

BESIMPTOMĖ HIPERURIKEMIJA IR NUTUKIMAS. KLINIKINIS ATVEJIS

Jurgita Marčiulynaitė¹, Aušra Šnipaitienė¹⁻³, Lina Jankauskaitė¹⁻³

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika,

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: besimptomė (asimptominė) hiperurikemija, šlapimo rūgštis, nutukimas, antsvoris, vaikai, paaugliai.

Santrauka

Hiperurikemija, arba šlapimo rūgšties perteklius kraujyje, yra sąlyginai dažnas laboratorinių tyrimų radinys ne tik suaugusiųjų, bet ir vaikų amžiuje, ypač nutukusiems asmenims, esant padidėjusiam arteriniam kraujospūdžiui, metaboliniam sindromui ar lėtinei inkstų ligai. 90 proc. hiperurikemijos atvejų lemia sutrikęs šlapimo rūgšties šalinimas per inkstus, kitą dalį sudaro padidėjusi šlapimo rūgšties gamyba, skylant purinams. Perteklinė serumo uratų koncentracija ilgainiui gali sukelti inkstų akmenligę ar podagrą, todėl svarbu atrinkti pacientus, kuriems reikalingas šlapimo rūgšties kiekį mažinantis gydymas. Besimptomės hiperurikemijos korekcija pradedama nuo dietos su sumažintu purinų kiekiu maiste ir rizikos veiksnių šalinimo (pvz., antsvorio mažinimo). Nors apibrėžto sutarimo dėl gydymo reikalaujančios ribinės šlapimo rūgšties koncentracijos nėra, medikamentai, tokie kaip alopurinolis, besimptomės hiperurikemijos atveju skiriami tik esant itin ženkliam serumo uratų kiekio padidėjimui. Šiame straipsnyje aptarsime besimptomės hiperurikemijos, nustatytos nutukusiai paauglei, klinikinį atvejį, pasireiškusį kartu su keletą metų stebimu uždegiminių rodiklių padidėjimu nesant lėtinės infekcijos požymių, skilveline ekstrasistolija ir vitamino D stoka, bei pateiksime besimptomės hiperurikemijos vaikų amžiuje literatūros analizę.

Išvadas

Hiperurikemija – tai būklė, kai kraujo serume nustatoma padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija. Šlapimo rūgštis dažniausiai tiriama tik pasireiškus sąnarių ar inkstų pažeidimo požymiams. Bendrojoje populiacijoje net 21 proc.

žmonių būdinga padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, nesant simptomų [1]. Vaikų amžiuje hiperurikemijos atvejų skaičius skirtingų studijų duomenimis svyruoja nuo < 1 proc. iki 30 procentų [2]. Dažniausia komplikacija – podagra – pasireiškia iki 2,5 proc. europiečių [3]. Vaikų populiacijoje ji itin reta, tačiau nuo hiperurikemijos atsiradimo iki podagros pasireiškimo gali praėti iki 10 – 15 metų, todėl svarbu atrinkti ir tirti pacientus, kuriems yra didesnė tikimybė diagnozuoti besimptomę hiperurikemiją ir užkirsti kelią vystytis komplikacijoms [1,2]. Žinoma, kad hiperurikemija būdingesnė vaikams su Dauno sindromu, sergantiems kitomis genetinėmis, metabolinėmis ar onkologinėmis ligomis, astma, ūminiu gastroenteritu bei turintiems įgimtą širdies ydą [2]. Atlikus epidemiologinius tyrimus pastebėta, jog padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje randama ir nutukusiems asmenims, sergantiems arterine hipertenzija (AH) ar metaboliniu sindromu, o šio metabolito padidėjimas siejamas su didesne kardiovaskulinių komplikacijų, lėtinės inkstų ligos bei 2 tipo cukrinio diabeto (CD) rizika [1,4]. Anksčiau laikytos vyresnio amžiaus žmonių ligomis pirminė AH, 2 tipo CD pasireiškia vis jaunesniems, net ir vaikams, o hiperurikemija bei nutukimas laikomi jų rizikos veiksniais [5]. Stebint vaikų nutukimo tendencijas Europos šalyse, nustatyta, kad beveik ketvirtadalis Lietuvos pradinių klasių mokinių turi per didelį kūno svorį [6]. Jau 2018 m. 18,5 proc. vaikų ir paauglių JAV buvo nutukę, o dėl COVID-19 pandemijos sąlygotų vaikų mitybos ir fizinio aktyvumo pokyčių pastaraisiais metais užregistruotas dar ženklesnis antsvorio turinčiųjų dalies didėjimas Amerikoje, Europoje ir Azijoje [7]. Sparčiai augant nutukusių vaikų ir paauglių skaičiui, su nutukimu susijusių komplikacijų ankstyvoji diagnostika ir gydymas tampa dar aktualesni. Šiame straipsnyje aptariamas besimptomės hiperurikemijos klinikinis atvejis su keletą metų stebimu uždegiminių rodiklių padidėjimu nesant lėtinės infekcijos požymių nutukusiai pacientei.

Darbo tikslas – supažindinti visų specialybių gydytojus su besimptomės hiperurikemijos atveju, pasireikšusiu nutukusiai pacientei, kartu su stabiliu uždegiminių rodiklių padidėjimu, vit. D stoka bei skilveline ekstrasistolija ir apžvelgti naujausią literatūrą apie besimptomę hiperurikemiją vaikų amžiuje.

Klinikinis atvejis

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) vaikų reumatologo konsultacijai atsiųsta 14 metų mergaitė, stebėta dėl išliekančios hiperurikemijos (iki 434,12 $\mu\text{mol/l}$, norma 142,8 – 339,2 $\mu\text{mol/l}$) ir nuolatinio eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) padidėjimo (iki 55 mm/h, norma 2 – 20 mm/h). Pirmosios konsultacijos metu pacientė nuskundimų neturėjo, objektyviai nestebėta jokių sąnarių patologijai būdingų požymių, deformacijų ar judesių apribojimų. Anksčiau, būdama 11 m., mergaitė konsultuota vaikų reumatologo dėl abiejų kelių sąnarių skausmų, bet po ištyrimo lėtinė reumatologinė patologija nedidino. Renkant anamnezę išsiaiškinta, kad pacientės seneliui nustatyta hiperurikemija, reumatoidinis artritas ir 2 tipo CD. Taip pat išsiaiškinta, kad pacientė labai mėgsta mėsos patiekalus. Būdama septynerių, mergaitė persirgo infekcine mononukleozė, po kurios ėmė ryškėti centrinio tipo nutukimas, dėl kurio stebima vaikų endokrinologo. Kūno masės indekso (KMI) kitimas pateiktas 1 paveiksle. Atliktuose kraujo tyrimuose rasta hiperurikemija bei hiperinsulinemija. Be minėtų tyrimų pakitimų, ambulatoriškai buvo nustatyta ir nedidelė vit. D hipovitaminozė – 54,3 nmol/l (norma 75 – 250 nmol/l). Dėl to pacientė vartojo vit. D lašus po 2000 – 2400 TV/d.

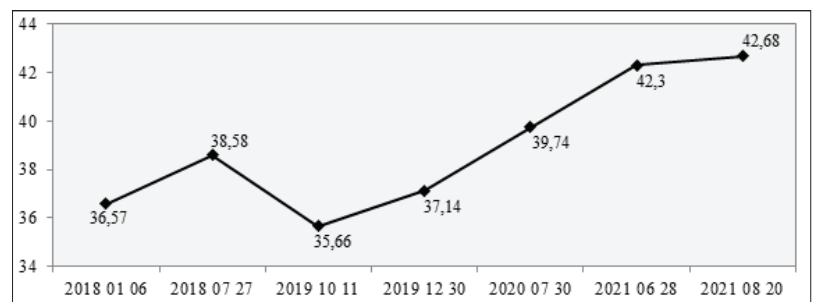
Po apsilankymo pas vaikų reumatologą LSMUL KK atliktuose tyrimuose šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje 444 $\mu\text{mol/l}$ (norma 160,6 – 362,8 $\mu\text{mol/l}$), ENG 20 mm/h (norma 0 – 11 mm/h), C reaktyvinis baltymas (CRB) 16,7 mg/l (norma 0 – 5 mg/l), kepenų fermentai normos ribose, bendras šlapimo tyrimas (BŠT) be ryškes-

nių nuokrypių, tačiau rasta padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje – 91 $\mu\text{mol/l}$ (norma 23 – 68 $\mu\text{mol/l}$). Reumatoidinio faktoriaus (RF), antistreptolizino O (ASO) ir kiti imunologiniai tyrimai neigiami, rasti tik antinukleariniai antikūnai (ANA) 2+ (1:320) ir antikūnų prieš išskiriamus branduolio antigenus (ENA) anti-DFS70 poklasio 1+ (1:100).

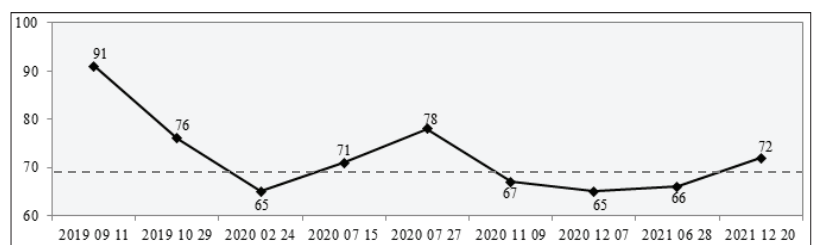
Dėl ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo požymių pacientė konsultuota vaikų nefrologo. Atlikus tyrimus, dinamikoje inkstų funkcijos rodikliai normalizavosi per pusantro mėnesio, neskiriant jokio gydymo: kreatinino koncentracija kraujyje pavaizduota 2 pav., glomerulų filtracijos greitis (GFG) nuo 85 ml/min/1,73m² pakilo iki 103 ml/min/1,73m² (norma 90 – 120 ml/min/1,73m²), BŠT rasta leukociturija dinamikoje išnyko savaime. Duomenų, rodančių šlapimo organų patologiją, nepakako. Periodiškai matuojant šlapimo rūgšties koncentraciją ne tik kraujyje, bet ir šlapime, nustatyta, kad šlapimo rūgšties išskyrimas per inkstus normalus.

Išliekant neaiškios kilmės tyrimų nuokrypiams, pacientė buvo tiriama genetikų dėl įgimtos patologijos, ginekologų dėl galimo policistinių kiaušidžių sindromo, oftalmologų dėl galimo uveito ir kitų lėtinių uždegiminių akių ligų, kaip hiperurikemijos pasekmės, tačiau patologijos nerasta. Atlikti išsamūs laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai dėl lėtinių infekcijų, autoimuninių ir paveldimų medžiagų apykaitos ligų, taip pat hormonų koncentracijų nustatymas nedavė diagnostškai reikšmingų rezultatų. Stebėjimo eigoje pacientei pakartotinai nustatyta vit. D stoka – 23,4 ng/ml (norma 30 – 100 ng/ml), rasta sumažėjusi jonizuoto kalcio koncentracija kraujyje. Paskirta vit. D preparato 4000 TV/d. dozė.

Po pusės metų kraujo tyrimuose hiperurikemija ir uždegiminių rodiklių padidėjimas išliko (3, 4 pav.). Remiantis literatūros rekomendacijomis [4], esant saikiam šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimui nesant klinikinių hiperurikemijos simptomų, o inkstų funkcijos sutrikimui praėjus



1 pav. Pacientės kūno masės indekso (KMI) kitimas (kg/m²)

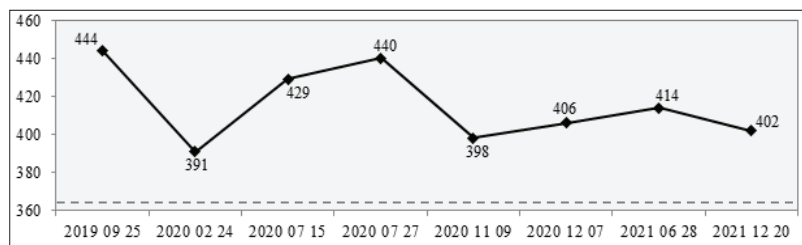


2 pav. Kreatinino koncentracijos kraujyje dinamika (µmol/l)

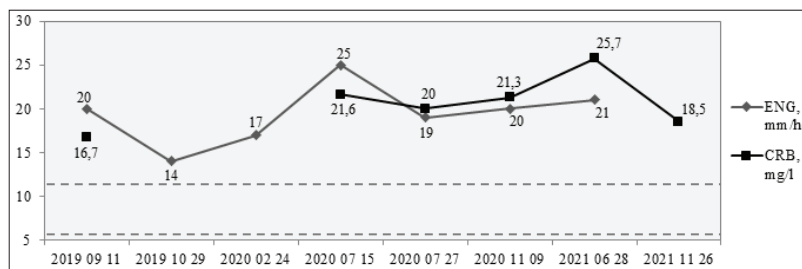
savaime ir nepasikartojus, nuspręsta gydymo neskirti, rekomenduota keisti mitybos įpročius, didinti fizinį aktyvumą ir stebėti kraujo rodiklių dinamiką.

Pagal ankstesnes rekomendacijas pacientė stebėjo arterinį kraujospūdį (AKS) namuose – rytais kraujospūdis pradėjo kilti iki 140/80 mmHg, be to, pastebėjo, jog automatinis aparatas dažnai neišmatuoja kraujospūdžio dėl neritmiškos širdies veiklos. Penkiolikmetė ėmė jausti širdies permušimus, triskart pasikartoję trumpi skausmo širdies plote epizodai, tiek fizinio krūvio metu, tiek ramybėje. AKS padidėjimas pastebėtas ne pirmą kartą – kai mergaitei buvo 13 m., lankantis pas vaikų endokrinologą, išmatuotas AKS 140/78 mmHg. Užrašytoje elektrokardiogramoje (EKG) rastos skilvelinės ekstrasistolės. Papildomam ištyrimui atlikta kardioechoskopija, kurios metu reikšmingų struktūrinių pakitimų nenustatyta. 24 val. EKG stebėseną – užregistruotos pavienės (< 1 proc.) skilvelinės ir supraventrikulinės ekstrasistolės. Vелоergometrija parodė normalų atsaką į krūvį. Dar kartą paros EKG stebėseną pakartota po keleto mėnesių – užrašytas sinusinis ritmas, vidutinis širdies susitraukimų dažnis 82 k./min., aptiktos pavienės (0,26 proc.) monomorfines skilvelinės ekstrasistolės iš dešiniojo skilvelio, keliasdešimt supraventrikulinių dūžių, epizodiškai bigeminija, supraventrikulinės tachikardijos ir blokadų neužregistruota. Specifinis gydymas neskirtas, rekomenduotas stebėjimas dinamikoje. Vėlesnėse EKG ekstrasistolijos neliko, pacientė nusiskundimų neturėjo.

Siekiant surasti galimą infekcijos židinį, kurio buvimas paaiškintų uždegiminių rodiklių padidėjimą, 15 m. pacientė konsultuota ausų nosies gerklės gydytojo, diagnozuota gastroezofaginio reflukso liga ir lėtinis tonzilitas. Nuo tonzilių paimtame bakteriologiniame paselyje gausiai išaugo beta hemolizinio streptokoko kolonijos, jautrios penicilinui. ASO titras padidėjęs nebuvo. Nustačius I⁰ tonzilių hipertrofiją ir esant ilgalaikiam uždegimo žymenų padidėjimui, nuspręsta tonziles pašalinti.



3 pav. Šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje dinamika (μmol/l)



4 pav. Uždegiminių kraujo rodiklių dinamika.

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvinis baltymas

Reguliarių konsultacijų pas gydytoją vaikų reumatologą eigoje kartojant kraujo tyrimus, stebėtas saikus ENG, CRB ir šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas (3, 4 pav.). Vis dėlto, šlapimo rūgšties koncentracijai nepasiekus lygio, nuo kurio indikuotinas urikostatikų skyrimas, rekomendacijos išlieka tokios pačios. Pacientė nusiskundimų neturi, toliau stebima įvairių sričių specialistų – vaikų reumatologo, vaikų kardiologo, vaikų endokrinologo, vaikų nefrologo. Deja, per pastaruosius metus mitybos įpročiai koreguojami vangiai, svoris nekrenta.

Diskusija

Šlapimo rūgštis yra purinų – medžiagų, gaunamų su baltyminės kilmės maistu bei endogeninės sintezės organizme metu, – galutinis apykaitos produktas [8]. Normaliai šlapimo rūgštis iš kraujo pašalinama per inkstus, nedidelė dalis pasišalina per virškinamąjį traktą su tulžimi [8]. Priešingu atveju, kraujo serume susidaro šlapimo rūgšties perteklius, dėl kurio uratų kristalai gali atsidedėti sąnariuose, sukeldami stiprų skausmą, ar inkstuose, sukeldami inkstų akmenligę arba uratinę nefropatiją [9].

Hiperurikemija yra per didelės šlapimo rūgšties gamybos arba jos šalinimo sutrikimo pasekmė [10]. Uratų perteklius gali atsirasti valgant daug baltymų turinčių produktų, tokių kaip mėsa [11]. Aprašomu atveju pacientei buvo rekomenduota mažinti mėsos vartojimą. Kita vertus, uratų hiperprodukciją gali sukelti būklės, susijusios su intensyvia ląstelių apykaita, pavyzdžiui, uždegimas [12]. Įrodyta, jog nutukusio žmogaus organizme vyksta procesai, analogiški vykstantiems uždegiminių ligų metu: dėl maisto medžiagų pertekliaus riebaliniame audinyje išsiskiria uždegiminiai mediatoriai, tokie kaip tumoro nekrozės faktorius α (TNF-α) ir interleukinas 6 (IL-6) (pastarasis indukuoja CRB sintezę kepenyse), o sumažėjęs priešuždegiminį poveikį turinčio adiponektino kiekis sudaro sąlygas vystytis uždegimui [13]. Be to, nutukimas sukelia riebalinio audinio hipoksiją, kuri skatina ląstelių irimą ir įvairių medžiagų,

įskaitant endogeninius purinus, išsiskyrimą [13]. Pastebėta, kad perteklinis riebalinio audinio kiekis ilgainiui lemia ląstelių atsparumą insulinui, dėl kurio sumažėja uratų ekskrecija [14]. Manoma, kad už hiperinsulinizmą, kuris įvardijamas kaip nutukimo ir hiperurikemijos tarpininkas, yra atsakingas adipocitų išskiriamas TNF- α [15]. Neretai serumo uratų padidėjimas atsiranda anksčiau nei rezistentiškumas insulinui, todėl priklausomybė tarp šių būklių gali būti dvikryptė, kaip ir ryšys tarp hiperurikemijos ir metabolinio sindromo, nutukimo, CRB padidėjimo [16]. Aprašomuoju atveju pacientės anamnezėje yra buvęs ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo epizodas, nustatyta hiperinsulinemija, tikėtina, susijusi su nutukimu. Remiantis literatūra, tokiomis sąlygomis dėl sumažėjusios glomerulų filtracijos bei tubulinės sekrecijos ir suintensyvėjusios reabsorbcijos inkstų kanalėliuose sutrikdomas šlapimo rūgšties išskyrimas per inkstus, o tai lemia net 90 proc. hiperurikemijos atvejų [1]. Kita vertus, ilgalaikis šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas prisideda prie lėtinės inkstų ligos (LIL) vystymosi [17]. Vis dėlto iki užfiksuoto serumo kreatinino koncentracijos padidėjimo ir po to pacientės inkstų funkcijos rodikliai stebėjimo eigoje išliko be ryškesnių nuokrypių nuo normos, nors mergaitė ir toliau stebima vaikų nefrologų. Be to, diagnozuota hiperurikemija ir hiperinsulinemija yra CD rizikos veiksniai [16], todėl pacientė stebima ir vaikų endokrinologų, juolab kad riziką didina šeiminė anamnezė.

Atsiranda vis daugiau mokslinių tyrimų, įrodančių hiperurikemijos ir nutukimo ryšį. Neseniai publikuotame Kinijos mokslininkų tyrime, ištyrus 5072 suaugusiuosius, nutukusių asmenų grupėse serumo uratų kiekis buvo vidutiniškai 41,87 – 63,18 $\mu\text{mol/l}$ didesnis, nei išmatuotas nenutukusiems asmenims ($p < 0,001$) [18]. M. Yun ir bendraautorii atliktame tyrime, į kurį įtraukti ir vaikai, buvo ieškoma sąsajų tarp KMI, serumo šlapimo rūgšties lygio ir AKS. Gauti statistiškai reikšmingi rezultatai, rodantys tiesioginį ryšį tarp KMI ir serumo uratų kiekio bei tarp KMI ir sistolinio AKS [19]. Pastebėta, kad kontroliuojamas svorio mažinimas turi tokį patį poveikį uratų sumažėjimui, kaip ir hipopurininė dieta [9]. Būtina paminėti, kad pernelyg greitas svorio netekimas gali turėti atvirkštinį efektą neigiamai šlapimo rūgšties koncentracijos dinamikai dėl metabolinių procesų suintensyvėjimo [20]. Gydant hiperurikemiją, svarbu ne tik nurodyti pacientui tinkamą maisto racioną, bet ir pabrėžti svorio kontrolės reikšmę gydymo sėkmei. Šiuo atveju pacientei rekomenduota mažinti vartojamų mėsos produktų kiekį ir didinti fizinį aktyvumą.

Rečiau purinų apykaitą sutrikdo ir hiperurikemiją sukelia genetiniai fermentų hipoksantino fosforiboziltransferazės (HPRT) bei fosforibozilpirofosfato (PRPP) sintetazės defektai [8]. Jei hiperurikemija pasireiškia neįprastai anksti

– kūdikystėje ar vaikystėje, verta pagalvoti apie genetinę ar metabolinę ligą. Šiuo atveju pacientei nebuvo rasta paveldimoms medžiagų apykaitos ligoms specifinių organinių rūgščių šlapime ir aminorūgščių kraujo plazmoje pokyčių. Iš anamnezės žinoma, jog mergaitės seneliui taip pat buvo padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, todėl genetinė predispozicija galima. Manoma, kad uratų kiekio paveldimumas siekia 60 procentų [8]. Serumo uratų kiekis priklauso nuo amžiaus ir lyties – skirtumai tarp mergaičių ir berniukų vidutinės šlapimo rūgšties koncentracijos išryškėja 12 gyvenimo metais [2]. Hiperurikemija retai nustatoma jauname amžiuje, ypač moterims, kadangi estrogenai pasižymi urikozuriniu poveikiu [21]. Siekiant atmesti ginekologinę patologiją, mūsų pacientė konsultuota ginekologo, bet patologijos nerasta.

Besimptomė hiperurikemija įvardijama kaip pirmoji podagros stadija [12]. Ūminio podagrinio artrito metu gali būti nustatomi padidėję uždegiminiai rodikliai (ENG, CRB) [22]. Nors mūsų pacientės uždegiminiai rodikliai stabiliai padidėję, tačiau hiperurikemija išliko asimptominė. Mokslinių tyrimų duomenimis, didesnės CRB ir IL-6 koncentracijos būdingos ir asmenims su besimptome hiperurikemija [23]. Prognostiškai svarbu tai, kad nustatytas serumo uratų padidėjimas yra nedidelio laipsnio, nes podagros išsivystymo rizika ženkliai didėja, esant didesniam hiperurikemijos laipsniui [4].

Atliekant kraujo tyrimus, mergaitei rasta vit. D hipovitaminozė. Tai itin paplitusi problema Lietuvoje, ypač šaltuoju metų laiku, esant nepakankamai saulės spinduliuotei [24]. A. Bleizgys ir kiti nurodo, kad 67 proc. iš beveik 10 000 tiriamųjų vit. D lygis nesiekė apatinės normos ribos, o hipovitaminozės paplitimas buvo didžiausias paauglių ir vyresniųjų nei 70 m. žmonių grupėse [24]. Mažesnė vit. D koncentracija nustatoma ir nutukusiems asmenims – iš dalies tai lemia tūrinis pasiskirstymas dėl didesnio svorio [25]. Be to, esant vit. D stokai, 1,5 karto išauga hiperurikemijos tikimybė, nes šlapimo rūgšties pertekliaus sąlygomis blokuojama 1- α hidroksilazė, verčianti 25(OH)D į kalcitriolį [26]. Yra žinoma, jog organizme vykstant uždegiminiams procesams, vit. D koncentracija gali būti sumažėjusi, nes kalcitriolis veikia kaip imuninės sistemos modulatorius [27]. Mūsų pacientei vit. D stoką galėjo sukelti ne viena priežastis – nepakankamas buvimas saulėje, nutukimas, persistuojantis uždegimas, kurį rodo ir CRB bei ENG padidėjimas, bei hiperurikemija. Kita vertus, nepakankamas vit. D kiekis galėjo prisidėti prie kai kurių pakitimų. Trūkstant vit. D, organizmas būna imlesnis infekcijoms, nes sumažėja antimikrobinių peptidų sintezė, T limfocitų slopintojų aktyvumas, sutrikdoma monocitų diferenciacija į makrofagus [28]. Pastebėta, jog vit. D trūkumas turi įtakos hiperinsulinizmo ir metabolinio sindromo, taip pat širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimui [29]. Vit. D

pasižymi antihipertenziniu poveikiu, slopindamas renino-angiotenzino-aldosterono sistemą (RAAS) ir lygiųjų raumenų proliferaciją kraujagyslėse bei tiesiogiai reguliuodamas kalcio apykaitą, neleidamas kraujagyslėms kalcifikuotis [29]. Literatūroje aprašytas vit. D elektromechaninis poveikis prieširdžiuose pagrindžia jo reikšmę aritmijų, tokių kaip prieširdžių virpėjimas, prevencijai [29].

Aptariamai pacientei stebėjimo eigoje kelis kartus buvo išmatuotas padidėjęs AKS bei rastos pavienės skilvelinės ekstrasistolės EKG. AKS padidėjimas galėjo atsirasti kaip metabolinio sindromo išraiška, tačiau ir hiperurikemija reikšmingai didina prehipertenzijos ir pirminės AH riziką, ypač paaugliams [5]. Šlapimo rūgštis aktyvuoja RAAS, sumažina endotelio azoto oksido kiekį, skatina inkstų kraujagyslių vazokonstrikciją [5]. Pirminės AH rizika didėja priklausomai nuo serumo uratų koncentracijos, bet su antrine AH šlapimo rūgštis nesiejama [5,30]. Pastebimas ir atvirkštinis ryšys – padidėjęs AKS gali sukelti uratų kiekio padidėjimą [12]. Be to, 2020 m. paskelbtame Korėjos nacionaliniame sveikatos ir mitybos tyrime, ištyrus beveik 11 000 suaugusiųjų, apskaičiuota, kad nereguliari širdies veikla triskart dažniau nustatoma pacientams su hiperurikemija nei tiems, kurių serumo šlapimo rūgšties koncentracija yra normali. Tame pačiame tyrime pažymima, jog hipertenzija kartu su hiperurikemija turi sinergistinį poveikį širdies aritmijų pasireiškimui [31]. Manoma, kad tam turi įtakos oksidacinis stresas ir endotelio disfunkcija, tačiau reikalingi išsamesni tyrimai, paaiškinantys ryšio tarp hiperurikemijos, AKS ir aritmijų biologinius mechanizmus [4].

Vaikų besimptomės hiperurikemijos gydymas vis dar diskutuotinas. Kai kurių autorių nuomone, vaikų hiperurikemija turėtų būti gydoma dėl didesnės mirštamumo rizikos nuo inkstų bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [2]. Sveika gyvensena, aprėpianti normalios kūno masės palaikymą, fizinį aktyvumą, mitybos, elgesio ir kitus veiksnius, kaip ir gera gretutinių ligų kontrolė, yra neatsiejama hiperurikemijos gydymo dalis [2,4]. Gydymas vaistinėmis preparatais – ksantino oksidazės inhibitoriais (alopurinoliu, febuksostatu), šlapimo rūgšties oksidazės grupės vaistais (rasburikaze) skiriamas ne visuomet [2]. Nagrinėjamoju atveju medikamentinis hiperurikemijos gydymas nebuvo pradėtas dėl kelių priežasčių. Pirma, pacientei nustatytas šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas nebuvo itin ženklus. Jauniems, iki 40 metų pacientams, kurių serumo šlapimo rūgšties kiekis $\geq 480 \mu\text{mol/l}$, galima svarstyti alopurinolio skyrimą [3]. Nors kitose studijose pateikiamos minimalios gydymo reikalaujančios serumo uratų koncentracijos svyruoja nuo $707 \mu\text{mol/l}$ iki $1150 \mu\text{mol/l}$ [4]. Antra, besimptomę hiperurikemiją gydyti medikamentais rekomenduojama tik esant tam tikroms aplinkybėms: šlapimo rūgšties koncentracijai šlapime pasiekus $\geq 1100 \text{ mg/d}$ ar

pacientui taikant chemoterapiją/ spindulinį gydymą ir tikintis tumoro lizės sindromo sukulto uratų kiekio padidėjimo [1,4]. Svarbu atsižvelgti į medikamento sukeliama šalutinį poveikį. A. Brucato ir bendraautorijų pateiktoje sisteminėje apžvalgoje nerekomenduojama skirti medikamentų asimptominės hiperurikemijos atvejais dėl abejotinos naudos ir sunkių, kartais net mirtinų, nepageidaujamų reakcijų į vaistą [4]. Įrodyta, kad alopurinolio vartojimas gali išprovokuoti Stevens–Johnson sindromą, pasireiškiantį epidermolize [32], o rasburikazė kas penktam pacientui gali sukelti hemolizę bei alergines reakcijas [33]. Sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas gali sukelti ir alopurinolis, bet dažniau pasireiškia nesunkūs šalutiniai reiškiniai, tokie kaip viduriavimas, diskomfortas pilve, vėmimas, bėrimas, kepenų fermentų padidėjimas, inkstų funkcijos pablogėjimas, kartais – kardiovaskuliniai sutrikimai, sąnarių skausmai [4].

Apibendrinant šį atvejį, viena pagrindinių hiperurikemijos išsivystymo mūsų pacientei priežasčių galėtų būti nutukimas ir jo sukelti organizmo pokyčiai. Labai tikėtina, jog nuolatinį uždegiminių rodiklių (CRB, ENG) padidėjimą sukelia gausiame riebaliniame audinyje vykstanti prouždegiminių mediatorių (citokinų, augimo faktorių) sintezė, kadangi kiti galimi infekcijos židiniai atmesti ar eliminuoti. Remiantis šlapimo rūgšties kiekiu nustatymu kraujyje ir šlapime, aprašomu atveju hiperurikemiją sukėlė uratų hiperprodukcija, o ne sutrikęs šalinimas per inkstus. Tokiu atveju renkantis tinkamiausią gydymo variantą, pirmo pasirinkimo vaistai yra ksantino oksidazės inhibitoriai (pvz., alopurinolis), kurie sumažina šlapimo rūgšties gamybą, bet neveikia ekskrecijos inkstuose. Vis dėlto mūsų pacientei medikamentinis gydymas nepaskirtas, nes hiperurikemija viso stebėjimo metu išliko nedidelė ir asimptominė, todėl rekomenduota gyvensenos veiksnių korekcija ir aktyvus būklės stebėjimas, kurie yra ne mažiau svarbūs normalios urikemijos palaikymo komponentai.

Išvados

1. Padidėjusi serumo šlapimo rūgšties koncentracija yra palyginti dažnai nustatoma suaugusiesiems ir vaikams, tačiau pagrindinė hiperurikemijos išraiška – podagra vaikų amžiuje itin reta.

2. Besimptomės hiperurikemijos ryšys su daugeliu lėtinių neinfekcinių ligų įrodytas moksliniais tyrimais. Nutukimas – viena labiausiai ištirtų šlapimo rūgšties kiekio padidėjimo priežasčių.

3. Aprašytas klinikinis besimptomės hiperurikemijos atvejis nutukusiai pacientei, pasireiškęs kartu su besitęsiančiu uždegiminių rodiklių padidėjimu be lėtinės infekcijos požymių, vit. D stoka, padidėjusiu AKS ir ekstrasistolija, atspindi mokslškai pagrįstas šių būklių tarpusavio sąsajas.

4. Nustačius padidėjusią šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje be simptomų, atsižvelgiant į paciento rizikos veiksnius, pirmiausiai reikėtų aptarti subalansuotos mitybos, svorio kontrolės ir adekvataus fizinio aktyvumo principus. Priklausomai nuo hiperurikemijos išsivystymo mechanizmo, gydymą urikostatiniiais ar urikozuriniiais preparatais rekomenduojama pradėti tik esant ženkliai uratų kiekio padidėjimui kraujyje ar šlapime, atsiradus simptomų arba onkologiniams pacientams, gydomiems chemopreparatais ar radioterapija, tumoro lizės sindromo pasekmių prevencijai.

Literatūra

- George C, Minter DA. Hyperuricemia. Urol a Glance. StatPearls Publishing 2021;107-9.
- Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *J Nutr Metab* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3480718>
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
- Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med* 2020;74:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.001>
- Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the Origins of Hypertension. *J Pediatr* 2013;162:896. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.078>
- Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts* 2019;12. <https://doi.org/10.1159/000500436>
- Stavridou A, Kapsali E, Panagouli E, Thirios A, Polychronis K, Bacopoulou F, et al. Obesity in Children and Adolescents during COVID-19 Pandemic. *Children. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)* 2021;8. <https://doi.org/10.3390/children8020135>
- Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther. BioMed Central* 2015;17. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0609-2>
- Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005;11:4133-8. <https://doi.org/10.2174/138161205774913273>
- Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.07.009>
- Beydoun MA, Fanelli-Kuczmariski MT, Canas J-A, Beydoun HA, Evans MK, Zonderman AB. Dietary factors are associated with serum uric acid trajectory differentially by race among urban adults. *Br J Nutr* 2018;120:935. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002118>
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res* 2017;8:495-511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci* 2017;13:851-63. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- Perez-Ruiz F, Aniel-Quiroga MA, Herrero-Beites AM, Chinchilla SP, Erasquin GG, Merriman T. Renal clearance of uric acid is linked to insulin resistance and lower excretion of sodium in gout patients. *Rheumatol Int* 2015;35. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3242-0>
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol . Curr Opin Rheumatol* 2013;25:210-6. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e>
- Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes* 2013;62:3307. <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66:984-92. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.015>
- Yu J, Sun H, Zhu J, Wei X, Shi H, Shen B, et al. Asymptomatic hyperuricemia and metabolically unhealthy obesity: A cross-sectional analysis in the tianning cohort. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther. Dove Medical Press Ltd* 2021;14:1367-74. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S301363>
- Yun M, Zhang T, Li S, Wang X, Fan L, Yan Y, et al. Temporal relationship between body mass index and uric acid and their joint impact on blood pressure in children and adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes* 2021;45:1457-63. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00810-9>
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5:4-85. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
- Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod* 2013;28:1853. <https://doi.org/10.1093/humrep/det085>
- Alberts A, Klingberg A, Wessig AK, Combes C, Witte T, Brand K, et al. C-reactive protein (CRP) recognizes uric acid crystals and recruits proteases C1 and MASP1. *Sci Reports* 2020 101 . Nature Publishing Group 2020;10:1-13.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63318-8>
23. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E, Maggio M, Najjar SS, Lauretani F, et al. Usefulness of Uric Acid to Predict Changes in C-Reactive Protein and Interleukin-6 in 3-Year Period in Italians Aged 21 to 98 Years. *Am J Cardiol* 2007;100:115. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.065>
 24. Bleizgys A, Kurovskij J. Vitamin D Levels of Out-Patients in Lithuania: Deficiency and Hypervitaminosis. *Med* 2018; 54:25. <https://doi.org/10.3390/medicina54020025>
 25. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (B Aires)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) 2019;55. <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>
 26. Isnuwardana R, Bijukchhe S, Thadanipon K, Ingsathit A, Thakinstian A. Association Between Vitamin D and Uric Acid in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. Thieme Medical Publishers 2020;52:732. <https://doi.org/10.1055/a-1240-5850>
 27. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>
 28. Lang PO, Samaras N, Samaras D, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int* 2012 245. Springer 2012;24:1537-53. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2204-6>
 29. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/109275>
 30. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>
 31. Eun Y, Han K-D, Kim DH, Kim IY, Park E-J, Lee S, et al. Increased Overall Heart Rate Irregularity Risk by Hyperuricemia in the General Population: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:1-12. <https://doi.org/10.3390/medicina56100501>
 32. Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2011;12:1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-118>
 33. Cheuk DKL, Chiang AKS, Chan GCF, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006945.pub4>

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AND OBESITY. CASE REPORT

J. Marčiulynaitė, A. Šnipaitienė, L. Jankauskaitė

Keywords: asymptomatic hyperuricemia, uric acid, obesity, overweight, children, adolescents.

Summary

Hyperuricemia, or excess of uric acid in the blood, is a relatively common laboratory finding not only in adults but also in children, especially in obese individuals with elevated arterial blood pressure, metabolic syndrome or chronic kidney disease. Approximately 90 % of the hyperuricemia cases are due to impaired renal excretion, while other 10 % are caused by increased uric acid production by the breakdown of purines. In the long term, excessive serum urate levels can lead to urolithiasis or gout, thus, it is important to select patients who require treatment to reduce uric acid levels. Correction of asymptomatic hyperuricemia begins with a diet low in purines and the elimination of risk factors, e.g. overweight. Medications such as allopurinol should be used in asymptomatic hyperuricemia only with a significant increase in serum urate. However, there is no clear agreement on the urinary acid cut-off values. In this article we present and analyze a clinical case of asymptomatic hyperuricemia with several years of observed increase in inflammatory markers without evidence of chronic infection, as well as ventricular extrasystoles and vitamin D deficiency in an obese adolescent female patient. Furthermore, we provide a literature review on asymptomatic hyperuricemia in children.

Correspondence to: a.snipaitiene@gmail.com

Gauta 2022-01-03