

A hiperurikémia és a 2-es típusú diabétesz

Simonyi Gábor

¹ Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Külső Obezitológiai Tanszék, Budapest

Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- hiperurikémia
- inzulinrezisztencia
- kardiometabolikus kockázat
- oxidatív stressz

Összefoglalás

A hiperurikémia, azaz a szérumsavszint emelkedett szintje gyakori metabolikus rendellenesség, amely bizonyítottan összefügg a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásával, progressziójával és szövődményeivel. Epidemiológiai adatok igazolják, hogy a magas húgysavszint önálló rizikófaktorként szerepel a diabétesz kialakulásában, míg patofiziológiailag az inzulinrezisztenciát, endotél-diszfunkciót, oxidatív stresszt és krónikus gyulladást fokozó hatások révén járul hozzá a betegség súlyosbodásához. A hiperurikémia felismerése és megfelelő kezelése – beleértve az életmód-változtatást és a gyógyszeres terápiát – a hazai irányelvek szerint kulcsfontosságú lehet a diabéteszes betegek kardiometabolikus kockázatának csökkentésében.

Key words

- cardiometabolic risk
- diabetes mellitus
- hyperuricemia
- insulin resistance
- oxidative stress

Hyperuricemia and type 2 diabetes

Hyperuricemia, characterized by elevated serum uric acid levels, is a common metabolic disorder increasingly associated with the development, progression, and complications of type 2 diabetes mellitus. Epidemiological studies highlight elevated uric acid as an independent risk factor for diabetes onset. Pathophysiologically, hyperuricemia exacerbates insulin resistance, endothelial dysfunction, oxidative stress, and chronic inflammation, all contributing to diabetes progression. Early identification and appropriate management of hyperuricemia – including lifestyle modifications and pharmacological interventions – are essential strategies in

reducing cardiometabolic risk among diabetic patients, as recommended by current Hungarian guidelines.

Az életmód megváltozása alapvető hatást gyakorolt a 2-es típusú cukorbetegség és a hiperurikémia gyakoriságának növekedésére. Ennek hátterében részben a túlzott kalóriabevitel miatt kialakuló túlsúly és elhízás, a mozgásszegény életmód áll.¹ A 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája világszerte gyorsan növekszik.² Magyarországon a cukorbetegség gyakorisága 7–10% között lehet, ami az európai átlaghoz viszonyítva is magasnak számít.³ A hiperurikémia prevalenciája világszerte emelkedik, különösen a fejlett országokban. Az Egyesült Államokban például a hiperurikémia előfordulása az 1990-es évektől 20%-ról 2010-re 25%-ra emelkedett a felnőttek körében.⁴ Európában 11,9–25,0%-os, Japánban 26,8%-os, míg Kínában 13% körüli gyakorisággal számolhatunk.⁵ A Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramjának eredményei szerint a nők 12,3%-a, míg a férfiak 16,5%-a szenvedett hiperurikémiában.⁶ A hiperurikémia és a diabétesz szoros kapcsolatát számos epidemiológiai tanulmány és metaanalízis támasztja alá. Egy metaanalízisben, ahol 11 kohorszvizsgálat adatait elemezték, igazolták, hogy a hiperurikémia 56%-kal növeli a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kialakulásának kockázatát (relatív kockázat: 1,56; 95%-os CI: 1,39–1,75).⁷ A kapcsolat azonban bidirekcionális, mivel a T2DM elősegítheti a hiperurikémia kialakulását a veseműködés romlása, az inzulinrezisztencia és az oxidatív stressz révén. Ugyanakkor a hiperurikémia hozzájárulhat a diabétesz progressziójához az endotél-diszfunkció és az inzulinjelátvitel gátlása révén.⁸ Az ázsiai országokban, különösen Kínában és Japánban, a hiperurikémia prevalenciája szorosabb kapcsolatot mutat a T2DM-mel, mint az európai populációkban. Ez részben genetikai tényezőkre és az étrendi szokások különbségeire vezethető vissza.⁹ A nyugati étrend (magas fruktózbevitel) és a fizikai inaktivitás szorosabban összefügg a hiperurikémia kialakulásával, amely végső soron növeli a T2DM kockázatát.¹⁰

Az emelkedett húgysavszint 1,2–1,3-szorosára fokozhatja a kardiovaszkuláris (CV) morbiditást és mortalitást, a stroke-kockázatot 1,3–1,5-szorosára emelheti, míg a perifériás érzéketlenítést 1,2–1,3-szeresére növelheti.

Mindezek mellett hiperurikémiában fokozódik a hipertónia, a renovaszkuláris betegség, a krónikus vesebetegség, illetve a nem alkoholos májbetegség kockázata is.^{11,12,13}

A magas húgysavszint jelentősen gyakoribb metabolikus szindrómában szenvedő betegek körében, gyakorisága akár 60%-os is lehet.¹⁴ Ebből a szempontból fontos kockázati tényező a jelentős fruktózfogyasztás, amely emeli a húgysavszintet és növeli a metabolikus szindróma incidenciát. Ennek hátterében az áll, hogy a fruktóz az egyetlen olyan szénhidrát, amely a purinnukleotid-lebontás és a purinszintézis fokozása útján növeli a húgysavszintet. A fruktóz fokozott bevitelért döntően a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek.^{14,15}

I A TÜNETMENTES HIPERURIKÉMIA ÉS GYAKORISÁGA

Jellemző, hogy a tünetmentes hiperurikémiában még hosszabb időn keresztül sem látunk urátkristály-depozícióra utaló klinikai tüneteket vagy jeleket (pl. köszvény, heveny vagy idült hiperurikémiás vesekárosodás, vesében lévő húgysavkő). A hiperurikémia definíciója a legújabb ajánlásoknak megfelelően az urátkristályok kicsapódásának a küszöbértéke, amely 360 $\mu\text{mol/l}$ mindkét nemben,¹⁶ ugyanakkor a kardiovaszkuláris kockázat vonatkozásában még ennél is alacsonyabb a küszöbérték, amely, átlagosan 320 $\mu\text{mol/l}$.^{17,18}

Az amerikai NHANES 2000 populációs kohorsz tanulmány szerint a statisztikai definíció alapján a hiperurikémia prevalenciája 21,4%, (21,2% férfiakban és 21,6% nőkben). A prevalencia magasabb az életkor előrehaladtával, nagy CV kockázat, menopauza, obezitás, hipertónia és krónikus vesebetegség esetén.¹⁹

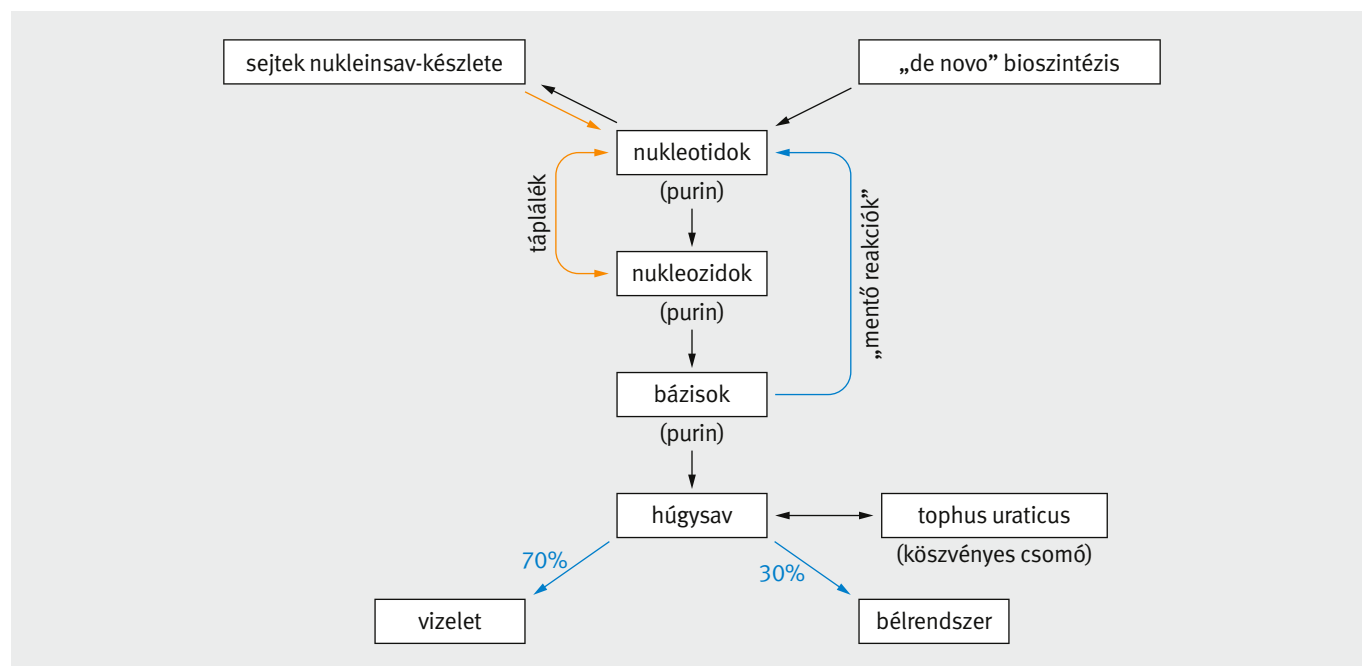
I A HIPERURIKÉMIA OKAI ÉS FORMÁI

Emberben a húgysav a folyamatosan keletkező purinok metabolizmusának a végterméke, ezért folyamatosan

üríteni is kell, nehogy felszaporodjon. A szervezet teljes húgysavkészlete a képződött és távozott húgysav mennyiségének a különbsége. A húgysavkészletet számos tényező befolyásolhatja; a purinnukleotidok de novo szintézise, a nukleinsavak szintézise és lebomlása, a foszforibozil-transzferázok által katalizált „mentő” reakciók és a táplálékkal történő purinbevitel. A húgysav a purinbázisok lebontásának végterméke, amely emberben nem bontható tovább. Az adenzinből először inozin keletkezik az adenzin-dezamináz katalízise révén, majd a ribóz-1-foszfát lehasadásával, amely reakciót nem specifikus purinnukleozid-foszforiláz katalizálja, és így keletkezik a hipoxantin. A hipoxantin xantinná, majd húgysavvá oxidálódik. A guanozin lebontása során először a ribóz-1-foszfát eltávolítása az első lépés, amit ugyancsak purinnukleozid-foszforiláz katalizál, majd a következő lépés a dezaminálás, amit a guanin-dezamináz katalizál. A xantin végül O_2 és víz felhasználásával a xantin-oxidáz által katalizált reakcióban húgysavvá oxidálódik. Az urikáz-aktivitás hiánya elősegíti a hiperurikémiát. A húgysavkiválasztás mintegy kétharmada a vesén keresztül történik (nap 400–600 mg), míg a többi az epével és a széklettel

ürül (1. ábra). A húgysav vízdékonysága igen rossz, emiatt a vér fiziológiai pH-értékénél is gyakorlatilag már egy telített oldatot képez. Emiatt a szérumhúgysavszint már kisfokú emelkedése esetén is előfordulhat a húgysavkristályok kicsapódása.^{20,21}

A hiperurikémia hátterében számos ok állhat. Leggyakrabban a nagy mennyiségű purinban gazdag ételek (pl. belsőségek, tenger gyümölcsei) fogyasztása áll ennek hátterében. A ritkább okok közül a fokozott sejtszétéssel járó betegségek (pl. tumoros sejtpusztulás, bizonyos leukémiafajták, policitémia) állnak, mivel a nukleinsavak degradációjával felszabaduló purinbázisok lebomlásukkal növelik a húgysavszintet. Más esetekben a purinok „mentő” reakcióinak kiesése közvetlenül és közvetetten (a stimulált de novo szintézis útján) vezet fokozott purinlebontáshoz. A purinnukleotidok fokozott szintézisekor (a PRPP-szintetáz fokozott aktivitása), a húgysav csökkent renális (pl. vesebetegségekben) vagy bélben történő kiválasztása esetén, illetve ritka esetben valamely enzimopátia – többszörös áttétellel vagy többféle módon – szintén emelhetik a húgysavszintet. Alkoholfogyasztás során az alkohol oxidációja megemeli a máj citoplazmájában



1. ábra. Húgysavmetabolizmus

a NADH/NAD⁺ arányt, ami következményesen megnöveli a tejsavszintet, a vesében fokozott húgysav-reabszorpciót eredményezve. Szintén hiperurikémiához vezet, hogy az etanolból keletkező acetát adenosin-trifoszfát (ATP) segítségével aktiválódik acetyl-CoA-vá, aminek útján adenosin-monofoszfát (AMP) jön létre. Ennek nagyobb hányada ATP-vé alakul, azonban kisebbik hányada az AMP → inozitol-monofoszfát (IMP) → hipoxantin → xantin → húgysav úton alakul uráttá. Érdekesség, hogy a sörfogyasztás – direktebb úton – a magas guanin-nukleozid-tartalma miatt közvetlenül megemeli a bél nukleozid-terhelését, hozzájárulva a húgysavszint emelkedéséhez. Hasonló következményekkel jár a glukóz-6-foszfátáz-deficiencia is (von Gierke-kór); a felhalmozódó ribóz-5-foszfát fokozott PRPP-szintézist produkál. Fruktózintoleranciában, a létrejövő „foszfátcsapda” miatt nagy mennyiségű AMP keletkezik, s ez a fentiekben részletezett módon hiperurikémiához és kövszényhez vezet.^{20,21}

A húgysavképződésnek egy másik fontos exogén forrása a fruktóz, amelynek lebontása során az ATP-ből AMP keletkezik. Ez utóbbi viszont az IMP-n keresztül húgysavvá metabolizálódik. A fruktóz a szervezetben növeli az inzulintermelést, növeli az inzulinrezisztenciát, ami a húgysavkiválasztás gátlása miatt – másodlagosan – hiperurikémiát eredményez.²²

I HIPERURIKÉMIA ÉS DIABÉTESZ

A hiperurikémia jelentős szerepet játszik számos társbetegség kialakulásában, amiben jelentős szerepet játszik – többek között – az endotél-diszfunkció, a ROS-képződés és az oxidatív stressz, a fokozott trombocitaadhézió és -aggregáció, a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása, az endotelin-1 szerepe az inflammaszóma aktivációja útján. Jól ismert, hogy a hiperurikémia a hipertónia, a metabolikus szindróma, a koronáriabetegség, a 2-es típusú diabétesz, a perifériás ér- és cerebrovaszkuláris betegségek, a krónikus vesebetegség és a szívelégtelenség kockázati tényezője, miközben e betegségek fokozzák a hiperurikémia rizikóját. A hiperurikémia mindezek mellett számos mechanizmuson keresztül befolyásolja a szénhidrát-anyagcserét, illetve növeli a cukorbetegség eleve magas kardiovaszkuláris kockázatát.^{23,24,25}

A glukóztanszport zavarai

A húgysav gátolja az inzulin által stimulált GLUT-4 transzporterek működését az izom- és zsírsejtek membránján. Ez a mechanizmus kulcsszerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában.²⁶ A GLUT-9 fiziológiai jelentősége úgy tűnik, hogy nem a szénhidrátok transzportjában keresendő. A májban, vesében és a bélrendszerben van jelen és legfőbb szubsztátja a húgysav, a vesében a húgysav-visszaszívódásban van szerepe.

Mitokondriális működészavar

A mitokondriumokban a hiperurikémia fokozza a reaktív oxigénszármazékok (ROS) termelését, amiben számos mechanizmus vesz részt. Ezek a mechanizmusok elsősorban a mitokondriális elektrontranszportlánc működését változtatják meg, miközben az antioxidáns védelmi rendszerek aktivitása mérséklődik és fokozódik a sejten belüli gyulladásos folyamatok aktivitása. A hiperurikémia befolyásolhatja a mitokondriális komplexek (különösen a komplex I és III) működését, ami a redukált koenzimek (NADH: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát, FADH-2: redukált flavin-adenin-dinukleotid) felhalmozódásához vezethet. Az így kialakuló elektron-többlet az oxigénnel szuperoxidanionokat képez (O₂⁻), amelyek jelentős mitokondriális ROS-forrást jelentenek. A húgysav módosíthatja a coenzim-Q működését, így elősegítve az elektronok „kiszivárgását” az elektrontranszportláncból, miközben növelhetik a szuperoxidképződést. Mindezekon túlmenően a hiperurikémia aktiválhatja a NADPH-oxidáz (NOX) enzimeket, amelyek szintén hozzájárulhatnak az intracelluláris ROS-termeléshez. A NOX főként a plazmamembránban található, de a mitokondriumokban is expresszáldódhat, elősegítve a szuperoxid és a hidrogén-peroxid felhalmozódását. A húgysav az alábbi mechanizmusokon keresztül fokozza a NOX aktivációját; a gyulladásos citokinek (IL-1β, TNF-α) termelésének fokozása útján serkenti a NOX enzimek expresszióját. Az endotél-diszfunkció és a csökkent nitrogén-oxid-biohasznosulás fokozott oxidatív stresszt eredményez. A húgysav által aktivált NADPH-oxidáz és a fokozott oxidatív stressz a p38 MAPK (mitogénaktivált protein-kináz) és az ERK1/2 (extracelluláris szignál regulálta kináz 1/2) aktivációjához

vezet, ami csökkenti a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségét, valamint növeli a fehérje-nitrozilációt és a lipidek oxidációját az adipocitákban.²⁷

Prooxidáns hatás

A húgysav prooxidáns hatása az antioxidáns rendszer aktivitásának gyengülésével is kapcsolatban áll, mivel csökkentheti az intracelluláris glutation szintjét, amely a mitokondriumok egyik elsődleges antioxidáns védelmi mechanizmusa. A GSH (redukált glutation) oxidált formájának (GSSG: glutation-diszulfid, a glutation oxidált formája) felhalmozódása tovább fokozza a ROS-termelődést. A szuperoxid-dizmutáz (SOD) és a kataláz gátlása: a húgysav közvetlenül gátolhatja az SOD aktivitását, amely felelős a szuperoxidanion hidrogén-peroxiddá történő átalakulásáért. A kataláz, amely a hidrogén-peroxidot vízzé bontja, hiperurikémiában csökkent aktivitást mutathat. A húgysav a gyulladásos mediátorok aktiválásával is hozzájárulhat a mitokondriális ROS-termelés fokozódásához. A húgysavkristályok aktiválhatják az NLRP-3 inflammaszómát, ami fokozza az IL-1 β és az IL-18 termelését. Az IL-1 β serkenti a mitokondriális ROS-termelést, ami visszacsatolással tovább növeli a gyulladást és az oxidatív károsodást. A hiperurikémia fokozhatja az endoplazmatikus retikulum stresszt, ami másodlagosan növeli a ROS-termelést. A mitokondriumokban a fokozott ROS-termelés csökkenti az inzulinérzékenységet. Ez részben az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1) foszforilációjának zavara miatt alakulhat ki, mivel a ROS gátolhatja az inzulin-jelátviteli útvonalakat, különösen az IRS-1-et és a PI3K-Akt-t, ami csökkenti a glükózfelvételt. Az inzulinrezisztencia ugyanakkor a májban fokozza glükóztermelést, ami növeli a vércukorszintet. A mitokondriális ATP-termelés csökkenése kedvezőtlen irányba befolyásolja az inzulinfüggő transzporterek (GLUT-4) transzlokációját, ami tovább rontja a szénhidrát-anyagcserét.^{26,28,29}

Inflammáció

Az emelkedett húgysavszint elősegíti az interleukin-1 β (IL-1 β), az interleukin-6 (IL-6), a tumornekrózisfaktor- α (TNF- α) termelésének fokozását és a C-reaktív protein (CRP) emelkedését. A húgysav által kiváltott inflammáció

állatkísérletekben csökkentette az inzulinérzékenységet, míg a húgysavinfúzió növelte a TNF- α -szintet, miközben a klasszikus immunrendszer aktiválódását figyelték meg. Humán vonatkozásban igazolták a húgysavszint, a TNF- α az interleukin-6 és a CRP közötti pozitív korrelációt.^{30,31,32}

A húgysav jelentős proinflammatorikus hatású, mivel fokozta a TNF- α , a TLR-4 és a CD11c termelését, növelte a makrofágok fagocita aktivitását, míg csökkentette a CD206, a CX3CR1 és a CCR2 expresszióját. Lehetséges mechanizmusként az urát-transzporter-1 (URAT-1) szerepét vetik fel, amely aktiválja az NF-kB aktivitást és egyelőre ismeretlen mechanizmuson keresztül emeli a proinflammatorikus citokinek szintjét. Ugyanakkor egyértelmű, hogy a húgysav közvetlenül segíti elő a makrofág-mediált szisztémás inflammáció növekedését, ami összefüggésben áll a KV kockázat növekedésével.³³

A gyulladásos reakciók fokozódásával együtt a fokozott IL-1 β -termelés is hozzájárulhat a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásához, mivel a gyulladásos mediátorok a véredények falában érkárosodást és érelmeszesedést eredményezhetnek. Az NLRP-3 inflammaszóma fokozott aktivitása tehát összefüggésbe hozható a húgysav által kiváltott metabolikus és kardiovaszkuláris károsodásokkal is.

A makrofágok polarizációja során a mikrokörnyezeti hatásokra különböző funkciókat látnak el a veleszületett immunrendszer fontos részeként. A polarizált makrofágokat két elsődleges csoportba sorolják: proinflammatorikus makrofágok (más néven M1-szerű makrofágok) és anti-inflammatorikus makrofágok (M2-szerű makrofágok).³⁴ A húgysavkristályok is befolyásolják a makrofágok polarizációját, elősegítve az M1 típusú, proinflammatorikus makrofágok felhalmozódását, miközben gátolják az M2 típusú, anti-inflammatorikus makrofágok aktivitását. A húgysav jelenléte fokozza az M1 makrofágok számát, és csökkenti az M2 makrofágok aktivitását, hozzájárulva a krónikus gyulladás fenntartásához. A makrofágok polarizációs eltolódása összefüggésbe hozható az inzulinrezisztencia kialakulásával és a szövődmények, például a vesekárosodás, kardiovaszkuláris betegségek és neurodegeneratív rendellenességek fokozódásával. Az M1 típusú makrofágok húgysav által kiváltott aktiválódása a szövetekben és az érfalakon a krónikus gyulladásos reakciók fenntartásához vezethet, ami tovább súlyosbítja a diabetes és a szív- és érrendszeri betegségek patológiáját.³⁵

Db/db egerekben a hiperurikémia szerepét vetették fel a vese tubulointersticiális károsodásában. A szérumhúgysavszint csökkentése javította a vesefunkciót, mérsékelte a proteinuriát és a tubulointersticiális károsodást. A szerzők felvetették, hogy a húgysavszintcsökkenés kedvező hatásai összefüggésben lehetnek az intrarenális gyulladás mértékének a csökkenésével is.³⁶

Más vizsgálatok megerősítették, hogy a húgysav szerepet játszik az endotél-diszfunkció kialakulásában. A magas húgysavszint aktiválja a RAGE jelátviteli útvonalat, aminek hatására a citoplazmában elhelyezkedő NFκB szabaddá válik, és a sejtmagba transzlokálódik.³⁷ A sejtmagban az NFκB transzkripció faktor hatásával kötődik egyes gének promoter és enhancer régiójához, így befolyásolni tudja meghatározott gének transzkripcióját. Ez az aktiváció többek közt a citokinreceptorok és Toll-like receptorok (TLR-2,4) közvetítésével valósul meg, ezért számos a gyulladásban fontos citokin (pl. MCP-1, IL-6, IL-8), adhéziós molekula (E-szelektin, ICAM-1, VCAM-1), növekedési faktor (pl. kolóniastimuláló faktorok) és prokoaguláns faktor (pl. szöveti faktor) expressziója fokozódik. Az adhéziós molekulák, mint például a VCAM-1 (vaszkuláris sejtfelszíni adhéziós molekula-1) és ICAM-1 (intercelluláris adhéziós molekula-1) expressziójának fokozódása érrendszeri károsodást okoz, mivel a VCAM-1 és az ICAM-1 a gyulladásos válasz során elősegítik a fehérvérsejtek kikapadását az érfalhoz, hozzájárulva azok migrációjához az érfal belső rétegeibe. Ez a folyamat hozzájárul az érmezesedéshez és a mikrovaskuláris károsodásokhoz. Az ICAM-1 és a VCAM-1 magas szintje a szív- és érrendszeri betegségek, a stroke és a szívinfarktus kockázatát is növeli, mivel elősegíti a gyulladásos sejtek érintkezését és az érfali elváltozások kialakulását.³⁸

A húgysav a fenti mechanizmusok útján jelentős hatást gyakorol az érrendszerre és így a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának a kockázatára, különösen metabolikus szindrómában vagy diabéteszben.

I A HIPERURIKÉMIA KEZELÉSE

Tünetmentes hiperurikémia (ha a szérumhúgysavszint ismételt – a két vizsgálat között legalább két hét elteltével – meghaladja a 360 μmol/l-t) esetén keressük

a hiperurikémia hátterében álló okokat és az esetleges kardiovaszkuláris társbetegségeket.^{19,39}

Életmód-terápia

A hiperurikémia diétája során kerülendő a vörös húskok, a tenger gyümölcsei, a sör és a tömény italok fogyasztása, ugyanakkor kis mennyiségű vörösbor kedvező hatású lehet. A cukrozott és magas fruktóztartalmú üdítőitalok is előnytelenek, amelyek diabéteszben egyébként is kerülendőek. A tejtermékek, a béta-karotin-tartalmú ételek (pl. sárgarépa), valamint egyes gyümölcsök – elsősorban a cseresznye, meggy és eper – és a kávé előnyösek lehetnek. A húgysavanyagcsere szempontjából semlegesek a zöldségek, a fehér hús, a hal, a tea és a diétás üdítőitalok. Az életmód-terápia diabéteszes hiperurikémiában elengedhetetlen, amelynek része a túlsúly és az elhízás mérséklése, valamint a fizikai aktivitás fokozása.^{19,39}

Gyógyszeres kezelés

Az életmód-terápia ellenére is emelkedett, >360 μmol/l szérumhúgysavszint esetén mérlegelendő a gyógyszeres terápia, különösen, ha már a beteg valamely CV betegségben is szenved, vagy ha jelentősen emelkedett a húgysavszint (>480 μmol/l). Gyógyszeres kezelésre xantin-oxidáz-gátló terápia javasolt, amelyek közül elsőként az allopurinol a választandó hatóanyag. Regiszter-adatbázis szerint hiperurikémiás betegben az allopurinol mérsékelte a kardiovaszkuláris események és az összhalálozás kockázatát.^{19,39} A febuxosztát szintén xantinoxidázgátló. A CARES vizsgálatban a közvényes és nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknel – átlagosan 36 hónap alatt – az elsődleges kombinált kardiovaszkuláris végpont non-inferiornak bizonyult az allopurinolhoz képest, ugyanakkor a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata (HR: 1,49, p=0,047) 49%-kal emelkedett,⁴⁰ ezért nem javasolják nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknek.⁴¹ Az elsőként választandó allopurinol kezdő adagja 100 mg/nap, és szükség esetén 1–3 havonta emelhetjük a dózist (50–100 mg/nap adaggal) a vesefunkciótól függően. A húgysav célértéke <360 μmol/l, de CV betegségek esetén megfontolandó a <300 μmol/l alatti értékek elérése. Allopurinol-intolerancia vagy -hatástalanság esetén febuxosztát adása javasolt, amelyet

80–120 mg/nap dózisban adhatjuk. A húgysavszintet más készítmények is csökkentik: pl. lozartan, amlodipin, atorvasztatin, fenofibrát, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók. 2-es típusú diabéteszben, hipertóniában és diszlipidémiában kihasználhatjuk e készítmények e szempontból kedvező hatásait.^{19,39}

ÖSSZEFOGLALÁS

A hiperurikémia és a 2-es típusú diabétesz kapcsolata mára egyértelművé vált: a magas húgysavszint egyrészt a metabolikus szindróma és a cukorbetegség önálló rizikófaktor, másrészt a diabétesz talaján kialakuló szövődmények prognózisát rontja. A húgysav a purinanyagcsere végtermékeként halmozódik fel, de fiziológiás értéke antioxidáns védőfaktoroként működhet. Patológiásan magas koncentrációban azonban pro-inflammatorikus mediátorrá válik, ami hozzájárul az inzulinrezisztencia, az endotéldiszfunkció és a béta-sejt-károsodás kialakulásához. A hiperurikémia szerepet játszik T2DM-ben a szív- és érrendszeri, valamint veseeredetű szövődmények kialakulásában. Mindezen

ismeretek alapján a 2020-as magyar konszenzuszokumentum paradigmaváltást hozott a hiperurikémia kezelésében: a korábbi passzív szemlélettel szemben ma már aktív beavatkozást javasol a magas húgysavszint mérséklésére, különösen nagy kockázatú egyénekben, mint amilyenek a cukorbetegség. A gyakorlatban ez rendszeres húgysavszint-ellenőrzést, diétás és életmódtanácsokat, valamint szükség esetén gyógyszeres húgysavcsökkentést jelent. Az elsőként választandó allopurinol-terápia jól bevált, hosszú távú tapasztalatokkal bíró terápiás lehetőség.³⁹

A hiperurikémiás diabéteszes beteg komplex kezelése tehát multidiszciplináris szemléletet igényel: egyszerre kell meghatároznunk a glikémiás célt, a megfelelő testsúlyt, kezelni a hipertóniát, a diszlipidémiát és a hiperurikémiát. Ez a holisztikus megközelítés szolgálja leginkább a beteg életminőségének és életkilátásainak javítását. A hazai irányelv útmutatást nyújt ehhez, integrálva a legújabb bizonyítékokat. A hiperurikémia időben történő felismerése és megfelelő kezelése a diabetológus és a társszakmák közös feladata, amivel „két legyet ütünk egy csapásra”, mivel javíthatjuk a metabolikus kontrollt és csökkenthetjük a szövődmények előfordulását.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMP: adenosin-monofoszfát (adenosine monophosphate); **ATP:** adenosin-trifoszfát (adenosine triphosphate); **CRP:** C-reaktív protein; **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **GLUT:** glükóztanszporter; **ICAM-1:** intercelluláris adhéziós molekula-1 (intercellular adhesion molecule-1); **IL:** interleukin; **IMP:** inozin-monofoszfát (inosine monophosphate); **IRS-1:** inzulinreceptor-szubsztrát-1; **NADH:** nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált formája (nicotinamide adenine dinucleotide + hydrogen); **NADPH:** nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); **NFκB:** nukleáris faktor kappa B; **NOX:** NADPH-oxidáz; **PRPP:** foszforibozil-pirofoszfát (phosphoribosyl pyrophosphate); **ROS:** reaktív oxigénszármazékok (reactive oxygen species); **SOD:** szuperoxid-dizmutáz; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **TLR:** Toll-like receptor; **TNF-α:** tumornekrozisfaktor-α; **VCAM-1:** vaszkuláris sejt-felszíni adhéziós molekula-1 (vascular cell adhesion molecule-1); **XDH:** xantin-dehidrogenáz

IRODALOMJEGYZÉK

- Li L, Zhang Y, Zeng C: Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*. 2020; 12(7): 3167-3181. PMID: 32774692
- IDF Diabetes Atlas. 10th edition. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2021. Hozzáférhető (2025. 11. 28.): https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/02/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
- Rinaldi G, Hijazi A, Haghparast-Bidgoli H: Cost and cost-effectiveness of mHealth interventions for the prevention and control of type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108084. doi:10.1016/j.diabres.2020.108084
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US. Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136-3141. doi:10.1002/art.30520

5. Butler F, Alghubayshi A, Roman Y: The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: a literature review and population genetics secondary database analysis. *J Pers Med* 2021; 11(3): 231. doi:10.3390/jpm11030231
6. Kékes E, Barna I, Tenno D, et al.: A szérumhúgysavszint lakossági vizsgálata Magyarországon. *Hypert Nephrol* 2012; 16(3-4): 125-131.
7. Lv Q, Miao XP, Meng XF, 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. doi:10.1371/journal.pone.0056864
8. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG, et al.: High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 361-362. doi:10.2337/dc07-1276
9. Yuan H, Yu C, Li X, et al.: Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4198-4207. doi:10.1210/jc.2015-2527
10. 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. doi:10.2337/db12-1814
11. Szekanecz Z, Paragh Gy: Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl. *Magyar Reumatol* 2012; 53(3): 193-200.
12. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al.: Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(2): 170-180. doi:10.1002/acr.20065
13. Soós B, Szamosi S, Benkő S, et al.: Újdonságok köszvényben: patogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia. *Orv Hetil* 2018; 159(40): 1625-1636. doi:10.1556/650.2018.31270
14. Choi HK, Ford ES, Li C, et al.: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57(1): 109-115. doi:10.1002/art.22466
15. Szekanecz Z, Paragh Gy, Poór Gy: Köszvény és más kristálybetegségek. SpringerMed, Budapest, 2014.
16. Bardin T: Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015; 82(3): 141-143. doi:10.1016/j.jbspin.2015.01.002
17. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al.: Prognostic value of serum uric acid. new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32(6): 1237-1244. doi:10.1097/HJH.0000000000000161
18. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136-3141. doi:10.1002/art.30520
19. Járai Z, Alföldi S, Mátyus J, et al.: A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének konszenzuszdokumentuma: A hiperurikémiás és a köszvényes betegek ellátásáról. *Hypert Nephrol* 2020; 24(Suppl. 2): S1-S20.
20. Bánhegyi G, Csala M, Hrabak Á, et al.: Orvosi Biokémia. Semmelweis, Budapest, 2010.
21. Ádám V (szerk.): Orvosi Biokémia. Semmelweis, Budapest, 2016.
22. Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, et al.: Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2016; 6(10): e013191. doi:10.1136/bmjopen-2016-013191
23. Kékes E: Köszvény, hiperurikémia és a cardiovascularis kockázat – az allopurinol hatásai. *Hypert Nephrol* 2017; 21: 277-282.
24. Huang H, Huang B, Li Y, et al.: Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(1): 15-24. doi:10.1093/eurjhf/hft132
25. Simonyi G: A húgysav szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában. *Háziorv Továbbk Szle* 2012; 17: 281-284.
26. Sautin YY, Johnson RJ: Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides* 2008; 27(6-7): 608-619. doi:10.1080/15257770802138558
27. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al.: Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293(2): C584-C596. doi:10.1152/ajpcell.00600.2006
28. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al.: Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1234-1242. doi:10.1097/HJH.0b013e328337da1d
29. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, et al.: The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(8): 2557-2565. doi:10.1016/j.bbdis.2018.05.003
30. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, et al.: Uric acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3(3): 208-220. doi:10.1159/000355405
31. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, et al.: PERL Consortium: Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 550-559. doi:10.1007/s11892-013-0381-0
32. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, et al.: High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12(2): 136-144. doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00229.x
33. Martínez-Reyes CP, Manjarrez-Reyna AN, Méndez-García LA, et al.: Uric acid has direct proinflammatory effects on human macrophages by increasing proinflammatory mediators and bacterial phagocytosis probably via uratl. *Biomolecules* 2020; 10(4): 576. doi:10.3390/biom10040576
34. Hou P, Fang J, Liu Z, et al.: Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death Dis* 2023; 14(10): 691. doi:10.1038/s41419-023-06206-z
35. Tan H, Zhang S, Liao J, et al.: Mechanism of macrophages in gout: Recent progress and perspective. *Heliyon* 2024; 10(19): e38288. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e38288
36. Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, et al.: Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/dbmice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(2): F481-F488. doi:10.1152/ajprenal.00092.2009
37. Pimienta G, Pascual J: Canonical and alternative MAPK signaling. *Cell Cycle* 2007; 6(21): 2628-2632. doi:10.4161/cc.6.21.4930
38. Cai W, Duan XM, Liu Y, et al.: Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4391920. doi:10.1155/2017/4391920
39. Simonyi G: A hyperuricaemia és jelentősége 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetol Hung* 2022; 30(4): 293-299. doi:10.24121/dh.2022.21
40. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al.: Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(7): 804-806. doi:10.1093/rheumatology/kep069
41. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al.: New perspectives in rheumatology: implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated Food and Drug Administration public safety alert. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(11): 1702-1709. doi:10.1002/art.40583