

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

GIHT KAO SUSTAVNA BOLEST: SISTEMSKE MANIFESTACIJE I KOMORBIDITETI U HIPERURICEMIJI

GOUT AS A SYSTEMIC DISEASE: SYSTEMIC MANIFESTATIONS AND COMORBIDITIES OF HYPERURICAEMIA

Marija Glasnović

Sažetak

Giht (urični artritis) je recidivirajuća upala jednog ili više zglobova koja nastaje odlaganjem kristala mononatrijevog urata u zglobovima te u drugim strukturama mekih tkiva. Giht je čest metabolički poremećaj karakteriziran kroničnom hiperuricemijom, tj. razinom urata ≥ 360 mmol/l ($>6,8$ mg/dl) koja premašuje fiziološki prag zasićenja. Poznate komplikacije gihta su tofi, deformirajuća artropatija, urolitijaza, kronična uratna nefropatija, akutna urična nefropatija (obično sekundarna zbog kemoterapije), avaskularna nekroza glave femura.

Rizik za razvoj gihta izravno je vezan za razvoj hiperuricemije. Brojni dokazi temeljeni na kliničkim i epidemiološkim studijama o mokraćnoj kiselini kao neovisnom čimbeniku rizika za razvoj hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, kronične bolesti bubrega, moždanog udara i metaboličkog sindroma revalorizirali su ulogu mokraćne kiseline u humanom zdravlju i bolesti. U gihtu kao i kod ostalih reumatskih bolesti ekstraartikularne manifestacije su od najveće važnosti za morbiditet i mortalitet.

Ključne riječi

giht, hiperuricemija, hipertenzija, koronarna bolest srca, bolesti bubrega, moždani udar, metabolički sindrom, kognitivne disfunkcije

Summary

Gout is a recurrent inflammation of one or more joints that occurs because of disposal monosodium urate crystals in joints and other structures in soft tissues. Gout is a common metabolic disorder characterized by chronic hyperuricemia, serum urate levels ≥ 360 mmol/l (>6.8 mg/dl), which exceeds the physiological threshold of saturation. Well known complications of gout are tophi, deforming arthropathy, urolithiasis, chronic urate nephropathy, acute uric nephropathy (usually secondary due to chemotherapy),

avascular necrosis of the femoral head. The risk of developing gout is directly linked to the development of hyperuricemia. Numerous evidence-based clinical and epidemiological study of urinary acid as an independent risk factor for developing hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease, stroke and metabolic syndrome revalued the role of uric acid in human health and disease. In gout, as in other rheumatic disease, extraarticular manifestations are of utmost importance for morbidity and mortality.

Keywords

gout, hyperuricemia, hypertension, coronary heart disease, kidney disease, stroke, metabolic syndrome, cognitive dysfunction

Uvod

Najjasnija klinička manifestacija hiperuricemije je giht ili urični artritis. Giht je kompleksna metabolička i upalna bolest koja se tijekom posljednjih četiri desetljeća povećava diljem svijeta, zahvaća sve više žena, i ima širi raspon socioekonomskih skupina. Koncentra-

cija mokraćne kiseline krvi kod različitih osoba varira ovisno o genetskim čimbenicima, bubrezima, prehrani i metaboličkim faktorima. Pored artikularnih simptoma, renalni i kardiovaskularni učinci hiperuricemije su osobito važni za ukupnu prognozu.

Giht, hiperuricemija i arterijska hipertenzija

Podaci nedavnih epidemioloških studija pokazuju da između 10% i 20% većine zapadnjačkih populacija ima hiperuricemiju, definiranu kao serumska razina urata $\geq 7,0$ mg/dl. Vjerojatnost da osoba s hiperuricemijom razvije giht prvenstveno ovisi o stupnju povišenosti mokraćne kiseline. Bolesnici sa serumskim uratima iznad 9 mg/dl imaju akumuliranu učestalost gihta u 5 godina od 22% (1). Većina bolesnika s gihtom (70%) ima više čimbenika rizika za kardiovaskularnu (KV) bolest. Prema epidemiološkim istraživanjima, incidencija hipertenzije u bolesnika s gihtom kreće se od 36% do 41%, a u kombinaciji s metaboličkim sindromom povećava se na 72% (2). Studije iz 1950-ih i 1960. pokazale su da je prevalencija hiperuricemije u hipertenzivnih bolesnika između 20% i 40%. Prevalencija hipertenzije među bolesnicima s gihtom je između 25% i 50% (3). Moguća veza između razine mokraćne kiseline u krvi i razvoja hipertenzije bila je opisana po prvi put 1874., ali je dugo ostao nejasan uzrok takve povezanosti. U izvornom opisu esencijalne hipertenzije 1879., Frederick A. Mohamed napomenuo je da su mnogi od njegovih ispitanika došli iz obitelji s gihtom. U animalnim je modelima dokazana izravna veza hiperuricemije i hipertenzije a Kahn i suradnici su 1972. godine utvrdili da je podizanje razine serumskih urata nezavisan čimbenik za hipertenziju (4,5). Hipertenzija je u početku bila rijetkost u svim dijelovima svijeta osim u Europi, osobito u Engleskoj, Francuskoj, Njemačkoj i Sjedinjenim Američkim Državama. U istraživanjima vođenim 1940. godine hipertenzija se gotovo ne pojavljuje u nezapadnim narodima (Indijanci, australski Aboridžini, Maori, Eskimi s Aljaske, Azije i Afrički crnci). Međutim, s uvođenjem zapadne kulture i prehrane, došlo je do značajnih promjena. Porast krvnog tlaka dovodi do povećane stope moždanog udara, zatajenja srca i infarkta miokarda. Oprečna su mišljenja o padu stope smrtnosti zbog kardiovaskularne (KV) bolesti i smatra se da je pad moguć zbog činjenice da su razvijeni bolji načini kontrole tih bolesti. S druge strane činjenica je da sa starenjem stanovništva raste i stopa hipertenzije, ali je prisutan i problem hipertenzije u adolescenata koja se ne može objasniti starenjem stanovništva. Nadalje, čak i ako je hipertenzija pod kontrolom i dalje je prisutna povišena kardiovaskularna smrtnost. Tek nedavno su epidemioloških istraživanja pokazala pozitivnu korelaciju između mokraćne kiseline (MK) u serumu i rizika od hipertenzije, čime su pruženi uvjerljivi znanstveni podaci o pravom uzročnom učinku. Podaci iz nekoliko velikih studija KV bolesti su pokazali da je povišena MK u serumu prediktor porasta krvnog tlaka i progresije hipertenzije. Hiperuricemija je čest laboratorijski nalaz kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i smatra se jednim od pokazatelja većeg morbiditeta i morta-

liteta kod oboljelih od hipertenzije i ishemijske bolesti srca (6,7). Hiperuricemija može provesti svoj patološki učinak na krvne žile na razne načine Također se zna da hiperuricemija uzrokuje konstrikciju krvnih žila bubrega, korelira s aktivnošću renin angiotenzin sustava (RAS) i sudjeluje u razvoju disfunkcije endotela. Johnson RJ. i sur. u nizu pokusa na životinjama su pokazali da umjereno povećanje MK može izazvati suptilnu glomerulotubularnu ozljedu, aktiviranje RAS i povećani krvni tlak. Bubrežna mikrovaskularna oštećenja predstavljaju dodatni mehanizam putem kojeg urična kiselina izaziva hipertenziju (8,9). U NHANES studiji (National Health and Nutrition Examination Survey) koja je trajala od 1999. do 2002. godine u 4,817 odraslih ispitanika starijih od 18 godina povišena MK u serumu bila je pozitivno združena s hipertenzijom, neovisno od pušenja, indeksa tjelesne težine (BMI), dijabetesa, bubrežne funkcije i drugih kovarijabli (rasa, obrazovanje i ostalo) (10). Viša razina MK u serumu neovisno je povezana s primarnom hipertenzijom u djece i mlađih adolescenata. Evaluacijom 125 djece starosti 6-8 godina u Baylor dječjem Bubrežnom centru za procjenu hipertenzije 66 djece imalo je primarnu, 40 sekundarnu i 22 hipertenziju "bijeke kute". Nađena je koncentracija mokraćne kiseline >5 mg/dl (328 mikromola/l) kod 89% neliječenih adolescenata s esencijalnom hipertenzijom ali kod 0% sudionika u kontrolnoj skupini snažno sugerirajući primarnu hipertenziju, za razliku od sekundarne hipertenzije i hipertenzije "bijeke" kute. Ovi rezultati su u skladu s hipotezom da MK može imati ulogu u ranoj patogenezi primarne hipertenzije. Podatak da se hiperuricemija ne javlja u sekundarnoj hipertenziji govori protiv činjenice da je ona sekundarno povišena zbog hipertenzije. Može se zaključiti da je MK u serumu u izravnoj korelaciji s krvnim tlakom u neliječene djece i da se vrijednost MK u serumu $>5,5$ mg/dl u adolescenata evaluira kao hipertenzija (11). Studija PIUMA koja je trajala 12 godina, u kojoj je sudjelovalo 1720 prethodno neliječenih bolesnika s hipertenzijom također je pokazala da je razina serumске MK snažan prediktor kardiovaskularnog (KV) pobola i smrtnosti. U studiji je pokazano da bolesnici s najvišim vrijednostima MK imaju najveći srčani mortalitet. Nakon isključivanja drugih čimbenika rizika za KV bolest (dob, spol, dijabetes, lipidi, kreatinin, hipertrofija lijeve klijetke, arterijski tlak, korištenje diuretika) bolesnici s najvišim vrijednostima serumске MK imali su najveći rizik za KV bolest i mortalitet. Vrijednosti MK bile su distribuirane u 4 kvartile. Razina MK u najvišoj kvartili bila je povezana s povećanim rizikom od KV događaja. Tijekom 6841 osoba-godina praćenja bilo je 184 KV događaja (42 smrtonosna) i 80 smrtnih slučajeva od svih uzroka. U neliječenih osoba s esencijalnom hipertenzijom,

porast MK snažan je marker rizika za kasniju KV bolest i smrtnost svih uzroka (12). U tijeku su klinička ispitivanja koja će pokazati kakva je uloga MK u humanoj hipertenziji i da li kontrola MK može biti novi način prevencije ili liječenja esencijalne hipertenzije (13). U Okinawi je u 2004. godine ispitano ukupno 4.489 osoba (2.927 muškaraca i 1.562 žene) koji nisu imali povišen krvni tlak i trenutno nisu koristili lijekove protiv visokog tlaka. Hiperuricemija je definirana kao MK u serumu razine 7,0 mg/dl u muškaraca i 6,0 mg/dl u žena. Hipertenzija je definirana kao sistolički krvni tlak (SBP, eng. *systolic blood pressure*) 140 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak (DBP, eng. *diastolic blood pressure*) 90 mmHg. Ukupno 289 ispitanika (201 muškaraca i 88 žene) bili su hipertenzivni (SBP 140 mmHg i/ili DBP 90 mmHg). Provedena je multivarijatna analiza za razvoj hipertenzije u hiperuricemičnih osoba, prilagođeno dobi, obiteljskoj povijesti bolesti za hipertenziju, konzumiranju alkohola, pušenju, pretilosti, hiperkolesterolemiji, hipertrigliceridemiji, kolesterolu, dijabetesu. Prilagođeni omjer (95 % interval pouzdanosti) u muškaraca je 1,48 (1,08-2,02), a kod žena je 1,90 (1,03-3,51) ($p < 0,05$). Rezultati su pokazali da je hiperuricemija bila novi prediktor razvoja hipertenzije u muškaraca i žena (14). U Japanu su Nakanishi i sur. izvijestili da se rizik za razvoj hipertenzije tijekom 6-godišnjeg razdoblja praćenja povećao progresivno porastu koncentracija MK u serumu čak i nakon prilagodbe za potencijalne čimbenike rizika Na žalost, ova studija ispitala je samo muške radnike. Autori navode da je povezanost između MK i hipertenzije jača kod mršavijih ljudi ($< 30 \text{ mg/m}^2$). Smatra se da ako hiperuricemija prethodi razvoju hipertenzije, onda ona ne može prosto biti samo sekundarni fenomen (15). Rezultati Bogaluz HEART istraživanja ukazuju da povećani nivoi MK kod djece i povećanje koncentracije MK od djetinjstva do puberteta predstavljaju neovisne prediktore hipertenzije kod odraslih. Studija je ispitala 334 bijele i 243 crne djece u dobi od 5 do 17 godina i odrasle osobe u dobi od 18 do 35 godina. Prosječno razdoblje praćenja bilo je 12 godina. U multivarijantnoj regresijskoj analizi, korigiranoj prema dobi, spolu, rasi, indeksu tjelesne mase u djetinjstvu, nivoima MK u djetinjstvu, promjene razine MK bile su značajni prediktori dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka odraslih, što sugerira da rani porast MK u serumu može igrati ključnu ulogu u razvoju hipertenzije odraslih (16). Rezultati istraživanja pokazuju da korekcija hiperuricemije može spriječiti razvoj KV bolesti.

Studija LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) prva je pokazala da u bolesnika s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke smanjenje razine MK lijekovima može smanjiti KV rizik. U ovom randomiziranom istraživanju uspoređivan je losartan koja ima urikozuricni učinak s atenololom.

U studiji je zabilježena statistički značajna povezanost između povećane koncentracije MK u krvi i povećanog rizika za KV bolest. Omjer rizika (HR) 1,024, 95 % interval pouzdanosti (CI) s porastom razine MK 1,017-1,032 za svaki 10 mmol/l, $p < 0,0001$). Bolesnici koji su dobivali losartan imali značajno manju koncentraciju MK u komparaciji s bolesnicima koji su dobivali atenolol. Multivarijatna analiza je potvrdila da je skupina s losartanom smanjila razine MK u prosjeku za 29 %, pri čemu su sniženi KV morbiditet i mortalitet (17). Normativna (Aging) starosna studija, pokazala je da serumska razina urata samostalno predviđa razvoj hipertenzije kada se koriste godinama prilagođeni i multivarijantni modeli koji uključuju tjelesnu masu, obujam trbuha, korištenje alkohola, razine lipida u serumu, razinu glukoze u plazmi i pušenje. Također je uzeta u obzir funkcija bubrega i inzulinska rezistencija. Tijekom 21,5 godina praćenja 892 muškaraca razvili su hipertenziju. U ovoj longitudinalnoj kohortnoj studiji zdravih odraslih osoba iz Bostona rizik od razvoja hipertenzije je linearan u odnosu prema razinama serumskih urata (18). Nedavna studija MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention) tijekom 6 godina praćenja istraživala je rizik od razvoja hipertenzije kod normotenzivnih muškaraca koji su na početku studije imali hiperuricemiju. U normotenzivnih muškaraca bez intolerancije glukoze ili metaboličkog sindroma, hiperuricemija (definirana kao MK u serumu $> 7 \text{ mg/dl}$) bila je povezana s 80 % povećanim rizikom od razvoja hipertenzije, neovisno o početnih vrijednosti tlaka, lipidnom profilu, proteinuriji ili bubrežnoj funkciji u usporedbi s onima koji nisu imali hiperuricemiju (19). L.G. Lozada-Sanchez i sur. proučavanjem aferentnih arteriola na modelu štakora s gihtom pokazali su da veće razine MK u serumu mogu izazvati oštećenja krvnih žila, koje se zaustavlja korištenjem alopurinola (20). Mala klinička ispitivanja terapije usmjerene na smanjenje MK pokazala su da je uzimanje alopurinola kroz 12 tjedana rezultiralo statistički značajnim smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog krvnog u 48 bolesnika s hiperuricemijom u nedostatku promjena krvnog tlaka u ispitanika kontrolne skupine bez hiperuricemije (21). Feig i sur. su nedavno pokazali da smanjenje MK u adolescenata s nedavno dijagnosticiranom hipertenzijom rezultira smanjenjem krvnog tlaka. Ovo opažanje podupire hipotezu da topiva mokraćna kiselina može biti važan etiološki faktor kod vaskularnih bolesti. Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija koja je uključila 30 adolescenata s hiperuricemijom i nedavno dijagnosticiranom hipertenzijom starosti od 11 do 17 godina pokazala je da liječenje alopurinolom ima učinak na krvni tlak jednakog intenziteta kao antihipertenzivna terapija. Pad razine MK $< 300 \text{ } \mu\text{mol/l}$ uz liječenje alopurinolom, doveo je do normalizacije tlaka u 86 % slučajeva, u usporedbi s 3 % bolesnika na placebo (22).

Valja napomenuti da je zbog svog urikozuričnog učinka losartan predložen od strane stručnjaka Europske lige za reumatologiju za liječenje bolesnika s hiperten-

zijom i gihtom (23). Istraživanja pokazuju da bi razine MK mogle imati značajniji predznak vaskularnog rizika kod žena nego u muškaraca (24).

Giht, hiperuricemija i bolesti srca i krvožilnog sustava

Problem u identificiranju prave povezanosti MK i KV morbiditeta i mortaliteta leži u činjenici da je MK snažno povezana s drugim čimbenicima rizika za koronarnu bolest srca (pretilost, hipertenzija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, dijabetes) i da se od njih teško može odvojiti. Zadnjih 50-ak godina niz kliničkih i epidemioloških studija su pokazale značajnu povezanost serumske MK s infarktom miokarda (IM) u općoj populaciji a naročito u hipertenzivnih bolesnika. U prospektivnoj kohortnoj HPFS studiji (Health Professionals Follow-up Study) koja je imala veliku kohortnu skupinu prospektivno je vrjednovana veza između gihta i budućeg rizika smrti i infarkta miokarda (IM). Tijekom 12-godišnjeg perioda na 51529 muških sudionika, zdravstvenih djelatnika pretežno bijelaca (91 %) starosti 40 do 75 godina, ispitivana je veza između povijesti gihta i rizika od smrti i IM.

Giht može biti dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti što je pokazano kod 5209 osoba izvorno upisanih u Framingham studiji. Muškarci koji nisu nikada uzimali diuretike s dijagnozom gihta, u odnosu na one bez gihta, imali su 60 % veću pojavu koronarne bolesti srca (95 % CI), u prvom redu dva puta veću pojavu angine pektoris (95 % CI). Dakle giht je bio povezan s 60 % povećanim rizikom od bolesti koronarnih arterija (25). S druge strane rezultati Framinghamske HEART studije nisu pokazali značajnu povezanost između razine MK i KV bolesti. Ova studija mladih i ljudi srednjih godina tijekom četvorogodišnjeg praćenja obuhvatila je 6763 ispitanika (617 s KV bolešću, 429 smrtna slučaja). Uključene su sukcesivne kovarijante, kao što su krvni tlak, kolesterol, pušenje i patološka stanja (svi koji se razlikovali po razinama kvintila MK). Nakon dodatne prilagodbe za KV čimbenike rizika bolesti, povišena MK u serumu bila je neovisna od hipertenzije i ostalih čimbenika rizika za KV bolesti. Retrospektivnom procjenom podataka moglo se zaključiti da su nivoi MK neovisni prediktori hipertenzije i progresije krvnog tlaka (26). Populacijska epidemiološka studija presjeka iz Prvog nacionalnog istraživanja zdravlja i prehrane (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES I) istraživanja iz 1971.-1975. i podacima iz NHANES I Follow-up studija (NHEFS) provedena je na uzorku od 5926 ispitanika dobi od 25 do 74 godina. Mjerali su koncentracije MK na početku. U prosječno 16,4 godine praćenja, dogodila su se 1593 smrtna slučaja, od kojih je 731 (45,9%) imalo KV bolest. Povećana razina MK u serumu u korelaciji je prema KV smrtnosti u muškaraca i žena, crnaca i bjelaca. Smrtnost zbog

ishemične bolesti srca povećavala se kada je razina MK u serumu bile u najvišoj kvartili u usporedbi s najnižom kvartilom ($M > 416$ vs < 321 mol/l; $\bar{Z} > 333$ vs < 238 mol/l. Prema Cox regresijskoj analizi KV mortalitet i smrtnost zbog ishemijske bolesti srca povećali su se za svako povećanje razine MK od 59,48 mol/l. Korištenjem analize kvartila, dobi i rasi prilagođena stopa smrtnosti bila je viša u gornjem kvartilu MK za muškarce i žene, a povezanost između MK i KV smrtnosti ostala je čak i nakon prilagodbe za osam kovarijabli. Najveći je rizik zabilježen je u populaciji muškaraca i žena dobi od 45-54 godine. NHANES I studija izdiferencirala je razliku povezanosti MK i KV smrtnosti po dobnim skupinama. Povezanost je bila izraženija u žena, nego za muškaraca i povezanost nije mogla biti pronađena u dvije male podskupine ljudi: onih koji su uzimali diuretike i onih s više od jednog KV čimbenika rizika. Dakle, NHANES studija podupire hipotezu da je MK neovisni čimbenik rizika morbiditeta i mortaliteta vezanih za arterijsku hipertenziju i povezana je s rizikom od bolesti srca. Vrijedno je istaknuti da postoje razlike u populaciji; u populaciji Framingham studije su gotovo isključivo bijelci, a NHANES studija je pokazala veću heterogenost populacije SAD-a, s oko 12 % crne rase. NHANES studija je također pokazala znatno veću ukupnu stopu KV bolesti. Obje studije su dobre samo su dale oprečne zaključke (27). Klein i suradnici su pokazali linearni odnos između serumske razine urata i sistoličkog krvnog tlaka i u crnaca i bijelaca (28). Druge studije otkrile da MK može biti prognostički faktor nakon akutnih ili subakutnih makrovaskularnih bolesti. U retrospektivnoj studiji od 936 bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti (CAD) koji su podvrgnuti elektivnim vaskularnim kirurškim zahvatima viša razina koncentracije MK bila je povezana s mortalitetom, srčanom smrtni ili nefatalnim infarktom miokarda (29). Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) studija izvijestila je da je giht bio povezan s 26 % povećanim rizikom od akutnog infarkta miokarda (MI) (multivarijatni OR, 1,26, 95 % interval pouzdanosti [CI], 1,14 do 01:40; $P < 0,001$). Ako postoji neovisna povezanost između gihta i ovih velikih ishoda, ova informacija bi znatno doprinijela rješenju ukupnog tereta bolesti za društvo. Podaci mogu biti korisni za kliničare da povećaju napore za prevenciju KV i preranu smrtnost (30). U bolesnika sa zatajenjem srca, podizanje razine MK smatra se pokazateljem loše prognoze i zahtijeva transplantaciju srca. U studiji na 112 bolesnika, dobi 59 ± 12 godina s kroničnim zatajenjem srca CHF (eng. *chronic heart failure*) najbolji prediktor

mortaliteta bila je koncentracija MK od 565 mol/l (9,50 mg/dl, (HR 7,14; P <0,0001), neovisno o dobi, ejskcijskoj frakciji lijeve klijetke, dozama diuretika, vrijednostima natrija, kreatinina, uree. Visoka razina serumske MK je jaki, neovisni marker slabije prognoze u bolesnika s umjerenim do teškim kroničnim zatajenja srca (31). U opservacijskoj studiji Framingham Offspring na 4912 ispitanika (srednja dob 36 godina, 52% žena) prospektivno je ocjenjen odnos između koncentracije MK u krvi i rizik od kongestivnog zatajenja srca (eng. *congestive heart failure - CHF*). U bolesnika s koncentracijom MK u krvi što bi odgovaralo najvišem kvartilu (više od 375 mmol/l) u usporedbi s bolesnicima s razinom MK u krvi koja odgovara najnižem kvartilu (manje od 202 mmol/l) incidencija kongestivnog zatajenja srca (CHF) bila je viša za oko 6 puta. Može se zaključiti da se hiperuricemija može smatrati neovisnim čimbenikom rizika za zatajenje srca (32).

U novom istraživačkom radu E Krishnan sa sveučilišta u Stanfordu proučavao je bazu podataka Framinghamске Heart studije. Iz ove baze podataka odabrano je 4989 muškaraca i žena bez koronarne bolesti, kongestivnog zatajenja srca ili insuficijencije bubrega od kojih je 228 imalo dijagnozu uričnog artritisa. Tijekom 16-godišnjeg eksperimentalnog razdoblja (135.991 osoba-godina) zabilježeno je 202 slučajeva zatajenja srca. Kongestivno srčano zatajenje bilo je češće kod bolesnika s gihtom. 228 bolesnika s gihtom imali su dva do tri puta veću incidenciju zatajenja srca i ehokardiografske mjere sistoličke disfunkcije (dilatacija lijeve klijetke (LV) i, shodno tome, smanjenu ejskcijsku frakciju u usporedbi s onima bez gihta. Povezanost rizika dosljedno je zabilježena kod svih kliničkih podskupina. Mortalitet je bio povišen u podskupini bolesnika s gihtom i zatajenjem srca (HR 1,50, 95% CI 1,30 do 1,73) u usporedbi s onima sa zatajenjem srca, ali bez gihta. Općenito, ispitanici s gihtom imaju veći mortalitet od onih bez gihta (HR 1,58, 95% CI 1,40 do 1,78). Moglo se zaključiti da je giht povezan s povećanim rizikom za kliničko zatajenje srca, (sistoličku disfunkciju i smrtnost) (33). H. Gullu sa suradnicima je 2007. godine izvijestio je o vezi hiperuricemije s razvojem koronarne i mikrovaskularne disfunkcije u bolesnika s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Serumska razina MK je procijenjena u 19 muškaraca i 10 žena (srednje dobi: 57 godina), sa smanjenom lijevom ejskcijskom ventrikularnom frakcijom manjom od 45% i angiografski netaknutim koronarnim krvnim žilama. Bolesnici su bili na standardnoj terapiji za zatajenja srca. Studija nije uključila pušaće, bolesnike s aritmijama i bolesnike s vrijednostima kreatinina u serumu >1,8 mg/dl. Ovisno o koronarnoj rezervi protoka, procijenjenoj prema transtorakalnoj ehokardiografiji (s dipiridamol testom), bolesnici su podijeljeni u 2 skupine. Razina MK u krvi bila je značajno viša u skupini

sa smanjenom koronarnom rezervom protoka i regresijska analiza pokazala je da je razina MK jedini neovisni prediktor niže koronarne rezerve protoka u tih bolesnika (p=0,015). Smanjenu koronarnu rezervu protoka u bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom, i hiperuricemijom znanstvenici objašnjavaju oštećenjem i disfunkcijom endotela, stvaranjem reaktivnih kisikovih spojeva ROS (eng. *radical-oxygen species*), njihovom interakcijom s MK što za posljedicu ima ubrzanu aterosklerozu. Začarani krug: endotelna disfunkcija, kapilarna endotelna hipoksemija i produkcija slobodnih radikala, može pogoršati prognozu bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom. Zanimljivo je da je smanjenje koronarne rezerve protoka povezano s nižom ukupnim kolesterolom, LDL kolesterolom i trigliceridima koje je navedeno i od strane drugih istraživača. Pretpostavlja se da inhibicija MK alopurinolom može poboljšati mikrovaskularni koronarni protok krvi u bolesnika s idiopatskom dilatacijskom kardiomiopatijom (34). Rezultati studije pokazuju da je giht neovisan čimbenik rizika za subkliničku miokardijalnu disfunkciju, zatajenje srca i smrt zbog potonjeg. Prema znanstvenicima, taj odnos je zbog činjenice da visoke razine MK u gihtu promiču inhibiciju NO u endotelnim stanicama krvnih žila, koji je snažni vazodilator. Zbog toga nastaje suženje lumena krvnih žila i hipoksija tkiva. Osim toga, MK je izravno povezana s biljezima oksidativnog stresa i upale, što može značajno doprinijeti razvoju disfunkcije miokarda. Drugi mehanizmi na kojima se temelji odnos između hiperuricemije i razvoja zatajenja srca može ostvariti upala. Utvrđuje se da uz hiperuricemiju javlja i porast upalnih markera kao što su C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), kao i broja leukocita (32,35). Istraživanje Mazzalija i sur. pokazalo je da u bolesnika s koncentracijom MK u krvi (>375 mmol/l), što je odgovaralo najvišoj kvartilu indeksa u usporedbi s bolesnicima kojima razina MK u krvi odgovara dnu kvartile (<202 mmol/l), incidencija zatajenja srca bila je viša i oko 6 puta. Statistički značajna povezanost između povećanja koncentracije MK u krvi i rizika od zatajenja srca zabilježena je u različitim podskupinama sudionika, uključujući i one koji nisu imali metabolički sindrom. Može se zaključiti da se hiperuricemija može smatrati novim neovisnim čimbenikom rizika za zatajenje srca (4). Klinička istraživanja su pokazala da blokiranje ksantin oksidaze alopurinolom može poboljšati funkciju endotela, smanjiti KV komplikacije u bolesnika podvrgnutih operaciji aorto-koronarnog premoštenja, te poboljšati funkciju srca u bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom (36). Do sada prikupljeni dokazi upućuju na to da je ksantin oksidaza važan izvor reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) u KV bolestima. Najveća aktivnost ksantin oksidaze je otkrivena u endotelu, crijevima i jetri. Endotelna ksantin oksidaza igra ključnu ulogu u

vaskularnom oksidativnom stresu. Također je predloženo da endotelno stvoreni ROS imaju izravan utjecaj na srčanu funkciju. Bez obzira na rasprave da li je prediktor ili uzročni čimbenik, MK je jasno povezana s oksidativnim stresom i upalom u više patoloških stanja. MK ima slabu antioksidativnu moć izvan stanice. S druge strane, unutar stanice se povećava oksidativni stres aktiviranjem NADPH oksidaze dok se aktivira RAS.

Potencijalni čimbenici uključeni u fibrilaciji atrija (FA) povezanoj s oksidativnim stresom uključuju aktivaciju NADPH oksidaze, aktivaciju angiotenzinskog sustava, aktivaciju ksantin oksidaze, genetske faktore, starenje, debljinu i druge povezane KV bolesti. Ranije studije nisu pronašle dokaze o aktivnosti ksantin oksidaze dok je kasnije studije potvrđuju aktivnost ksantin oksidaze u ljudskom srcu te osim njene lokalizacije u kapilarnim endotelnim stanicama, dokazana je i dodatna lokalizacija u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, makrofagima i mastocitima. Može se nagađati da bi lijevi atrij mogao biti osjetljiviji na oksidativni stres možda zbog smanjene rezerve metabolizma ili povećanog stresa na stijenke. Kod bolesnika s desnim ili lijevim zatajenjem srca dokazano je da je hiperuricemija povezana s povišenim tlakom punjenja u desnom ili lijevom srcu. Također, razine MK su povezane s većim oštećenjem sistoličke funkcije desnog ventrikula i smanjenim radom lijevog atrija u bolesnika sa zatajivanjem srca. Stoga se nagađa da je metabolizam MK upleten u atrijsku pregradnju obzirom na to da povećani tlaka punjenja atrija uzrokuje strukturne i električne abnormalnosti (mehanoelektrični fenomen) koji olakšavaju razvoj i održavanje FA. U prilog ove pretpostavke jedna mala studija pokazala je povezanost između razi-

na MK i promjera lijeve predkomore LA (eng. *left atrial*), konvencionalnog markera atrijske strukturne pregradnje. Također, postoji mogućnost da je plazmatska MK prvenstveno proizvod aktivnosti ksantin oksidaze u endotelu, pridonoseći atrijskoj pregradnji neizravno, kao rezultat njenog utjecaja na krvni tlak i možda atrijskim učincima MK (37). U velikoj prospektivnoj kohortnoj ARIC studiji, koja je obuhvatila 15,382 crnih i bijelih muškaraca i žena bez AF. Identificirano je 1.085 slučajeva pojavnosti FA prilagođenima dobi, spolu, rasi, obrazovanju, BMI, serumskoj glukozi, sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku, LDL kolesterolu, korištenju alkohola, prevalenciji koronarne bolesti srca i zatajenju srca, kreatininu u serumu, primjeni diuretika. Povišena serumska MK je bila povezana s većim rizikom od razvoja FA tijekom praćenja. Posebice, ova povezanost je bila očita samo među crncima i među ženama ($p < 0,01$) (38). Već je spomenuto da je hiperuricemija povezana s povećanom učestalošću nastanka moždanog udara, kao i povećanom smrtnosti uz moždani udar. Kako se do sada pokazalo da je visoka razina serumске MK neovisni čimbenik rizika za infarkt mozga, bilo bi razumno za pretpostaviti da je metabolizam MK uključen u patofiziologiju moždanog udara, barem u dijelu, kroz povećanje rizika za FA. Osim toga ciljna terapija za ksanitin oksidazu i metabolizam MK predstavljaju obećavajuću strategiju kao novu terapiju FA (posebno za primarnu prevenciju, u visokorizičnih osoba), ali trebaju biti pažljivo ispitani u randomiziranim kliničkim ispitivanjima (39). U navedenim studijama, razine MK su povezane s incidentima FA. Međutim, za točnu prognostičku ulogu MK u smislu razvoja FA potrebne su dodatne velike prospektivne studije.

Giht, hiperuricemija i metabolički sindrom

Inzulinska rezistencija, dijabetes, hipertenzija, pretilost, dislipidemija, hiperuricemija, su poremećaji koji spadaju u metabolički sindrom. Nedavne studije su pokazale da hiperuricemija prethodi razvoju pretilosti, dijabetesa pa čak i hiperinzulinemije. Poznato je da inzulin smanjuje bubrežno izlučivanje MK što dovodi do pretpostavke da je hiperuricemija dodatni fenomen u metaboličkom sindromu (40). Rasprostranjenost metaboličkog sindroma povećava se svake godine, što djelomično objašnjava sve veću pojavu gihta. Studije sugeriraju da incidencija primarnog gihta jako ovisi o koncentraciji MK. Na primjer, pet godišnji kumulativni rizik za razvoj gihta bio je 30,5% na razini MK $\geq 590 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 10 \text{ mg/dl}$), a samo 0,6% na razini MK manje od $420 \mu\text{mol MK/l}$ ($< 7 \text{ mg/dl}$) (1). MK može biti biološki inertna, može biti izravno patogena ili je važan antioksidans u plazmi. Urati u fiziološkoj razini imaju antioksidativni učinak. Međutim, u povišenoj koncentraciji i kada su razine ostalih antioksidansa niske, MK ima i prooksidativni

učinak. Urična kiselina u ranim fazama ateroskleroze poznati je antioksidant. Moguće da je povećanje njene razine kompenzatorni protektivni mehanizam protiv oksidativnog oštećenja. Kasnije, u procesu ateroskleroze, kada su vrijednosti MK povišene, ovaj antioksidativni učinak postaje prooksidativni čemu pridonosi i inzulinska rezistencija. Iako su potrebna daljnja klinička ispitivanja, podaci ukazuju na to da je MK neovisni prediktor pretilosti, hiperinzulinemije, bolesti bubrega i KV bolesti i može pridonijeti epidemiji kardiorrenalne bolesti. Nekoliko potencijalnih mehanizama može objasniti kako oštećena proizvodnja endotelnog dušikovog oksida (eNO) rezultira obilježjima metaboličkog sindroma.

Kod oksidativnog stresa MK inhibira endotelnu funkciju, smanjuje endotelno otpuštanje NO i inhibira NO sustav u bubrezima što rezultira sistemskom i intrarenalnom vazokonstrikcijom, bubrežnom mikrovaskularnom bolešću i sistemskom hipertenzijom. Povezanost serumskih urata s oštećenjem i disfunkcijom endotela,

smanjenjem (eNO) te interakcija urata s toksičnim supstratima kao što su radikali za posljedicu ima ubranu aterosklerozu (41). Poznato je da interakcije kristala monourata natrija s različitim stanicama dovodi do sinteze "proupalnih" citokina širokog spektra poput interleukina (IL-1 i IL-6, TNF- α , kemokina, metabolita arahidonske kiseline, superoksida kisikovih radikali, proteinaza. Mnogi od tih "proupalnih" medijatora koji sudjeluju u razvoju uričnog artritisa su od temeljne važnosti u patogenezi aterosklerotske vaskularne lezije (42). Klinički dokazi o izravnoj vezi između MK i metaboličkog sindroma su relativno manji u usporedbi s podacima koji pokazuju njenu povezanost s hipertenzijom, bolestima bubrega i srca, ali animalni modeli pokazuju izravnu ulogu MK u metaboličkom sindromu. Nakagawai sur. su nedavno dokazali u pokusnih životinja da smanjenje koncentracije MK u velikoj mjeri može spriječiti manifestacije metaboličkog sindroma inducirano fruktozom, uključujući debljanje, hipertrigliceridemiju, hiperinzulinemiju, inzulinsku rezistenciju i hipertenziju (43). Veza hiperuricemije s metaboličkim sindromom pokazana je i u drugom epidemiološkom istraživanju. Iz baze podataka NHANES III studije, reprezentativnog uzorka odraslih Amerikanaca, nepretili bolesnici s normalnim vrijednostima indeksa tjelesne mase (BMI, eng. *Body Mass Index*) i uricemijom >10 mg/dl imali su 10-struko povećanje rizika u usporedbi s onima s normalnim BMI i uricemijom $<6,0$ mg/dl (59,0 i 5,9%) i razvili su metabolički sindrom. Ova velika studija prva je pokazala da se prevalencija metaboličkog sindroma znatno povećava s rastućim razinama serumskih urata. Liječnici bi trebali prepoznati metabolički sindrom kao česti komorbiditet hiperuricemije i liječiti ga kako bi se spriječile ozbiljne komplikacije (40). Moguću ulogu hiperuricemije kao čimbenika rizika za metabolički sindrom ispitali su X. Sui et al. (2008.) u prospektivnoj studiji, uključujući i 8429 muškaraca 1260 žena u dobi od 20 do 82 godina kojima su na početku te u procesu promatranja definirani opseg struka, krvni tlak u mirovanju, razina lipoproteina i šećera. Uključivanje u studiju je trajalo od 1977. do 2003. godine. Muškarci s uricemijom $>6,5$ mg/dl imali su veći rizik od metaboličkog sindroma za 1,6 puta u usporedbi s onima koji su imali uricemiju $<5,5$ mg/dl (tertila niže vrijednosti). Kod žena je rizik od metaboličkog sindroma porastao dva puta kada je koncentracija serumu MK bila $>4,6$ mg/dl. Hiperuricemija je jak i neovisan prediktor metabolič-

Giht, hiperuricemija i bolesti bubrega

Prema većini autoriteta MK nije pravi rizični čimbenik za bolesti bubrega. Glavni argument protiv uzročne uloge MK je da su promjene u bubrezima uzrokovane hipertenzijom ili da su lijekovi koji se koriste za liječenje hipertenzije doveli do hiperuricemije. Postoji

kog sindroma (44). Na temelju eksperimentalnih studija ponovno je zastupljena stara hipoteza da prehrambene navike mogu imati značajnu ulogu u smanjenju epidemije. Razmatranje uloge šećera i njegovog utjecaja na razvoj bolesti može kardiorenalnu bolest dovesti do novog razumijevanja i zašto određene populacije, kao što su Afrički Amerikanci, Indijanci, Maori i australski Aboridžini imaju veći rizik za razvoj bolesti.

Smatra se da šećer, posebno prekomjerno uzimanje fruktoze, ima ključnu ulogu u povećanoj prevalenciji metaboličkog sindroma, u svijetu i epidemiji kardiorenalnih bolesti. Povećani su dokazi da dijetalni unos šećera bogatog fruktozom može voditi razvoju mikrovaskularne bolesti, kao posljedica podizanja intracelularne MK. Koncentracija MK se nakon ingestije obroka s velikom količinom fruktoze (npr. fruktozni sirup od kukuruza) može povisiti do 1-4 mg/dl. Jedinstvena sposobnost fruktoze da izazove povećanje MK može biti glavni mehanizam kojim fruktoza može izazvati kardiorenalnu bolest. Potencijalni mehanizam kojim MK može imati patogenu ulogu u fruktoza-posredovanom metaboličkom sindromu su različiti. Jedan od njih je nemogućnost fruktoze da pravilno stimulira inzulin i leptin i inhibira ghrelin (hormon koji potiče tek), fruktoza usporava bazalni metabolizam, podiže razinu MK. Iako je porast MK povijesno gledan samo kao potencijalni faktor rizika za nastanak gihta, nedavne studije sugeriraju da ona može biti ključni mehanizam koji bi objasnio kako fruktoza uzrokuje KV bolest. Ako je točna hipoteza da fruktoza ima ulogu u epidemiji KV bolesti, tada bi brojna predviđanja trebala proizaći iz budućih studija. Prvo, unos fruktoze će biti čimbenik rizika za nastanak hipertenzije, inzulinske rezistencije, hipertriglicerolemije, pretilosti, dijabetesa tipa 2, preklampsije, kronične bubrežne bolesti, moždanog udara, KV bolesti. S druge strane, smanjenje koncentracije MK u bolesnika s koncentracijom MK $>6,0$ mg/dl u velikoj mjeri može spriječiti manifestacije metaboličkog sindroma inducirano fruktozom, smanjiti rizik od progresije bolesti bubrega, te smanjiti rizik od KV bolesti. Treće, prehrana siromašna fruktozom u kombinaciji s malo purina će smanjiti težinu i rizik od KV bolesti. Četvrto, fruktokinaza će biti identificirana kao ključni enzim posrednik u kardiorenalnim bolestima, genetski polimorfizmi će biti povezani s rizikom od KV bolesti i blokiranje enzima pružiti će novi način da se spriječi kardiorenalna bolest (45).

više razloga za to, jer su intersticijske bolesti i arterioskleroza pronađene na biopsiji bubrega osoba s hiperuricemijom slične histološkim promjenama bolesnika s hipertenzijom, te je teško bilo pripisati te promjene samo hiperuricemiji. Hiperuricemija je često povezana

s mnogim drugim faktorima rizika, uključujući stariju dob, muški spol, pretilost i hiperinzulinemiju. Teško je raščlaniti učinak MK same po sebi, od mogućih složenih interakcija između MK i tih dobro poznatih čimbenika rizika. Ovaj složeni odnos između hiperuricemije i brojnih KV rizičnih čimbenika su mnogi interpretirali na način da odnos između MK i vaskularne bolesti može biti epifenomenski a ne kauzalni (46). Razumijevanje specifičnog transporta urata poboljšano je 2002. godine identifikacijom bubrežnog uratnog anjonskog transportera URAT 1 lokaliziranog na luminalnoj membrani epitelne stanice proksimalnog bubrežnog tubula. Misli se da bi djelovanje ovog specifičnog transportera MK moglo biti prvenstveno odgovorno za renalnu tubularnu reapsorpciju MK u proksimalnom tubulu i regulaciju razine seumskog urata (47). Ekspresija URAT-1 na površini stanica je ograničena na renalni tubularni epitel, ali ekspresija je dokazana i u endotelnim stanicama krvnih žila i glatkim mišićnim stanicama aferentnih arteriola bubrega. Izravni učinak MK na endotel i vaskularne glatke mišićne stanice sugerira da MK može uzrokovati mikrovaskularna oštećenja neovisno o hipertenziji ili prisutnosti kristala urata. Johnson i sur. su na animalnom modelu razvili model hiperuricemije u štakora. Poznato je da životinje (sisavci, ribe, vodozemci, neki beskralježnjaci) za razliku od ljudi imaju enzim urikazu (uratoksidaza), koji katalizira daljnji metabolizam MK na allantoin topiv u vodi. Tako se kod većine životinja ne može spontano razviti hiperuricemija. Koristeći model štakora u kojima je hiperuricemija inducirana davanjem inhibitora urikaze, oksonične kiseline i koji su stavljeni na dijetu s malim unosom soli došlo je do porasta tlaka, za razliku od normalnih štakora u kojih je tlak ili pao ili ostao nepromijenjen. Tijekom vremena, hiperuricemični štakori su razvili renalnu arteriosklerozu koja je tada dovela do razvoja hipertenzije osjetljive na sol. Izvješća govore o izravnom djelovanju MK na endotelne i vaskularne i glatke mišićne stanice kada nastaje mikrovaskularni poremećaj bubrega (arterioloskleroza), što dovodi do renalne ishemije i hipertenzije osjetljive na sol - kao kronični učinak MK. Ako djelovanje potraje, vremenom nastaje, neovisno od hipertenzije i renalna mikrovaskularna bolest (48,49). Sukladno istraživanjima pokazano je da porast krvnog tlaka direktno korelira s visinom MK u serumu i moguće ga je prevenirati sniženjem MK inhibitorom ksantin oksidaze (alopurinolom) ili urikozuricima. Snižavanjem tlaka prevenira se i razvoj intersticijske bolesti bubrega. Pokusne studije koristeći model hiperuricemije u miševa tijekom liječenja alopurinolom pokazale su paralelno smanjenje MK i krvnog tlaka, dok kod uporabe hidroklorotiazida, antihipertenzivni učinak nije bio popraćen (4). Učinak smanjenja MK u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i hiperuricemijom, povezan je s padom sistoličkog

krvnog tlaka i sa sporijom progresijom bolesti. U randomiziranom kliničkom ispitivanju 54 hiperuricemijskih bolesnika u fazi 3 ili 4 kronične bolesti bubrega CKD (eng. *chronic kidney disease*), terapija Alopurinolom u dozi 100-300 mg/dl, u usporedbi s placebom, nakon 1-godišnjeg praćenja bila je povezana sa značajnim smanjenjem razine MK u serumu i smanjenjem progresije u CKD. Dinamika kliničkih i laboratorijskih parametara procijenjena je na početku i nakon 3, 6 i 12 mjeseci od početka liječenja. Točke studije su stabilizacije funkcije filtriranja bubrega (povećanje kreatinin u serumu <40% od početne vrijednosti), pogoršanje bubrežne filtracije funkcija (porast kreatinina u serumu >40% od početne vrijednosti), početak programa hemodijalize i smrt. U skupini koja je liječena alopurinolom, došlo je do značajnog smanjenja MK u serumu. U bolesnika liječenih alopurinolom, proglašen je silazni trend u serumu kreatinina. Pogoršanje bubrežne funkcije filtracije i potrebe za dijalizom, postiglo je više od 16% bolesnika u skupini bez alopurinola - 46,1% (p=0,015). Očito je da alopurinol može usporiti napredovanje kronične bolesti bubrega, pogotovo kada je hiperuricemija vodeći čimbenik njenog razvoja. Ova interesantna zapažanja daju podršku hipotezi da hiperuricemija može biti nefrotoksična u CKD i ubrzava progresiju do terminalnog stadija bubrežne bolesti (eng. *end stage renal disease - ESRD*) (50).

Akutno zatajenje bubrega

Poznato je da hiperuricemija može uzrokovati akutno zatajenje bubrega (eng. *acute renal failure - ARF*) preko intrarenalnog taloženja kristala. Akutna uratna nefropatija je zabilježena u bolesnika koji imaju veliki tumor i moraju proći kemoterapiju ili povremeno u bolesnika s rabdomiolizom te nakon kardiovaskularnih operacija. Pretpostavlja se da brzo otpuštanje nukleotida rezultira povećanom produkcijom MK u jetri s brzim povećanjem serumske razine, često na razinu \geq 12 mg/dl. Posljedično povećanje bubrežnog izlučivanja MK rezultira u prezasićenosti u mokraći, kristalizaciji urata, i opstrukciji tubularnog lumena, nastaje lokalna granulomatozna upala povezana s makrofagnom i T staničnom infiltracijom. Nedavne studije pokazuju da i blaga hiperuricemija može imati vazoaktivne i proupalne utjecaje, neovisno o kristalnim formacijama. Čak i blaže povišenje MK može predisponirati ARF.

Transplantacija

Hiperuricemija je jedan od faktora koji može pogoršati funkciju transplantiranog bubrega. Najviša incidencija hiperuricemije nakon transplantacije je kod primatelja bubrežnog transplantata koji primaju terapiju ciklosporina. Nekoliko eksperimentalnih studija ukazuje na to da hiperuricemija oponaša i pogoršava ciklosporinsku nefropatiju, dok snižavanje razine MK može imati reno-protektivnu ulogu. Indukcija eksperimentalne hi-

peruricemije, osobito u modelu ostatka bubrega, histološki je identična kroničnoj allograft nefropatiji. To postavlja zanimljivu hipotezu da hiperuricemija može biti važan antigen neovisni čimbenik rizika za ovo stanje, koje je glavni uzrok kasnog gubitak presađenog bubrega. Utjecaj hiperuricemije na bolesnike i presadak ostaje nejasan. Nedavno, su Gerhard i sur. analizirali utjecaj MK u serumu na preživljavanje presatka, i izvijestili da je hiperuricemija povezana s nižim opstankom presatka nakon 5 godina (68,8%), u odnosu na normouricemične bolesnike - 83,3% (51). Dvije velike prospektivne studije iz Japana ispitivali su povezanost između razine serumskih urata i razvoj bubrežne bolesti. U jednoj su multivarijantne analize prilagodbe uključile dob, krvni tlak, BMI i proteinuriju, hematokrit, hiperlipidemiju, glukozu natašte i kreatinin. Prikazano je 48.177 odraslih Japanaca i izračunata je kumulativna učestalost i terminalni stadij bubrežne bolesti (ESRD) prema kvartilama osnovne razine serumskih urata za oba spola. Izračunata učestalost ESRD na tisuću pregleda je bila 1,22 za muškarce bez hiperuricemije (<od 7,0 mg/dl) u odnosu na 4,64 za muškarce s hiperuricemijom ($\geq 7,0$ mg/dl). Za žene korištenjem sniženih vrijednosti urata 6,0 mg/dl, učestalost ESRD po tisuću pregleda bila je 0,87 za one s niskim razinama u odnosu na 9,0 za one s višim razinama urata (52). U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je pratila 49.413 muškaraca radnika japanske željeznice u prosjeku 5,4 godina istraživao je odnos između serumске razine urata i raznih zdravstvenih rizika. Otkrivena je jaka povezanost između razine serumskih urata i bubrežnog zatajenja, čak i kada su se uzeli u obzir učinci kofaktora. Bolesnici koji su imali MK veću od 8,5 mg/dl pokazali su osam puta veći rizik od bubrežnog zatajenja u odnosu na bolesnike s umjerenim razinama urata (5,0-6,4 mg/dl) (53). U studiji Okinawa General Health Maintenance Association, koja je uključivala 6.400 japanskih sudionika s normalnom bubrežnom funkcijom na početku, razine MK >8 mg/dl bile su povezane s 2,9, i 10 puta većim rizikom od razvoja CKD (definirane kao MK u serumu >1,4 mg/dl u M i >1,2 mg/dl kod žena) u roku od 2 godine. Odnos između MK u serumu i razine bubrežne bolesti (definirana kao smanjenje GFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² s konačnom GFR <60 ml/min/1,73 m²) ocijenjena je također u više od 13.000 sudionika s in-

taktnom funkcijom bubrega u dvije kohortne skupine. Tijekom perioda praćenja od 8,5 godina, svako povećanje razine MK 1 mg/dl od početne bilo je povezano s oko 10% povećanjem rizika za bubrežnu bolest u multivarijabilnim prilagođenim modelima. Kronična uporaba diuretske terapije je navedena kao mogući faktor rizika za hiperuricemijom induciranu CKD (54). Budući da giht često koegzistira s dijabetes melitusom (DM) i hipertenzijom često se prevodi kao pravi čimbenik rizika za CKD i naknadno ESRD. Prevalencija i incidenca ESRD su alarmantno visoki, u Tajvanu posebno. U bazi podataka tajvanskog nacionalnog osiguranja analizom je bilo obuhvaćeno 656,108 bolesnika starijih od 20 godina bez ESRD, koronarne bolesti srca, moždanog udara. Budući da su bolesnici s gihtom imali 57% veću vjerojatnost da razviju ESRD, specifični rizik za smrt zbog ESRD bio je veći u populaciji zahvaćenoj gihtom u odnosu na normalnu populaciju. Nakon prilagodbe za dob, spol, i povijest šećerne bolesti i/ili hipertenziju, giht je bio povezan s omjerom rizika (HR) od 1,57 za ESRD (95% interval pouzdanosti [CI], 1,38-1,79, P <0,001). Ovaj rezultat je u skladu s nalazima da je giht je povezan s trostruko standardiziranim omjerom smrtnosti zbog bolesti bubrega (55). Hiperuricemija je jedan od faktora koji može odrediti pogoršanje funkcije transplantiranog bubrega. U studiji od 202 bolesnika ispitana je prediktivna vrijednost srednje vrijednosti razine MK tijekom prvih 6 mjeseci nakon transplantacije bubrega na preživljavanje presatka i funkcije. Tijekom 68,3 \pm 27,2 mjeseci praćenja, prisutnost hiperuricemije povećala je vjerojatnost gubitka presatka 1,92 puta. [HR] = 1,26, P = 0,026, interval pouzdanosti 95% [CI] = 1,03-1,53, i HR = 1,92, P = 0,029, 95% CI = 1,1-3,4, neovisno o funkcija presatka i drugih nuznalaza. Ispitivanjem prediktivne vrijednosti funkcije presatka, razina MK i hiperuricemija su neovisni prediktori serumskog kreatinina GFR (eng. *glomerular filtration rate*) ili razine glomerularne filtracije u roku od godinu dana nakon transplantacije bubrega. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je srednja razina MK tijekom prvih 6 mjeseci posttransplantacije neovisni prediktor dugoročnog preživljavanja presatka i kratkoročne funkcije presatka. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi procijenila njena uzročna povezanost s kroničnom ozljedom alografta i KV bolestima (56).

Giht, hiperuricemija i cerebrovaskularne bolesti

Razine MK mogu biti neovisni prediktor rizika za moždani udar, a ne samo marker za stadij bolesti. Smatra se da je MK izravno uključena u patofiziologiju razvoja cerebrovaskularne (CVB) bolesti. Čak i kada su ostali faktori rizika kontrolirani, ostaje značajna povezanost između moždanog udara i hiperuricemije. U NHANES III studiji na više od 16.000 bolesnika, serumске razine urata više od 7 mg/dl su se pokazale kao neovi-

san čimbenik rizika za nastanak moždanog udara (57). Lehto i suradnici pratili su kroz 7 godina 1017 bolesnika dobi od 45-64 godine koji su bolovali od dijabetesa tipa 2. Bolesnici s najvišom koncentracijom MK u serumu imali su najveći rizik razvoja za cerebrovaskularni insult (CVD). Ova povezanost između serumskih MK i CVD je ostala statistički značajna i nakon isključenja utjecaja ostalih čimbenika rizika (dob bolesnika, spol,

pušenje cigareta, lipidi u krvi, hipertenzija, tjelesna masa, glukoza u krvi, primjena diuretika) (58). I nedavne populacijske studije u starijih osoba pokazale su da bolesnici s najvišom koncentracijom MK u serumu imaju najveći rizik razvoja CVI. U sklopu Rotterdamske prospektivne studije, provedeno je ispitivanje na 4385 ispitanika ≥ 55 godina (1990.-1993.) bez prethodne anamneze za koronarnu bolest srca i preboljeli CVI. Prosjek praćenja bio je 8,4 godine. Nađena je jaka povezanost između razine MK u serumu i rizika oboljenja za IM i moždani udar. Visoka razina MK u serumu je povezana s rizikom od IM i moždanog udara; dobi i spolu prilagođeni omjer rizika (95 % CI) za najviši naspram najnižeg kvintila MK su 1,68 (1,24-2,27) za KV bolest (515 slučajeva), 1,87 (1,12-3,13) za IM (194 slučajeva), 1,57 (1,11-2,22) za moždani udar (381 slučajeva), 1,77 (1,10-2,83) za ishemijski (205 slučajeva) i 1,68 (0,68-4,15) za hemoragijski moždani udar (46 slučajeva). Povezanost je bila veća u osoba bez hipertenzije nego u onih s hipertenzijom (59). Meta-analiza temeljena na velikoj prospektivnoj kohortnoj studiji tijekom dugog perioda praćenja u mnogim zemljama studija je pretraživala velike elektroničke baze) sugerira da visoka razina MK u serumu može povećati rizik od učestalosti moždanog udara i smrtnosti. Podaci iz meta-analize (16 studija, na 238449 odraslih bolesnika) su pokazali daje hiperuricemija povezana s povećanim rizikom od moždanog udara. Analizirana podskupina prilagođena poznatim čimbenicima rizika kao što su dob, hipertenzija, dijabetes, kolesterol pokazala je da je hiperuricemija značajno povezana i s incidencijom moždanog udara za RR 1,47, (n=4 studije, 95 % CI: 1,19-1,76) i smrtnosti za RR 1,26, (n=6 studije, 95 % CI: 1,12-1,39). Prema saznanjima, ovo je prvi sustavni pregled i meta-analiza hiperuricemije i rizika od moždanog udara (39). Rezultati nekih studija ukazuju na neuroprotektivno djelovanje MK u serumu i ako oko toga još uvijek postoje oprečni podaci. Pretpostavlja se da MK smanjuje oksidativni stres u neuronima. Teoretski, zahvaljujući svojim antioksidativnim svojstvima, MK mogla bi biti zaštitni mehanizam protiv oksidativnog i ishemijskog oštećenja u mozgu. Prema toj logici, istražitelji su ispitivali mogućnost protektivne veze između hiperuricemije i moždanog udara. Ipak samo jedna mala studija je potvrdila hipotetski zaštitni učinak hiperuricemije u bolesnika s moždanim udarom. U Kliničkom centru u Barceloni je od srpnja 1992 do siječnja 1997 ispitano 881 bolesnika, pretežno bijelaca s akutnim ishemijskim moždanim

udarom. Oni su na odjelu Neurologije primljeni u roku od 72 sata od početka simptoma.

U svih bolesnika pri dolasku provedene su rutinske krvne pretrage, EKG, te početni CT mozga. CT mozga ili MRI mozga (60 % bolesnika) učinjeni su prije otpuštanja kako bi se bolje opisala topografija i veličina lezije. Moždani udar, spontana krvarenja u mozgu, traume, tumori, koagulacijske bolesti, aneurizme ili arteriovenske malformacije bili su isključeni iz studije. Rizični čimbenici uključeni u studiju bili su: arterijska hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, koronarna bolest srca (angina, infarkt miokarda ili kongestivno zatajenje srca), pušenje, alkohol, intermitentna klaudikacija, i prijašnji moždani udar ili tranzitorne ishemijske atake (TIA). Ustanovljeno je 12 % povećanje vjerojatnosti dobrog kliničkog ishoda za svaki miligram po decilitru povećanja MK u serumu. Ovo otkriće pojačava značaj oksidativnog oštećenja u ishemijskom moždanom udaru. U ovom istraživanju, spol, atrijska fibrilacija, kongestivno zatajenje srca, pušenje, podtipovi moždanog udara, glukoza u krvi, hematokrit, kolesterol i trigliceridi nisu bili neovisni prediktori ishoda kad je izvedena multivarijatna analiza. Neurološka oštećenja pri prijemu ($P=0,001$) i konačna veličina infarkta na CT/MRI ($P=0,01$) također su obrnuto povezani s razinom MK. Dobiveni rezultati u ovom istraživanju pružaju snažnu potporu stavu da je antioksidativni kapacitet MK neovisni čimbenik koji poboljšava kliničku prognozu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Temeljem ovih rezultata ista skupina je sugerirala davanje MK kao terapijskog sredstva bolesnicima s akutnim moždanim udarom. Ovo je bila prva studija koja na velikoj seriji bolesnika opisuje odnos između koncentracija MK u krvi i neurološku težinu ishemijskog moždanog udara (60). Druge studije dale su oprečne rezultate. Na malom nizu ispitanika, Cherubini i suradnici pronašli su niže razine MK kod prijema bolesnika s ishemijskim moždanim udarom nego u kontrolnoj skupini. Ispitano je 38 bolesnika starijih od 65 godina s akutnim ishemijskim moždanim udarom unutar 24 sati od prijema. Bolesnici koji su umrli ili doživjeli najveći funkcionalni pad imali su veće razine MK u plazmi od bolesnika koji su ostali funkcionalno stabilni ($P=0,001$). Za razliku od prethodne studije, u ovoj studiji nisu kontrolirali važni prognostički ometajući čimbenici koji se upliću u postavke akutnog moždanog udara (61). Neka istraživanja pokazala su da razine MK mogu imati značajniji predznak vaskularnog rizika kod žena nego u muškaraca (24).

Giht, hiperuricemija i Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) je neurološka progresivna bolest karakterizirana primarno motoričkim simptomima. Simptome PB karakterizira gubitak dopaminergičnih neurona u substantii nigri (dio motornog sistema

mozga). Iako se smatra da je uzrok tog gubitka multifaktorijalan, postoje dokazi koji podržavaju oksidativni stres kao faktor u neurodegeneraciji. Obzirom da je hiperuricemija povezana s antioksidativnim učincima

smatra se da povišena razina MK pridonosi zaštitnom učinku u razvoju i progresiji PB. Uz to, predlagano je da prehrana bogata purinima može igrati ulogu u prevenciji PB. Tu su i dokazi koji podupiru povezanost između visokog unosa urata prehranom i smanjenja učestalosti PB. Visoka koncentracija urata u plazmi povezana je s nižim rizikom od PB kod muškaraca, ali podaci nedostaju kod žena i afroamerikanaca. U velikoj ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) studiji, između 1987. i 1989. godine autori su ispitali urate u plazmi u odnosu na PB kod 15,792 sudionika, starosti 45-64 godina, iz 4 američke zajednice. Koncentracija urata u plazmi bila je obrnuto proporcionalna s pojavom PB. Omjer rizika između ekstremnih kvartila plazmatskih urata bio je 0,4 (95 % interval pouzdanosti: 0,2, 0,8) u ukupnoj analizi, 0,3 (95 % interval pouzdanosti: 0,1, 0,7) za muškarce i 0,4 (95 % interval pouzdanosti: 0,2, 1,0) za bijelace. Takva povezanost sugerirana je kod žena i afroamerikanaca, ali nije bila statistički značajna zbog

Giht, hiperuricemija i kognitivna oštećenja

MK faktor je rizika za cerebrovaskularne (CV) bolesti ali je i veliki prirodni antioksidans, koji smanjuje pojavu staničnog oštećenja. I vaskularna patologija i oksidativni stres su povezani s povećanim rizikom od demencije i kognitivnih oštećenja. Pretpostavlja se da je povezanost serumske MK i smanjenog rizika od demencije i bolje kognitivne funkcije kasnije u životu, temeljeno na antioksidativnim svojstvima MK, vjerojatno maskirano povezanošću MK s vaskularnom patologijom koja je povezana s lošijom kognitivnom funkcijom. Prema tome, različita svojstva MK mogu imati proturječne utjecaje na rizik od demencije i na kognitivne funkcije (64,65). U prospektivnoj kohortnoj studiji među 4618 ispitanika dobi ≥ 55 godina procjenjivan je odnos između serumskih razina MK i rizika od demencije. Ispitan je i odnos serumske MK i kognitivnih funkcija kasnije u životu (u prosjeku 11,1 godina kasnije) u poduzorku od 1724 sudionika koji nisu imali demenciju tijekom praćenja. Analize su prilagođeni dobi, spolu i kardiovasku-

Zaključak

Brojne su kliničke i epidemiološke studije pokazale povezanost hiperuricemije i gihta s različitim poremećajima kao što su pretilost, metabolički sindrom, hipertenzija, koronarna bolest srca, periferne vaskularne bolesti i moždani udar. Složeni odnos između hiperuricemije i brojnih kardiovaskularnih čimbenika rizika mnogi su interpretirali na način da odnos između mokraćne kiseline i vaskularne bolesti može biti samo epifenomenski a ne kauzalni. Međutim sve je više dokaza da hiperuricemija sama može biti neovisan čimbenik rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti a rezultati istraživanja pokazuju da korekcija hiperuricemije može spriječiti

male veličine uzoraka. Ti podaci podupiru prethodni zaključak da urati mogu biti zaštitni faktor protiv PB (62). 2007. godine, Gao i suradnici istražili su povezanost između prehrane bogate uratima i učestalosti PB. Ispitali su 47,406 muškaraca iz Health Professionals studije i izračunali dijetetski uratni indeks za sve sudionike. Nakon 14 godina praćenja dokumentirali su 248 slučajeva s PB. Otkrili su da viši dijetetski uratni indeks smanjuje rizik za PB. Više nego dvostruko smanjenje rizika od PB viđeno je između najviše i najniže kvintile unosa urata. Sastojci kao što su fruktoze i etanol povećavaju stopu gihta i pridonose povećanom unosu urata. Vitamin C je također povezan s nižom incidencijom za PB i giht, što je jedina hipouricemina namirnica povezana s nižom incidencijom za PB. Ovi rezultati podupiru moguću neuroprotektivni učinak urata ili njegovih prekursora u patogenezi PB i sugeriraju da prehrambeno moduliranje plazmatskih urata može imati ulogu u prevenciji i liječenju (63).

larnim (KV) čimbenicima rizika. Tek nakon korekcije za nekoliko čimbenika KV rizika, više razine MK u serumu povezane su sa smanjenim rizikom od demencije (HR, prilagođen za dob, spol i faktore KV rizika 0,89 [95 % interval pouzdanosti (CI) 0,80-0,99]. U ispitanika koji nisu razvili demenciju, više razine MK u serumu u početku bile su povezane s boljom kognitivnom funkcijom kasnije, za sve kognitivne domene koje su ocijenjivane (95 % CI) po SD povećanja MK 0,04 (0,00-0,07) za globalne kognitivne funkcije; 0,02 (0,02 do 0,06) za izvršne funkcije, te 0,06 (0,02 do 0,11) za memoriju, ali ponovno tek nakon korekcije za KV čimbenike rizika. U ovoj velikoj, populacijskoj kohortnoj studiji, razine MK u serumu nisu bile povezane s rizikom od demencije ili kognitivnom funkcijom kasnije u životu. Međutim, nakon prilagodbe za nekoliko KV čimbenika rizika, viša razina MK u serumu povezana je sa smanjenim rizikom od demencije i boljom kognitivnom funkcijom kasnije u životu (66).

razvoj kardiovaskularnih bolesti, što je i pokazala studija LIFE. U 2-13 % slučajeva i kada je "asimptomatska", hiperuricemija pretkazatelj rizika bubrežnih, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Učestalost i težina moždanog udara, srčanih bolesti i oštećenja bubrega koji ostaju čak i nakon korekcije kardiovaskularnih faktora rizika dovoljan je razlog za razmišljanje da prevencija kardiovaskularnih bolesti nije sasvim primjerena. U tijeku su klinička ispitivanja koja će pokazati kakva je uloga mokraćne kiseline u humanoj hipertenziji i koja će utvrditi je li kontrola mokraćne kiseline može biti novi način prevencije ili liječenja esencijalne hipertenzije.

Ne postoje preporuke za snižavanje asimptomatske hiperuricemije i aktuelno pitanje u današnje vrijeme je potreba za korekcijom asimptomatske hiperuricemije. Laboratorijski testovi koji uključuju i određivanje koncentracije

mokraćne kiseline u krvi trebaju postati rutina, a potraga za novim terapijskim ciljevima koje smanjuju učestalost kardiovaskularnih bolesti je iznimno važna. Odgovore na mnoga pitanja i dileme pokazat će daljnja istraživanja.

Literatura

1. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987 Mar;82(3):421-6.
2. Vazquez Mellado J, Garsia CG, Vazquez SG. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004 Jun;10(3):105-9.
3. Feig DI, Mazzali M, Kang DH. et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S69-73.
4. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS. et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010 Apr;12(2):108-17.
5. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972 Aug;84(2):171-82.
6. Thom T, Haase N, Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006 Feb 14;113(6):e85-151.
7. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kannelis J, Watanabe S. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003 Jun; 41(6):1183-90.
8. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005 Mar;18(3):431-40.
9. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008 Jul;75 (Suppl 5):S13-6.
10. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007 Aug;25(8):1583-9.
11. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003 Sep;42(3):247-52.
12. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000 Dec;36(6):1072-8.
13. Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006 May;8(2):111-5.
14. Nagahama K, Inoue T, Iseki K. et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004 Nov; 27(11):835-41.
15. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum Uric Acid and Risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18(6):523-30.
16. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):34-8.
17. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE. et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004 Mar;65(3):1041-9.
18. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH. et al. Uric acid and the development of hypertension in the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006 Dec;48(6):1031-6.
19. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007 Feb;49(2):298-303.
20. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol* 2002 Nov;283(5):F1105-10.
21. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y. et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1227-33.
22. Feig D, Soletsky B, Johnson R. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008 Aug; 300(8): 924-32.
23. Zhang W, Doherty M, Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) *Ann Rheum Dis* 2006 October; 65(10):1312-1324.
24. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 Oct; 359(17): 1811-21.
25. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41(3):237-42.

26. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Lew D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999 Jul;131(1):7-13.
27. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000 May;283(18):2404-10.
28. Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid. Its relationships to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973 Sep;132(3):401-10.
29. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D. et al. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol* 2008 Oct;102(7):797-801.
30. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006 Aug;54(8):2688-96.
31. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003 Apr; 107(15):1991-7.
32. Krishnan E. Hyperuricemia and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2009 Nov;2(6): 556-62.
33. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282.
34. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M. et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J of Heart Failure* 2007 May;9(5):466-468.
35. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006 May;27(10):1174-81.
36. Doehner V., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002 Jun;105(22):2619-24.
37. Korantzopoulou P, Letsas PL. and Liu T. Xanthine oxidase and uric acid in atrial fibrillation. *Front Physiol* 2012;3:150.
38. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ. et al. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011 Nov;108(9):1272-6.
39. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009 Jul 15;61(7):885-92.
40. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007 May;120(5):442-7.
41. Mazzali M, Kanellis J, Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *AJP - Renal Physiol* 2002 June;282(6):F991-F997.
42. Klein S, Burke LE, Bray GA. et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2004 Nov;110(18):2952-67.
43. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S. et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *AJP - Renal Physiol* 2006;290:F625-F631.
44. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008 Jun;57(6):845-52.
45. Johnson RJ, Segal MS, Sauti Y. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):899-906.
46. Busuioc M, Voroneanu L, Hogas S, Covic M, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Pathogenetic Impact of Hyperuricemia in Renal and Cardiovascular Disease. *Bantao J* 2007;5(1):1-5.
47. Mazzali M, Hughes J, Kim YG. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel cryptal independent mechanism. *Hypertension* 2001 Nov;38(5):1101-6.
48. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Schreiner GF, Herrera-Acosta J. Hypertension: A microvascular and tubulo interstitial disease. *J Hypertens* suppl 2002 Jun; 20(3):S1-S7.
49. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):18-20.
50. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006 Jan;47(1):51-9.
51. Gerhardt U, Grosse Hüttmann M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1999 Oct;13(5):375-9.
52. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004 Oct;44(4):642-50.
53. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H. et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective co-

hort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000 Nov;10(6):403-9.

54. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001 Nov;24(6):691-7.

55. Yu KH, Kuo CF, Luo SF. et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2012 Apr 18;14(2):R83.

56. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K. et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010 Mar 15;89(5):573-9.

57. Ward H. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998 Aug 29;352(9129):670-1.

58. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998 Mar;29(3):635-9.

59. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006 Jun;37(6):1503-7.

60. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002 Apr;33(4):1048-52.

61. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M. et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000 Oct;31(10):2295-300.

62. Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2009 May;169(9):1064-9.

63. Gao X, Chen H, Choi HK, Curhan G, Schwarzschild MA, Ascherio A. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am J Epidemiol* 2008 Apr;167(7):831-8.

64. Zhu X, Raina AK, Perry G, Smith MA. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *Lancet Neurol* 2004;3:219-26.

65. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A. et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003 Nov;24(7):915-9.

66. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain* 2009 Feb;132(Pt 2):377-82. Epub 2008 Nov 26.