

Překvapivě starý kostlivec ve skříni – editorial

Petr Sucharda

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Komentář k | Editorial on

Koborová I et al. Asymptomatická hyperurikémie a metabolický syndróm u mladistvých. Vnitř Lék 2015; 61(1): 42–49.

Nemoci se objevují, ale také mizí – mohlo se zdát, že nejen dna, ale celá problematika kyseliny močové pomalu směřuje k bezvýznamnosti. Kdeže jsou doby „nemoci králů, krále mezi nemocemi“, jak byla dnava artritida nazývána v době, v níž se na (nejen) královských dvorech křepelky jedly po tuctech a pivo opravdu teklo proudem. Dnavý záchvat dnes vidí málokdo a podávání kolchicinu do vzniku průjmů už také není na pořadu dne.

Pozornost, které se dostává urikemii jako nečekaně důležitému rizikovému – a možná i etiologickému – faktoru těch nejčastějších civilizačních nemocí, však není záležitostí posledních pár let. Epidemiologická souvislost urikemie a vysokého krevního tlaku byla popsána ještě před koncem 19. století a řada dalších studií byla publikována v 1. polovině století minulého (přehled např. v [1]). V současnosti máme k dispozici řadu observačních studií odhalujících těsný vztah hyperurikemie a hypertenze, aterogenní dyslipidemie i diabetu 2. typu nejen u dospělých, ale i u dětí a dospívajících, jak uvádějí autorky článku v tomto čísle Vnitřního lékařství [2]. Také metaanalýza prospektivních studií dokládá rizikovitost hyperurikemie pro vznik hypertenze, zvláště u mladistvých a žen [3]. Podáváním alopurinolu bylo dosaženo snížení urikemie a významného snížení krevního tlaku (mechanismem snížení periferní rezistence) [4], v obdobné studii vedlo přidání alopurinolu ke zlepšení výsledků standardní antihypertenzní léčby [5], obojí u adolescentů. Přes tyto a řadu dalších výsledků zůstává medikamentózní léčba asymptomatické hyperurikemie na úrovni úvah, které se shodují v potřebě mnohem rozsáhlejších randomizovaných studií [6–9].

Obtížnější bude definitivní odpověď na otázku, zda je hyperurikemie podmínkou, či dokonce příčinou metabolického syndromu. Pokud by hyperurikemie stála v pozadí každé ze složek metabolického syndromu – a určité doklady pro to jsou – pak by o tom nemuselo být sporu. Ovšem metabolický syndrom je myšlenkový koncept a jako takový je zcela závislý na tom, co si pod ním představujeme. Není pochyb o tom, že souběh diabetu 2. typu, tzv. aterogenní dyslipidemie a hypertenze existuje, není náhodný a že mimořádnou, dokonce klíčovou roli hraje viscerální (abdominální) obe-

zita. Ostatně první, kdo tento souběh zjistil, byl geniální italský anatom a zakladatel patologie Giovanni Battista Morgagni (1682–1771). Jak uvádí Enzi, Morgagni ve svém díle *De sedibus et causis morborum per anatomen indagata*, vydaném v roce 1765, jednoznačně popsal souvislost viscerální obezity, hypertenze, hyperurikemie (!), aterosklerózy, a dokonce obstrukční spánkové apnoe [10]. To Gerald M. Reaven, s jehož jménem bývá (právem) metabolický syndrom spojován, se o obezitě zmínil naprosto okrajově a v rozporu s obecným míněním metabolický syndrom ani nepojmenoval, ani žádným způsobem nedefinoval [11]. Změny, kterými definice metabolického syndromu prošla v průběhu desetiletí (1999–2009), byly motivovány mnohem více potřebami praktického použití, než patofyziologickým poznáním; v případě poslední, tzv. harmonizované definice, to pak byly hlavně „politické“ důvody – přijatelnost pro všechny zainteresované instituce [12].

Žádná z dosavadních definic metabolického syndromu se nevyhnula (a ani nemohla) největší slabině celého konceptu – existuje totiž hodně kombinací 3 a více složek (v případě poslední definice jich je 16), vyskytují se s velmi různou prevalencí a řada studií z poslední doby dokazuje, že jen některé z nich jsou spojeny s významně zvýšenou nemocností či úmrtností [13]. Uvažujeme-li o kyselině močové, resp. hyperurikemii, jako o možné příčině metabolického syndromu, měli bychom vědět, zda to platí pro každou z oněch kombinací, nebo jen pro některé. To situaci značně komplikuje. Samozřejmě, můžeme se definování metabolického syndromu zcela vyhnout, jak to udělaly autorky sdělení [2]. Snad je k tomu vedla skutečnost, že pro metabolický syndrom dětí a adolescentů dosud žádná definice nedosáhla všeobecného přijetí; návrhy však existují [14,15].

Nelze také pominout názory, že by naopak hyperurikemie měla být další složkou metabolického syndromu, tedy součástí jeho definice [16]. Pokud však je příčinou syndromu, pak takové zařazení nemá smysl. Pokud ne, není jasné, zda by tím bylo dosaženo přesnějšího vymezení syndromu.

Z praktického pohledu je možná nejdůležitější, že v důsledku změn stravy dochází ke zvyšování urikemie

a „asymptomatická“ hyperurikémie je zjišťována stále častěji. I když se množství purinů v moderní západní stravě snížilo v důsledku omezené konzumace masa, nové nebezpečí představuje vysoká spotřeba fruktózy, zejména ve slazených nápojích. Bez dobrých znalostí biochemie se bude leckomu zdát málo uvěřitelné, že by cukr – a navíc tak „zdravý“, obsažený především v ovoci, ale i některé zelenině (melouny, kukuřice, cibule) a nejvíce v medu (!) – mohl zvyšovat koncentraci kyseliny močové v krvi. Ale je tomu tak, neboť enzym fruktokináza (ketoheksokináza, EC 2.7.1.4), přeměňující v játrech fruktózu na fruktóza-1-fosfát, vede k rychlé spotřebě ATP a stimulací AMP-deaminázy (EC 3.5.4.6) k degradaci AMP na inozin, xantin, hypoxantin a konečně kyseliny močovou [17,18]. Spotřeba cukru se před 150 lety pohybovala kolem 2 kg na osobu a rok, Bray [19] uvádí, že za dobu existence Spojených států (tedy od roku 1776) se zvýšila spotřeba cukru více než 40krát a dnes činí 72,6 kg na osobu a rok. V ČR se podle údajů Českého statistického úřadu za 60 let (1948–2008) zvýšila z 23,8 kg na 37 kg na osobu a rok (s maximem 44 kg/osobu/rok v roce 1990). Spotřeba slazených nápojů v USA vzrostla mezi lety 1950 a 2000 pětinasobně. V posledních letech dostihla konzumace sirupu s vysokým obsahem fruktózy (HFCS) spotřebu sacharózy, která je také tvořena z poloviny fruktózou [20].

I když situace v Česku není zdaleka tak dramatická, hrozí vysoký příjem fruktózy velmi reálnými zdravotními riziky. Jedná se nejen o větší přísun energie a z toho plynoucí obezitu, ale i o dopady na ukládání tělesného tuku – a zvýšené množství tuku ve viscerální oblasti je úhelným kamenem inzulinorezistence a všech jejích projevů postulovaných Reavenem. Ve studii, ve které bylo po dobu 10 týdnů 25 % energie z nápojů hrazeno buď glukózou, nebo fruktózou, došlo po fruktóze k nárůstu tukové tkáně většímu o 60 % než po glukóze. Přitom nedošlo ke změně množství podkožního tuku, takže veškerý nárůst byl tvořen zmnožením viscerální tukové tkáně [21].

Hyperurikémie, způsobená vysokým příjmem fruktózy, je některými autory považována za příčinu hypertenze (tzv. hyperurikemická hypertenze [8]), diabetu 2. typu [17] či celého komplexu metabolického syndromu, poškození ledvin a kardiovaskulárních chorob [7]. Potvrdit příčinnou souvislost je zatím zřejmě předčasné, ale pozornost věnovaná tomuto fenoménu je nepochybně namístě.

A jak to je s tím kostlivcem? Většina savců metabolizuje kyselinu močovou na rozpustný allantoin. V době před 15–20 miliony let (období časného miocénu) došlo u společného předka lidí, šimpanzů, goril a orangutanů k nonsense mutaci kodonu 33 genu pro příslušný enzym (urikázu), později následované dalšími změnami tohoto genu (u předků gibbonů došlo k jiné mutaci tohoto genu, ale se stejným výsledkem) [22]. Ačkoli náhlá ztráta aktivity urikázy je (např. u myši) letální [1], u primátů zjevně k takovému následku nedošlo – zřejmě se jednalo o postupnou ztrátu aktivity enzymu, kompenzovanou mj. poklesem aktivity xantinoxidázy na pouhé 1 % aktivity

jiných savců (cit. v [1]). Toto zjištění bylo podnětem pro četné úvahy o příčinách či alespoň fylogenetické výhodnosti takové změny metabolismu purinů. 60 let stará hypotéza o působení kyseliny močové jako mozkového stimulans (v důsledku podobnosti s kofeinem) nenabyla příznivce a je třeba ji považovat za opuštěnou. Roli mohla sehrát významná schopnost antioxidační, zvláště pokud by nahrazovala ztracenou schopnost syntetizovat jiný významný antioxidant, kyselinu L-gulonovou (vitamin C) [1]. Zřejmě nejpřesvědčivějším důvodem, proč se naši předkové dokázali přizpůsobit ztrátě aktivity urikázy, je snazší udržení krevního tlaku v podmínkách velmi nízkého příjmu soli. Změny klimatu ve středním a pozdním miocénu (před 8–14 miliony let) vedly společně prapředky vyšších primátů k návratu do prostředí vlhkých tropických a subtropických lesů východní Afriky. Ovšem strava sestávající převážně z měkkého ovoce obsahovala minimální množství soli (odhaduje se, že pouhý 1 g NaCl denně). Hyperurikémie zvyšuje krevní tlak jak akutně (renin-dependentním mechanismem), tak chronicky (zvýšenou citlivostí k soli) a pro jedince (resp. populace) mohla vyšší urikémie představovat výhodu [23]. Potřeba odlišné regulace krevního tlaku u vzpřimujících se hominidů asi žádnou roli nehrála, protože k první mutaci došlo v době, v níž linie pro hominidy a ostatní primáty ještě nebyly odděleny.

Zatímco šimpanzi, gorily a orangutani zůstali u výlučně či zcela převažující vegetariánské stravy, lidská potrava se v posledních 10 tisících letech podstatně vzdálila té, na kterou jsme geneticky vybaveni. Zvýšený příjem purinů či v současnosti fruktózy tak odkryl odvrácenou stranu úspěšné adaptace na možná náhodnou, ale potenciálně velmi ohrožující změnu genomu. Nyní zjišťujeme, že hyperurikémie predisponuje ke kardiovaskulárním chorobám [24]. Ale je tomu opravdu tak, že výhody, které snad ono přizpůsobení přineslo, se obrací proti modernímu člověku? Jsem přesvědčen, že takový výklad by byl přehnaný. Žít a přežít v 21. století přece nevyžaduje dennodenní přísun masa ani litry slazených nápojů. Naopak, rozpoznání významu zdánlivě „asymptomatické“ hyperurikémie je jen další nápoděnou, jak žít co nejlépe v souladu s naší biologickou podstatou.

Literatura

1. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 3–8.
2. Koborová I, Kollárová R, Hlavatá A et al. Asymptomatic hyperurikémia a metabolický syndróm u mladistvých. *Vnitr Lék* 2015; 61(1): 42–49.
3. Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(1): 102–110.
4. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012; 60(5): 1148–1156.
5. Assadi F. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *J Nephrol* 2014; 27(1): 51–56.
6. Whelton A. Hyperuricemia and hypertension. A confluence of concepts. *Hypertension* 2012; 60(5): 1112–1113.

7. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR et al. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(3): 175–181.
8. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M et al. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? *Hypertension* 2013; 61(5): 948–951.
9. Kanbay M, Solak Y, Gaipov A et al. Allopurinol as a kidney-protective, cardioprotective, and antihypertensive agent: hype or reality? *Blood Purif* 2014; 37(3): 172–178.
10. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's "De sedibus et causis morborum per anatomen indagata". *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(4): 534–535.
11. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645.
13. Sucharda P. Metabolický syndrom – kliniku patofyziologií nena-hradíš. *Practicus* 2014; 13(4): 14–15.
14. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(1): 56–63.
15. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369(9579): 2059–2061.
16. Billiet L, Doaty S, Katz JD et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* 2014; 2014: 852954. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/852954>>.
17. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30(1): 96–116.
18. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013; 62(10): 3307–3315.
19. Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr* 2013; 4(2): 220–225.
20. Guthrie JF, Morton JF. Food sources of added sweeteners in the diets of Americans. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(1): 43–51.
21. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119(5): 1322–1334.
22. Kratzert JT, Lanaspas MA, Murphy MN et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(10): 3763–3768.
23. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40(3): 355–360.
24. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811–1821.

prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc.

✉ psuch@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 22. 7. 2014