

Metabolismus hemu, purinů a pyrimidinů



Poruchy metabolismu hemu

Hem – součást hemoglobinu

Plní v organismu několik funkcí (obvykle jako prostetická skupina ve spojení s určitými bílkovinami – hemoproteiny)

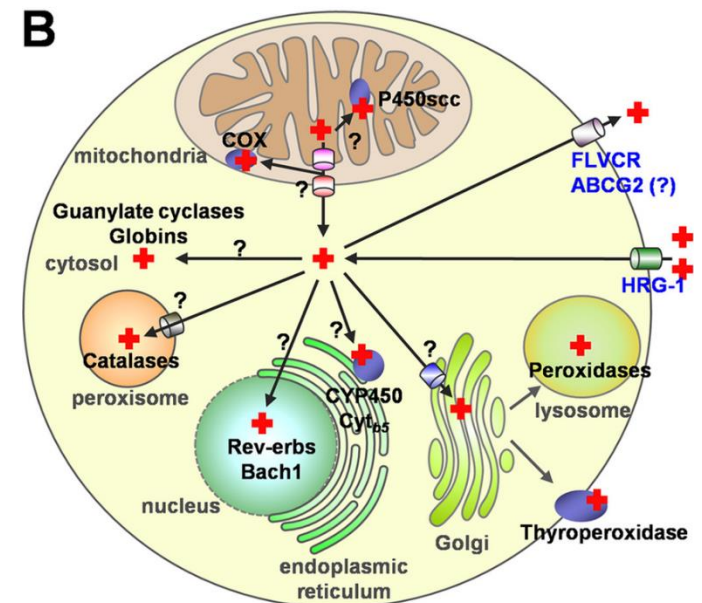
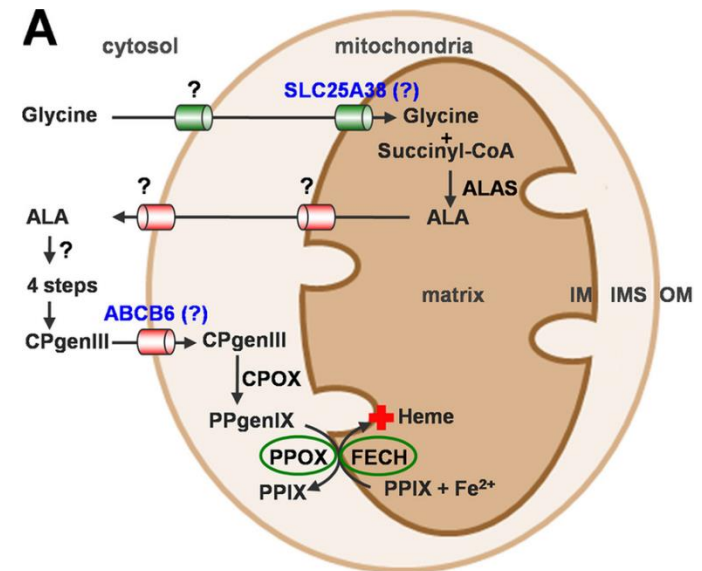
- Vazba a přenos kyslíku (hemoglobin, myoglobin)
- Vznik energie při přenosu elektronu v resp. řetězci v mitochondriích (cytochromy)
- Hydroxylace a detoxikace (cytochromy P-450)
- Metabolismus kyslíkatých sloučenin (kataláza, peroxidáza), syntéza NO

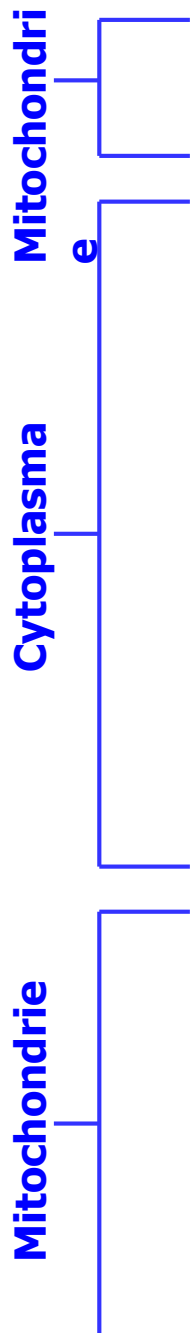
Prekurzorem biosyntézy hemu jsou v lidském organismu - porfyriny

⇒ **PORFYRIE**

Biosyntéza

- V podstatě všechny buňky
- Intenzivně
 - Nezralé RBC v KD (Hb)
 - Hepatocyty (cytochromy, katalasa, ...)
- Začátek a konec v mitochondriích
- Gly + sukcinyl-CoA → ALA (ALA-synthasa) → cytosol
- Kondenzace 2 ALA → PBG (PBG-synthasa)
- Kondenzace 4 PBG → preuroporfyriogen (porfobilinogendeaminasa)
- Preuroporfyriogen → URO-I – Spontánní cyklizace
- Preuroporfyriogen → URO-III (kosynthasa)
- URO-III → COPRO-III (uroporfyriogendekarboxylasa)
- COPRO-III → mitochondrie
- COPRO-III → protoporfyriogen (koproporfyriogenoxidasa)
- Protoporfyriogen → protoporfyriin (protoporfyriogenoxidasa)
- Protoporfyriin → Fe²⁺ → hem (ferrochelataza)
- Až k protoporfyriinu přes porfyriogeny
- Porfyriiny vedlejšími produkty





Succinyl-CoA + Glycin



ALA-syntáza

δ-Aminolevulová kyselina (ALA)

ALA-dehydratáza



Porfobilinogen

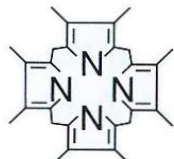
Porfobilinogen-deamináza

Hydroxymethylbilan

Uroporphyrinogen-III-kosyntáza

Uroporphyrinogen III

Uroporphyrinogen-dekarboxyláza



Obecná struktura porfyrinogenů

Koproporphyrinogen III

Koproporphyrinogen-oxidáza

Protoporphyrinogen IX

Protoporphyrinogen-oxidáza

Protoporphyrin IX



Ferrochelátáza

Hem

Porfyrie

ALA-dehydratáza porfyrie

Akutní intermitentní porfyrie

Vrozená erythropoetická porfyrie

Porphyria cutanea tarda

Vrozená koproporfyrie

Porphyria variegata

Erythropoetická protoporfyrie

Porfyrie

- vzácné metabolické choroby způsobené vrozeným enzymatickým defektem nebo získanou poruchou syntézy hemu.
- Důsledkem je zvýšená tvorba porfyrinů, porfyrinogenů či jejich prekurzorů vedoucí k jejich hromadění ve tkáních, případně ke zvýšenému vylučování do moči a stolice
- Dělí se na: - **akutní**
 - **chroniké**

X
- vrozené
- získané

- Příčiny: většinou AD, mutace v některém z 8 enzymů
- Z hlediska klinické manifestace:

akutní ataka	X	fotosenzitivita
↓		↓
nejčastější akutní - AIP		u nás PCT

Poruchy metabolismu porfyrinů:

Nemoc	Genetika	Tkáň	Poškozené orgány
Akutní intermitentní porfyrie	dominantní	Játra	Nervový systém
Vrozená koproporfyrie	dominantní	Játra	Nervový systém, kůže
Porfyria variegata	dominantní	Játra	Nervový systém, kůže
Porfyria cutanea tarda	dominantní	Játra	Kůže, indukováno jat. onem.
Erythropoetická protoporfyrie	dominantní	Kostní dřeň	Žluč. kameny, jaterní onem., kůže
Vrozená erythropoetická porfyrie	recesivní	Kostní dřeň	Kůže, RES
Otrava olovem		Všechny tkáně	Nervový systém, krev, další

AIP

- se může projevit různými symptomy:
- břišními (intermitentní difuzní bolesti břicha, kolikovitě bolesti, zvracení, ileózní stavy, někdy úporná zácpa),
- neurologickými (parestezie, periferní parézy či plegie vedoucí až k respirační insuficienci, parézy či plegie hlavových nervů, bolesti hlavy, epilepsie, zmatenost, porucha vědomí, křeče, poruchy polykání, močová re-tence či inkontinence),
- psychiatrickými (agitace, nespavost, halucinace, neurózy, příznaky psy-chóz a depresí),
- kardiovaskulárními (tachykardie, hypertenze, arytmie, změny na EKG),
- laboratorními (hyponatremie),
- při atace může být přítomna tmavá moč (oranžová, červená),
- akutní ataka VP a HCP může být navíc provázena bulózními kožními projevy na kůži exponované UV světlu (fotosenzitivita)

AIP

- Akutní ataka je často způsobena některým z vyvolávajících faktorů:
- léky – většinou nově nasazená medikace (antibiotika, kontraceptiva, analgetika)
- alkohol,
- hladovění (cílené hubnutí, změna dietních návyků, vynucené hladovění při onemocnění gastrointestinálního traktu),
- hormonální změny – především zvýšený progesteron při menstruačním cyklu,
- stres,
- infekce,
- operační zákrok.

Klinické manifestace

Akutní ataka – projeví se jako NBP, neurolog. postižení (parézy), psychiatrické příznaky, poruchy vnitřního prostředí (hyponatrémie..) ⇒ dochází k hromadění prekurzorů porfyrinů (ALA)

Důležitá – znalost vyvolávajících faktorů (tj. indukujících v játrech syntézu hemu): pohlavní hormony, léky, stres, hladovění...

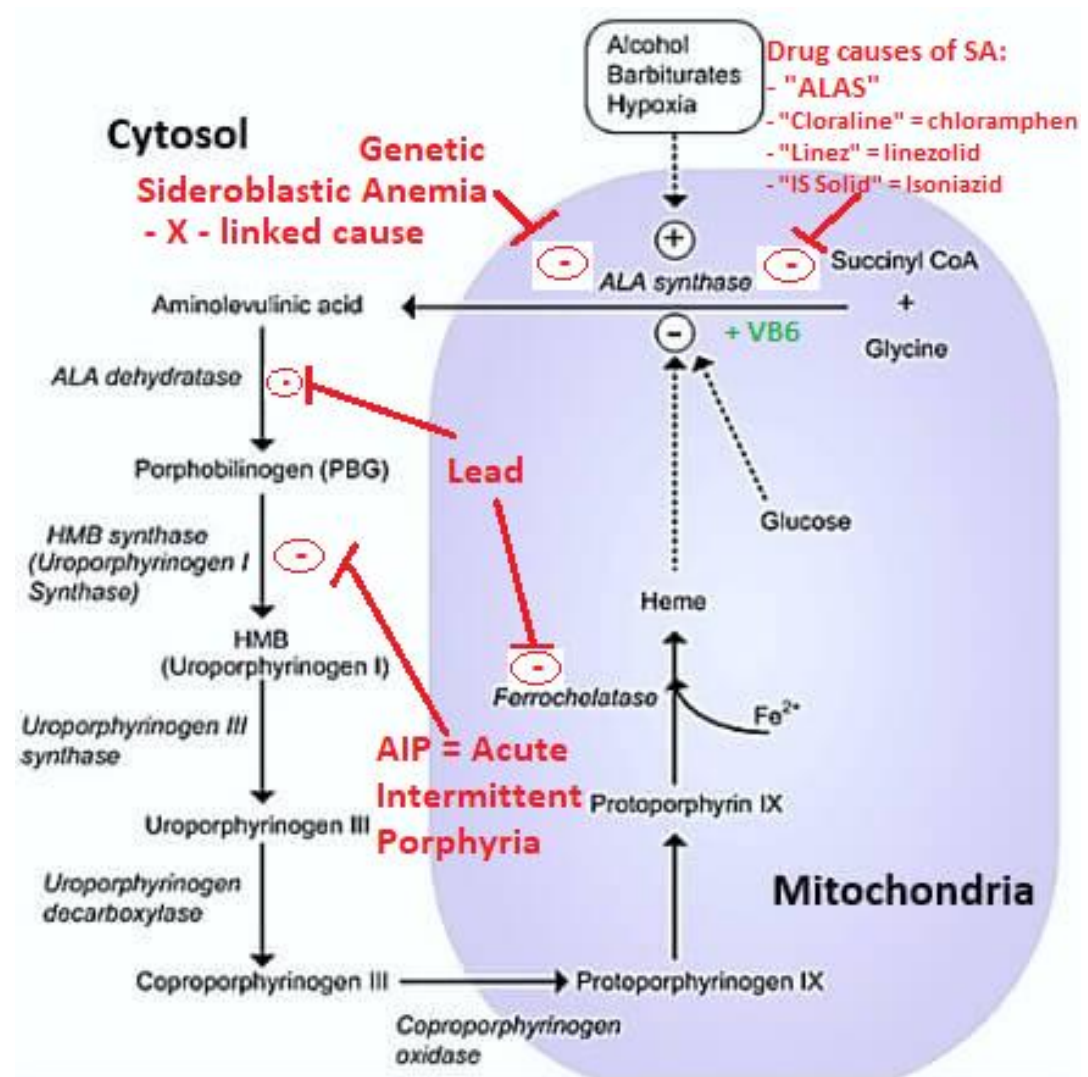
Fotosenzitivita – vznik puchýřů až vředů na místech exponovaných slunci

Podstatou je vznik singletového kyslíku a radikálů poškozujících buněčné struktury (souvislost s chemickou strukturou porfyrinů)

Metabolismus porfyrinu mohou narušit u norm. osob zevní faktory (např. polychlorované uhlovodíky – obraz podobný PCT)

Vznik porfobilinogenu:

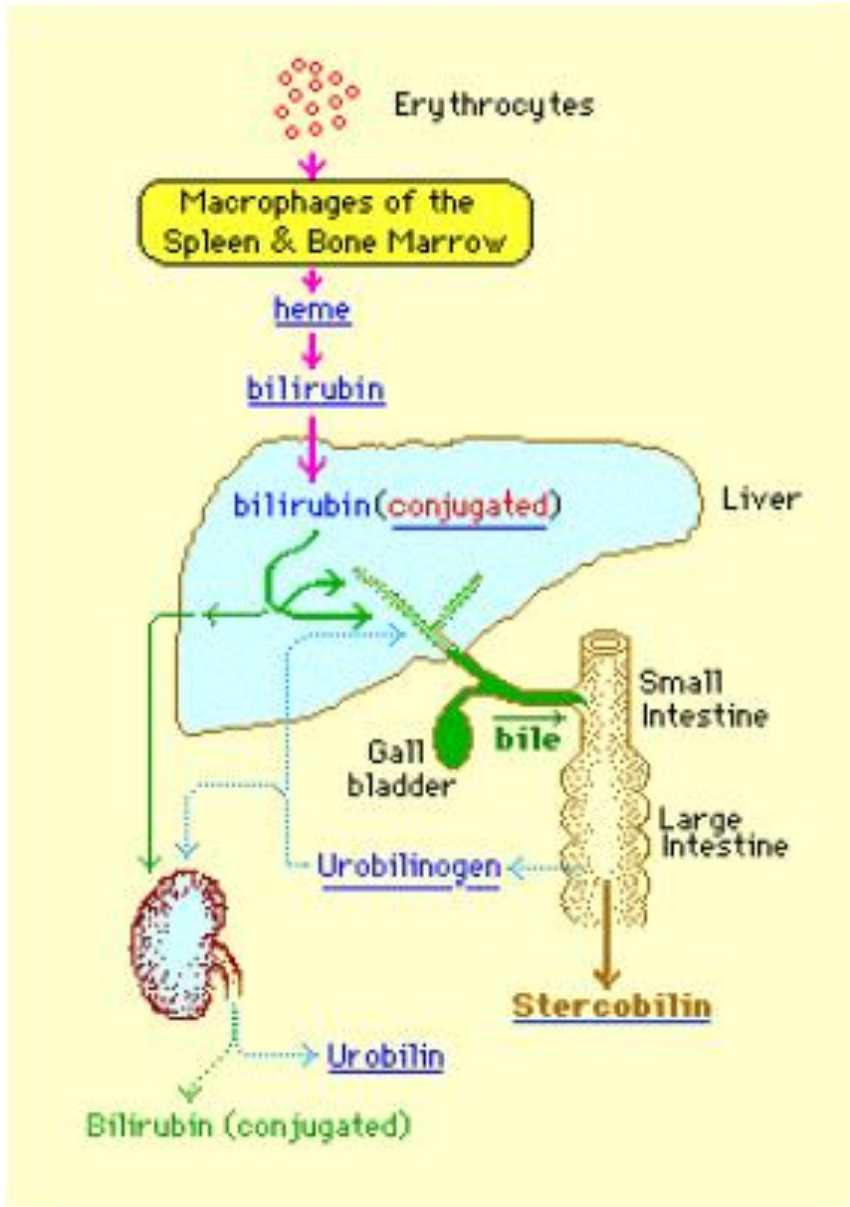
inhibice olovem



Porfyrie - kožní projevy



Degradace hemu:




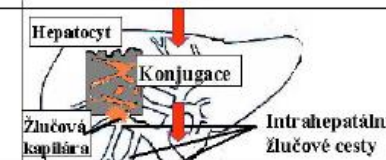
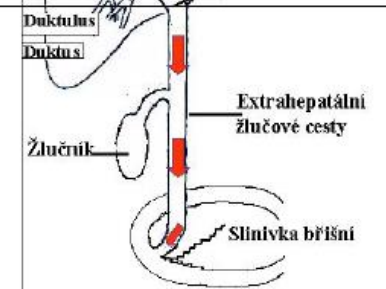
Hyperbilirubinémie

Nárůst hladiny bilirubinu v krvi (norma do $17\mu\text{mol/l}$), do periferních tkání (žlutá barva = žloutenka $\rightarrow 50\mu\text{mol/l}$)

Příčina:

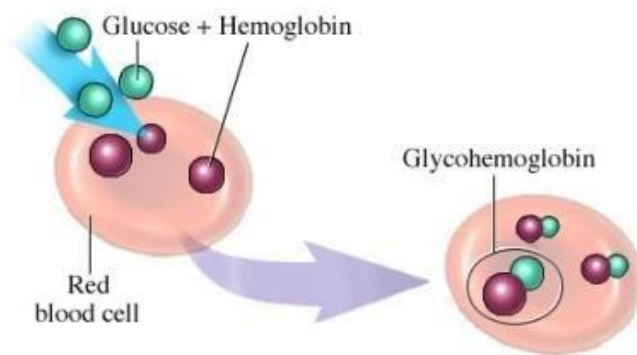
- 1. Prehepatická:** nadměrná tvorba bilirubinu (např. hemolytická anemie)
- 2. Hepatická:** porucha vychytávání, konjugace nebo sekrece játry (např. hepatitida, cirhóza)
- 3. Posthepatická:** obstrukce ve žlučových cestách (např. žlučové kameny)

Nekonjugovaný bilirubin prochází hematoencefalickou bariérou a může poškodit mozek (jádrový ikterus)

Typ ikteru	Hemoglobin ↓ Bilirubin	Příčina
Ikterus prehepatální		Hemolytické anemie
Ikterus hepatální		Gilbertův syndrom Hepatitidy - virové - alkoholické - polékové Cirhózy
Ikterus cholestatický		Primární biliární cirhóza Primární sklerózující cholangitida Poléková cholestáza Metastázy do jater Žlučové kameny Záněty žlučových cest Nádory žlučových cest Karcinom hlavy pankreatu

Glykovaný hemoglobin (HbA1)

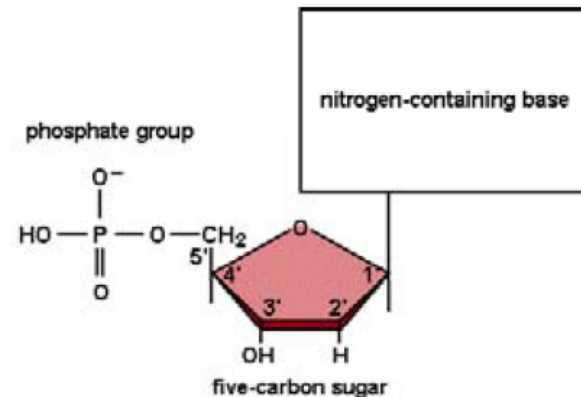
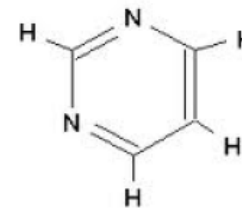
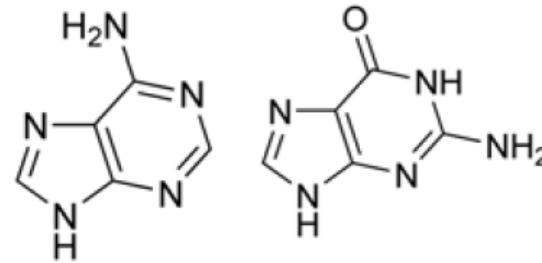
- ne-enzymová glykace na terminální NH_2 skupině (Val) β -řetězce
- glykovaná frakce asi 5% celkového množství hemoglobinu (úměrná koncentraci glukózy v krvi)
- měřením hladiny HbA_1 lze získat informace o průběhu diabetes mellitus (odráží hladinu glukózy za posledních několik týdnů)



January 2016; Thanaa Mohammed
Juda, Haider Kamil Zaidan

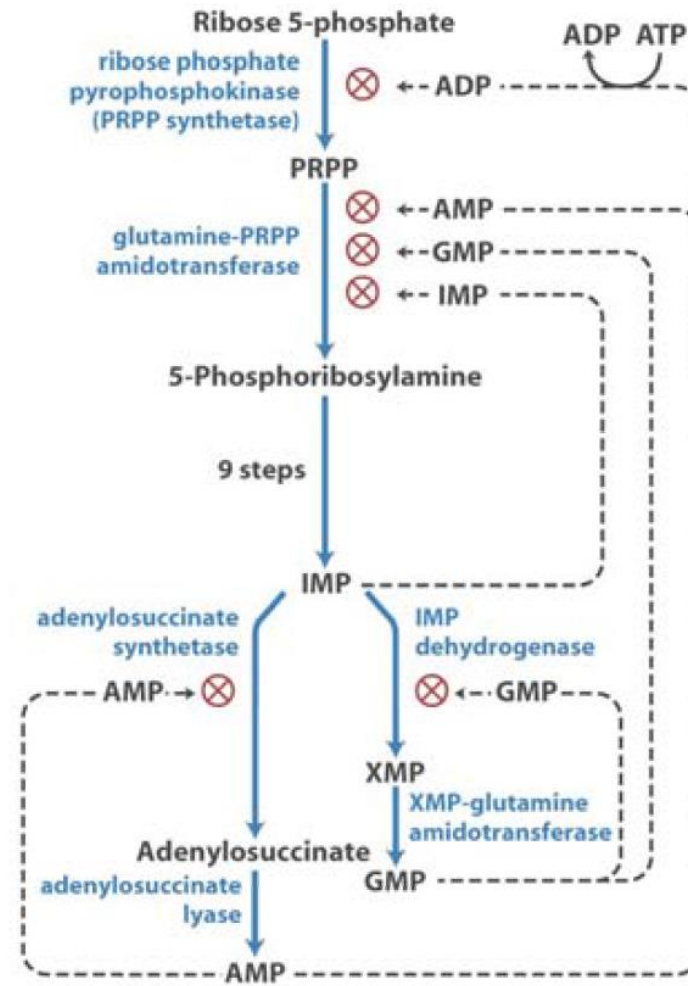
Mtb purinů a pyrimidinů

- dusíkaté báze, aromatické heterocykly
 - puriny: pyrimidinový + imidazolový kruh
 - adenin, guanin, hypoxantin
 - pyrimidiny: pyrimidinový kruh
 - thymin, cytosin, uracyl
- deriváty purinů jsou v těle součástí:
 - kofaktorů (NAD, NADP, FAD, CoA,...)
 - nukleových kyselin
 - nukleosidy: báze + monosacharid (ribóza nebo deoxyribóza) spojeny beta-N-glykosidovou vazbou (adenosin, guanosin, inosin, uridin, cytidin, tymidin)
 - nukleotidy: báze + monosacharid + kys. fosforečná spojeny esterovou vazbou mezi kyselinou a monosacharidem (ATP, UTP, CTP, ...)
 - makroergních sloučenin
 - katalýza endergonických reakcí nebo druzí úposlové v signální transdukci (ATP, GTP, cAMP, cGMP)
 - buněčného a plazmatického poolu metabolitů
 - xantin, hypoxantin, kys. močová



Syntéza purinů

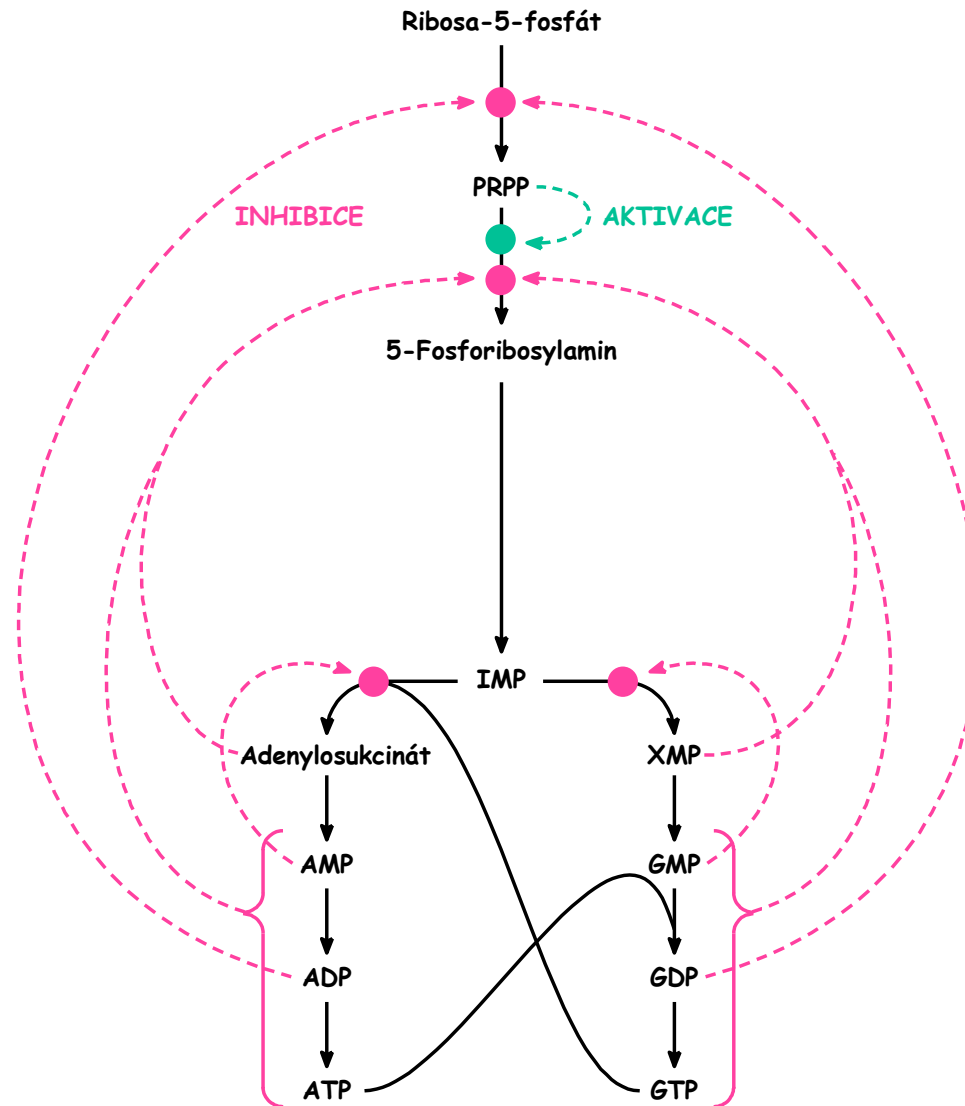
- nejsou esenciální
- zdroje
 - organismus je schopen využívat puriny, které přijímá v potravě
 - trávení účinkem pankreatických endonukleáz
 - ale dokáže je také syntetizovat sám de novo
 - vysoké E nároky při syntéze de novo (= > využívají se šetřící (recyklační) reakce - syntéza z produktů degradace, „salvage“)
- hlavním místem syntézy jsou játra
 - cukr (riboza) + AK (glycin, glutamin, aspartát)
 - pentózy pochází z pentózového cyklu
- jako koenzym slouží folát (kys. listová), proto je důležitá pro dělení buněk



Regulace biosyntézy purinových nukleotidů

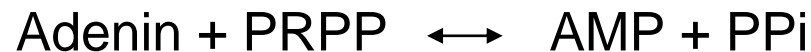
- Dvě hladiny regulace.
 - A) Rychlost tvorby IMP je nezávislá, ale synergicky kontrolována hladinou adeninových a guaninových nukleotidů. **Vysoká hladina nukleotidů inhibuje syntézu IMP.**
 - B) Místo regulace je krok následující po syntéze IMP. Rychlost syntézy GTP se zvyšuje s koncentrací [ATP], zatímco rychlost syntézy AMP s rostoucí koncentrací [GTP].

Schéma regulace biosyntézy purinových nukleotidů



Recyklace purinových nukleotidů

- nejprve uvolňují báze adenin, guanin a hypoxanthin - recyklovány cestou odlišnou od biosyntézy
- puriny recyklovány dvěma enzymy:
- Adeninfosforibosyltransferasa (APRT) katalyzující reakci:



- Hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa (HGPRT) katalyzující reakci:



Odbourávání (katabolismus) nukleotidů

- většina potravy obsahuje nukleové kyseliny.
- intaktní ke kyselému prostředí žaludku a jsou odbourávány až v tenkém střevě pankreatickými nukleasami a střevními fosfodiesterasami.
- iontová povaha - nedovoluje procházet přes buněčné membrány - hydrolyzovány na nukleosidy.
- nukleosidy - střevní stěně hydrolyzovány nukleosidasami a nukleosidfosforylasami:

Nukleosidasa: $\text{Nukleosid} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{báze} + \text{ribosa}$

Nukleosidfosforylasa: $\text{Nukleosid} + \text{P}_i \rightarrow \text{báze} + \text{ribosa-5-fosfát}$

- z potravy jen velmi malé množství bází nukleových kyselin – musí probíhat biosyntéza *de novo*.
- Ribosa-1-fosfát jako produkt purinnukleosidfosforylasy (PNP) je prekurzorem PRPP.
- **Adenosin a deoxyadenosin nejsou štěpeny savčí PNP.** Jsou deaminovány adenosindeaminasou (ADA) a AMP deaminasou na odpovídající deriváty inosinu, které jsou dále degradovány.

Schéma katabolismu purinových nukleotidů 1. část

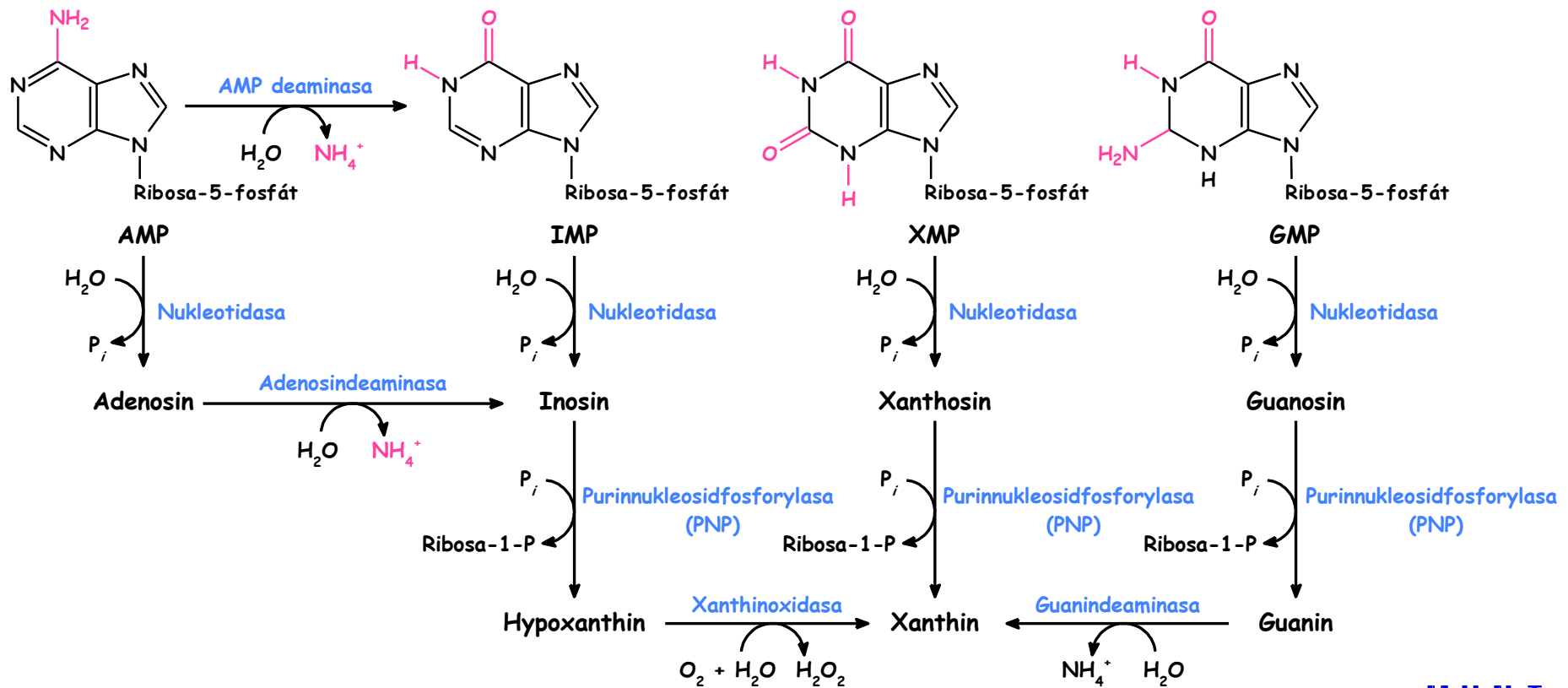
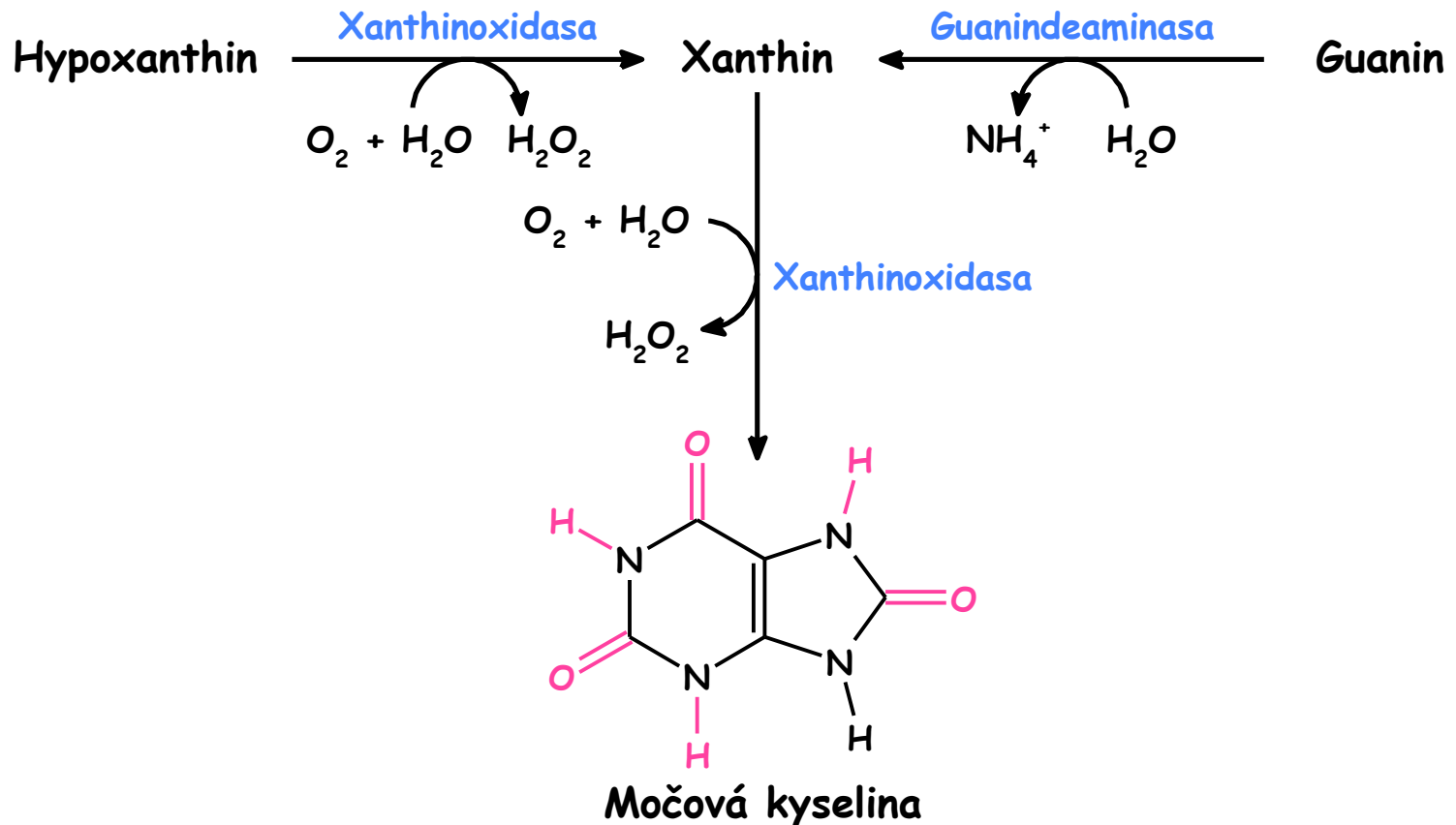


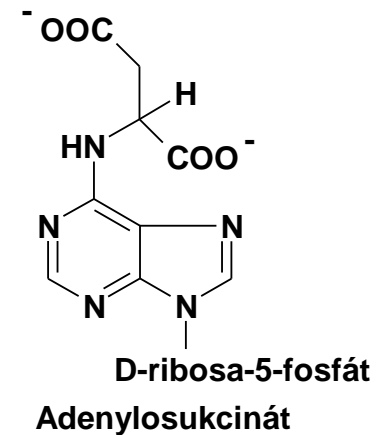
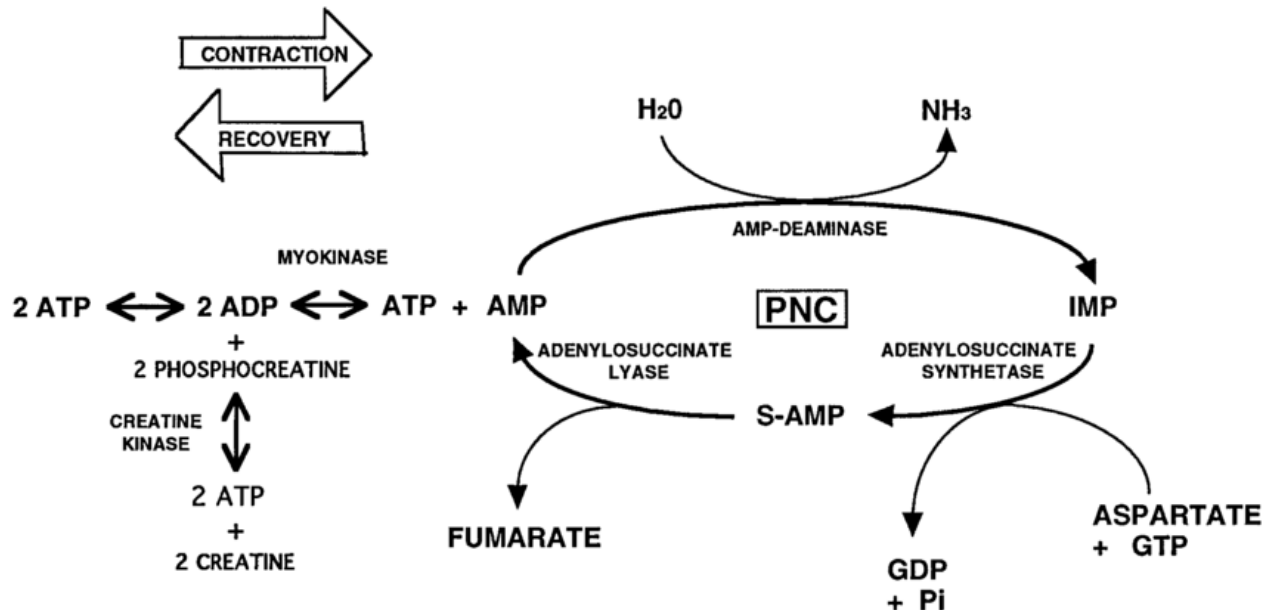
Schéma katabolismu purinových nukleotidů 2. část



Cyklus purinových nukleotidů

- důležitá role v kosterním svalstvu
- svaly - nedostatečné množství enzymů pro doplnění meziproductů citrátového cyklu – anaplerotické reakce.
- cyklus purinových nukleotidů - dodavatel fumarátu pro svalový citrátový cyklus!!!

ADENINE NUCLEOTIDE METABOLISM IN MUSCLE



Mtb purinů

- přebytečné puriny jsou v několika krocích oxidovány na **kys. močovou** (KM), která je vylučována močí
 - denně se vyloučí 0,5g (50% endogenní, 50% z potravy)
 - významný antioxidant
 - v krvi jako sodná sůl (natrium urát)
- normální hodnoty (sérum)
 - muži 220 – 420 $\mu\text{mol/l}$
 - ženy 140 – 340 $\mu\text{mol/l}$
- **hyperurikemie** je stav, kdy je v séru vysoká koncentrace KM
 - porucha vylučování KM
 - nadměrná tvorba KM
 - zvýšený dietní přísun purinů
 - porucha recyklace

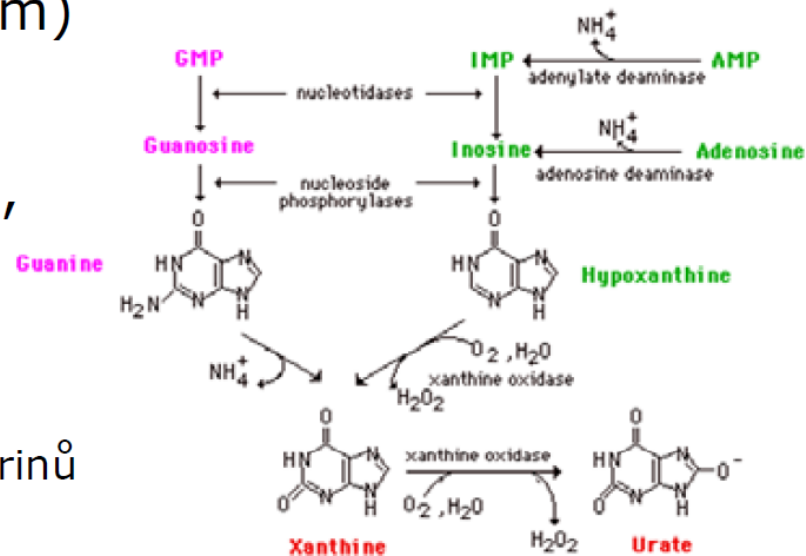
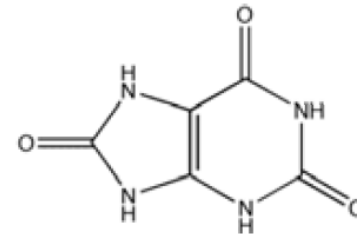
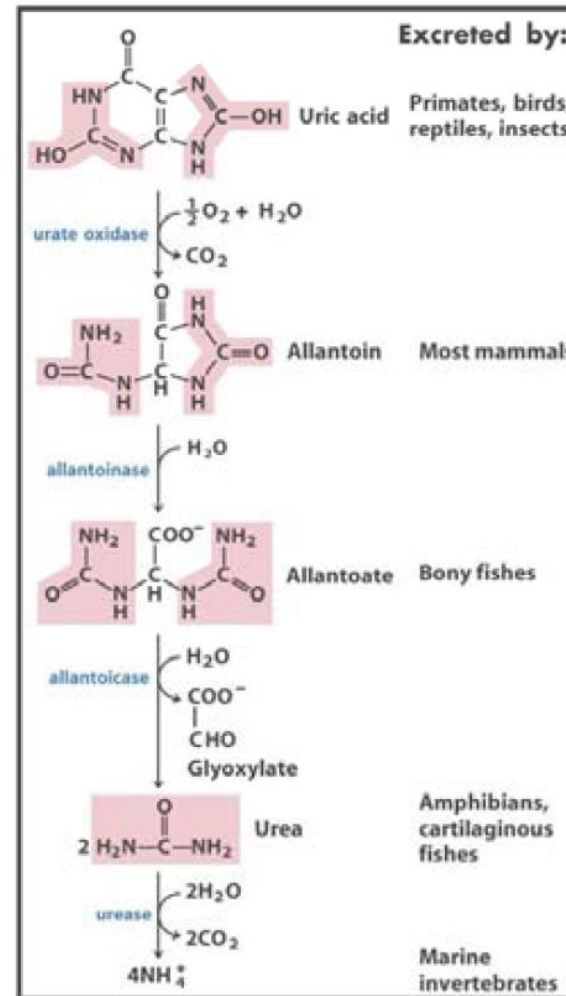
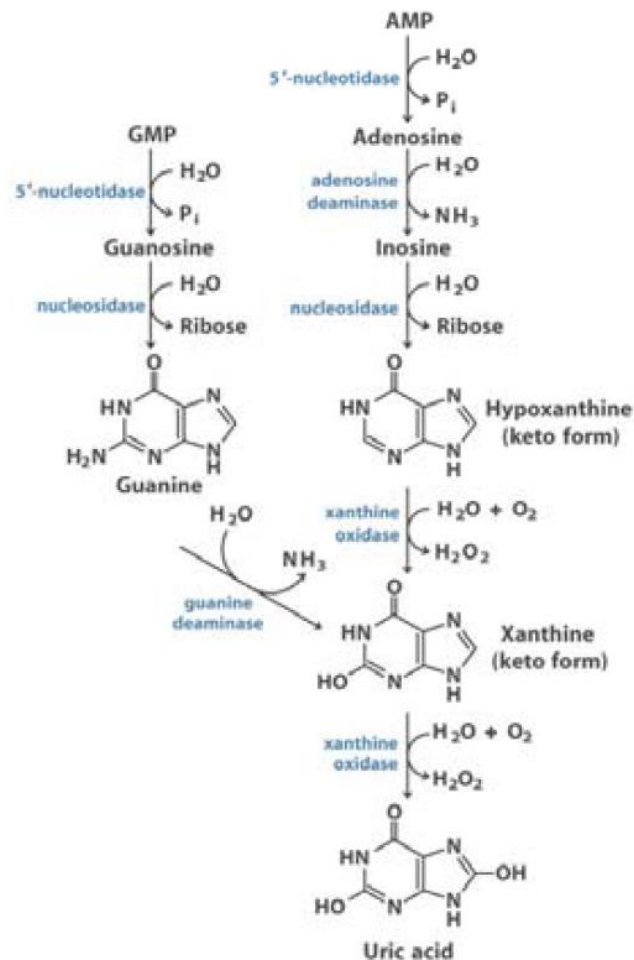


Schéma další degradace močové kyseliny



Odbourávání (katabolismus) pyrimidinových nukleotidů

- degradace pyrimidinových nukleotidů na jejich báze.
- přes defosforylace, deaminace a štěpení glykosidových vazeb.
- Vznikající uracil a thymin - dále štěpeny v játrech redukčně, na rozdíl od purinových bází (oxidace).
- Konečnými produkty jsou β -alanin a β -aminoisobutyrate.
- Obě sloučeniny jsou dále převáděny transaminací a aktivací na malonyl-CoA a methylmalonyl-CoA.
- Malonyl-CoA je prekurzor biosyntézy mastných kyselin a methylmalonyl-CoA je převeden na meziprodukt citrátového cyklu sukcinyl-CoA.
- Závěr: produkty degradace pyrimidinových nukleotidů přispívají k energetickému metabolismu buňky.

Poruchy metabolismu purinů

- ve vodě špatně rozpustná, soli KM (uráty) mohou při hyperurikemii tvořit krystaly
 - mohou se ukládat v měkkých tkáních nebo kloubech, což způsobuje zánětlivou reakci (**arthritis uratica**, „dna“)
 - při její vysoké koncentraci v moči, nebo při nízkém pH moči, může krystalizovat a tvořit tak močové kameny (**nefrolithiáza**)
- další vzácné metabolické poruchy purinového katabolismu:
 - hereditární xantinurie (AR) – deficit xantinoxidázy, vede k hypourikemii, urolitiáze z akumulace xantinu a hypoxantinu
 - Lesch-Nyhanův syndrom (X-ch.) – hyperurikemie, močové kameny a psychické poruchy
 - těžký kombinovaný imunodeficit (SCID) - deficit enzymu adenosindeaminazy (ADA), destrukce T a B lymfocytů způsobuje těžkou imunodeficienci

Hyperurikémie

Příčiny – zvýšená tvorba:

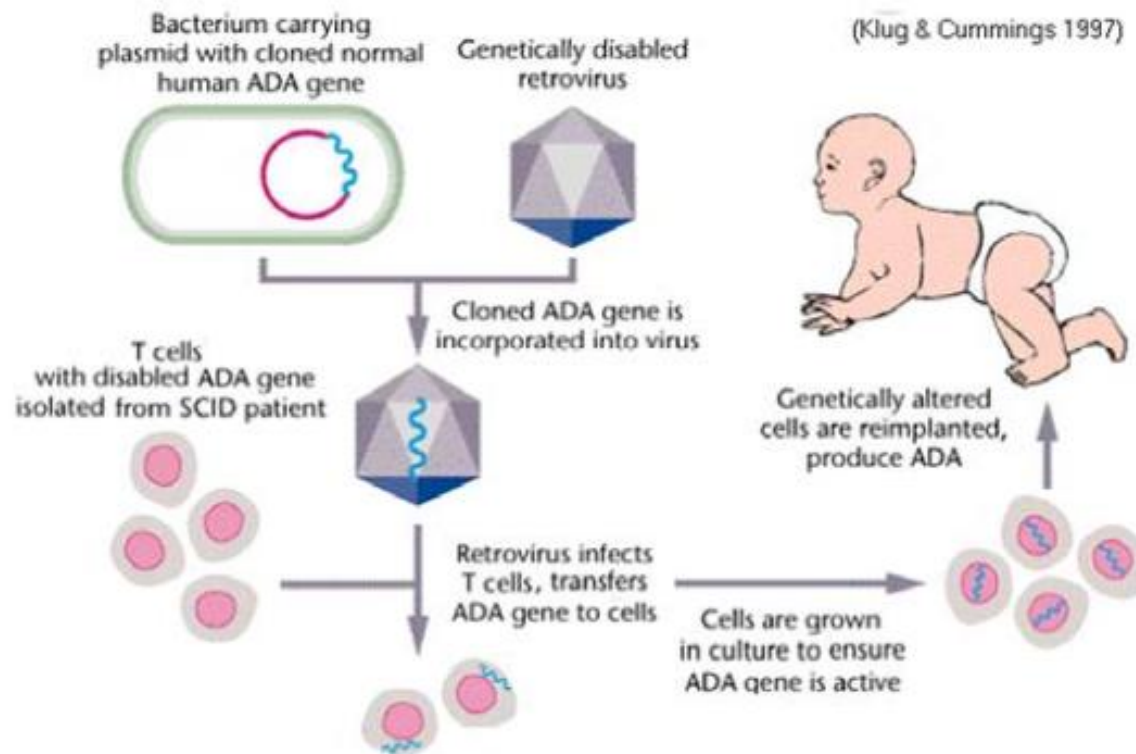
- a) ↑ **exogenní přívod**
 - **Nadměrný přívod potravy** (často jako metabolický syndrom – obezita, DM, hyperlipidémie, hypertenze a hyperurikémie)
 - **Strava bohatá na puriny** (vnitřnosti, mořštíci, měkkýši, pivo...)
- b) ↑ **endogenní syntéza**
 - **Zvýšený obrat buněčných jader** (leukemie, polycytémie, cytostatická th., ozařování)
 - **Zvýšený obrat purinů** (poruchy metabolismu – např. deficit HPRTázy...)

Příčiny – snížené vylučování:

- a) **Dědičně snížené vylučování kyseliny močové**
- b) **Onemocnění ledvin** – pokročilá
- Léky** – např. kys. acetylsalicylová, saluretika, cyklosporin, L-DOPA...
- d) **Intoxikace olovem**
- e) **Ketoacidóza**

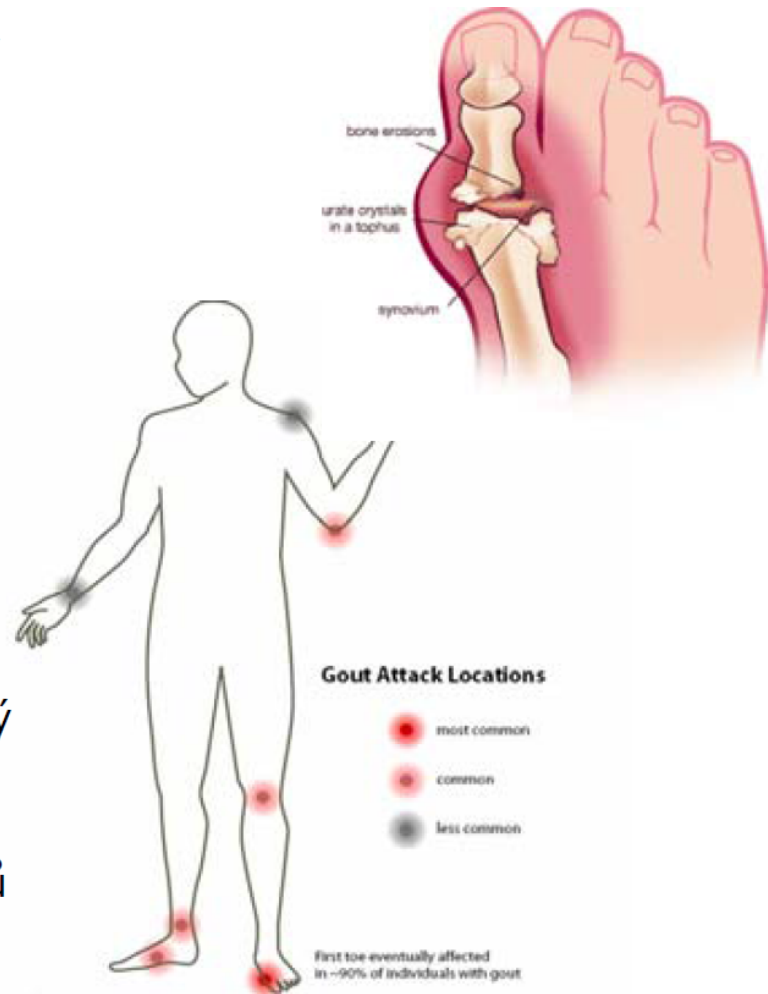
SCID – genová terapie

- SCID byl prvním onemocněním, u kterého byla použita genová terapie
 - vnesení funkčního genu do bb. pomocí vektoru (virus)
- dříve lymfocyty, dnes hematopoetické kmenové buňky (CD₃₄₊)

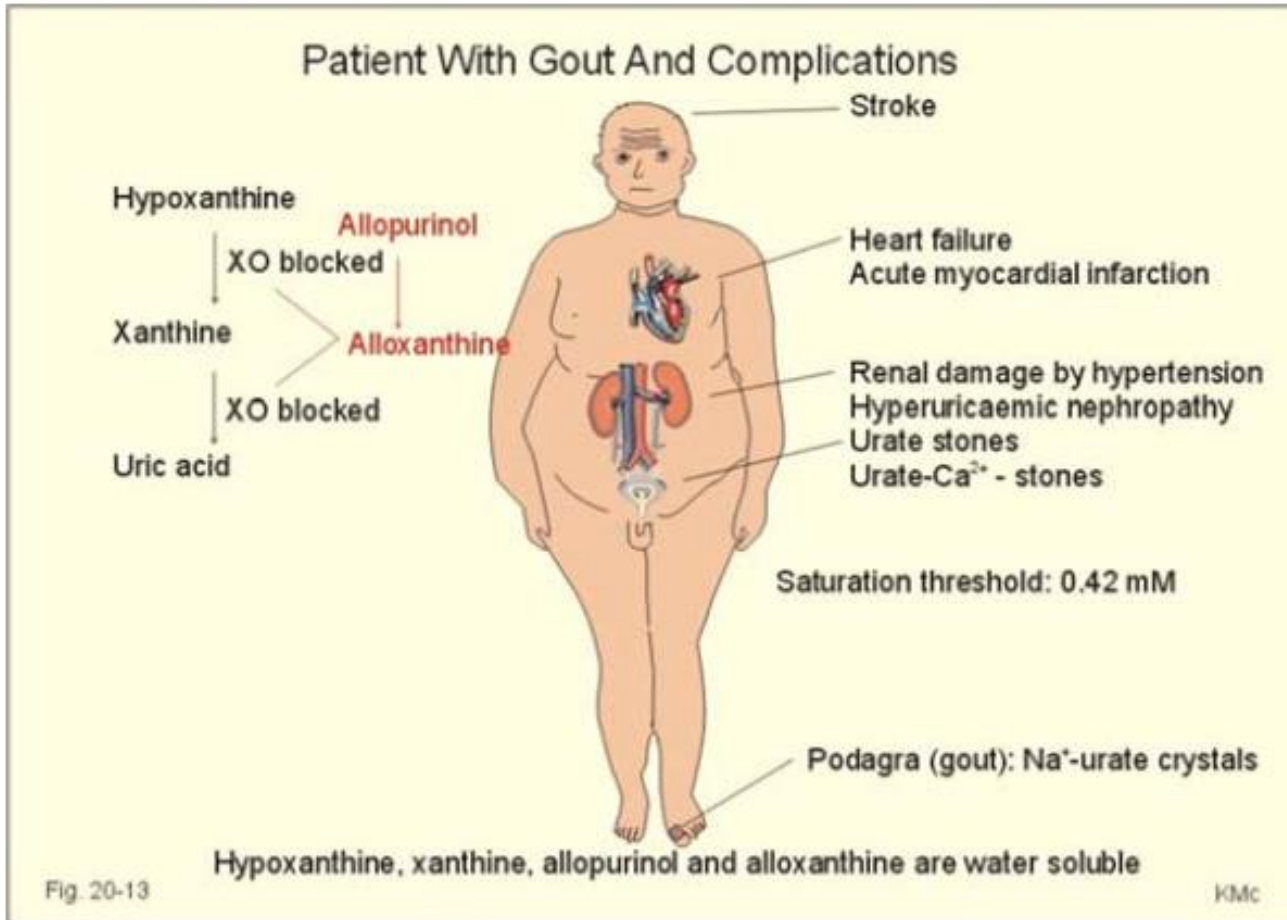


Arthritis uratica (primární)

- synonyma dna, podagra, pakostnice, nemoc králů
- prevalence cca 10% populace, více u mužů kolem 20 - 40 roku věku
- u části nemocných je pozitivní rodinná anamnéza (= genetická dispozice)
 - poruchy enzymů degradace purinů
- dochází k vypadávání krystalů urátu sodného do tkání při hyperurikemii, častěji v chladnějších částech (akra)
 - kloubní pouzdra, chrupavky, okolí kloubů, šlachy, ušní boltce (dnavé tofy)
 - postihuje většinou malé klouby (metakarpální, metatarsální), nejčastěji palec nohy
- nemoc probíhá většinou v atakách (po dietním excesu), kloub je zarudlý a velmi bolestivý, depozice krystalů vyvolá akutní zánět
- při déleodobějším trvání neléčené nemoci dochází k deformacím kloubů (dnavá artropatie)



Arthritis uratica



Predilekční postižení - akutní



Dna

- zánětlivé onemocnění kloubů (a dalších orgánů) v důsledku zvýšené koncentrace kyseliny močové (hyperurikémie)
- **Patogeneza:** mikrokrystaly kyseliny močové se ukládají do synovie, chrupavky, kostí, kůže a dřeně ledvin

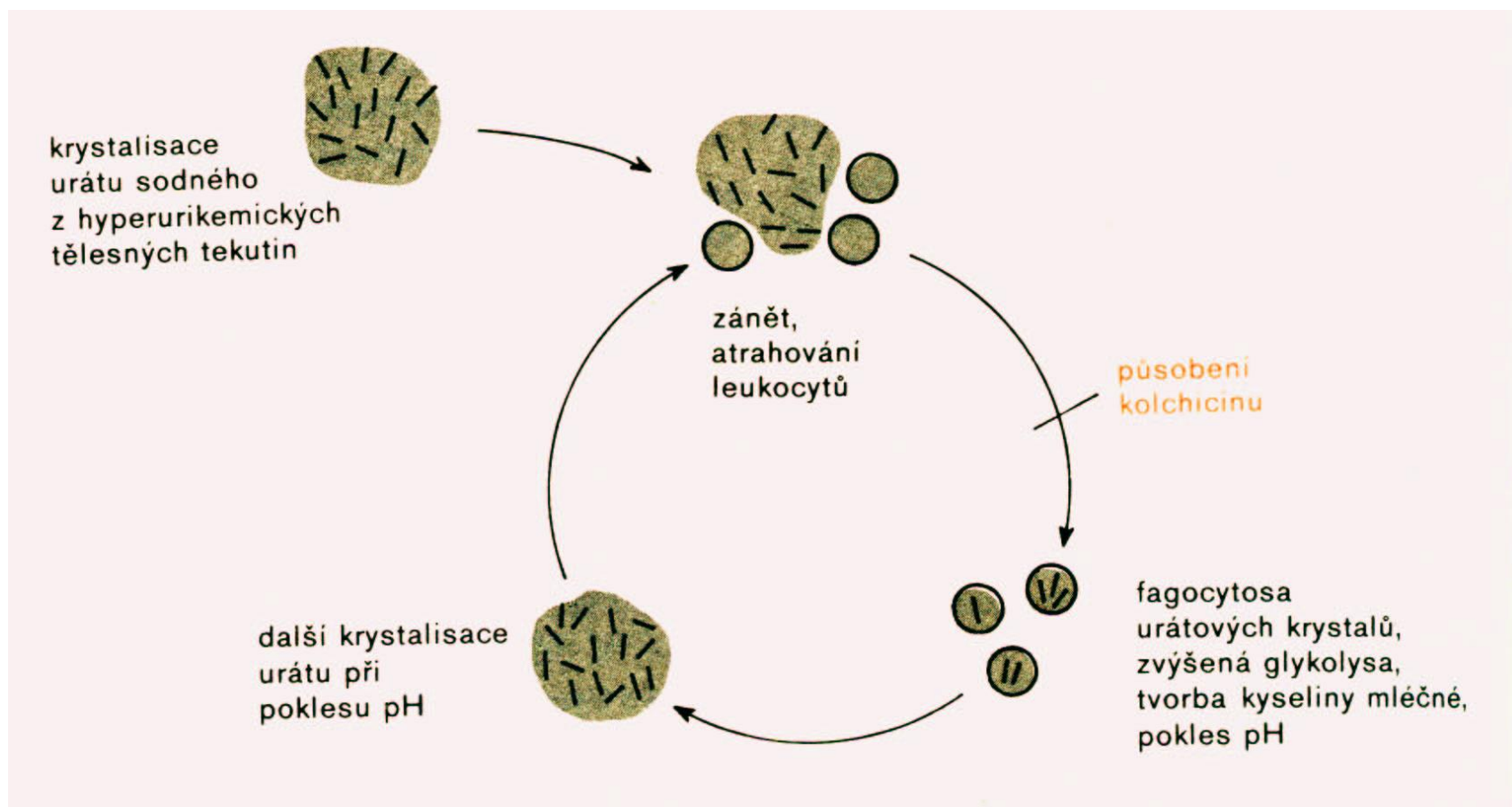
ohraničené nakupení – **tofus**

větší nahromadění – **dnavý uzel**

Mechanismus mikrokrystalizace - ?? (vliv pH a dalších faktorů)

Mikrokrystaly jsou fagocytovány leukocyty – spouští kaskádu zánětu (uvolnění lysozomálních enzymů, aktivace komplementu a kinin. systémů)

Role leukocytů při akutní dnavé artritidě



Klinický průběh

Akutní dnavý záchvat – náhlý bolestivý otok a zarudnutí kloubu
(nejčastěji palec nohy, kolenní, hlezenný zápěstí,
loketní)

Odeznívá v několika dnech až dvou týdnech

Léčba: antiflogistika, kolchicin (inhibitor fagocytózy) – dif. dg.

Chronická dnavá artritida – mnohočetné artralgie a artritidy, často bez
záchvatového charakteru

Urátová nefrolitiáza, nefropatie, chronická ledvinná insuficience

⇒ při hyperurikémii se tvoří (zvláště v kyselém moči) urátové krystaly – vznikají urátové
kameny (stagnace moči a ledvinné koliky)

Nutriční omezení

Risk factors and symptoms to avoid

Gout commonly strikes between the ages of 30 and 50, usually occurring in men and, less often in women in menopause. Avoiding certain foods high in purine and keeping weight down are controllable risk factors.

Risky foods

Anchovies,
herring/sardines



Mushrooms



Asparagus,
peas and beans



Mussels



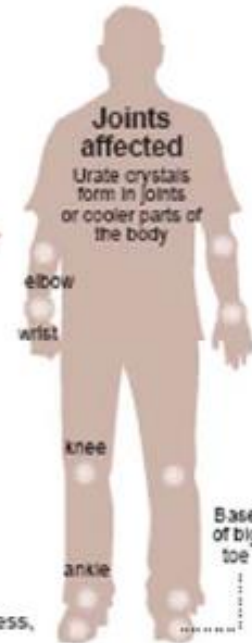
Kidney,
liver, heart and
brain, gravies,
sweetbreads,
broths and con-
somme



Alcohol increases
production of urate
acid and interferes
with elimination



Other risk factors include sudden severe illness,
crash diets, joint injury and chemotherapy



SOURCES: Arthritis Foundation, The Merck Manual of Medical Information

• AP

Deficit hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy (HPRT)

- Deficit enzymu se projevuje hyperurikémií a hyperurikurií.
- Kompletní deficit se označuje jako **Leschův-Nyhanův syndrom**.
 - nejčastější genetické defekty purinového metabolismu.
- **klinické projevy** - dominuje dvojí odlišná symptomatologie.
- následky výrazné nadprodukce kyseliny močové.
- Postiženým orgánem jsou vedle kloubů také ledviny – urolitiáza, akutní nefropatie, až k akutnímu selhání ledvin.
- příznaky: nadprodukce kyseliny močové je oranžově červené zbarvení plen od vysrážených krystalů kyseliny močové z moči.
- Kolem 4.měsíce dochází k opoždění v psychomotorickém vývoji.
- Koncem prvního roku jsou přítomny neurologické změny - atetoidní nebo choreatiformní pohyby, hyperreflexie, torzní dystonie, hypotonie, dysartrie.
- **Laboratorní nálezy a diagnostika.** Nadprodukce kyseliny močové se projevuje výraznou hyperurikurií (300 - 850 $\mu\text{mol/kg/24}$ hodin).

Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN)

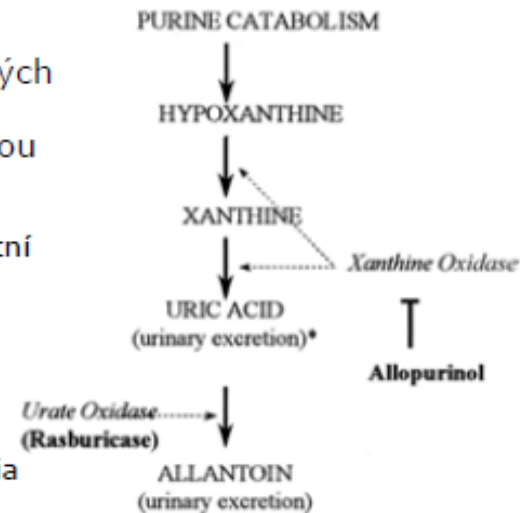
- Ledviny - tradičně považovány za jeden ze dvou primárně postižených orgánů u dny.
- **Klinické projevy.**

Onemocnění je charakterizováno dnou a progresivním onemocněním ledvin. Začátek onemocnění je obvykle v dětství, adolescenci nebo na začátku dospělého věku a renální selhání se obvykle objevuje mezi 20.- 40. rokem.
- **Laboratorní nálezy a diagnostika.**

Typická je hyperurikémie a výrazně snížená exkreční frakce kyseliny močové. Vyšetření purinových metabolitů v tělesných tekutinách je zcela v normě. Těž stanovení aktivit enzymů purinového metabolismu je v normě. Snížená exkreční frakce kyseliny močové je považována za biochemický marker tohoto onemocnění. Vyšetření biopsie ledvin prokazuje nespecifickou intersticiální nefritidu a je nutné upozornit, že u většiny pacientů nebyly prokázány krystaly urátů.

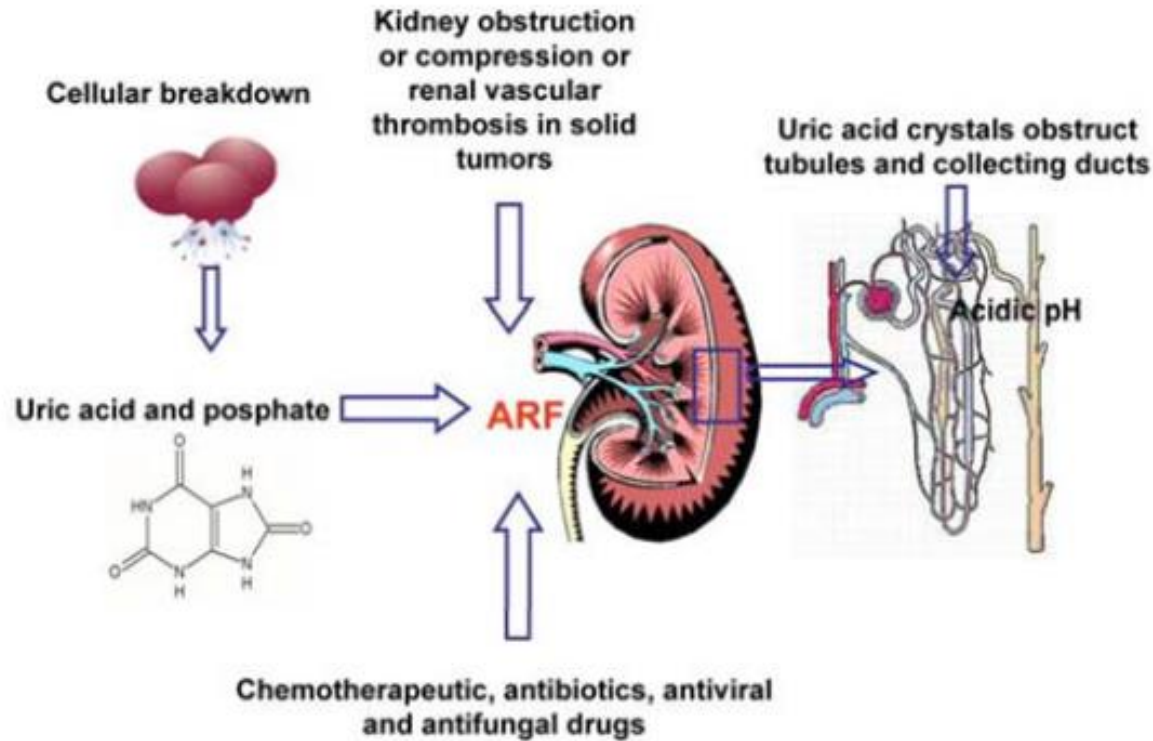
Syndrom nádorového rozpadu

- angl. tumor lysis syndrome (TLS)
- velmi závažná život ohrožující komplikace terapie nádorových onemocnění
- rozvrat vnitřního prostředí způsobený spontánní nebo léčbou vyvolanou nekrózou či fulminantní apoptózou nádorových buněk
 - nejč. hematologické malignity (non-Hodgkinské lymfomy, akutní leukémie) i některé solidní nádory (sarkomy, malobuněčný karcinom plic, testikulární aj.)
- patogeneze
 - hyperurikémie (KM > 480 $\mu\text{mol/l}$) - velký rozpad bb. a tedy nukleových kyselin
 - precipitace krystalů v ledvinách - akutní selhání ledvin
 - hyperkalemie (K > 5,5 mmol/l) - uvolnění intracelulárního kalia
 - kardiotoxicita (bradykardie, hypotenze až zástava srdce v diastole)
 - hyperfosfatemie - vylití intracelulárního poolu fosfátů (vznik kalciumfosfátů)
 - sekundární hypokalciemie (zvýšená neuromuskulární dráždivost, tetanie)
 - ukládní deposit kalciumfosfátů v ledvinných tubulech - akutní ledvinné selhání
 - laktátová acidosa (laktát ≥ 10 mmol/l) - přidružená komplikace hematologických malignit i solidních nádorů, ve většině přídech se na ní podílí zvýšený rozpad buněk a poškození jater nádorovým procesem
- prevence
 - prehydratace pacienta 24 – 48 hod před počátkem chemoterapie (roztoky krystaloidů v dávce 3000ml/m²/den)
 - inhibice tvorby KM (alopurinol, rasburikáza)
podpora diurézy (diuretika, manitol)
alkalizace moči



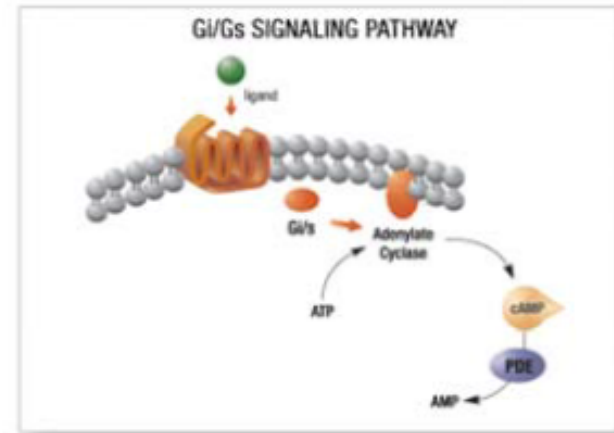
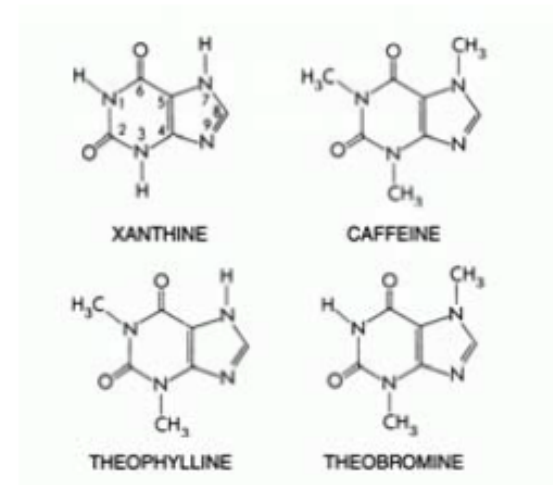
* A normal endpoint of purine metabolism in humans

Syndrom nádorového rozpadu

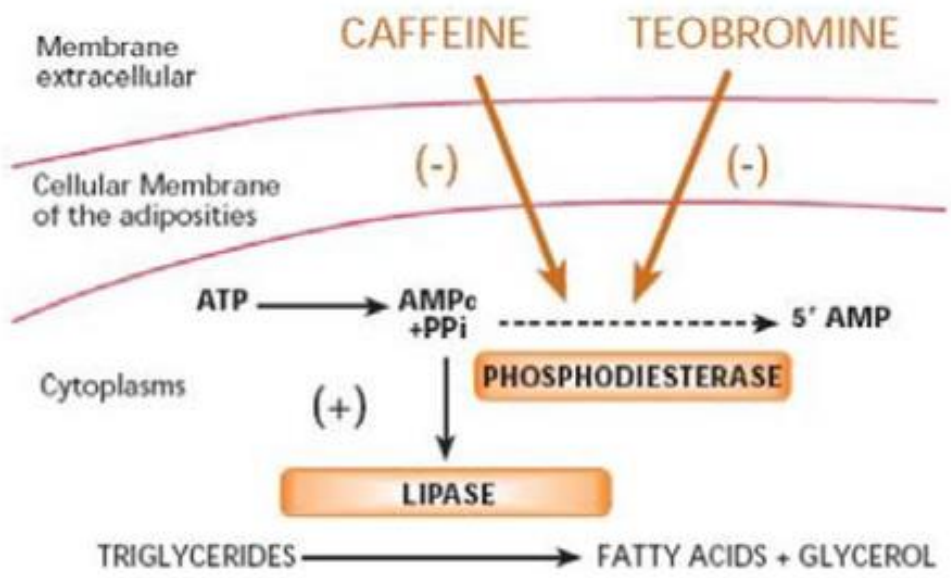


Methylxantiny

- některé rostliny tvoří methylované xantiny (alkaloidy), které mají účinek na CNS a ostatní tkáně (zejm. kardiovaskulární, respirační a vylučovací systém)
 - efekt: neselektivní inhibitory fosfodiesterázy (PDE), která degraduje cAMP a cGMP (druhý posel) a tím snižuje intracel. signalizaci
- nejvýznamnější jsou
 - kofein – káva
 - obecné stimulant
 - theofyllin – čaj
 - bronchodilatační účinek – léčba astmatu a CHOPN
 - theobromin – kakao, čokoláda
 - vasodilatační účinek, snížení TK



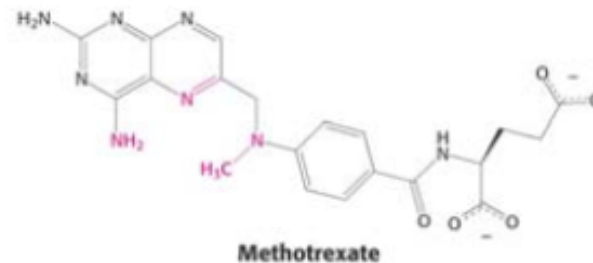
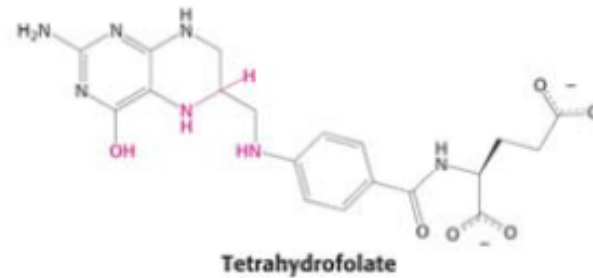
Efekt kofeinu na metabolismus lipidů



Action of Caffeine and Teobromine on the regulation of lipolysis

Arteficiální puriny

- cytostatika
 - analoga přirozených purinů
 - při inkorporaci do DNA způsobují její rozpad nebo neschopnost replikace a tedy dělení buněk
 - např. 6-thioguanin nebo 6-merkaptopurin, 5-fluorouracil, ...
 - analoga folátů
 - např. metotrexat



Příčiny hyperurikémie

– 1. Zvýšený příjem exogenních purinů potravou

Vliv diety na hladiny kyseliny močové je zřejmý při zavedení bezpurinové diety na 5-7 dnů a následném stanovení vylučování. V této situaci je vylučování ekvivalentní endogenní produkci. Při bezpurinové dietě vyloučí zdravý člověk do moči maximálně 3,6 mmol kyseliny močové za 24 hodin. Při běžné stravě jsou hodnoty do 4,8 mmol/24 hod považovány za normální.

– 2. Snížené vylučování kyseliny močové ledvinami

Hypourikurii nacházíme u pacientů s primární dnou (přibližně u 10% pacientů byla však zjištěna nadprodukce kyseliny močové). Významně snížená exkreční frakce kyseliny močové je typická pro FJHN. Ke sníženému vylučování kyseliny močové dochází též při chronickém renálním selhání, dále při ketoacidóze a laktátové acidóze, kde organické anionty inhibují sekreci urátu.

– 3. Zvýšený rozpad buněk

Zvýšený rozpad nádorových buněk, zejména po protinádorové léčbě vede ke značnému uvolnění purinů a tím i ke zvýšené tvorbě kyseliny močové. Zvýšený rozpad nukleoproteinů vedoucí k hyperurikémii je též u polycytémie, hemolytické anemie, hemoglobinopatie a u třetiny pacientů s psoriázou.

– 4. Zvýšený katabolismus purinů

K hyperurikémii vedou všechny stavy zvýšeného katabolismu či snížené syntézy ATP. Zvýšená degradace ATP probíhá u těchto stavů: podání fruktosy, svalová námaha, příjem etanolu, glykogenosy, hereditární intolerance fruktosy.

– 5. Zvýšená biosyntéza purinů

Ke zvýšené biosyntéze kyseliny močové *de novo* dochází u dvou deficitů HPRT a při zvýšené aktivitě PRPPs.

– 6. Jiné příčiny

Hyperurikémie je přítomna u řady endokrinologických chorob (hypoparathyreóza, hyperparathyreóza).

Děkuji za pozornost!

