje mechanoenergetické rozpojenie v myokarde a vaskulárnu dysfunkciu v cirkulácii.

Xantínoxidáza je inhibovaná Allopurinolom (MILURIT) (obr. 7). Klinické použitie tohto a podobných inhibítorov u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami je v súčasnosti predmetom intenzívneho klinického výskumu, ktorý potvrdil jeho antioxidačný efekt.

Napriek tomu, že kyselina močová vyznieva jednoznačne ako poškodzujúci faktor, má svoju pozitívnu fyziologickú úlohu. Normálna hodnota urikémie totiž pôsobí ako „scavenger“ voľných kyslíkových radikálov, čím výrazne prispieva aj k zachovaniu normálnej funkcie endotelu (obr. 6).

ZÁVER

Záverom možno konštatovať, že vývoj na poli výskumu kyseliny močovej v blízkej budúcnosti pravdepodobne zmení náš pohľad na liečbu hyperurikémie. Popri klasických indikáciách inhibítorov xantín-

oxidázy, ktoré majú zabrániť manifestácii tradičných klinických komplikácií hyperurikémie, nadobúda podávanie Allopurinolu rozmer biologický, možno povedať pleiotropný, ako to zatiaľ potvrdzujú klinicko-experimentálne údaje v kardiovaskulárnej medicíne.

Literatura

1. William S. Waring and Shahana Esmail. *Current Hypertension Reviews* 2005; 1, 89-95.

MUDr. Peter Najmik

Interná ambulancia Košice – Staré Mesto