

Kyselina močová ve vztahu ke kardio-renální problematice u diabetiků: snížení koncentrace kyseliny močové jako přínos léčby empagliflozinem

Verma S, Ji Q, Bhatt DL, et al. Association between uric acid levels and cardio-renal outcomes and death in patients with type 2 diabetes: A subanalysis of EMPA-REG OUTCOME.

Diabetes Obes Metab 2020 Feb 6. doi: 10.1111/dom.13991. Online ahead of print.

V uvedené publikaci je ve studii EMPA-REG OUTCOME hodnocen vliv koncentrace kyseliny močové na kardio-renální riziko u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. Autoři vycházeli z toho, že kyselina močová je významným antioxidantem (polovina celkové antioxidační kapacity), ale v aterosklerotických placích se může změnit na oxidant a potencovat kardiovaskulární onemocnění. Řada epidemiologických studií uvádí vztah kyseliny močové a kardiovaskulárního rizika a také onemocnění ledvin, nicméně není známo, zda má prognostický význam i u nemocných s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Autoři se zároveň chtěli zaměřit na vliv antihyperglykemické terapie – inhibitor sodíko-glukózového kotrasportéru 2, který mj. snižuje koncentraci kyseliny močové.

Studie EMPA-REG OUTCOME zahrnovala 7 020 nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárním onemocněním a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m². Nemocní byli léčeni empagliflozinem 10 mg/den nebo 25 mg/den nebo placebem. Ostatní antidiabetická medikace byla upravována až po 12 týdnech studie. Nemocní byli rozděleni dle koncentrací kyseliny močové na tercily (< 309,30 μ mol/l, 309,30 až < 387,21 μ mol/l a $\geq 387,21$ μ mol/l) a byl hodnocen vztah

kyseliny močové k celkové a kardiovaskulární mortalitě, srdečnímu selhání a kardiovaskulárním příhodám a vznik či zhoršení nefropatie. Kyselina močová byla testována ve víceparametrickém Coxově regresním modelu jako spojitá i jako kategorická proměnná. Dále byla analyzována souvislost mezi kyselinou močovou a zmiňovanými příhodami samostatně ve skupině léčené placebem a empagliflozinem.

Koncentrace kyseliny močové u nemocných ve studii byla 344,98 μ mol/l (286,10–409,82 μ mol/l) (medián a mezikvartilové rozpětí) a empagliflozin její koncentrace v průběhu léčby snižoval. Základní charakteristiky nemocných byly ve všech třech skupinách dle koncentrací kyseliny močové podobné, pouze v nejvyšším tercilu bylo více mužů, nižší glomerulární filtrace, častější anamnéza srdečního selhání, častější užívání diuretik a léků pro léčbu dny. Vstupní koncentrace kyseliny močové byla spojena se zvýšeným rizikem sledovaných kardio-renálních příhod v obou skupinách nemocných, a to v obou typech analýzy – kyselina močová jako spojitá proměnná i při srovnání nejvyššího tercilu s nejnižším. Kardio-renální riziko bylo snižováno empagliflozinem nezávisle na vstupních koncentracích kyseliny močové.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Kyselina močová (2,6,8-trioxypurin) je konečným produktem metabolismu purinových bází (adenin a guanin), které jsou součástí nukleových kyselin. U ptáků je navíc hlavním degradačním produktem proteinů (pozn.: u člověka je to močovina – urea). Metabolismus kyseliny močové probíhá primárně v játrech a též v enterocytech. Poslední reakci při

vzniku kyseliny močové je přeměna xantinu na kyselinu močovou xantinoxidoreduktázou. Ta za fyziologických okolností existuje v dehydrogenázové formě, která ovšem oxidací snadno přechází na oxidázovou. Xantinoxidáza je přítomna především v poškozených buňkách a je zdrojem superoxidového radikálu, tedy oxidačního stresu s jeho následky. Již při tvorbě

kyseliny močové tedy můžeme vidět souvislost s oxidačním stresem. V ledvinách je kyselina močová filtrována v glomerulech, následně z většiny resorbována, dále je též sekretována v tubulech a opět resorbována. Z profiltrovaného množství je do moči vyloučeno jen asi 10 %. Je špatně rozpustná ve vodě, proto může být snadno součástí močového sedimentu a konkrementů. Kyselina močová se vyskytuje především ve formě solí, které jsou lépe rozpustné ve vodě, nicméně i ty jsou v závislosti na pH součástí konkrementů.^{1,2} U jiných savců je kyselina močová dále přeměněna urikázou na allantoin, který je dobře rozpustný ve vodě. Allantoin se může v malém množství vyskytovat i u člověka. Vzniká vlivem volných radikálů a je ukazatelem poškození oxidačním stresem.³ Kyselina močová je za fyziologických podmínek významným antioxidantem, který chrání před radikálovým poškozením. Inhibuje především tvorbu hydroxylového radikálu ve Fentonově reakci tím, že váže ionty železa a mědi, které tuto reakci urychlují. Nicméně každý antioxidant se za určitých podmínek může stát oxidantem a podílet se na tkáňovém poškození vlivem oxidačního stresu, což platí i v případě kyseliny močové (urátový radikál).

Fyziologická koncentrace kyseliny močové v séru/plazmě je vyšší u mužů – 220–420 $\mu\text{mol/l}$ – než u žen – 140–340 $\mu\text{mol/l}$, odpady do moči jsou 1,5–4,5 $\text{mmol}/24 \text{ h}$.⁴ I v komentované studii bylo patrné vyšší zastoupení mužů v nejvyšším tercilu kyseliny

močové. Příčinou hyperurikémie je zvýšená produkce nebo (či současně) snížené vylučování kyseliny močové. Zvýšená produkce kyseliny močové je dána jednak zvýšeným příjmem purinů v dietě, různými metabolickými defekty a též zvýšenou degradací nukleových kyselin při zániku velkého množství buněk, např. po cytostatické léčbě u hematologických malignit. Z hlediska sníženého vylučování je třeba na prvním místě zmínit sníženou glomerulární filtraci a též různé metabolity a léčiva, např. thiazidy či alkohol (opět ve studii v nejvyšším tercilu byla nižší glomerulární filtrace a častější užívání diuretik). Opačně působí látky používané k léčbě hyperurikémie, tedy inhibitory xantinoxidázy a urikosurika.³ Vylučování kyseliny močové zvyšují též v článku testované glifloziny.

V souvislosti se zvýšenou koncentrací kyseliny močové se nejvíce hovoří o ukládání jejích krystalků v kloubech (dně), případně v ledvinách. Nicméně je známa také její spojitost s metabolickým syndromem, kardiovaskulárním rizikem a diabetickými komplikacemi studovaná v komentovaném článku. Za zmínku stojí i vyšší koncentrace kyseliny močové ve sklivci u diabetiků a jejich souvislost se stupněm diabetické retinopatie. Kromě vyšší koncentrace kyseliny močové ve sklivci je patrný také vyšší poměr koncentrací kyseliny močové ve sklivci a séru a její korelace s vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (VEGF), který je významným faktorem v patogenezi očního poškození u diabetiků.^{5,6}

LITERATURA

1. Matouš B, et al. Základy lékařské chemie a biochemie. Praha: Galén, 2010:540.
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al. Harperova ilustrovaná biochemie. Praha: Galén, 2012:730.
3. Racek J, et al. Klinická biochemie. Druhé, přepracované vydání. Praha: Galén, 2006:329.
4. Zima T. Laboratorní diagnostika. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2013:1146.
5. Křížová L, Kalousová M, Kuběna A, et al. Increased uric acid and glucose concentrations in vitreous and serum of patients with diabetic macular oedema. *Ophthalmic Res* 2011;46:73–79.
6. Křížová L, Kalousová M, Kuběna A, et al. Correlation of vitreous vascular endothelial growth factor and uric acid concentration using optical coherence tomography in diabetic macular oedema. *J Ophthalmol* 2015;2015:478509.