

# Hyperurikémia a obličky

## Hyperuricemia and kidney

Viera Spustová<sup>1</sup>, Andrej Dukát<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie – Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie LF SZU v Bratislave

<sup>2</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **prof. MUDr.Viera Spustová, DrSc.** | viera.spustová@szu.sk | www.szu.sk

Doručené do redakcie 28. 2. 2019

Prijaté po recenzii 15. 3. 2019

### Abstrakt

Už dávnejšie bol známy vzájomný vzťah medzi hladinou kyseliny močovej a kardiorenálnym syndrómom, avšak v poslednom období boli popísané aj niektoré nové súvislosti, predovšetkým v patofyziológii a klinike. Dnes je už dokázaná úloha hyperurikémie vo vzťahu ku rozvoju renálnej dysfunkcie. V tomto zdení sa autori zamerali na popis prehľadu uvedených vzájomných súvislostí.

**Kľúčové slová:** hyperurikémia – kardiorenálny syndróm – kyselina močová

### Abstract

For a certain time it was known about the relationship between acid uric level and cardiorenal syndrome, but only recently new causalities were shown in the field of pathophysiology and clinics. Nowadays there is confirmed the role of hyperuricaemia related renal dysfunction. In this paper, the authors bring the summary of these relationships.

**Key words:** acid uric –cardiorenal syndrome – hyperuricemia

### Úvod

Kyselina močová je konečným oxidačným produktom purínového metabolizmu a vylučuje sa obličkami [1]. Preto sú zvýšené hladiny kyseliny močovej prítomné u pacientov so zníženou glomerulárnou filtráciou. Tento vzájomný vzťah v patofyziológii renálneho ochorenia je znázornený na *schéme*. Hyperurikémia sa tak stáva užitočným markerom chronického renálneho ochorenia. Nateraz zostáva otvorená otázka, či sú tieto zmeny reverzibilné liečbou smerujúcou ku zníženiu abnormálne zvýšených hladín urikémie.

### Patofyziológia hyperurikémie pri rozvoji a progresii obličkového ochorenia

Hyperurikémia spôsobuje vaskulárny zápal s následnou preglomerulárnou arteriolopatiou. Reakciu na hyperurikémiu je aj tubulointerstiálny zápal a fibróza.

Svoju úlohu zohráva aj aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosteron, ktorá sa spolupodieľa na poklese glomerulovej filtrácie a znížení frakčnej exkrécie sodíka. Celý proces je sprevádzaný zvýšenou tvorbou renínu a poklesom NO-syntázy. Na detrimentálnom účinku hyperurikémie sa podieľajú teda viaceré mechanizmy. Výsled-

kom je účinok prozápalový, proagregačný, prooxidačný a proliferáčny, čo vo svojom dôsledku sú všetko vplyvy vaskulotoxické, ktoré sa navzájom spolupodieľajú na endotelovej dysfunkcii. Porucha funkcie endotelu je teda celkom na začiatku v patomechanizme urýchlenia aterosklerózy a následných kardiovaskulárnych príhod. Existuje vzťah ku dyslipidémii, prepojením cez systémový zápal. Zvýšená hladina kyseliny močovej je asociovaná so zvýšením pomeru triglyceridov ku HDL-cholesterolu a s prítomnosťou steatózy pečene (nezávisle na prítomnosti metabolického syndrómu či obezity) a s prítomnosťou zvýšenia markeru vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu (high-sensitivity C-Reactive Protein – hsCRP), a to nezávisle na prítomnosti metabolického syndrómu.

Keďže až 70 % vylúčeného urátu sa uskutočňuje obličkami, hlavným určujúcim faktorom urikémie sú obličky. Zvyšok sa potom vylučuje gastrointestinálnym traktom, keď kyselinu močovú degradujú črevné baktérie na amoniak a oxid uhličitý. Kyselina močová je jedným (i keď nie jediným) mechanizmom vedúcim ku progresii obličkového ochorenia. Vedie ku transformácii renálnych tubulárnych buniek na fibroblasty (transformácia epiteliálnych buniek na mezenchymálne v intersti-

ciu je novým a doposiaľ neznámym mechanizmom). Aj samotná infúzia kyseliny močovej v experimente vedie ku zápalovej reakcii v obličke a zápal je spúšťacím mechanizmom (triggerom) progresie obličkového ochorenia. Uvedené patofyziologické mechanizmy sa následne potvrdili v klinickej štúdií LURIC a v post-hoc analýze štúdie EXCEL liečbou na každé zníženie kyseliny močovej o 1 mg/dl dochádza ku zlepšeniu glomerulárnej filtrácie o 1,15 ml/min v porovnaní s neliečenými. Kyselina močová (diétne faktory, inzulínová rezistencia, liečba diuretikami) je teda amplifikátorom progresie straty renálnych funkcií, a naopak jej zníženie liečbou alopurinolom vedie ku spomaleniu rýchlosti poklesu renálnych funkcií.

Už dávnejšie experimentálne práce preukázali, že pri zvýšení hladín kyseliny močovej dochádza ku významným zmenám v renálnej vaskulatúre. Hyperurikémia vedie k oxidatívnym zmenám závislým na nikotínamid adenín dinukleotid fosfát oxidáza (NAPDH), ktoré urýchľujú apoptózu, a tým aj rozvoj tubulointerstiálneho poškodenia obličiek. Popritom dochádza tiež ku zhrubnutiu aferentných arterií a k poklesu renálneho krvného prietoku. V experimentálnych i humánnych modeloch sa konzistentne dokázal inverzný vzťah medzi výškou hladiny kyseliny močovej a endotelovou funkciou, ktorá následne vedie ku zhrubnutiu steny aferentnej arterioly v glomerule a zhoršeniu vazodilatačnej funkcie ako súčasť zhoršovania renálnych funkcií. Hyperurikémia spolu s poklesom počtu nefrónov zhoršuje autoreguláciu pri hypertenzii. Dlhšie trvajúca hyperurikémia vedie ku zvýšeniu citlivosti na soľ a znižovaniu prietoku v obličke pri hypertenzii. V tomto kontexte liečba na zníženie hladín kyseliny močovej alopurinolom zlepšila renálne funkcie pri hypertenzii [2,3]. Ďalšou možnou cestou vo vzťahu kyseliny močovej k renálnej dysfunkcii je fruk-

tózová cesta. Fruktokináza sa exprimuje v proximálnom tubule obličky a v pečeni [4]. Fruktóza po metabolizovaní fruktokinázou vedie ku tvorbe oxidantov i kyseliny močovej s následným poškodením proximálneho tubulu obličiek. Toto spolu s endotelovou dysfunkciou, proliferáciou hladkých svalových buniek, zvýšením syntézy interleukínu 6 (IL6) a zhoršením tvorby kyslíčnika dusnatého vedú potom ku progresii chronického obličkového ochorenia [5].

### Hyperurikémia a chronické ochorenie obličiek

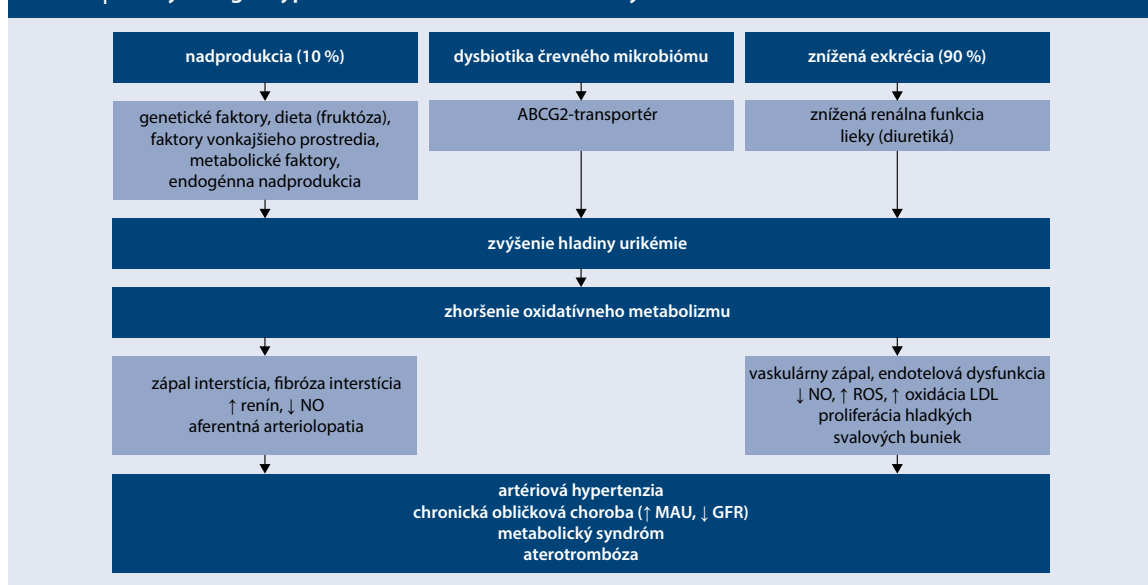
Ukázalo sa, že hyperurikémia vedie ku zmenám vo fyziológii obličiek. Ako preukázala japonská štúdia s vyše 6 000 pacientami, urikémia bola prediktorom renálnych funkcií následne po 2 rokoch, relatívne riziko zdvojnásobenia kreatinínu v sére bolo 2,91 u mužov a 10,39 u žien. Ukazuje sa teda, že je užitočné stanovovať tento biomarker v budúcnosti u pacientov s vyšším rizikom [6].

V prospektívne sledovanej kohorte s viac ako 13 000 subjektov s normálnou funkciou obličiek sa ukázalo, že u 7,9 % z nich sa rozvinulo obličkové ochorenie pri sledovaní po dobu 8,5 roka. Bazálne hodnoty kyseliny močovej predikovali zhoršenie renálnych funkcií bez ohľadu na vek, pohlavie, diabetes mellitus, hypertenziu, hladinu sérových lipidov, bazálnych hodnôt kyseliny močovej, príjmu alkoholu a fajčenie [7].

### Progresia renálneho ochorenia a vzťah ku mortalite

Dnes sa všeobecne predpokladá, že hyperurikémia predisponuje ku vzniku obličkového ochorenia de novo, a tým vedie ku ďalšej progresii ochorenia až po celkové zvýšenie mortality u tejto skupiny pacientov. V klinike sa

#### Schéma | Patofyziológia hyperurikémie a kardiorenálneho syndrómu



GFR – glomerulárna filtrácia LDL – nízkodenzitný lipoproteín MAU – mikroalbuminúria NO – kyslíčnik dusnatý ROS – oxidatívny stress

ukázali byť prediktormi ako kyselina močová, tak aj existujúci stupeň glomerulárnej filtrácie [8]. Pri takmer desaťročnom sledovaní 1 600 pacientov s glomerulárnou filtráciou medzi 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mala až polovica z nich závažnú kardiálnu príhodu v sledovanom období a v závislosti so stúpaním hladiny kyseliny močovej dochádzalo ku vzostupu celkovej mortality [9].

Pri sledovaní skupiny pacientov so závažnou obličkovou dysfunkciou sa ukázal zrejmy exponenciálny vzťah medzi hladinou kyseliny močovej (>8,9 mg/dl) a mortalitou: HR 1,96 (95% CI 1,10–3,48; p = 0,02) [10].

Zníženie hladín kyseliny močovej liečbou (napr. alopurinolom) môže mať význam v renoprotekcii (glomerulárnej filtrácii), avšak jednoznačný vplyv na zníženie mortality, vrátane kardiovaskulárnej nie je zatiaľ v klinických štúdiách dokázaný [11,12]. Z realizovaných 11 prospektívnych štúdií vo vzťahu zvýšenej hladiny kyseliny močovej k poklesu glomerulovej filtrácie a incidencii chronickej obličkovej choroby sa ukázalo na každé zvýšenie jej hladiny o 1 mg/dl relatívne riziko RR 1,18 (95% CI 1,15–1,22). Kyselina močová je vôbec nezávislým rizikovým faktorom pre progresiu zníženia renálnej funkcie počas 5 rokov sledovania u zdravých osôb – darcov krvi [13].

V medicíne dôkazov máme k dispozícii tiež výsledky štúdie LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) na viac ako 9 000 pacientoch s EKG-dokázanou hypertrofiou ľavej komory srdca. Po dobu 4,8 roka boli liečení buď betablokátorom (atenolol), alebo sartanom (losartan). Pri subanalýze liečby losartanom, ktorá má tiež hypourikemický efekt, bol nájdený mierny vzťah medzi kyselinou močovou a kardiovaskulárnymi závažnými príhodami viac u žien: HR 1,025 (95% CI 1,013–1,037; p < 0,0001) [14].

## Záver

Kým donedávna sa iba predpokladal možný vzťah hyperurikémie k renálnemu ochoreniu, dnes je už kauzálny vzťah potvrdený ako v experimentoch, tak i v klinike. Je markerom poklesu renálnych funkcií u daného pacienta v budúcnosti. Je v kauzálnom vzťahu k rozvoju chronickeho obličkového ochorenia a negatívnym prognostickým markerom vzniku i akútneho renálneho zlyhania [16].

Viacere klinické sledovania ukazujú, že kyselina močová je možným kauzálnym faktorom, ktorý zhoršuje renálne funkcie [16]. Hyperurikémia vedie ku zmenám v renálnej architektúre, ako pri akútnom, tak i chronickom ochorení obličiek. Môže sa tak stať užitočným biomarkerom pri obličkových ochoreniach. O vplyvoch hypourikemickej liečby na kardiorenálnu mortalitu ukážu až ciele klinické štúdie [17].

## Literatúra

- Borghì C, Tykaeski A, Widecka K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018; 25(5): 545–563. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>>.
- Giordano C, Karasik O, King-Morris K et al. Uric acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers* 2015; 2015: 382918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/382918>>.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 51–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>>.
- Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspas MA et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int* 2014; 86(2): 294–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.492>>.
- Chonchol M, Shlipak MG, Katz R et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2): 239–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.013>>.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24(6): 691–697.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6): 1204–1211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007101075>>.
- Odden MC, Amadu AR, Smit E et al. Uric acid levels, kidney function and cardiovascular mortality in US adults: national health and nutrition examination survey 1988–1994 and 1999–2002. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 550–557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.024>>.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. The relationship between non-traditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3–4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2): 212–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.035>>.
- Suliman ME, Johnson RJ, García-López E et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(5): 761–771. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.08.019>>.
- Goicoechea M1, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(8): 1388–1393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01580210>>.
- George J, Carr E, Davies J et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114(23): 2508–2516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117>>.
- Ejaz AA, Dass B, Lingegowda V et al. Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery. *Int Urol Nephrol* 2013; 45(2): 449–458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-012-0192-2>>.
- Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65(3): 1041–1049. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>>.
- Management of progression and complications of CKD. In: KDIGO 2012 practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 73–90. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1038/kisup.2012.66>>.
- Lapsia V, Johnson RJ, Dass B et al. Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury. *Am J Med* 2012; 125(3): 302.e9–e17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.021>>.
- Giordano C, Karasik O, King-Morris K et al. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease. *Dis Markers* 2015; 2015: 382918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/382918>>.