

# KYSELINA MOČOVÁ A JEJ VÝZNAM V LEKÁRSKEJ PRAXI

Karol Bošmanský<sup>1</sup>, Rudolf Pullmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

<sup>2</sup> Ústav klinickej biochémie JLF UK a MFN, Martin

Hodnotenie koncentrácie kyseliny močovej v sére je vzhľadom na relatívnu stálosť individuálnych hodnôt a zároveň pre veľké populačné rozpätie ako aj patobiochemické mechanizmy spojené s problémami. Zdá sa preto oprávnené individuálne hodnotiť koncentrácie kyseliny močovej v populácii u pacientov s dnou i bez nej ako aj pri niektorých ďalších chorobných stavoch. Hyperurikémia je pomerne častým laboratórnym nálezom či už u klinicky zdravých osôb alebo pri rôznych ochoreniach. V nemocničnej populácii sa vyskytuje približne u 7 – 8 % pacientov. V súčasnosti stále nie je doriešená otázka, či hyperurikémia je markerom ochorenia alebo samostatným rizikovým faktorom. Pre jej účasť v oxidoredukčných procesoch sa pokladá aj za prejav oxidačného stresu a/alebo indikátora energetickej krízy bunky.

**Kľúčové slová:** kyselina močová, urikémia, hyperurikémia, hypourikémia.

**Kľúčové slová MeSH:** kyselina močová; hyperurikémia.

Via pract., 2006, roč. 3 (2): 95 – 97

Väčšina cicavcov, okrem človeka, tvorí enzým urikázu, ktorý rozkladá kyselinu močovú. U človeka je kyselina močová konečným produktom metabolismu purínov, syntetizuje sa v pečeni energeticky náročným spôsobom a cirkuluje ako urát bez väzby na proteíny vo voľnej forme v tekutom stave v krvi.

Chemicky je kyselina močová 2, 6, 8 – trihydroxi-purín. V extracelulárnych tekutinách, kde je hlavným kationóm sodík, je pri pH okolo 7,4 až 98 % kyseliny močovej vo forme monosódnej soli. Keď sa prekročí index rozpustnosti, kryštály, ktoré vznikajú v synoviálnej tekutine, alebo tofy u pacientov s dnou, sú zložené z monosodiumurátu monohydrátu. Z celého množstva vo voľnej forme (96 – 98 %) je kyselina močová pohotovo dostupná k filtrácii a ďalšiemu spracovaniu obličkami. Zvýšené hodnoty obratu sa konštantne zisťujú u pacientov, ktorí majú buď zvýšenú purínovú syntézu de novo, a teda hyperprodukcii kyseliny močovej alebo majú renálnu, tubulárnu hyposekreciu a teda zmenšené vylučovanie obličkami. Pre udržanie poolu kyseliny močovej je fyziologicky a klinicky významná tzv. šetriaca (salvage) metabolická cesta (4, 10).

Klinicky a experimentálne sa dokázala vysoká antioxidantná kapacita urátov. In vitro sa dokázalo, že urát je účinný „odprávač“ (scavenger) reaktívnych kyslíkových radikálov. U zdravých osôb predstavujú uráty až 60 % celkovej antioxidantnej kapacity (1, 11).

Koncentrácie kyseliny močovej v sére sú rôzne podľa pohlavia a veku. U novorodencov je hodnota < 340  $\mu\text{mol/l}$ , u kojencov < 220  $\mu\text{mol/l}$ , u batoliat < 150  $\mu\text{mol/l}$ , u detí do 15 rokov < 390  $\mu\text{mol/l}$ . V predpubertálnom veku sú hladiny kyseliny močovej nízke u oboch pohlaví. V puberte sa prudko zvyšujú u chlapcov do 360  $\mu\text{mol/l}$  a zostávajú fyziologicky v priebehu života na individuálne rovnakej úrovni a len s malými odchýlkami. U dievčat sa hladiny

**Tabuľka 1. Referenčné populačné hodnoty kyseliny močovej ( $\mu\text{mol/l}$ ) v priebehu života (7).**

Novorodenci	< 340
Kojenci	< 220
Batoliatá	< 150
Deti do 15 rokov	< 390
Dospelí – muži	180 – 420
– ženy	180 – 360

kyseliny močovej v puberte zvyšujú len veľmi mierne a po celú dobu až po menopauzu sú nižšie než u mužov. Priemer pred menopauzou je 240  $\mu\text{mol/l}$ . Po menopauze sa blížia k hodnotám mužov. U dospelých mužov sú populačné koncentrácie 180–420  $\mu\text{mol/l}$  a u žien 180–360  $\mu\text{mol/l}$  (pozri tabuľku 1).

Kyselina močová má teda pomerne široký populačný referenčný interval. Pre hodnoty kyseliny močovej je však charakteristický pomerne dosť úzky individuálny referenčný interval, ktorý sa za bežných okolností udržiava až do staroby; môže však podliehať malým chronobiologickým denným a mesačným fluktuáciám.

## Hypourikémia

Ako hypourikémia sa označuje koncentrácia kyseliny močovej nižšia ako 120  $\mu\text{mol/l}$ . Ide o omnoho zriedkavejší nález ako hyperurikémia. Každá hypourikémia, pri ktorej možno vylúčiť medikamentózny pôvod, musí sa diagnosticky doriešiť, pretože môže byť prejavom stavov, ktoré majú z klinického i prognostického hľadiska význam. Často ide o geneticky podmienené defekty, najmä v novoobjavenom urátovom transportere (urátovom aniónovom „vymieňači“) URAT1, ktorý je kódovaný génom SLS22A12 (pozri tabuľku 2).

## Hyperurikémia

Hyperurikémia sa definuje ako sérová koncentrácia kyseliny močovej vyššia než 420  $\mu\text{mol/l}$  (7,0

**Tabuľka 2. Príčiny hypourikémie.**

<b>1. Zníženie syntézy kyseliny močovej:</b>
– xantínúria – v dôsledku poklesu aktivity XO/XD,
– hepatálne lézie ťažkého stupňa,
– medikamentózne príčiny: predávkovanie alebo zvýšená vnímavosť na alopurinol,
– zriedkavejšie nediagnostikované lymfómy.
<b>2. Zvýšené renálne vylučovanie:</b>
– tubulárne poruchy,
– izolovane, dedične podmienené poruchy ako súčasť generalizovaných tubulopatií (napr. Fanconiho syndróm, cystinúria, Wilsonova choroba a pod.),
– intoxikácie (ťažké kovy),
– medikamentózne príčiny (salicyláty vo vysokých dávkach (viac ako 3g), urikozuriká a pod.).

mg %) u mužov a vyššia než 360  $\mu\text{mol/l}$  (6,0 mg %) u žien. Hyperurikémia je u ľudí častá a jej výskyt sa s pribúdajúcim vekom zvyšuje. Väčšina pacientov s hyperurikémiou nemá príznaky dny a ani sa u nich dna nerozvinie (8). Príčinou hyperurikémie môže byť buď nadprodukcia kyseliny močovej alebo jej znížené vylučovanie. U pacientov s dnou sa znížené vylučovanie kyseliny močovej vyskytuje vo vysokom percente. Až 70 % vylúčeného urátu sa uskutočňuje obličkami a preto obličky sú hlavným určovateľom urikémie. Zbytok sa vylučuje gastrointestinálnym traktom, keď kyselina močová je degradovaná črevnými baktériami na amoniak a oxid uhličitý.

Výskyt hyperurikémie v rôznych populáciách značne kolíše od 4 – 40 % v závislosti na rasových a geografických vplyvoch (2, 3). Pri vyšetrení 1 072 zdravých dospelých osôb vybraných podľa referenčných kritérií v populácii sa zistila hyperurikémia v 4,7 % prípadov (2). Hyperurikémia v nemocničnej populácii sa pohybuje okolo 7 % a slúži dokonca ako prediktor úmrťi pri hospitalizácii pacientov s obehovou dekompenzáciou (3).

Moderné izotopové metódy umožnili zmerať hotovosť (pool) kyseliny močovej v organizme. U zdravých mužov robí táto hotovosť 860 – 1 650 mg (priemerne 1 200 mg); u zdravých žien je to pred klimaktériom 540 – 640 mg (priemerne 590 mg). U dnavých pacientov je táto hotovosť zvýšená na 1 600 – 4 000 mg, u pacientov s ťažkou tofóznou dnou sa opísali hodnoty až 31 000 mg (9).

Obličková nedostatočnosť je spojená so zníženým vylučovaním sérovej kyseliny močovej. Znižujú ju aj niektoré lieky, napr. thiazidové diuretiká, nízke dávky salicylanov, cyklosporín, niacín, etanbutol a pyrazínamid (4, 8).

Zvýšené koncentrácie kyseliny močovej sa pozorujú pri viacerých klinických jednotkách:

#### Kardiovaskulárne choroby:

- ateroskleróza,
- hypertenzia (približne 25 – 50 %),
- čerstvý infarkt myokardu a ICHS (s pomerne výraznou dynamikou).

#### Choroby pľúc:

- kardiopulmonálna insuficiencia (približne 30 %),
- akútne respiračné infekcie,
- pľúcny absces,
- sarkoidóza (približne 10 %).

#### Choroby obličiek a močových ciest:

- glomerulonefritída v štádiu renálnej insuficiencie,
- akútna renálna insuficiencia,
- chronická renálna insuficiencia,
- tubulointericiálna nefritída (dnava nefropatia, Lesch-Nyhan syndróm),
- urátová nefrolitiáza,
- pyelonefritída (v štádiu renálnej insuficiencie),
- benígna hyperplázia prostaty.

#### Hematologické choroby:

- hemolytická anémia,
- sickle cells anémia,
- perniciozna anémia,
- polycytémia vera (približne 30 %),
- hemoglobínopatie.

#### Endokrinné choroby:

- diabetes insipidus,
- hyperparathyroidizmus,
- hypoparathyroidizmus,
- myxedém.

#### Reumatické a kožné choroby:

- arthritída urica,
- alkaptonuria,
- psoriáza,

- reumatoidná arthritída,
- systémový lupus erythematosus (približne 10 %).

#### Metabolické poruchy a choroby pečene:

- metabolický syndróm (približne 50 %),
- alkoholická ketoacidóza,
- diabetes mellitus,
- diabetická acidóza,
- obezita,
- laktátová acidóza,
- iné metabolické acidózy,
- metabolická myopatia,
- poruchy lipidového metabolizmu najmä hypertriglyceridémia,
- Gaucherova choroba,
- Girkeova choroba,
- amyloidóza,
- dehydratácia,
- glykogenóza,
- kalcinóza.

#### Stavy spojené s graviditou:

- preeklampsia – eklampsia.

#### Infekčné choroby:

- tuberkulóza,
- infekčná mononukleóza,
- akútne respiračné infekcie.

#### Otravy:

- beryliom,
- olovom,
- metylalkoholom,
- čpavkom,
- kyslíčnikom uhoľnatým (približne 30 %).

#### Chromozomové anomálie:

- Downov syndróm,
- Lesch-Nyhan syndróm.

#### Zhubné nádory a ich liečba:

- metastázy tumorov,
- liečba malígnych tumorov,
- chemoterapia/rádioterapia.

#### Lymfoproliferatívne a myeloproliferatívne choroby:

- leukémia (10 – 30 %),
- plazmocytóm,
- Waldenströmova makroglobulinémia.

#### Poruchy krvotvorby:

- hemolytická anémia (10 – 30 %),
- trombocytémia (esenciálna a symptomatická).

Zo zriedkavých genetických príčin sú najčastejšie prítomné deficit hypoxantin-guanin-fofosforibozyl

transferázy, hyperaktivita fosforibozyl pyrofosfát syntetázy a deficit glukózo-6-fosfatázy. Tubulárna hyposekrécia je dôsledkom viacerých mutácií v géne kódujúcom uromodulín.

Ďalej sa vyšetrili koncentrácie kyseliny močovej pri niektorých klinických syndrónoch. Pacienti boli vyšetrení v MFN v r. 2001 – 2004 v kardiologickej a ďalší v reumatologickej ambulancii NÚRCH (2). Celkovo sa vyšetrilo 6 667 osôb. U 403 pac. s dnou malo hladinu kys. močovej nad 425  $\mu\text{mol/l}$  380 pac. s priemernou koncentráciou 648 (rozptyl 519 – 648), u mužov 642 a u žien 648  $\mu\text{mol/l}$ . Z toho bolo 32 pac. v pozáchratovom období. Z nich mali hladinu nad 425  $\mu\text{mol/l}$  9 s priemernou koncentráciou 519,8 (482 – 590). U 567 pac. s diabetom závislým na inzulíne malo hladinu nad 425  $\mu\text{mol/l}$  57 s priemernou koncentráciou 493,9  $\mu\text{mol/l}$  (427 – 676). U 2 185 pac. s poruchou metabolizmu lipoproteínov malo hladinu nad 425  $\mu\text{mol/l}$  206 s priemernou koncentráciou 463,5 (426 – 642). U 1 210 pac. s hypertenziou malo hladinu nad 425  $\mu\text{mol/l}$  179 s priemernou koncentráciou 478,9 (426 – 980). U 275 pac. s čerstvým infarktom myokardu malo hladinu nad 425  $\mu\text{mol/l}$  50 s priemernou koncentráciou 438,5 (429 – 448). U 2 027 pac. s ICHS malo hladinu nad 425  $\mu\text{mol/l}$  601 s priemernou koncentráciou 529,8  $\mu\text{mol/l}$  (426 – 1 086) (pozri tabuľky 3, 4, 5).

U transplantovaných pacientov je hyperurikémia veľmi častým symptómom, ktorý však predstavuje terapeutický problém, pretože väčšina bežne používaných liekov na zníženie kyseliny močovej v sére je u týchto pacientov kontraindikovaná. Jediným oprávneným riešením je zvýšenie dávok kortikosteroidov, ktoré títo pacienti bežne dostávajú.

#### Otázka asymptomatickej hyperurikémie

Hyperurikémiu je potrebné odlišovať od dny. Len malá časť osôb s hyperurikémiou dostane dnu, avšak všetci pacienti s dnou majú v niektorom štádiu svojho ochorenia hyperurikémiu (4, 8). Otázka liečby asymptomatickej hyperurikémie je stále predmetom diskusie. Niektorí autori ju odporúčajú liečiť pri dlhodobom trvaní a pri hodnotách vyšších než 600  $\mu\text{mol/l}$  (10,0 mg %) a pri vysokej urikozúrii (viac ako 1 000 mg/24 hod.), pretože sa u týchto chorých zaznamenáva vysoký výskyt komplikácií (napr. kalkulóza sa vyskytuje až v 50 % prípadov) (8). Treba poznamenať, že u pacientov s urátovým konkrementom je hyperurikémia len u 20 – 40 % (6).

Pri rozhodovaní sa o liečebnom zásahu (režimom, pitnom, medikamentóznom) treba zväžiť individuálnu referenčnú hodnotu (pokiaľ je u pacienta známa) a hlavne klinický stav, ktorý viedol k hyperurikémii. Tam, kde hyperurikémia je prejavom oxidatívneho stresu, resp. energetickej krízy organizmu, treba liečiť základné ochorenie, pretože arteficiálne znížiť

Tabuľka 3. Frekvencia hyperurikémie pri rôznych klinických syndrómoch.

Dg.	Počet pacientov	Hyperurikémia		Priemerná koncentrácia μmol/l	Rozptyl μmol/l
		n	%		
Arthritis urica	403	380	94,3	648	519 – 648
Diabetes mellitus	567	57	10,0	493,9	427 – 676
Porucha metabol. lipoproteinov	2 185	206	9,4	463,5	426 – 642
Hypertenzia	1 210	179	14,8	478,9	426 – 980
Infarkt myokardu	275	50	18,2	438,5	429 – 448
IChS	2 027	601	29,6	529,8	426 – 1086

Tabuľka 4. Koncentrácie kyseliny močovej u pacientov s niektorými reumatickými chorobami a u zdravých osôb v populácii.

Choroba	Muži		Ženy		Spolu	
	n	μmol/l	n	μmol/l	n	μmol/l
Arthritis urica	352	642,5	17	758,8	371	648,1
Reumatoidná artritída	98	292,0	380	250,0	478	259,0
Psoriatická artritída	21	391,0	32	230,0	53	299,0
Ankylozujúca spondylitída	61	287,0	4	226,0	65	281,0
Systémový lupus erythematosus a difúzna sklerodermia	8	369,0	71	279,0	79	304,0
Osteoartróza	84	295,0	152	247,0	236	260,0
Zdravé osoby v populácii	755	271,0	317	222,0	1072	247,0

Tabuľka 5. Hyperurikémia u pacientov s reumatickými chorobami a v populácii.

Choroba	Hyperurikémia		
	n	n	%
Arthritis urica	371	371	100
Reumatoidná artritída	478	39	8,1
Psoriatická artritída	53	3	5,6
Ankylozujúca spondylitída	65	2	3,0
Systémový lupus erythematosus a difúzna sklerodermia	79	8	10,1
Osteoartróza	236	18	7,6
Zdravé osoby v populácii	1072	51	4,7

vane kyseliny močovej môže byť škodlivé. Obzvlášť je to dôležité pri metabolických stavoch, akými sú diabetes mellitus či dyslipoproteinémie. K zníženiu kyseliny močovej vedie adekvátna liečba základného ochorenia. Pri týchto stavoch koncentrácia kyseliny močovej môže sa pokladať aj za jedného z indikátorov

metabolickej kompenzácie, resp. indikátora rizika kardiovaskulárnych komplikácií, či progresie chronického obličkového poškodenia (5).

Urát pôsobí ako dočasný „náravník“ (pufer) reaktívnych radikálov in vivo. Urát tu spolupracuje s askorbátom redukovaným NADPH a tokoferolmi.

Jeho pôsobenie možno označiť ako elektrónový stoku. Tým sa na jednej strane zvyrazňuje úloha askorbátu a tokoferolov pri zvládnutí symptomatickej hyperurikémie a na druhej strane sa podčiarkuje úloha hyperurikémie ako rizikového faktora aterosklerózy.

Kyselina močová je dôležitým klinicko-laboratórnym parametrom. K interpretácii nálezov treba postupovať prísne individuálne a so znalosťou patobiochemickej situácie pri danej klinickej jednotke.

**prof. MUDr. Karol Bošmanský, DrSc.**  
Národný ústav reumatických chorôb  
Nábr. I. Krasku 4, 921 01 Piešťany

#### Literatúra

1. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005 Aug; 118 (8): 816–826.
2. Bošmanský K, Pullmann R. Dna. In: Ďuriš I, Hulin I, Bernadič M. *Princípy internej medicíny.* SAP Bratislava 2001: 1534 – 1548.
3. Cengel A, Turkoglu S, Turfan M, Boyaci B. Serum uric acid levels as a predictor of in-hospital death in patients hospitalized for decompensated heart failure. *Acta Cardiol* 2005 Oct; 60 (5): 489–492.
4. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2005 Oct; 115 (10): 2598–2608.
5. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Javier Nieto F, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: The ARIC Study. *Atherosclerosis.* 2005 Oct 17.
6. Choi HK, Mount DB, Reginato AM; American College of Physicians Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4; 143 (7): 499–516.
7. Marks V, Cantor T, Mesko D, Pullmann R, Nosálová G. Differential diagnosis by laboratory medicine. *Spring* 2003: 1098.
8. Rott K, Agudelo C. Dna. *JAMA – CS* 2003, 6: 406–409.
9. Rovenský J, Pavelka K, a kol. Dna (Arthritis urica). *Klinická reumatológia. Osveta* 2000: 520–533.
10. Wortmann R. Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14: 281–286.
11. Yang Q, Guo CY, Cupples LA, Levy D, Wilson PW, Fox CS. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism.* 2005 Nov; 54 (11): 1435–1441.

## UPOZORNENIE!

**Spoločnosť MEDUCA má od 1. 2. 2006 zmenenú adresu a telefónne čísla!**

**Adresa:** MEDUCA, s.r.o., Úprkova 23, 811 04 Bratislava

**Telefónne čísla:**

**MUDr. Zuzana Gyarfášová, obchodná riaditeľka:** 02 / 5465 0648

**Ing. Alexandra Jakubová, marketingová manažérka:** 02 / 5465 0647

**Mgr. Roman Jazudek, šéfredaktor:** 02 / 5465 1386

**Zuzana Zárecká, ekonomické oddelenie a predplatné:** 02 / 5465 0649, fax: 02 / 5465 1384