

MOKRAĆNA KISELINA KAO MOGUĆI ČIMBENIK RIZIKA BOLESTI SRCA I BUBREGA

MORENA BUTKOVIĆ

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Pula, Hrvatska

Asimptomatska hiperuricemija je česti biokemijski nalaz, ali se ne može smatrati bolešću. Unatoč visokoj prevalenciji hiperuricemije kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom (AH), kroničnom bubrežnom bolesti (KBB), kardiovaskularnim bolestima (KVB) i metaboličkim sindromom, hiperuricemija nije potvrđena kao uzročni čimbenik ovih poremećaja. Cilj rada je prikazati rezultate najnovijih istraživanja o značenju mokraćne kiseline kao mogućem čimbeniku rizika za bolesti srca i bubrega. Za potrebe ovog preglednog rada pretražena je najnovija znanstvena literatura objavljena tijekom 2015. i 2016. godine vezana za mogući utjecaj koncentracije mokraćne kiseline na nastanak bolesti srca i bubrega. Pretražena je i znanstvena literatura u medicinskim bazama podataka (PubMed, Cochrane, Medline, UpToDate) prema ključnim riječima: mokraćna kiselina, hiperuricemija, kardiovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest, a objavljena u periodu od studenog 2009. godine do listopada 2016. godine. Uzročna povezanost hiperuricemije sa posljedičnim poremećajima dokazana je jedino u poremećajima kod kojih dolazi do odlaganja kristala mononatrijeve soli mokraćne kiseline. Rezultati dosadašnjih istraživanja ne opravdavaju rutinsku primjenu inhibitora ksantin oksidaze kod asimptomatske hiperuricemije premda postoje studije sa manjim brojem ispitanika i kratkim periodom praćenja koje ukazuju na poboljšanje endotelne funkcije nakon primjene inhibitora ksantin oksidaze. Daje se prednost nefarmakološkoj intervenciji promjenom loših životnih navika. Liječenje asimptomatske hiperuricemije kod KBB još je predmet rasprava te su nužna dodatna istraživanja koja bi pokazala korist snižavanja koncentracije mokraćne kiseline u KBB. Liječnik obiteljske medicine (LOM) treba poznavati preporučeni pristup bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom. Zaključuje se da medicina temeljena na dokazima još ne preporučuje ciljano određivanje koncentracije mokraćne kiseline za utvrđivanje čimbenika rizika za KVB i KBB. Najnovija istraživanja upućuju na mogući utjecaj mokraćne kiseline u bolestima srca i bubrega te da liječenje asimptomatske hiperuricemije inhibitorima ksantin oksidaze može biti korisno u prevenciji bolesti srca i bubrega. Potrebna su dodatna istraživanja koja će to potvrditi.

Ključne riječi: mokraćna kiselina, hiperuricemija, kardiovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Morena Butković, dr. med.
Palladiniova 22
52 000 Pula, Hrvatska
Tel: 098366455
E-pošta: morena.butkovic@mail.inet.hr

UVOD

Mokraćna kiselina je otkrivena davne 1700. godine analizom kamenca mokraćnog mjehura. Jedno stoljeće kasnije, 1800. godine, dokazana je povezanost između hiperuricemije i osteoartritisa. Fizikalno-kemijska definicija hiperuricemije je koncentracija mokraćne kiseline koja doseže teorijsku razinu topivosti, a to je 7 mg/dL (416 μ mol/L) mjereno automatskom enzimskom metodom (urikaza), odnosno 6 mg/dL (356 μ mol/L) u slučaju kolorimetrijske metode (1). Kod asimptomatske hiperuricemije prisutna je povećana koncentracija mokraćne kiseline koja nije povezana sa simptomima

koji nastaju zbog odlaganja kristala mononatrijeve soli mokraćne kiseline. Povezanost koncentracije mokraćne kiseline i kardiovaskularnih i drugih stanja prisutno je i kod koncentracija mokraćne kiseline koje su ispod teorijske razine topivosti (2,3).

Više koncentracije mokraćne kiseline nalaze se kod muškaraca, starijih dobnih skupina, višeg arterijskog tlaka, većih vrijednosti kolesterola i većeg indeksa tjelesne mase (4-6).

Prevalencija hiperuricemije u Republici Hrvatskoj je 13,9 % u općoj populaciji sa statistički značajno većom

zastupljenošću u muškaraca u odnosu na žene (26 % u odnosu na 6 %) te se kod hiperuricemije češće pojavljuju i hiperglikemija te dislipidemija u odnosu na osobe sa normalnom koncentracijom mokraćne kiseline (7).

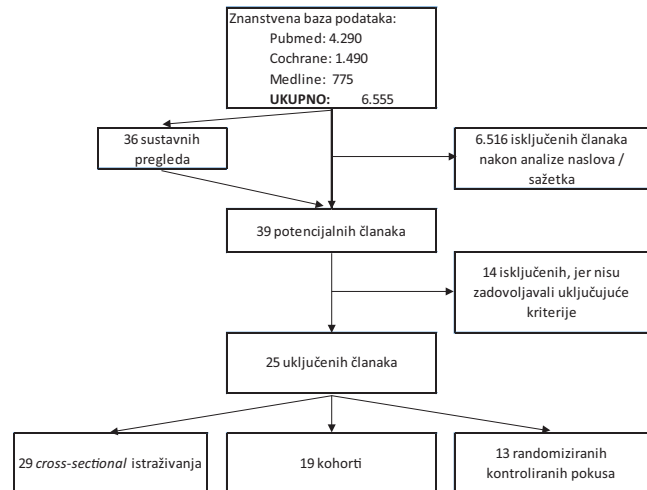
Mokraćna kiselina u fiziološkim koncentracijama ima antioksidativni učinak. Zajedno s ostalim antioksidansima ekstracelularne tekućine čini obranu organizma od reaktivnih oksidativnih spojeva (8). Smatra se da je mokraćna kiselina odgovorna za 2/3 ukupnog antioksidativnog kapaciteta plazme.

U povišenoj koncentraciji mokraćna kiselina ima i prooksidativni učinak te aktivira cirkulirajuće trombocite i nepovoljno djeluje na funkciju endotela, smanjuje endotelno otpuštanje dušičnog oksida i inhibira sustav dušičnog oksida u bubrezima (9). Upravo oksidativni stres zbog aktivnosti enzima ksantin oksidaze može biti povezan s procesom ateroskleroze, te tako objasniti povezanost hiperuricemije s arterijskom hipertenzijom (AH) i kardiovaskularnim bolestima (KVB) (10). Stoga je cilj ovog članka istražiti poznate znanstvene činjenice o značenju mokraćne kiseline kao mogućem čimbeniku rizika za bolesti srca i bubrega

METODE

Pretražena je najnovija stručna literatura objavljena tijekom 2015. i 2016. godine objavljena u časopisima *European Journal of Internal Medicine*, *International Journal of Cardiology* te *Annals of Medicine* koja je izvještavala o mogućem utjecaju koncentracije mokraćne kiseline na nastanak bolesti srca i bubrega. Pretražena je i znanstvena literatura u medicinskim bazama podataka (*PubMed*, *Cohrane*, *Medline*, *UpToDate*) prema ključnim riječima: mokraćna kiselina, hiperuricemija, kardiovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest, a objavljena od studenog 2009. do listopada 2016. godine (sl. 1). Pretraživanja su se temeljila na sljedećim uključujućim kriterijima: sustavni pregledi koji izvještavaju o mogućoj uzročnoj povezanosti koncentracije mokraćne kiseline i bolesti srca i bubrega te o mogućem utjecaju inhibitora ksantin oksidaze na kardiovaskularne ishode i tijekom KBB; randomizirana kontrolirana ispitivanja o mogućem utjecaju liječenja asimptomatske hiperuricemije na poboljšanje endotelne funkcije. Pretraženo je 13 studija koje su istraživale povezanost koncentracije mokraćne kiseline s kardiovaskularnim ishodima, te tri studije koje su ispitivale utjecaj liječenja asimptomatske hiperuricemije inhibitorima ksantin oksidaze.

Isključujući kriteriji: studije koje nisu na engleskom jeziku, te studije koje ispituju simptomatsku hiperuricemiju (giht).



Sl. 1. Literatura dijagrama tijekom

RASPRAVA

Je li asimptomatska hiperuricemija nezavisni čimbenik rizika za bolesti srca i bubrega?

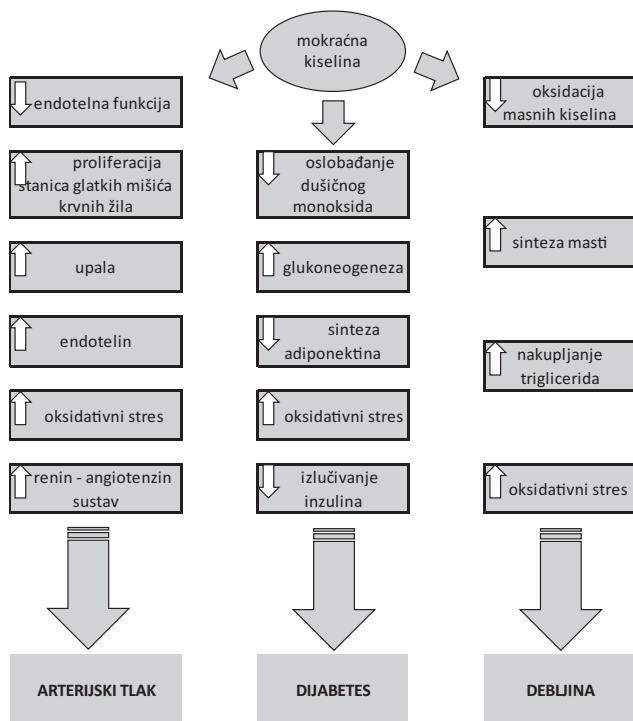
U većem broju kliničkih i epidemioloških studija posljednjih je 50-tak godina ispitivana povezanost povišene koncentracije mokraćne kiseline s povećanim rizikom obolijevanja od KVB te povezanost AH i koncentracije mokraćne kiseline.

Najvažniji promjenjivi čimbenik rizika za nastanak KVB i cerebrovaskularnog inzulta je AH.

Provedeno je nekoliko studija koje su ispitivale povezanost povećane koncentracije mokraćne kiseline i rizika od novonastale AH. Studije su pokazale porast relativnog rizika za novonastalu AH s porastom koncentracije mokraćne kiseline u zdravih i normotenzivnih ispitanika i ta je povezanost neovisna od ostalih poznatih čimbenika rizika (11-13).

Novija epidemiološka studija je potvrdila da osobe s AH u dobi od 30 godina imaju povećan kardiovaskularni rizik kada se usporede s normotenzivnim osobama (14). Stoga je nedavno provedena studija u općoj populaciji koja je ispitivala koncentraciju mokraćne kiseline kod osoba s neliječenom AH te loše reguliranom liječenom AH u usporedbi sa normotenzivnim osobama i osobama s dobro kontroliranom AH. Čini se da povećana koncentracija mokraćne kiseline može biti odgovorna za neadekvatnu kontrolu AH kod liječenih hipertoničara. Osobe s loše reguliranom AH i povećanom koncentracijom mokraćne kiseline imaju povećani rizik od arterioskleroze što također uzrokuje lošu regulaciju AH (15). Više provedenih studija ukazuje da povećana koncentracija mokraćne kiseline može biti nezavisni čimbenik rizika za KVB (4,16-18).

Postoje i studije koje su pokazale da povećana koncentracija mokraćne kiseline ima značajnu ulogu i u razvoju inzulinske rezistencije i dijabetesa, abdominalne pretilosti, dislipidemije i AH što su sve karakteristike metaboličkog sindroma (19) (sl. 2).



Sl. 2. Prikaz mogućeg utjecaja mokraćne kiseline na patogenezu hipertenzije, šećerne bolesti i debljine

Stoviše, pojedine studije ukazuju na uključivanje određivanja koncentracije mokraćne kiseline kao jednog od dijagnostičkih kriterija za definiranje metaboličkog sindroma (20). Cicero i sur. u svojem istraživanju idu i korak dalje te pokazuju da kontrola koncentracije mokraćne kiseline u zdravoj populaciji može odgoditi pojavu AH tijekom života i pozitivno utjecati na koncentraciju glukoze natašte u općoj populaciji (21). Problem su različiti dizajni navedenih istraživanja koji uključuju različite profile ispitanika. Rasprave ukazuju na potrebu daljnjih istraživanja koja bi dodatno ujednačila profile ispitanika za očekivane ishode istraživanja. Tako će daljnja istraživanja trebati dodatno razmotriti dokazanu snažnu povezanost koncentracije mokraćne kiseline sa spolom, dobi i renalnom funkcijom uz čestu prisutnost povećane koncentracije mokraćne kiseline u osoba s ostalim poznatim čimbenicima rizika za KVB te uključiti ove elemente prilikom definiranja profila ispitanika. Poznata je i povezanost hiperuricemije s ljudskim genomom. Identificirano je devet gena od kojih je osam odgovorno za transporte mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima bubrega čije genske varijante dovode do hiperuricemije.

Činjenica da osobe koje imaju varijante gena povezane s hiperuricemijom nemaju veću učestalost hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti ili metaboličkog sindroma dodatno potvrđuje potrebu daljnjih istraživanja. Također možemo reći da postoje slabi dokazi ili su nedovoljno istraženi da pacijenti s gihtom ili hiperuricemijom imaju povećani rizik od razvoja KVB (22).

Mokraćna kiselina i bubreg

Oko 14 % odrasle populacije boluje od kronične bubrežne bolesti (KBB). Dvije trećine starijih od 80 godina ima smanjenu glomerularnu filtraciju ispod 60 mL/min. KBB prisutna je i kod uredne glomerularne filtracije uz prisutnu albuminuriju. Kliničke smjernice za liječenje KBB iz 2013. navode da se kardiovaskularni rizik povećava kako smanjenom glomerularnom filtracijom tako i prisustvom albuminurije (23).

Bubrezi imaju važnu ulogu u homeostazi mokraćne kiseline. Oko dvije trećine mokraćne kiseline koje nastaju u tijelu metabolizmom purina izlučuju se bubrežima. Više od 90 % hiperuricemija je posljedica smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline i povećane reapsorpcije mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima. Poznato je stoga da renalna insuficijencija povećava rizik hiperuricemije što dodatno oštećuje bubrege. Analizirajući tako povezanost hiperuricemije i KBB, teško je reći što je uzrok, a što posljedica.

Pacijentima sa simptomatskom hiperuricemijom (gihtom) treba pratiti bubrežnu funkciju, a pacijentima sa KBB treba kontrolirati koncentraciju mokraćne kiseline i pitati ih za simptome gihta.

Premda neke studije pokazuju da uspješno farmakološko liječenje povišene koncentracije mokraćne kiseline u bolesnika sa KBB, usporava progresiju KBB te odgađa ili čak prevenira potrebu za dijalizom (24), još uvijek nema konsenzusa u pogledu liječenja asimptomatske hiperuricemije kod KBB. Studije koje su istraživale je li alopurinol, inhibitor ksantin oksidaze, usporava progresiju KBB ili poboljšava kardiovaskularne ishode uključivale su manji broj ispitanika te su imale kratko razdoblje praćenja (25). Također jedna manja studija ispitala je utjecaj još jednog inhibitora ksantin oksidaze, febuksostata, te je na manjem broju pacijenata u razdoblju od samo 24 tjedna, pokazala povećanje glomerularne filtracije i tendenciju smanjenja proteinurije kod umjerene do teške KBB (26). Potrebne su dodatne studije koje će pokazati moguću korist snižavanja koncentracije mokraćne kiseline kod KBB.

Trebamo li liječiti asimptomatsku hiperuricemiju?

Istraživanja na štakorima su pokazala da hiperuricemija dovodi do endotelne disfunkcije, ali i da liječenje






inhibitorom ksantin oksidaze alopurinolom, poboljšava endotelnu funkciju u životinja s hiperuricemijom (28,29).

U tijeku je veliko kliničko istraživanje o utjecaju snižavanja koncentracije mokraćne kiseline na ishode kardiovaskularnih i kroničnih bubrežnih bolesti u kojoj se istražuje učinak inhibitora ksantin oksidaze u starijih pacijenata s hiperuricemijom. Prve rezultate bi trebali očekivati krajem 2017. godine (30).

U Europi nema odobrenih lijekova za liječenje asimptomatske hiperuricemije. Primjena inhibitora ksantin oksidaze u asimptomatskoj hiperuricemiji do sada nije bila utemeljena na dokazima premda se često propisuje kako bi se smanjio rizik bolesti srca, krvnih žila i bubrega. Postojeći dokazi ne opravdavaju primjenu inhibitora ksantin oksidaze kod asimptomatske hiperuricemije.

Sustavni *Cochrane* pregledi iz 2013. godine o farmakološkom liječenju hiperuricemije kod AH izdvajaju samo jednu studiju u koju je uključeno 30 adolescenata u dobi od 11 do 17 godina s novo dijagnosticiranom AH i hiperuricemijom, te je dokazano da alopurinol snižava arterijski tlak (31). Broj uključenih ispitanika isključivo adolescentske dobi ograničavajući je čimbenik ove studije. Dakle, nema čvrstih dokaza o koristi upotrebe alopurinola u liječenju pacijenata s AH.

Brojni drugi lijekovi imaju sekundarni utjecaj na koncentraciju mokraćne kiseline što je važno u odabiru terapije kod pacijenata s hiperuricemijom i komorbiditetima. Losartan urikozuričkim djelovanjem smanjuje koncentraciju mokraćne kiseline za 20-25 %, a blokatori kalcijevih kanala na isti način za 3-10 %. Beta blokatori nepoznatim mehanizmom povećavaju koncentraciju mokraćne kiseline za 6-9 %, a diuretici povećanom reapsorpcijom mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima za 6-19 %. Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) i diuretika te alfa blokatori neutralno djeluju na koncentraciju mokraćne kiseline (sl. 3).

losartan		20-25%	urikozurički efekt
blokatori kalcijevih kanala		2-10%	urikozurički efekt
beta blokatori		6-9%	nejasan mehanizam
diuretici		6-19%	povećana reapsorpcija mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima bubrega
inhibitori ACE		ublažava porast uzrokovan diureticima	urikozurički efekt

ACE: angiotenzin konvertirajući enzim

Sl. 3. Lijekovi koji utječu na koncentraciju mokraćne kiseline

Pristup bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom

Kod primarne perzistentne hiperuricemije ne postoje bolesti i stanja kao ni uzimanje lijekova koji utječu na stvaranje ili izlučivanje mokraćne kiseline. Primarna hiperuricemija kod muškaraca obično počinje u pubertetu, dok se kod žena pojavljuje u postmenopausalnom razdoblju zbog utjecaja estrogena na izlučivanje mokraćne kiseline.

U sekundarnoj hiperuricemiji prisutno je povećano stvaranje mokraćne kiseline ili je smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline, a povezano je s genetskom predispozicijom, komorbiditetom, lijekovima, prekomjernim korištenjem purina ili toksinima.

Tablica 1.
Čimbenici povezani s visokim koncentracijama mokraćne kiseline:

Čimbenici povezani sa visokim koncentracijama mokraćne kiseline:
• Muškarci
• Starije osobe
• Povišeni arterijski tlak
• Povišena koncentracija kolesterola
• Povišena koncentracija kreatinina
• Povišen ITM
• Uporaba diuretika
• Unos alkohola, mesa i morskih plodova
• Utjecaj genetike, rase, etničke skupine

ITM: indeks tjelesne mase

Rizični čimbenici koji pogoršavaju hiperuricemiju i povećavaju vjerojatnost pojave gihta uključuju konzumaciju alkohola, posebno piva, mesnih proizvoda i plodova mora, diuretika, beta blokatora, ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora osim losartana, hipertenzija i debljina. U suprotnosti s perzistentnom hiperuricemijom, akutno povećanje koncentracije mokraćne kiseline nakon konzumacije crnog vina u zdravih pojedinaca štiti arterijski endotel od oksidativnog stresa (32).

Postoji preporuka da se asimptomatska hiperuricemija koja prelazi 8 mg/dL (480 μ mol/L) obvezno provjeri ponovnim određivanjem koncentracije mokraćne kiseline za tjedan dana (1). Ako je kontrolni nalaz koncentracije mokraćne kiseline od 7 do 8 mg/dL (416-476 μ mol/L), dovoljna je ponovna kontrola koncentracije mokraćne kiseline za 6 do 12 mjeseci zbog male incidencije pojave gihta kod tih koncentracija mokraćne kiseline.

Kada kontrolni nalaz prelazi 8 mg/dL (480 μ mol/L) pristupa se definiranju uzroka asimptomatske hiperuricemije.

Početna procjena uključuje temeljitu obiteljsku i osobnu anamnezu te fizikalni pregled. Posebno treba obratiti pažnju na prisutnost pozitivne obiteljske anamneze za hiperuricemiju, komorbiditete, uzimanje lijekova i navike u prehrani i stilu života.

Laboratorijska obrada obvezno uključuje kontrolu bubrežne funkcije te kompletnu krvnu sliku i diferencijalnu krvnu sliku, kalcij i hepatogram. Ovakav pristup otkrit će uzrok hiperuricemije kod 80-90 % pacijenata.

Kod muškaraca mlađih od 30 godina i premenopausalnih žena kod kojih nije pronađen uzrok sekundarne hiperuricemije, u daljnjoj obradi mogu se određivati mokraćna kiselina/kreatinin u jutarnjem uzorku urina što nam omogućava razlikovanje povećane produkcije mokraćne kiseline sa prekomjernim izlučivanjem od smanjenog klirensa mokraćne kiseline.

Kod svih pacijenata s perzistentnom asimptomatskom hiperuricemijom preporuča se nefarmakološka intervencija koja uključuje promjenu životnih navika za smanjenje koncentracije mokraćne kiseline. Nedostatni su dokazi koji bi potvrđivali korist farmakološke intervencije kod asimptomatske hiperuricemije.

Dakle, svim pacijentima s perzistentnom hiperuricemijom kojima je koncentracija mokraćne kiseline iznad 8 mg/dL (480 μ mol/L), a nemaju simptome odlaganja kristala mononatrijeve soli mokraćne kiseline, preporuča se nefarmakološka intervencija koja uključuje dijetu bez purina, izbjegavanje alkohola, smanjenje prekomjerne tjelesne težine i redovita tjelovježba.

Ako pacijenti s perzistentnom asimptomatskom hiperuricemijom imaju komorbiditete, preporuča se upotreba lijekova koji smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline. Tako se u liječenju hiperlipidemije preporuča fenofibrat (33), a kod AH se preporuča losartan ili blokator kalcijevih kanala (34). Također treba izbjegavati lijekove koji mogu izazvati hiperuricemiju i giht kao što su tiazidi, diuretici Henleove petlje, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora osim losartana te beta blokatori.

Još nisu provedene randomizirane i velike prospektivne studije koje bi pokazale kliničku korist od farmakološke intervencije kod asimptomatske hiperuricemije.

Uloga liječnika obiteljske medicine u skrbi za bolesnike sa asimptomatskom hiperuricemijom

Liječnik obiteljske medicine (LOM) u suradnji s konzilijarnim liječnicima skrbi o bolesnicima sa asimptomatskom hiperuricemijom stoga je nužno poznavati rezultate najnovijih istraživanja.

LOM svojim specifičnim položajem u sustavu, trajnoj i kontinuiranoj te osobi orijentiranoj skrbi koju provodi najpozvaniji je pratiti kardiovaskularni rizik osoba u skrbi (35).

Određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika rutinski je alat u svakodnevnom radu LOM-a. Vrijednost arterijskog tlaka u kombinaciji sa čimbenicima rizika, oštećenjima ciljnih organa te pridruženim KVB ili bubrežnim bolestima služe za stratifikaciju kardiovaskularnog rizika.

Prisustvo perzistirajuće asimptomatske hiperuricemije kod pojedinca zahtijeva evaluaciju mogućeg uzroka hiperuricemije od strane LOM-a. Potrebno je pratiti osobe koje imaju povećani rizik za nastanak gihta i ostalih bolesti uzrokovanih odlaganjem kristala mokraćne kiseline. Personaliziranim pristupom svakom pacijentu, uvažavajući prisutne čimbenike rizika KVB, LOM će eventualno prisutnu i asimptomatsku hiperuricemiju razmotriti u sklopu individualnog kliničkog konteksta te u skladu s medicinom temeljenom na dokazima.

Zadatak LOM-a je edukacija pacijenta o promjeni životnih navika za smanjivanje povećane koncentracije mokraćne kiseline što uključuje smanjenje tjelesne težine, dijetu sa smanjenim unosom purina te ograničenje konzumiranja alkohola. Nužno je liječenje svih komorbiditeta o kojima LOM skrbi te poznavanja učinka pojedinih lijekova na razinu mokraćne kiseline.

Specifična karakteristika rada LOM-a uključuje i kvartarnu prevenciju. Kvartarna prevencija je postupak identificiranja pacijenta rizičnog podlijevanja prekomjernoj medikalizaciji te predlaganje pacijentu etički prihvatljivih intervencija (36).

Stoga je izuzetno važno da LOM bude upoznat s najnovijim dokazima u pristupu bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom.

ZAKLJUČAK

Mokraćna kiselina je dugo smatrana biološki inertnom. Danas možemo reći da mokraćna kiselina ima mnoge biološke funkcije. Pojedine studije upućuju na važnu ulogu asimptomatske hiperuricemije u bolestima srca i bubrega, ali ne postoje dokazi o uzročnoj vezi asimptomatske hiperuricemije sa AH, KVB i KBB. Potreban je personalizirani pristup bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom uvažavajući ukupan kardiovaskularni rizik i prisustvo svih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika. Medici-

na temeljena na dokazima još ne preporučuje ciljano određivanje koncentracije mokraćne kiseline za utvrđivanje čimbenika rizika za KVB i KBB.

Rezultati dosadašnjih istraživanja ne opravdavaju rutinsku primjenu inhibitora ksantin oksidaze kod asimptomatske hiperuricemije. Daje se prednost nefarmakološkoj intervenciji promjenom loših životnih navika.

LOM treba poznavati dostupne dokaze o značenju asimptomatske hiperuricemije kako bi personaliziranim pristupom svakom bolesniku vodeći se spoznajama kvartarne prevencije, uspješno provodio medicinu temeljenu na dokazima.

L I T E R A T U R A

1. Becker AM. Uric acid balance. U: UpToDate. 2015. Dostupno na URL adresi: www.uptodate.com. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
2. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Rodríguez-Iturbe B i sur.: Hemodynamics of hyperuricemia. *Semin Nephrol* 2005; 25:19.
3. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal complications. U: Terkeltaub R, ed. *Gout and Other Crystal Arthropathies*. Philadelphia: Elsevier, 2012, 226.
4. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *JAMA* 2000; 283: 2404–10.
5. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M660–M664.
6. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147–53.
7. Kackov S, Simundić AM, Nikolac N, Bilusić M. The association of uric acid with glucose and lipids in general population: Croatian cross-sectional study. *Col Antropol* 2011; 25: 1055–9. (PubMed: 22397238)
8. Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 3.
9. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* 2014; 2014: 852954.
10. Cicero AF, Rosticci M, Cagnati M i sur. Serum uric acid and markers of low-density lipoprotein oxidation in nonsmoking healthy subjects: data from the Brisighella Heart Study. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 661–8.
11. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102–10.
12. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M i sur. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32: 1237–44.
13. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298–303.
14. Rapsomaniki E, Timmis A, George J i sur. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–911. Dostupno na URL adresi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1). Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
15. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi ED, Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*, 2016. Dostupno na URL adresi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.026>. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
16. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K i sur. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546–51.
17. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–50.
18. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1811–21.
19. Kanbay M, Jensen T, Solak Y i sur. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29: :3–8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026.
20. Silva HA, Carraro JC, Bressan J, Hermsdorff HH. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. *Einstein* 2015; 13: 202–8.
21. Cicero A.F, Rosticci M, Bove M *et al.* for the Brisighella Heart Study Group (2016): Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella Heart Study. *Ann Med*, DOI:10.1080/07853890.2016.1222451.
22. van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewe RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. *J Rheumatol* 2014; Supplement 92: 9–14. (PubMed: 25180123)
23. Stevens PE, Levin A, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012. *Clinical Practice Guideline*. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825–30.
24. Kang DH, Nakagawa T, Feng L i sur. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888–97.
25. Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, i sur. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–77, v–vi.

26. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37: 919-25.
27. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; 67: 74-82.
28. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E i sur. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94: 932-5.
29. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-6.
30. Queensland Aktual. The CKD-FIX Trial: controlled trial of slowing of kidney disease progression from the inhibition of xanthine oxidase. 2016 . Dostupno na URL adresi: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=343216&isReview=true>. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
31. Gois PH, Souza ER. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008652.
32. Vuković J, Modun D, Budimir D i sur. Acute, food-induced moderate elevation of plasma uric acid protects against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans. *Atherosclerosis* 2009; 207: 255-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.012. Epub 2009 Apr 17. (PubMed: 19457484)
33. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB i sur. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 321-5.
34. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: 81-90.
35. European Academy of Teachers in General Practice (Network within Wonca Europe) The European definition of general practice/family medicine short version Euract, 2005. Dostupno na URL adresi: <http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/Definition%20EURACTshort%20version.pdf>. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
36. Leibovici L, Lièvre M. Medicalisation: peering from inside medicine. *BMJ* 2002; 324: 859-66.

SUMMARY

URATE AS A POTENTIAL RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASES

M. BUTKOVIĆ

Family Medicine Office, Pula, Croatia

Although asymptomatic hyperuricemia is rather often in laboratory reports, it cannot be considered a disease. Despite the high prevalence of hyperuricemia in patients with arterial hypertension (AH), chronic kidney disease (CKD), cardiovascular disease (CVD) or metabolic syndrome, hyperuricemia is not confirmed as a causative factor of these disorders. The aim is to point to the latest studies of the importance of urate as a possible cardiorenal risk factor. The literature published in 2015 and 2016 was searched for the possible impact of urate level on the development of cardiorenal diseases. The PubMed, Cochrane, Medline, and UpToDate databases were searched for the literature published between November 2009 and October 2016 using the following key words: urate, hyperuricemia, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Causative correlation of hyperuricemia is confirmed only in disorders where deposits of monosodium urate crystals are present. Results of recent studies do not justify routine use of xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. Some studies with small numbers of patients and short follow up report on endothelial function improvement on therapy with xanthine oxidase inhibitors. Nonpharmacological intervention by changing unhealthy lifestyle is preferred. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in CKD is still debated, and additional studies are necessary to demonstrate the benefit of lowering urate level in CKD. Family doctors (general practitioners) should be familiar with the recommended approach to patients with asymptomatic hyperuricemia. Evidence based medicine still does not recommend target determination of serum urate level for identifying CVD and CKD risk factors. Recent studies suggest the possible effect of uric acid in cardiorenal diseases and that treatment of asymptomatic hyperuricemia with xanthine oxidase inhibitors may also be useful in CVD prevention. Additional studies are needed to prove this statement.

Key words: urate, hyperuricemia, cardiovascular disease, chronic kidney disease