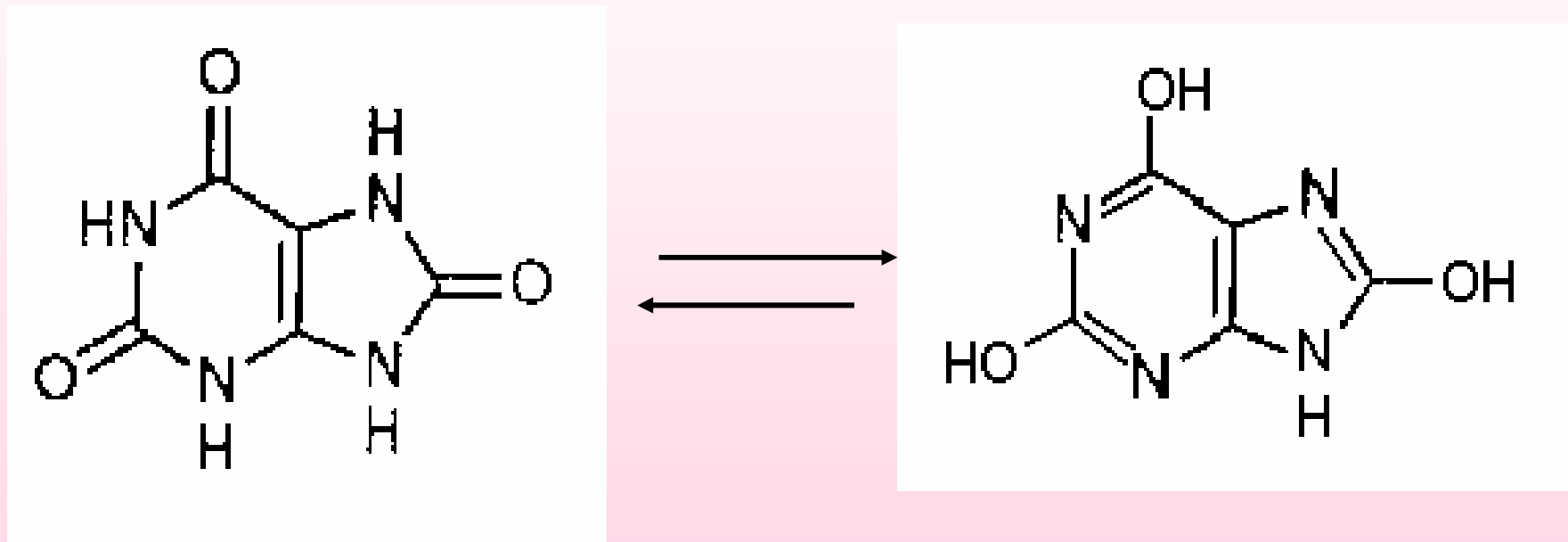


Kyselina močová

**MUDr. Michaela Králíková
Biochemický ústav LF MU
mkralik@med.muni.cz**

Kyselina močová

- konečný metabolit purinových látek (A a G) u člověka



- = 2,6,8-trihydroxypurin, Mr 168
- velmi slabá dvojsytná kyselina, $pK_{a1} = 5,75$, $pK_{a2} = 11,3$

Kyselina močová

- **v organismu cca 1 g** (ale může být patologicky zvýšeno až na 30 g)
- **Výskyt:**
- **Krevní plazma** (volná i vázaná na albumin a specifický globulin), **moč; synoviální tekutina** (stejná koncentrace jako v krvi díky propustnosti synoviální membrány), **sekret dýchacích cest, kolostrum**

Kyselina močová

- Velmi **málo rozpustná ve vodě**, v přesycených roztocích tvoří bílé jehlicovité krystaly
- Při pH 7,4 převážně ionizovaná forma - uráty monosodné a monodraselné; nedisociovaná pouze v malém množství

Rozpustnost purinových metabolitů v moči ($\mu\text{mol/l}$)

	pH 5	pH 8
hypoxanthin	10 300	11 000
xanthin	500	900
k. močová	900	12 000

Kyselina močová

- Významný podíl na **antioxidační ochraně** organismu – tvoří **35 - 65 % celkové antioxidační kapacity krevní plazmy**
- plazmatické proteiny 10 - 50 %
- askorbát do 24 %
- α -tokoferol 5 - 10%
- váže Fe a Cu za tvorby stabilních koordinačních komplexů

Zdroje v organismu

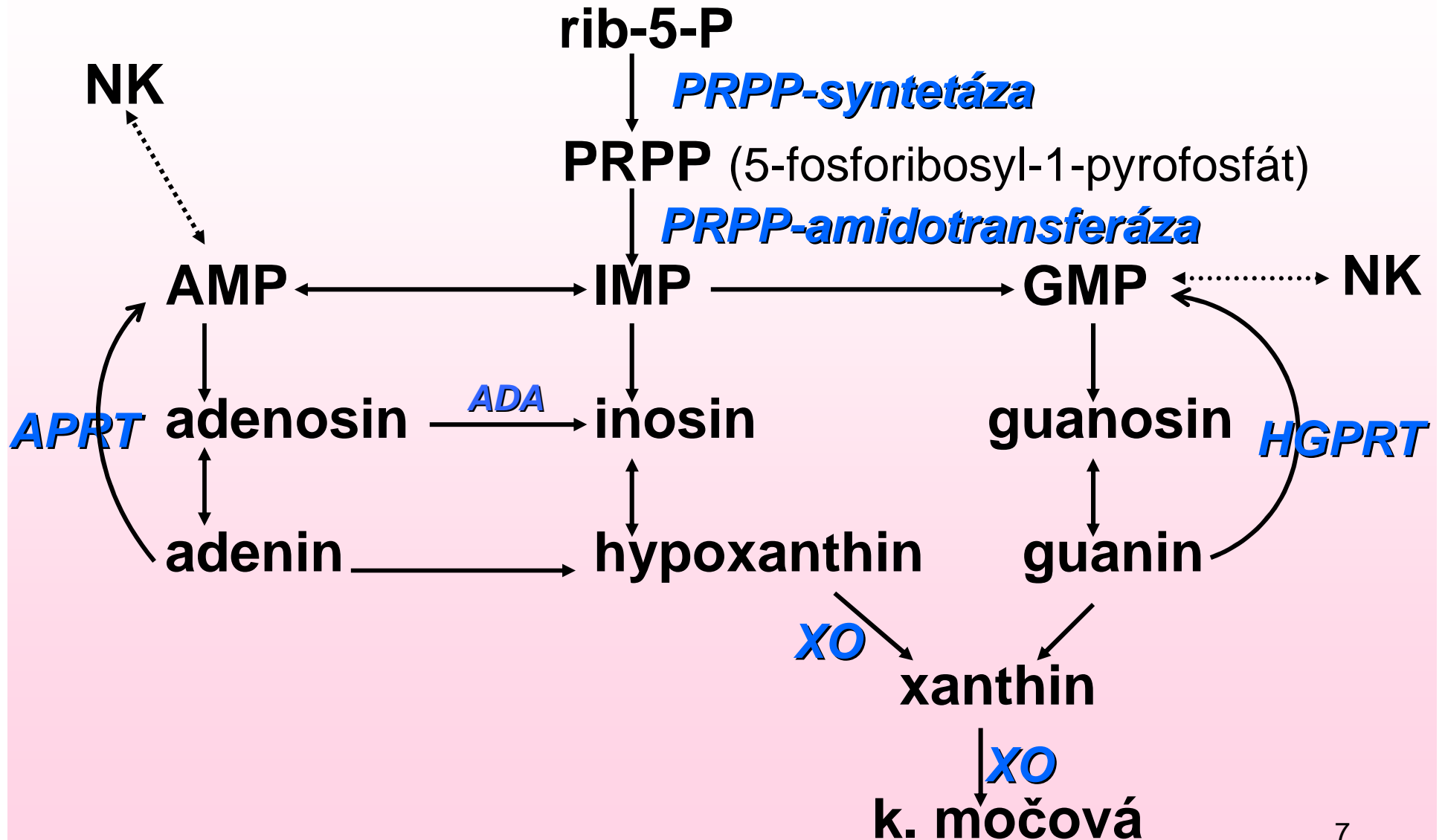
1. Endogenní syntéza

- cca 350 mg/den

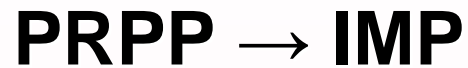
Puriny přijaté potravou

- cca 300 mg/den
- resorbce do enterocytů, kde se oxidují xantindehydrogenázou (viz. dále) na kyselinu močovou

Metabolismus purinů



PRPP-amidotransferáza



- klíčová reakce metabolismu purinů

APRT (adeninfosforibosyltransferáza

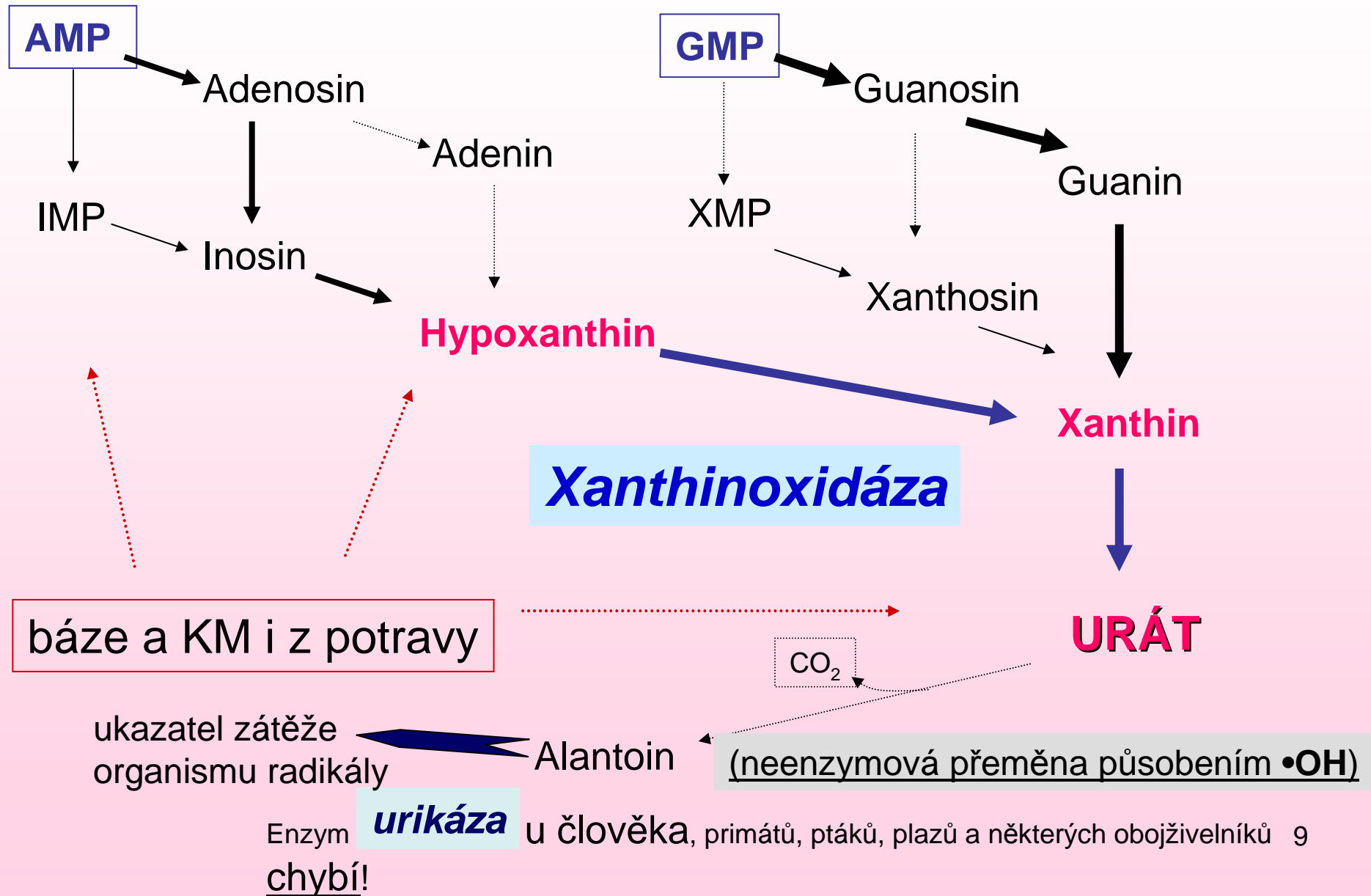
HGPRT (hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferáza)

- přeměna volných bazí zpět na nukleotidy a → NK

XO = xanthinoxidáza

- kabolická dráha

Katabolismus purinů, vznik k. močové v organismu:



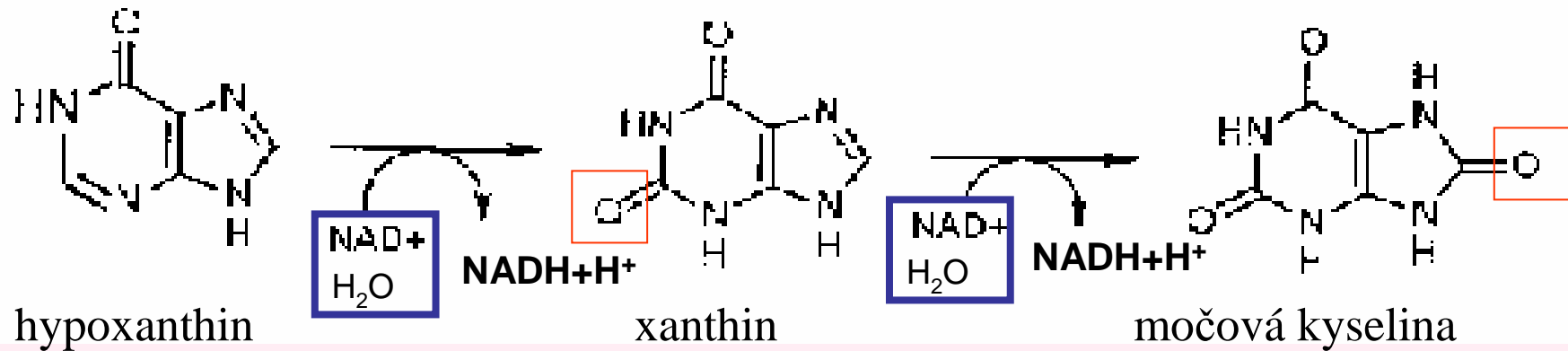
Xanthindehydrogenáza / oxidáza

hypoxanthin → xanthin → k. močová

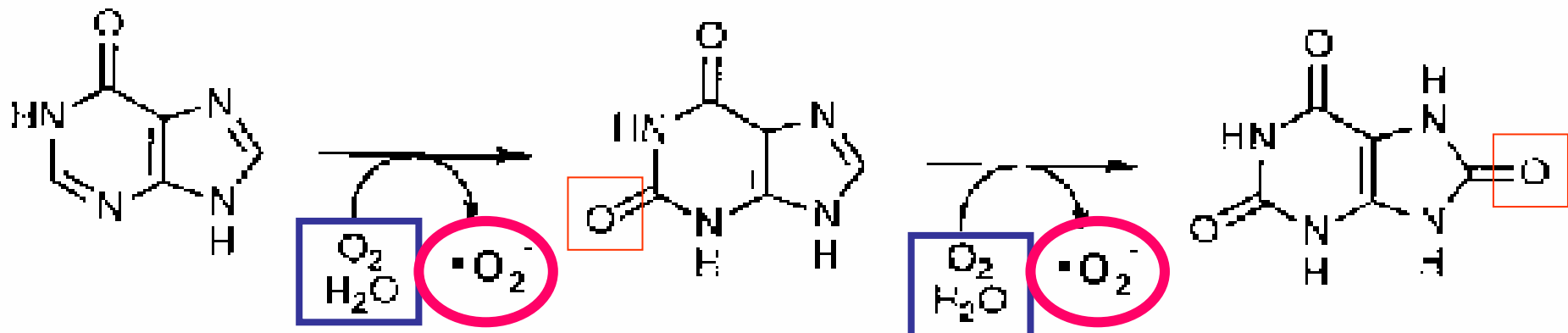


- metaloenzym obsahující **Mo (jako molybdopterin)**
- V bb. existuje ve 2 formách:
- **forma D (= dehydrogenáza)**, kt. se proteolytickým odštěpením 20 AK zbytků (zejm. v průběhu tkáňové hypoxie) změní na
- **formu O (oxygenázu)**

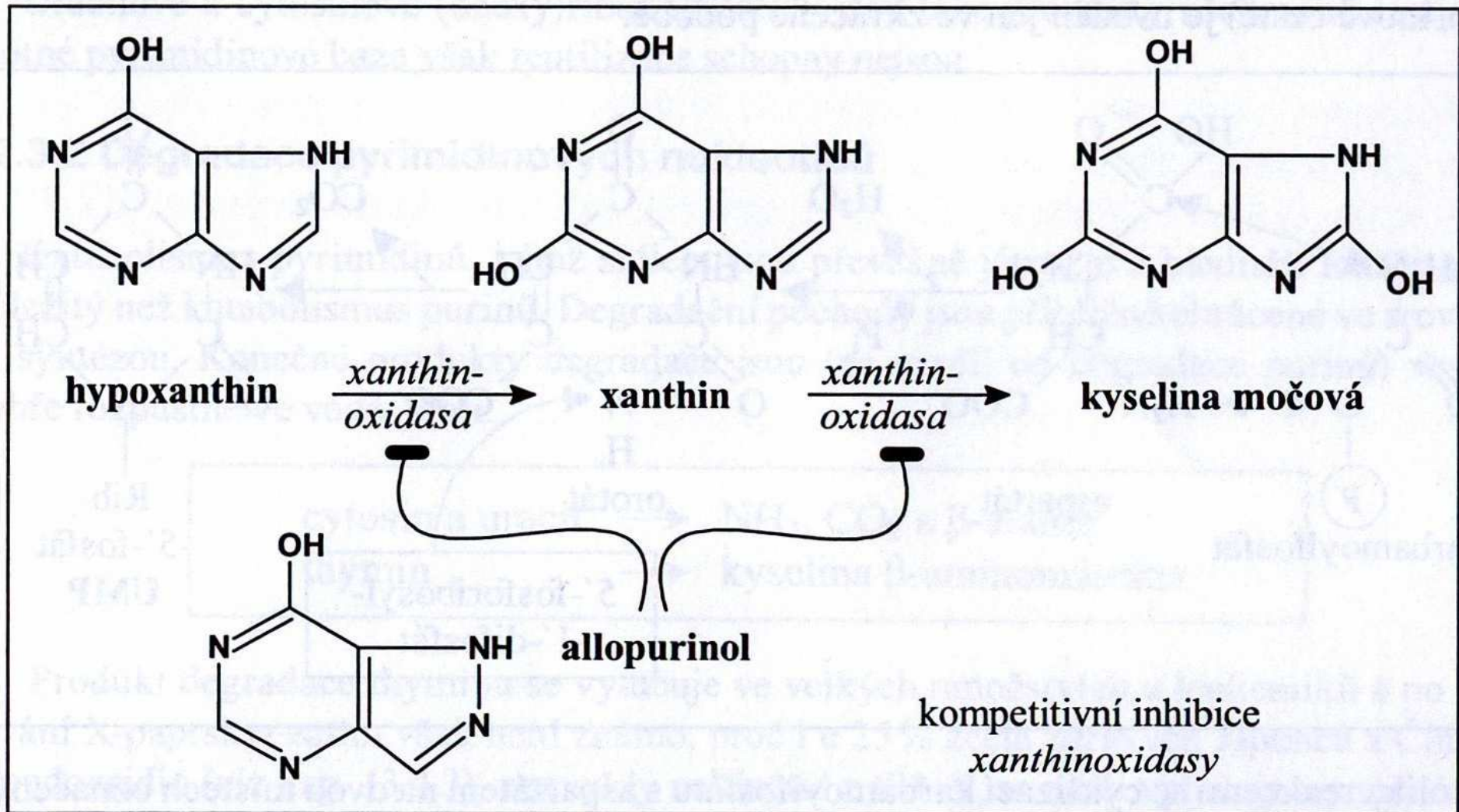
D forma katalyzuje oxidaci (hydroxylaci) jako **dehydrogenáza**, akceptorem elektronů je **NAD⁺**:



O forma = **oxygenáza**, akceptorem elektronu je O_2 , produkován $\text{O}_2^{\cdot-}$:



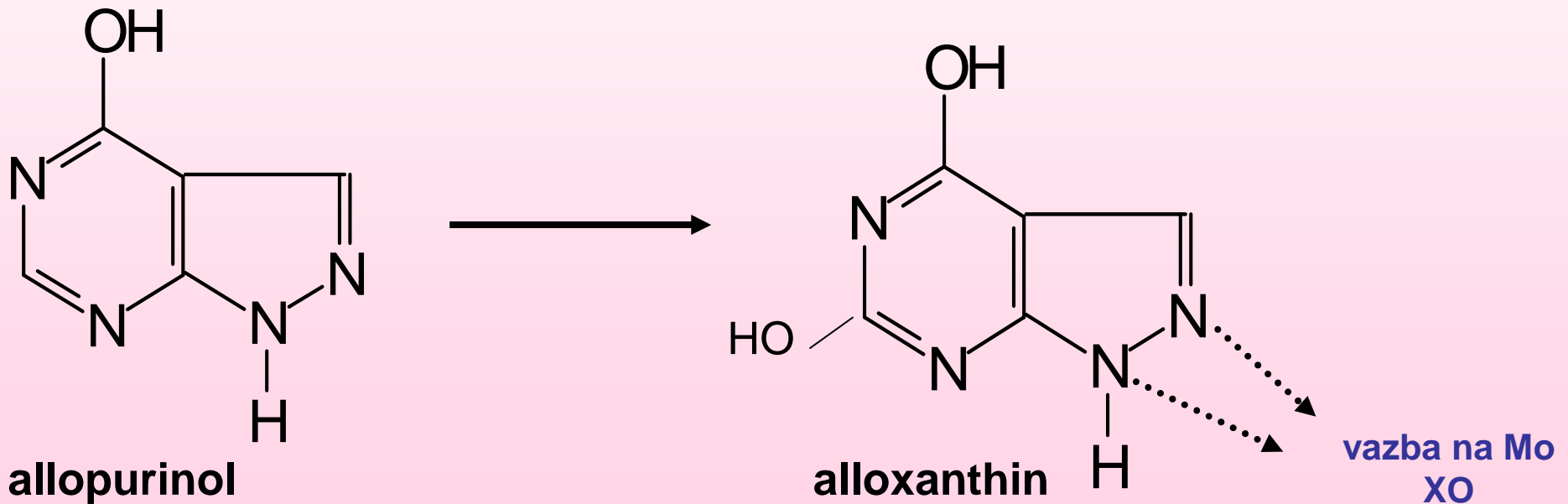
Allopurinol - kompetitivní inhibitor xanthinoxidázy



Inhibice xanthinoxidázy (XO) allopurinolem

je příkladem „enzymem aktivované inhibice“

- Allopurinol = „sebevražedný“ substrát XO
- oxidován na alloxanthin, který se prostřednictvím atomu Mo navazuje na XO a inhibuje ji



- poločas uvolnění alloxanthinu z enzymu = cca 5₃h



Allopurinol = urikostatikum (preparáty Milurit, Urosin aj.)

- Inhibicí oxidace hypoxanthinu na xanthin vzniká místo špatně rozpustného urátu více rozpustnějšího hypoxanthinu, který je snadněji vylučován.

Vylučování k. močové

- **cca 20%: játra žlučí do střeva, odbourání mikroflórou tlustého střeva na CO_2 a NH_3**
- **cca 80 %: ledviny do moče**



Vylučování k. močové močí

- téměř **kompletní filtrace v glomerulech**
- proximální **tubulární resorpce: > 90 %** filtrovaného urátu
- **aktivní tubulární sekrece** mechanismem **společným pro organické kyseliny** (kompetice s laktátem, acetoacetátem, 3-OHbutyrátem, thiazidovými diuretiky nebo ASA)
- **aktivní postsekreční resorpce** v distálních částech nefronu
- **Exkreční frakce:** průměrně **10 %**
- **Clearance:** dosti nízká, cca **0,1 - 0,2 ml/s**

Ovlivnění vylučování k. močové močí

- **↑ vylučování:**
- **inhibice postsekreční resorpce v distálních částech nefronu**
- **urikosurika** jako např. **probenecid** (Benemid) nebo **NSA kromě ASA**

- **↓ vylučování:**
- **kompetice o tubulární sekreci**
- **thiazidová diuretika, ASA**

Základní vyšetření metabolismu purinů

- k. močová (KM, urát) / S: ♂ 200 - 420 $\mu\text{mol/l}$
♀ 140 - 340 $\mu\text{mol/l}$
- KM / U: průměrná strava 1,5 - 4,4 mmol/d
(250 - 750 mg/d)
nízkopurinová dieta < 2,5 mmol/d
(< 420 mg/d)
- Kaufmanův index: $\frac{\text{KM / U (mmol)}}{\text{kreatinin / U (mmol)}} = 0,2 - 0,4$

Další vyšetření metabolismu purinů

- **V případě hyperurikémie:**
- **KM /S po zátěži puriny**
- **clearance urátu a exkreční frakce urátu, vyloučit poškození ledvin**
- **detekce dyslipidémie, snížené glukosové tolerance, ICHS**
- **jaterní testy**

- **Speciální:**
- **xanthin /U**
- **HGPRT, ADA (adenosindeamináza)**

Příčiny hypourikémie

- **↓ syntézy purinů**
např. akutní jaterní léze
- **↓ aktivita XO**
xanthinurie (vroz. defekt tvorby XO), terapie allopurinolem
- **↓ zpětná resorpce urátu**
tubulární defekty, dědičná renální hypourikémie, urikosurika (probenecid), ↑↑ dávky NSA

Hyperurikémie

- **Mírná latentní bezpříznaková hyperurikémie se zjišťuje až u 4 - 10 % zdravých osob** (adaptace na zvýšenou tvorbu ROS?).
- **Primární** – dědičně podmíněná
- **Sekundární**


Příčiny primární hyperurikémie

- **Primární dna**
 - větš. muži středního a vyššího věku, vzácná u adolescentů, extrémně vzácná u žen
 - asympt.stadium → typické záchvaty → chron. tofózní forma
- **Deficit HGPRT**
 - **kompletní = Lesch-Nyhanův syndrom** dětí (+ ment. retardace a choreoatetóza),
 - **inkompletní = Kelley-Seegmillerův syndrom** u dospělých

Příčiny primární hyperurikémie

- **Deficit APRT**
- **Netlumená aktivita PRPP-syntetázy**
 - → ↑ syntéza purinů
- **Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie**
 - porucha renální exkrece urátu u mladých mužů a žen, progredující porucha ledvinných funkcí

Příčiny sekundární hyperurikémie a dny

- ↑ příjem purinů
- ↑ obrat nebo rozpad NK
myelo- a lymfoproliferativní choroby, ↑ produkce eryblastů (hemolytická n. makrocytární anémie), pneumonie (resorpce infiltrátů), cytostatika, psoriáza, polycytémie
- ↑ odbourávání ATP po ↑ fyzické zátěži (+ laktát)
- chronický alkoholismus – PROČ? 
↑ biosyntéza purinů, ↑ degradace ATP, alkohol sám a laktacidémie inhibují tubulární exkreci urátu

Příčiny sekundární hyperurikémie a dny

- **laktát, ketolátky a léčiva**

kompetice o aktivní tubulární sekreci

- **renální poruchy** se ↓ glom. filtrací
- **kortikoidy** v masivních dávkách
- **katabolické stavy** (např. delší hladovění)
→ laktát
- někdy u **chronické otravy Pb**
- **metabolický syndrom**
- některé **dyslipoproteinémie**
- **preeklampsie**

Dna (arthritis uratica)

≠ hyperurikémie

= metabolické onemocnění charakterizované atakami artritidy, postihující typicky metatarzo-falangeální kloub palce u nohy

- příčina = přesáhnutí meze rozpustnosti KM, resp. urátu Na⁺ ($\approx 420 \mu\text{mol/l}$)**

Dna

- **Ukládání krystalů urátu Na^+ v okolí kloubů**



- fagocytóza leu
- rozvoj zánětu

- vznik usazenin ve formě dnavých tofů

- **Ukládání krystalů urátu Na^+ v ledvinách**



- renální insuficience = **dnavá nefropatie**

Gout

Bone erosions

Urate crystals
in a tophus

Synovium

© MedicineNet, Inc.

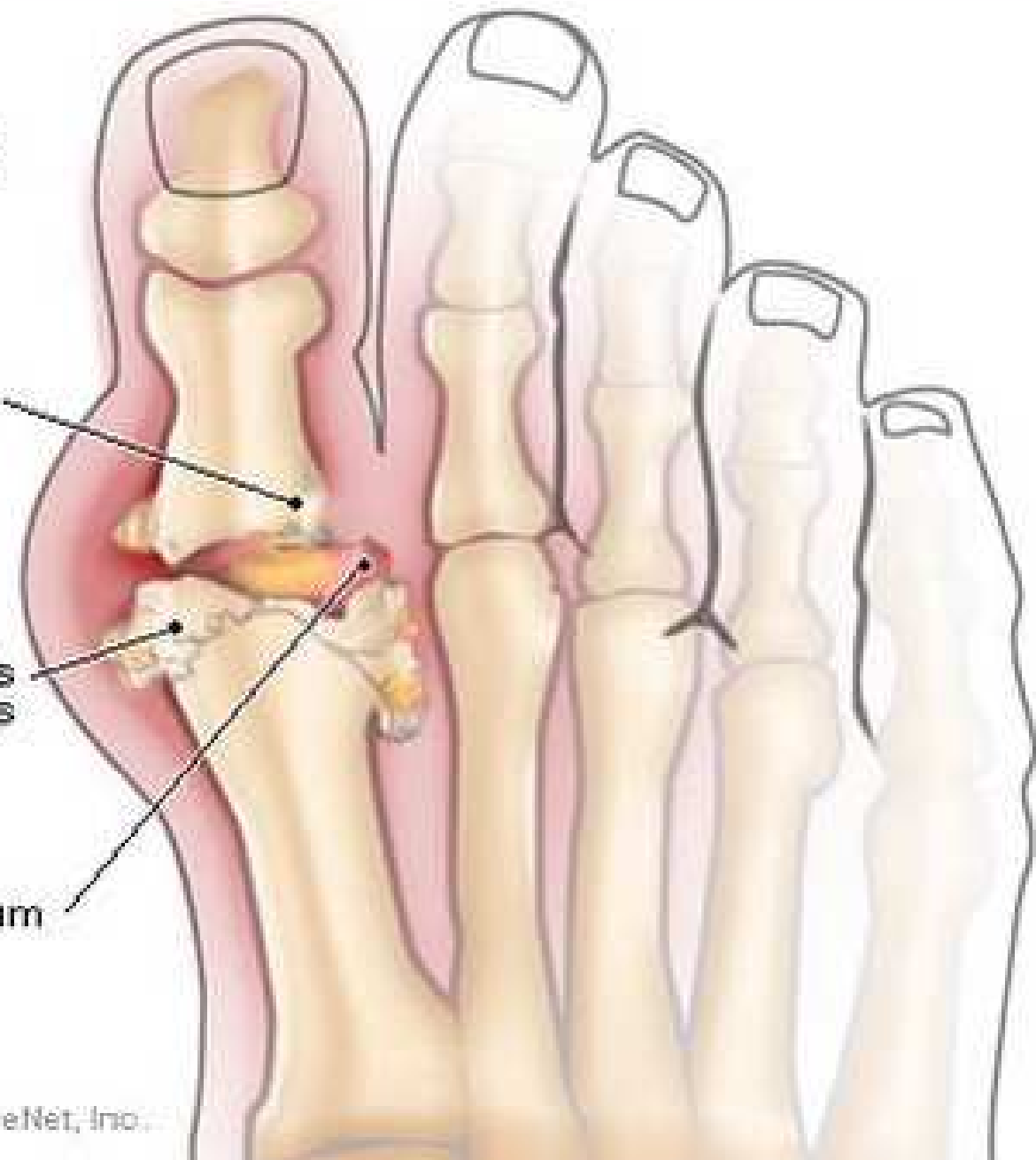






Figure 1



Figure 2

Léčba dny

- **V akutním stadiu:**
 - antiflogistika (koxiby, indometacin)
 - kolchicin

- **V klidovém stadiu:**
 - alopurinol
 - urikosurika (při normální renální fci)
 - nízkopurinová dieta, nepít alkohol

- **Léčba primárního onemocnění u sek. dny**

Obsah purinů v potravinách

Puriny mg / 100 g jedlého podílu

Maso, drůbež		Ryby		Moučné a pekařské	
telecí brzlík	400	sleď, slaneček	790	ovesné vločky	30
slezina	104	sardelky v oleji	540	chléb žitný celozrn.	14
játra	95	sardinky	120	běžné pečivo	8
ledvinky	80	kapr, pstruh	55	mouka	0
maso koňské	80	štika	48	Zelenina a ostatní rostlinné	
jazyk	55	losos	22	brambory	6
maso telecí, vepřové	48	Mléko, vejce		zelený hrášek	80
maso hovězí	40	žloutek	5	čočka	70
šunka	24	bílek	1	hrách, fazole	45
kuře	40	vejce	2	špenát	23
holoubě	80	mléko	1	květák, celer	10

Sláma, 2008

Obsah purinů v potravinách (mg/100g)

Maso, uzeniny

Hovězí 40
Telecí 48
Vepřové 48
Skopové 46
Kuřecí 40
Králičí 38
Zvěřina 35-39
Šunka 24
Anglická slanina 25

Vnitřnosti

Játra 95
Ledvinky 80
Jazyk 55
Telecí brzlík 400

Brambory, luštěniny

Brambory 6
Čočka 70
Hrách 45
Fazole 44
Celer 10
Cibule 1
Fazolové lusky 5
Zelený hrášek 80

Houby 5

Mléko, vejce

Mléko 1
Vejce 2
Bílek 1
Žloutek 5

Tuky, ořechy, kakao

Kakaový prášek 1900
Mandle 9
Lískové ořechy 10
Vlašské ořechy 8

Mouka, pekárenské výrobky

Zitná nebo pšeničná mouka 0
Celozrnný chléb 14
Bílé pečivo 8
Ovesné vločky 30

Ovoce

Borůvky 2
Hrušky 1
Jablka 1
Jahody 5
Meruňky 0
Švestky 1
Hroznové víno 1
Pomeranče 1

Ryby

Kapr 54
Losos 22
Pstruh 56
Sardinky 120
Šled' 69
Štika 48
Sardinky 120

Zelenina

Chřest 14
Kapusta 6
Kedlubny 5
Květák 10
Mrkev 2
Okurky 3
Pór 3
Rajčata 4
Reveň 4
Ředkvičky 6
Řepa červená 5
Salát hlávkový 5
Špenát 23
Zelí bílé 5
Zelí červené 8

Příklad:

- Muž, 48 let, přijat pro křečovitě bolesti v levém kříži a hematurii v anamnéze.
- Nadváha, TK 165/105;
- TG 5,2 mmol/l, celkový chol 7,2 mmol/l, HDL-chol 0,8 mmol/l, KM 750 μ mol/l, Ca^{++} v normě.
- V anamnéze zjištěny ataky prudké bolesti metatarzo-falangeálního kloubu palce LDK během dovolené v zahraničí – úspěšně léčeno medikamentózně na místě, nevzpomíná si na název preparátu.
- **Jaká je pravděpodobná příčina pacientových obtíží?**

→ primární dna

- metatarzo-falangeální kloub palce DK – nejčastěji 1. postižený + 1. bolest ve chvíli potenciálně ↑ příjmu alkoholu a stravy bohaté na puriny (dovolená)
- ↑ KM/ S zřejmě dlouhodobé → rozvoj urolitiázy
- křečovitě bolesti v levém kříži a hematurie = ledvinová kolika
- **Doplnit vyšetření o analýzu močového konkrémentu!**
- Známa spojitost dny s hyperlipidémií, zejm. ↑ TG, ↑ TK, obezitou a **poruchou glc tolerance – také vyšetřit!**