

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

PATOFIZIOLOGIJA URIČNOG ARTRITISA

PATHOPHYSIOLOGY OF GOUT

Jasminka Milas-Ahić ♦ Višnja Prus ♦ Roberta Višević

Sažetak

Hiperuricemija je jedan od češćih metaboličkih poremećaja u općoj populaciji, a uglavnom je posljedica više čimbenika kao što su prehrana s visokim udjelom purina, konzumacija alkohola, primjena diuretske terapije i smanjenog bubrežnog klirensa. Kada se prekorače lokalne granice topljivosti mokraćne kiseline, dolazi do odlaganja kristala mononatrijeva urata u zglobovima, bubre-

zima i mekim tkivima uzrokujući kliničke manifestacije, kao što je urični artritis, odlaganje u mekim tkivima (npr. tofi), razvoj bubrežnih kamenaca te uratna nefropatija. U patogenezi hiperuricemije i uričnog artritisa ulogu imaju genetski polimorfizmi transportera za urate u bubrežima te aktivacija imunološkog sustava i stvaranje citokina što će biti detaljnije razjašnjeno u ovom radu.

Ključne riječi

patofiziologija, urični artritis, hiperuricemija

Summary

Hyperuricemia is rather often metabolic disorder in general population. It is multifactorial disorder influenced by purine rich diet, alcohol consumption, diuretics use and renal deterioration. In the presence of local urate superasturation and lower solubility, monosodium crystals are deposited in joints, kidneys and soft tissue leading to clinical manifestations, such as gout,

tophaceous deposits, nephrolithiasis and uric nephropathy. Major advances in understanding the pathogenesis of hyperuricemia and gout have been made recently, including genetic studies of urate transporters in kidneys as well as innate immune inflammatory responses and cytokine production which will be discussed thoroughly in this paper.

Keywords

patophysiology, gout, hyperuricemia

Uvod

Mokraćna kiselina se normalno nalazi u serumu zdravih osoba, a kada je serumska razina mokraćne kiseline iznad 420 $\mu\text{mol/l}$ u muškaraca i iznad 360 $\mu\text{mol/l}$ u žena, govorimo o hiperuricemiji. Povišena serumska razina mokraćne kiseline, odnosno hiperuricemija, ovisno o njezinoj razini i trajanju, može dovesti do kliničkih manifestacija te do odlaganja kristala urata u zglobove i druga tkiva, ponavljajućih napada akut-

nog artritisa i stvaranja uratnih kamenaca u mokraćnom sustavu.

Nizak pH urina (ispod 5,5) smatra se najvažnijim čimbenikom u stvaranju uratnih kamenaca potičući precipitaciju urične kiseline (1-2), odnosno dolazi do nastanka kristala natrijevog urata koji se potom talože u zglobovima, bubrežima i mekim tkivima, a manifestiraju se artritismom, nefrolitijazom i tofima.

Patofiziologija hiperuricemije i uričnog artritisa

Urična kiselina nastaje kao krajnji proizvod metabolizma purina djelovanjem enzima ksantinske oksidaze. Endogenom proizvodnjom svakodnevno nastane oko 300-400 mg urata, a izlučivanje znatno ovisi o dnevnom unosu purina. Koncentracija urične kiseline je 10 puta veća u ljudi nego u ostalih sisavaca kod kojih se urična kiselina putem enzima urikaze metabolizira u vodotopljive

alantoin i alantoinisku kiselinu, dok je kod ljudi ovaj enzim zbog genetskih mutacija disfunkcionalan (3-4). Oko 70% urične kiseline se izluči putem bubrega dok se ostatak eliminira putem žuči, kože, kose i noktiju (5). Skoro 99% urične kiseline u bubregu se reapsorbira u S1 segmentu proksimalnog tubula putem uratnog transportera URAT 1 koji je kodiran genom SLC22A12 (6).

Hiperuricemija kao ključan čimbenik u nastanku uričnog artritisa može biti posljedica povećane proizvodnje urata ili smanjenog bubrežnog izlučivanja urata. Povećano stvaranje urata može biti posljedica primarnog, genskog poremećaja enzima ključnih u metabolizmu purina ili sekundarnog poremećaja u sklopu mijeloproliferativnih bolesti, psorijaze i drugih stanja s povećanim raspadanjem stanica.

Uzrok smanjenog izlučivanja urata putem bubrega također može biti primarni genski poremećaj ili sekundarni zbog bubrežnog oštećenja, djelovanja nekih lijekova ili drugih poremećaja (tablica).

Tablica. Uzroci hiperuricemije
Table. Causes of hyperuricemia

Povećano stvaranje urata	Smanjena ekskrecija urata
Primarna hiperuricemija	
Deficijencija hipoksantin-guanin-fosforibozil-transferaze	Polimorfizam gena SLC2A9 i URAT-1
Poremećaj fosforiboza-pirofosfat sintetaze	
Bolesti nakupljanja glikogena	
Sekundarna hiperuricemija	
Povećan dijetalni unos purina	Bubrežno oštećenje
Hematološke bolesti	Hipertenzija
Lijekovi: citotoksični lijekovi, vitamin B12	Lijekovi: male doze acetilsalicilne kiseline, diuretici, ciklosporin
Alkohol	Alkohol
Psorijaza	Hipotireoidizam
	Olovna nefropatija

Posljednjih godina postignut je značajan napredak u razumijevanju molekularne i složene genetske osnove hiperuricemije i gihta. Dokazana je genetska varijacija unutar transporter gena, SLC2A9, kojom se autori objasnili 1,7-5,3% razlike u koncentraciji mokraćne kiseline u serumu te je povezali s razinom ekskrecije mokraćne kiseline i nastankom gihta (7). SLC2A9 gen kodira transporter za glukozu i fruktozu (također poznat kao GLUT9), a koji je ujedno i uratni transporter. Dvije izoforme ovog transportera postoje na bubrežnim stanicama proksimalnih tubula. Prisutnost glukoze ili fruktoze potiče transport urata preko ovog receptora, koji olakšava reapsorpciju urata u proksimalnim tubulima (8). Osim SLC2A9 gena, dokazani su i drugi potencijalni regulatori serumske razine urata. To su geni koji kodiraju uratne transportere na apikalnoj membrani proksimalnih bubrežnih tubula a neki od njih su ABCG2, SLC17A1, SLC22A12 (9-10). Uzrok hipouricemične hiperurikozurije su mutacije u uratnom transporteru URAT 1 (SLC22A12) što pogoduje nastanku uratne ne-

frolitijaze (5). Neki lijekovi, npr salicilati, koče tubularnu sekreciju urata te na taj način potiču nastanak hiperuricemije, dok je u slučaju primjene nekih diuretika hiperuricemija posljedica povećane tubularne reapsorpcije.

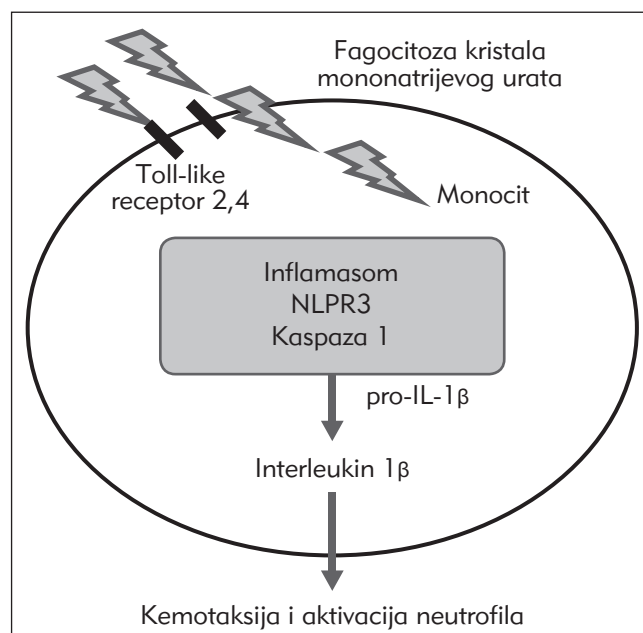
Topljivost urata se smanjuje snižavanjem temperature, potičući nukleaciju kristala mononatrijevog urata (11). Jedna od kliničkih značajki gihta je akutni početak potaknut traumom kao što je udarac u nožni prst ili nakon tjelesne aktivnosti. *In vitro* istraživanja pokazala su da nukleaciju uratnih kristala potiče mehaničko miješanje otopina prezasićenih natrijevim uratom, zakiseljavanje te dodavanje kalcijevih iona. Sniženi pH ima izravni utjecaj na kristalizaciju, ali i povećanje aktivnosti kalcijevih iona (12). Hrskavične lezije se nalaze na mjestima većeg biomehaničkog stresa čime se objašnjava veza između lezija hrskavice i anatomske lokalizacije taloženja kristala mononatrijevog urata (13). Dakle, lokalna temperatura, manje fizičke traume i biomehanički stres mogu biti predisponirajući čimbenici odnosno idealni uvjeti za formiranje i taloženje kristala urata u predisponiranih hiperuricemičnih bolesnika što se klinički manifestira kao giht (14).

Prema novijim istraživanjima, urična kiselina se smatra aktivatorom imunološkog sustava, tako što kao endogeni signal iz oštećenih stanica potiče sazrijevanje dendritičkih stanica i T limfocita (15).

U akutnom gihtu, kristali mononatrijevog urata oslobođeni iz tkivnih depozita potiču upalnu kaskadu koja uključuje aktivaciju komplementa i otpuštanje više proupalnih citokina što kulminira akutnom, ali samooograničavajućom neutrofilnom upalom (16-18).

Slika. Aktivacija kriopirin (NLRP3) inflammasoma kristalima mononatrijevog urata pokreće stvaranje interleukina 1 β (IL-1 β)

Figure. Activation of the cryopyrin (NLRP3) inflammasome by monosodium urate crystals triggers the production of interleukin 1 β (IL-1 β)



Na staničnoj razini, temeljni mehanizam koji promiče uratima kristala inducirano upalu je pokretanje prirodanog imunog odgovora putem plazmatskih membranskih receptora, uključujući i Toll-like receptore (TLR) 2 i 4, na mononuklearnim fagocitima (17). Posljedična fagocitoza i događaji koji uključuju destabilizaciju fagolizosoma potaknuti su membranoličkim svojstvima kristala, uz otpuštanje proteaza, stvaranje reaktivnih kisikovih radikala i smanjenje unutarstaničnog kalija. Nadalje, kristali natrijevog urata potiču aktivaciju NLRP3 inflammasoma, poznatog i kao kriopirin. Inflammasom je citoplazmatski senzorni sustav koji je odgovoran za prepoznavanje upalotvornih noksi kao što su kristali urata, a sastoji se od kontaktnih molekula (kao što je NLRP3 bjelančevina), adaptorskih molekula i prokaspaze 1 (inaktivni oblik). Nakon unutarstaničnog prodora kristala urata i aktivacije inflammasoma dolazi do proteolitičkog cijepanja i aktivacije kaspaze 1, a posljedično nastupa proteolitičko cijepanje i sazrijevanje prointerleukina-1 β i izlučivanje zrelih interleukina-1 β (IL-1 β) (12,18-19) (slika 1). Dodatno se stvaraju i oslobađaju i drugi kristalima inducirani proupalni citokini kao što su TNF, IL-6, CXC-kemokin ligand (CXCL) 1 i CXCL8 (16). Oslobađanje IL-1 β potiče migraciju i ulazak neutrofila u sinovijsku tekućinu, koji zatim otpuštaju razne proteaze i leukotrien B4 što dalje doprinosi progresiji upalnog odgovora. Od iznimne je važnosti i spoznaja da je veliki broj stanica koje ekspimiraju IL-1 β prisutno u samim tofima (20). Ovaj upalni proces brzo nastupa i doseže svoj vrhunac za 1-2 dana, nakon čega slijedi postupno smirivanje, u čemu se smatra da ulogu ima stvaranje protupalnih citokina kao što je TGF- β (21).

Zaključak

Genetska istraživanja, kao i prepoznavanje drugih imunoloških mehanizama važnih u patogenezi hiperuricemije i razvoja uričnog artritisa doprinose boljem

Važno je istaknuti da je TNF snažan aktivator IL-1 β koji je i sam važan posrednik u patogenezi koštane destrukcije u upalnom artritisu. IL-1 β je važan čimbenik u pretkliničkim modelima upalno-inducirane erozije kosti i ključna je molekula u TNF i RANKL-potaknutoj aktivaciji osteoklasta (22-23). Tofima obložena erodirana kost je temelj nastanka koštanih erozija u uričnom artritisu. Osteoklasti i RANK-RANKL signalni put su važni u posredovanju razvoja koštanih erozija u uričnom artritisu.

Posljednjih desetak godina sve se više istražuje povezanost kardiovaskularnih bolesti i hiperuricemije, odnosno gihta. Brojne kliničke studije su pokazale da su serumski urati neovisan rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti osobito u bolesnika s perzistentnom hiperuricemijom (24-25). Još uvijek nije jasan patogenetski mehanizam, a jedna od teorija je povezanost arterijske hipertenzije i hiperuricemije. Na životinjskim modelima je dokazano da hiperuricemija dovodi do mikrovaskularne i tubulointersticijske bolesti bubrega, aktivacijom renin-angiotenzin sustava i povećanjem krvnog tlaka (26). Drugo objašnjenje za povezanost kardiovaskularnih bolesti i hiperuricemije je štetno djelovanje serumskih urata ili cirkulirajućih medijatora upale na funkciju endotela. *In vivo* studije su pokazale da mokraćna kiselina može izazvati disfunkciju endotela antiproliferativnim učinkom i oštećenjem proizvodnje dušičnog oksida (NO). Čini se da se mokraćna kiselina ponaša kao prooksidant u vaskularnim stanicama, povećavajući oksidaciju lipida, ometanjem endotel-ovisne vazodilatacije, a tim potencijalno dovodi do povećanja kardiovaskularnog rizika (27-29).

razumijevanju ovih poremećaja, a time se otvara potraga za novim terapijskim "ciljnim molekulama" i novim mogućnostima liječenja u budućnosti.

Literatura

1. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003 Jul;115(1):26-32.
2. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001 Aug;60(2):757-61.
3. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002 May;19(5):640-53.
4. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Dec;86(23):9412-6.
5. Anzai N, Enomoto A, Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2005 Jun;7(3):227-34.
6. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH. i sur. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 May 23;417(6887):447-52.
7. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN. i sur. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008 Apr;40(4):437-42.
8. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M. i sur. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008 Oct 7;5(10):e197.
9. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007 Mar;19(2):151-7.

10. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010 Jun;120(6):1791-9.
11. Petrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007 Dec;74(6):571-6.
12. Terkeltaub AR. *Gout and other crystal arthropathies* [E-book]. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2012.
13. Pascual E, Ordonez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation. *Ann Rheum Dis* 1998 Apr;57(4):255.
14. Roddy E. Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot? *J Foot Ankle Res* 2011;4(1):13.
15. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003 Oct 2;425(6957):516-21.
16. Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 1:S3.
17. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005 Sep;52(9):2936-46.
18. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006 Mar 9;440(7081):237-41.
19. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010 Jan;233(1):218-32.
20. Dalbeth N, So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010 Oct;69(10):1738-43.
21. Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, Mason JC, Landis RC, Haskard DO. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2004 Jul;50(7):2273-80.
22. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005 Feb;115(2):282-90.
23. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Kronke G, Distler J. i sur. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Jul 10;104(28):11742-7.
24. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008 May 26;168(10):1104-10.
25. Krishnan E. Gout and coronary artery disease: epidemiologic clues. *Curr Rheumatol Rep* 2008 Jul;10(3):249-55.
26. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, i sur. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Dec;13(12):2888-97.
27. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008 Feb;26(2):269-75.
28. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, i sur. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol* 2005 Dec 1;96(11):1576-8.
29. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003 Mar;44(3):512-21.