

Zvýšené koncentrace kyseliny močové v séru zvyšují riziko chronického onemocnění ledvin

Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008, Epub ahead of print on Sept. 17.

Zvýšené koncentrace kyseliny močové v séru jsou asociovány jak s kardiovaskulárním, tak renálním (vývoj terminálního selhání ledvin) rizikem. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vývoje terminálního selhání ledvin patří hypertenze a diabetes a právě u pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem je prevalence hyperurikémie významně vyšší než v běžné populaci. Hyperurikémie v běžné populaci je rizikovým faktorem vývoje hypertenze (Nagahama et al., 2004; Sundstrom et al., 2005) a v experimentu u potkanů zvyšuje hyperurikémie riziko vývoje proteinurie (Kang et al., 2002). Hyperurikémie by tak mohla být nejen markerem, ale i etiologickým (a rizikovým) faktorem přispívajícím k vývoji chronického onemocnění ledvin (Johnson et al., 2005) a kardiovaskulárních komplikací (Fang et al., 2000).

Cílem komentované studie bylo zjistit, zda je hyperurikémie nezávislým rizikovým faktorem vývoje chronického onemocnění ledvin na základě dat z Vienna Health Screening Project. V rámci tohoto projektu je od ledna 1990 vytvářena stále rostoucí kohorta zdravých dobrovolníků, která v lednu 2007 dosáhla počtu 22 481 osob (46,5 % žen ve věku 20–84 let, u mužů 20–89 let). V rámci této studie bylo z analýzy vyřazeno 367 účastníků, jejichž vstupní kalkulovaná glomerulární filtrace (dle MDRD) byla < 60 ml/min/1,73 m², dalších 599 účastníků vypadlo ze sledování, takže nakonec bylo hodnoceno celkem 21 475 účastníků se střední dobou sledování 7,4 ± 3,9 let. Sérové koncentrace kyseliny močové byly měřeny enzymatickou metodou. Pacienti byli dle koncentrace kyseliny močové rozděleni do tří skupin: urikémie < 7,0 mg/dl tj. cca < 420 μmol/l (normální sérové koncentrace kyseliny močové – 19 466 osob), 7,0–9,0 mg/dl tj. cca 420–540 μmol/l (mírně zvýšené sérové koncentrace kyseliny močové – 1 821 osob) a > 9,0 mg/dl tj. cca > 540 μmol/l (výrazně zvýšené sérové koncentrace kyseliny močové – 188 osob). Cílovým parametrem byl vývoj chronického onemocnění ledvin, které bylo definováno jako pokles kalkulované glomerulární filtrace na < 60 ml/min/1,73 m².

Rostoucí sérové koncentrace kyseliny močové byly mezi výše definovanými skupinami provázeny poklesem kalkulované glomerulární filtrace, zvyšujícím se věkem, rostoucím zastoupením mužů (55 % vs. 79 % vs. 94 %), zvyšujícím se obvodem pasu, vyšší triglyceridemií, nižší koncentrací HDL cholesterolu, vyšší glykemií na lačno, vyšším středním arteriálním tlakem a vyšším počtem užívaných antihypertenziv.

Nestandardizované relativní riziko vývoje 3. stadia chronického onemocnění ledvin bylo u pacientů s mírným zvýšením sérových koncentrací kyseliny močové 1,49 a u pacientů s výrazným zvýšením sérových koncentrací kyseliny močové 2,49. Po korekci na vstupní glomerulární filtraci, pohlaví, věk, jednotlivé parametry metabolického syndromu, střední arteriální tlak a užívání anti-hypertenziv kleslo relativní riziko vývoje 3. stadia chronického selhání ledvin na stále významných 1,26 pro mírně zvýšené sérové koncentrace kyseliny močové a 1,63 pro výrazně zvýšené sérové koncentrace kyseliny močové. Vliv urikémie na riziko vývoje 3. stadia chronického onemocnění ledvin se zdá být lineární do cca 6–7 mg/dl u žen a 7–8 mg/dl u mužů. Po dosažení těchto hodnot začíná relativní riziko prudce růst.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Hlavním přínosem této studie ve srovnání se staršími studiemi, které ukázaly, že zvýšené koncentrace kyseliny močové jsou v běžné populaci asociovány s vývojem chronického onemocnění ledvin (Domrongjutchaiporn, 2005; Obermayr, 2008), je korekce relativního rizika na řadu faktorů, včetně parametrů metabolického syndromu.

Hodnocení vztahu mezi koncentrací kyseliny močové a glomerulární filtrací je komplikováno vlivem snížené glomerulární filtrace na tubulární transport kyseliny močové. Po adjustaci na vstupní glomerulární filtraci vzrostlo relativní riziko vývoje 3. stadia chronického onemocnění ledvin o 17 % (mírná hyperurikémie), resp. 25 % (výrazná hyperurikémie), což ukazuje na možný přímý (nebo nepřímý) toxický vliv kyseliny močové na funkci ledvin. Relativní riziko vývoje 3. stadia chronického onemocnění ledvin bylo u hyperurikemických pacientů o 26 % (mírná hyperurikémie), resp. 63 % (výrazná hyperurikémie) vyšší než u pacientů normourikemických i po adjustaci na řadu parametrů (viz výše). Hyperurikémie je tak nezávislým renálním rizikovým faktorem i po započtení řady běžných a známých rizikových faktorů vývoje chronického onemocnění ledvin.

Tento nálezn byl nedávno podpořen další rozsáhlou studií zahrnující 13 338 pacientů ze studií Atherosclerosis Risk in Communities and the Cardiovascular Health Study (Weiner et al., 2008). Každý vzestup sérových koncentrací kyseliny močové o 1 mg/dl (tj. o 60 μmol/l) byl provázen 7% zvýšením rizika vzniku chronického onemocnění ledvin (pokles alespoň o 15 ml/min/1,73 m² na < 60 ml/min/1,73 m²) i po korekci na řadu dalších parametrů.

Mezi možné mechanismy vedoucí k poškození ledvin v důsledku hyperurikémie patří stimulace adheze krevních destiček, aktivace cyklooxygenázy-2, systému renin-angiotensin-aldosteron (např. zvýšená exprese receptoru AT₁ na buňkách hladkého svalstva), inhibice endotelové NO-syntázy, glomerulární hypertenze/hypertrofiie, infiltrace ledvin makrofágy, proliferace hladkých svalových buněk cévní stěny a skleróza aferentní arterioly s ischemií glomerulů (Kang et al., 2005).

Definitivním průkazem etiologické role zvýšených koncentrací kyseliny močové v patogenezi vzniku a progresu chronického onemocnění ledvin může být jen dostatečně velká randomizovaná kontrolovaná intervenční studie. V současné době máme k dispozici jen data z několika malých studií, která naznačují, že by allopurinol mohl mít příznivý vliv na vývoj chronického onemocnění ledvin. V malé studii u 48 hyperurikemických a 21 normourikemických pacientů bylo nedávno možno ukázat, že tříměsíční léčba hyperurikémie allopurinolem má příznivý účinek nejen na koncentraci kyseliny močové, ale i na hodnoty C-reaktivního proteinu, krevního tlaku a glomerulární filtrace (ale nikoli na proteinurii – Kanbay et al., 2007). V jiné nedávno publikované studii (Siu et al., 2006) bylo 54 hyperurikemických pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno k roční léčbě allopurinolem či k užívání placeba. U pacientů léčených allopurinolem byl pozorován nesignifikantní trend k poklesu systolického i diastolického krevního tlaku a sérového kreatininu. V další malé studii vedlo vysazení allopurinolu u 50 pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3 a 4 a mírnou hyperurikémií ke zhoršení kontroly krevního tlaku, rychlejší progresi chronické renální insuficience a vzestupu močové exkrece TGFβ₁ (Talaat et al., 2007).

Zvýšené koncentrace kyseliny močové jsou tedy zřejmě nezávislým rizikovým faktorem vývoje chronického onemocnění led-

vin. Teprve intervenční studie s allopurinolem mohou význam tohoto rizikového faktoru definitivně potvrdit.

Literatura

Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a Southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:791–799.

Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *JAMA* 2000;283:2404–2410.

Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1909–1919.

Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1227–1233.

Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888–2897.

Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricaemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 2005;25:43–49.

Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricaemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:835–841.

Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1265–1273.

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; 47:51–59.

Sundstrom J, Sullivan JD, Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28–33.

Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27:435–440.

Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287–292.