

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

---

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Doplňky stravy: možnosti snížení hyperurikémie a zmírnění dny

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Anna Hošťálková, Ph.D.

Vedoucí katedry: Doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, květen 2020

Štěpánka Lorencová

CHARLES UNIVERSITY  
FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRALOVE  
DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL BOTANY

---

DIPLOMA THESIS

Nutraceuticals: possibilities in decreasing of hyperuricemia and alleviating gout

Supervisor: PharmDr. Anna Hošťálková, Ph.D.

Head of Department: Doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, May 2020

Štěpánka Lorencová

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, květen 2020

Štěpánka Lorencová

# OBSAH

<b>Seznam použitých zkratk</b> .....	<b>4</b>
<b>Seznam obrázků</b> .....	<b>6</b>
<b>1 ÚVOD</b> .....	<b>7</b>
<b>2 DNA</b> .....	<b>8</b>
2.1 DEFINICE DNY .....	8
2.2 SYMPTOMY A KLINICKÝ OBRAZ.....	8
2.2.1 <i>Hyperurikémie</i> .....	8
2.2.2 <i>Akutní dnavá artritida</i> .....	8
2.2.3 <i>Chronická tofózní dna</i> .....	9
2.2.4 <i>Renální důsledky hyperurikémie</i> .....	9
2.3 EPIDEMIOLOGIE.....	9
2.4 PŘÍČINY, KOMORBIDITY, RIZIKOVÉ FAKTORY.....	10
2.4.1 <i>Genetické faktory</i> .....	10
2.4.2 <i>Alkohol a strava</i> .....	11
2.4.3 <i>Léčivé přípravky</i> .....	11
2.4.4 <i>Komorbidity, rizikové faktory</i> .....	12
2.4.4.1 <i>Kardiovaskulární onemocnění</i> .....	12
2.4.4.2 <i>Cévní mozková příhoda a jiná vaskulární onemocnění</i> .....	12
2.4.4.3 <i>Hypertenze</i> .....	12
2.4.4.4 <i>Metabolický syndrom</i> .....	13
2.4.4.5 <i>Diabetes mellitus</i> .....	13
2.4.4.6 <i>Renální nedostatečnost</i> .....	13
2.5 PATOFYZIOLOGIE .....	13
2.5.1 <i>Patofyziologie hyperurikémie</i> .....	13
2.5.1.1 <i>Patofyziologie familiární hyperurikémie</i> .....	14
2.5.1.2 <i>Patofyziologie sekundární hyperurikémie</i> .....	15
2.5.2 <i>Patofyziologie akutní dnavé artritidy</i> .....	15
2.5.3 <i>Patofyziologie zánětu</i> .....	15
2.6 DAIGNOSTIKA .....	16
2.7 LÉČBA DNY .....	17
2.7.1 <i>Profylaktická léčba – snížení hladiny kyseliny močové</i> .....	17
2.7.1.1 <i>Inhibitory xantinoxidasy</i> .....	18
2.7.1.1.1 <i>Allopurinol</i> .....	18
2.7.1.1.2 <i>Febuxostat</i> .....	18
2.7.1.2 <i>Urikosurika</i> .....	19
2.7.1.2.1 <i>Probenecid</i> .....	20
2.7.1.2.2 <i>Benzbromazon</i> .....	20
2.7.1.2.3 <i>Lesinurad</i> .....	20
2.7.1.3 <i>Urikasy</i> .....	21
2.7.1.3.1 <i>Rasburikasa</i> .....	21
2.7.1.3.2 <i>Peglotikasa</i> .....	21
2.7.1.3.3 <i>PEG 20 – Pegsitikasa</i> .....	22
2.7.2 <i>Léčba akutního záchvatu dnavé artritidy</i> .....	22
2.7.2.1 <i>Kolchicin</i> .....	22
2.7.2.2 <i>NSAIDs</i> .....	23
2.7.2.3 <i>Kortikosteroidy – lokální a systematické</i> .....	23
2.7.2.4 <i>Syntetický adrenokortikotropní hormon</i> .....	24
2.7.2.5 <i>Inhibitory IL-1</i> .....	24

<b>3</b>	<b>NUTRACEUTIKA .....</b>	<b>24</b>
3.1	VITAMINY .....	25
3.1.1	Vitamin C .....	25
3.1.2	Vitamin E .....	26
3.1.3	Vitamin D .....	26
3.1.4	Vitaminy skupiny B .....	27
3.2	POLYNEASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY .....	27
3.2.1	Dokosahexaenová a eikosapentaenová kyselina .....	28
3.3	POLYFENOLY .....	28
3.3.1	Flavonoidy .....	29
3.3.1.1	Luteolin .....	30
3.3.1.2	Kvercetin .....	31
3.3.1.3	Apigenin .....	31
3.3.1.4	Bajkalein .....	31
3.3.2	Kurkumin .....	32
3.3.3	Katechiny a kyselina gallová .....	33
3.3.4	Antokyany .....	33
3.3.5	Resveratrol .....	34
3.3.6	Fenolové kyseliny .....	35
3.3.6.1	Kyselina p-kumarová .....	35
3.3.6.2	Kyselina ferulová .....	36
3.4	SESKVITERPENY .....	36
3.5	ORIDONIN .....	37
3.6	SKOPOLETIN .....	37
3.7	PEPTIDY .....	38
3.8	KETOLÁTKY .....	39
3.9	KÁVA .....	40
3.10	ZELENÝ A ČERNÝ ČAJ: <i>CAMELLIA SINENSIS</i> .....	40
3.11	SOJOVÁ OMÁČKA .....	41
3.12	DALŠÍ TRADIČNĚ POUŽÍVANÉ ROSTLINY V LÉČBĚ DNY .....	42
3.12.1	<i>Allium cepa</i> .....	42
3.12.2	<i>Apium graveolens</i> .....	42
3.12.3	<i>Calluna vulgaris</i> .....	42
3.12.4	<i>Camellia japonica</i> .....	43
3.12.5	<i>Celastrus spp.</i> .....	43
3.12.6	<i>Coriandrum sativum</i> .....	44
3.12.7	<i>Couropita guianensis</i> .....	45
3.12.8	<i>Dioscorea nipponica</i> .....	45
3.12.9	<i>Equisetum arvense</i> .....	45
3.12.10	<i>Euphorbia antiquorum</i> .....	45
3.12.11	<i>Gloriosa superba</i> .....	46
3.12.12	<i>Gnaphalium pensylvanicum</i> .....	46
3.12.13	<i>Chamaemelum nobile</i> .....	46
3.12.14	<i>Chrysanthemum spp.</i> .....	47
3.12.15	<i>Jathropha curcas</i> .....	47
3.12.16	<i>Jathropha isabellei</i> .....	47
3.12.17	<i>Lycium ruthenicum</i> .....	47
3.12.18	<i>Lychnophora trichocarpha</i> .....	48
3.12.19	<i>Morinda citrifolia</i> .....	48
3.12.20	<i>Morus alba</i> .....	49

3.12.21	<i>Olea europaea</i> .....	49
3.12.22	<i>Origanum majorana</i> .....	50
3.12.23	<i>Perilla frutescens</i> .....	50
3.12.24	<i>Pimenta pseudocaryophyllus</i> .....	50
3.12.25	<i>Pistacia integerrima</i> .....	51
3.12.26	<i>Prunus spp.</i> .....	51
3.12.27	<i>Quercus acuta</i> .....	52
3.12.28	<i>Rhodiola a Sedum spp.</i> .....	52
3.12.29	<i>Rosmarinus officinalis</i> .....	53
3.12.30	<i>Salvia miltiorrhiza</i> .....	53
3.12.31	<i>Siegesbeckia orientalis</i> .....	53
3.12.32	<i>Smilax glabra</i> .....	54
3.12.33	<i>Stauntonia brachyanthera</i> .....	55
3.12.34	<i>Thuja orientalis</i> .....	55
3.12.35	<i>Urtica spp.</i> .....	56
3.13	PIERIS BRASSICAE.....	56
<b>4</b>	<b>POTRAVINY S NEGATIVNÍM VLIVEM NA HYPERURIKÉMII A DNU .....</b>	<b>56</b>
4.1	PURINY.....	57
4.2	FRUKTOSA.....	58
4.3	ALKOHOL .....	59
4.4	RAJČATA .....	60
<b>5</b>	<b>DOPLŇKY STAVY POUŽÍVANÉ K POZITIVNÍMU OVLIVNĚNÍ DNY V ČR .....</b>	<b>60</b>
5.1	EXTRAKT Z „KYSELÉ VIŠNĚ“ .....	60
5.2	EXTRAKT Z PLODŮ CELERU .....	61
5.3	EXTRAKT Z PISTÁCIE.....	61
5.4	KURKUMIN .....	61
5.5	KVERCETIN .....	61
5.6	BROMELAIN.....	62
<b>6</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>63</b>
	<b>Literatura.....</b>	<b>67</b>
	<b>Abstrakt.....</b>	<b>79</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>80</b>

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ABCG2	ATP-binding cassette super-family G member 2
ACEi	inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AG	$\alpha$ -glukosidasa
AMP	adenosinmonofosfát
ATP	adenosintrifosfát
BHB	$\beta$ -hydroxybutyrát
CD14	diferenční skupina 14
COX-1	cyklooxygenasa 1
COX-2	cyklooxygenasa 2
CYP	cytochrom P450
DHA	dokosahexaenová kyselina
DHAA	dehydroaskorbová kyselina
DM	diabetes mellitus
EFSA	Evropský úřad pro bezpečnost potravin
EPA	iekosapentaenová kyselina
EULAR	Evropská liga proti revmatismu
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
GLUT9	glukosový transportér 9
GMP	glykomakropeptid
GSH	glutathion
IL-1 $\beta$	interleukin 1 $\beta$
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8
LOX	lipooxygenasa
NADH	redukována forma nikotinamid-adeninnukleotidu
NALP3	protein 3 obsahující domény: NACHT – protein inhibující neuronální apoptózu, LRR – opakující se sekvence bohaté na leucin a PYD – pyrinová doména
NF- $\kappa$ B	nukleární faktor $\kappa$ B
NLRP3	protein 3 obsahující domény: NOD – nukleotidová oligomerizační doména, LRR – opakující se sekvence bohaté na leucin a PYD – pyrinová doména
NSAIDs	nesteroidní antiflogistika
OAT1	transportér organických aniontů 1
OAT3	transportér organických aniontů 3
PEG	polyethylenglykol
PGE2	prostaglandin E2
<i>p</i> -KK	kyselina <i>p</i> -kumarová
PMN	polymorfonukleární leukocyty
PPI	inhibitory protonové pumpy
ROS	reaktivní formy kyslíku
Sirt1	sirtuin 1
SLC2A9	solute carrier family 2

TAK1	transformujícím růstovým faktorem aktivovaná kinasa 1
TLR	toll-like receptor
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizující faktor $\alpha$
URAT1	urátový transportér 1
XO	xantinoxidasa
XOD	xantindehydrogenasa



## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1	Tofy v okolí kloubů prstů ruky
Obr. 2	Allopurinol
Obr. 3	Hypoxantin
Obr. 4	Febuxostat
Obr. 5	Probenecid
Obr. 6	Benzbromazon
Obr. 7	Lesinurad
Obr. 8	Kolchicin
Obr. 9	L -Askorbová kyselina
Obr. 10	$\alpha$ -Tokoferol
Obr. 11	Dokosahexaenová kyselina
Obr. 12	Eikosapentaenová kyselina
Obr. 13	$\alpha$ -Linolenová kyselina
Obr. 14	Základní struktura flavonoidu
Obr. 15	Luteolin
Obr. 16	Kurkumin
Obr. 17	Základní struktura antokyanu
Obr. 18	Resveratrol
Obr. 19	Kyselina <i>p</i> -kumarová
Obr. 20	Polygodial
Obr. 21	Oridonin
Obr. 22	Skopoletin
Obr. 23	Kofein
Obr. 24	Kyselina chlorogenová
Obr. 25	(-)-Epikatechin gallát
Obr. 26	Celastrol
Obr. 27	Petunidin
Obr. 28	Mulberosid A
Obr. 29	Amyrin
Obr. 30	Salidroside
Obr. 31	Tanshinon I
Obr. 32	Kyselina kávová
Obr. 33	Astilbin

# 1 Úvod

Dna, lidově označovaná jako podagra, pakostnice nebo nemoc králů, je onemocnění velmi ovlivněné životním stylem a stravováním. Dna je spojená s civilizačními chorobami, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, obezita, hypertenze nebo diabetes mellitus (DM). Významnou roli při vzniku dny hrají i genetické faktory a užívání některých léčiv. Počet pacientů s dnovou artritidou se za posledních několik desetiletí významně zvýšil a vše nasvědčuje tomu, že i v následujících letech bude stoupat.

Dna je charakterizována jako multifaktoriální onemocnění zahrnující hyperurikémii, ukládání krystalů urátu v kloubech a někdy také urátové kameny v močovém traktu. Tyto patologické procesy svými symptomy negativně ovlivňují každodenní život, akutní dnové záchvaty jsou totiž často velmi bolestivé. Dna snižuje fyzické schopnosti, někdy i nevratně, a má nepříznivý vliv na psychickou pohodu.

Používají se jak léčiva působící preventivně proti vzniku urátových krystalů v kloubech a ledvinách, tak léčiva přímo zmírňující akutní záchvat. Všechna tato léčiva vykazují kromě terapeutického působení také širokou škálu nežádoucích účinků. Snaha omezit nežádoucí účinky léčby vede k hledání jiných účinných léčivých látek, například nutraceutik.

Nutraceutika jsou speciálním druhem potravin, mohou pocházet z rostlinných, živočišných i minerálních zdrojů a jejich užívání je v dnešní době velmi oblíbené. Obliba potravních doplňků roste nejspíše proto, že lidé se stále více zajímají o své zdraví. Snaží se zdravým životním stylem předcházet radě onemocnění a vyhnout se nebo oddálit použití klasické farmakoterapie. Vzhledem k rostoucí oblibě nutraceutik probíhá v současnosti v různých částech světa mnoho *in vitro* i *in vivo* studií zkoumajících opodstatněnost užívání potravních doplňků a účinnost tradiční léčby dny. Provádí se screening metabolitů rostlin používaných v tradiční medicíně a testuje se, jak účinně tyto metabolity ovlivňují patologické procesy vedoucí ke vzniku dnové artritidy.

Cílem této rešeršní práce je shromáždit data o potenciálně účinných přírodních látkách k prevenci dny nebo k podpoře její léčby. Podkladem pro tuto práci byla analýza odborné zahraniční literatury. Práce obsahuje informace o patofyziologii dny a současné farmakoterapii, dále údaje o potencionálních nutraceutikách využitelných k podpoře léčby dny včetně rostlin využívaných v tradiční medicíně. Na konci jsou zmíněny rizikové potraviny, které se mohou podílet na exacerbaci onemocnění. Výsledkem je práce, která přehledně shrnuje současné poznatky o přírodních látkách, které mají příznivý vliv na dnu. Z těchto poznatků lze vyvodit nové přístupy v prevenci a mírnění příznaků dny.

## 2 Dna

### 2.1 Definice dny

Běžně je dna popisována jako opakující se akutní zánět jednoho nebo více kloubů, který v některých případech může progredovat do chronického zánětu kloubů spojeného s kostními deformitami.<sup>[1]</sup>

Dna je multifaktoriální onemocnění charakterizované hyperurikémií, ukládáním krystalů sodné soli kyseliny močové v kloubech a urátovými kameny v močovém traktu.<sup>[1]</sup> Příčinou dny je nadbytek kyseliny močové v těle z důvodu zvýšené produkce či snížené eliminace kyseliny močové nebo zvýšeného příjmu potravy obsahující puriny (puriny jsou v těle metabolizovány na kyselinu močovou). Jednou z nejčastějších příčin je dědičně snížená exkrece kyseliny močové.<sup>[2]</sup>

### 2.2 Symptomy a klinický obraz

Dna je porucha metabolismu purinů, jehož výsledkem je ukládání urátových krystalů v kloubech a jejich okolí, které je zapříčiněné dlouhotrvající hyperurikémií. Přirozený vývoj dny zahrnuje většinou tři fáze: asymptomatickou hyperurikémií, epizody akutní dnavé artritidy s asymptomatickými interkritickými fázemi a chronickou tofózní dnu.<sup>[3]</sup>

#### 2.2.1 Hyperurikémie

Hyperurikémie je rizikový faktor pro vznik dny, nicméně mnoho lidí zůstává asymptomatických po celý život.<sup>[3]</sup> Hyperurikémie je definována jako hladina kyselina močové v séru nad 0,42 mmol/l (7 mg/dl) u mužů a nad 0,387 mmol/l (6,5 mg/dl) u žen.<sup>[4]</sup> Riziko akutní dny se zvyšuje spolu se zvyšující se koncentrací kyseliny močové. Hyperurikémie často předchází rozvoji DM, hyperinzulimémie, obezity a metabolického syndromu. Hyperurikémie může zároveň vést i k hypertenzi, která může vést k rozvoji renálních onemocnění, endoteliální dysfunkci, aktivaci renin-angiotensin-aldosteronového systému a vyššímu riziku infarktu myokardu.<sup>[3]</sup> Dalšími klinickými důsledky hyperurikémie mohou být: bursitida (zánět tíhového váčku), urátová nefropatie s hypertenzí, urátová nefrolitiáza či akutní urátová nefropatie.<sup>[5]</sup>

#### 2.2.2 Akutní dnavá artritida

Akutní dnavá artritida často začíná postižením jednoho kloubu na dolní končetině, v 85–90 % případů se jedná o palec u nohy. Dalšími často zasaženými klouby jsou nártý, kotníky, kolena a klouby prstů.<sup>[3]</sup> Akutní dnavou artritidu charakterizuje rychlý nástup akutní bolesti (během 12–24 hodin),<sup>[6]</sup> která často začíná v brzkých ranních hodinách.<sup>[2]</sup> Postižený kloub je zarudlý, teplý, oteklý a citlivý.<sup>[3]</sup> Akutní dnavý záchvat se může opakovat na tom samém kloubu. Počáteční záchvat může trvat několik dní až dva týdny a může odeznít i bez léčby.<sup>[2]</sup> U některých pacientů proběhne jen jedna epizoda, ale většina má další atak v průběhu následujících 6 měsíců až 2 let.<sup>[3]</sup> Neléčený atak dnavé artritidy přechází v zánět více kloubů, může se vyskytnout horečka, ataky přicházejí častěji a trvají déle, někdy ani úplně neodezní.<sup>[7]</sup>

Z toho vyplývá, že neléčený atak akutní dnové artritidy může vést k chronické dně, chronickému destruktivnímu zánětu vícero kloubů, kloubním deformitám a k vzniku tofů z urátových krystalů.<sup>[3]</sup>

### 2.2.3 Chronická tofózní dna

Chronická dna je charakterizována tofy v kostech a měkkých tkáních.<sup>[5]</sup> Tofy vznikají v průběhu 5 let u 30 % neléčených pacientů. Většinou se nacházejí v ušním boltci, v loketním výběžku, v okolí Achillovy šlachy, v okolí kloubů na prstech, okolí kolen a pat. Z velké části se nacházejí v podkoží, ale mohou se tvořit i v okolí šlach na ruce či v karpálním tunelu.<sup>[3]</sup> Následné kloubní změny vedou k deformování kloubů a jejich tunutí a jsou pokračováním poškození kosti v blízkosti kloubu, v němž se ukládají krystaly sodné soli kyseliny močové.<sup>[5]</sup>

### 2.2.4 Renální důsledky hyperurikémie

Přítomnost ledvinových kamenů je nejčastějším typem dnou navozené nefropatie, která nastává u 10–40 % pacientů.<sup>[3]</sup> Při vzniku ledvinových kamenů ze sodné soli kyseliny močové mohou hrát roli tyto faktory: změněný mechanismus renální exkrece při familiární hyperurikémii nebo zvýšení koncentrace kyseliny močové v konečné moči díky zvýšenému vylučování kyseliny močové.<sup>[5]</sup> Pravděpodobnost ledvinových kamenů se zvyšuje s nízkým pH moči. Dlouhodobě nízké pH moči je nejdůležitější mechanismem patogeneze vedoucí ke vzniku kamenů.<sup>[3]</sup> Pokud klesne pH pod 5,5, koncentrace nedisociované kyseliny močové (nižší rozpustnost) se zvýší, což potencuje precipitaci sodné soli kyseliny močové do konkrementů.<sup>[8]</sup>

Dalším typem dnou navozené nefropatie je akutní urátová nefropatie, která je důsledkem akutního zvýšení tvorby kyseliny močové a vysoce zvýšeného vylučování kyseliny močové ledvinami. Akutní urátová nefropatie se vyskytuje u pacientů s lymfoproliferativním nebo myeloproliferativním onemocněním, kteří jsou léčeni cytostatiky nebo ozařováním<sup>[5]</sup> (ozařování je spojeno se zvýšeným rozpadem jaderných buněk a tudíž se zvýšeným metabolismem purinů).<sup>[9]</sup> Akutní urátová nefropatie může být posílena dehydratací a acidurií. Akutní urátová nefropatie se může vyskytnout také na začátku urikosurické terapie dny, když jsou zanedbána opatření jako postupné zvyšování dávek urikosurik, dostatečný přísun tekutin a neutralizace moči.<sup>[5]</sup>

Urátová nefropatie je charakterizována močovými kameny tvořenými sodnou solí kyseliny močové, hypertenzí a pomalu postupující ztrátou funkce ledvin.<sup>[5]</sup>

## 2.3 Epidemiologie

Incidence a prevalence dny vzrostla během posledních několika dekád<sup>[10]</sup> z mnoha různých důvodů. Těmi jsou prodloužení střední délky života, zvýšený výskyt komorbidit<sup>[11]</sup> jako je hypertenze, dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění, DM, onemocnění periferních tepen, renální nedostatečnost a renální selhání,<sup>[12]</sup> dále užívání některých léčiv a změny v jídelníčku a životním stylu.<sup>[11]</sup> Prevalence dny je mnohem vyšší u mužů než u žen a zvyšuje se s věkem. U žen se dna rozvíjí většinou po menopauze z důvodu snížení hladiny estrogenů, které mají

urikosurický účinek. Výskyt dny se také zvyšuje s rostoucím body-mass indexem a klesá s poklesem váhy.<sup>[3]</sup>

Předpokládá se, že prevalence dny bude nadále stoupat z důvodu zvyšující se obezity, stárnutí populace a zvýšeného výskytu komorbidit.<sup>[11]</sup> Je zjištěno, že hyperurikémie je hlavní modifikovatelný rizikový faktor dny. Všechna tato zjištění ukazují, že rozvoj dny se dá ovlivnit prevencí.<sup>[10]</sup>

## 2.4 Příčiny, komorbidity, rizikové faktory

Příčinou dny je nadbytek kyseliny močové v těle z důvodu zvýšené produkce či snížené eliminace kyseliny močové nebo také zvýšený příjem potravy obsahující puriny.<sup>[2]</sup>

Podle příčiny rozlišujeme dva typy dny – primární a sekundární. Hlavními příčinami primární dny je genetický polymorfismus urátových renálních transportérů,<sup>[3]</sup> ze kterého vyplývá poškození tubulární sekrece kyseliny močové. Dále mezi hlavní příčiny patří zvýšená endogenní syntéza kyseliny močové způsobená enzymovým defektem metabolismu purinů<sup>[5]</sup> a dále onemocnění související se dnou, jako je obezita či hypertenze.<sup>[3]</sup>

Příčinou sekundární dny může být zvýšená endogenní syntéza kyseliny močové způsobená leukémií, užíváním cytostatik či zvýšeným příjmem purinů ve stravě. Další příčinou je snížená renální sekrece kyseliny močové způsobená renální nedostatečností, užíváním diuretik, cyklosporinu nebo pyrazinamidu, Mezi další příčiny patří syntéza způsobená sníženou renální sekrecí, která je důsledkem DM I. typu nebo hojně konzumace alkoholických nápojů. Další příčinou sekundární dny může být primární polycytémie, hemolytická anémie, nedostatek glukosa-6-fosfátu, terapie ozařováním, půst, ketoacidóza či otrava olovem.<sup>[5]</sup>

### 2.4.1 Genetické faktory

Hladina kyseliny močové vykazuje velké rozdíly mezi jedinci.<sup>[3]</sup> Dědičnost dny nelze přesně odhadnout, jsou zde však významné genetické vlivy pro riziko vzniku dny. Dědičnost hlavního prekurzoru hyperurikémie je velmi vysoká, kolem 60–90 %.<sup>[6]</sup> Široké genomové studie identifikovaly značnou spojitost mezi polymorfismem genů pro transportér GLUT9 (glukosový transportér 9) označovaný také SLC2A9 (Solute carrier family 2) a hladinou kyseliny močové a dnou.<sup>[3]</sup> Efekt odchylek v SLC2A9 je rozpoznatelný hlavně u žen. Studie na oocytech drápatky vodní ukázaly, že SLC2A9 kóduje vysoce efektivní transportér kyseliny močové s kapacitou vyšší než URAT1.<sup>[13]</sup>

Také polymorfismus v genu pro URAT1 (urátový transportér 1) označovaný také SLC22CA12 (Solute carrier family 2) a pro ABCG2 (ATP-binding cassette super-family G member 2) byl potvrzen jako genetický rizikový faktor pro hyperurikémii.<sup>[3]</sup> SLC22A12 je první objevený gen kódující urátový transportér URAT1. Tato molekula je transmembránový protein, který se nachází na apikální straně epiteliálních buněk proximálních tubulů a který transportuje urát výměnou za chloridový iont nebo organické ionty. Polymorfismus SLC22A12 může být spojen se zvýšenou hladinou kyseliny močové v séru a sníženou exkrecí urátu, nicméně mechanismus tohoto ovlivnění zůstává neobjasněn. Existuje možnost, že URAT1 hraje důležitou roli v regulaci tubulární reabsorpce urátu. ABCG2 gen kóduje

transportér ATP, který je exprimován na apikální straně buněk proximálních tubulů v ledvinách, a je znám jako transportér analogů purinových nukleosidů.<sup>[13]</sup>

## 2.4.2 Alkohol a strava

Rozsáhlé epidemiologické studie zdokumentovaly množství složek potravy, které jsou rizikové pro vznik dny. Mezi ně zahrnujeme cukrem slazené nápoje, alkohol, červené maso, mořské plody a ovocné džusy. Silným rizikovým faktorem jsou potraviny s obsahem fruktosy. Fruktosa, která ve formě koncentrovaného sirupu je hlavní složkou mnoha zpracovaných potravin a různých sušenek a rychlých svačinek, zvyšuje koncentraci kyseliny močové v séru. Epidemiologické studie však také naznačují, že mnoho potravin má protektivní efekt. To jsou například mléčné produkty nebo třešně.<sup>[6]</sup> Přičemž vliv jednotlivých potravin na riziko vzniku dny bude probrán později.

## 2.4.3 Léčivé přípravky

Dna je spojována s užíváním některých léčivých přípravků zahrnujících například diuretika, nízké dávky aspirinu a léky užívané při orgánové transplantaci.<sup>[3]</sup>

Diuretika jsou jednou z nejdůležitějších příčin sekundární dny, která vzniká díky kombinaci snížení objemu tělních tekutin a snížené renální tubulární sekreci kyseliny močové.<sup>[3]</sup>

Se zvýšením rizika dny jsou spojovány thiazidová a kličková diuretika. Mezi užíváním diuretik, které mohou navodit dnu, a genetickými variacemi, které zvyšují hladinu kyseliny močové v séru, je interakce. U osob, které mají geneticky zvýšeno riziko hyperurikémie, je užívání diuretik spojeno s dvojnásobným rizikem vzniku dny. Avšak u osob, které mají geneticky sníženou pravděpodobnost vzniku hyperurikémie, diuretika riziko dny nezvyšují.<sup>[10]</sup>

Další antihypertenziva, kromě diuretik, jako inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi), beta-blokátory a blokátory receptoru pro angiotensin II (vyjma losartanu) jsou také spojovány se zvýšeným rizikem vzniku dny. Avšak blokátory vápníkových kanálů a losartan snižují riziko vzniku dny.<sup>[10]</sup> Losartan má urikosurický efekt, avšak nezdá se, že by tento urikosurický efekt souvisel s antagonismem k angiotensinu II, protože ostatní ze skupiny antagonistů angiotensinu II tuto vlastnost nemají. Losartan přímo inhibuje URAT1 z apikální strany tubulárních buněk.<sup>[14]</sup>

Aspirin má dvojí efekt na renální zpracování kyseliny močové. Vysoké dávky aspirinu (nad 3 g/den) jsou urikosurické, ale nízké dávky (pod 1 g/den) zapříčiňují retenci kyseliny močové<sup>[3]</sup>, čímž se zvyšuje riziko vzniku dny.<sup>[6]</sup>

Imunosupresiva jako je cyklosporin či takrolimus hrají klíčovou roli v indukci hyperurikémie a dny.<sup>[3]</sup> Hyperurikémie a dna byly zaznamenány u pacientů po transplantaci orgánů léčených cyklosporinem, imunosupresivem inhibujícím aktivitu kalcineurinu. V dnešní době je místo cyklosporinu hojně využíván jiný inhibitor kalcineurinu, takrolimus, ale hyperurikémie byla zaznamenána i u pacientů užívajících takrolimus. Ačkoli až do dneška byl cyklosporin považován za hlavní příčinu dny u pacientů po transplantaci, některé studie podporují myšlenku, že takrolimus dokáže indukovat dnu stejným způsobem. Proto je důležité začít dnu léčit co nejdříve, aby se předešlo vzniku tofózní dny.<sup>[15]</sup>

## 2.4.4 Komorbidity, rizikové faktory

Dna je spojována s vyšším výskytem přidružených onemocnění, která vznikají společně s ní většinou na základě nezdravého životního stylu. Mezi tato přidružená onemocnění patří kardiovaskulární onemocnění<sup>[6]</sup> (srdeční selhání, ischemická choroba srdeční) či vaskulární onemocnění<sup>[4]</sup>, hypertenze<sup>[6]</sup>, metabolický syndrom<sup>[4]</sup>, diabetes mellitus, zhoršení renálních funkcí<sup>[6]</sup> a cévní mozková příhoda.<sup>[4]</sup> Zároveň však hyperurikémie může být rizikovým faktorem některých z výše uvedených onemocnění. Podobně některá z těchto onemocnění a s nimi spojená léčba mohou ovlivňovat hladinu kyseliny močové. V tomto smyslu je dna mnohem více než jen onemocnění kloubů a může mít závažné zdravotní důsledky.<sup>[6]</sup>

### 2.4.4.1 Kardiovaskulární onemocnění

Pacienti se srdečním selháním mají běžně také hyperurikémii, která je spojována se snížením vazodilatační kapacity a poškozeným periferním krevním prouděním. Obojí lze zlepšit léčbou allopurinolem. U takovýchto pacientů je hyperurikémie spojována se zánětlivými markery v krvi a je považována za silné nezávislé znamení zhoršené prognózy u pacientů se středním až těžkým chronickým srdečním selháním a předpovídá, který pacient vyžaduje transplantaci srdce.<sup>[4]</sup>

Hyperurikémie podporuje proliferaci hladkosvalových buněk, peroxidaci lipidů, oxidaci lipoproteinů s nízkou hustotou, napomáhá produkci volných kyslíkových radikálů, zvyšuje adhezivitu krevních destiček, zvyšuje agregaci a způsobuje endoteliální dysfunkci. Všechny tyto procesy souvisí s aterosklerózou a trombózou.<sup>[4]</sup>

Ačkoli role kyseliny močové při ischemické chorobě srdeční je sporná, je jasně spojená s predikcí nestabilní anginy pectoris, akutního infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti či zvýšené kardiovaskulární mortality. Zdá se, že zánět je důležitým spojníkem mezi hyperurikémií a kardiovaskulárním onemocněním, zejména u těch pacientů se zánětlivým onemocněním, kteří mají zvýšený C-reaktivní protein a IL-6.<sup>[4]</sup>

Kardiovaskulární onemocnění zároveň s hypertenzí a hyperurikémií je spojováno se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Zdá se, že dna může zvýšit riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění nezávisle na hladině hyperurikémie. Jestli se kyselina močová přímo účastní na kardiovaskulárních onemocněních, není známo vzhledem k protichůdnosti současných důkazů.<sup>[6]</sup>

### 2.4.4.2 Cévní mozková příhoda a jiná vaskulární onemocnění

Hyperurikémie je spojována s cévní mozkovým onemocněním, je dokonce silným predikčním faktorem cévní mozkové příhody u pacientů s DM I. typu a také je nezávislým činitelem při vzniku následných cévních příhod. Některé důkazy nasvědčují tomu, že hyperurikémie může přímo způsobovat endoteliální poškození, ale může také být pouze jeho markerem.<sup>[4]</sup>

### 2.4.4.3 Hypertenze

Hypertenze je běžná komorbidita dny a hyperurikémie. Kolem 40 % pacientů se dnou má také hypertenzi. Hyperurikémie může sama přispět k hypertenzi, se zvyšující se hladinou kyseliny močové v séru bývá předpovídán vznik hypertenze, a tak léčba allopurinolem může přispět ke snížení krevního tlaku.<sup>[6]</sup>

Mezi kyselinou močovou a sodíkem je v proximálních tubulech úzký vztah. Hladina kyseliny močové je nepřímě a nezávisle spojená s exkrecí sodíku v proximálních tubulech, ta je do jisté míry regulovaná inzulínem. Inzulín stimuluje výměnu sodíku a protonu v tubulech. Inzulín upřednostňuje sekreci protonu a reabsorpci sodíku, hydrogenuhličitanu a chloridu s urátem a dalšími organickými anionty. Čím více sodíku je reabsorbováno, tím více je zvýšena hladina kyseliny močové v krvi.<sup>[4]</sup>

#### **2.4.4.4 Metabolický syndrom**

Metabolický syndrom je charakterizován obezitou, hypertenzí, dyslipidémií a hyperglykemií či DM. Tito pacienti mají zvýšené riziko aterosklerózy a ischemické choroby srdeční i hyperurikémie. Zdá se, že základním mechanismem těchto abnormalit je inzulínová rezistence. Hyperinzulinémie může zapříčinit zvýšenou reabsorpci sodíku a urátu v proximálních tubulech a tím podpořit hypertenzi a hyperurikémii.<sup>[4]</sup>

Interakce mezi jednotlivými složkami metabolického syndromu jsou komplikované a závisí jedna na druhé. Obezita, hlavně abdominální obezita, je jednou z nejběžnějších složek metabolického syndromu. Redukce váhy u obézních pacientů snižuje hladinu kyseliny močové v séru a množství triglyceridů, zvyšuje exkreci urátu, zlepšuje inzulínovou rezistenci a teoreticky může snižovat riziko kardiovaskulárních onemocnění.<sup>[4]</sup>

#### **2.4.4.5 Diabetes mellitus**

Mnoho kohortových studií ukazuje, že diabetes je běžný u pacientů trpících dnou, ačkoli podstata tohoto spojení je komplikovaná.<sup>[6]</sup> Hyperurikémie se zvyšuje s mírně zvýšenou hladinou glykovaného hemoglobinu přibližně na 6–6,9 % (glykovaný hemoglobin odráží hladinu glukosy v krvi za poslední tři měsíce) a následně s dalším zvýšením glykovaného hemoglobinu hyperurikémie naopak klesá. To je díky urikosurickému efektu glykosurie, která nastává při koncentraci glukosy v krvi vyšší než 10 mmol/l. Takže osoby s prediabetem jsou ve vyšším riziku rozvoje hyperurikémie a dny, avšak když se z prediabetu rozvine DM, toto riziko klesá pod úroveň rizika zdravých jedinců.<sup>[16]</sup>

#### **2.4.4.6 Renální nedostatečnost**

Už dříve bylo zjištěno, že chronické renální onemocnění je častou komorbiditou dny. Hyperurikémie byla rozpoznána jako rizikový faktor pro vznik urátových ledvinových kamenů. Současné studie na zvířatech a epidemiologické studie naznačují, že hyperurikémie může sama o sobě vést k onemocnění ledvin, a to až k renálnímu selhávání. Toto potvrzuje prospěšný efekt léčby allopurinolem na renální onemocnění u pacientů s hyperurikémií.<sup>[6]</sup>

## **2.5 Patofyziologie**

### **2.5.1 Patofyziologie hyperurikémie**

Kyselina močová je konečným produktem endogenního metabolismu purinů a metabolismu purinů z potravy. Je to slabá kyselina s pKa přibližně 5,5 (pH při kterém koncentrace kyseliny



močové a urátu je stejná). Při fyziologickém pH 7,4 v extracelulárním prostoru je 98 % kyseliny močové v ionizované formě urátu. Kvůli vysoké koncentraci sodíku v extracelulárním prostoru se zde urát<sup>[3]</sup> (rozpustnost urátového iontu je 120 mg/dl)<sup>[17]</sup> z velké části nachází ve formě sodné soli kyseliny močové s hranicí rozpustnosti okolo 6,8 mg/dl.<sup>[3]</sup> Když koncentrace sodné soli kyseliny močové překročí hodnotu 6,8 mg/dl, zvyšuje se riziko precipitace a vzniku urátových krystalů. Při pH 5,0 (to je časté pH moči) převáží nedisociovaná kyselina močová, která má rozpustnost přibližně 10–15 mg/dl.<sup>[17]</sup> V moči, která se okyseluje v průběhu jejího průchodu tubuly, je disociace stále více potlačena a zvyšuje se podíl méně rozpustné kyseliny močové.<sup>[3]</sup>

Produkce kyseliny močové závisí na rovnováze mezi příjmem purinů, jejich *de novo* syntézou v buňkách a jejich degradací pomocí xantinoxidasy (XO) v konečné části metabolisme purinů. Lidé a vyšší primáti nemají enzym urikasu, která degraduje kyselinu močovou na snadno rozpustný allantoin.<sup>[3]</sup>

Příčinou hyperurikémie z nadprodukce kyseliny močové mohou být některé nemoci včetně myeloproliferativní a lymfoproliferativní poruchy, psoriázy a hemolytické anémie, které jsou spojovány se zvýšenou přeměnou nukleových kyselin. Další příčinou nadprodukce kyseliny močové je zrychlení degradace ATP na AMP (adenosinmonofosfát). AMP se dále metabolizuje na kyselinu močovou. Nadprodukcí kyseliny močové může zvýšit také nadměrná konzumace alkoholu nebo fruktosy. Jen 10 % pacientů s dnovou artritidou jsou pacienti s geneticky podmíněnou nadprodukcí kyseliny močové.<sup>[3]</sup>

Okolo dvou třetin denní produkce kyseliny močové vylučují ledviny a jednu třetinu gastrointestinální trakt. Renální mechanismus je zodpovědný za hyperurikémii v 90 % případů, protože snížená renální exkrece kyseliny močové je hlavním mechanismem základního zvýšení koncentrace kyseliny močové v těle. Okolo 90 % denní dávky urátu odfiltrovaného ledvinami je reabsorbováno, tento proces je zprostředkován specifickými aniontovými přenašeči zahrnujícími URAT1. Tento přenašeč lokalizovaný na apikální straně buněk ledvinných proximálních tubulů je důležitý pro reabsorpci urátu. Důležité je, že URAT1 je inhibován benzobromazonem, probenecidem nebo losartanem, které vykazují urikosurický efekt.<sup>[3]</sup> Protein GLUT9 byl nejprve označený za transportér hexosových cukrů, glukosy a fruktosy, pak bylo teprve objeveno, že jde o urátový transportér.<sup>[18]</sup> Protein GLUT9 má funkci jako efluxní transportér urátu z tubulárních buněk a tak ovlivňuje koncentraci urátu v séru.<sup>[3]</sup>

### **2.5.1.1 Patofyziologie familiární hyperurikémie**

Familiární hyperurikémie, která je u mužů častější než u žen, vzniká ve většině případů pacientů v důsledku poškození renálního vylučování – tubulární sekrece kyseliny močové.<sup>[5]</sup>

Zvýšená endogenní syntéza kyseliny močové je pozorována pouze u 1 % pacientů s familiární hyperurikémií. Příčinou této zvýšené endogenní syntézy kyseliny močové jsou defekty enzymů metabolismu purinů.<sup>[5]</sup>

Nejčastěji se jedná o snížení aktivity hypoxantinguaninfosforibosyltransferasy (HPRT-asy). Tento enzym katalyzuje v přítomnosti 5-fosforibosylpyrofosfátu (PRPP) tvorbu inosinmonofosfátu a guanosinmonofosfátu z hypoxantinu popřípadě z guaninu. Téměř kompletní ztráta aktivity HPRT-asy je pozorována u pacientů trpících

Lesch-Nyhan-syndromem. Z důvodu snížené nebo chybějící aktivity HPRT-asy nastává snížení tvorby inosinmonofosfátu a guanosinmonofosfátu. Díky tomu je oslabena zpětná vazba, která zabraňuje další syntéze purinů, a také dochází ke zvýšení intracelulární koncentrace PRPP (z důvodu snížené spotřeby) a tím také i ke zvýšené tvorbě kyseliny močové.<sup>[5]</sup>

Podstatně vzácnější příčina zvýšené tvorby kyseliny močové je zvýšená aktivita fosforibosylpyrofosfát-syntetasy (PRPP-syntetasa).<sup>[5]</sup>

Nedostatek adeninfosforibosyltransferasy (APRT-asa) nevede k vystupňování hyperurikémie, nýbrž k tvorbě většího množství 2,8-dihydroxyadeninu, který je velmi omezeně rozpustný, a proto jeho zvýšené množství přispívá k tvorbě ledvinovým kamenům.<sup>[5]</sup>

### **2.5.1.2 Patofyziologie sekundární hyperurikémie**

Sekundární hyperurikémie je způsobena buď zvýšenou tvorbou kyseliny močové, nebo sníženým vylučováním kyseliny močové ledvinami. Kombinace obou mechanismů se vyskytuje například při DM I. Sekundární hyperurikémie může vznikat při hematologických onemocněních (např. primární polycytémie), při onemocněních ledvin, jako nežádoucí účinek léků (diuretika) a také při zvýšeném příjmu purinů z potravy. Zvýšení koncentrace laktátu v krvi (zvýšené například konzumací alkoholu) nebo ketoacidóza (způsobená např. DM) vede rovněž ke zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru.<sup>[5]</sup>

### **2.5.2 Patofyziologie akutní dnavé artritidy**

Jak již bylo popsáno dříve, rozpustnost kyseliny močové nebo jejích solí je poměrně omezená a závislá na dalších faktorech. Rozpustnost urátu v kloubní tekutině závisí na stavu kloubní hydratace, teplotě, pH, koncentraci kationtů a přítomnosti proteinů extracelulární matrix jako jsou proteoglykany, kolagen a chondroitin sulfát. Kolísání těchto faktorů může vysvětlovat tendenci k prvnímu ataku dny v kloubu palce u nohy (periferní kloub s nízkou teplotou) a v osteoartritických kloubech (klouby s nižším obsahem kolagenu a proteoglykanu) a to v ranních hodinách (kloubní dehydratace).<sup>[3]</sup>

Ne všichni pacienti s hyperurikémií však dostanou akutní záchvat nebo se u nich projeví chronické projevy. Naopak záchvat akutní dnavé artritidy se může objevit i při normální hladině kyseliny močové.<sup>[19]</sup>

### **2.5.3 Patofyziologie zánětu**

Krystaly sodné soli kyseliny močové jsou prozánětlivé stimuly, které mohou iniciovat, zesilovat a podporovat zánětlivou odpověď. Krystaly uvolňované z již vytvořených depozit v kloubech mohou být fagocytovány monocyty jako částice a tak aktivovat typickou zánětlivou odpověď uvolněním prozánětlivých mediátorů: IL-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ ) a IL- 8. Mechanismus, kterým urátové krystaly mohou aktivovat buňky v kloubní jamce, byl částečně vysvětlen. Urátové krystaly mohou aktivovat monocyty přes toll-like receptory (TLR) a inflamazomy. Inflamazomy jsou cytosolické proteinové komplexy, jsou hlavními regulátory vrozené imunity a zánětlivého procesu. Jako odpověď na infekci nebo signál o nebezpečí se shluknou a podporují dozrávání a následné

uvolnění několika prozánětlivých cytokinů včetně IL-1 $\beta$ . Rozpoznání extracelulárních urátových krystalů TLR2 a TLR4 exprimovaných makrofágy může vyvolat transkripci IL-1.<sup>[3]</sup> Další součástí aktivace urátovými krystaly je CD14 (diferenciační skupina 14), fagocyty exprimovaný rozpoznávající receptor, který interaguje s TLR2 i TLR4 a který může vázat krystaly urátu a šířit urátem indukovaný zánět. Fagocytované intracelulární krystaly jsou rozpoznány v cytoplasmě pomocí NALP3 inflamazomů (protein 3 obsahující domény: NACHT – protein inhibující neuronální apoptózu, LRR – opakující se sekvence bohaté na leucin a PYD – pyrinová doména) nacházejících se v monocytech nebo makrofázích. Výsledkem tohoto rozpoznání je aktivace kaspasy-1, která iniciuje dozrávání a sekreci IL-1 $\beta$ . Sekrece IL-1 $\beta$  vyvolává produkci řady prozánětlivých působků, které vyvolávají influx neutrofilů do kloubů.<sup>[3]</sup>

Výsledek *in vivo* studií potvrdil, že IL-1 $\beta$  a jeho dráha jsou kriticky spojeny se zánětlivou odpovědí indukovanou urátem. Předpokládá se, že IL-1 $\beta$  je klíčový mediátor zánětu při akutním dnavém záchvatu a zároveň klíčový terapeutický cíl.<sup>[3]</sup>

Během zánětlivé odpovědi organismu na urátové krystaly vznikají volné kyslíkové radikály (ROS), které podporují zánětlivou odpověď zvýšením oxidačního stresu. Na tvorbě ROS se podílí také XO během katalyzace přeměny hypoxantinu na xantin a pak na kyselinu močovou.<sup>[20]</sup>

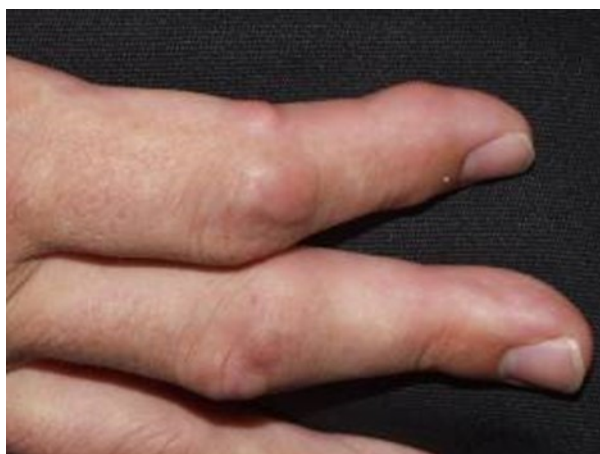
## 2.6 Diagnostika

Diagnóza dny je založená na typické anamnéze dnavé artritidy, důkazu ukládání urátu a na prokázání hyperurikémie. Jako diagnostické kritérium se také počítá pozitivní odpověď na léčbu kolchicinem při akutním záchvatu dny.<sup>[5]</sup>

Stanovení hladiny kyseliny močové v séru (2–3 stanovení v různých dnech k potvrzení hyperurikémie) se má provádět z krve odebrané nalačno. Pokud je prokázána hyperurikémie, je třeba zjistit její příčinu. Diferenciální diagnostikou lze rozlišit familiární hyperurikémii od sekundární hyperurikémie. K prokázání vrozeného poškození látkové výměny slouží rodinná anamnéza a vyšetření příbuzných. Sekundární hyperurikémii lze stanovit pořízením celkového krevního obrazu a stanovením funkce ledvin. Nezbytná je také podrobná léková anamnéza.<sup>[5]</sup>

Po prokázání hyperurikémie je třeba zjistit případnou přítomnost klinických komplikací způsobenou zvýšenou koncentrací kyseliny močové. Pokud se objeví akutní artritida jednoho kloubu, jedná se nejspíše o dnu. Za diagnostický důkaz dny se pokládá odeznění zánětlivých příznaků (otok, zarudnutí, citlivost) při léčbě kolchicinem. Punkce kloubu, která prokáže krystaly urátu v leukocytech kloubní tekutiny, může být někdy diagnosticky nezbytná.<sup>[5]</sup>

Zvláštní diagnostický význam má prokázání tofů, které jsou důkazem pokročilé dny. Tofy v měkkých tkáních nacházíme především v okolí ušního boltce, v okolí loktu a na vnější straně prstů. Tofy v kloubech lze většinou nalézt v okolí základů velkých prstů a v kloubech prstů.<sup>[5]</sup>



*Obr.1 Tofy v okolí kloubů prstů ruky<sup>[21]</sup>*

Proteinurie, leukocyturie, hematurie a zvýšení krevního tlaku v kombinaci s předchozími jevy poukazuje na poškození ledvin. Proto jsou nezbytná opakovaná vyšetření moči na přítomnost proteinů a patologického sedimentu a opakovaná stanovení hodnoty renální retence a hodnoty elektrolytů v séru.<sup>[5]</sup>

## **2.7 Léčba dny**

Cílem léčby dny je zastavit akutní dnavý záchvat co nejrychleji, předejít opakovaným záchvatům, předejít nebo zvrátit komplikace vyplývající z chronické hyperurikémie a depozit urátu. Zároveň je dobré určit běžné komorbidity včetně obezity, hypertriglyceridémie a hypertenze.<sup>[7]</sup>

### **2.7.1 Profylaktická léčba – snížení hladiny kyseliny močové**

Asymptomatická hyperurikémie není indikací pro specifickou léčbu pro snížení hladiny kyseliny močové, ale měla by podnítit hledání dosud neznámých aspektů zdravotního stavu pacienta. Hyperurikémie může být rizikový faktor srdečního onemocnění, nicméně zatím neexistují žádná data, která by potvrzovala, že její snížení redukuje toto riziko. Léčba hyperurikémie může podle jiných studií předcházet vývoji renální insuficience.<sup>[7]</sup>

Cílem profylaktické léčby je snížit hladinu kyseliny močové pod 6,0 mg/dl, což snižuje riziko opakujících se ataků dnavé artritidy a vzniku tofů.<sup>[22]</sup>

Léčivé látky používané při léčbě hyperurikémie můžeme dělit do tří skupin podle mechanismu účinku. Látky snižující tvorbu kyseliny močové (inhibitory XO), látky zvyšující renální exkreci kyseliny močové (urikosurika) a látky, které enzymaticky odbourávají nadbytečnou kyselinu močovou (urikasy).<sup>[23]</sup>

Inhibitory XO blokují syntézu kyseliny močové, která je ovlivňována dvěma enzymy: XO a xantindehydrogenasou (XOD).<sup>[22]</sup> Xantinoxidasa katalyzuje oxidaci hypoxantinu na xantin a dále na kyselinu močovou, je inhibována allopurinolem a febuxostatem.<sup>[7]</sup>

Urikosurika snižují hladinu urátu zvýšením renální exkrece kyseliny močové. Do této skupiny patří probenecid a benzbromazon.<sup>[7]</sup>

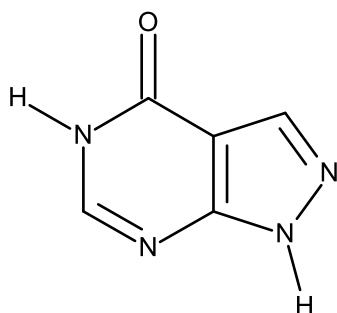
Urikasy rasburikasa a peglotikasa enzymaticky metabolizují urát na alantoin, který je mnohem rozpustnější a snadno vylučován močí.<sup>[7]</sup>

### 2.7.1.1 Inhibitory xantinoxidasy

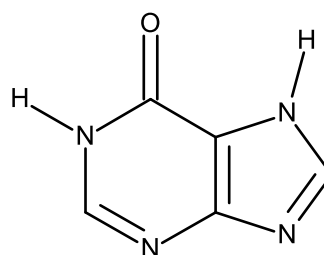
Mezi inhibitory XO patří allopurinol a febuxostat.

#### 2.7.1.1.1 Allopurinol

Allopurinol (strukturní izomer hypoxantinu) je substrátem XO a XOD a inhibitorem XO,<sup>[19]</sup> která ho oxiduje na oxypurinol (aktivní metabolit allopurinolu), který pak zpětně inhibuje XO. Allopurinol je metabolizován v játrech, má biologický poločas 1–3 hodiny, zatímco oxypurinol je vylučován močí a má biologický poločas 12–17 hodin. Proto může být allopurinol dávkován jednou denně, s podmínkou snížení dávky u pacientů s renální nedostatečností, protože u nich je prodloužen biologický poločas oxypurinolu. Je dobré použít nejnižší možnou dávku, která sníží hladinu kyseliny močové v séru pod 6,0 mg/dl. Běžně předepisovaná dávka je 300 mg na den, ale tato dávka sníží hladinu kyseliny močové dostatečně jen u 21–55 % pacientů. To může vyžadovat zvýšení dávky až na 800 mg/den.<sup>[24]</sup>



*Obr. 2 Allopurinol*

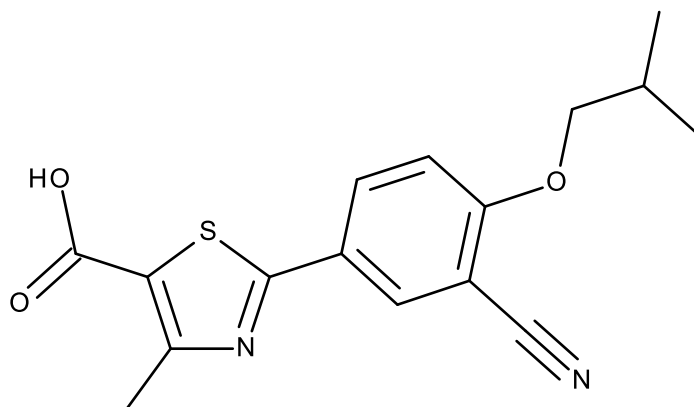


*Obr.3 Hypoxantin*

U některých pacientů léčených allopurinolem (2 %) se může vyvinout svědivá vyrážka. Mezi další nežádoucí účinky allopurinolu patří gastrointestinální potíže jako nauzea (lze redukovat užíváním allopurinolu po jídle) nebo průjem, tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. Dalším nežádoucím účinkem je zvýšení jaterních enzymů (5 % pacientů), které bývá většinou asymptomatické. Vzácnými nežádoucími účinky jsou opožděná multiorgánová reakce z přecitlivělosti, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza nebo suprese kostní dřeně.<sup>[17]</sup>

#### 2.7.1.1.2 Febuxostat

Febuxostat není purinový analog, inhibuje XO a XOD.<sup>[22]</sup> Zdá se výbornou alternativou pro pacienty s intolerancí k allopurinolu, pro pacienty s hyperurikémií, kterou se nedaří dostat pod kontrolu, nebo pro pacienty s mírnou renální nedostatečností. U pacientů s nefrolitiázou je upřednostňován před urikosuriky.<sup>[11]</sup>



**Obr.4 Febuxostat**

Doporučená úvodní dávka febuxostatu je 40 mg/den. U pacientů, u kterých nebyla dosažena touto nižší dávkou hladina kyseliny močové 6,0 mg/dl po dvou týdnech léčby, pak může být dávka zvýšena na 80 mg/den. Změna dávkování není třeba u starších pacientů se zhoršenou funkcí ledvin či jater nebo u pacientů, kteří užívají hydrochlorothiazid.<sup>[22]</sup>

Denní dávka 40 mg febuxostatu má podobný efekt na snížení hladiny kyseliny močové jako 200–300 mg allopurinolu denně.<sup>[25]</sup>

Febuxostat má biologický poločas 4–18 hodin.<sup>[26]</sup> Je primárně metabolizován oxidací a glukuronidací v játrech,<sup>[25]</sup> eliminován je převážně játry a z menší části také ledvinami. Farmakokinetika není ovlivněna u pacientů s lehkou až mírnou hepatální nebo renální nedostatečností. Při lehké až mírné renální nedostatečnosti (clearance 30–80 ml/min) není třeba upravovat dávku. Při velkém snížení hladiny kyseliny močové může docházet k pomalejšímu zhoršení renálních funkcí nebo i k jejich stabilizaci.<sup>[15]</sup>

Febuxostat je dobře tolerován, nejběžnějšími nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, artralgie, bolest břicha, nauzea, mírné zvýšení jaterních testů a závrať. Při léčbě febuxostatem je vyšší incidence akutního dnaveho záchvatu než u allopurinolu, nejspíš díky rychlému snížení hladiny kyseliny močové, což vede k mobilizaci jejích depozit.<sup>[15]</sup> Proto je dobré začít s profylaxí už šest měsíců před započatím léčby febuxostatem. Stejně jako allopurinol, nesmí být febuxostat užíván s léky metabolizovanými XO, jako je azathioprin a 6-merkaptopurin (3,7-dihydropurin-6-thion).<sup>[24]</sup>

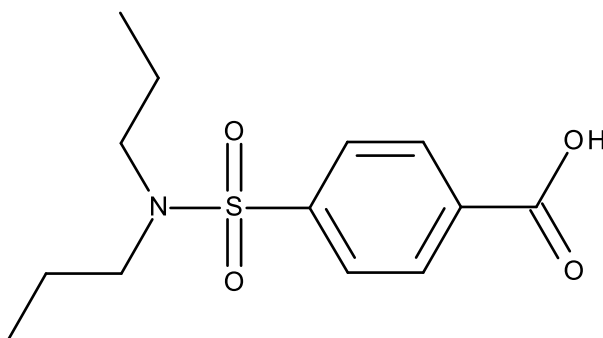
### **2.7.1.2 Urikosurika**

Urikosurika zvyšují renální exkreci kyseliny močové. Inhibují reabsorpci kompeticí s urátem na aniontových transportérech v lumen tubulů.<sup>[7]</sup> Probenecid, sulfínyprazon a benzbromazon jsou běžně užívaná urikosurika, která inhibují reabsorpci urátu přes URAT1 a GLUT9.<sup>[26]</sup>

Kyselina močová je filtrována glomerulární filtrací do proximálních tubulů, ze kterých se 90 % kyseliny močové neabsorbuje zpátky do krve přes URAT1. Antiurikosurické látky jako laktát, pyrazinoát a nikotinát mohou sloužit jako substrát pro antiport URAT1 ke zvýšení reabsorbce kyseliny močové. Naopak URAT1 je inhibován urikosurickými látkami, mezi které kromě již jmenovaných patří také losartan.<sup>[23]</sup>

### 2.7.1.2.1 Probenecid

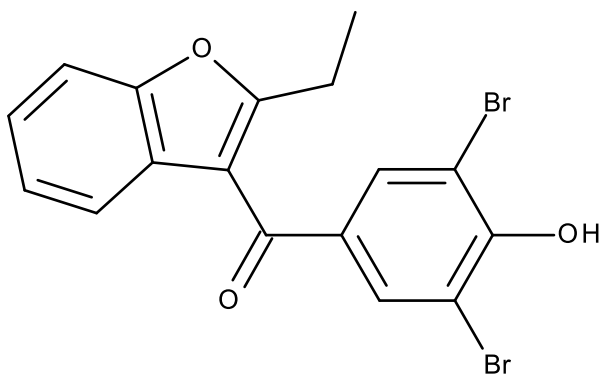
Probenecid je perorálně dobře absorbovatelný, jeho biologický poločas je závislý na dávce, pohybuje se od 6 do 12 hodin a dá se prodloužit současným užíváním allopurinolu. Je metabolizován v játrech. Celková denní dávka 500–3000 mg by měla být rozdělena do dvou až tří dávek. Začátek léčby může vyvolat exacerbace dnových záchvatů. Jako všechna urikosurika i probenecid zvyšuje riziko renálních precipitátů. U pacientů se můžou vyskytnout gastrointestinální nežádoucí účinky, hypersenzitivita a vyrážka. Probenecid zvyšuje potenciál mnoha léčiv, např. penicilinu, metotrexátu nebo NSAIDs (nesteroidní antiflogistika) tím, že sníží jejich vylučování ledvinami.<sup>[7]</sup>



*Obr.5 Probenecid*

### 2.7.1.2.2 Benzbromazon

Benzbromazon je mnohem účinnější než probenecid. Je dobře tolerovaný a účinný i u pacientů po transplantaci ledvin, kteří jsou léčeni cyklosporinem. Může být užíván pacienty s nízkou renální clearancí až 25 ml/min.<sup>[7]</sup>

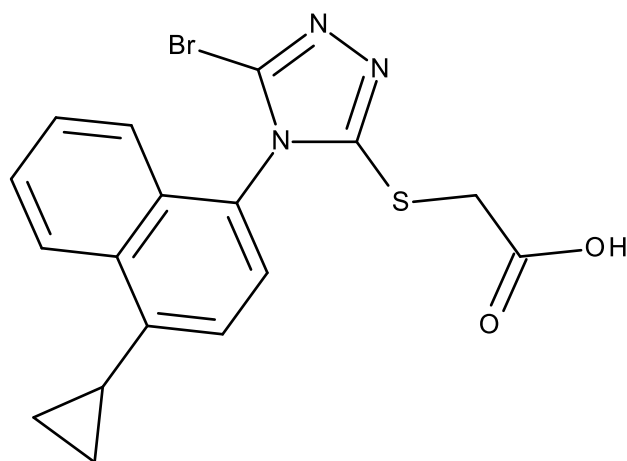


*Obr.6 Benzbromazon*

### 2.7.1.2.3 Lesinurad

Lesinurad je selektivní inhibitor reabsorpce kyseliny močové, který inhibuje URAT1, čímž zvýší exkreci kyseliny močové. Rychle se vstřebává po orální aplikaci a z velké části se váže na krevní bílkoviny. Asi polovina vstřebené dávky se metabolizuje přes CYP2C9 (cytochrom P450 2C9). Na rozdíl od probenecidu a benzbromazonu nemá lesinurad žádný efekt na transportéry OAT1 (transportér organických aniontů 1) a OAT3 (transportér

organických aniontů 3), na kterých se při léčbě probenecidem často projevují lékové interakce. OAT1 a OAT3 jsou transportéry pro organické sloučeniny účastnící se pohybu kyseliny močové přes bazolaterální membránu z tubulů do krevní cirkulace. Pro dosažení duálního účinku na snížení hladiny kyseliny močové je vhodné lesinurad kombinovat s inhibitory XO.<sup>[23]</sup>



**Obr. 7 Lesinurad**

### 2.7.1.3 Urikasy

Urikasa je enzym, který u většiny savců kromě člověka a některých primátů metabolizuje kyselinu močovou na allantoin. Allantoin je pětikrát až desetkrát rozpustnější a mnohem snadněji se vylučuje.<sup>[26]</sup>

#### 2.7.1.3.1 Rasburikasa

Rasburikasa je rekombinantní urikasa.<sup>[25]</sup> Doporučená dávka je 0,2 mg/kg u dětí i dospělých. Podává se infúzí jednou denně po dobu kratší než sedm dní.<sup>[27]</sup> Má dobré výsledky v léčbě hyperurikémie. Její užití je však limitováno její imunogenitou, krátkým biologickým poločasem (< 24 h) a také tím, že může způsobit anafylaktický šok, hemolýzu a u pacientů s nedostatkem glukosa-6-fosfátdehydrogenasy může způsobit methemoglobinémi.<sup>[25]</sup>

#### 2.7.1.3.2 Peglotikasa

Peglotikasa je pegylovaná savčí rekombinantní urikasa.<sup>[7]</sup> Konjugace s polyetylglykolem (PEG) snižuje její antigenitu a zvyšuje biologický poločas.<sup>[27]</sup> Podává se intravenózní infúzí v dávce 8 mg každé dva týdny. Její biologický poločas je 6,4–13,8 dne. Peglotikasa je také schopná rychle redukovat tofy. Je vhodná pro pacienty s tofózní dnou s perzistujícími akutními ataky dny, kterým nezabírá nebo je kontraindikovaná běžná terapie. Nesmí být podávána pacientům s nedostatkem glukosa-6-fosfátdehydrogenasy.<sup>[7]</sup> Nežádoucími účinky mohou být ledvinové kameny, bolest kloubů, anémie, dyspnoe, bolest hlavy, nauzea a horečka.<sup>[27]</sup>



### 2.7.1.3.3 PEG 20 – Pegsitikasa

Urikasa-PEG 20 neboli pegsitikasa je další urikasou, u které zatím probíhají klinické studie. Během první fáze klinických studií, kdy byla podávána intramuskulárně, se ukázalo, že je dobře tolerována.<sup>[25]</sup>

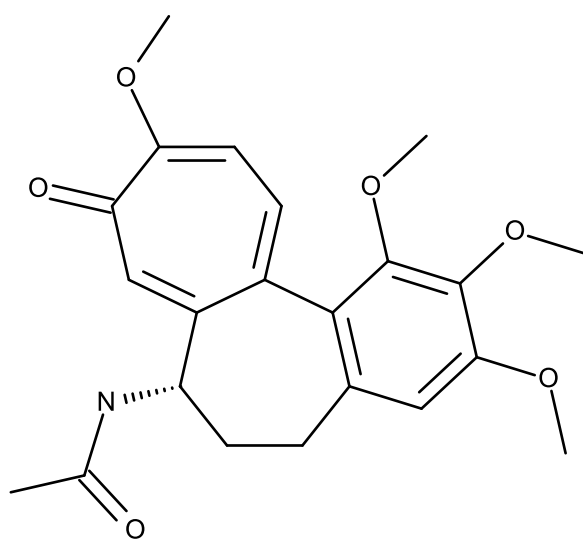
## 2.7.2 Léčba akutního záchvatu dnavé artritidy

Léčba akutní dny tradičně sestává z nesteroidních protizánětlivých léčiv, kolchicinu, adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a systémových či intraartikulárních kortikosteroidů.<sup>[23]</sup> Konkrétní léčivo je třeba volit individuálně podle typu pacienta a pro účinnou léčbu s rychlou odpovědí je třeba nasadit léčivo co nejdříve. Pokud pacient z jakéhokoli důvodu nemůže užívat NSAIDs nebo kolchicin, pak jsou další možností orální, intraartikulární nebo parenterální kortikosteroidy.<sup>[7]</sup>

Lokální chlazení ledem může ulevit od bolesti. Léčba snižující hladinu kyseliny močové by se neměla během záchvatu měnit, začínat či přerušovat, protože změna terapie by mohla zhoršit již probíhající zánět.<sup>[7]</sup>

### 2.7.2.1 Kolchicin

Kolchicin je isochinolinový alkaloid získaný z cibulky *Colchicum autumnale*. Přesný mechanismus účinku není znám. Avšak předpokládá se, že úlevu od bolesti působí kolchicin svým hlavním farmakologickým účinkem: vazbou na tubulin.<sup>[25]</sup> Takto kolchicin inhibuje akutní zánětlivou odpověď několika mechanismy zahrnujícími inhibici adheze, motility a chemotaxe neutrofilů. Kolchicin zároveň snižuje množství receptorů pro TNF- $\alpha$  na makrofázích a endoteliálních buňkách. Také zasahuje do produkce IL-1 $\beta$ , díky inhibici nahromadění NLRP3 inflamazomů (protein 3 obsahující domény: NOD – nukleotidová oligomerizační doména, LRR – opakující se sekvence bohaté na leucin a PYD – pyrinová doména) v monocytech.<sup>[7]</sup>



**Obr.8 Kolchicin**

Běžná doporučení EULAR (Evropská liga proti revmatismu) a FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) pro nízkodávkový režim kolchicinu začínají dávkou 1,2 mg, za hodinu následuje dávka 0,6 mg. Konečná dávka by měla být 2,0 mg kolchicinu za den a celková dávka během léčby dnavého záchvatu nesmí překročit 12 mg. Největší koncentrace kolchicinu v plasmě je dvě hodiny po orálním podání. Kolchicin má biologický poločas 4 hodiny, ale je detekovatelný v neutrofilech ještě deset dní po jednotlivé dávce.<sup>[7]</sup>

Vedlejší účinky kolchicinu jsou závislé na dávce a léčba kolchicinem by měla být zastavena, jakmile se objeví nežádoucí účinky. Mezi ty patří gastrointestinální problémy zahrnující nauzeu, zvracení a průjem. Kolchicin je kontraindikován u pacientů užívajících klaritromycin a měl by být užíván s opatrností při zhoršených renálních či hepatálních funkcích.<sup>[7]</sup>

Existuje málo informací o lékových interakcích kolchicinu. Kolchicin je substrátem CYP3A4 a P-glykoproteinu. Takže látky inhibující CYP3A4 a P-glykoprotein zvyšují riziko toxicity kolchicinu. Mezi tyto látky patří cyklosporin, erytromycin, verapamil a diltiazem, telitromycin, ketokonazol, itrakonazol, inhibitory HIV proteas a nefazodon.<sup>[25]</sup>

### 2.7.2.2 NSAIDs

Neselektivní NSAIDs kompetitivně inhibují cyklooxygenasu 1 (COX-1) a cyklooxygenasu 2 (COX-2) blokováním arachidonové dráhy, tak že brání konverzi arachidonové kyseliny na prostaglandin E2 (PGE2), tato konverze je úvodní fází rané zánětlivé reakce.<sup>[7]</sup>

Data ukazují, že NSAIDs mohou snížit symptomy během 24 hodin a také snížit potřebu dalších léčiv při léčbě dny. NSAIDs jsou první volbou při akutním dnavém záchvatu pro pacienty, u nichž nejsou kontraindikovány.<sup>[28]</sup>

FDA schválila na léčbu dny naproxen, indometacin a sulindak. Nicméně analgetické a protizánětlivé dávky jiných nesteroidních antiflogistik jsou také účinné.<sup>[29]</sup> Úspěch terapie tudíž nezávisí na tom, jaké NSAID je vybráno, nýbrž na jeho včasném nasazení.<sup>[30]</sup> Léčba NSAIDs by se měla začínat plnou dávkou, dokud akutní atak nepoleví.<sup>[29]</sup>

Indometacin se podává v iniciální dávce 50–75 mg, pak 50 mg každých 6–8 hodin, maximální dávka je 200 mg během prvních 24 hodin. Nicméně efektivní dávka je i 25 mg 4x denně.<sup>[10]</sup>

Výsledek léčby se obvykle projeví během 5–8 dnů od začátku léčení.<sup>[30]</sup>

Bohužel léčba NSAID je limitována jejich nežádoucími účinky.<sup>[30]</sup> Gastrointestinální nežádoucí účinky nesteroidních analgetik jsou dobře známy a dají se snížit užíváním PPI (inhibitory protonové pumpy). Další nežádoucí účinky NSAIDs jsou snížení clearance kreatininy, hyperkalémie a zvýšení jaterních enzymů.<sup>[28]</sup> Nesteroidní antiflogistika by proto neměli užívat pacienti s peptickou ulcerativní nemocí, nízkou clearance kreatininu nebo onemocněním srdce. NSAIDs jsou kontraindikovány při současném užívání antikoagulancií.<sup>[30]</sup>

Selektivní inhibitory COX-2 jsou volbou u pacientů s gastrointestinálními potížemi.<sup>[28]</sup>

### 2.7.2.3 Kortikosteroidy – lokální a systematické

Intraartikulární kortikosteroidy jsou doporučeny pro léčbu akutního dnavého záchvatu jednoho až dvou velkých kloubů.<sup>[29]</sup> Tím se lze vyhnout toxicitě systémového podání. Používají se u pacientů, kteří nereagují na léčbu kolchicinem nebo NSAIDs, nebo také

u pacientů, u kterých je tato léčba kontraindikována.<sup>[7]</sup> Před aplikací je třeba se ujistit, že kloub není infikován.<sup>[30]</sup>

V případech, kdy není vhodná intraartikulární aplikace kortikosteroidů, je doporučeno orální podání prednisonu nebo prednisolonu v dávce minimálně 0,5 mg/kg po dobu 5–10 dní, pak je dávka postupně snižována.<sup>[29]</sup> Pokud by se kortikosteroidy vysadily náhle, hrozí riziko rebound fenoménu. Perorální kortikosteroidy jsou podávány pacientům s kontraindikací pro NSAIDs nebo kolchicin.<sup>[30]</sup>

#### 2.7.2.4 Syntetický adrenokortikotropní hormon

ACTH je hormon produkovaný adenohipofýzou, který stimuluje produkci aldosteronu, kortizolu, kortikosteronu a androgenů.<sup>[30]</sup> Přesný mechanismus ovlivnění dny není znám, nicméně jde o stimulaci nadledvinkových hormonů k produkci protizánětlivých působků.<sup>[31]</sup> Parenterální ACTH je vhodnou volbou při akutní dně u pacientů, u kterých je jiná terapie kontraindikována z důvodu renálních či gastrointestinálních potíží.<sup>[28]</sup> Účinek se dostaví během 3–4 hodin po podání.<sup>[31]</sup>

Nežádoucím účinkem při intravenózním podání může být mírná hypokalémie, hyperglykémie, edém a rebound fenomén. U pacientů, kterým byl ACTH podáván intramuskulárně, však žádné nežádoucí účinky zaznamenány nebyly.<sup>[28]</sup> Nicméně jeho užití ACTH je limitováno cenou, dostupností a komfortem pacienta.<sup>[31]</sup>

#### 2.7.2.5 Inhibitory IL-1

Hlavními působky při rozvoji zánětu u dny jsou NALP3 inflamazom a IL-1. Monocyty či makrofágy fagocytují krystaly urátu sodného a výsledné intracelulární změny vedou mimo jiné k nahromadění NALP3 a sekreci aktivního IL-1 $\beta$ . Sekrece IL-1 $\beta$  je *in vitro* blokována kolchicinem. IL-1 $\beta$  aktivuje další makrofágy, které pak produkují TNF- $\alpha$ , IL-6 a neutrofilní chemoatraktanty.<sup>[26]</sup>

Mezi inhibitory IL-1 patří anakinra, riloncept a kanakinumab. Anakinra je antagonistou receptoru pro IL-1 $\beta$ . Riloncept je rozpustný receptor pro IL-1 spojený s fragmentem lidského imunoglobulinu G1, který inhibuje IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$ . Kanakinumab je plně lidská monoklonální protilátka proti IL-1 $\beta$ ,<sup>[26]</sup> váže se na lidský IL-1 $\beta$  a tím blokuje interakci tohoto cytokinu s receptorem.<sup>[25]</sup> Má biologický poločas 28 dní.<sup>[26]</sup>

Jednotlivá dávka inhibitor IL-1 kanakinumabu během akutního dnového záchvatu účinně snižuje bolest a prodlužuje intermitentní fázi. Kanakinumab snižuje projevy zánětu za tři dny. Nežádoucím účinkem kanakinumabu, jako jiných monoklonálních protilátek, je zvýšené riziko infekcí a imunosuprese, která může vést k nádorovému onemocnění.<sup>[32]</sup>

### 3 Nutraceutika

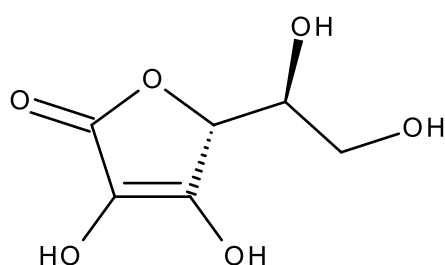
Rostliny jsou využívány jako potraviny, v kosmetice a při léčbě nemocí. Jsou důležitým zdrojem farmakologicky aktivních látek pro medicínu. Rostliny jsou využívány v tradiční medicíně od pradávna až do dnešní doby pro jejich příznivý efekt na lidské zdraví. V současnosti 80 % obyvatel rozvojových zemí stále využívá jako hlavní způsob léčby tradiční medicínu. Rostlinná medicína se i ve vyspělých zemích stává stále více žádanou.<sup>[33]</sup>

Nutraceutika jsou zvláštní kategorií potravin. Jsou definovány jako potravina, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, které jsou obsaženy v potravine samostatně nebo v kombinaci a určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích.<sup>[34]</sup> Oblast použití nutraceutik leží tedy mezi dietou a léčivými přípravky. Nutraceutika mohou být efektivně využívány v prevenci a podpoře léčby nemocí.<sup>[35]</sup> Jejich denní užívání může oddálit potřebu nasazení léčivého přípravku. Užívání nutraceutik může také v některých případech předejít vzniku patofyziologických procesů vedoucích k orgánovému poškození. V porovnání s léčivými přípravky u nutraceutik neexistuje často dostatek informací o jejich účinnosti, nežádoucích účincích, a interakcích.<sup>[36]</sup>

## 3.1 Vitaminy

### 3.1.1 Vitamin C

Kyselina askorbová má čtyři stereoisomery. Kyselina L-askorbová je známá jako vitamin C.<sup>[37]</sup> Vitamin C je ve vodě rozpustný antioxidant.<sup>[38]</sup> Snižuje oxidační stres a jím způsobené poškození buněk, snižuje produkci kyseliny močové,<sup>[39]</sup> podporuje regeneraci lipofilních antioxidantů a má řadu dalších účinků. Soli kyseliny askorbové se sodíkem a vápníkem či její estery s kyselinou palmitovou nebo stearovou jsou běžně využívány jako potravní doplňky.<sup>[37]</sup>



**Obr.9 L-Askorbová kyselina**

Kyselina askorbová je relativně silná kyselina, při pH 7,4 je zcela ionizovaná a tato ionizovaná forma působí jako antioxidant. L-askorbát reaguje s volnými radikály mechanismem spojení elektronů a přenosu protonu. Askorbylový radikál je přeměněn na kyselinu dehydroaskorbovou (DHAA) a ta je regenerována zpět na askorbát pomocí tkáňových enzymů za účasti glutationu (GSH) a NADH (redukovaná forma nikotinamidadeninnukleotidu). Askorbát je pravděpodobně nejsilnějším hydrofilním antioxidantem v plazmě. Askorbát reaguje rychle s peroxylovými radikály (ROO•) a vychytává i další ve vodě rozpustné radikály (singletový kyslík, urátový anionradikál, oxid dusnatý). Askorbát je schopný regenerovat  $\alpha$ -tokoferol z  $\alpha$ -tokoferoxylového radikálu.<sup>[37]</sup>

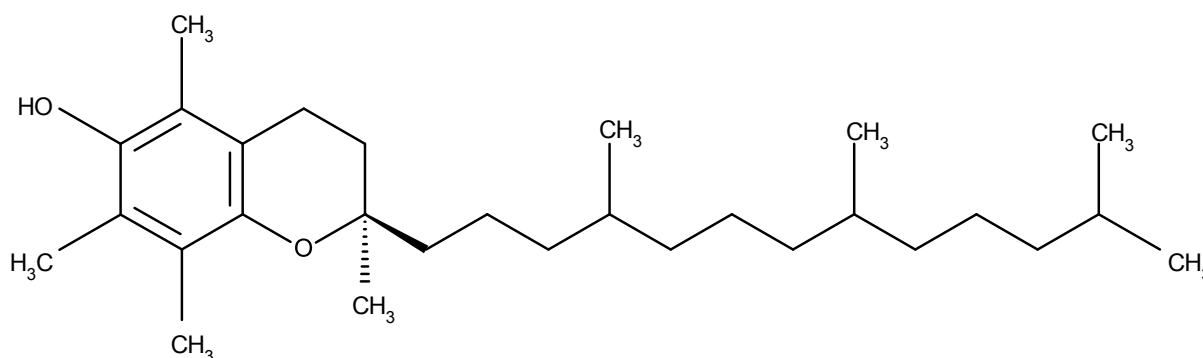
Vitamin C patří mezi látky s urikosurickým efektem. Může snížit hladinu kyseliny močové zvýšením její renální sekrece a snížením její renální reabsorpce. Vitamin C kromě efektu na URAT1 zvyšuje glomerulární filtraci redukcí glomerulární mikrovaskulární ischemie a dilatací aferentních arteriol.<sup>[39]</sup>

Observační studie ukazují, že příjem vitamínu C snižuje hladinu kyseliny močové v séru. Navýšení příjmu vitamínu C vede ke snížení incidence dny a zároveň suplementace vitamínem C snižuje množství kyseliny močové v séru. Avšak randomizované klinické studie léčby vitamínem C (500 mg/den po 8 týdnů) neukázaly žádný klinicky významný efekt na snížení kyseliny močové v séru. Z toho vyplývá, že efekt suplementace vitamínem C není dostatečně velký, aby oprávnil jeho použití v léčbě dny.<sup>[6]</sup>

### 3.1.2 Vitamin E

Vitamin E (tokoferoly a tokotrienoly) je dobře znám pro svou schopnost inhibovat lipidovou peroxidaci. Antioxidační aktivita tokoferolů souvisí se zhasením volných radikálů. Nejvíce biologicky aktivní složka vitamínu E je  $\alpha$ -tokoferol, který efektivně přenáší proton na volné radikály. Daruje svůj fenolový proton peroxidovému radikálu a tím vznikne příslušný hydroperoxid a z  $\alpha$ -tokoferolu stává  $\alpha$ -tokoferolový radikál. Ten dále reaguje s dalším volným radikálem za vzniku neradikálového produktu. Takže každá molekula  $\alpha$ -tokoferolu zhasí dva volné radikály a ukončuje tak řetězovou reakci.<sup>[40]</sup>

Vitamin E jsou schopné syntetizovat pouze rostliny, proto je velmi důležité přijímat jeho dostatečné množství potravou.<sup>[40]</sup> Bylo dokázáno, že deficit vitamínu E může být zodpovědný za kumulaci jaterní XO. Navíc perorální suplementace vitamínem E snižuje aktivitu žaludeční XO.<sup>[41]</sup>



Obr.10  $\alpha$ -Tokoferol

### 3.1.3 Vitamin D

Vitamin D souvisí s DM, poškozenou glukózovou tolerancí, obezitou a hypertenzí. Všechna tato onemocnění jsou úzce spojena se dnou.<sup>[42]</sup>

Vitamin D<sub>3</sub> vykazuje mírnou schopnost inhibovat XO. Váže se na XO za tvorby komplexu, což je příčina kompetitivní inhibice XO. Vitamin D<sub>3</sub> po navázání na XO způsobuje změny v její sekundární a terciální struktuře. Tyto změny následně brání v navázání substrátu na XO a tak dochází k inhibici XO.<sup>[42]</sup>

### 3.1.4 Vitaminy skupiny B

Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin) inhibuje XO, tím že se na enzym váže v blízkém okolí jeho aktivního místa pomocí hydrofobních interakcí a vodíkových vazeb. Vitamin B<sub>2</sub> způsobuje rozvolnění struktury XO, to může vést k zakrytí aktivního místa enzymu a snížení vazby na substrát.<sup>[42]</sup>

Naopak vitamin B<sub>1</sub> (thiamin) může zvyšovat aktivitu XO.<sup>[42]</sup>

Také bylo zjištěno, že dlouhodobá suplementace vysokými dávkami vitaminu B<sub>6</sub> (společné označení pro tři pyridinové deriváty, pyridoxol, pyridoxal a pyridoxamin), to znamená 100 mg/den, vede ke snížené tvorbě prozánětlivých cytokinů (IL-6 a TNF- $\alpha$ ).<sup>[43]</sup>

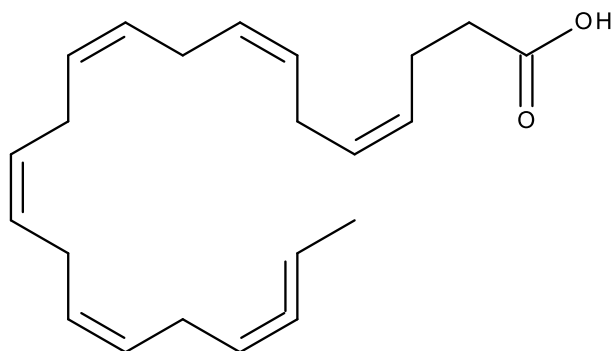
## 3.2 Polynenasycené mastné kyseliny

$\omega$ -3 Mastné kyseliny jsou nepostradatelné pro lidské zdraví a jejich deficit může vést k některým chronickým onemocněním.<sup>[44]</sup> Jsou to antioxidanty, působí protizánětlivě a mají vliv na regulaci imunity. Studie prokázaly spojitost mezi nízkým příjmem  $\omega$ -3 mastných kyselin a zvýšeným výskytem akutní dnové artritidy.<sup>[45]</sup>  $\omega$ -3 Mastné kyseliny, v první řadě EPA (eikosapentaenová kyselina) a DHA (dokosahexaenová kyselina), potlačují zánět a mají prospěšný efekt při zánětlivých onemocnění jako je ateroskleróza, astma nebo artritida.  $\omega$ -3 Mastné kyseliny snižují produkci prozánětlivých cytokinů včetně IL-1 $\beta$ , mohou zabránit inzulínové rezistenci vyvolané aktivací NLRP3 a zvyšují citlivost buněk na inzulín inhibicí signální dráhy TNF- $\alpha$ .<sup>[44]</sup>

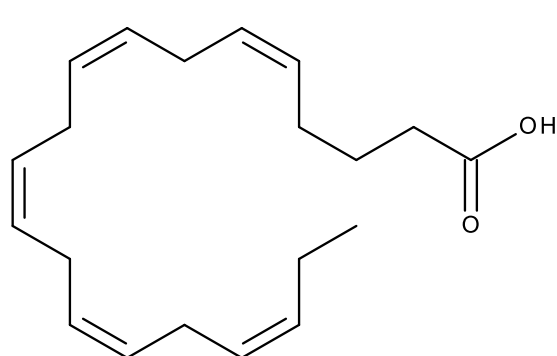
Zdrojem  $\omega$ -3 polynenasycených mastných kyselin jsou tučné ryby (tuňák, makrela, losos) a tresčí játra.<sup>[46]</sup>

Kyselina  $\alpha$ -linolenová (ALA) nacházející se ve lněném oleji, sójových bobech a ořechích není biologicky tak aktivní jako EPA a DHA.<sup>[46]</sup>

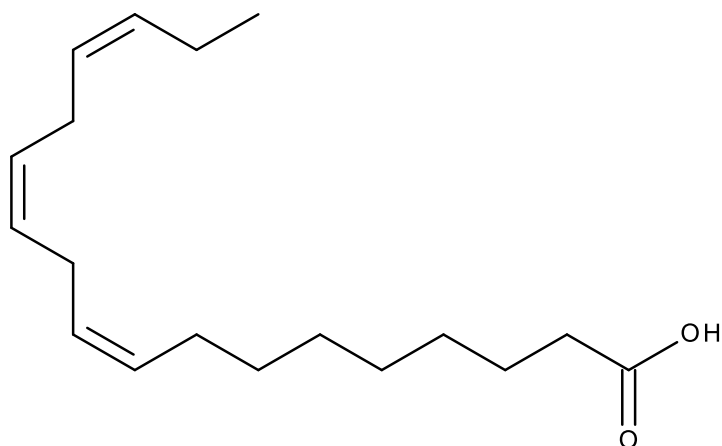
Naopak  $\omega$ -6 mastné kyseliny jako kyselina arachidonová nebo konjugovaná kyselina linolenová, které se běžně nacházejí v rostlinných olejích a živočišných tucích, podporují zánět. Proto poměr  $\omega$ -3 a  $\omega$ -6 mastných kyselin ve stravě hraje důležitou roli v rozvoji zánětu.<sup>[46]</sup>



*Obr.11 Dokosahexaenová kyselina*



*Obr.12 Eikosapentaenová kyselina*



*Obr.13  $\alpha$ -Linolenová kyselina*

### 3.2.1 Dokosahexaenová a eikosapentaenová kyselina

Eikosapentaenová kyselina a dokosahexaenová kyselina jsou  $\omega$ -3 polynenasycené mastné kyseliny, které působí protizánětlivě. Inhibují několik prozánětlivých drah jako aktivaci TLR, chemotaxi neutrofilů a syntézu prostaglandinů.<sup>[47]</sup> Také inhibují aktivaci NLRP3 inflamazomů.<sup>[45]</sup>

DHA působí protizánětlivě regulací oxidačního stresu. Protizánětlivý efekt DHA je zprostředkován několika mechanismy. Snížením produkce ROS (reaktivní formy kyslíku), potlačením aktivace NLRP3 inflamazomů a tím potlačením exprese prozánětlivých cytokinů včetně IL-1 $\beta$  a také indukci exprese antioxidantních genů.<sup>[45]</sup> DHA také inhibuje tvorbu TNF- $\alpha$ .<sup>[44]</sup>

Suplementace DHA může v závislosti na dávce zamezit zvýšení množství ROS. DHA také snižuje infiltraci neutrofilů do zánětem poškozené tkáně. Hlavním zdrojem DHA jsou ryby, kril (malý mořští korýši) a mořské řasy. Mikrořasy jsou hlavními producenty DHA. DHA se kumuluje v organismech na vyšším žebříčku potravního řetězce, zde je však také větší riziko kontaminace těžkými kovy nebo polychlorovanými bifenyly než u mikrořas. Vyšší zájem o mikrořasy jako alternativní zdroj DHA vedl k identifikaci několika nadějných druhů. Mezi ně patří *Schizochytrium limacinum* a *Cryptocodinium cohnii*, ty jsou již komerčně využívány k získávání DHA.<sup>[45]</sup>

Další  $\omega$ -3 mastné kyseliny, EPA a ALA snižují také sekreci IL-1 $\beta$ , ale nemají žádný vliv na tvorbu TNF- $\alpha$ .<sup>[44]</sup>

Protizánětlivý účinek EPA a DHA se projeví při jejich denním příjmu vyšším než 3,4 mg.<sup>[46]</sup>

Z výše uvedeného vyplývá, že suplementace  $\omega$ -3 mastnými kyselinami by se mohla uplatnit v prevenci ataků akutní dnaové artritidy.<sup>[47]</sup>

## 3.3 Polyfenoly

Fenolické sloučeniny jsou sekundární metabolity rostlin. Fenolické sloučeniny dělíme na jednoduché fenoly a polyfenoly.<sup>[48]</sup> Mezi polyfenolické obsahové látky patří například flavonoidy, antokyany, fenolové kyseliny a katechiny. Fenolické sloučeniny jsou

charakteristické cyklem, který je substituovaný hydroxyly v různých pozicích, který reaguje s volnými radikály.<sup>[49]</sup>

Fenolické sloučeniny mají mnoho farmakologických vlastností podporujících zdraví. Jsou antioxidanty, působí protizánětlivě a regulují imunitní odpověď. Přírodní fenolické sloučeniny působí protizánětlivě často tak, že inhibují NLRP3 inflamazom.<sup>[50]</sup>

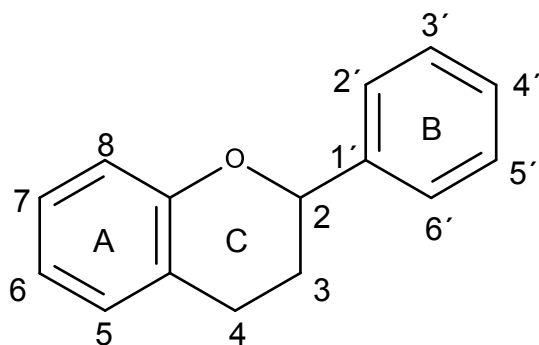
Antioxidační schopnost polyfenolů souvisí s jejich strukturou. Fenoly se skládají z jednoho nebo více aromatických kruhů, s jednou nebo více hydroxylovými skupinami. Takovéto sloučeniny jsou schopné zhaset volné radikály tvorbou rezonancí stabilizovaných fenoxylových radikálů. Bylo zjištěno, že přítomnost hydroxylových skupin a dvojných vazeb uhlík-uhlík na konkrétních místech ve struktuře flavonoidu zapříčiňuje jejich schopnost vyladit volné radikály.<sup>[51]</sup>

### 3.3.1 Flavonoidy

Flavonoidy se vyskytují v rostlinné říši ve velké míře. Jsou nejhojněji se vyskytujícími sekundárními metabolity v ovoci, zelenině, semenech, květech, listech a kůře.<sup>[52]</sup>

Flavonoidy jsou považovány za důležitou složku potravy, protože mají příznivý vliv na lidské zdraví. Mají mnoho biologických a terapeutických vlastností. Jsou to antioxidanty, působí protizánětlivě a kompetitivně inhibují XO. Nejsilnějšími inhibitory XO jsou luteolin, apigenin, myricetin, kvercetin, genistein,<sup>[53]</sup> hesperetin a bajkalein. Bajkalein je navíc schopný inhibovat tvorbu kyslíkových radikálů tvořených XO.<sup>[54]</sup> Také luteolin a kvercetin snižují tempo vzniku peroxidových radikálů produkovaných XO při reakci s xantinem.<sup>[55]</sup>

Flavonoidy také inhibují tvorbu prozánětlivých cytokinů a potlačují zánět spojený s genovou expresí aktivovanou NF-κB (nukleární faktor kappa B). NF-κB je transkripční faktor, který reguluje expresi prozánětlivých cytokinů. Aktivaci NF-κB také blokují theaflavin-3,3'-digallát z černého čaje a další polyfenoly. Aktivace NF-κB zvyšuje expresi COX-2.<sup>[52]</sup> Některé flavonoidy jsou schopné inhibovat také COX-2, konkrétně luteolin a myricetin.<sup>[53]</sup>



*Obr.14 Základní struktura flavonoidu*

Mezi schopnostmi flavonoidů inhibovat XO a jejich strukturou existuje souvislost. Flavonoidy se vážou na aktivní část XO. Flavon bez substituentů nemá skoro žádný vliv na inhibici XO. Pro inhibici XO je nezbytná planární struktura flavonoidu. Hydroxylová skupina na C5 a C7 a karbonylová skupina na C4 přispívají k vodíkovým a elektrostatickým vazbám mezi flavonoidem a aktivní částí enzymu. Substituce glykosyly na C6 benzopyranového kruhu



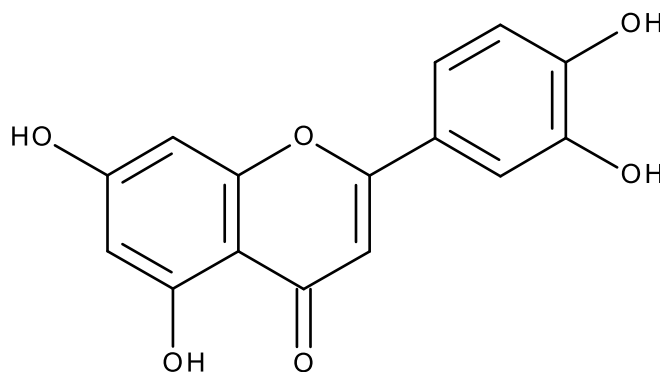
flavonoidu potlačuje vazbu na aktivní místo XO a tím nepatrně snižuje schopnost ji inhibovat. Substituce glykosylem na C3 nepatrně snižuje schopnost inhibovat XO. To lze vysvětlit destabilizací glykosylu, který je přitahován do hydrofobní oblasti aktivní části enzymu, a to vyústí v nižší afinitu vazby mezi XO a flavonoidem.<sup>[53]</sup>

I mezi schopnostmi flavonoidů inhibovat COX-2 a jejich strukturou existuje souvislost. Flavonony a chalkony nemají schopnost inhibovat COX-2. Stejně jako pro inhibici XO je i pro inhibici COX-2 potřeba planární struktura flavonoidu. Mezi inhibitory COX-2 patří luteolin, kvercetin.<sup>[53]</sup>

Myricetin a luteolin jsou schopny inhibovat jak XO tak COX-2.<sup>[53]</sup>

### 3.3.1.1 Luteolin

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavon) patří mezi flavonoidy.<sup>[56]</sup> Luteolin se běžně v přírodě vyskytuje ve formě glukosidu (luteolin-7-*O*-glukosid).<sup>[57]</sup> Běžně se nachází v ovoci, rostlinách a zelené zelenině (artyčoky, celer, květák, zelený pepř a špenát).<sup>[56]</sup>



**Obr.15 Luteolin**

Luteolin se vstřebává do těla přímo, zatímco luteolin-7-*O*-glukosid je nejprve hydrolyzován na luteolin v zažívacím traktu a až pak vstřebán do krve. Většina luteolinu je během vstřebávání přeměněna na glukuronid (luteolin-3'-*O*-glukuronid), který vykazuje v těle biologickou aktivitu. Biologicky aktivní v těle může být luteolin-3'-*O*-glukuronid nebo samotný luteolin, protože  $\beta$ -glucuronidasa uvolňovaná z neutrofilů v místě zánětu by mohla hydrolyzovat glukuronid na luteolin, a až ten by potom mohl tlumit zánět.<sup>[57]</sup>

Epidemiologické studie ukázaly, že konzumace potravin s vyšším obsahem luteolinu je spojená s nižším rizikem rozvoje chronických onemocnění.<sup>[56]</sup> Luteolin snižuje zánětlivou odpověď tlumením aktivace transkripčních faktorů (např. NF- $\kappa$ B), zabraňuje expresi IL-6 a IL-1 $\beta$ <sup>[57]</sup> a potlačuje IL-1 $\beta$  indukovanou produkci NO, PGE2 a TNF- $\alpha$ .<sup>[56]</sup> Jako antioxidant luteolin významně snižuje zvýšenou tvorbu ROS. Navíc luteolin zlepšuje inzulínovou rezistenci a příznivě ovlivňuje zvýšenou sekreci inzulínu.<sup>[58]</sup>

Vysoký obsah luteolinu má např. extrakt z květů *Chrysanthemum morifolium*.<sup>[57]</sup>

### 3.3.1.2 Kvercetin

Kvercetin je hlavní flavonol v ovoci a zelenině jako jsou jablka, hrozny, bobulové ovoce, červená cibule, brokolice atd. Kvercetin je běžně používán jako antioxidant a mimo jiné působí také protizánětlivě. Kvercetin je schopen podstatně inhibovat tvorbu kyseliny močové reverzibilní inhibicí XO a to v závislosti na jeho koncentraci. Kvercetin je podobně silný inhibitor XO jako allopurinol. Také kempferol (4'-OH) a myricetin (3', 4', 5'-OH) s podobnou strukturou jako kvercetin (3', 4'-OH) inhibují XO. Strukturální rozdíl mezi kempferolem, kvercetinem a myricetinem je jen v počtu hydroxylových skupin na B kruhu, avšak i tyto malé rozdíly vedou k velkým rozdílům v síle inhibice XO.<sup>[54]</sup>

Antioxidanty z řad flavonoidů jsou schopné inhibovat tvorbu ROS vznikajících při tvorbě kyseliny močové katalyzované XO. Kvercetin snižuje množství volných kyslíkových radikálů spíše inhibicí XO než jejich přímým vychytáváním. Kvercetin se samovolně váže na aktivní místo XO a tak vzniká komplex kvercetin-XO spojený vodíkovými a van der Waalsovými vazbami. Vazba kvercetinu na XO vede ke konformačním změnám ve struktuře enzymu, ty pak ovlivňují katalytickou funkci XO.<sup>[54]</sup> Tím reverzibilně inhibuje tvorbu kyseliny močové.

Kvercetin také inhibuje obě COX. Snižuje otoky kloubů a množství TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ .<sup>[59]</sup> Dále kvercetin zvyšuje renální exkreci urátu a zároveň snižuje expresi GLUT9 a URAT1. Zdá se, že kvercetin má potenciál při prevenci hyperurikémie.<sup>[60]</sup>

### 3.3.1.3 Apigenin

Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavon) je netoxický nemutagenní flavonoid, který se běžně nachází v jedlých rostlinách, především v petrželi, tymiánu, máté a olivách, a v bylinách, například v heřmánku.<sup>[52]</sup>

Apigenin má mnoho biologických účinků.<sup>[52]</sup> Působí protizánětlivě, je antioxidant a navíc je silným inhibitorem XO (síla inhibice je srovnatelná s allopurinolem). S XO interaguje v jejím aktivním místě. Při perorálním podání apigeninu dojde ke snížení kyseliny močové. Apigenin je také silným inhibitorem  $\alpha$ -glukosidasy. Snižuje množství glukosy v krvi, upravuje glukosovou toleranci.<sup>[61]</sup> Apigenin také inhibuje aktivaci žírných buněk, tím zabraňuje uvolnění prozánětlivých cytokinů z žírných buněk. Apigenin také blokuje aktivaci NF- $\kappa$ B a tím potlačuje expresi COX-2 a snižuje hladinu intracelulárního Ca<sup>2+</sup>. Ca<sup>2+</sup> slouží jako druhý posel během aktivace buněk, takže zvýšená hladina Ca<sup>2+</sup> vede k uvolnění mediátorů včetně TNF- $\alpha$ , IL-8, a IL-6. Nedostatek Ca<sup>2+</sup> v buňce také vede k inhibici exprese prozánětlivých cytokinů. Z toho vyplývá, že apigenin inhibuje prozánětlivé působky snížením hladiny intracelulárního Ca<sup>2+</sup>.<sup>[52]</sup>

Jako i u jiných flavonoidů je i u apigeninu jeho klinická užitečnost limitována jeho malou rozpustností. To snižuje jeho biologickou dostupnost. Bylo zjištěno, že biologickou dostupnost lze zlepšit navázáním karboxylové skupiny, ta je totiž amfifilní, a tak zlepší rozpustnost ve vodě i v tucích.<sup>[61]</sup>

### 3.3.1.4 Bajkalein

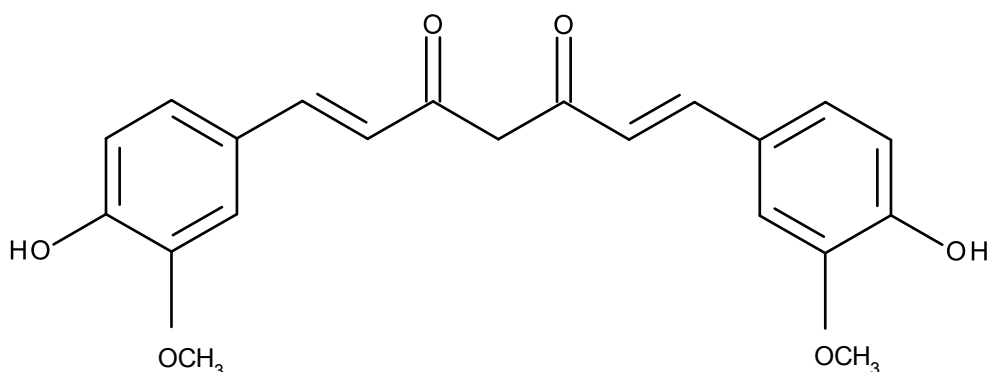
Bajkalein a jeho aglykon bajkalin jsou hlavními flavonoidy rostlin rodu *Scutellaria* (šišák) z čeledi Lamiaceae (hluchavkovité), konkrétně *Scutellaria baicalensis*, *S. latiflora*, *S.*

*galericulata* a *S. rivularia* a dále z čeledi Bignoniaceae (trubačovité) *Oroxylum indicum*. Kořen *Scutellaria baicalensis* se běžně používá v tradiční čínské medicíně k léčbě projevů metabolického syndromu a k léčbě respiračních onemocnění. Kůra, kořen a semena *Oroxylum indicum* se používají v asijských zemích mimo jiné k léčbě revmatické bolesti.<sup>[62]</sup>

Bajkalein i bajkalin vykazují několik farmakologických vlastností. Jsou to antioxidanty, působí protizánětlivě a mají mnoho dalších účinků. Snižují oxidační stres inhibicí aktivity NF- $\kappa$ B, snižují množství cytokinů a chemokinů a snižují množství ROS. Bajkalin inhibuje adhezi lymfocytů a tvorbu IL-6 a TNF- $\alpha$ .<sup>[62]</sup>

### 3.3.2 Kurkumin

Kurkumin (polyfenol) je jednou z obsahových látek kurkumy, která je běžně používána jako koření.<sup>[63]</sup> Kurkumin potlačuje zánět, nevykazuje toxicitu a je užitečný při léčbě zánětlivých onemocnění jako je obezita, kardiovaskulární onemocnění, astma a revmatoidní artritida.<sup>[64]</sup>



Obr.16 Kurkumin

Mezi cíle kurkuminu při jeho protizánětlivém účinku patří NF- $\kappa$ B, COX-2 a prozánětlivé cytokiny IL-1, IL-6 a TNF- $\alpha$ .<sup>[63]</sup> Kurkumin potlačuje aktivitu NF- $\kappa$ B signální dráhy a tvorbu a aktivaci NLRP3 inflamazomů a tím i tvorbu prozánětlivých cytokinů. Míra exprese IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , COX-2, a PGE2 je regulována NF- $\kappa$ B signální dráhou. Z toho vyplývá, že v závislosti na dávce kurkumin inhibuje tvorbu IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , COX-2 a PGE2 inhibicí NF- $\kappa$ B aktivace.<sup>[64]</sup> Kurkumin zřetelně zmírňuje produkci IL-1 $\beta$  se stejnou účinností jako kolchicin. Navíc suplementace kurkuminem zesiluje protizánětlivý účinek kolchicinu, což naznačuje, že by se při této kombinaci dala snížit dávka kolchicinu. Kurkumin se totiž zřejmě také váže na tubulin.<sup>[63]</sup>

Kurkumin také pomáhá předcházet mitochondriálnímu poškození, které hraje důležitou roli v aktivaci NLRP3 inflamazomů. Kurkumin blokuje pokles potenciálu mitochondriální membrány a tím chrání mitochondrie a jejich funkčnost. Funkce mitochondrií je také závislá na oxidačním stresu. Kurkumin inhibuje zvýšení mitochondriálních ROS, jejichž tvorbu indukují krystaly sodné soli kyseliny močové.<sup>[64]</sup>

Kurkumin inhibuje infiltraci neutrofilů do kloubu postiženého zánětem<sup>[63]</sup> a mírní otok kloubu.<sup>[64]</sup>

Jak bylo výše zmíněno, kurkumin má mnoho pozitivních biologických účinků, avšak jeho nevýhodou je nízká biologická dostupnost. Ta se v současné době u nutraceutik s obsahem

kurkuminu zvyšuje různým způsobem. Lze ji například zvýšit kombinací s další látkou například piperinem (alkaloid obsažený v černém pepři) nebo lecitinem. Dále lze biologickou dostupnost kurkuminu zvýšit využitím systémů pro biodistribuci tzv. "nosičů". Mezi ně patří např. hydrofilní nanočástice, pevné lipidické částice, micelární systémy nebo nanočástice chitosanu.<sup>[65]</sup>

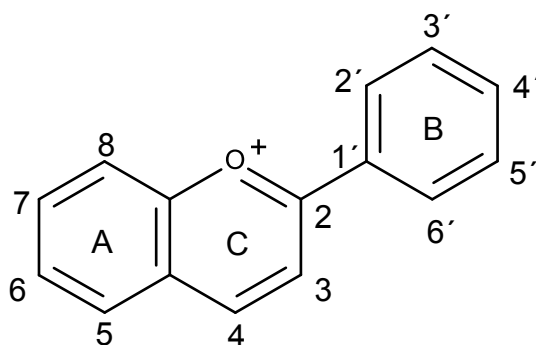
### 3.3.3 Katechiny a kyselina gallová

Kyselina gallová a katechiny jsou silnými antioxidanty. Potlačují uvolnění IL-1 $\beta$ . Katechiny inhibují NF- $\kappa$ B signalizaci a aktivaci NLRP3 inflamazomů, zatímco kyselina gallová potlačuje pouze NF- $\kappa$ B signalizaci. Katechiny inhibují influx vápníku do buněk.<sup>[50]</sup>

Inhibici NLRP3 inflamazomů flavan-3-oly zajišťují katechinové monomery (epikatechin, epigallokatechin, epikatechingallát). Velké množství katechinů obsahuje extrakt zeleného čaje. Katechiny také účinně vychytávají superoxidové radikály a regulují hladinu oxidačního stresu v mitochondriích.<sup>[50]</sup>

### 3.3.4 Antokyany

Antokyany jsou rostlinné ve vodě rozpustné pigmenty zodpovědné za červenou, modrou a fialovou barvu ovoce, zeleniny nebo květů. Tyto pigmenty jsou glykosidy antokyanidinů. Základní strukturou aglykonu je 2-fenylbenzopyrylium, známý jako flavyliový kation.



**Obr.17 Základní struktura antokyanu**

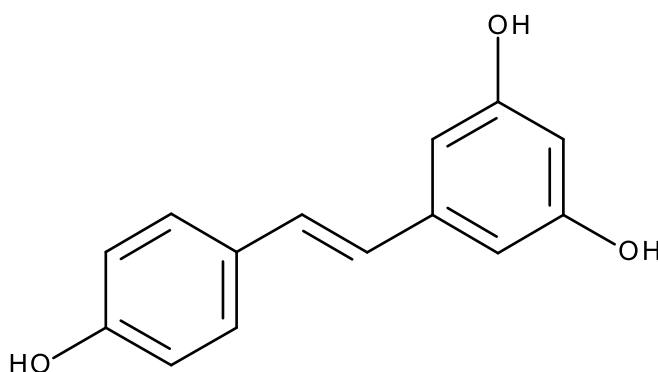
Většina z přírodních zdrojů izolovaných antokyanů vychází ze struktury těchto šesti antokyanidinů: kyanidinu, pelargonidinu, peonidinu, delphinidinu, petunidinu a malvidinu, které se mezi sebou liší substitucí na B kruhu. V závislosti na množství hydroxylových a metylových skupin se mění barva od oranžové (pelargonidin) po fialovou (delphinidin). Antokyany obsahují jednu nebo dvě monosacharidové jednotky, které jsou nejčastěji navázány na pozici 3, někdy na pozicích 3 a 5 a výjimečně na pozicích 3 a 7. Mezi nejběžnější cukry ve struktuře antokyanů patří glukosa, galaktosa, rhamnosa a arabinosa. Glykosylace umožňuje rozpustnost a jistým způsobem zlepšuje stabilitu, někdy je doprovázena acylací.<sup>[66]</sup> Nicméně méně polární aglykon kyanidin je silnější antioxidant než jeho glykosid.<sup>[67]</sup>

Antokyany jsou silnými antioxidanty a hrají důležitou roli v modulaci zánětu u chronických onemocnění.<sup>[66]</sup> Antokyany působí protizánětlivě tím, že snižují množství uvolněných

prozánětlivých cytokinů IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, a TNF- $\alpha$  a také snižují počet buněk, které tyto cytokiny produkují. Také snižují adhezi a migraci leukocytů. Randomizovaná dvojité zaslepená studie na lidech prokázala protizánětlivý účinek při dávce 320 mg/den přečištěných antokyanů. Antokyany také inhibují aktivaci prozánětlivého enzymu COX-2. Delfinidin inhibuje IL-1 $\beta$  indukovanou expresi COX-2 v chondrocytech.<sup>[38]</sup> Antokyany a další fenoly inhibují v aktivovaných makrofázích tvorbu NO.<sup>[67]</sup>

### 3.3.5 Resveratrol

Resveratrol je hydrofobní sloučenina a je náchylný na světlo, vzduch a oxidující enzymy, to snižuje jeho stabilitu a biodostupnost *in vivo*. Pro překonání těchto limitací se ukázalo vhodným vytvoření komplexu resveratrolu s 2- hydroxypropyl-  $\beta$ - cyklodextrinem. Tento komplex zvyšuje rozpustnost resveratrolu ve vodě a chrání ho před hydrolýzou, oxidací a světelným rozkladem.<sup>[68]</sup>



**Obr.18 Resveratrol**

Resveratrol (*trans*-3,4',5-trihydroxystilben) je antioxidant, snižuje riziko obezity a DM. Má vícenásobný příznivý efekt na imunitní systém, působí protizánětlivě a imunomodulačně.<sup>[69]</sup>

Resveratrol je přírodní agonista sirtuinu 1 (Sirt1) a polyfenolický fytoalexin (látko produkovaná rostlinami k potlačení infekcí či plísní). Může inhibovat transkripci genů aktivací Sirt1.<sup>[70]</sup> Sirt1 je histonová deacetylasa. Sirt1 a resveratrol hrají důležitou roli v protizánětlivé reakci. Zvýšená exprese Sirt1 nebo zvýšení aktivity Sirt1 významně potlačuje tvorbu cytokinů a potlačuje zánět. Sirt1 hraje také důležitou roli v regulaci metabolismu kyseliny močové.<sup>[69]</sup>

Během zánětu může být aktivace NF- $\kappa$ B potlačena aktivací Sirt1. Aktivita Sirt1 je snížena u pacientů se dnou a resveratrol je schopen ji obnovit. NLRP3 inflamazomy a NF- $\kappa$ B jsou regulovány resveratrolem, nicméně IL-1 $\beta$  a kaspasa-1 nikoli. Takže resveratrol reguluje funkci NLRP3 inflamazomu na úrovni genové transkripce. Resveratrol je schopný indukovat autofagii a tím redukovat tvorbu IL-1 $\beta$ .<sup>[70]</sup> Resveratrol také inhibuje TNF- $\alpha$  indukované zvýšení množství IL-1 $\beta$  a IL-6.<sup>[69]</sup> Resveratrol je schopen kontrolovat oba kroky, produkci i uvolnění IL-1 $\beta$ . Resveratrol snižuje infiltraci neutrofilů do místa poškození.<sup>[71]</sup>

Resveratrol také inhibuje aktivaci TAK1 (transformujícím růstovým faktorem aktivovaná kinasa 1). Krystaly sodné soli kyseliny močové stimulují expresi TAK1. Aktivovaná TAK1 aktivuje NF- $\kappa$ B signální dráhu.<sup>[68]</sup>

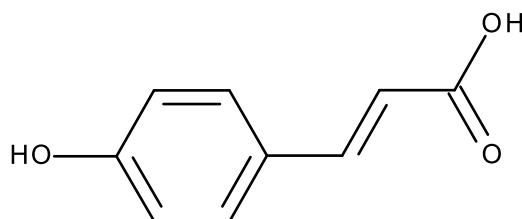
Resveratrol také chrání chrupavku před rozvinutím zánětlivé artritidy. Resveratrol chrání před rozvinutím akutního záchvatu dnové artritidy a zároveň potlačuje zvýšení koncentrace kyseliny močové.<sup>[69]</sup>

Bylo zjištěno, že resveratrol nepotlačuje akutní zánět, ale že působí preventivně proti jeho vzniku. Z toho vyplývá, že by mohl být vhodným kandidátem v prevenci akutní dnové artritidy při chronické dně. Tradiční čínská medicína používá rostliny bohaté na resveratrol (např. *Smilax* spp.) k léčbě hyperurikémie a dny po tisíce let.<sup>[69]</sup>

### 3.3.6 Fenolové kyseliny

#### 3.3.6.1 Kyselina *p*-kumarová

Kyselina *p*-kumarová (*p*-KK), patří mezi fenolové kyseliny, konkrétně mezi hydroxysořicové kyseliny. V rostlinách je syntetizována šikimátovou cestou z prekurzorů fenylyalaninu a tyrosinu. Kyselina *p*-kumarová může být pak dále prekurzorem dalších fenolových kyselin (kyseliny kávové, kyseliny ferulové, kyseliny chlorogenové a kyseliny sinapové), flavonoidů, prekurzorů lignanů či jiných sekundárních metabolitů. Volná kyselina *p*-KK se hojně vyskytuje v ovoci (jablka, hrušky, hrozny, pomeranče, rajčata, bobulové ovoce), zelenině (fazole, brambory, cibule) a obilovinách. *p*-KK je antioxidant a působí protizánětlivě. Za antioxidační vlastnosti *p*-KK je zodpovědná hydroxylová skupina.<sup>[72]</sup>



**Obr.19 Kyselina *p*-kumarová**

Kyselina *p*-kumarová je známá jako antioxidant, zvyšuje tvorbu kostí a inhibuje tvorbu osteoklastů. Tím, že je schopná zhaset volné radikály, působí preventivně na poškození buněk oxidačním stresem a chrání orgány před toxicitou vyvolanou léky. Působí protizánětlivě, analgeticky, antipyreticky. Snižuje edém, aktivitu lyzozomálních enzymů a lipoperoxidaci, zároveň zvyšuje množství nativních enzymových antioxidantů. Snižuje množství lyzozomálních enzymů, množství leukocytů putujících do zasažené oblasti. Kyselina *p*-kumarová interferuje s arachidonovou dráhou a snižuje tak množství tromboxanu B2 a PGE2 (chemoatraktanty pro leukocyty), které touto cestou vzniká. Aktivace neutrofilů vede k vysoké produkci superoxidového radikálu neutrofilní NADPH-oxidasou. Tento proces může vést až k respiračnímu vzplanutí, což podpoří tvorbu dalších ROS. Kyselina *p*-kumarová vychytává superoxidové a hydroxylové radikály a zároveň podporuje genovou expresi endogenních antioxidantů. Omezuje syntézu PGE2 inhibicí COX-2. Také snižuje senzibilizaci nociceptorů, to vede k nižší nervové stimulaci a tím pádem ke zmírnění pocitu bolesti. Antipyretický účinek souvisí s analgetickým účinkem inhibicí COX-2. Ulcerativní účinek

NSAIDs je z velké části spojen s nedostatkem prostaglandinů. Nicméně při podávání *p*-kumarové kyseliny se neprokázaly žádné nežádoucí účinky na žaludeční sliznici. Navíc je prokázáno, že *p*-kumarová kyselina inhibuje žaludeční H,K-ATPasu, to je protonová pumpa zodpovědná za sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku, tím působí gastroprotektivně. Díky těmto vlastnostem se zdá, že by kyselina *p*-kumarová mohla být vhodnou alternativou NSAIDs při léčbě akutní dnové artritidy, nicméně je potřeba dalších studií.<sup>[73]</sup>

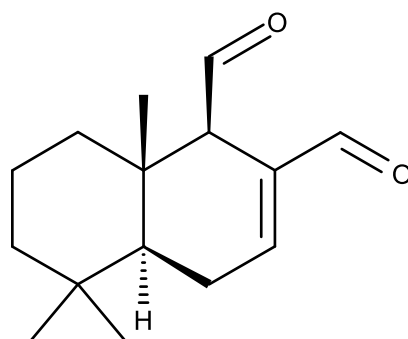
### 3.3.6.2 Kyselina ferulová

Kyselina ferulová (kys. hydroxyskořicová) je všudypřítomná fenolická sloučenina. Mimo jiné působí jako antioxidant, snižuje lipidemii, působí protizánětlivě, snižuje krevní tlak a má hepatoprotektivní efekt. Je přítomná v mnoha potravinách jako v otrubách, celozrnných potravinách, citrusovém ovoci, banánech, kávě, pomerančovém džusu, lilku, bambusových výhoncích, červené řepě, zelí, kapustě, špenátu a brokolici. Příjem kyseliny ferulové v potravě činí zhruba 150–200 mg/den. Kyselina ferulová snižuje aktivitu neutrofilní elastasy (jde o proteasu, která hydrolyticky degraduje elastin, proteoglykany a kolagen), lysozomálních enzymů (jde o hydrolytické enzymy, které hydrolyzují proteiny, nukleové kyseliny, polysacharidy a fosfolipidy), lipoperoxidaci, množství NO a zmírňuje edém. Také snižuje PMN (polymorfonukleární leukocyty) infiltraci a tak udržuje normální architekturu kloubu, protože aktivita elastasy se odvíjí od míry infiltrace PMNs.<sup>[74]</sup>

Kyselina ferulová potlačuje tvorbu a vyplavení prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ ) nejspíše inhibicí aktivace NLRP3 inflamazomů, kaspasy 1 a transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B.<sup>[74]</sup>

## 3.4 Seskviterpeny

Seskviterpen, polygodial, je obsahovou látkou *Pseudowintera colorata*. *Pseudowintera colorata* se používá v tradiční medicíně na Novém Zélandu a v Jižní Americe mimo jiné k léčbě zánětu. Bylo dokázáno *in vitro* a *in vivo* na myších modelech, že polygodial má analgetický, antialergický, vazodilatační a protizánětlivý účinek. Polygodial inhibuje infiltraci imunitních buněk do místa zánětu snížením hladiny prozánětlivých cytokinů a ovlivňuje tvorbu ROS.<sup>[75]</sup>

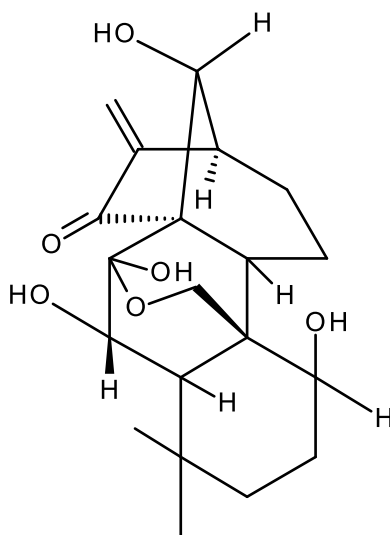


**Obr.20 Polygodial**

Paxidal a 6-hydroxypaxidal jsou seskviterpeny izolované z *Petunia axillaris*. Tyto seskviterpeny inhibují tvorbu superoxidového radikálu, tím působí protizánětlivě.<sup>[75]</sup> Schopnost inhibovat tvorbu superoxidového radikálu je závislá na přítomnosti dialdehydové skupiny.<sup>[75]</sup>

### 3.5 Oridonin

Diterpen oridonin je hlavní obsahovou látkou *Rabdosia rubescens*, která je běžně používaná v čínské tradiční medicíně. *Rabdosia rubescens* mimo jiné působí protizánětlivě zabráněním uvolnění prozánětlivých cytokinů, TNF- $\alpha$  a IL-6. Oridonin se přímo kovalentně váže na NLRP3 a tím zabraňuje zánětu vzniklému na základě aktivace NLRP3 inflamazomů. Z toho vyplývá, že oridonin by se dal použít jako vzorová molekula pro léčbu onemocnění na základě aktivace NLRP3. Už dříve byly objeveny látky, které inhibují NLRP3 tím, že inhibují jeho ATPasu.<sup>[76]</sup>

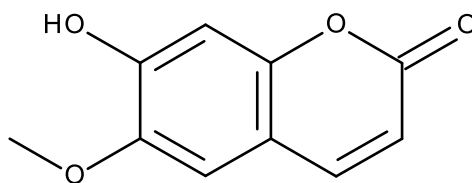


**Obr.21 Oridonin**

### 3.6 Skopoletin

Skopoletin (6-metoxy-7-hydroxykumarin) je hlavní kumarinová obsahová látka izolovaná z *Erycibe obtusifolia*, která se tradičně používá k léčbě revmatoidní artritidy v čínské medicíně. Vykazuje mimo jiné hypotenzní, vazodilatační, antioxidační, hepatoprotektivní a hypoglykemický účinek.<sup>[77]</sup>





**Obr.22 Skopoletin**

Skopoletin působí protizánětlivě, snižuje citlivost nociceptorů a mohl by inhibovat tvorbu zánětlivých mediátorů v makrofázích a žírných buňkách. Skopoletin je také slabý inhibitor XO. Skopoletin vykazuje významnou hypourikemickou aktivitu jak inhibicí tvorby kyseliny močové, tak svým urikosurickým účinkem. Působí protizánětlivě inhibicí nadprodukce PGE2 a TNF- $\alpha$  a inhibicí infiltrace neutrofilů do místa potenciálního zánětu. Skopoletin je schopen tlumit akutní zánět *in vivo* způsobený krystaly sodné soli kyseliny močové a inhibovat aktivaci makrofágů *in vitro*. Skopoletin v dávce 100–200 mg/kg prokazatelně snižuje celkové množství leukocytů, neutrofilů a makrofágů v místě zánětu. Skopoletin také inhibuje myeloperoxidasu uvolněnou z neutrofilů, která je schopná oxidovat urát na urátový radikál, který pak také přispívá k oxidačnímu stresu během zánětu. Skopoletin potlačuje tvorbu IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, PGE2 a NO. Také potlačuje aktivaci NF- $\kappa$ B. Skopoletin snižuje genovou transkripci a tvorbu prozánětlivých působků zřejmě potlačením aktivace NF- $\kappa$ B dráhy. Skopoletin potlačuje infiltraci a aktivaci leukocytů inhibicí syntézy a uvolnění prozánětlivých mediátorů z aktivovaných makrofágů.<sup>[77]</sup>

Existují čtyři důvody, proč je skopoletin vhodný k podpoře léčby dny. Snižuje množství kyseliny močové v séru, zamezuje synoviální angiogenezi, indukuje apoptózu fibroblastoidních synoviálních buněk, které hrají důležitou roli v rozvoji chronických zánětlivých onemocnění. A také působí protizánětlivě při akutním dnavém záchvatu.<sup>[77]</sup>

### 3.7 Peptidy

V mléku se nachází dva hlavní typy proteinů, kasein a proteiny nacházející se v syrovátce. Kasein tvoří 80 % všech mléčných proteinů, v mléce se nachází ve formě koloidní disperze ve spojení s koloidním fosforečnanem vápenatým. Surovátkové proteiny jsou mnohem rozpustnější než kasein, nachází se ve vodné frakci mléka a tvoří 20 % mléčných proteinů. Tvoří je skupina různých proteinů, takzvaných hlavních a vedlejších proteinů rozdělených v závislosti na jejich celkovém množství v mléce. Mezi takzvané hlavní proteiny patří  $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha$ -laktalbumin, kravský sérový albumin a imunoglobuliny. Laktalbumin označuje produkt obsahující teplem vysrážené surovátkové proteiny. Mezi vedlejší surovátkové proteiny patří růstové faktory, enzymy, vitamíny vázající molekuly a laktoferrin.<sup>[78]</sup>

Konzumace nízkotučného mléka snižuje koncentraci kyseliny močové v séru. Také konzumace jogurtu má tento efekt na koncentraci kyseliny močové, nikoli však konzumace sýrů. Z jedné studie vyplývá, že konzumace 80 g kaseinu nebo laktalbuminu významně snižuje koncentraci kyseliny močové v séru během tří hodin. Snížení koncentrace kyseliny močové v séru je spojeno se zvýšenou exkrecí kyseliny močové. Mléko také zvyšuje exkreci

xantinu, prekursoru urátu. Z toho vyplývá, že efekt nízkotučného mléka na snížení koncentrace kyseliny močové v séru je založen na zvýšené exkreci kyseliny močové a xantinu a dále na nízkém množství purinů nacházejících se v mléce.<sup>[78]</sup>

Dvě složky mléka mají protizánětlivý účinek. Glykomakropeptid (GMP) inhibuje gen pro expresi IL-1 $\beta$ . Extrakt G600 mléčného tuku inhibuje gen pro expresi IL-8. Glykomakropeptid je fragment  $\kappa$ -kaseinu složený z 64 aminokyselin vzniklý hydrolýzou peptinem během trávení. Extrakt G600 mléčného tuku je lipidová frakce mléka bohatá na fosfolipidy a gangliosidy. Hlavním fosfolipidovou složkou extraktu G600 mléčného tuku je fosfatidylserin.<sup>[78]</sup> Jak GMP, tak extrakt G600 mléčného tuku snižují influx buněk do oblasti zánětu.<sup>[79]</sup>

Takže složky mléka jako GMP a extrakt G600 mléčného tuku by mohly hrát roli při profylaxi akutní zánětlivé odpovědi při akutní dnavé artritidě.<sup>[79]</sup> Nicméně standardní mléčný tuk má prozánětlivý účinek. Z toho vyplývá, že jednotlivé složky mléka mohou ovlivňovat zánětlivou odpověď na krystaly sodné soli kyseliny močové pozitivně i negativně.<sup>[78]</sup>

Laktalbumin také snižuje množství uvolněného IL-1 $\beta$ . Nicméně tento efekt není závislý na dávce a projevuje se jen při vysoké koncentraci laktalbuminu při perorálním podání.<sup>[79]</sup>

Denní pití nízkotučného mléka nebo jedení jogurtu každý druhý den snižuje hladinu kyseliny močové v séru. Mléčné výrobky obsahují jen velmi malé množství purinů a zároveň obsahují proteiny, ty zvyšují exkreci kyseliny močové svým urikosurickým efektem.<sup>[39]</sup>

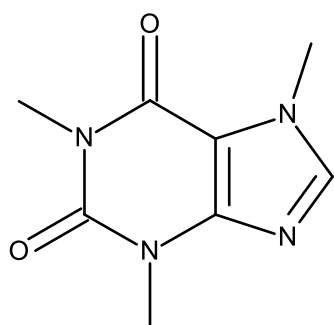
Konzumace mléka ovlivňuje také komorbidity dny. Studie ukazují, že konzumace mléka je spojena s nižší mortalitou, nižším rizikem kardiovaskulárních onemocnění a diabetu. Jedním z možných mechanismů tohoto ovlivnění je příznivý vliv syrovátkových proteinů na pocit sytosti a postprandiální glykemickou odpověď, dále na lipidový profil, krevní tlak a funkci cév.<sup>[78]</sup>

### 3.8 Ketolátky

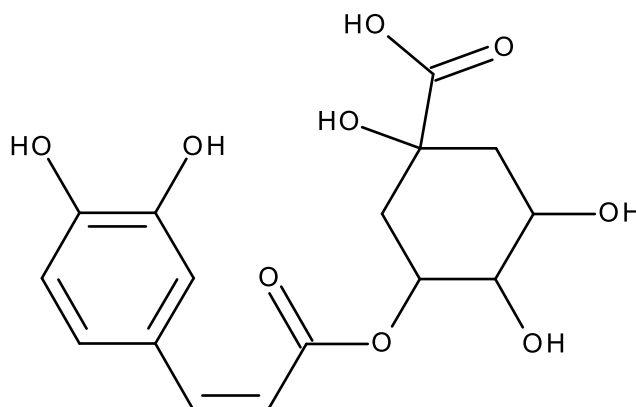
Ketodieta zahrnuje zvýšení příjmu tuků a omezení příjmu sacharidů, to vede k metabolizaci mastných kyselin na ketolátky, které nahradí glukosu jako zdroj energie pro mozek a další orgány. Bylo zjištěno, že tato dieta zamezuje systémovému zánětu a poškození kloubů při akutním dnavém záchvatu. Přesněji  $\beta$ -hydroxybutyrát (BHB), nejhojnější keton v těle, inhibuje na NLRP3 inflamazomech závislou sekreci IL-1 $\beta$  z neutrofilů. Zásahy do diety, jako snížený příjem kalorií nebo omezení příjmu polysacharidů, zmírňují dnu. BHB je ketolátka tvořící se při hladovění oxidací mastných kyselin. Je substrátem pro tvorbu ATP k zajištění dostatečné energie pro srdce a mozek. BHB zmírňuje zánět. Myeloidní buňky také produkují ketolátky včetně BHB, tím blokují aktivaci NLRP3 inflamazomů v makrofázích. To naznačuje že, ketolátky možná slouží jako endogenní regulátory zánětu. Takže zvýšené množství BHB pomáhá předcházet akutní dnavé artritidě. V neutrofilech blokuje sekreci IL-1 $\beta$  a zmírňuje zánět způsobený krystaly sodné soli kyseliny močové. Nicméně ketodieta může způsobit dyslipidémii. Proto by k prevenci zánětu u pacientů se dnou měla stačit pouze mírná ketodieta.<sup>[80]</sup>

### 3.9 Káva

Zvýšená konzumace kávy je spojována se snížením rizika vzniku dny. Tento efekt je však pozorován pouze u dlouhodobé konzumace. Předpokládá se, že mechanismus tohoto efektu zahrnuje snížení hladiny kyseliny močové v séru a zároveň snížení inzulínové rezistence. Hlavní obsahovou látkou je kofein (1,3,7-trimetylxantin), který je nejspíš kompetitivním inhibítorem XO. Zároveň kofein zvyšuje termogenezi a energetický výdej, což může přispívat k redukci váhy a tím i k redukci rizika vzniku dny. Nicméně celkový denní příjem kofeinu nemá žádnou souvislost se změnou míry rizika dny.<sup>[81]</sup>



Obr.23 Kofein



Obr.24 Kyselina chlorogenová

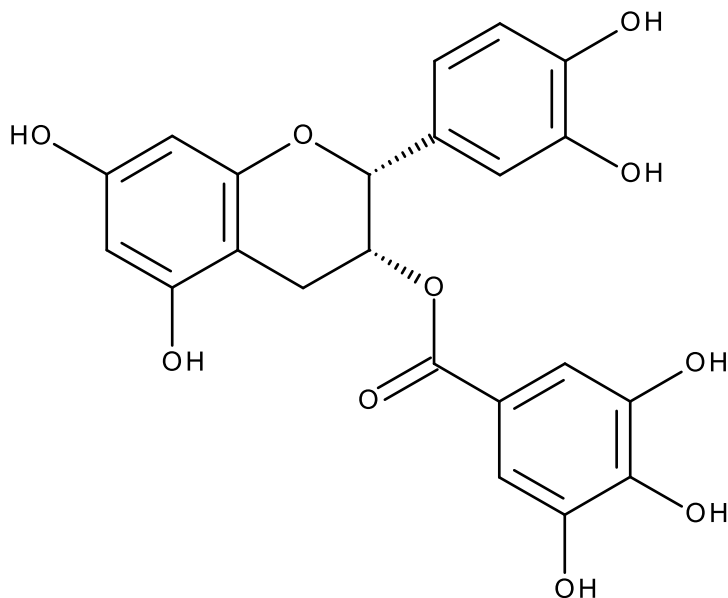
Káva je hlavním zdrojem kyseliny chlorogenové (fenolická látka), která je silným antioxidantem. Chlorogenová kyselina, jak už bylo zmíněno, je antioxidant a zároveň také snižuje koncentraci glukosy v plazmě, to může snižovat oxidační stres. Kyselina chlorogenová působí jako kompetitivní inhibitor transportu glukosy při střevní absorpci. Proto káva (s kofeinem i bez kofeinu) zpomaluje absorpci glukosy ze střeva a zvyšuje koncentraci glukagon-like peptidu 1. Glukagon-like peptid 1 je znám pro svůj příznivý efekt na glukosou podmíněnou sekreci inzulínu. Takže i káva bez kofeinu také mírně snižuje riziko vzniku dny ovlivněním inzulínové rezistence a regulací množství inzulínu cirkulujícího v krvi. Bylo zjištěno, že dlouhodobá konzumace kávy (s kofeinem i bez kofeinu) snižuje riziko DM II. typu.<sup>[81]</sup>

Navíc kofein může ovlivňovat účinnost ostatních složek. Spekuluje se také o tom, že i ostatní xantiny, nikoli jen kofein, mohou inhibovat XO. Kofein je metabolizován demetylací na paraxantin, který má dva hlavní ledvinné metabolity: 1-metylxantin a 1-metyl-urikovou kyselinu. Kofein a další metyloxantiny kompetitivně inhibují XO.<sup>[81]</sup>

### 3.10 Zelený a černý čaj: *Camellia sinensis*

*Camellia sinensis* patří do čeledi Theaceae. Čaj připravovaný z této rostliny je celosvětově rozšířeným nápojem. 78 % produkce tvoří černý čaj. Zdravotní benefity čaje a jeho extraktu jsou dobře zdokumentovány. Hlavně jeho chemopreventivní a protizánětlivý účinek. Má také příznivý efekt na kardiovaskulární onemocnění.<sup>[82]</sup>

Zelený čaj a černý čaj jsou dva různé typy čaje. Extrakt ze zeleného čaje působí jako silný antioxidant, snižuje lipoperoxidaci, vylučuje volné radikály a inhibuje některé enzymy včetně XO. Hypourikemický efekt fenolických složek zeleného čaje byl dokázán. Hlavními katechiny obsaženými v zeleném čaji jsou katechin, epikatechin, epigallokatechin, epikatechingallát a epigallokatechingallát.<sup>[82]</sup>



**Obr.25 (-)-Epikatechin gallát**

Extrakt z černého čaje vykazuje jiné příznivé účinky. Chrání před kardiovaskulárními nemocemi, neurodegenerativními onemocněními, rakovinou a patogenními bakteriemi. Černý čaj obsahuje velké množství polyfenolů jako katechiny a theaflaviny a dále animokyseliny.<sup>[82]</sup> Extrakty z obou druhů čaje vykazují hypourikemický efekt, nicméně u extraktu z černého čaje je tento efekt silnější. Extrakty z obou druhů čaje mají také schopnost chránit před renálním poškozením způsobeným hyperurikémií. Oba čaje mají také schopnost inhibovat jaterní XO a tím snižovat množství kyseliny močové v séru. Aktivní látky v zeleném čaji inhibující XO jsou polyfenoly, zatímco v černém čaji jsou to katechiny a theaflaviny.<sup>[82]</sup>

### 3.11 Sojová omáčka

Sojová omáčka je běžnou přísadou při vaření. Vyrábí se fermentací. Mezi biologicky aktivní složky patří isoflavony, melanoidiny, fenolické kyseliny, peptidy. Sojová omáčka snižuje hladinu kyseliny močové zřejmě inhibicí XO. Bylo zjištěno, že konzumace sojových produktů snižuje riziko vzniku hyperurikémie. Mezi obsahové látky inhibující XO patří mimo jiné flazin (karbolinový alkaloid), katechol, genistein a daidzein. Flazin se nachází ve fermentovaných produktech ze sojových bobů, je produkován *Pediococcus halophilus* při fermentaci. Má antivirový a antibakteriální účinek a je schopen se vázat do aktivního místa XO. Katechol je produkován *Aspergillus oryzae* ze syrových sojových bobů z tryptofanu, působí antioxidantně. Genistein a daidzein jsou isoflavony působící antioxidantně.<sup>[83]</sup>

Denní konzumace sojové omáčky může snížit hladinu kyseliny močové v séru hlavně u hyperurikemických pacientů.<sup>[83]</sup>

## 3.12 Další tradičně používané rostliny v léčbě dny

### 3.12.1 *Allium cepa*

*Allium cepa* (cibule kuchyňská) je rostlina z čeledi Liliaceae (liliovitě) patřící mezi běžně používanou potravinu. Má mnoho účinků, mezi něž mimo jiné patří hypoglykemický, antibakteriální a antioxidační účinek. Mezi obsahové látky patří thioglykosidy, karotenoidy, flavonoidy, fenolické sloučeniny, fytoestrogeny, terpeny, vitaminy, antokyany a aminokyseliny.<sup>[84]</sup>

Polyfenoly obsažené v *Allium cepa* mají antioxidační účinek vychytáváním volných radikálů. Tento účinek je závislý na dávce a má pozitivní vliv na oxidační stres. Zároveň tyto polyfenoly mají schopnost inhibovat XO. Z toho vyplývá, že *Allium cepa* má dobré předpoklady pro uplatnění v podpoře léčby dny.<sup>[84]</sup>

### 3.12.2 *Apium graveolens*

*Apium graveolens* (miřík celer) je rostlina z čeledi Apiaceae (miříkovité). Plody a listy obsahují velké množství olejové kyseliny a ALA. Celerové plody obsahují převážně olejovou kyselinu, zatímco listy hlavně ALA. Extrakty této rostliny vykazují antioxidační a protizánětlivý efekt, který je zapříčiněn přítomností fenolických obsahových látek (například kyseliny gallové), nenasycenými mastnými kyselinami, mastnými kyselinami s dlouhými řetězci a fytosteroly (např.  $\beta$ -sitosterol). Rostlinné steroly,  $\beta$ -sitosterol a stigmasterol působí protizánětlivě. Inhibují sekreci IL-6 a TNF- $\alpha$  a působí jako antioxidanty.<sup>[49]</sup>

Extrakt z celerových listů vychytává hydroxylové radikály a redukuje lipoperoxidaci, to je nejspíše zapříčiněno přítomností flavonoidů.<sup>[49]</sup>

Celerové plody jsou také antioxidanty a inhibují COX-2. Také působí protizánětlivě díky přítomnosti fenolických obsahových látek, sedanolidu a senkyunolidu N. Olej z celerových plodů obsahuje sedanolid, který lze použít k léčbě zánětu při dně.<sup>[49]</sup>

Extrakty také snižují koncentraci kyseliny močové a aktivitu XO. Hlavními obsahovými látkami s touto schopností jsou flavonoidy (kvercetin a taxifolin), které inhibují XO, pomáhají předcházet oxidačnímu stresu a vychytávají volné radikály.<sup>[85]</sup>

### 3.12.3 *Calluna vulgaris*

*Calluna vulgaris* (vřes obecný) je malá vytrvalá rostlina z čeledi Ericaceae (vřesovcovité) běžně divoce rostoucí v Evropě. Nadzemní části rostliny se používají v tradičním léčení k léčbě onemocnění močového traktu, revmatických onemocnění a dny. Vykazuje antibakteriální účinky, působí antioxidačně, protizánětlivě, hypourikemicky a analgeticky.<sup>[86]</sup>

*Calluna vulgaris* obsahuje velké množství fenolických sloučenin. Mezi obsahové látky patří hyperosid, kvercetin, isokvercetin, kyselina chlorogenová a kempferol. Hlavní fenolickou obsahovou látkou je kyselina chlorogenová, která působí antioxidačně, protizánětlivě a analgeticky. Inhibuje produkci NO, expresi COX-2. Snižuje množství IL-1 a TNF- $\alpha$  a tak

brání vzniku edému. I ostatní fenolické obsahové inhibují uvolnění prozánětlivých působků.<sup>[86]</sup>

Extrakt působí urikosuricky. Zvyšuje vylučování kyseliny močové a snižuje její tubulární reabsorpci. Bylo zjištěno, že extrakt z *Calluna vulgaris* má vliv na snížení hypertenze snížením hladiny kyseliny močové.<sup>[86]</sup>

### 3.12.4 *Camellia japonica*

*Camellia japonica* (kamélie) patří do čeledi Theaceae (čajovníkovité). Běžně se pěstuje jihovýchodní Asii. Zde se používá v tradiční medicíně k léčbě žaludečních onemocnění, krvácení a zánětlivých onemocnění. Používají se semena a květy. V Jižní Koreji jsou listy této rostliny součástí stravy.<sup>[87]</sup>

Obsahovými látkami jsou triterpeny, saponiny, glykosylované flavonoidy a taniny. Některé z nich mají antioxidační, antifungální, antivirotický a cytotoxický potenciál.<sup>[87]</sup>

Extrakt z listů inhibuje XO a zhasí volné radikály. Fenolické obsahové látky mají antioxidační a protizánětlivý účinek a také inhibují XO, tím jsou schopny snížit koncentraci kyseliny močové a oxidační poškození buněk.<sup>[87]</sup>

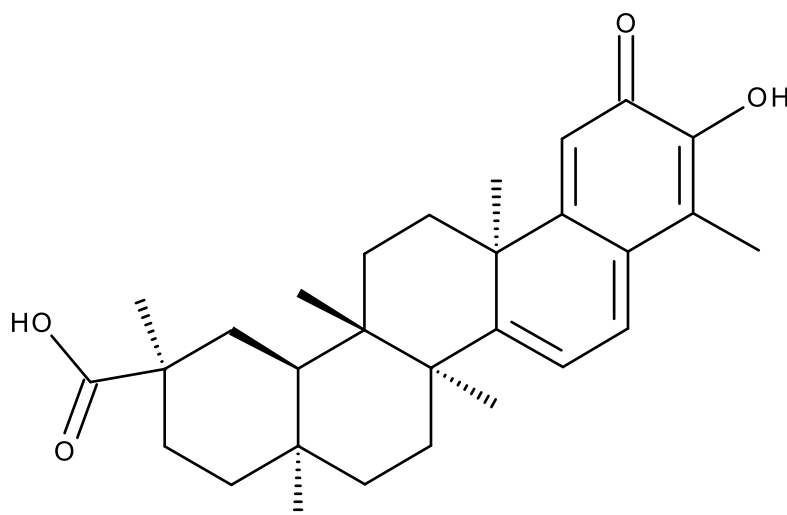
Mezi biologicky aktivní složky extraktu *C. japonica*, které vykazují antioxidační a hypourikemickou aktivitu patří mimo jiné vitamin E, neofytadin, *trans*-skvaleny a ALA. Skvaleny vykazují antioxidační aktivitu a efektivně vychytávají volné radikály. ALA snižuje expresi COX-2 a tím snižuje množství NO a PGE2, čímž působí protizánětlivě a zmírňuje tak poškození kloubů způsobené dnovou artritidou.<sup>[87]</sup>

Mezi flavonoidy vyskytující se v extraktu *C. japonica* patří rutin, kvercetin, kempferol a apigenin. Kvercetin kompetitivně inhibuje XO, zatímco apigenin ji inhibuje smíšeným mechanismem. Rutin také inhibuje XO.<sup>[87]</sup>

Z jedné studie vyplývá, že konzumace 3–10 g/den sušených listů *C. japonica* může mít příznivý vliv na prevenci a léčbu dny.<sup>[87]</sup>

### 3.12.5 *Celastrus* spp.

Rostliny rodu *Celastrus* (jesenec) z čeledi Celastraceae (jesencovité) jsou v Asii součástí tradiční medicíny pro léčbu různých onemocnění jako je artritida, revmatoidní artritida, edém, bolest kloubů a zad, dna atd. Bylo zjištěno, že extrakt z těchto rostlin má mimo jiné antirevmatoidní, protizánětlivý a antioxidační účinek. Mezi nejpočetnější obsahové látky patří  $\beta$ -dihydroagarofuranoidy a triterpeny. Některé druhy rodu *Celastrus* jsou jedovaté, protože obsahují vysoké množství jedovatého celastrolu.<sup>[88]</sup>



**Obr.26 Celastrol**

*C. paniculatus* se používal k léčbě revmatismu, dny, lepry a astmatu.<sup>[88]</sup>

Hlavními skupinami obsahových látek jsou  $\beta$ -dihydroagarofuranoidy, diterpeny, triterpeny, tetraterpeny, fenypropanoidy, alkaloidy, flavonoidy a lignany.  $\beta$ -Dihydroagarofuranoidy jsou obsahové látky specifické pro čeleď Celastraceae.  $\beta$ -Dihydroagarofuranoidy zahrnují velkou skupinu polyolů esterifikovaných karboxylovými kyselinami.<sup>[88]</sup>

Triterpeny můžeme dále dělit na čtyři podskupiny, z nichž podskupina friedelanových triterpenů je v rostlině nejhojnější. Friedelanové triterpeny mají mnoho biologických účinků včetně protizánětlivého účinku. Mezi nejvíce studované látky z této skupiny patří wilforol B, maytenfolon A, celastrol, pristimerin a celastrusin. Celastrol působí výborně protizánětlivě a antirevmaticky, nicméně jeho toxicita (trávicí systém, reprodukční toxicita) brání klinickému použití.<sup>[88]</sup>

Mezi flavonoidy izolované z rostlin rodu *Celastrus* patří mimo jiné epikatechin a epiafzelechin (*C. orbiculatus* a *C. angulatus*), ty mají antioxidační účinek. Z listů *C. hindsii* bylo izolováno několik derivátů kyseliny rozmarýnové.<sup>[88]</sup>

Extrakt z rostlin druhu *Celastrus* má protizánětlivý účinek, za kterým nejspíš stojí celastrol a epiafzelechin.<sup>[88]</sup>

### 3.12.6 *Coriandrum sativum*

*Coriandrum sativum* (koriandr setý) je rostlina z čeledi Apiaceae (miskovité). Obsahuje fenolické sloučeniny (např. flavonoidy), alkaloidy a taniny. Extrakt ze semen má schopnost zhaset volné radikály. Extrakt také inhibuje oxidaci kyseliny linoleové a lipoperoxidaci, které je iniciována ROS, a tím chrání buňky před oxidačním stresem. Extrakt ze semen *Coriandrum sativum* také inhibuje LOX, která hraje roli v rozvoji zánětu. Uvedený extrakt také inhibuje XO díky vysokému obsahu polyfenolických látek, hlavně flavonoidů. Mezi hlavní flavonoidy *Coriandrum sativum* patří kvercetin a rutin.<sup>[89]</sup>

### 3.12.7 *Couropita guianensis*

*Couropita guianensis* (lončatník guyanský) patří do čeledi Lecythydaceae (hrnečnickovité). Je původní rostlinou jižní Indie a Malajsie. Běžně se zde používá v tradiční medicíně. *Couropita guianensis* má mimo jiné analgetické, protizánětlivé, antiseptické, antimalarické a antibiotické účinky. Extrakt z plodů má stabilizační efekt na membrány inhibicí lýzy erytrocytů vyvolanou hypotonicitou. Obsahové látky *C. quianensis* mohou ovlivňovat zánět na mnoha místech jeho patofyziologického procesu. Mohou inhibovat uvolnění mediátorů zánětu, mohou blokovat receptory pro tyto mediátory. Květy, oplodí a semena *C. quianensis* obsahují vysoké množství fenolických sloučenin a flavonoidů, které disponují vysokou antioxidační aktivitou. Etanolvý extrakt z plodů *C. quianensis* má protizánětlivý účinek a zároveň schopnost inhibovat XO.<sup>[90]</sup>

### 3.12.8 *Dioscorea nipponica*

*Dioscorea nipponica* patří do čeledi Dioscoreaceae (smlidincovité).<sup>[91]</sup> Je to vytrvalá liánovitá rostlina.<sup>[92]</sup> V tradiční čínské medicíně se kořen běžně používá k léčbě dnové artritidy a dalších zánětlivých onemocnění. Kořen *D. nipponica* má schopnost snižovat hladinu kyseliny močové a působí protizánětlivě<sup>[91]</sup> a zmírňuje bolest.<sup>[93]</sup> Ovlivňuje NALP3 inflamazomy a tím snižuje produkci IL-1 $\beta$ .<sup>[91]</sup>

Hlavními obsahovými látkami jsou saponiny<sup>[93]</sup> (např. dioxin, protodioscin a pseudoprotodioscin),<sup>[91]</sup> některé z nich vykazují schopnost snižovat hladinu kyseliny močové v séru snížením její produkce a také zvýšením její exkrece regulací exprese genů pro transportéry OAT1, OAT2 a URAT1.<sup>[93]</sup> Dále obsahuje steroidní saponin diosgenin, ten má protizánětlivý a imunomodulační efekt.<sup>[92]</sup>

Saponiny z *D. nipponica* působí protizánětlivě a stabilizují lysozomální membrány. Kořen inhibuje tvorbu IL-6 v lymfocytech a tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů<sup>[92]</sup> a aktivitu NF- $\kappa$ B signální dráhy.<sup>[91]</sup>

### 3.12.9 *Equisetum arvense*

*Equisetum arvense* (přeslička rolní) je bylina z čeledi Equisetaceae (přesličkovité). Její extrakt se používá jako diuretikum a na zmírnění bolesti. Má protizánětlivý účinek a snižuje citlivost nociceptorů. Kvůli svému protizánětlivému účinku se tradičně používá při léčbě artritidy, dny, zánětu dolních močových cest. Extrakt z *E. arvense* má také schopnost vylučovat volné radikály. Mezi obsahové látky patří mimo jiné fenolické kyseliny, flavonoidy (apigenin, luteolin, isokvercitrin), triterpeny, saponiny, fytoosteroly (kampesterol a  $\beta$ -sitosterol).<sup>[94]</sup>

### 3.12.10 *Euphorbia antiquorum*

*Euphorbia antiquorum* (pryšec) z čeledi Euphorbiaceae (pryšcovité) má několik terapeutických uplatnění v tradiční medicíně. Běžně se nachází v tropických a subtropických oblastech Indie, Cejlonu a jihovýchodní Asie. Šťáva z této rostliny je štiplavá a má protizánětlivé účinky. Používá se mimo jiné k léčbě revmatismu, dny nebo neuropatie. Mezi obsahové látky patří triterpeny a flavonoidy. Izolovány byly také deriváty ingenanu a forbolu. Vodný extrakt má hepatoprotektivní a antioxidační účinky. Triterpeny se nacházejí



ve stonku, diterpeny v latexu. Mnoho triterpenů má protizánětlivý účinek. Inhibují lipooxygenasu (LOX) a COX. Čerstvý latex se v tradiční medicíně používá jako iritant při zevním použití na zmírnění dnové nebo revmatické bolesti. Stonek *E. antiquorum* se používá při léčbě dny a ke snížení hladiny cukru v krvi.<sup>[33]</sup>

### 3.12.11 *Gloriosa superba*

*Gloriosa superba* (glorióza vznešená) je liánovitá rostlina patřící do čeledi Liliaceae (liliovitě). Původem pochází z tropické Afriky, ale nyní roste i v tropických částech Asie. V tradiční medicíně se odvar z hlíznatého kořene vařený v sezamovém oleji používá k zevní léčbě kloubů postižených revmatickou bolestí. Také semena se používají ke zmírnění revmatické bolesti. Alkaloidy obsažené v rostlině, kolchicin a gloriosin, se používají k léčbě dny a revmatismu. Obsah kolchicinu v *G. superba* je vyšší než v *Colchicum autumnale*. Hlíza obsahuje 0,3 % kolchicinu. Hlízy působí antipyreticky a používají se při revmatické horečce. Kromě kolchicinu obsahuje hlíza kyselinu benzoovou a salicylovou, steroly, kolchikosidy (alkaloidy) a taniny. Semena také obsahují kolchicin (0,6 %) a kolchikosidy (0,8 %).<sup>[95]</sup>

Byly připraveny semisyntetické deriváty kolchikosidů, thiokolchikosidy. Thiokolchikosidy se používají jako centrální myorelaxancia k léčbě ortopedických a revmatologických potíží. Mají protizánětlivý a analgetický účinek.<sup>[95]</sup>

Obsahovými látkami v listech této rostliny jsou superbin, kolchicin, gloriosin, gloriosol, fytosteroly, stigmasterin, kyselina chelidonová a glukosid  $\beta$ -sitosterolu. V listech jsou přítomné také taniny, které mají antikoagulační schopnost.<sup>[95]</sup>

### 3.12.12 *Gnaphalium pensylvanicum*

*Gnaphalium pensylvanicum* z čeledi Asteraceae (hvězdicovitě) je planě rostoucí rostlina na území Číny. V tradiční medicíně se používá k léčbě zánětů, kašle a revmatické artritidy.<sup>[96]</sup> Extrakt z *Gnaphalium pensylvanicum* snižuje hladinu kyseliny močové ovlivněním glukózového ledvinného transportéru GLUT9, organického aniontového transportéru OAT, urátového transportéru URAT1 a také inhibuje reziduální aktivitu XO. Zároveň působí protizánětlivě – snižuje sekreci prozánětlivých cytokinů IL-1 $\beta$  a TNF- $\alpha$ , snižuje otok. Hlavní bioaktivní složkou je kyselina kaffeoylchinová a její deriváty. Mezi ně patří kyselina chlorogenová, 3,5-dikaffeoylchinová kyselina, metyl ester 4,5-dikaffeoylchinové kyseliny a 1,5-dikaffeoylchinová kyselina. Extrakt z *Gnaphalium pensylvanicum* vykazuje mírnou ochranu ledvin před hyperurikémií vyvolanou dysfunkcí ledvin.<sup>[96]</sup>

### 3.12.13 *Chamaemelum nobile*

*Chamaemelum nobile* (rmenec sličný) je vytrvalá rostlina z čeledi Asteraceae (hvězdicovitě). Ve volné přírodě roste v Evropě, severní Africe, Severní Americe a jihozápadní Asii. Je zařazená Radou Evropy mezi schválené přírodní ochucovací prostředky potravin. Květy této rostliny se používají k přípravě čaje, vodných extraktů a tablet prodávaných jako potravní doplňky. Tradičně se používá k vnitřní i vnější aplikaci v domácí medicíně při léčbě dyspepsie, nauzey, revmatické bolesti, zánětu v dutině ústní a krku atd. Působí protizánětlivě, hypoglykemicky, zmenšuje otok a vykazuje antioxidační aktivitu.<sup>[97]</sup>

*Chamaemelum nobile* obsahuje flavonoidy, terpeny, kumariny, steroidy, polysacharidy a organické kyseliny. Šest derivátů kyseliny kávové z extraktu *Chamaemelum nobile* obsahuje strukturu kyseliny ketodeoxyoktulosonové. Kyselina ketodeoxyoktulosonová patří mezi vzácné přírodní produkty. Tyto deriváty kyseliny kávové snižují intracelulární oxidační stres inhibicí tvorby ROS a inhibicí NF-κB signální dráhy. Tento efekt proti oxidačnímu stresu je připisován přítomnosti kyseliny kávové ve struktuře. Silnější inhibici ROS vykazují esterifikované obsahové látky. Deriváty kyseliny ketodeoxyoktulosonové ovlivňují zánětlivou signalizaci.<sup>[97]</sup>

### **3.12.14 *Chrysanthemum* spp.**

Sušené květy rostlin z rodu *Chrysanthemum* (chryzantéma) z čeledi Asteraceae (hvězdnicovité) jsou tradičně používány při léčbě dny v Číně. Několik obsahových látek vykazuje protizánětlivou aktivitu, patří mezi ně triterpeny, deriváty kyseliny ketodeoxyoktulosonové a flavonoidy.<sup>[98]</sup>

Jednorázový perorální příjem extraktu z těchto rostlin neměl žádný pozorovatelný vliv na hladinu kyseliny močové. Avšak po 4 týdnech kontinuálního příjmu se začala hladina kyseliny močové snižovat. Výrazné snížení hladiny kyseliny močové bylo pozorováno u těch, kteří měli počáteční hladinu kyseliny močové 5,5–7,0 mg/dl.<sup>[98]</sup>

### **3.12.15 *Jathropa curcas***

*Jathropa curcas* (dávivec černý) je rostlina z čeledi Euphorbiaceae (pryšcovité). Ve Střední a Jižní Americe se v tradiční medicíně používá k léčbě artritidy, dny a zánětu. Bylo dokázáno, že kořen *J. curcas* má protizánětlivý účinek. Avšak je pro člověka toxický. Hlavními obsahovými látkami *J. curcas* jsou fenolické sloučeniny. Nejvíce se jich nachází v listech.<sup>[99]</sup>

### **3.12.16 *Jathropa isabellei***

Oddenek *Jathropa isabellei* z čeledi Euphorbiaceae (pryšcovité) je v tradiční medicíně Jižní Ameriky využíván k léčbě různých typů artritidy, hlavně dny.<sup>[100]</sup>

*J. isabellei* snižuje bolest, otok a infiltraci neutrofilů do místa zánětu. Za tyto účinky jsou zodpovědné nejspíše alkaloidy obsažené v rostlině. Zdá se, že mechanismus účinku *J. isabellei* je podobný mechanismu účinku kolchicinu. Oproti kolchicinu však extrakt z *J. isabellei* není toxický pro gastrointestinální systém, naopak má gastroprotektivní účinek. *J. isabellei* nemá žádný vliv na snížení hladiny kyseliny močové v séru.<sup>[100]</sup>

### **3.12.17 *Lycium ruthenicum***

*Lycium ruthenicum* (kustovnice ruténská) je vytrvalý keř patřící do čeledi Solanaceae (lilkovité). Plody *L. ruthenicum* se hojně využívají v tradiční medicíně v severozápadní Číně. Mimo jiné se na základě zkušeností tibetských doktorů využívají k léčbě dny a artritických bolestí. Mezi obsahové látky patří antokyany, flavonoidy, polysacharidy, proteiny a v neposlední řadě fenolické sloučeniny. Antokyany působí antioxidačně, protizánětlivě a hypolipidemicky. Extrakt antokyanů nebo i samotný petunidin-3-glykosid významně zmírňují

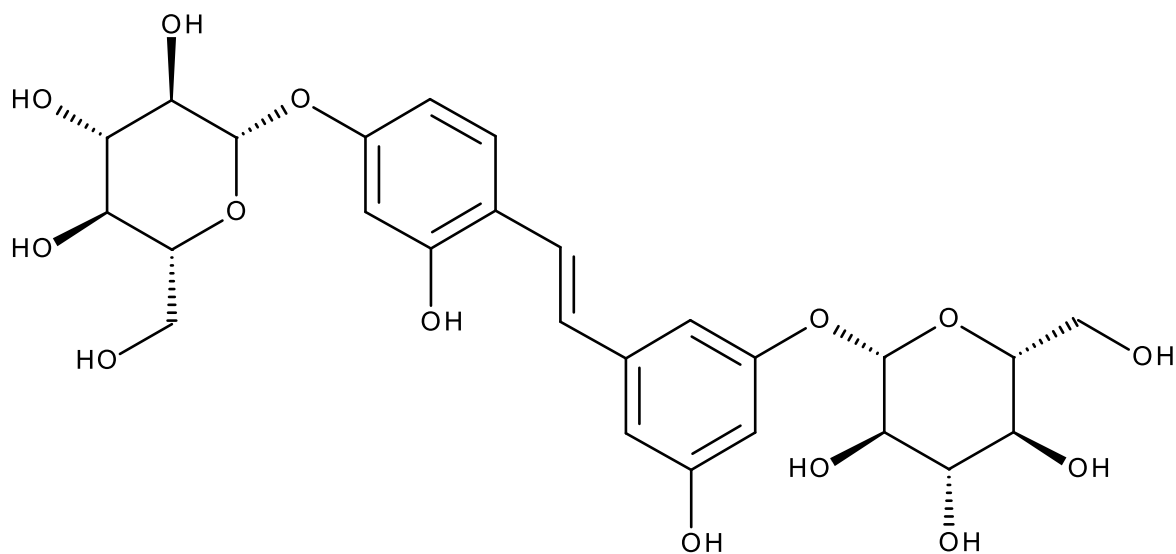


Také příznivě ovlivňuje artritická onemocnění a kožní poranění. Působí příznivě na paměť, depresi a úzkost. Pozitivně ovlivňuje dnu a hyperurikémii.<sup>[103]</sup>

Extrakt z plodů *Morinda citrifolia* působí hypourikemicky tím, že inhibuje XO. Mezi obsahové látky, které se nejlépe vážou na XO, patří bisdimethylpinoresinol, kyselina asperulisidová, aukubin, rutin a amerikanin A. Všechny tyto látky mají také protizánětlivý účinek. Bylo prokázáno, že *Morinda citrifolia* působí preventivně na tvorbu ledvinových kamenů.<sup>[103]</sup>

### 3.12.20 *Morus alba*

Extrakt z *Morus alba* (morušovník bílý), rostliny z čeledi Moraceae (morušovníkovité), vykazuje silný antihyperurikemický efekt. Působí urikosuricky. Obsahuje stilbeny (mulberosid A a resveratrol) a flavonoidy (rutin, kvercetin, a morin), které nejspíše regulují renální transportéry pro organické ionty. Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavon), který se nachází ve větvích *Morus alba*, inhibuje reabsorpci urátu a podporuje jeho sekreci. Mulberosid A razantně snižuje hladinu kyseliny močové a zvyšuje renální sekreci. Mulberosid A nejspíše vyvolává urikosurický efekt inhibicí renální reabsorpce kyseliny močové přes URAT1 a GLUT9 a podporou její sekrece přes OAT1.<sup>[60]</sup>



Obr.28 Mulberosid A

### 3.12.21 *Olea europaea*

Ve středomořské tradiční medicíně se používají přípravky z listů *Olea europaea* (olivovník evropský) z čeledi Oleaceae (olivovníkovité) při léčbě dny a hypertenze. Nově jsou olivové listy zařazeny v Evropském lékopisu. Jejich 80% etanolvý extrakt byl vyhodnocen jako blokátor vápníkových kanálů, takže snižuje krevní tlak a srdeční kontraktilitu a tak působí vazodilatačně a hypotenzivně, protože obsahová látka hydroxytyrosol je silným antagonistou L-typu vápníkových kanálů.<sup>[104]</sup>

Mezi fenolické obsahové látky *Olea europaea* patří apigenin a luteolin a jejich glykosidy. Dále prosol, hydroxytyrosol, kyselina kávová, verbaskosid a fenolický sekoiridoid oleuropein, který je dominantní složkou v listech.<sup>[104]</sup>

*Olea europaea* působí protizánětlivě. 80% etanolový roztok má schopnost inhibovat XO. Má také schopnost zhášet peroxidové radikály. Nejsilnější schopnost inhibovat XO z fenolických obsahových látek *Olea europaea* má apigenin.<sup>[104]</sup>

### 3.12.22 *Origanum majorana*

*Origanum majorana* (majoránka zahradní) je vytrvalá aromatická rostlina z čeledi Lamiaceae (hluchavkovité). Má antioxidační a protizánětlivé účinky. Obsahuje flavonoidy, fenoly, saponiny, triterpeny, kumariny, kyselinu ellagovou a dilakton kyseliny valonové. Všechny tyto látky jsou schopné inhibovat XO. Antioxidační efekt je nejspíš způsoben volnými hydroxylovými skupinami obsahových látek. Obsahové látky obsahující fenolické skupiny mohou sloužit jako donátory elektronů pro peroxid vodíku a tím ho neutralizovat na vodu. Extrakt z kořene a nati pomáhá předcházet oxidačnímu stresu zvýšením celkové antioxidační schopnosti organismu a snížením lipoperoxidace.<sup>[105]</sup>

To, že je majoránka antioxidant, působí protizánětlivě, inhibuje XO a zároveň nemá žádné výrazné nežádoucí účinky, naznačuje, že by mohla být vhodným podpůrným prostředkem při léčbě dny.<sup>[105]</sup>

### 3.12.23 *Perilla frutescens*

*Perilla frutescens* (perila křovitá) z čeledi Lamiaceae (hluchavkovité) je hojně využívána v tradiční medicíně jihovýchodní Asie. Listy této rostliny obsahují monoterpeny, triterpeny, flavonoidy, fenypropanoidy a fenolické sloučeniny. Listy mají hepatoprotektivní, hypolipidemický, antialergický, protizánětlivý a antioxidační účinek. Extrakt z *P. frutescens* má hypourikemický účinek inhibicí XO. Mezi obsahové látky této rostliny schopné inhibovat XO patří kyselina kávová, kyselina rozmarýnová a apigenin. Apigenin inhibuje XO nikoli jen kompetitivní inhibicí v jejím aktivním centru, ale také interakcemi s XO mimo její aktivní místo. Ostatní obsahové látky vykazují pouze kompetitivní inhibici.<sup>[106]</sup>

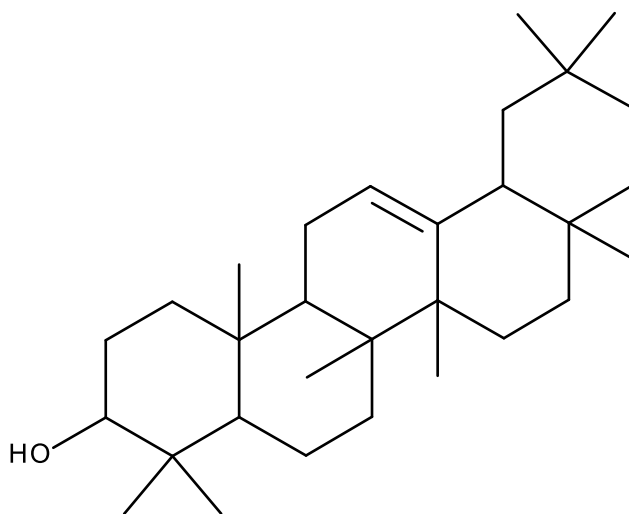
### 3.12.24 *Pimenta pseudocaryophyllus*

*Pimenta pseudocaryophyllus* (pimentovník) patří do čeledi Myrtaceae (myrtovité). Běžně se vyskytuje v tropické a subtropické oblasti. V tradiční medicíně se listy této rostliny používají pro jejich diuretické, sedativní a afrodiziakální účinky. Používají se také při léčbě artritidy a dny.<sup>[107]</sup>

Studie prokázaly anxiolytické, sedativní a antioxidační účinky. *P. pseudocaryophyllus* má také schopnost snižovat hladinu kyseliny močové inhibicí jaterní XO a zvýšením renální exkrece kyseliny močové.<sup>[107]</sup>

*P. pseudocaryophyllus* obsahuje lupeol,  $\alpha$ -amyrin,  $\beta$ -amyrin a flavonoidy kvercetin, kvercitrin a afzelin. Z nich lupeol a kvercetin snižují hladinu kyseliny močové. Kvercetin také zmírňuje zánětlivou odpověď. Má vliv na množství PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  a COX-2. Lupeol potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů IL-1 a TNF- $\alpha$ .  $\alpha$ -Amyrin vykazuje velmi silný protizánětlivý účinek

zřejmě inhibicí tvorby COX-2.  $\beta$ -Amyrin zmírňuje otok, inhibuje sekreci IL-6 a PGE2 a inhibuje aktivaci NF- $\kappa$ B signální dráhy.<sup>[107]</sup>



Obr.29 Amyrin

### 3.12.25 *Pistacia integerrima*

*Pistacia integerrima*, rostlina z čeledi Anacardiaceae (ledvinovnickovité), je středně velký opadavý strom přirozeně rostoucí v Himálajské oblasti. Listy této rostliny obsahují flavonoidy, karotenoidy, triterpeny a katechiny. Bylo zjištěno, že triterpeny izolované z hálek této rostliny působí analgeticky a protizánětlivě. *Pistacia integerrima* se používá v tradiční medicíně na léčbu revmatické bolesti. Extrakt z listů působí antioxidačně a inhibuje XO. Extrakt z hálek snižuje hladinu kyseliny močové. Tento extrakt obsahuje glykosidy flavonoidů (kvercetin a kempferol) a taniny, které vykazují schopnost zhaset volné radikály. Glykosylace kvercetinu a kempferolu zvyšuje jejich antioxidační aktivitu stejně jako sílu inhibice XO. Také další obsahové látky, propylgallát a kyselina askorbová, vychytávají volné radikály.<sup>[108]</sup>

### 3.12.26 *Prunus* spp.

Rod *Prunus* z čeledi Rosaceae (růžovité) zahrnuje dva druhy a jejich odrůdy prakticky využitelné pro ovlivnění dny, sladké (*Prunus avium*/třešeň obecná) a kyselé (*Prunus cerasus*/višeň obecná). Obsahují vitaminy A, C, E,<sup>[34]</sup> antokyany, katechiny, kyselinu chlorogenovou, flavonoidy a melatonin.<sup>[67]</sup> Tyto látky jsou antioxidanty a působí protizánětlivě.<sup>[38]</sup>

V porovnání s jiným ovocem třešně obsahují velké množství antokyanů. Nejvyšší koncentrace antokyanů má odrůda Bing a Montmorency. Nejvíce antokyanů se nachází ve slupce.<sup>[38]</sup>

Konzumace třešní je spojena s 35% snížením rizika opakovaných dnavých záchvatů. Toto snížení rizika je nezávislé na rizikových faktorech dny, jako je genetika, pohlaví, konzumace na puriny bohaté stravy nebo alkoholu.<sup>[109]</sup> Třešně zvyšují glomerulární filtraci a snižují tubulární reabsorpci kyseliny močové. Antokyany z třešní vykazují biologickou aktivitu jak v lipofilním, tak hydrofilním prostředí.<sup>[68]</sup>

### 3.12.27 *Quercus acuta*

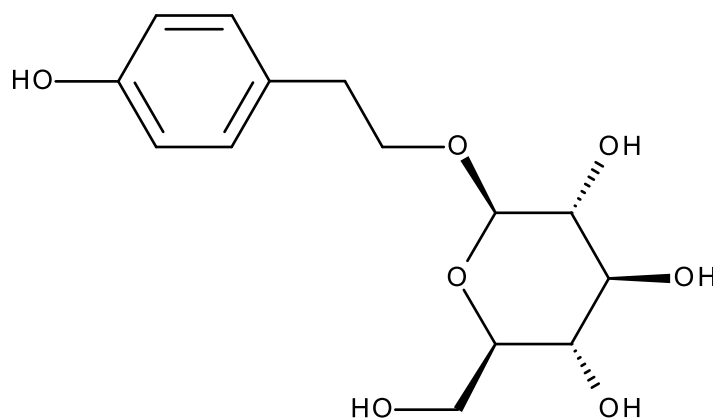
*Quercus acuta* z čeledi Fagaceae (bukovité) je hojně pěstován v Číně, Japonsku, Jižní Koreji a Taiwanu. Plody tohoto stromu jsou v Číně a Jižní Koreji běžně používány na přípravu žaludového tofu.<sup>[41]</sup>

Extrakt z *Q. acuta* vykazuje schopnost inhibovat XO a vychytávat volné radikály. Tento extrakt obsahuje velké množství polyfenolů a flavonoidů. V extraktu bylo identifikováno mnoho sloučenin s antioxidační a hypourikemickou aktivitou, vitamin E, loliolid (karotenoid), stigmasterol, kyselina palmová,  $\alpha$ -amyrin, kyselina linoleová, friedelin (triterpen) a skvaleny. Extrakt z *Q. acuta* podstatně snižuje koncentraci kyseliny močové v séru. Stigmasterol inhibuje jaterní lipoperoxidaci.  $\alpha$ -Amyrin působí protizánětlivě snížením hladiny PEG2 a snížením exprese COX-2. Skvaleny působí antioxidačně. Friedelin a loliolid jsou také antioxidanty schopné vychytávat volné radikály. Kyselina palmová snižuje množství vzniklých peroxidových radikálů v neutrofilech i při aktivitě XO. Kyselina  $\gamma$ -linoleová snižuje množství COX-2. Extrakt z *Q. acuta* navíc obsahuje také další sloučeniny známé schopností inhibovat XO, luteolin a kvercetin. V součtu extrakt z *Q. acuta* působí antioxidačně, inhibuje aktivitu XO a snižuje množství kyseliny močové v séru v rozsahu srovnatelném s allopurinolem.<sup>[41]</sup>

### 3.12.28 *Rhodiola a Sedum spp.*

Rostliny druhu *Rhodiola* (rozchodnice) a *Sedum* (rozchodník) jsou kvetoucí vytrvalé byliny z čeledi Crassulaceae (tlusticovité), které se používají v tradiční medicíně v Evropě a Asii. Konkrétně *Sedum roseum* (syn. *R. rosea*), *R. imbricata* a *R. crenulata* působí mimo jiné jako antioxidanty a imunomodulátory. Hlavní obsahovou látkou je salidrosid (glukosid tarosolu). Snižují produkci TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ . Inhibují infiltraci neutrofilů do kloubů se zánětem. Inhibují prozánětlivou reakci COX-2. Salidrosid je komerčně mnohem dostupnější než monoklonální protilátky k IL-1. Salidrosid inhibuje aktivaci NLRP3 inflamazomů, to může být podstatou jeho účinku na dnu.<sup>[110]</sup>

Navíc profil střevní mikroflóry je hodně odlišný u pacientů se dnou oproti zdravým jedincům. Bylo zjištěno, že salidrosid může ovlivňovat složení střevní mikroflóry. Takže je možné, že změny střevní mikroflóry zapříčiněné léčbou salidrosidem mohou také přispívat k jeho efektu proti dně.<sup>[110]</sup>



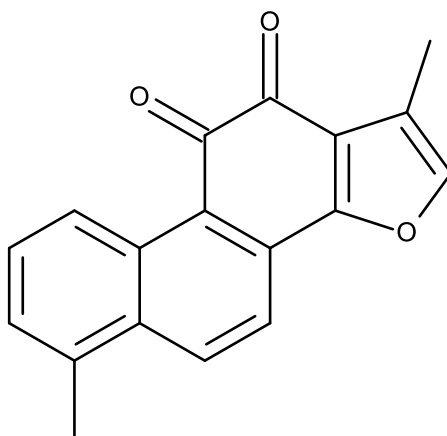
**Obr.30 Salidrosid**

### 3.12.29 *Rosmarinus officinalis*

*Rosmarinus officinalis* (rozmarýn lékařský) patří do čeledi Lamiaceae (hluchavkovité). Obsahuje mnoho fenolických obsahových látek: karneol, kyselinu rozmarýnovou, kyselinu karnosolovou. Dále obsahuje také terpeny, flavony a fytosteroly. Extrakt vykazuje antioxidační a protizánětlivý efekt. Karnosol je antioxidant, má protizánětlivý účinek a inhibuje tvorbu oxidu dusného. Kyselina rozmarýnová a kyselina karnosolová mají velmi významnou antioxidační aktivitu. *Rosmarinus officinalis* obsahuje také velké množství stigmasterolu a  $\beta$ -sitosterolu. Rostlinné steroly,  $\beta$ -sitosterol a stigmasterol působí protizánětlivě. Inhibují sekreci IL-6 a TNF- $\alpha$  a jsou antioxidanty.<sup>[49]</sup>

### 3.12.30 *Salvia miltiorrhiza*

*Salvia miltiorrhiza* (šalvěj červenokořenná) je vytrvalá bylina z čeledi Lamiaceae (hluchavkovité). Používá se v tradiční medicíně v jihovýchodní Asii. Nicméně pro komerční účely se pěstuje i v jiných zemích. Kořen je součástí čínského lékopisu. Odvar z kořene se mimo jiné používá léčbě aterosklerózy a bolestí kloubů. Mezi lipofilní obsahové látky patří tanshinony (diterpeny). K hydrofilním obsahovým látkám řadíme fenolické sloučeniny (salviol, salvianolové kyseliny, kyselinu ursolovou, kyselinu rozmarýnovou, kyselinu kávovou, kyselinu isofelurovou a další). Dalšími obsahovými látkami jsou flavon bajkalin, steroly ( $\beta$ -sitosterol), vitamin E a taniny.<sup>[111]</sup>



Obr.31 Tanshinon I

Rostlina má antioxidační účinky, za které jsou zodpovědné fenolové kyseliny v ní obsažené. Fenolové kyseliny inhibují lipoperoxidaci a vychytávají volné radikály. Nejsilnější antioxidační účinek mají salvianolové kyseliny a kyselina rozmarýnová. Antioxidační účinek vykazují i tanshinony. Obsahové látky šalvěje mají také protizánětlivý účinek. Tanshinony inhibují tvorbu mimo jiné IL-1 $\beta$ , IL-6 a TNF- $\alpha$ .<sup>[111]</sup>

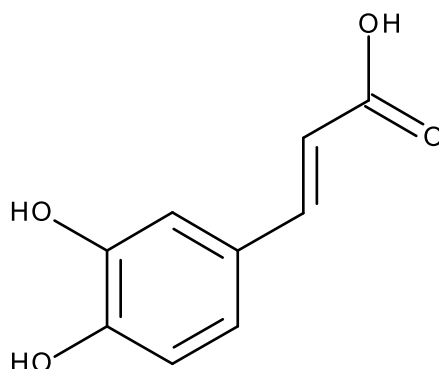
### 3.12.31 *Siegesbeckia orientalis*

*Siegesbeckia orientalis* je rostlina z čeledi Asteraceae (hvězdnicovité) běžně rostoucí v jihovýchodní Asii. Nadzemní části rostliny jsou běžně používány v tradiční medicíně



v jihovýchodní oblasti Asie mimo jiné k léčbě zánětlivých onemocnění včetně akutní artritidy, dny a bolesti.<sup>[112]</sup>

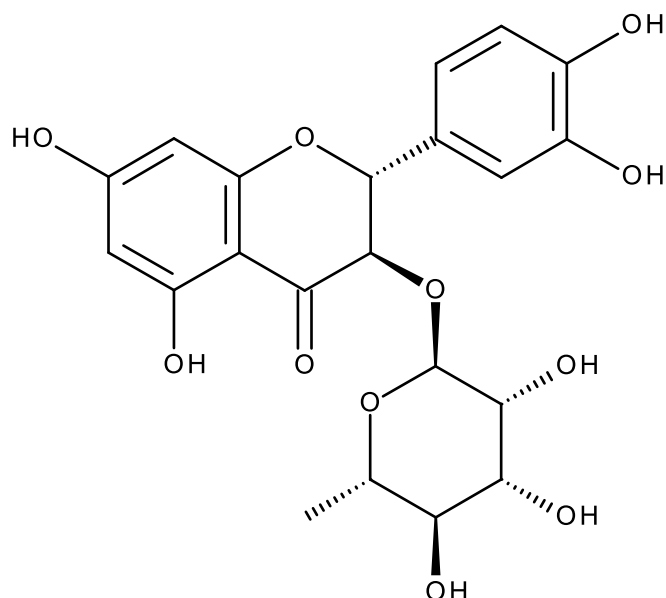
Antihyperurikémický a protizánětlivý efekt *Siegesbeckia orientalis* je založen na inhibici XO fenolickými obsahovými látkami. Fenolové složky této rostliny jsou například chlorogenová kyselina, kvercetin, kempferol-3-*O*-rutinosid, kempferol-3-*O*-rhamnosid, rutin a deriváty kyseliny kávové. Kyselina kávová inhibuje XO *in vitro* i *in vivo*, zatímco rutin jen *in vivo*. Analoga kyseliny kávové a flavonony snižují urikémii a působí protizánětlivě a tlumí bolest. Další obsahovou látkou je kirenol, diterpen, který má nejspíš největší podíl na protizánětlivém účinku a také tlumí bolest.<sup>[112]</sup>



Obr.32 Kyselina kávová

### 3.12.32 *Smilax glabra*

*Smilax glabra* (přestup) patří do čeledi Smilacaceae (přestupovité). V čínské medicíně se kořen používá k detoxifikaci a zlepšení pohyblivosti kloubů. Stejně tak se používá i ke zmírnění symptomů hyperurikémie. Extrakt má imunomodulační a protizánětlivé účinky. Extrakt z kořene inhibuje geny pro transportér URAT1 a zároveň inhibuje činnost XO. Mezi obsahové látky patří flavonoidy (astilbin a jeho tři isomery: engeletin, isoengeletin a taxifolin), organické kyseliny (kyselina palmová, kyselina kávová) a fenolické sloučeniny (např. resveratrol). Hlavní obsahovou látkou je astilbin, který vykazuje silnou inhibiční aktivitu vůči XO. Nicméně i další složky extraktu mají hypourikémický účinek, nikoli jen astilbin.<sup>[113]</sup>



**Obr.33 Astilbin**

### 3.12.33 *Stauntonia brachyanthera*

*Stauntonia brachyanthera* je stále zelený keř z čeledi Lardizabalaceae (kokylovité) známý pro své chutné a výživné plody. V Číně se tradičně používá při léčbě rakoviny, zánětu, bolesti a také jako diuretikum. Listy pozitivně ovlivňují průběh dny.<sup>[114]</sup>

*S. brachyanthera* obsahuje několik typů brachyanteraosidů, dále brachyanin F a C, saponarin, isokvercetin a vitexin.<sup>[114]</sup>

Bylo zjištěno, že některé obsahové látky této rostliny mají schopnost inhibovat XO. Tyto obsahové látky můžeme rozdělit do dvou skupin, nor-oleanové glykosidy a fenolické glykosidy. Nor-oleanové glykosidy mají silnější účinek na inhibici XO, nicméně jejich podíl v plodu *S. brachyanthera* je mnohem menší než flavonoidů.<sup>[114]</sup>

### 3.12.34 *Thuja orientalis*

*Thuja orientalis* (zeravec východní) patří do čeledi Cupressaceae (cypřišovitě). Listy této rostliny se používají v tradiční čínské medicíně k léčbě dny, revmatismu, průjmu a chronického zánětu průdušnice.<sup>[115]</sup>

Extrakt má schopnost inhibovat XO, čímž snižuje množství kyseliny močové v séru.<sup>[115]</sup>

*Thuja orientalis* obsahuje mnoho chemických sloučenin ze skupiny flavonoidů, hlavně kvercetin a rutin. Flavonoidy patří mezi rozšířené obsahové látky rostlin a jsou schopné inhibovat XO. Kvercetin a rutin jsou navíc schopné vylučovat volné radikály.<sup>[115]</sup>

Extrakt z *T. orientalis* inhibuje TNF- $\alpha$  indukovaný vaskulární zánět. Tento extrakt také potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů a blokuje aktivaci NF- $\kappa$ B signální dráhy. Z extraktu *T. orientalis* bylo izolováno několik diterpenů vykazujících schopnost inhibice tvorby NO v makrofázích.<sup>[116]</sup>

### 3.12.35 *Urtica* spp.

Rod *Urtica* (kopřiva) patří do čeledi Urticaceae (kopřivovité). Mezi u nás nejrozšířenější patří *U. dioica* a *U. urens*. V tradiční medicíně se listy používají jako diuretikum při léčbě revmatismu a artritidy. Mezi hlavní obsahové látky patří flavonoidy, taniny, mastné kyseliny, polysacharidy, fytosteroly, terpeny, proteiny, vitaminy a minerály.<sup>[117]</sup>

*U. dioica* zvyšuje celkovou antioxidační kapacitu organismu a snižuje zánětlivý stres. Extrakt z listů potlačuje aktivitu NF-κB, tím působí protizánětlivě. Potlačení aktivity NF-κB je způsobeno fenolickými obsahovými látkami, hlavně kyselinou chlorogenovou. Extrakt z *U. dioica* má také antioxidační účinek zprostředkovaný zřejmě obsahem kyseliny ferulové.<sup>[117]</sup>

Extrakt z kořene *U. dioica* se používá při artritických onemocněních k potlačení tvorby cytokinů. Extrakt z listů *U. pilulifera* byl zkoumán pro léčbu artritidy pro zmírnění otoku a deformit kloubu a pro svou schopnost potlačovat aktivitu NF-κB.<sup>[117]</sup>

### 3.13 *Pieris brassicae*

Některé antioxidační látky si vytvořil hmyz na svou vlastní obranu (např. glutation). Glutation funguje jako antioxidant u těchto druhů hmyzu: *Epiblema scudderiana*, *Mayetiola destructo*, *Melanoplus sanguinipes* a *Aulocara ellioti*. Dalšími antioxidanty nalezenými u hmyzu jsou flavonoidy. Ty se do těla dostaly buď potravou, nebo si je hmyz v těle vytvořil sám *de novo* syntézou. Flavonoidy byly nalezeny v extraktu z larvy *P. brassicae*, který je běžným škůdcem rostlin z čeledi Brassicaceae. Dostatečná koncentrace antioxidantů byla nalezena v extraktu *P. brassicae* i *B. oleracea* var. *postata*. Avšak extrakt z larvy vykazuje inhibiční aktivitu vůči XO, zatímco extrakt z *B. oleracea* nikoli. Z toho vyplývá, že extrakt z larev *P. brassicae* má dobrou protektivní schopnost před superoxidovými radikály jak tím, že je vychytává, tak tím, že inhibuje XO.<sup>[118]</sup>

Larva *P. brassicae* obsahuje velké množství flavanol-3-*O*-glukosidů, které mají velký protektivní efekt proti volným radikálům. Navíc vysoký obsah derivátů kvercetinu v extraktu z larvy může částečně vysvětlit vysokou antioxidační schopnost tohoto extraktu. V hostitelských rostlinách této larvy však bylo nalezeno pouze nepatrné množství glykosidů kvercetinu. Z toho vyplývá, že larvy buď tyto sloučeniny selektivně izolují z potravy, nebo si je sami tvoří z derivátů kempferolu. Antioxidanty přítomné v larvách jsou inaktivovány během vaření při 100 °C po dobu 30 minut. Nicméně pokusem bylo dokázáno, že extrakt i po vystavení varu je stále ještě schopen inhibovat XO.<sup>[118]</sup>

## 4 Potraviny s negativním vlivem na hyperurikémii a dnu

Mezi potraviny, při jejichž konzumaci je vysoké riziko zvýšení hladiny kyseliny močové v séru, patří maso, mořské plody, alkohol a fruktosa. Se zvýšeným rizikem vzniku dny nejsou spojené ořechy, luštěniny a na proteiny a puriny bohatá zelenina (dříve se myslelo, že i tyto potraviny zvyšují riziko dny). Navíc tyto potraviny zmírňují inzulínovou rezistenci a tím naopak přispívají k regulaci urikémie a snížení rizika vzniku dny. Z toho vyplývá, že

ke zmírnění dny kromě nízkopurinové diety může přispívat i dieta zaměřená na metabolický syndrom.

## 4.1 Puriny

Potraviny s vysokým obsahem purinů ovlivňují různou měrou a různým způsobem riziko rozvoje dny. Zvýšená konzumace masa, mořských plodů a ryb je spojována se zvýšeným rizikem dny. Nicméně konzumace zeleniny s vysokým obsahem purinů není spojena s rizikem dny. Různý vliv na riziko dny u potravin s vysokým obsahem purinů lze vysvětlit tím, že jednotlivé potraviny obsahují různé typy purinů v různém poměru. Biologická dostupnost různých druhů purinů se značně liší. Pokusy ukázaly, že RNA má lepší biologickou dostupnost než stejné množství DNA. Ribonukleotidy mají lepší biologickou dostupnost než nukleové kyseliny, adenin lepší než guanin.<sup>[119]</sup>

Hyperurikemický nebo urikosurický potenciál potravin bohatých na puriny se odvíjí od převládajících purinových nukleosidů, nukleotidů a bazí. Adenin a hypoxantin mají vyšší hyperurikemický potenciál než guanin a xantin. Tento rozdílný efekt může být dán rozdílnou metabolizací jednotlivých typů purinů.<sup>[120]</sup> Hypoxantin, inosinmonofosfát, adenin, AMP a guanosin-5'-monofosfát zvyšují hladinu kyseliny močové u osob s normální hladinou kyseliny močové i u osob s hyperurikémií nebo dnou. Největší vliv na hladinu kyseliny močové má z výše uvedených purinů hypoxantin.<sup>[121]</sup>

Potraviny s vysokým obsahem purinů lze rozdělit na dvě skupiny. Některé potraviny obsahují hlavně adenin a guanin a jiné hlavně hypoxantin. Cereálie, fazole, a produkty ze sojových bobů obsahují méně než 50 mg purinů/100 g potraviny a více než 60 % celkového množství purinů v těchto potravinách tvoří adenin a guanin. Také v houbách a zelenině tvoří přes 60 % purinů adenin a guanin. Zelenina, cereálie a houby obsahují adenin a guanin převážně ve formě nukleových kyselin. Na druhou stranu maso z živočichů a ryb většinou obsahuje převážně hypoxantin. Z masných produktů velké množství purinů obsahují játra (okolo 300/100 g). Většina masa včetně drůbků obsahuje velké množství hypoxantinu (50–80 % z celkového množství purinů: 45–138/100 g). Avšak játra, ledviny a žaludek obsahují převážně adenin a guanin (59–90 % z celkového množství purinů). Makrely a sardinky obsahují kolem 210/100 g. Z nich velké množství tvoří hypoxantin.<sup>[121]</sup>

Konzumace potravin obsahujících více než 200/100 g, hlavně potravin s větším obsahem hypoxantinu, nese velké riziko hyperurikémie.<sup>[121]</sup>

Množství purinů ve stravě se tepelnou úpravou mění (snižuje). Puriny se rozpadají na nukleové kyseliny, tím se však zvyšuje jejich biologická dostupnost. Během vaření ve vodě některé puriny přecházejí do vody.<sup>[120]</sup>

Denní konzumace masa je spojena s 21% zvýšením rizika dny. Konzumace mořských plodů jedenkrát týdně je spojena s 7% zvýšením rizika dny. Tento efekt by mohl být ještě vyšší u pacientů, kteří už dnou trpí, protože renální clearance kyseliny močové je u pacientů se dnou relativně zhoršená, takže vstřebání purinů ze stravy zapříčiní rychlý nárůst hladiny kyseliny močové v krvi, navíc rychlejší než by stejné množství purinů vyvolalo u osoby s normální hladinou kyseliny močové.<sup>[119]</sup>

Mechanismus, kterým se zvyšuje hladina kyseliny močové v séru a tím i riziko dny při zvýšené konzumaci červeného masa, je zřejmě multifaktoriální. Červené maso obsahuje

vysoké množství purinů, které zvyšují hladinu kyseliny močové. Navíc červené maso je hlavním zdrojem nasycených mastných kyselin, které zvyšují inzulínovou rezistenci, která snižuje renální exkreci kyseliny močové. Tyto mastné kyseliny také zvyšují hladinu LDL cholesterolu. Zvýšený příjem těchto mastných kyselin nebo konzumace červeného masa je spojována s kardiovaskulárními nemocemi, DM II. typu a různými typy rakoviny. Kardiovaskulární onemocnění a DM II. typu jsou známými komorbiditami dny.<sup>[118]</sup>

Mořské plody a mořské ryby obsahují velké množství purinů ale také  $\omega$ -3 mastných kyselin.<sup>[118]</sup> Doporučení týkající se mořských plodů a ryb v prevenci dny jsou proto složitější než u jiného masa, protože omega-3 mastné kyseliny snižují incidenci kardiovaskulárních onemocnění, která patří mezi komorbidity dny. A zároveň dna může zvyšovat riziko KVS onemocnění. Z toho vyplývá, že prevence kardiovaskulárních onemocnění je ještě důležitější u pacientů s dnavým onemocněním než u zdravé populace. Proto by se pacientům s dnovou artritidou kromě nedoporučené konzumace ryb měla doporučit suplementace EPA a DHA nebo konzumace  $\omega$ -3 mastných kyselin z rostlinných zdrojů.<sup>[122]</sup>

Rostlinné potraviny obsahující puriny jako jsou celozrnné potraviny, fazole, hrách, čočka, chřest, květák, růžičková kapusta, špenát, houby, sojové produkty ve studiích nezvyšovaly hladinu kyseliny močové v séru. Navíc bylo prokázáno, že zvýšená konzumace rostlinných potravin, hlavně ovoce a zeleniny, snižuje riziko vzniku dny.<sup>[123]</sup>

## 4.2 Fruktosa

Konzumace cukrem slazených limonád a dalších nápojů s obsahem fruktosy zvyšuje hladinu kyseliny močové a riziko vzniku dny. Konzumace fruktosy je také spojována se zvýšením inzulínové rezistence, obezitou, DM II. typu, různými typy rakoviny a žlučovými kameny.<sup>[118]</sup> Avšak konzumace glukosy a dalších jednoduchých cukrů není spojená s rizikem zvýšené hladiny kyseliny močové.<sup>[124]</sup>

Fruktosa zvyšuje tvorbu kyseliny močové zvýšením degradace ATP.<sup>[124]</sup> Během počáteční fosforylace fruktosy v játrech je ATP využíván v takové míře, že hladina ATP a intracelulárního fosfátu klesne.<sup>[125]</sup> Následná deplece fosfátu brání regeneraci adenosindifosfátu zpět na ATP. Adenosindifosfát následovně slouží jako substrát pro tvorbu kyseliny močové.<sup>[124]</sup> Rychlý pokles fosfátu stimuluje AMP-deaminasu, která pak stimuluje přeměnu adeninnukleotidů na kyselinu močovou.<sup>[125]</sup> V souvislosti s tím dojde k nedostatku purinových nukleotidů a zrychlí se syntéza purinů *de novo*, to následně umocní tvorbu kyseliny močové. Takže krátce po vstřebání fruktosy se zvýší hladina kyseliny močové.<sup>[124]</sup>

Dalšími možnými mechanismy zvýšení hladiny kyseliny močové zapříčiněné konzumací fruktosy je<sup>[120]</sup> usnadnění GLUT9 zprostředkované reabsorpce urátu,<sup>[126]</sup> produkce ROS, aktivace buněčné stresové dráhy a zvýšení syntézy kyseliny močové aktivací XO.<sup>[120]</sup> Navíc fruktosa může zvyšovat hladinu kyseliny močové i nepřímo zvyšováním inzulínové rezistence a také zvýšením hladiny inzulínu v cirkulaci. Vyšší příjem fruktosy vede k inzulínové rezistenci, poškozuje glukosovou toleranci a vede k hyperinzulinémii.<sup>[124]</sup>

Zdá se, že efekt fruktosy na zvýšení hladiny kyseliny močové se silněji projevuje u mužů než u žen. Tento rozdíl je pravděpodobně dán přítomností ženských pohlavních hormonů, které chrání před rozvojem hyperinzulinémie způsobené vysokým příjmem fruktosy. Hyperinzulinémie snižuje renální exkreci kyseliny močové a je ve vzájemném vztahu

se zvýšenou koncentrací kyseliny močové. Protektivní účinek estrogenů nejspíše zmírňuje vliv fruktosy na hladinu kyseliny močové. Nicméně tento účinek po menopauze mizí.<sup>[124]</sup>

S rizikem dny jsou spojené cukrem slazené nápoje, ovocné džusy a fruktosa.<sup>[124]</sup> Konzumace dvou sklenek cukrem slazené limonády denně zvyšuje riziko vzniku dny o 85 % ve srovnání s nulovou konzumací. Konzumace dvou sklenek ovocného džusu zvyšuje riziko o 81 %<sup>[126]</sup>

Pomerančový džus má nejvyšší obsah volné fruktosy (17 %) v porovnání s ostatními ovocnými džusy (např.: jablečný 2,9 %). Z kohortní studie na ženách vyplývá, že s rizikem dny je spojená konzumace pomerančového džusu. Konzumace ostatních ovocných džusů nemá významný vliv na riziko dny, stejně tak konzumace dalších potravin s vysokým obsahem fruktosy (jablka, pomeranče) nezvyšuje riziko dny. Stejně tak celkový příjem ovoce není spojován se zvýšeným rizikem dny.<sup>[124]</sup>

Naopak ovoce a zelenina, které jsou bohaté na kyselinu listovou, vitamin C a vlákninu, mají protektivní účinek před rozvojem dny.<sup>[123]</sup> Metabolismus fruktosy může být ovlivněn vitaminem C a dalšími nutrienty v ovoci. Fruktosou ovlivněná produkce kyseliny močové je spojená s aktivací XO a oxidačním stresem. Tato aktivace může být ovlivněna flavonoidy, katechiny a vitaminem C, obsahovými látkami obsaženými v ovoci. Vláknina ovlivňuje trávení fruktosy a zpomaluje její absorpci. Takže fruktosa se nevstřebává tak rychle a nedochází k tak velké depleci ATP.<sup>[125]</sup> Vláknina na sebe také váže kyselinu močovou, která se nevyklučuje jen ledvinami ale také částečně střevní sekrecí, a tím podporuje její vyloučení. Vláknina také zvyšuje střevní motilitu.<sup>[123]</sup>

## 4.3 Alkohol

Konzumace alkoholu je silně spojená s rozvojem dny.<sup>[123]</sup> Konzumace více než 15 g alkoholu/den s sebou nese 93% zvýšení rizika dny ve srovnání s žádným příjmem alkoholu.<sup>[126]</sup> Jeden z mechanismů vysvětlujících spojitost mezi příjmem alkoholu a rozvojem dny zahrnuje nadprodukcí kyseliny mléčné a mastných kyselin.<sup>[123]</sup> Tím dochází ke vzniku laktátové acidémie.<sup>[120]</sup> Ta ovlivňuje pH tělních tekutin a mění renální exkreci kyseliny močové.<sup>[127]</sup> Laktát je antiurikosurický, snižuje exkreci urátu a zvyšuje jeho reabsorpci v proximálních tubulech.<sup>[120]</sup> Také metabolismus alkoholu vede ke zvýšené produkci kyseliny močové, protože zvyšuje odbourávání ATP na AMP.

Ze studií zkoumajících vztah mezi rizikem vzniku dny a mírou konzumace alkoholu vyplývá, že riziko dny se zvyšuje se zvyšující se mírou konzumace alkoholu.<sup>[39]</sup> Nicméně jednotlivé alkoholické nápoje mají různý vliv na hladinu kyseliny močové, pivo zvyšuje hladinu kyseliny močové více než destiláty. Naopak konzumace vína nemá žádný vliv na hladinu kyseliny močové. Z jedné studie dokonce vyplývá, že se hladina kyseliny močové snižuje s mírnou konzumací vína.<sup>[127]</sup>

Také nealkoholické složky, které obsahují alkoholické nápoje, mohou hrát roli v ovlivňování incidence dny. Pivo je jediný alkoholický nápoj s vysokým obsahem purinů, z nichž hlavní je guanosin, snadno absorbovatelný nukleosid,<sup>[122]</sup> který vzniká při fermentaci droždí a ječmene.<sup>[123]</sup> Efekt těchto purinů z piva by mohl být dostatečný k tomu, aby se zvyšovalo riziko dny více při konzumaci piva než při konzumaci jiných alkoholických nápojů. Víno také obsahuje mnoho nealkoholických obsahových složek včetně antioxidačně působících látek

(polyfenoly), které by mohly potenciálně hrát roli při zmírnění účinku alkoholu na hladinu kyseliny močové. Příznivé účinky mírného pití vína lehce převažují rizika dny, protože mírné pití vína snižuje riziko koronárních a dalších kardiovaskulárních onemocnění.<sup>[122]</sup>

## 4.4 Rajčata

Během jedné studie bylo zjištěno, že konzumace rajčat zvyšuje hladinu kyseliny močové v séru a to srovnatelně s jinými již známými rizikovými potravinami zvyšujícími riziko dny (maso, alkohol, fruktosa.). Nicméně ne všechny studie se s tímto závěrem shodují. Malá studie na mužích zjistila mírné zvýšení hladiny kyseliny močové po konzumaci 150 g rajčatové omáčky. Naproti tomu studie na mladých ženách zjistila lehký pokles hladiny kyseliny močové při denní konzumaci 90 g rajčat. Jiná studie nezjistila žádnou změnu v hladině kyseliny močové v séru během denní konzumace 500 ml rajčatové šťávy v průběhu dvou týdnů, avšak došlo ke zvýšení renální clearance kyseliny močové.<sup>[128]</sup>

Vzhledem k tomu, že někdy se studuje vliv konzumace rajčat a někdy produktů z rajčat na hladinu kyseliny močové, vznikla teorie, že hladinu kyseliny močové by mohly ovlivňovat jiné přidané látky v potravinách z rajčat (např. cukry).<sup>[128]</sup>

Konzumace rajčat by mohla hladinu kyseliny močové ovlivňovat změnou tvorby kyseliny močové v játrech, nebo změnou jejího vylučování ledvinami. Nicméně rajčata obsahují jen velmi malé množství purinů. Obsahují však velké množství glutamátu, který se běžně nachází v potravinách s vysokým obsahem purinů. Je možné, že glutamát je schopný stimulovat nebo zesilovat syntézu kyseliny močové, tím že působí jako donor dusíku při syntéze purinů. Vliv rajčat na renální vylučování kyseliny močové by mohly zprostředkovávat fenolové kyseliny (např. kyselina *p*-kumarová, kyselina ferullová, kyselina *p*-hydroxybenzoová), které však podporují vylučování kyseliny močové.<sup>[128]</sup>

## 5 Doplnky stavy používané k pozitivnímu ovlivnění dny v ČR

### 5.1 Extrakt z „kyselé višně“

Extrakt z „kyselé višně“ má antioxidační a protizánětlivý účinek. Inhibuje aktivitu COX-2. Zvyšuje glomerulární filtraci a snižuje tubulární reabsorpci kyseliny močové.<sup>[34]</sup> Americká studie případů a kontrol na 633 osobách s dnavým onemocněním potvrdila, že konzumace třešňi nebo extraktu z třešňi snižuje o 35 % riziko opakovaných dnavých záchvatů. *In vivo* studie na myších modelech ukázala, že extrakt z třešňi inhibuje jaterní XO.<sup>[129]</sup>

Mezi potravní doplňky s obsahem extraktu z „kyselé višně“ patří například Enzycol DNA. Tento přípravek vyrábí česká firma Swiss Pharmaceutical Investment. Enzycol DNA obsahuje kromě 200 mg extraktu z „kyselé višně“ také 160 mg extraktu z plodů pistácie, 150 mg extraktu z plodů celeru, 25 mg kurkuminu a 20 mg vitamínu C. Pro rychlejší nástup účinku je doporučováno užívat 4 tobolky denně (2 ráno a 2 večer) do úlevy od příznaků. Dále se doporučuje užívat ještě 2 tobolky denně (1 ráno a 1 večer) po dobu 2–3 měsíců. Tobolky se užívají nalačno (minimálně 20 minut před jídlem) a zapíjí se dostatečně vodou.<sup>[130]</sup>

## 5.2 Extrakt z plodů celeru

Extrakt z plodů celeru působí antioxidačně (vychytáváním ROS) a protizánětlivě (inhibicí sekrece prozánětlivých cytokinů a inhibicí aktivity COX-2). Olej z plodů celeru obsahuje fenolickou látku sedanolid, která potlačuje zánět při akutní dnavé artritidě. Tento extrakt také potlačuje aktivitu XO.<sup>[45], [79]</sup> Extrakt z plodů celeru působí také analgeticky, protizánětlivě a gastroprotektivně. Navíc působí synergicky s NSAIDs a nemá vedlejší účinky běžně spojované s NSAIDs. Preklinická studie na myších modelech ukazuje, že léčba zánětu tímto extraktem je stejně efektivní jako léčba naproxenem. Tento extrakt potlačuje rozvoj dnavé artritidy a snižuje četnost záchvatů dny. Extrakt z celerových plodů také potlačuje bolest. Nicméně účinek srovnatelný s naproxenem se projevil až desátý den léčby.<sup>[131]</sup>

## 5.3 Extrakt z pistácie

*In vivo* studie na myších modelech ukazují že, extrakt z plodů pistácie působí jako antioxidant (obsahuje mnoho látek: kvercetin, kyselina gallová, katechiny,...). Vychytává ROS a také reaktivní formy dusíku. Má také schopnost působit protizánětlivě.<sup>[132]</sup>

## 5.4 Kurkumin

Kurkumin potlačuje zánět. Navíc suplementace kurkuminem zvyšuje účinek léčby kolchicinem. Kurkumin také brání infiltraci neutrofilů do kloubu postiženého zánětem a tím mírní jeho otok.<sup>[59], [60]</sup>

Do retrospektivní studie s tímto potravním doplňkem obsahujícím kurkumin (konkrétně šlo o přípravek Flexytol) bylo zahrnuto 116 pacientů se dnou nebo s fibromyalgií. Flexytol je čištěný kurkumin. Je to potravní doplněk, u kterého se uvádí, že je schopný upravovat muskuloskeletární flexibilitu a udržovat funkčnost kloubů. Ukázalo se, že Flexytol má příznivý efekt při akutním dnavém záchvatu. Jeho účinek se projevil během 24–48 hodin významným snížením bolesti.<sup>[133]</sup>

Již zmíněný potravní doplněk Flexytol vyrábí belgická firma Tilman. Obsahuje biooptimalizovaný extrakt z kurkumy (*Curcuma longa*) standardizovaný na 42 mg kurkuminu. Tento extrakt se dle slov výrobce vstřebává lépe než kurkumin. Počáteční dávkování pro dospělé a děti od 12 let jsou 2 tobolky ráno a 2 tobolky večer, pro děti od 6 do 11 let pak 2 tobolky ráno. Po měsíci užívání se přechází na udržovací dávkování, dospělí a děti do 12 let užívají 2 tobolky ráno, děti od 6 do 11 let pak 1 tobolku ráno. Doporučuje se užívat minimálně 3 měsíce. Flexofytol lze užívat dlouhodobě bez rizika trávicích obtíží. Nevhodný je pro děti do 6 let, těhotné a kojící ženy.<sup>[134]</sup>

## 5.5 Kvercetin

Kvercetin má protizánětlivé a antioxidační účinky. Snižuje množství ROS jejich vychytáváním i inhibicí XO. Inhibicí XO dochází také ke snížení produkce kyseliny močové. Kvercetin také inhibuje aktivitu COX-2 a tím zmírňuje otoky kloubů. Kvercetin také zvyšuje renální exkreci urátu a snižuje jeho reabsorpci.<sup>[50], [56]</sup>

V randomisované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo prokázáno, že kvercetin snižuje hladinu kyseliny močové v plazmě u mužů s prehyperurikémií. Celkem



22 dobrovolníkům bylo podáváno 500 mg kvercetinu denně po dobu 4 týdnů. Během této suplementace došlo postupně ke snížení plazmatické hladiny kyseliny močové v průměru o 8 %.<sup>[135]</sup>

Existuje mnoho potravních doplňků s obsahem kvercetinu, například Quercetin B5 Plus Complex od firmy Viridian Nutrition, Velká Británie. Tento přípravek obsahuje v jedné tobolce 300 mg kvercetinu, 150 mg vitamínu B<sub>5</sub>, 100 mg extraktu z listů kopřivy dvoudomé 4:1 (*Urtica dioica*), 100 mg extraktu z borovicové kůry (95 % oligomerních proantokyanidinů), 100 mg květu heřmánku pravého (*Matricaria recutita*), 50 mg vitamínu C, 50 mg bromelainu a 25 mg plodu aceroly (*Malphigia glabra*). Je doporučeno užívat 2 tobolky denně s jídlem. Tento potravní doplněk je nevhodný pro děti, těhotné a kojící ženy.<sup>[136]</sup>

## 5.6 Bromelain

Bromelain působí protizánětlivě a zmírňuje otok, ovlivňuje syntézu prostaglandinů a tím i zánětlivou odpověď.<sup>[137]</sup> Randomizovaná placebem kontrolovaná studie na 12 dobrovolnících zkoumala imunomodulační aktivitu bromelainu a její vliv na zánět. Bylo zjištěno, že bromelain moduluje buněčnou odpověď lymfocytů (hlavně T-lymfocytů).<sup>[138]</sup>

Mezi potravní doplňky obsahující bromelain patří mimo mnoho jiných také Swanson Kvercetin (Quercetin) a Bromelin vyráběný americkou firmou Swanson Health Products. Tento potravní doplněk obsahuje 500 mg kvercetinu doplněných o 156 mg bromelainu. Výrobce doporučuje užívat 2 tobolky dvakrát až třikrát denně nalačno a dostatečně zapít vodou.<sup>[139]</sup>

## 6 Závěr

Incidence a prevalence dny v celosvětovém měřítku v posledních desetiletích rychle vzrostla a pravděpodobně poroste i nadále. Tento rychlý nárůst je spojen s nezdravým životním stylem, který nepříznivě ovlivňuje rozvoj hyperurikémie a zároveň komorbidit spojených se dnou jako jsou kardiovaskulární onemocnění, DM a obezita, to jsou všechno symptomy metabolického syndromu. Průběh dny má několik fází od asymptomatické hyperurikémie, přes akutní dnavé záchvaty až po chronickou tofózní dnu. Příčinou hyperurikémie je zvýšená produkce kyseliny močové nebo její snížená eliminace. Při akutní dnavé artritidě hraje důležitou roli kromě hyperurikémie také rozvoj zánětu v místě ukládání krystalů sodné soli kyseliny močové. Léčbu dny můžeme rozdělit na profylaktickou léčbu, která má za cíl dlouhodobé snížení hladiny kyseliny močové, a léčbu akutního dnavého záchvatu, která má co nejrychleji potlačit zánět.

Látky používané v rámci profylaktické léčby můžeme rozdělit do tří skupin: inhibitory XO, urikosurika a urikasy. Inhibitory XO snižují tvorbu kyseliny močové a řadíme mezi ně allopurinol a febuxostat. Urikosurika zvyšují renální exkreci kyseliny močové a patří mezi ně probenecid, benzbromazon a lesinurad. Urikasy přeměňují kyselinu močovou na mnohem lépe rozpustný alantoin a řadíme mezi ně rasburikas a peglotikas. Při léčbě akutního dnavého záchvatu jsou využívány především látky s protizánětlivým účinkem. Patří mezi ně kolchicin, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, ACTH a inhibitory IL-1.

Tato konvenční léčba dny s sebou však nese řadu nežádoucích účinků. Nejspíš i z tohoto důvodu se v současné době stále zvyšuje zájem o potravní doplňky. Zvýšený zájem dal podnět k řadě výzkumů a studií s cílem najít nové možnosti léčby nebo podpory léčby dny v oblasti chemických léčiv, biologických léčiv nebo nutraceutik. Cílem je najít látky ovlivňující patologické procesy vedoucí k hyperurikémii a akutní dnavé artritidě. To znamená látky schopné inhibovat XO nebo podporovat vylučování kyseliny močové. Pozornost je zaměřena také na látky mírnící zánět a bolest při akutním dnavém záchvatu. Nutraceutika obsahují přírodní látky, které mají často několik biologických účinků zároveň. Mohou tedy ovlivňovat jak zánět, tak i hladinu kyseliny močové. Na zánět mimo jiné silně působí také látky s antioxidačním účinkem.

Podstatnou skupinu látek využitelných v podpůrné terapii dny reprezentují polyfenoly, sekundární metabolity rostlin, které mají antioxidační, protizánětlivý nebo imunomodulační účinek. Významnou skupinou polyfenolů jsou flavonoidy, které mají navíc schopnost kompetitivně inhibovat XO. Nejsilnějšími inhibitory XO jsou luteolin, apigenin, kvercetin, bajkalein a astilbin. Flavonoidy také inhibují aktivitu COX-2. Mezi inhibitory COX-2 patří luteolin, kvercetin a myricetin. Konkrétně luteolin se ve vysoké míře vyskytuje v extraktech z květů rodu *Chrysanthemum*. Studie na lidech prokázaly jeho schopnost snižovat hladinu kyseliny močové a snižovat riziko rozvoje chronických onemocnění. Kvercetin mimo již zmíněné účinky má navíc účinek urikosurický, ten byl prokázán v randomizované studii na lidech. Apigenin inhibuje kromě XO také  $\alpha$ -glukosidasu, a tím upravuje glukosovou toleranci, zhoršení glukosové tolerance může vést k DM. Bajkalein, vyskytující se v rostlinách rodu *Scutellaria*, má protizánětlivý účinek, který je založen na snižování oxidativního stresu, inhibici tvorby cytokinů a adheze lymfocytů.

Z nutraceutik dostupných v České republice má vysoký obsah flavonoidů extrakt z celerových plodů (*Apium graveolens*), obsahuje luteolin, kvercetin a apigenin. Působí protizánětlivě, antioxidantně, analgeticky, snižuje hladinu kyseliny močové a také má mírné gastroprotektivní účinky. Navíc působí synergicky s NSAIDs a nemá vedlejší účinky běžně spojované s NSAIDs. Výzkumy ukazují, že k podpoře léčby dny lze využít i další rostlinné extrakty s vysokým obsahem flavonoidů. Extrakt z *Quercus acuta* obsahuje luteolin, kvercetin a vitamin E. Podle studie *in vivo* na myších modelech extrakt z *Q. acuta* snižuje množství kyseliny močové srovnatelně s allpurinolem. Extrakt z *Camellia japonica* obsahuje množství flavonoidů (kvercetin, kaempferol, apigenin a kvercetrin), vitamin E, *trans*-skvaleny a ALA. Studie ukázala, že konzumace 3–10 g/den sušených listů *C. japonica* může mít příznivý vliv na prevenci a léčbu dny.

Další zkoumanou látkou z řad polyfenolů je kurkumin, který potlačuje zánět a zároveň nevykazuje toxicitu. Navíc bylo zjištěno, že suplementace kurkuminem zvyšuje protizánětlivý účinek kolchicinu. To by se dalo využít ke snížení dávky kolchicinu, potřebné k potlačení akutního dnavého záchvatu. Kurkumin interaguje s antikoagulancii, trombolitiky a nízkomolekulárními hepariny potenciací jejich účinku, na to je třeba při léčbě pamatovat. Také polyfenol resveratrol rovněž působí antioxidantně, protizánětlivě a imunomodulačně. Navíc zmírňuje riziko některých komorbidit dny jako jsou kardiovaskulární onemocnění, DM a obezita. Bylo zjištěno, že resveratrol nepotlačuje akutní zánět, ale působí preventivně proti jeho vzplanutí, je tedy vhodným kandidátem v prevenci akutní dnavé artritidy při chronické dně.

Mezi zkoumané látky z řad polyfenolů patří také katechiny, které působí protizánětlivě a inhibicí XO také hypourikemicky. Vysoké množství katechinů obsahuje extrakt z *Camellia sinensis* (černý i zelený čaj). Některé studie na lidech ukazují, že konzumace černého čaje je spojena s mírným snížením hladiny kyseliny močové. Další slibnou skupinu látek z řad polyfenolů představují antokyany, které hrají důležitou roli v modulaci zánětu u chronických onemocnění tím, že snižují množství uvolněných prozánětlivých cytokinů, inhibují COX-2 a snižují adhezi a migraci leukocytů. Randomizovaná dvojitě zaslepená studie na lidech prokázala protizánětlivý účinek při dávce 320 mg/den přečištěných antokyanů. A další studie na lidech prokázaly, že také zvýšená konzumace třešní, které obsahují množství antokyanů, je spojena se snížením hladiny kyseliny močové v séru a tím i sníženým rizikem ataků dny. Třešně a extrakty z nich působí urikosuricky.

Dalšími zkoumanými látkami patřícími mezi polyfenoly jsou fenolové kyseliny, které se vyznačují mimo jiné antioxidantním a protizánětlivým účinkem. Kyselina *p*-kumarová hojně se vyskytující v ovoci, zelenině a obilovinách má navíc analgetický a antipyretický účinek, zmírňuje edém, snižuje adhezi leukocytů a inhibuje COX 2, avšak na rozdíl od NSAIDs nemá ulcerativní nežádoucí účinek. Z výše zmíněných účinků plyne, že by kyselina *p*-kumarová při léčbě akutní dnavé artritidy mohla být vhodným doplňkem NSAIDs, nicméně je potřeba dalších studií. Dále také kyselina kaffeoylchinová a její deriváty nacházející se v *Gnaphalium pensylvanicum* působí urikosuricky. Mezi fenolové kyseliny patří také kyselina kávová a kyselina rozmarýnová, které jsou obsaženy v extraktu z *Perilla frutescens*, ten působí hypourikemicky inhibicí XO. Deriváty kyseliny kávové obsahuje také *Chamaemelum nobile*, jejíž květy se používají k přípravě vodných extraktů k podpoře léčby revmatické bolesti.

Další zkoumanou skupinu látek představují terpeny. Polygodial, seskviterpen izolovaný z *Pseudowintera colorata*, má analgetický a protizánětlivý účinek. Protizánětlivě působí také seskviterpeny paxidal a 6-hydroxypaxidal izolované z *Petunia axillaris*. Oridonin, diterpen izolovaný z *Rabdosia rubescens*, se přímo kovalentně váže na NLRP3 inflamazomy a tím zabraňuje uvolnění prozánětlivých cytokinů. Díky této schopnosti by mohl sloužit jako vzorová molekula pro léčbu zánětů vzniklých na podkladě aktivace NLRP3 inflamazomů.

Další látkou s pozitivním vlivem na dnu je skopoletin patřící mezi kumariny, má antioxidační, protizánětlivý, analgetický a také hypourikemický účinek. *In vivo* studie na myších modelech prokázaly, že skopoletin v dávce 100–200 mg/kg prokazatelně snižuje celkové množství makrofágů a prozánětlivých působků. Skopoletin tedy snižuje hladinu kyseliny močové a zároveň působí protizánětlivě, proto by mohl být bezpečnou a účinnou alternativou léčby akutní i chronické dny. Další potencionálně vhodnou látkou v podpoře léčby dny je salidrosid obsažený v rostlinách rodu *Rhodiola* a *Sedum*. Salidrosid je antioxidant, snižuje produkci prozánětlivých cytokinů a inhibuje infiltraci neutrofilů. Je ekonomicky mnohem dostupnější, než anti-IL-1 $\beta$  protilátky, a mohl by tedy být jejich vhodnou alternativou. Je však potřeba ještě dalších studií k získání více informací o této látce.

Další skupinu zkoumaných látek představují saponiny obsažené v extraktu *Dioscorea nipponica* (dioscin, protodioscin a pseudoprotodioscin), mají schopnost snižovat hladinu kyseliny močové, jak potlačením její tvorby, tak zvýšením jejího vylučování ledvinami. Tento extrakt obsahuje dále steroidní sapogenin diosgenin, která má protizánětlivý a imunomodulační efekt. Extrakt z této rostliny by se mohl použít k podpoře léčby akutní i chronické dnové artritidy. Dalším typem látek, které jsou studovány jako podpůrné prostředky při dnavých záchvatech, jsou i enzymy, a to konkrétně bromelain, který působí protizánětlivě ovlivněním buněčné odpovědi lymfocytů, což bylo zjištěno během randomizované placebem kontrolované studie na lidech.

Mezi látky zkoumané jako podpůrné prostředky léčby dny patří také některé vitamíny, které jsou běžně dostupnými potravními doplňky. Studie na lidech ukazují, že zvýšený příjem vitamínu C vede k mírnému snížení hladiny kyseliny močové v séru díky urikosurickému efektu tohoto vitamínu. Navíc vitamin C působí jako antioxidant a zároveň podporuje regeneraci lipofilních antioxidantů. Silným antioxidantem je také vitamin E, jehož suplementace navíc snižuje aktivitu XO. Během užívání vitamínu E je třeba hlídat jeho lékové interakce s léčivy používanými v rámci antiagregační a antikoagulační terapie, protože potencuje jejich účinek. Vitamin B<sub>6</sub> má v dávce 100 mg/den schopnost potlačovat aktivitu prozánětlivých cytokinů. Tento jeho účinek byl prokázán i studií na lidech.

Dalšími zkoumanými látkami jsou polynenasycené  $\omega$ -3 mastné kyseliny, které působí protizánětlivě. Studie na lidech prokázaly spojitost mezi nízkým příjmem  $\omega$ -3 mastných kyselin a zvýšeným výskytem akutní dnové artritidy. Nejvýznamnějšími  $\omega$ -3 mastnými kyselinami jsou EPA a DHA, jejichž hlavním zdrojem jsou tučné mořské ryby. EPA a DHA ovlivňují příznivě nejen výskyt akutní dnové artritidy, ale také s ní spojené komorbidity, kardiovaskulární onemocnění nebo DM. Protizánětlivý účinek EPA a DHA se projeví při jejich denním příjmu vyšším než 3,4 mg. Uvedené  $\omega$ -3 mastné kyseliny jsou také běžně dostupným potravním doplňkem. Při jejich užívání je třeba myslet na interakci s warfarinem, současné užívání vede ke zvýšenému krvácení.

Výzkum je také zaměřen na potraviny a nápoje, které jsou běžně konzumovány. Bylo zjištěno, že dnu pozitivně ovlivňuje inhibicí XO kofein, hlavní obsahová látka kávy. I káva bez kofeinu však mírně snižuje riziko dny, to nasvědčuje tomu, že také jiné složky kávy kromě kofeinu mají pozitivní vliv na riziko dny. Hojně zastoupenou obsahovou látkou v kávě je kyselina chlorogenová (fenolová kyselina), která působí antioxidačně a snižuje koncentraci glukosy v plazmě tím, že působí jako kompetitivní inhibitor glukózy při střevní absorpci. Studie na lidech ukazují, že pravidelná konzumace kávy je spojená s nižším rizikem dny. Také konzumace nízkotučného mléka nebo jogurtu má pozitivní vliv na snížení hladiny kyseliny močové. Během studie na lidech bylo zjištěno, že konzumace 80 g kaseinu (mléko obsahuje průměrně 2,6 g kaseinu/100 g) nebo laktalbuminu významně snižuje koncentraci kyseliny močové v séru během tří hodin. Další dvě složky mléka, glykomakropeptid a extrakt G600 mléčného tuku mají protizánětlivý účinek. Pravidelná konzumace mléka nebo jogurtu má tedy pozitivní vliv na akutní i chronické stádium dnavé artritidy a lze ji doporučit jako součást podpory léčby dny. Bylo zjištěno, že pozitivní vliv na dnu může mít také ketodieta, konkrétně BHB. To je ketolátka tvořená v lidském těle při omezeném příjmu sacharidů a zvýšeném příjmu mastných kyselin, a to oxidací mastných kyselin. BHB má protizánětlivý účinek a pomáhá předcházet poškození kloubů při akutním dnavém záchvatu. Takže snížený příjem kalorií a omezení příjmu polysacharidů zmírňuje dnu. Nicméně ketodieta nese riziko ve zvýšení sérových hladin lipidů. Proto lze spíše doporučit celkovou změnu životního stylu, než konkrétně ketodietu.

Z poznatků uvedených v této práci vyplývá, že vznik dny je silně spojen s nezdravým životním stylem, přičemž tento životní styl ovlivňuje také rozvoj komorbidit dny. Změna životního stylu tedy vede ke snížení rizika rozvoje těchto mezi sebou souvisejících onemocnění. Celkově lze doporučit redukci hmotnosti, denní cvičení a změnu stravovacích návyků. Důležitý je zvýšený příjem ovoce a zeleniny, bohatých na polyfenolické látky a vitaminy, pak také denní konzumace mléčných výrobků nebo zvýšený příjem  $\omega$ -3 mastných kyselin. Avšak ochota lidí měnit dlouhodobě svoje stravovací návyky není vždy dostatečná k dosažení pozitivních výsledků. Jistou možností v této situaci nabízejí nutraceutika, která sice neslouží jako náhrada pestré stravy, ale jejich užívání může přispívat k prevenci a podpoře léčby dny. U některých z nich již proběhly klinické studie, ale u mnoha z nich je ještě třeba provést tyto studie k potvrzení účinků objevených při studiích *in vitro* nebo *in vivo* na myších modelech. Nejvhodnějšími kandidáty snižujícími riziko ataků akutní dnavé artritidy se zdají být  $\omega$ -3 mastné kyseliny, mléčné proteiny, antokyany, vitamin C, resveratrol a flavonoidy luteolin a kvercetin. Vhodnými kandidáty ke zmírnění zánětu a bolesti při akutním dnavém záchvatu se zdají být kurkumin, extrakt z celerových semínek, kyselina *p*-kumarová a bromelain. Nicméně vhodnost dietních doporučení a užívání konkrétních nutraceutik je vždy třeba zvážit u každého pacienta individuálně na základě jeho zdravotního stavu, životního stylu a stravovacích zvyklostí.

## LITERATURA

- [1] Leea S. J., Terkeltaubb R. A., Kavanaugh A.: Recent developments in diet and gout, *Current Opinion in Rheumatology* 18, 193 (2006).
- [2] Kamienski M.: Gout: Not just for the rich and famous! *Orthopaedic Nursing* 22, 16 (2003).
- [3] Richette P., Bardin T.: Gout, *Lancet* 375, 318 (2010).
- [4] Vázquez-Mellado J., Hernández E. A., Burgos-Vargas R.: Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia, *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 18, 111 (2004).
- [5] Gröbner W., Zöllner N.: Gicht, *Zeitschrift für Rheumatologie* 63, 2 (2004).
- [6] Robinson P. C., Horsburgh S.: Gout: Joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities, *Maturitas* 78, 245 (2014).
- [7] Burns C. M., Wortmann R. L.: Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know, *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 3, 271 (2012).
- [8] Moe O. W.: Kidney stones: pathophysiology and medical management, *Lancet* 367, 333 (2006).
- [9] Pui C. H., Mahmoud H. H., Wiley J. M., Woods G. M., Leverger G., Camitta B., Hastings C., Blaney S. M., Relling M. V., Reaman G. H.: Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 19, 697 (2001).
- [10] Smith E. U. R., Díaz-Torné C., Perez-Ruiz F., March L. M.: Epidemiology of gout: an update, *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 24, 811 (2010).
- [11] Brook R. A., Forsythe A., Smeeding J. E., Edwards N. L.: Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden, *Current Medical Research and Opinion*, 26, 2813 (2010).
- [12] Harrold L. R., Yood R. A., Mikuls T. R., Andrade S. E., Davis J., Fuller J., Chan K. A., Roblin D., Raebel M. A., Von Worley A., Platt R., Saag K. G.: Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment, *Annals of the Rheumatic Diseases* 65, 1368 (2006).
- [13] Riches1 P. L., Wright A. F., Ralston S. H.: Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout, *Human Molecular Genetics* 18, 177 (2009).

- [14] Choi H. K., Soriano L. C., Zhang Y., Rodríguez L. A. G.: Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study, *British Medical Journal* 344, 8190 (2012).
- [15] Gerster J. C., Dudler M., Halkic N., Gillet M.: Gout in liver transplant patients receiving tacrolimus, *Annals of the Rheumatic Diseases* 63, 894 (2004).
- [16] Choi H. K., Ford E. S.: Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels – the third national health and nutrition examination survey, *Rheumatology* 47, 713 (2008).
- [17] Terkeltaub R., Bushinsky D. A., Becker M. A.: Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics, *Arthritis Research and Therapy* 8, S4 (2006).
- [18] Treviño-Becerra A., Iseki K.: Uric acid in chronic kidney disease. *Contributions to Nephrology* 192, 1 (2018).
- [19] Love B. L., Barrons R., Veverka A., Snider K. M.: Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat, *Pharmacotherapy* 30, 594 (2010).
- [20] Sousa C., Pereira D. M., Valentao P., ferreres F., Pereira J. A., Seabra R. M., Andrade P. B.: *Pieris brassicae* inhibits xanthine oxidase, *Journal of agricultural and Food Chemistry* 57, 2288 (2009).
- [21] <http://www.pcids.org.uk/clinical-guidance/gouty-tophi>, staženo dne 25.4.2020
- [22] Valladares I. G., Khan T., Espinoza L. R.: Efficacy and safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and gout, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 3, 245 (2011).
- [23] Gupta A., Sharma P. K., Misra A. K., Singh S.: Lesinurad: a significant advancement or just another addition to existing therapies of gout?, *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 7, 155 (2016).
- [24] Chao J., Terkeltaub R.: A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety and efficacy for hyperuricemia in gout, *Current Rheumatology Reports* 11, 135 (2009).
- [25] Schlesinger N.: New agents for the treatment of gout and hyperuricemia: febuxostat, puricase and beyond, *Current Rheumatology Reports* 12, 130 (2010).
- [26] Burns C. M., Wortmann R. L.: Gout therapeutics: new drugs for an old disease, *Lancet* 337, 165 (2011).

- [27] Garaya R. P., El-Gewelyb M. R., Labaunec J. P., Richetted P.: Therapeutic perspectives on uricases for gout, *Joint Bone Spine* 79, 237 (2012).
- [28] Cronstein B. N., Terkeltaub R.: The inflammatory process of gout and its treatment, *Arthritis Research and Therapy* 8, S3 (2006).
- [29] Khanna D., Khanna P. P., Fitzgerald J. D., Singh M. K., Bae S., Neogi T., Pillinger M. H., Lee S., Prakash S., Kaldas M., Gogia M., Perez-Ruiz F., Taylor W., Liote F., Choi H., Singh J. A., Dalbeth N., Kaplan S., Niyyar V., Jones D., Yarows S. A., Roessler B., Kerr G., King C., Levy G., Furst D. E., Edwards N. L., Mandell B., Schumacher H. R., Robbins M., Wenger N., Terkeltaub R.: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis, *Arthritis Care and Research* 64, 1447 (2012).
- [30] Schlesinger N.: Overview of the management of acute gout and the role of adrenocorticotrophic hormone, *Drugs* 68, 407 (2008).
- [31] Teng G. G., Nair R., Saag K. G.: Pathophysiology, clinical presentation and treatment of gout, *Drugs* 66, 1547 (2006).
- [32] Schlesinger N., Alten R. E., Bardin T., Schumacher H. R., Bloch M., Gimona A., Krammer G., Murphy V., Richard D., So A. K.: Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions, *Annals of the Rheumatic Diseases* 71, 1839 (2012).
- [33] Prashant Y., Kritika S., Anurag M.: A review on phytochemical, medicinal and pharmacological profile of *Euphorbia antiquorum*, *International journal of pharmacy and pharmaceutical research* 4, 56 (2015).
- [34] <https://www.bezpecnostpotravin.cz/kategorie/dopluky-stravy.aspx>, 25.4.2020
- [35] Santini A., Tenore G. C., Novellino E.: Nutraceuticals: A paradigm of proactive medicine, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 96, 53 (2017).
- [36] Taiwo O., Adegbenro O., Chioma E. D.: New era of medicine: role of nutraceuticals in treatment and preventiv of variol diseases, *Universal Journal of Pharmaceutical Research* 2, 60 (2017).
- [37] Fotia M. C., Amaratib R.: Non-phenolic radical-trapping antioxidants, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61, 1435 (2009).
- [38] Collins M. W., Saag K. G., Singh J. A.: Is there a role for cherries in the management of gout?, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 11, 1 (2019).



- [39] Kolasinski S. L.: Food, drink, and herbs: alternative therapies and gout, *Current Rheumatology Reports* 16, 409 (2014).
- [40] Yamauchi R.: Vitamin E: mechanism of its antioxidant activity, *Food Science and Technology International Tokyo*, 3, 301 (1997).
- [41] Yoon I. S., Park D. H., Bae M. S., Oh D. S., Kwon N. H., Kim J. E., Choi C. Y., Cho S. S.: *In vitro* and *in vivo* studies on *Quercus acuta* Thunb. (Fagaceae) extract: active constituents, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory activity, *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 12, 1 (2017).
- [42] Lin S., Zhang G., Liaoa Y., Gongb D.: The inhibitory kinetics and mechanism of dietary vitamins D<sub>3</sub> and B<sub>2</sub> on xanthine oxidase, *Food Function* 7, 2849 (2016).
- [43] Huang S. C., Wei J. C. C., Wu D. J., Huang Y. C.: Vitamin B<sub>6</sub> supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis, *European Journal of Clinical Nutrition* 64, 1007 (2010).
- [44] Yan Y., Jiang W., Spinetti T., Tardivel A., Castillo R., Bourquin C., Guarda G., Tian Z., Tschopp J., Zhou R.: Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation, *Immunity* 38, 1154 (2013).
- [45] Zhang Y., Liu L., Sun D., He Y., Jiang Y., Cheng K. W., Chen F.: DHA protects against monosodium urate-induced inflammation through modulation of oxidative stress, *Food Function* 10, 4010 (2019).
- [46] Zhang M. A., Zhang Y., Terkeltaub R., Chen C., Neog T.: Effect of dietary and supplemental omega-3 polyunsaturated fatty acids on risk of recurrent gout flares, *Arthritis and Rheumatology* 71, 1580 (2019).
- [47] Abhishek A., Valdes A. M., Doherty M.: Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case control study, *Annals of the Rheumatic Diseases* 75, 784 (2016).
- [48] Morais C. A., de Rosso V. V., Estadella D., Pisani L. P.: Anthocyanins as inflammatory modulators and the role of the gut microbiota, *Journal of Nutritional Biochemistry* 33, 1 (2016).
- [49] Mohamed D. A., Al-Okbi S. Y.: Evaluation of anti-gout activity of some plant food extracts, *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences* 58, 389 (2008).
- [50] Jhang J. J., Lu C. C., Ho C. Y., Cheng Y. T., Yen G. C.: Protective effects of catechin against monosodium urate-induced inflammation through the modulation of NLRP3 inflammasome activation, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63, 7343 (2015).

- [51] Adjadj M., Djarmouni M.: Study of the antioxidant property and xanthine oxidase inhibitory activity of various extracts from the algerian medicinal plant *Paronychia rgentea* L., *Pharmacognosy Communications* 8, 49 (2018).
- [52] Kang O. H., Lee J. H., Kwon D. Y.: Apigenin inhibits release of inflammatory mediators by blocking the NF- $\kappa$ B activation pathways in the HMC-1 cells, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 33, 473 (2011).
- [53] Li Y., Frenz C. M., Li Z., Chen M., Wang Y., Li F., Luo C., Sun J., Bohlin J., Li Z., Yang H., Wang C.: Virtual and *in vitro* bioassay screening of phytochemical inhibitors from flavonoids and isoflavones against xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 for gout treatment, *Chemical Biology and Drug Design* 81, 537 (2013).
- [54] Zhang C., Wang R., Zhanga G., Gong D.: Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase, *International Journal of Biological Macromolecules* 112, 405 (2018).
- [55] Pauff J. M., Hille R.: Inhibition studies of bovine xanthine oxidase by luteolin, silibinin, quercetin, and curcumin, *Journal of Natural Products* 72, 725 (2009).
- [56] Fei J., Liang B., Jiang C., Ni H., Wang L.: Luteolin inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammation in rat chondrocytes and attenuates osteoarthritis progression in a rat model, *Biomedicine and Pharmacotherapy* 109, 1586 (2019).
- [57] Kure A., Nakagawa K, Kondo M., Kato S., Kimura F., Watanabe A., Shoji N., Hatanaka S., Tsushida T., Miyazawa T.: Metabolic fate of luteolin in rats: its relationship to antiinflammatory effect, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64, 4246 (2016).
- [58] Dinga Y., Shia X., Shuaia X., Xua Y., Liua Y., Lianga X., Weic D., Sua D.: Luteolin prevents uric acid-induced pancreatic b-cell dysfunction, *The Journal of Biomedical Research* 28, 292 (2014).
- [59] Collins M. W., Saag K. G., Singh J. A.: Is there a role for cherries in the management of gout?, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 11, 1 (2019).
- [60] Ling X., Bochu W.: A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments, *Pharmazie* 69, 243 (2014).
- [61] Su Z. R., Fan S. Y., Shi W. G, Zhong B. H.: Discovery of xanthine oxidase inhibitors and/or a-glucosidase inhibitors by carboxyalkyl derivatization based on the flavonoid of apigenin, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 25, 2778 (2015).

- [62] Dinda B., Dinda S., Sharma S. D., Banik R., Chakraborty A., Dinda M.: Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders, *European Journal of Medicinal Chemistry* 131,68 (2017).
- [63] Li X., Xu D. Q., Sun D. Y., Zhang T., He X., Xiao D. M.: Curcumin ameliorates monosodium urate- induced gouty arthritis through Nod- like receptor 3 inflammasome mediation via inhibiting nuclear factor- kappa B signaling, *Journal of Cellular Biochemistry* 120, 6718 (2019).
- [64] Chen B., Li H., Ou G., Ren L., Yang X., Zeng M.: Curcumin attenuates MSU crystal-induced inflammation by inhibiting the degradation of I $\kappa$ B $\alpha$  and blocking mitochondrial damage, *Arthritis Research and Therapy* 21, 193 (2019).
- [65] Cas M. D., Ghidoni R.: Dietary curcumin: Correlation between bioavailability and health potential, *Nutrients* 11, 2147 (2019).
- [66] Morais C. A., de Rosso V. V., Estadella D., Pisani L. P.: Anthocyanins as inflammatory modulators and the role of the gut microbiota, *Journal of Nutritional Biochemistry* 33, 1 (2016).
- [67] Jacob R. A., Spinozzi G. M., Simon V. A., Kelley D. S., Prior R. L., Hess-Pierce B., Kader A. A.: Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women, *Journal of Nutrition* 133, 1826 (2003).
- [68] Lic H., Oua G., Hea Y., Rend L., Yang X., Zenga M.: Resveratrol attenuates the MSU crystal-induced inflammatory response through the inhibition of TAK1 activity, *International Immunopharmacology* 67, 62 (2019).
- [69] Chen H., Zheng S., Wang Y., Zhu H., Liu Q., Xue Y., Qiu J., Zou H., Zhu X.: The effect of resveratrol on the recurrent attacks of gouty arthritis, *Clinical Rheumatology* 35, 1189 (2016).
- [70] Yang Q. B., He Y. L., Zhong X. W., Xie W. G., Zhou J. G.: Resveratrol ameliorates gouty inflammation via upregulation of sirtuin 1 to promote autophagy in gout patients, *Inflammopharmacology* 27, 47 (2019).
- [71] Chung Y. H., Kim H. Y., Yoon B. R., Kang Y. J., Lee W. W.: Suppression of Syk activation by resveratrol inhibits MSU crystal-induced inflammation in human monocytes, *Journal of Molecular Medicine* 97, 369(2019).
- [72] Pei K., Ou J., Huang J., Oua S.: *p*-Coumaric acid and its conjugates: dietary sources, pharmacokinetic properties and biological activities, *Journal of the Science of Food and Agriculture* 96, 2952 (2016).

- [73] Pragasam S. J., Rasool M. K.: Dietary component p-coumaric acid suppresses monosodium urate crystal-induced inflammation in rats, *Inflammation Research* 62, 489 (2013).
- [74] Doss H. M., Dey C., Sudandiradoss C., Rasool M. K.: Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats, *Life Sciences* 148, 201 (2016).
- [75] Martin W. J., Herst P. M., Chia E. W., Harper J. L.: Sesquiterpene dialdehydes inhibit MSU crystal-induced superoxide production by infiltrating neutrophils in an *in vivo* model of gouty inflammation, *Free Radical Biology and Medicine* 47, 616 (2009).
- [76] He H., Jiang H., Chen Y., Ye J., Wang A., Wang C., Liu Q., Liang G., Deng X., Jiang W., Zhou R.: Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity, *Nature Communications* 9, 2550 (2018).
- [77] Yao X., Ding Z., Xia Y., Wei Z., Luo Y., Feleder C., Dai Y.: Inhibition of monosodium urate crystal-induced inflammation by scopoletin and underlying mechanisms, *International Immunopharmacology* 14, 454 (2012).
- [78] Dalbeth N., Palmano K.: Effects of dairy intake on hyperuricemia and gout, *Current Rheumatology Reports* 13, 132 (2011).
- [79] Dalbeth N., Gracey E., Pool P., Callon K., McQueen F. M., Cornish J., MacGibbon A., Palmano K.: Identification of dairy fractions with anti-inflammatory properties in models of acute gout, *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, 766 (2010).
- [80] Goldberg E. L., Asher J. L., Molony R. D., Herzog R. I., Iwasaki A., Dixit V. D.:  $\beta$ -Hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares, *Cell Reports* 18, 2077 (2017).
- [81] Choi H. K., Willett W., Curhan G.: Coffee consumption and risk of incident gout in men, *Arthritis and Rheumatism* 56, 2049 (2007).
- [82] Zhu C., Tai L. L., Wan X. C., Li D. X., Zhao Y. Q., Xu Y.: Comparative effects of green and black tea extracts on lowering serum uric acid in hyperuricemic mice, *Pharmaceutical Biology* 55, 2123 (2017).
- [83] Li H., Zhao M., Su G., Lin L., Wang Y.: Effect of soy sauce on serum uric acid levels in hyperuricemic rats and identification of flazin as a potent xanthine oxidase inhibitor, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64, 4725 (2016).

- [84] Ouyang H., Hou K., Peng W., Liu Z., Deng H.: Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activities of total polyphenols from onion, *Saudi Journal of Biological Sciences* 25, 1509 (2018).
- [85] Li S., Li L., Yan H., Jiang X., Hu W., Han N., Wang D.: Anti- gouty arthritis and anti- hyperuricemia properties of celery seed extracts in rodent models, *Molecular Medicine reports* 20, 4623 (2019).
- [86] Vostinaru O., Dinte E., Soran M. L., Lung I., Opris O., Mogosan C.: Evaluation of the anti-gout Potential of *Calluna vulgaris* L. (Ericaceae) in rats, *Records of Natural Products* 12, 432 (2018).
- [87] Yoon I. S., Park D. H., Kim J. E., Yoo J. C., Bae M. S., Oh D. S., Shim J. H., Choi C. Y., An K. W., Kim E. I., Kim G. Y., Cho S. S.: Identification of the biologically active constituents of *Camellia japonica* leaf and anti-hyperuricemic effect *in vitro* and *in vivo*, *International Journal of Molecular Medicine* 39, 1613 (2017).
- [88] Shen Y., Chen B., Zhang Q., Zheng Y., Fu Q.: Traditional uses, secondary metabolites, and pharmacology of *Celastrus* species - a review, *Journal of Ethnopharmacology* 241, 111934 (2019).
- [89] Rajeshwari C. U., Shobha R. I., Andallu B.: Phytochemicals and medicare potential of ethyl acetate fraction of methanolic extract of coriander (*Coriandrum sativum* L.) seeds, *Annals of Phytomedicine* 2, 63 (2013).
- [90] Ali M. S., Anuradha V., Keerthiga R., Yogananth N., Sheeba H.: Effect of on xanthine oxidase activity and *Couroupita guianensis* its potent role in treatment of gout, *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* 3, 215 (2017).
- [91] Zhou Q., Lin F. F., Liu S. M., Sui X. F.: Influence of the total saponin fraction from *Dioscorea nipponica* Makino on TLR2/4-IL1R receptor signal pathway in rats of gouty arthritis, *Journal of Ethnopharmacology* 206, 274 (2017).
- [92] Zhou Q., Liu S., Yua D., Zhang N.: Therapeutic effect of total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino on gouty arthritis based on the NF-  $\kappa$ B signal pathway: an *in vitro* study, *Pharmacognosy Magazine* 12, 235 (2016).
- [93] Zhou Q., Yu D., Liu S., Liu Y.: Total saponins from *Discorea nipponica* Makino ameliorate urate excretion in hyperuricemic rats, *Pharmacognosy Magazine* 11, 567 (2015).
- [94] Sandhu N. S., Kaur S., Chopra D.: *Equisetum arvense*: pharmacology and phytochemistry – a review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 3, 146 (2010).

- [<sup>95</sup>] Sonali J., Shekhawat G. S.: Critical review on medicinally potent plant species: *Gloriosa superba*, *Fitoterapia* 82, 293 (2011).
- [<sup>96</sup>] Jiang Y., Lin Y., Hu Y. J., Song X. J., Pan H. H., Zhang H. J.: Caffeoylquinic acid derivatives rich extract from *Gnaphalium pensylvanicum* Willd. ameliorates hyperuricemia and acute gouty arthritis in animal model, *Complementary and Alternative Medicine* 17, 320 (2017).
- [<sup>97</sup>] Zhao J., Khan S. I., Wang M., Vasquez Y., Yang M. H., Avula B., Wang Y. H., Avonto C., Smillie T. J., Khan I. A.: Octulosonic acid derivatives from *Roman Chamomile* (*Chamaemelum nobile*) with activities against inflammation and metabolic disorder, *Journal of Natural Products* 77, 509 (2014).
- [<sup>98</sup>] Hirano M., Takeda s., Hitoie S., Shimoda H.: Luteolin-rich chrysanthemum flower extract suppresses baseline serum uric acid in Japanese subjects with mild hyperuricemia, *Integrative Molecular Medicine Journal* 4, 1 (2017).
- [<sup>99</sup>] Othman A. R., Abdullah N., Ahmad S., Ismail i. S., Zakaria M. P.: Elucidation of *in vitro* anti-inflammatory bioactive compounds isolated from *Jatropha curcas* L. plant root, *Complementary and Alternative Medicine* 15, 11 (2015).
- [<sup>100</sup>] Silva C. R., Fröhlich J. K., Oliveira S. M., Cabreira T. N., Rossato M. F., Trevisan G., Froeder A. L., Bochi G. V., Moresco R. N., Athayde M. L., Ferreira J.: The antinociceptive and anti-inflammatory effects of the crude extract of *Jatropha isabellei* in a rat gout model, *Journal of Ethnopharmacology* 145, 205 (2013).
- [<sup>101</sup>] Zhanga G., Chena S., Zhouc W., Menga J., Denga K., Zhoua H., Hua N., Sua Y.: Anthocyanin composition of fruit extracts from *Lycium ruthenicum* and their protective effect for gouty arthritis, *Industrial Crops and Products* 129, 414 (2019).
- [<sup>102</sup>] Souza M. R., Paula C. A., Resende M. L. P., Grabe-Guimaraes A., Souza-Filho J. D., Saude-Guimaraes D. A.: Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpha* in gouty arthritis: anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fiction and constituents, *Journal of Ethnopharmacology* 142, 845 (2012).
- [<sup>103</sup>] Jeyabalan S., Subramanian K., Cheekala U. M. R., Krishnan C.: Hypouricemic activity of *Morinda citrifolia* (noni) by inhibition of xanthine oxidase for treatment of gout, *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy* 8, 213 (2017).
- [<sup>104</sup>] Flemmiga J., Kuchtab K., Arnholda J., Rauwald H. W.: *Olea europaea* leaf (Ph.Eur.) extract as well as several of its isolated phenolics inhibit the gout-related enzyme xanthine oxidase, *Phytomedicine* 18, 561 (2011).

- [105] Vasudeva N., Singla P., Das S., Sharma S. K.: Antigout and antioxidant activity of stem and root of *Origanum majorana*, *American Journal of Drug Discovery and Development* 4, 102 (2014).
- [106] Huo L. N., Wang W., Zhang C. Y., Shi H. B., Liu Y., Liu X. H., Guo B. H., Zhao D. M., Gao H.: Bioassay-guided isolation and identification of xanthine oxidase inhibitory constituents from the leaves of *Perilla frutescens*, *Molecules* 20, 17848 (2015).
- [107] Ferrari F. C., Lima R. C. L., Filha Z. S. F., Barros C. H., Araújo M. C. P. M., Saúde-Guimarães D. A.: Effects of *Pimenta pseudocaryophyllus* extracts on gout: anti-inflammatory activity and anti-hyperuricemic effect through xanthine oxidase and uricosuric action, *Journal of Ethnopharmacology* 180, 37 (2016).
- [108] Ahmada N. S., Farman M., Najmia M. H., Miana K. B., Hasan A.: Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* leaves in hyperuricemia and gout, *Journal of Ethnopharmacology* 117, 478 (2008).
- [109] Zhang Y., Neogi T., Chen C., Chaisson C., Hunter D. J., Choi H. k.: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis and Rheumatism* 64, 4004 (2012).
- [110] Chen Y., Chen X.: Ancient herbal component may be a novel therapeutic for gouty arthritis, *Journal of Leukocyte Biology* 105, 7 (2019).
- [111] Navrátilová Z., Patočka J.: Bioaktivní látky šalvěže červenokořenné (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) a jejich využití v medicíně, *Prevence úrazů, otrav a násilí* 9, 181 (2013).
- [112] Nguyen T. D., Thuong P. T., Hwang I. H., Hoang T. K. H., Nguyen M. K., Nguyen H. A., Na M. K.: Anti-hyperuricemic, anti-inflammatory and analgesic effects of *Siegesbeckia orientalis* L. resulting from the fraction with high phenolic content, *Complementary and Alternative Medicine* 17, 191 (2017).
- [113] Xu W. A., Yin L., Pan H. Y., Shi L., Xua L., Zhang X., Duan J. A.: Study on the correlation between constituents detected in serum from Rhizoma *Smilacis Glabrae* and the reduction of uric acid levels in hyperuricemia, *Journal of Ethnopharmacology* 150, 747 (2013).
- [114] Liu D., Wang D., Yang W., Meng D.: Potential anti-gout constituents as xanthine oxidase inhibitor from the fruits of *Stauntonia brachyanthera*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 25, 3562 (2017).
- [115] Zhu J. X., Wang Y., Kong L. D., Yang C., Zhang X.: Effects of *Biota orientalis* extract and its flavonoid constituents, quercetin and rutin on serum uric acid levels in oxonate-induced mice and xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activities in mouse liver, *Journal of Ethnopharmacology* 93, 133 (2004).

- [116] Kim T. H., Li H., Wua Q., Lee H. J., Ryu J. H.: A new labdane diterpenoid with anti-inflammatory activity from *Thuja orientalis*, *Journal of Ethnopharmacology* 146, 760 (2013).
- [117] Rajput P., Chaudhary M., Sharma R. A.: Phytochemical and pharmacological importance of genus *Urtica* – a review, *International Journal of Pharmaceutic Science and Research* 9, 1387 (2018).
- [118] Choi H. K.: A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout, *Current Opinion in Rheumatology* 22, 165 (2010).
- [119] Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Willett W., Curhan G.: Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men, *The New England Journal of Medicine* 350, 1093 (2004).
- [120] Ekpenyong C. E., Daniel N.: Roles of diets and dietary factors in the pathogenesis, management and prevention of abnormal serum uric acid levels, *PharmaNutrition* 3, 29 (2015).
- [121] Kaneko K., Aoyagi Y., Fukuuchi T., Inazawa K., Yamaoka N.: Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia, *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 37, 709 (2014).
- [122] Choi H. K.: Diet, alcohol, and gout: How do we advise patients given recent developments?, *Current Rheumatology Reports* 7, 220 (2005).
- [123] Lyu L. C., Hsu C. Y., Yeh C. Y., Lee M. S., Huang S. H., Chen C. L.: A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan, *The American Journal of Clinical Nutrition* 78, 690 (2003).
- [124] Choi H. K., Willett W., Curhan G.: Fructose-rich beverages and risk of gout in women, *The Journal of the American Medical Association* 304, 2270 (2010).
- [125] Nakagawa T., Lanaspa M. A., Johnson R. J.: The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout, *Rheumatology* 58, 1133 (2019).
- [126] Torralba K. D., de Jesus E., Rachabattula S.: The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions, *International Journal of Rheumatic Diseases* 15, 499 (2012).
- [127] Towiwat P., Li Z. G.: The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout, *International Journal of Rheumatic Diseases* 18, 495 (2015).



[128] Flynn T. J., Cadzow M., Dalbeth N., Jones P. B., Stamp L. K., Hindmarsh J. H., Todd A. S., Walker R. J., Topless R., Merriman T. R.: Positive association of tomato consumption with serum urate: support for tomato consumption as an anecdotal trigger of gout flares, *Musculoskeletal Disorders* 16, 196 (2015).

[129] Zhang Y., Neogi T., Chen C., Chaisson C., Hunter D. J., Choi H. K.: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis and Rheumatism* 64, 4004 (2012).

[130] <http://www.enzycol.cz/>, staženo dne 2.4.2020

[131] Powanda M. C., Whitehouse M. W., Rainsford K. D.: Celery seed and related extracts with antiarthritic, antiulcer, and antimicrobial activities. In: Rainsford K., Powanda M., Whitehouse M. (eds): *Novel natural products: Therapeutic effects in pain, arthritis and gastro-intestinal diseases*. Progress in drug research, Springer, Basel (2015).

[132] Arjeh E., Akhavan H. R., Barzegar M., Carbonell-Barrachinad A. A.: Bio-active compounds and functional properties of pistachio hull: a review, *Trends in Food Science and Technology* 97, 55 (2020).

[133] Appelboom T., MsciBiost C. M.: Flexofytol, a purified curcumin extract, in fibromyalgia and gout: a retrospective study, *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases* 3, 104 (2013).

[134] <https://www.drmax.cz/flexofytol-60-kapsli>, staženo dne 4.4.2020

[135] Shi Y., Williamson G.: Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial, *British Journal of Nutrition* 115, 800 (2016).

[136] <https://www.foractiv.cz/quercetin-b5-plus-complex-60-kapsli/d-70881/>, staženo dne 2.4.2020

[137] Lotz-Winter H.: On the pharmacology of bromelain: an update with special regard to animal studies on dose-dependent effects, *Planta Medica* 56, 249 (1990).

[138] Müller S., März R., Schmolz M., Drewelow B., Eschmann K., Meiser P.: Placebo-controlled randomized clinical trial on the immunomodulating activities of low- and high-dose bromelain after oral administration – New evidence on the antiinflammatory mode of action of bromelain, *Phytotherapy Research* 27, 199 (2013).

[139] <https://www.naturawit.cz/product-cze-359-Swanson-Kvercetin-Quercetin-a-Bromelin-100-kapsli.html>, staženo dne 2.4.2020

## **ABSTRAKT**

Lorencová Š.: Doplnky stravy: možnosti snížení hyperurikémie a zmírnění dny. Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Hradec Králové 2020, 80 s.

Tato rešeršní práce byla vypracována na základě analýzy odborné převážně zahraniční ale i domácí literatury. V rešerši je popsána patofyziologie dny a možnosti zmírnění tohoto onemocnění pomocí potravních doplňků.

V práci jsou uvedeny symptomy a klinický obraz onemocnění, jeho příčiny a rizikové faktory, patologické procesy vedoucí k jeho rozvoji a stručný přehled současné farmakoterapie.

Dále je v práci uveden přehled přírodních látek včetně rostlinných extraktů, které mohou být využity v prevenci a podpoře léčby dny. Patří mezi ně především vitaminy, polynenasycené mastné kyseliny, polyfenoly a peptidy. Jsou zde také uvedeny rostliny využívané v tradiční léčbě dny. A dále je zde uveden stručný přehled přírodních látek včetně rostlinných extraktů obsažených v potravních doplňcích, které jsou k dispozici na trhu v České republice. V práci je také popsán vliv purinů, fruktosy, alkoholických nápojů a rajčat na riziko vzniku dny. V závěru jsou zhodnoceny přírodní látky včetně rostlinných extraktů podle jejich možnosti pozitivně ovlivňovat vznik a průběh dny.

Vypracovaná rešerše odborné literatury potvrdila, že potravní doplňky mohou hrát důležitou roli při snižování hyperurikémie a zmírnění dny.

**Klíčová slova:** potravní doplňky, dna, hyperurikémie, potraviny, doplňky stravy

## **ABSTRACT**

Lorencová Š.: Nutraceuticals: possibilities in decreasing of hyperuricemia and alleviating gout. Diploma thesis, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, Hradec Kralove 2020, 80 p.

This research work was conducted on the basis of literature analysis, reviewing papers mainly from international but also domestic journals. The review describes pathophysiology of gout and discusses options to mitigate the disease with the aid of dietary supplements.

This work presents symptoms and a clinical picture of the disease as well as its origin and risk factors, pathological processes leading to the development of the disease, and a short overview of current pharmacotherapy.

Furthermore this work summarises natural substances including plant extracts that may be utilised in the prevention and support of gout treatment. In particular, these include vitamins, unsaturated fatty acids, polyphenols and peptides. This work also describes plants used in the traditional treatment of gout and gives a brief overview of natural substances including plant extracts contained in food supplements that are available on the market in Czech Republic. This work also describes the role of purines, fructose, alcoholic drinks and tomatoes in triggering gout.

In the end, natural substances including plant extracts are evaluated according to their ability to positively influence the origin and course of gout.

This literature review concludes that dietary supplements may play an important role in reducing hyperuricaemia and alleviating gout.

Keywords: nutraceuticals, gout, hyperuricemia, food, food supplement