

Dna a diabetes

P. Bradna

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Dna je u mužů ve věku nad 40 let nejčastější příčinou akutního kloubního zánětu. Její výskyt se ve většině vyspělých zemí zvyšuje, nejspíše v důsledku změn stravovacích návyků, požívání alkoholu, stárnutí populace, ale i vlivem rizikové medikace. Hyperurikemie je součástí projevů hyperinzulinizmu a metabolického syndromu. Hladina urikemie koreluje se stupněm inzulinové rezistence. U diabetiků i v nediatetické populaci je dokumentována závislost hladiny kyseliny močové a rizika koronární a mozkové příhody. Zatím není jednoznačně vyřešena otázka, zda jde o přímý důsledek hyperurikemie a nebo souběžně přítomných známek metabolického syndromu. V práci je popisována symptomatologie klinických projevů dny a je diskutován vhodný terapeutický přístup v jednotlivých fázích onemocnění. Jsou zmíněny nové terapeutické možnosti, které se nacházejí ve fázi klinických studií. Pozornost je věnována i měnícím se dietním doporučením pro nemocné s hyperurikemií a dnou. Důvodem změněného přístupu je snaha o současné pozitivní ovlivnění známek metabolického syndromu. Práce zdůrazňuje praktickou důležitost screeningu známek metabolického syndromu při vyšetření pacienta s dnou a jejich cílená terapeutická intervence. Naopak v populaci nemocných se známou inzulinovou rezistencí je třeba zvažovat zvýšené riziko dnave příčiny pohybových obtíží.

Klíčová slova: dna – metabolický syndrom – inzulinová rezistence

Gout and diabetes

Summary: Gout is the most frequent cause of acute arthritis in men over 40 years of age. In the recent years, gout incidence has been increasing in developed countries probably due to dietary changes, alcohol consumption, ageing of population and also application of high-risk medications. Hyperuricemia is one of the symptoms of hyperinsulinism and metabolic syndrome. The level of uricemia correlates with the degree of insulin resistance. Correlation of uric acid levels and the risk of coronary and cerebral accidents were reported both in diabetic and non-diabetic population. It has not been explained satisfactorily whether this is the direct result of hyperuricemia or concurrently present symptom of metabolic syndrome. The study describes symptomatology of clinical signs of gout and discusses about appropriate therapeutic approach in each stage of the disease. New therapeutic possibilities that are still in the stage of clinical studies are mentioned. Also, we focus on alternative dietary recommendations for hyperuricemia and gout patients. The reason of changes in dietary regime is the effort to alleviate the signs of metabolic syndrome. The study emphasises the practical significance of screening of metabolic syndrome signs during examination of gout patients so that appropriate targeted therapeutic intervention could be performed. On the contrary, increased risk of gout-induced movement disorders should be taken into account in patients with diagnosed insulin resistance.

Key words: gout – metabolic syndrome – insulin resistance

Definice

Dna je chorobou z ukládání natriummonourátových krystalů. Podstatou je chronická porucha látkové přeměny purinu, buďto nadměrná tvorba (asi 20 % případů) nebo nedostatečná renální eliminace (asi 80 % nemocných) urátu.

Projevem tohoto mechanismu je

- rekurující akutní artritida, ev. mimokloubní zánětlivé postižení,
- depozice urátu ve tkáních (tofý),
- urátová nefrolitiáza,
- urátová neuropatie.

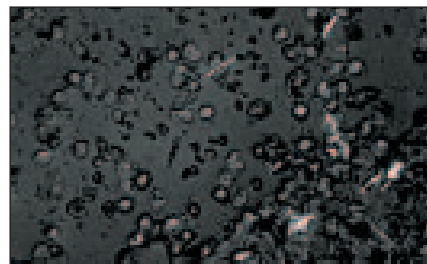
Dna se vyskytuje buďto jako primární onemocnění, nebo sekundárně v průběhu jiného základního onemocnění nebo léčby.

Hyperurikemie je podmínkou pro vznik dny, nemusí však být zachycena trvale. Horní hranice normálu je mezi 420–450 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 350 $\mu\text{mol/l}$ u žen. S věkem urikemie zpravidla stoupá.

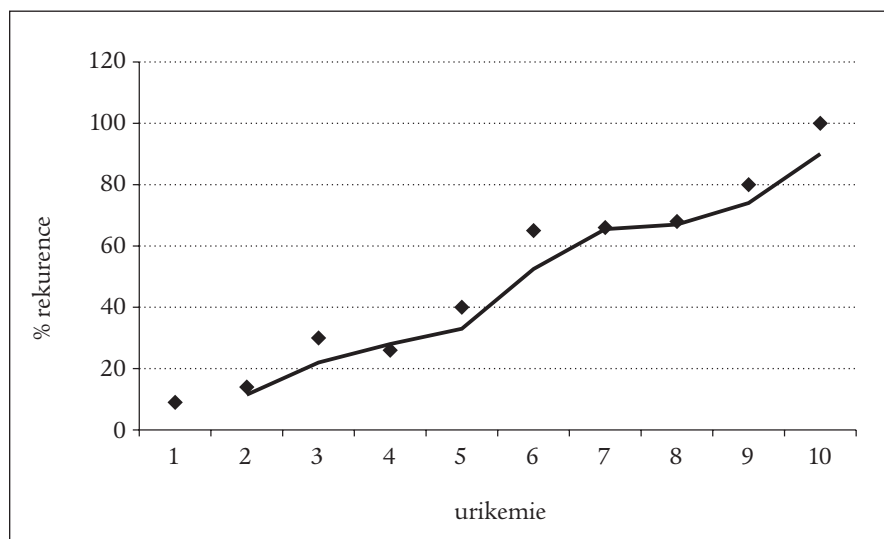
Základním mechanismem je narušení dynamické rovnováhy mezi tvorbou a eliminací urátu.

Zdrojem urátů je katabolizmus endogenních purinů a v menší míře

exogenní přísun. Na vyloučení urátu se podílí ze dvou třetin renální exkrece a asi z jedné třetiny eliminace gas-



Obr. 1. Jehlicovité krystaly natriummonourátu (světlé) v synoviální tekutině. Polarizované světlo. Zvětšeno 200 $\times$.



Graf 1. Závislost rekurence dnavého záchvatu na výši urikemie. Podle Shoji et al [23].

trointestinálním traktem. V ledvinách prochází urát poměrně složitým mechanismem, je filtrován v glomerulech, reabsorbován a aktivně secernován v proximální kličce, a znovu absorbován. Tento mechanismus může být ovlivněn celou řadou fyziologických (pH, námaha, stav extracelulárního volumu, dieta) i iatrogenních vlivů [16]. Asi v 90 % případů dny je hyperurikemie podmíněna sníženou exkrecí urátu v proximální kličce. Předpokládá se mutace specifického přenosového systému (URAT1) v této lokalizaci [9]. Celkové množství urátu tvoří u muže 1 200 mg, u ženy v průměru asi 600 mg, z toho asi 60 % je metabolicky aktivních [1]. Rodinné nakupení dny rovněž svědčí o pravděpodobných genetických dispozicích.

Epidemiologie

Epidemiologické studie prokazují, že dna je nejčastější akutní artritidou mužů nad 40 let a její prevalence i incidence v poslední době narůstá [18,26]. K nárůstu přispívají zřejmě změny životního stylu, stárnutí populace, riziková medikace a také výskyt metabolického syndromu.

Tak narostla v definované americké populaci prevalence během 10 let z 2,9/1 000 probandů v roce 1990 na

5,2/1000 v roce 1999. Poměr mužů a žen je 3–7 : 1 [26]. Podobné poměry prokázala i rozsáhlá britská epidemiologická studie, neprokázala však zjevný nárůst incidence dny [18]. Již J. Martin v roce 1713 konstatoval, že „...drunkenness & gluttony are the father & mother of gout...“ a tento fakt potvrzují i současné studie – mezi u osobami pod 2. percentilem váhy byl výskyt hyperurikemie 3,4 %, zatímco nad 80. percentilem činil 11,4 % [17]. U 25–60 % dnavců je nálezána hypertriglyceridemie [8]. V sestavě Sharpa [22] byla konzumpce alkoholu dnavci proti kontrolním osobám dvojnásobná.

Hyperurikemie a metabolický syndrom

Dessein v roce 2000 nalezl hyperinzulinemii u 95 % dnavců a u 76 % byl vyjádřen syndrom inzulinové rezistence [7]. Zvýšený výskyt inzulinové rezistence a také diabetu u nemocných dnou byl nalezen i v rámci Framinghamské studie [6]. Přítomnost hyperurikemie (i v absenci dny) byla navržena jako indikátor inzulinové rezistence [20].

Zmíněné nálezy (a řada dalších) [5,25] ukazují na silnou vazbu metabolického syndromu a hyperurikemie. Pozitivní korelace mezi hyperurikemií a přítomností metabolické-

ho syndromu byla nalezena i ve skupině více než 2 000 diabetiků 2. typu v práci Bo et al [3]. Není však vyřešena otázka, zda zvýšená hladina kyseliny močové ovlivňuje přímo kardiovaskulární rizika, nebo zda se tak děje prostřednictvím dalších součástí syndromu inzulinové rezistence [15,24].

Se zvyšující se urikemií stoupá riziko dnavého záchvatu. Graf 1 ukazuje růst rizika opakování dnavého záchvatu po první atace dny v závislosti na hladině urátů.

Logicky by u osob se zvýšenou hladinou kyseliny močové měly být častější kardiovaskulární příhody. Tuto úvahu podporují i statistická šetření. V prospektivní studii 1 423 Finů ve středním věku prokázali Niskanen et al [19] 2,8krát zvýšené riziko smrti na kardiovaskulární onemocnění u osob v horní třetině sestavy podle urikemie oproti mužům z dolní třetiny souboru podle urikemie. U nemocných dnou stoupl relativní riziko na 3,73. V práci Bickela [2] měli nemocní v horním kvartilu urikemie dokonce 4násobné riziko kardiovaskulární smrti než nemocní v dolním kvartilu.

Naopak snížení urikemie vedlo ke snížení rizika kardiovaskulární příhody [12].

Zajímavé výsledky přinesla práce Lehta et al [14], kteří po dobu 7 let sledovali riziko mozkové cévní příhody u 1 017 non-inzulin-dependentních diabetiků. Prokázali 2násobné riziko cévní mozkové příhody pro nemocné s hyperurikemií oproti pacientům s nízkými hladinami kyseliny močové. Stratifikaci po kvartilech ukazuje graf 2.

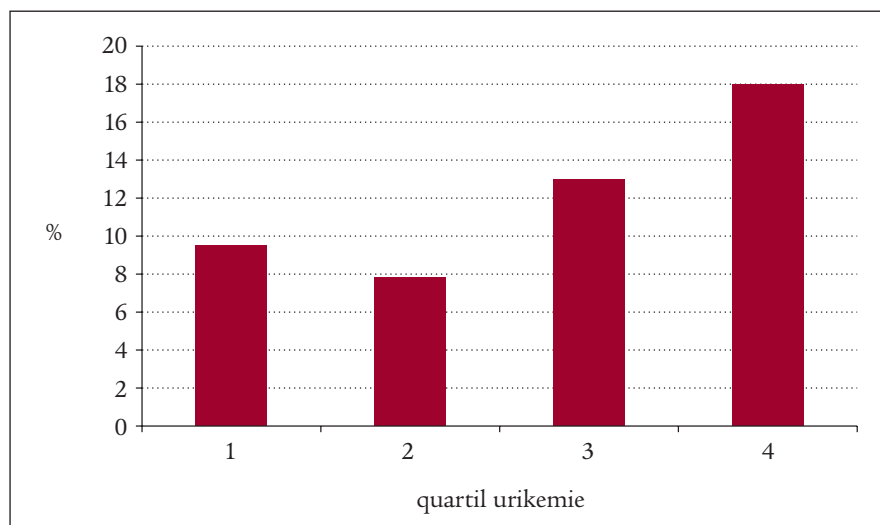
Akutní dnavý záchvat

Akutní dnavý záchvat patří k dramatickým akutním bolestivým stavům. Na jeho popisu se od klasického Sydenhamova líčení [15] příliš nezměnilo: jde o akutně, nejčastěji v nočních hodinách vzniklý těžce bolestivý otok jednoho (v 80 %), vzácněji

více kloubů či jiných synoviálních prostor, např. tíhových váčků. Precipujícím faktorem bývá nejčastěji požití alkoholu (pivo je horší než víno). Záchvat může vyvolat i nezvyklá námaha, trauma nebo exces v jídle (typickou situací je domácí zabíjačka). Na postiženém kloubu – nejčastěji 1. metatarzofalangeálním kloubu (podagra), dále hlezenním nebo kolenním kloubu – se rychle vyvíjejí všechny příznaky akutního zánětu – enormní bolestivost, zarudnutí přesahující mimo kloubní konturu a někdy napodobující flegmonu, otok. Nemocný není zpravidla schopen postavit se na postiženou končetinu. Intenzita zánětu postupně klesá, bez léčby vymizí nejčastěji během dní, někdy však až týdnů. Postižení více kloubů bývá častější u opakovaných záchvatů. U alkoholiků stačí k vyvolání záchvatu nižší hladina urikemie než u abstiniujících [25].

U diabetiků probíhá dnavý záchvat podobně jako u ostatních nemocných, tendence k mírnějším potížím nebyla popsána.

K léčbě akutního dnavého záchvatu se využívají nejčastěji nesteroidní antirevmatika. Používáme je v poměrně vysokých dávkách, osvědčený je např. indometacin. Osvědčeným lékem záchvatu je kolchicin podávaný do efektu, často však spíše do vyvolání hlavního vedlejšího efektu léčby, kterým je profuzní průjem. Z tohoto důvodu není nemocnými příliš oblíben. Další alternativou je podání nárazové dávky kortikosteroidů – buďto nitrokloubně, nebo celkově – sami máme dobré zkušenosti s jednorázovým podáním metylprednisolonu v dávce 40 mg i.v. spolu s nesteroidním antirevmatikem p.o. nebo v čípku. U diabetika by ovšem mohlo dojít k narušení kompenzace diabetu. Je třeba zdůraznit, že v době probíhajícího záchvatu je chybou zahájit léčbu blokátorem xantinoxidázy. Takový postup může vést k prodloužení nebo rekurenci záchvatu.



Graf 2. Incidence cévních mozkových příhod během 7letého sledování v závislosti na výši urikemie. Podle Lehto et al [14].

Pokud je již léčba allopurinolem instalována, nepřerušujeme ji.

Interkritické období

Po odeznění záchvatu potíže pacienta zcela vymizí. Může přetrvávat hyperurikemie, nemusí však být trvalá. Dbáme na úpravu dietního režimu, vystříhání se alkoholu, je vhodná doba ke komplexní intervenci projevů metabolického syndromu – jejich kompenzace vede i ke snížení rizika rekurence dny [7,12]. Pro prevenci vzniku urátové nefrolitiázy je třeba udržovat dostatečnou diurézu (alespoň 2 l/den) a užitečná je alkalizace moči, která zvyšuje rozpustnost urátu. Léčíme rekurující dnavé ataky (zpravidla je-li jich více než dvě ročně), léčíme nemocné s urátovou nefrolitiázou.

Často je diskutována otázka léčby hyperurikemie bez aktuálních příznaků. Samotná hyperurikemie není předstupněm dny, tím je teprve vypadávání urátových krystalů z přesyceného roztoku. K tomu dochází – s určitým rozpětím daným pH a dalšími faktory – při urikemii přesahující asi 450 $\mu\text{mol/l}$ [27].

Riziko vzniku močových konkrémentů stoupá se zvyšující se exkrecí urátu. Proto by se měli léčit i nemocní, u nichž denní odpad urátu pře-

sáhne 1 100 mg – pak je až 50% riziko nefrolitiázy.

Zvláštním případem jsou situace, kdy dochází k náhlému rozpadu buněčného materiálu, jako je tomu např. při intenzivní chemoterapii nebo radioterapii nádorových procesů. Zde hrozí riziko vypadávání urátu do ledvinné tkáně a přímé mechanické ucpání tubulů ledvin krystalickou masou s akutním selháním ledvin. Proto se v takových případech zahajuje léčba blokátorem xantinoxidázy již před plánovanou léčbou.

K častějším lékům, které mohou přispět k vzniku dnavého záchvatu, patří především tiazidová diuretika, zpravidla podaná v antihypertenzní indikaci. Osoby s dnavou artritidou by tiazidy neměly dostávat. Často se zvýšení urikemie a zvýšené riziko dnavého záchvatu objevuje při léčbě cyklosporinem A a některými antituberkulotiky.

Nejobvyklejším lékem dny vhodným pro interkritické období je allopurinol. Ten blokuje xantinoxidázu, a zabraňuje tak vzniku urátu na úrovni xantinu a hypoxantinu. Nevýhodou allopurinolu je jednak hepatotoxicita, riziková zejména u alkoholem poškozených jater, jednak těžké kožní alergické reakce. Proto byly vyvinuty nové blokátory xanti-

noxidázy, nejbližší k zavedení do léčby má febuxostat. Urikosurika nejsou tč. na evropském lékovém trhu dostupná. V případě neúspěchu standardní léčby lze chronicky podávat i malé dávky kolchicinu. Z léčiv používaných v léčbě ostatních projevů metabolického syndromu byl prokázán stabilizující efekt na urikemii u losartanu a fenofibrátu [2]. Pro prevenci akutního ledvinového selhání při chemoterapii se zkouší syntetická urikáza – enzym přeměňující kyselinu močovou na allantoin, až 10krát rozpustnější než urát. Do jisté míry tak revertuje typickou genetickou změnu primátů – většina živočišných druhů má díky urikáze velmi nízkou hladinu urátu. Výsledky jsou nadějně, preparát však dosud nebyl uveden na trh.

Dna a dieta z hlediska inzulinorezistence

Tradiční nízkopurinová dieta s omezením alkoholu je izokalorická a obsahuje poměrně značná množství nasycených tuků a glycidů. Dokáže mírně snížit urikemii asi o 60–120 $\mu\text{mol/l}$ [11]), zdá se však, že hlavní podíl na snížení má absence alkoholu.

Z hlediska omezení inzulinorezistence však má spíše kontraproduktivní efekt.

Zásadní význam má omezení příjmu alkoholu – 2 sklenice piva denně zvyšují relativní riziko dny 2,6krát, 2 odlivky destilátu 1,6krát, malé množství vína (do 2 sklenic denně) neovlivňuje riziko vůbec [13].

Z předběžných studií se zdá být výhodnější redukční dieta (1 600 kcal/den) s nízkým zastoupením glycidů a proporcčně zvýšeným zastoupením proteinů a nenasycených tuků. Přestože není restriktivní z hlediska obsahu purinů, je výhodnější, protože redukuje hyperinzulinemii, urikemii, LDL-cholesterol a triglyceridy v séru [19].

Vzhledem k riziku laktátové acidózy, snížení rozpustnosti urátu a vyvolání dnavého záchvatu se nedoporučuje drastická redukce nadváhy.

Tzv. „mediteránní“ dieta s větším podílem zeleniny a nenasycených tuků by měla mít předpoklady k snížení urikemie, zatím však nejsou k dispozici experimentální data.

Tofózní dna

Zastoupení tofózní dny se v celkovém počtu nemocných snižuje, nejspíše vzhledem k možnosti včasější účinné terapie. Tofy jsou uloženy urátových krystalů v málo vaskularizované tkáni. Typická lokalizace je na ušním boltci nebo na extenzorové straně ruky a předloktí. Mohou být uloženy intraoseálně, a pak je třeba je odlišit od osteolytických ložisek.

U nemocných s tofy se doporučuje omezení přívodu purinů v dietě [10].

Diagnóza a klasifikační kritéria dny

Klasifikační kritéria dny, přijatá Americkou revmatologickou společností již v roce 1977 [4], zahrnují průkaz krystalů urátu v synoviální tekutině (polarizačním mikroskopem) nebo v tofu a/nebo přítomnost 6 z těchto příznaků: 1. více než jedna ataka artritidy, 2. maximum zánětu první den, 3. mono- nebo oligoartritida, 4. jasné zarudnutí nad kloubem, 5. bolestivost a zduření MTP 1 kloubu, 6. jednostranné postižení MTP kloubu, 7. tof, 8. hyperurikemie, 9. asymetrický otok kloubu bez RTG změn, 10. negativní kultivace výpotku a 11. kompletně ukončená ataka.

Diferenciální diagnostika dny

V případě typického záchvatu je diagnóza poměrně snadná. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit především septickou artritidu (mívá také kožní zarudnutí, celkové zánětlivé příznaky), důležité je kultivační a cytomorfologické vyšetření, které prokáže přítomnost infekčního agens nebo naopak krystaly urátu. Méně těžkostí působí odlišení psoriatické artritidy, nodulární formy revmatoidní artritidy, osteoartrózy, u diabetika může být diferenciální diagnóza vedena proti diabetické osteoartropatii. Kloubní

chondrokalcinóza (pseudodna) se liší charakterem krystalů.

Mezioborový charakter nálezu hyperurikemie a dny

Důsledky hyperurikemie svým charakterem přesahují hranice oborů. Kromě dominující dnavé artritidy může mít podstatné důsledky urologické a nefrologické (nefrolitiáza, dnava nefropatie). Asi největším imperativem bude při nálezu hyperurikemie nebo průkazu dny pátrat po dalších projevech metabolického syndromu – včetně poruchy glykoregulace a kardiovaskulárních následků. Právě tak nebude terapie dny kompletní bez intervence zjištěných souběžných metabolických poruch doprovázejících inzulinovou rezistenci.

Literatura

1. Alderman M, Aiyer JV. Uric acid: Role in cardiovascular disease and effect of losartan. *Curr med Res Opin* 2004; 20: 369–379.
2. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 7–12.
3. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L. Hypouricemia and hyperuricemia in type II diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 318–321.
4. Cohen MG, Emmerson BT. Gout. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. New York: Mosby 1994.
5. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*, 2004; 4: 1–9.
6. Culleton BF, Larson MG, Kannell WB et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7–13.
7. Dessein PH, Shipton AE, Stanwix AE et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportion intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 539–543.

8. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 509–510.
9. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al. Molecular identification of renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447–452.
10. Fam AD. Gout: excess calories, purines and alcohol intake and beyond. Response to a urate-lowering diet. *J Rheumatol* 2005; 32: 773–777.
11. Fam AD. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002; 29: 1350–1355.
12. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney International* 2004; 65: 1041–1049.
13. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277–1281.
14. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–639.
15. Lin, KC, Tsao HM, Chen CH et al. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2004; 31: 1152–1158.
16. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Amer J Kidney Dis* 1998; 32: 917–933.
17. Mc Gill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Ballieres Clin Rheumatol* 2000; 14: 445–460.
18. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990 – 1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 267–272.
19. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546–1551.
20. Puig JR, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 869–872.
21. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR et al. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 250–261.
22. Sharpe CR. A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 563–567.
23. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 321–325.
24. Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 724–729.
25. Vandenberg, MK, Moxley G, Breitbart SA et al. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. *J Rheumatol* 1994; 21: 700–704.
26. Wallace, KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1582–1587.
27. Wortmann RL. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 319–324.

prim. MUDr. Petr Bradna, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: bradna@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 4. 6. 2005
Přijato k otištění: 4. 6. 2005