

Asymptomatická hyperurikémia a metabolický syndróm u mladistvých

Ivana Koborová¹, Radana Gurecká¹, Anna Hlavatá², Katarína Šebeková¹

¹ Ústav molekulárnej biomedicíny LF UK Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Ing. RNDr. Peter Celec, PhD., MPH

² II. detská klinika LF UK a Nemocnica akad. L. Dézera, FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

Prednesené v skrátenej forme na 7. slovenskej konferencii detskej nefrológie s medzinárodnou účasťou, 5. – 6. júna 2014 v Košiciach, Slovenská republika.

Súhrn

Kyselina močová je u človeka biologicky aktívny koncový produkt metabolizmu purínov. Zvýšené koncentrácie kyseliny močovej sprevádzajú metabolický syndróm a jeho komponenty už u detí a mladistvých. K hyperurikémii prispieva konzumácia nápojov prisládzaných fruktózou, nakoľko je jediným sacharidom, pri ktorého metabolizme vzniká kyselina močová. Súčasné vedomosti neumožňujú odlíšiť, či je hyperurikémia kauzálnou príčinou komponentov metabolického syndrómu, alebo len sprievodným znakom naznačujúcim zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení. V súčasnosti neexistuje konsenzus či a ako liečiť asymptomatickú hyperurikémiu u detí a mladistvých. Zaujať zásadný postoj k týmto otázkam umožnia len výsledky randomizovaných kontrolovaných prospektívnych štúdií, ktoré poskytnú dôkazy o prospešných účinkoch tejto liečby na prevalenciu metabolického syndrómu a incidenciu kardiovaskulárnych chorôb.

Kľúčové slová: adolescenti – fruktóza – inzulínová rezistencia – kyselina močová – metabolický syndróm – obezita

Association between asymptomatic hyperuricaemia and metabolic syndrome in the adolescents

Summary

In humans, uric acid represents a biologically active end-product of purine nucleotides. Several studies in children and adolescents documented an association between hyperuricaemia and the components metabolic syndrome. High intake of fructose-sweetened beverages might increase uricaemia, since fructose is the only saccharide which metabolism results in the formation of uric acid. Current knowledge does not allow distinguishing whether hyperuricaemia is causally related to the components of metabolic syndrome, or rather represents a marker of an enhanced risk, and poor outcome. No guidelines exist whether or not to treat asymptomatic hyperuricaemia in the adolescents. Randomized controlled prospective clinical studies are needed to elucidate whether uric acid-lowering management would beneficially affect the prevalence of metabolic syndrome, and the incidence of cardiovascular disease.

Key words: adolescents fructose – insulin resistance – metabolic syndrome – obesity – uric acid

Úvod

U človeka a niektorých vyšších primátov (šimpanzov, orangutanov a goríl) je v dôsledku rovnakých mutácií v géne urikázy kyselina močová (KM) koncovým produktom degradácie purínov. Ostatné cicavce syntetizujúce urikázu metabolizujú puríny na alantoin. Zvýšenie koncentrácií KM v plazme pravdepodobne umožnilo hominidom konzumujúcej potravu s nízkym obsahom sodíka lepšie regulovať, resp. udržať, krvný tlak

vo vzpriamenej polohe [1,2]. Podľa Orowana mohla KM vďaka štruktúrnej podobnosti s kofeínom pôsobiť ako neurostimulans, a tak prispieť k zvýšeniu inteligencie [3]. Iní autori sa domnievajú, že zvýšené koncentrácie KM v plazme mohli prispieť k predĺženiu života hominidov, nakoľko KM je významný antioxidant, zlepšuje endotelilálne funkcie a pôsobí neuroprotektívne [4,5]. Z evolučného hľadiska teda mohlo mať zvýšenie koncentrácií KM v plazme výhody.

V modernej dobe, keď konzumujeme 10–20-krát viac NaCl ako naši predkovia v miocene, sa tieto výhody strácajú [1,2]. Pre významné asociácie KM s kardiovaskulárnymi a obličkovými ochoreniami sa zvýšené koncentrácie KM dávajú do súvislosti s nepriaznivou klinickou prognózou. Koncentrácie KM korelujú s množstvom faktorov zvyšujúcich riziko vzniku kardiovaskulárnych a obličkových ochorení, ako napr. s prehypertenziou, hypertenziou, zvýšenou reabsorpciou sodíka v proximálnych tubuloch, mikroalbuminúriou, proteinúriou, obezitou, aterogénnou dyslipidémiou, hyperinzulinémiou, hyperleptinémiou, hypoadiponektinémiou, inzulinovou rezistenciou, ochorením periférnych a koronárnych artérií, dysfunkciou endotelu, ukazovateľmi oxidačného stresu a mikrozápalu [6–9]. Tieto asociácie však nevysvetľujú, či je KM kauzálnym faktorom, alebo len sprievodným znakom, resp. markerom zvýšeného rizika.

Zdroje KM

Endogénne vzniká KM pri degradácii purínových báz a pri metabolizme fruktózy. Ku koncentráciám KM v plazme prispievajú puríny vstrebané z potravy.

Hyperurikemický účinok a špecifická metabolizmu fruktózy

Až 15 % celkového energetického príjmu „moderne“ sa stravujúcich adolescentov predstavuje fruktóza konzumovaná vo forme nápojov dosládzaných fruktózou či sacharózou [10]. Fruktóza stimuluje syntézu KM z aminokyselín a je jediný sacharid, pri metabolizme ktorého vzniká KM [11]. V porovnaní s glukózou, konzumácia fruktózy zvyšuje renálnu exkréciu KM, zvyšuje de novo syntézu mastných kyselín v pečeni s následnou vyššou postprandiálnou hypertriacylglycerolémiou, syntézu mediátorov zápalu a akumuláciu viscerálneho tuku; znižuje inzulinovú senzitivitu, koncentrácie HDL-cholesterolu a pokojový energetický výdaj [12–14]. Až u 25 % probandov, ktorí konzumovali počas 2 týždňov 200 g fruktózy denne, sa manifestoval de novo metabolický syndróm [15].

Odlišnosť metabolizmu fruktózy od využitia iných sacharidov môže súvisieť s narastajúcou incidenciou metabolického syndrómu, ktorý môže fruktóza indukovať aj pri nezvýšenom energetickom príjme. Fruktóza neovplyvňuje pocit nasýtenosti nakoľko neindukuje sekréciu anorexigénnych peptidov (inzulínu a leptínu) a zvyšuje chuť do jedla ovplyvnením centrálného nervového systému [16,17]. Hoci asi dve tretiny detí a tretina dospelých trpí malabsorpciou fruktózy v dôsledku zníženej exprese jej transportéru GLUT5 v tenkom čreve, po opakovanej záťaži fruktózou sa expresia GLUT5 a ketohexokinázy, ktorá fosforyluje fruktózu, zvyšuje [10,18,19].

Príčiny sekundárnej hyperurikémie

Obličky vylučujú 70 % endogénne nasyntetizovanej a z potravy pochádzajúcej KM. Laktát, slučkové a tiažidové diuretiká inhibujú renálnu exkréciu KM v proximálnom tubule. Hyperurikémia sprevádza aj ochorenia obličiek včítane polymorfizmov v génoch aniónových

transportérov, stavy spojené s prekročením prahu recyklácie purínov (nadmerná fyzická námaha, masívne poškodenie buniek) a ochorenia tenkého čreva, ktoré vylučuje asi 30 % z poolu KM [20–22].

Komponenty metabolického syndrómu a kyselina močová

Metabolický syndróm je nenáhodný spoločný výskyt navzájom prepojených znakov, zvyšujúcich riziko vzniku srdcovocievnych chorôb a diabetu 2. typu [23]. Jeho hlavnými komponentmi sú porucha homeostázy glukózy, obezita, aterogénna dyslipidémia a arteriálna hypertenzia. Kritériá expertných skupín pre diagnostiku metabolického syndrómu u dospelých sa čiastočne líšia. Napr. NCEP ATP III a IDF kritériá neobsahujú na rozdiel od definícií WHO a EGIR inzulinovú rezistenciu; EGIR, NCEP ATP III a IDF podmieňujú diagnózu centrálnou obezitou na rozdiel od WHO, ktorá pripúšťa aj klasifikáciu na základe indexu telesnej hmotnosti – BMI [23–26].

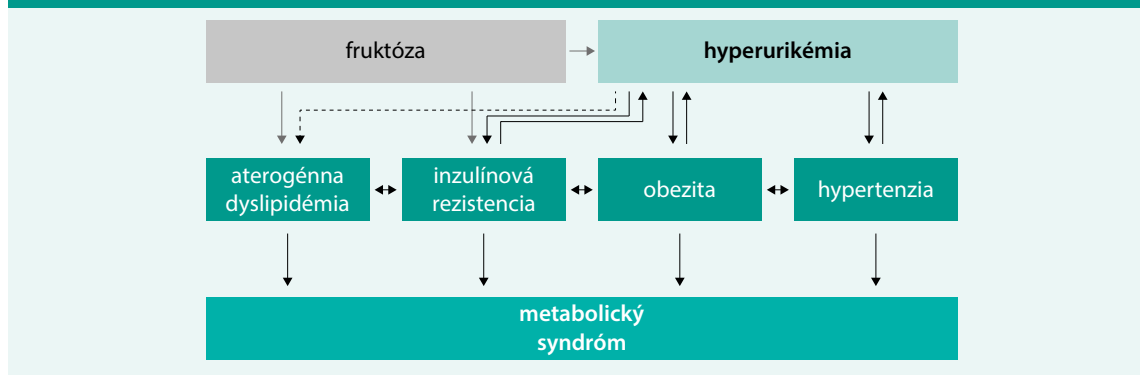
Situácia okolo definície a kritérií klasifikácie metabolického syndrómu u detí a mladistvých je komplikovaná. Na úskalí upozorňuje aj česká a slovenská literatúra [27,28]. IDF zverejnila stručnú a presnú definíciu MS aj pre deti a mládež [29]. Kľúčovým kritériom u detí od 10 rokov veku a mladistvých je aj v tejto definícii centrálna obezita určená 90. percentilom obvodu pásu vzhľadom na vek a pohlavie (hraničné hodnoty pre klasifikáciu ostatných komponentov sú pevne stanovené). Hodnoty populačných kritérií sa v rôznych krajinách líšia, a napr. na Slovensku populačné tabuľky pre obvod pásu detí a mladistvých neexistujú. Autori v pediatrickej literatúre klasifikujú centrálnu obezitu zriedkavo, za kritériá obezity volia najčastejšie rôzne percentily BMI, percentily alebo percentá telesnej hmotnosti, obsah tuku v organizme, alebo ich kombináciu. Z takto vyplývajúceho nedostatku údajov v literatúre diskutujeme vo vzťahu KM a metabolického syndrómu obezitu, nie brušnú tučnosť. Za ďalšie úskalie definície metabolického syndrómu u mladistvých považujú niektorí autori použitie glykémie nalačno ako ukazovateľa poruchy glukózového metabolizmu. Odôvodňujú to skutočnosťou, že najmä mladiství a mladí dospelí udržiavajú v počiatočných štádiách dysregulácie metabolizmu glukózy normoglykémiu hyperinzulinémiou, čo má za následok klasifikáciu normoglykemických inzulin-rezistentných probandov ako jedincov bez poruchy homeostázy glukózy. Napr. v skupine 159 obéznych (obezita definovaná ako BMI $\geq$ 95. percentil pre daný vek a pohlavie) detí a mladistvých vo veku 10–16 rokov bola prevalencia zvýšenej glykémie na lačno ($> 5,6$ mmol/l) 3,8 %, prevalencia inzulinovej rezistencie však dosahovala 66–87 %, podľa použitých kritérií [30].

Vzťah hyperurikémie ku komponentom metabolického syndrómu je znázornený na schéme.

Hypertenzia

Spomedzi všetkých komponentov metabolického syndrómu je najlepšie zdokladovaný patofyziologický me-

Schéma. Úloha hyperurikémie v patogeneze metabolického syndrómu



Zvýšené koncentrácie kyseliny močovej môžu prispievať k vzniku komponentov metabolického syndrómu – hypertenzie, obezity, inzulínovej rezistencie a nepriamo aj aterogénnej dyslipidémie. Zároveň hypertenzia, obezita a inzulínová rezistencia môžu zapríčiniť hyperurikémiu. Vysoký príjem fruktózy zvyšuje urikémiu a podieľa sa na vzniku aterogénnej dyslipidémie a inzulínovej rezistencie.

chanizmus, ktorým KM vyvoláva hypertenziu. Mierna hyperurikémia spočiatku indukuje reverzibilnú na soľ necitlivú hypertenziu. Perzistencia hyperurikémie vedie k vývinu na soľ citlivej hypertenzie, ktorú už nie je možné zvrátiť navodením normourikémie [31]. Vo včasných fázach hypertenzie hrá dôležitú úlohu aktivácia renín-angiotenzinového systému a down-regulácia tvorby NO [32]. K fixácii hypertenzie dochádza, keď KM indukuje poškodenie interstícia a arteriol obličky a hypertrofiu glomerulov. V mechanizme sa uplatňuje aktivácia kináz, transkripčných faktorov, tvorba cyklooxygenázy, rastových faktorov, indukcia zápalovej reakcie, oxidačného stresu a epitelovo-mezenchymálnej transformácie tubulárnych buniek [33–40].

Aj hypertenzia môže vyvolať hyperurikémiu. Mikrovasikulárne ochorenie obličky a zvýšená renálna vaskulárna rezistencia znižujú prietok krvi obličkou. Vznikajúci laktát môže kompetitívne inhibovať exkréciu KM [20,41].

U mladistvých a mladých dospelých asymptomatická hyperurikémia predchádza manifestáciou primárnej hypertenzie a oveľa častejšie sprevádza primárnu ako sekundárnu hypertenziu [42–44]. V našej literatúre sa hyperurikémii pri hypertenzii venujú Špinar et al [45]; súčasné vedomosti o vzťahu KM a hypertenzie u mladistvých sme zhrnuli v osobitnom článku [46].

Obezita

Obezita a centrálna obezita sú často sprevádzané hyperurikémiou, kauzalita tohto vzťahu je však nejasná. KM priamo inhibuje β -oxidáciu mastných kyselín a stimuluje lipogénu v pečeni [39]. Znižuje renálnu exkréciu leptínu a zvyšuje jeho tvorbu indukciou exprese jeho génu [47]. Leptín znižuje renálnu exkréciu KM [47]. Autori malej štúdie u dospelých mužov sa domnievajú, že pri viscerálnej obezite je hyperurikémia častejšie dôsledkom nadprodukcie KM a pri subkutánnom type obezity zase dôsledkom zníženej renálnej exkrécie KM [48].

Inzulínová rezistencia

Nie je úplne jasné akým mechanizmom indukuje hyperurikémiu inzulínovú rezistenciu. Predpokladá sa, že KM môže priamo blokovať receptory na B-bunkách pankreasu, alebo spôsobuje inzulínovú rezistenciu nepriamo, indukciou oxidačného stresu a zápalovej reakcie v hepatocytoch a Langerhansových ostrovcích, a inhibíciou sekrécie adiponektínu v tukových bunkách [10,39,49,50].

Hyperinzulinémia per se môže indukovať hyperurikémiu. Inzulín po interakcii so svojimi receptormi zvyšuje reabsorpciu sodíka v tubuloch obličky, čo má za následok zníženie renálnej exkrécie KM [51,52].

Aterogénna dyslipidémia

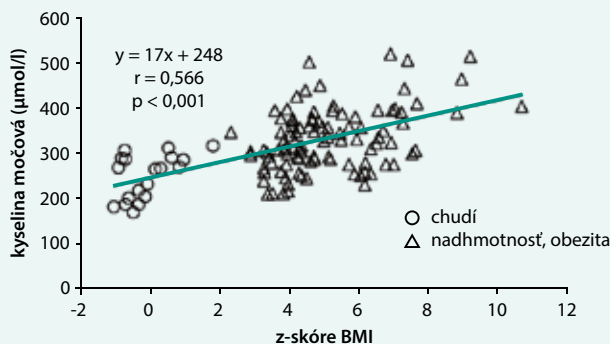
Vzťah medzi hyperurikémiou a hypertriacylglycerolémiou je pravdepodobne nepriamy. Simultánne zvýšenie koncentrácií KM a TAG môže navodiť vysoký príjem fruktózy stimuláciou lipogenézy, a hyperinzulinémia, ktorá zvyšuje uvoľňovanie voľných mastných kyselín z periférnych tkanív, a zároveň aj reabsorpciu KM [51,53].

Aj keď KM nie je zaradená medzi diagnostické kritériá metabolického syndrómu, vzťah medzi hyperurikémiou a metabolickým syndrómom či jeho komponentmi bol zdokumentovaný ako u dospelých [54], tak i u detí a dospievajúcich. V prehľade sa zameriavame na vzťahy medzi KM a komponentmi metabolického syndrómu najmä u detí a adolescentov, nakoľko títo netrpia významnými komorbiditami sekundárne modulujúcimi metabolizmus KM.

KM a obezita u detí a adolescentov Výsledky observačných štúdií

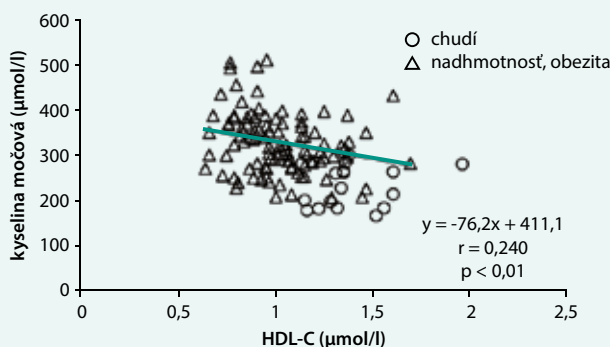
V našej štúdií sme vyšetrili 102 detí a adolescentov vo veku 10–18 rokov (priemerný vek $12,6 \pm 2,3$ roku) s neľčenou novodiagnostikovanou nadhmotnosťou alebo obezitou ($BMI\ 31,2 \pm 4,6\ kg/m^2$; z-skóre $BMI\ 5,0 \pm 1,6$, rozmedzie 1,7–10,8) a porovnali sme ich koncentrácie KM s hodnotami nameranými vo veku zodpovedajú-

Graf 1. Vzťah medzi koncentraciami kyseliny močovej v plazme a z-skóre indexu telesnej hmotnosti u 10-18-ročných detí a adolescentov



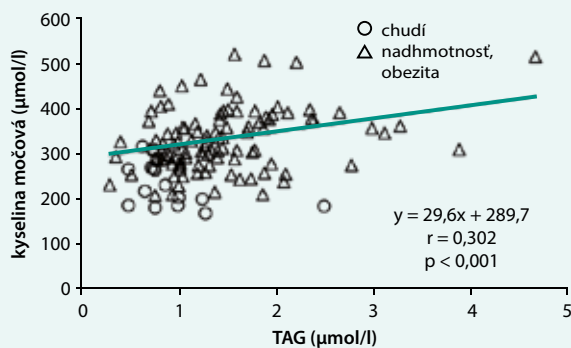
BMI – index telesnej hmotnosti (body mass index); **nadmernosť** a **obezita** sú klasifikované vzhľadom na vek a pohlavie

Graf 2. Vzťah medzi koncentraciami kyseliny močovej a HDL-cholesterolu v plazme u 10-18-ročných detí a adolescentov



HDL-C – high density lipoprotein cholesterol; **nadmernosť** a **obezita** sú klasifikované vzhľadom na vek a pohlavie

Graf 3. Vzťah medzi koncentraciami kyseliny močovej a triacylglycerolov v plazme u 10-18-ročných detí a adolescentov



TAG – triacylglycerols; **nadmernosť** a **obezita** sú klasifikované vzhľadom na vek a pohlavie

cej kontrolnej skupine devätnástich chudých probandov ($BMI\ 18,6 \pm 1,6\ kg/m^2$; $z\text{-skóre}\ -0,3 \pm 0,6$; rozmedzie $-1,2-0,8$; $p < 0,001$). Mladiství s nadmernosťou či obezitou mali v porovnaní s kontrolnou skupinou prie-

merne o 38 % vyššie koncentrácie KM ($333 \pm 69\ \mu mol/l$ vs $242 \pm 49\ \mu mol/l$, $p < 0,001$). Vzťah medzi KM a z-skóre BMI v tejto kohorte je na [graf 1](#). Po korekcii na vek a pohlavie je možné prisúdiť 34 % vo variabilite koncentrácií

KM na vrub z-skóre BMI. Vzťahy medzi centrálnou obezitou a KM sme pre nemožnosť populačnej štandardizácie v slovenskom meradle nesledovali.

Rakúske obézne deti a adolescenti (spôsob klasifikácie obezity autori neudali) vo veku 10–22 rokov mali o 22 % vyššie koncentrácie KM ako chudí probandi (obézni: $n = 355$, KM $333 \pm 77 \mu\text{mol/l}$; chudí: $n = 200$, KM $274 \pm 65 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). Koncentrácie KM významne korelovali so systolickým tlakom krvi (STK), pomerom hrúbky intímny a média spoločných krkavíc, obvodom pása, inzulinovou rezistenciou a inzulinémiou nalačno, nie však s koncentraciami glukózy a voľných mastných kyselín [55].

U obéznych japonských detí a mladistvých (6–14 rokov, $n = 1\,027$) pozorovali 24% prevalenciu hyperurikémie u chlapcov a 15% u dievčat ($p < 0,01$). U oboch pohlaví sa prevalencia zvyšovala s vekom. Hyperurikémia korelovala so stupňom obezity, STK a HDL-cholesterolom. Autori definovali obezitu ako telesnú hmotnosť prevyšujúcu štandardnú hmotnosť Japoncov vzhľadom na vek a výšku o $\geq 20\%$ [56].

Českí autori nenašli významný vzťah medzi sonograficky stanoveným množstvom viscerálneho tuku a koncentraciami KM u obéznych detí a dospievajúcich ($n = 69$, vekové rozmedzie 7–18 rokov, obezita definovaná ako BMI > 97 . percentil vzhľadom na vek a pohlavie) [57]. U slovenských obéznych detí a adolescentov korelovala echokardiograficky stanovená hrúbka epikardiálneho tuku s koncentraciami KM a inými kardio-metabolickými rizikovými markermi [58].

Výsledky intervenčných štúdií

Hmotnosť obéznych adolescentov (obezita definovaná ako BMI > 95 . percentil vzhľadom na vek a pohlavie) s hypertenziou či prehypertenziou, ktorí užívali alopurinol alebo probenecid ostávala nezmenená, alebo mierne klesala, probandi užíajúci placebo priberali. Príčiny rozdielneho účinku sú nejasné: všetkým účastníkom štúdie odporučili schudnúť, dodržiavanie diéty a cvičenia sa však nesledovalo. Zníženie hmotnosti mohlo byť dôsledkom zníženia príjmu soli, nápojov s obsahom fruktózy alebo nežiaducich účinkov terapie (nauzea, nechutenstvo) [59–61].

Poľskí autori porovnávali účinky samotnej nefarmakologickej redukcie hmotnosti (telesná aktivita a diéta) a kombinácie s metformínom u 10–17-ročných probandov s nadhmotnosťou alebo obezitou ($n = 113$) [62], ktoré definovali podľa IOTF štandardov podľa Coleho et al [63]. U 78 % probandov, ktorí schudli, sa urikémia znížila o $\geq 5\%$, u 58 % o $\geq 10\%$. Po 1-ročnej nefarmakologickej intervencii dosiahli významné zníženie telesnej hmotnosti s poklesom urikémie len u dievčat. Chlapci neschudli a koncentrácie KM sa významne nezmenili. Výsledkom kombinovanej liečby bola redukcia hmotnosti aj urikémie u oboch pohlaví, výraznejšia u dievčat [62]. Hypourikemický účinok metformínu, popísaný aj u dospelých, je pravdepodobne dôsledkom zvýšenej renálnej exkrécie KM [64–66].

V nemeckej štúdii u 9–13-ročných mladistvých s nadhmotnosťou či obezitou (definované ako BMI ≥ 90 ., resp.

97. percentil vzhľadom na vek a pohlavie) zameranej na zníženie telesnej hmotnosti cvičením a diétou ($n = 484$) sa po roku podarilo dosiahnuť významné zníženie telesnej hmotnosti v rámci rozmedzia obezity a zlepšenie niektorých rizikových faktorov vzniku kardiovaskulárnych ochorení bez významných zmien urikémie. V kontrolnej skupine probandi ($n = 533$) pribrali a urikémia sa u nich mierne, ale významne zvýšila [67].

KM a aterogénna dyslipidémia u detí a adolescentov

Českí autori zistili, že potomkovia rodičov s hyperlipoproteinémiou majú už v rannej mladosti zvýšené koncentrácie KM [68]. V našej štúdii mali probandi s nadhmotnosťou a obezitou významne vyššie koncentrácie triacylglycerolov ($1,45 \pm 0,71 \mu\text{mol/l}$ vs $0,90 \pm 0,44 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) a nižšie koncentrácie HDL-cholesterolu ($1,02 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$ vs $1,39 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) ako ich chudí rovesníci. Korelácia medzi koncentraciami KM a TAG, resp. HDL-C je na [graf 2](#) a [graf 3](#). Obdobné vzťahy boli popísané aj v štúdiách ktoré diskutujeme v rámci metabolického syndrómu.

KM a metabolický syndróm u detí a adolescentov

Výsledky observačných štúdií

Zvýšené koncentrácie KM u obéznych adolescentov (obezita definovaná ako telesná hmotnosť vyššia aspoň o 20 % ako normálna hmotnosť zodpovedajúca výške probanda a percento telesného tuku merané kaliperom $> 25\%$ u chlapcov a $> 30\%$ u dievčat) s metabolickým syndrómom v porovnaní so zdravými ($359 \pm 83 \mu\text{mol/l}$ vs $280 \pm 67 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$) popísali maďarskí autori pred 10 rokmi. Považovali to za paradoxný nález, nakoľko obézni mali zároveň zníženú antioxidačnú kapacitu plazmy a vyššie ukazovatele oxidačného stresu [69].

Z analýzy údajov od 1 370 mladistvých vo veku 12–17 rokov v štúdii NHANES (1999–2002) vyplynulo, že prevalencia metabolického syndrómu sa zvyšuje z 1 % u probandov s koncentraciami KM v 1. kvartile ($\leq 250 \mu\text{mol/l}$) na 21 % u probandov s koncentraciami KM vo 4. kvartile ($\geq 339 \mu\text{mol/l}$). Koncentrácie KM významne korelovali s brušnou tučnosťou, hypertriacylglycerolémiou a hyperglykémiou. Pravdepodobnosť prevalence metabolického syndrómu sa významne zvyšovala (odds ratio – OR: 2,52; 95% konfidenčný interval – CI 1,87–3,41) s každým zvýšením koncentrácie KM o $60 \mu\text{mol/l}$ [70].

V štúdii u 299 detí a mladistvých vo veku 4–18 rokov mali metabolicky zdraví (t.j. bez iných komponentov metabolického syndrómu) obézni probandi priemerne o 20 % nižšie koncentrácie KM ako obézni s metabolickým syndrómom (KM $303 \pm 65 \mu\text{mol/l}$ vs $361 \pm 89 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). V multivariantnej analýze bola KM najlepším prediktorom metabolického syndrómu: OR 2,2; CI: 1,5–3,2 pri zvýšení koncentrácie KM o $60 \mu\text{mol/l}$ [71]. Obdobné výsledky popisujú autori aj u dospelých, u ktorých však boli okrem KM nezávislými významnými prediktormi aj adiponektín a leptín [72].

Vo vyššie uvedenej štúdií 6–14-ročných obéznych japonských detí a mladistvých bola prevalencia metabolického syndrómu 2-krát vyššia u probandov s hyperurikémiou (30 %) v porovnaní s normourikemickými (14 %) [56].

V inej japonskej štúdií u 12–15-ročných mladistvých mali chlapci ($n = 518$) s koncentráciami KM v rozmedzí najvyššieho kvartilu významne vyššiu prevalenciu brušnej tučnosti, hypertenzie a dyslipidémie v porovnaní so skupinou s koncentráciami KM v najnižšom kvartile. Riziko prítomnosti ≥ 2 kardiometabolických rizikových faktorov bolo OR 2,59 (CI 1,16–5,79). U dievčat ($n = 440$) v najvyššom kvartile koncentrácií KM odhalili len významne vyššiu prevalenciu brušnej tučnosti, s rizikom OR 1,54 (CI 0,43–5,56). Hraničné hodnoty koncentrácie KM na identifikovanie prítomnosti viacerých faktorov kardiovaskulárneho rizika boli 381 $\mu\text{mol/l}$ u chlapcov a 291 $\mu\text{mol/l}$ u dievčat [73].

KM – prediktor manifestácie metabolického syndrómu

Taiwanská štúdia dokladá, že koncentrácia KM v plazme môže predikovať manifestáciu metabolického syndrómu v adolescencii. Spomedzi 613 chlapcov vo veku 10–15 rokov sa v priebehu $2,7 \pm 0,9$ roka manifestoval metabolický syndróm u 3,1 %. Chlapci s koncentráciami KM vo 4. kvartile mali významne vyššie riziko vzniku metabolického syndrómu (OR 6,39; CI 1,41–29,08; $p < 0,05$) v porovnaní so skupinou v 1. kvartile, na vrub brušnej tučnosti, zvýšeného TK, triacylglycerolov a nízkych hodnôt HDL-cholesterolu. Pre vznik metabolického syndrómu mala koncentrácia KM $> 452 \mu\text{mol/l}$ 78,9% pozitívnu a 94,1% negatívnu prediktívnu hodnotu. Nezávislými prediktormi manifestácie metabolického syndrómu bol obvod pásu ≥ 90 . percentil, STK $\geq 130 \text{ mm}$ Hg alebo DTK $\geq 85 \text{ mm}$ Hg a urikémia $> 452 \mu\text{mol/l}$ [74].

KM a diabetes 2. typu

Na spojitost hyperurikémie s diabetom 2. typu u dospelých hypertonikov s hypertrofiou ľavej komory prvýkrát poukázali výsledky štúdie LIFE. Zvýšenie koncentrácie KM o 77 $\mu\text{mol/l}$ významne zvyšovalo riziko vzniku diabetu (hazard ratio – HR 1,29; CI 1,18–1,42; $p < 0,001$) [75].

Retrospektívna analýza 8 prospektívnych štúdií u 32 016 dospelých v strednom a staršom veku poukázala na zvýšené relatívne riziko (RR) vývinu diabetu 2. typu u probandov v najvyššej kategórii koncentrácií KM (RR 1,56; CI 1,39–1,76) v porovnaní s najnižšou kategóriou. Každé zvýšenie koncentrácie KM o 60 $\mu\text{mol/l}$ zvyšovalo riziko vzniku diabetu o 6 % (RR 1,06; 95% CI 1,04–1,07), nezávisle od iných rizikových faktorov (najmä komponentov metabolického syndrómu) [76]. Údaje o vzťahu medzi urikémiou a rizikom vzniku diabetu 2. typu u detí a adolescentov sme v dostupnej literatúre nenašli.

Záver

Spomedzi komponentov metabolického syndrómu asocjuje u adolescentov KM najmä s hypertenziou, brušnou

tučnosťou a aterogénnou dyslipidémiou, voľnejšie alebo vôbec (v závislosti na populácii) s markermi včasnej poruchy homeostázy glukózy. Prítomnosť asymptomatickej hyperurikémie u adolescentov naznačuje zvýšené riziko vzniku metabolického syndrómu, a v spojitosti s metabolickým syndrómom môže poukazovať na prítomnosť včasných vaskulárnych abnormalít a riziko vývinu kardiovaskulárnych ochorení. Nie je však jasné, prečo majú len niektorí adolescenti s asymptomatickou hyperurikémiou metabolický syndróm, alebo prečo nemajú všetci mladiství s metabolickým syndrómom hyperurikémiu.

Nateraz ostáva nejasné, či má KM kauzálny vzťah k metabolickému syndróm, alebo je len sprievodným znakom poukazujúcim na riziko nepriaznivej prognózy. Nie je ani jasné či je KM vhodným biomarkerom na odhalenie budúcej hrozby nepriaznivého metabolického fenotypu u mladistvých ešte pred plným rozvojom metabolického syndrómu. Zásadný postoj k týmto otázkam prinesú len výsledky randomizovaných kontrolovaných prospektívnych klinických štúdií sledujúcich či zníženie urikémie pozitívne ovplyvní vývin poškodenia cieľových orgánov a incidenciu kardiovaskulárnych chorôb.

V súčasnosti príslušné odborné spoločnosti nezaujali postoj k tomu, že či, a ako, liečiť asymptomatickú hyperurikémiu u obéznych mladistvých alebo mladistvých s metabolickým syndrómom, resp. jeho komponentmi. Pozorovania a mechanistické doklady naznačujú, že hyperurikemickí obézni adolescenti a mladiství s metabolickým syndrómom môžu zo zníženia hyperurikémie profitovať. Mierna a stredne závažná hyperurikémia spojená s uvedenými metabolickými dysreguláciami je čiastočne ovplyvniteľná nefarmakologickou intervenciou. Výsledkom diétoterapie zameranej na zníženie príjmu potravín s vysokým obsahom purínov je väčšinou len mierne zníženie koncentrácií KM. Účinnejším opatrením je vylúčenie nápojov dosládzaných fruktózou. Konzumácia fruktózy v prirodzenej forme (ovocie, prírodné nedosládzané ovocné šťavy) hyperurikémiu a jej nežiaduce účinky nenavádza, nakoľko sa uplatňuje ochranný efekt vysokého obsahu draslíka a antioxidantov (vitamín C, resveratrol, kvercetin, iné flavonoidy) v ovocí [77]. Zníženie hmotnosti obéznych mladistvých nefarmakologickou intervenciou zmeny životného štýlu nie je vždy sprevádzané znížením urikémie. Cieľená prevencia ochorení vyplývajúcich z nesprávneho životného štýlu si vyžaduje vypracovanie a implementáciu edukačných programov oslovujúcich rodičov a ich potomkov. Ich súčasťou by mali byť informácie o metabolizme KM a možnostiach nefarmakologickej prevencie asymptomatickej hyperurikémie.

Pravdepodobnosť manifestácie dny, urátovej nefrolitiázy, či zlyhania obličiek u osôb s asymptomatickou hyperurikémiou je veľmi nízka. Farmakologická liečba izolovanej asymptomatickej hyperurikémie predstavuje riziko závažných nežiaducich účinkov a nepovažuje sa za opodstatnenú, pokiaľ pacient nemá extrémnu hyperurikémiu ($> 500 \mu\text{mol/l}$) a osobnú, alebo závažnú rodinnú, anamnézu dny, urátovej nefrolitiázy či nefropatie.

Farmakologickú intervenciu pri závažnej asymptomatickej hyperurikémii treba individuálne zvážiť aj u vysokorizikových pacientov s hypertenziou, diabetom, zlyhaním obličiek alebo ischemickou chorobou srdca [78].

Finančná podpora Grant APVV č. 0447–12 (KŠ)

Literatúra

- Watanabe S, Kang DH, Feng LL et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40(3): 355–360.
- Johnson RJ, Tittle S, Cade JR et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 3–8.
- Orowan E. The origin of man. *Nature* 1955; 175(4459): 683–684.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78(11): 6858–6862.
- Waring WS, McKnight JA, Webb DJ et al. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006; 55(11): 3127–3132.
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6): 1183–1190.
- Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(6): 523–530.
- Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005; 2(3): e76. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020076>>.
- Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: perhaps not so benign? *J Rheumatol* 2008; 35(5): 734–737.
- 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.
- van den Berghe G, Bronfman M, Vanneste R et al. The mechanism of adenosine triphosphate depletion in the liver after a load of fructose. A kinetic study of liver adenylate deaminase. *Biochem J* 1977; 162(3): 601–609.
- Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(2): 201–208.
- Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM et al. Circulating Concentrations of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1, and Soluble Leukocyte Adhesion Molecule-1 in Overweight/Obese Men and Women Consuming Fructose- or Glucose-Sweetened Beverages for 10 Weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): E2034–E2038.
- Stanhope KL, Havel PJ. Fructose Consumption: Considerations for Future Research on Its Effects on Adipose Distribution, Lipid Metabolism, and Insulin Sensitivity in Humans. *J Nutr* 2009; 139(6): S1236–S1241.
- Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(3): 454–461.
- Teff KL, Elliott SS, Tschöp M et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2963–2972.
- Lane MD, Cha SH. Effect of glucose and fructose on food intake via malonyl-CoA signaling in the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382(1): 1–5.
- Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child* 1984; 59(8): 735–738.
- Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983; 84(1): 26–29.
- Masseoud D, Rott K, Liu-Bryan R et al. Overview of hyperuricaemia and gout. *Curr Pharm Des* 2005; 11(32): 4117–4124.
- Reyes AJ. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 461–467.
- Koettgen A, Albrecht E, Teumer A et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 2013; 45(2): 145–154.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486–2497.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5): 442–443.
- Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469–480.
- Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. World Health Organization: Geneva 1999. Dostupné z WWW: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf>.
- Vitariusova E, Kostalova L, Pribilincova Z et al. Problems of metabolic syndrome diagnostics in children. *Endocr Regul* 2010; 44(3): 115–120.
- Kumstát M, Hejmalová M, Hrazdila L et al. Problematika výživových zvyklostí II. Masarykova Univerzita: Brno 2013. ISBN 978–80–210–6334–1. ISBN 978–80–210–6335–8 (online : iOS). ISBN 978–80–210–6336–5 (online : Android). ISBN 978–80–210–6333–4 (brož. vaz.). Dostupné z WWW: <<http://DOI: 10.5817/CZ.MUNI.M210-6334-2013>>.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299–306.
- Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M et al. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr* 2012; 171(9): 1331–1337.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38(5): 1101–1106.
- Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): F1134–F1141.
- Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol* 2013; 2(2): 17–25.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1739–1742.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282(6): F991–F997.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003; 23(1): 2–7.
- Kang DH, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: Implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12): 3553–3562.
- Kanellis J, Watanabe S, Li JH et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41(6): 1287–1293.
- Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C et al. Uric Acid Stimulates Fructokinase and Accelerates Fructose Metabolism in the Development of Fatty Liver. *PLoS One* 2012; 7(10): e47948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047948>>.

40. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(5): F471–F480.
41. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(7): 869–872.
42. Alper AB, Chen W, Yau L et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45(1): 34–38.
43. Gruskin AB. The adolescent with essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(2): 86–90.
44. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42(3): 247–252.
45. Špinar J, Vitovec J, Pařenica J. Hypertenze a hyperurikémie. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 82–86.
46. Koborová I, Kollárová R, Podracká L et al. Asymptomatická hyperurikémia pri hypertenzii u mladistvých. *Čes Slov Pediatr* 2014; 69(3): 168–177.
47. Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W et al. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism* 1999; 48(6): 677–680.
48. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47(8): 929–933.
49. de Oliveira EP, Moreto F, de Arruda Silveira LV et al. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. *Nutr J* 2013; 12: 11. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1475-2891-12-11>>.
50. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Failure of beta-cell function to compensate lack of insulin action in hyperuricemic subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(6): 535–541.
51. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ et al. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92(1): 51–58.
52. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinero E et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling – results from a population-based study. *JAMA* 1993; 270(3): 354–359.
53. Hofmann SM, Tschöep MH. Dietary sugars: a fat difference. *J Clin Invest* 2009; 119(5): 1089–1092.
54. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 55(10): 1293–1301.
55. Mangge H, Pilz S, Haj-Yahya S et al. Uric acid indicates a high cardiovascular risk profile but is not closely associated with insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2008; 31(4): e21. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dc07-2411>>.
56. Tang L, Kubota M, Nagai A et al. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep* 2010; 2(1): e12. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.4081/pr.2010.e12>>.
57. Kytarová J, Frühauf P, Moravcová A et al. Možnosti sonografického zjišťování množství viscerálního tuku u obézních dětí. *Čas Lék Česk* 2004; 143(11): 766–769.
58. Schusterova I, Leenen FHH, Jurko A et al. Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Obes* 2014; 9(1): 63–70.
59. Soletsky B, Feig DI. Uric Acid Reduction Rectifies Prehypertension in Obese Adolescents. *Hypertension* 2012; 60(5): 1148–1156.
60. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension – A randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924–932.
61. Feig DI. The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(6): 346–352.
62. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Kustrzeba-Wojcicka I et al. The effect of a one-year weight reduction program on serum uric acid in overweight/obese children and adolescents. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(5): 915–921.
63. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320 (7244): 1240–1243.
64. Park HS, Sim SJ, Park JY. Effect of weight reduction on metabolic syndrome in Korean obese patients. *J Korean Med Sci* 2004; 19(2): 202–208.
65. Tetradze L, Virsaladze D, Javashvili L et al. Relation of serum uric acid levels with basic metabolic parameters in patients with metabolic syndrome during insulin-sensitizing therapy. *Georgian Med News* 2007; 151: 44–47.
66. Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM et al. Effect of metformin on the clinical course of gout and insulin resistance. *Klin Med (Mosk)* 2009; 87(7): 41–46.
67. Uysal Y, Wolters B, Knop C et al. Components of the metabolic syndrome are negative predictors of weight loss in obese children with lifestyle intervention. *Clin Nutrition* 2014; 33(4): 620–625.
68. Válek J, Vlasáková Z. Metabolický syndróm, dedičnosť, spôsob detekcie a klinický význam. *Vnitř Lék* 1997; 43(9): 566–573.
69. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10): 1197–1202.
70. Ford ES, Li CY, Cook S et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115(19): 2526–2532.
71. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I et al. High risk vs. “metabolically healthy” phenotype in juvenile obesity – neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(7): 384–390.
72. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P et al. Uric Acid Best Predicts Metabolically Unhealthy Obesity With Increased Cardiovascular Risk in Youth and Adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(1): E71–E77. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/oby.20061>>.
73. Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Cardiometabolic Risk Factors Among Japanese Junior High School Students. *Circ J* 2010; 74(8): 1570–1577.
74. Wang JY, Chen YL, Hsu CH et al. Predictive Value of Serum Uric Acid Levels for the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Adolescents. *J Pediatr* 2012; 161(4): 753–756.
75. Wiik BP, Larstorp ACK, Hoieggren A et al. Serum Uric Acid Is Associated With New-Onset Diabetes in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study. *Am J Hypertens* 2010; 23(8): 845–851.
76. Lv Q, Meng XF, He FF et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2013; 8(2): e56864. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0056864>>.
77. Madero M, Arriaga JC, Jalal D et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011; 60(11): 1551–1559.
78. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(8): 594, 597, 600–602 passim.

RNDr. Ivana Koborová

✉ koborova@gmail.com

Ústav molekulárnej biomedicíny LF UK, Bratislava,
Slovenská republika

www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 3. 7. 2014

Přijato po recenzi 28. 8. 2014