

Hyperuricaemia and clinical relation: heart, kidney and blood vessels

Hyperurikémia a jej klinické vzťahy: srdce, obličky a cievy

Lietava J

II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Slovenská republika

Lietava J. **Hyperuricaemia and clinical relation: heart, kidney and blood vessels.** Cardiology Lett. 2015;24(4):238–242

Abstract. Uric acid (UA) in its physiological range represents the most important antioxidative mechanism in humans. Hyperuricaemia (HUA) is a severe pro-oxidative factor which is either associated with or causally related to several cardiac or renal diseases. HUA probably causally contributes to development of hypertension in younger patients or in early stages of hypertension, in which decrease of UA may exhibit an inconsistent hypotensive effect. In stroke patients UA level also has significant prognostic value. UA correlates with diagnostics and severity as well as prognosis of ischemic heart disease.

In patients with chronic renal diseases the HUA ≥ 500 mmol/l increases 4-9-fold a risk of renal failure or development of end-stage renal diseases (ESRD). Decrease of UA level decreases the risk or at least delays the progression into terminal stage of ESRD. Tab. 4, Ref. 34, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: uric acid – oxidative stress – atherosclerosis – cardiac and renal diseases

Lietava J. **Hyperurikémia a jej klinické vzťahy: srdce, oblička a cievy.** Cardiology Lett. 2015;24(4):238–242

Abstrakt. Kyselina močová (UA) vo fyziologických hodnotách predstavuje najdôležitejší antioxidatívny mechanizmus organizmu. Hyperurikémia (HUA) predstavuje závažný prooxidačný faktor, ktorý sa spája s viacerými srdcovými a renálnymi ochoreniami na úrovni rizikového faktora alebo kauzálnej súvislosti. HUA pravdepodobne prispieva k vzniku hypertenzie u mladších pacientov s kratším trvaním ochorenia, kedy zníženie UA vykazuje aj nekonzistentný hypotenzívny efekt. U pacientov s náhlou cievnu mozgovou príhodou má hladina UA prognostickú prediktívnu hodnotu. U pacientov s ischemickou chorobou srdca súvisí UA so vznikom a závažnosťou ochorenia, ako aj s prognózou pacienta.

U pacientov s chronickým obličkovým ochorením HUA v hladinách nad 500 $\mu\text{mol/l}$ zvyšuje 4 – 9-násobne riziko renálneho zlyhania a prechodu do terminálneho štádia obličkového ochorenia. Zníženie hladiny UA u pacientov s chronickým obličkovým ochorením toto riziko znižuje alebo aspoň spomaľuje progresiu do terminálneho štádia. Tab. 4, Lit. 34, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: kyselina močová – oxidatívny stres – ateroskleróza – srdcové a obličkové ochorenia

Vzťah medzi kyselinou močovou (UA) a poškodením loko-močného aparátu je známy už asi dve storočia a takmer 150 rokov sa študuje jej vzťah k poškodeniu kardiovaskulárneho systému a obličiek. Pri viacerých ochoreniach sa zistila kauzalita medzi UA a diagnózou alebo aspoň bol opísaný

možný patofyziologický mechanizmus (**tabuľka 1**) (1). Ani po rozsiahlych metaanalýzach však nie je jednoznačne identifikovaná ani pozícia UA ako protekčného alebo rizikového faktora, respektíve rizikového markera ani hodnota UA ako prognostického faktora.

Tabuľka 1 Prehľad ochorení, u ktorých je dokázaná alebo podozrievaná úloha kyseliny močovej (modifikované podľa 1)**Table 1** Summary of conditions for which role of uric acid is suspected or proven (modified by 1)

1.	Definitívne dokázaný vzťah (<i>Definitive relationship</i>)
1.1.	Dna a príbuzné artropatie (<i>DNA and related arthropathy</i>)
1.2.	Obličkové kamene a príbuzné nefropatie (<i>Kidney stones and related nephropathy</i>)
2.	Vysoko suspektný vzťah (<i>Highly suspected relationship</i>)
1.1.	Arteriálna hypertenzia (<i>Arterial hypertension</i>)
2.2.	Metabolický syndróm (<i>Metabolic syndrome</i>)
3.	Suspektný vzťah (<i>Suspected relationship</i>)
3.1.	Ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, stenóza art. carotis, ischemická choroba dolných končatín, náhla cievna mozgová príhoda, subklinická ischemia (<i>Ischemic heart disease, myocardial infarction, stenosis a. carotis, coronary arteries, lower limbs disease, stroke, subclinical ischemia</i>)
3.2.	Demencia a poškodenie mozgu (<i>Dementia, and brain damage</i>)
3.3.	Inzulínová rezistencia (<i>Insulin resistance</i>)
3.4.	Endotelová dysfunkcia (<i>Dysfunction of endothelium</i>)
3.5.	Autonómna regulácia (<i>Autonomous control</i>)
3.6.	Preeklampsia, eklampsia (<i>Preeclampsia, eclampsia</i>)

História

Klinický vzťah medzi UA a nereumatologickými ochoreniami bol identifikovaný v roku 1776 objavom švédskeho chemika Carla Wilhelma Scheeleho, ktorý našiel UA v obličkových kameňoch. V roku 1848 anglický lekár sir Alfred Baring Garrod zistil zvýšené hladiny UA v krvi u pacientov s dnou a nasmeroval vedecký výskum na rozpoznanie úlohy UA aj pre nereumatologické ochorenia. O niekoľko desaťročí (1887) americký lekár Nathan Smith Davis vyslovil podozrenie, že vysoký arteriálny tlak u pacientov s dnou je čiastočne podmienený UA alebo inou toxickou látkou v krvi zvyšujúcou tonus renálnych artérií. Viedenský lekár Karl Hitzengerger popísal v roku 1921 u pacientov s diabetes mellitus kumuláciu rizikových faktorov, vrátane HUA, ktorú v súčasnosti nazývame metabolický syndróm a analogickú situáciu identifikoval švédsky vedec Eskil Kylin u pacientov s arteriálnou hypertenziou.

Patofyziológia

Kyselina močová (7,9-dihydro-1H-purín-2,6,8(3H)-trion) predstavuje finálny produkt metabolizmu purínov premenou xantínu a hypoxantínu obojsmerne regulovaný xantinoxidázou u človeka a vyšších primátov. Jej úloha v patofyziológii kardiovaskulárnych ochorení je bipolárna. Už prvé práce Hitzengergera a Kylina jednoznačne suponovali negatívny efekt (HUA) u ochorení, ako sú arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus a ischemická choroba srdca a epidemiologické a klinické štúdie potvrdili, že HUA je významný rizikový faktor pre tie kardiovaskulárne ochorenia, pri ktorých má dôležitú patofyziologickú úlohu oxidačný stres. Jedným z mechanizmov môže byť zvýšenie hladín UA v hypoxických podmienkach (2, 3), ktoré bolo dokázané aj pri chronickom srdcovom zlyhaní (4).

Na druhej strane UA je vo fyziologických hladinách (≤ 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužov a ≤ 360 $\mu\text{mol/l}$ u žien) najvýznamnejší vychytávač reaktívnych druhov kyslíka zodpovedajúci za nadpolovičnú väčšinu antioxidačnej kapacity organizmu a desaťročia sa nízka hladina UA považuje za protektný faktor proti starnutiu, oxidačnému stresu a oxidačnému poškodeniu buniek (5, 6).

Z klinického hľadiska predstavuje antioxidačná schopnosť UA závažný paradox: antioxidačná vlastnosť sa mení na prooxidačnú, najmä u zvýšených hodnôt nad 600 $\mu\text{mol/l}$ v prítomnosti ochorení, ako je chronické obličkové alebo myeloproliferatívne ochorenie, znížená funkcia štítnej žľazy a ďalšie (4).

Metabolizmus kyseliny močovej a dôvody hyperurikémie

Kyselina močová v ľudskom organizme predstavuje konečný produkt metabolizmu DNA a RNA – konkrétne purínových ribonukleotidov adenosínu a guanínu (7). Puríny v organizme pochádzajú tak z diéty (exogénne) (asi 30 %), ako aj rozpadu vlastných nukleotidov (endogénne) alebo zo syntézy de novo (zvyšných asi 70 %).

Puríny sa metabolizujú cez hypoxantín a xantín na UA, ktorá u ľudí predstavuje koncový metabolit odbúrania purínov. Metabolizmus je sprostredkovaný enzýmom xantín oxidázou/reduktázou, ktorá je prítomná v dvoch navzájom zameniteľných formách – konštitučne ako xantín dehydrogenáza zodpovedná za metabolizmus vo fyziologických podmienkach alebo xantín oxidáza aktivovaná pri zvýšenom oxidačnom stave.

Väčšina cicavcov vlastní ešte enzým urikázu, ďalej metabolizujúcu urát na alantoín, ktorý sa ľahšie vylučuje obličkami a tak chráni organizmus pred dnou. U človeka bola urikáza identifikovaná v pečeni a čreve, ale nepredstavuje hlavnú metabolickú cestu odbúrania (asi 30 %) (8).

Kyselina močová je zle rozpustná vo vode, ale sérová saturácia sa dosiahne pri relatívne nízkej koncentrácii asi 400 $\mu\text{mol/l}$ s následnou formáciou mikrokryštálov, ktoré indukujú mikrozápál aktiváciou adhezívnych molekúl a makrofágov, komplementu, chemokínov, TNF, interleukínov (IL) predi- lekčne v endotele a kĺboch.

Patofyziológia a rizikové faktory pre hyperurikémiu

Hyperurikémia môže principiálne vzniknúť dvoma mecha- nizmami: nadprodukciou UA (10 %) alebo jej nedostatočným vylučovaním (90 %) (**tabuľka 2**). V klinickej praxi takmer vždy ide o kombináciu oboch mechanizmov, potenciovaných rizikovými faktormi (**tabuľka 3**) (9, 10).

Kyselina močová a hypertenzia

Experimentálne aj klinické epidemiologické štúdie dokumentujú významnú úlohu HUA pri incipientných štádiách endotelovej dysfunkcie (11) a vzniku hypertenzie. V experimente UA blokuje inzulínom indukovanú fosfori- láciu endotelovej NO syntázy a tým znižuje produkciu NO

s následným zvýšením krvného tlaku až o 25 % (12). Jalal et al. (13) u zdravých osôb nezistili súvislosť HUA s endoteli- álnou dysfunkciou, ale našli negatívnu závislosť medzi HUA a dilatáciou nezávislou od endotelu a potvrdili pozitívnu koreláciu UA s CRP. Podobne de Coutinho et al. (14) zistili v skupine 506 hypertonikov s HUA zvýšený pokojový prietok cez predlaktie a nižšiu reaktívnu hyperémiu, ale nie poruchu prietokom sprostredkovanej dilatácie.

Štúdia NHANES 2009-2010 (15) zistila u 4 368 dospelých osôb nad 20 rokov (s vylúčením metabolického syndrómu) zvýšené riziko HUA pre diagnózu hypertenzie (pomer rizika 2,21 (1,7 – 2,85), ale nie asociáciu CRP a hypertenzie. Via- ceré charakteristiky hypertenzie korelujú s UA: u pacientov s neliečenou hypertenziou UA priamoúmerne koreluje s 24-hodinovým STK (16), s non-dipperstvom, respektíve závažnosťou neliečenej hypertenzie (17), zvýšenou arte- riálnou stiffness (18), ale nie konzistentne (16). Výsledky multicentrických štúdií naznačujú, že kauzalita medzi UA a arteriálnou hypertenziou sa vyskytuje u pacientov v mlad- šom veku a kratším trvaním hypertenzie, kedy je hypertenzia závislá od UA a relatívne nezávislá od kuchynskej soli.

Zníženie UA má nekonzistentný antihypertenzívny efekt (19), zatiaľ z neobjasnených príčin, pravdepodobne kvôli heterogenite sledovanej populácie.

Tabuľka 2 Patofyziologické mechanizmy vzniku hyperurikémie

Table 2 Pathophysiological mechanisms of hyperuricaemia

1. Nadprodukcia (*Overproduction*)
 HGPRT-áza (Hypoxantín-guanín fosforibosyltransferáza) [HGPRT (*hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*)]
 PRPP syntetáza (5-fosforibosyl 1-pyrophosfát syntetáza) (1 %) [PRPP synthetase (*5-phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1*) (1%)]
 Alkoholizmus (*Alcoholism*)
 Myeloproliferatívne ochorenia (*Myeloproliferative disease*)
 Psoriáza (*Psoriasis*)
 Ochorenia spojené s katabolizmom (malignity, sepsa...) [*Diseases associated with catabolism (malignancy, sepsis...)*]
 Ochorenia spojené s rozpadom buniek (infarkt myokardu, crash syndrom, ARDS...) [*Diseases associated with cells collapse (myocardial infarction, crash syndrome, ARDS...)*]
2. Nedostatočné vylučovanie (*Insufficient secretion*)
 Vrodené obličkové ochorenia (*Congenital kidney diseases*)
 Obličkové ochorenia spojené so zníženou glomerulárnou filtráciou (*Renal diseases associated with reduced glomerular filtration*)
 Diuretiká (*Diuretics*)
 Expozícia tubulárnymi toxínmi (alkohol, nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, cyklosporín, olovo) [*Exposure of tubular toxins (alcohol, low-dose aspirin, cyclosporin, lead)*]
 Lieky (cytostatiká, antituberkulotiká...) [*Drugs (cytostatics, tuberculosis drugs...)*]
 Hypotyreóza (*Hypothyroidism*)

Tabuľka 3 Rizikové faktory vzniku hyperurikémie (modifikované podľa 9, 10)

Table 3 Risk factors of hyperuricemia (modified by 9, 10)

- Obezita, sedanterizmus (*Obesity, sedanterizmus*)
 Arteriálna hypertenzia (*Arterial hypertension*)
 Hyperhomocysteinémia (*Hyperhomocysteinaemia*)
 Vysoký diétny príjem purínov (červené mäso, vnútornosti, plody mora, a iné potraviny bohaté na puríny, kukuričný sirup, alkohol – najmä pivo, sirup, cukor, nadmerný energetický príjem)
 Hladovania alebo rýchla strata hmotnosti môžu dočasne spôsobiť HUA [*A high dietary intake of purines (red meat, offal, seafood, and other foods rich in purines, corn syrup, alcohol – especially beer, syrup, sugar, excessive energy intake). Fasting or rapid weight loss may temporarily cause HUA*]

Tabuľka 4 Možnosti liečby hyperurikémie (modifikované podľa 33)**Table 4** Treatment options for hyperuricaemia (modified by 33)

1. Diéta (Diet)
Inhibitory xantinoxidázy (alopurinol a febuxostat) [Xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat)]
Urikosuriká (probenecid M04AB01, benzbromarón M04AB03, sulfínpyrazón M04AB02) (na Slovensku nie sú registrované) [Uricosurics (probenecid M04AB01, benzbromarone M04AB03, sulfínpyrazone M04AB02) (not registered in Slovakia)]
2. Urikáza – Rasburikáza (peglotikáza) V03AF07 (na Slovensku vyhradená pre prevenciu akútneho renálneho zlyhania pri hyperurikémii pri malígnych ochoreniach) [Uricase – Rasburicase (peglotikáza) V03AF07 (In Slovakia reserved for the prevention of acute renal failure with hyperuricaemia in malignant diseases)]
3. Lieky s vedľajším hypourikemizujúcim efektom (losartan, fenofibrát, statíny, vitamín C, káva...) [Medicaments with hypouricemic side effects (losartan, fenofibrate, statins, vitamin C, coffee...)]

Kyselina močová a ischemická choroba srdca (ICHS)

Hladina UA je regulovaná prostredníctvom xantinoxidázy, ktorej aktivitu riadi produkcia voľných kyslíkových radikálov (VKR) a ktorá zároveň aj riadi samotnú hladinu VKR. Oxi-datívny stres indukuje alebo zhoršuje endotelovú dysfunkciu inhibíciou produkcie NO a pôsobí proaterogénne (20, 21). Priame poškodenie endotelu precipitovanými kryštálmi mononátrium urátu (MNU) nie je jednoznačne doložené, ale samotné kryštály sú spúšťačmi zápalovej reakcie cestou interaktívnej aktivácie transskripčného faktora pre nukleárny faktor kapaB, inflazómov, kapsázy-1 s finálnym štiepením neaktívneho pro-IL1 na aktívny IL 1beta a v menšej miere IL 1 alfa. Okrem tejto inflazóm dependentnej cesty sa IL1beta aktivuje aj inflazóm independentnou cestou cez elastázy, metaloproteázy a ďalšie enzýmy (22). Popri tomto procese HUA spôsobuje endotelovú dysfunkciu, zvýšenú produkciu VKR s uvedeným poklesom produkcie NO a zníženou expresiou NO syntázy. Proces je pravdepodobne aktívny v prítomnosti ďalších rizikových faktorov, keďže u zdravých osôb sa nepotvrdila závislosť medzi funkciou endotelu a hladinou UA (13).

Úloha UA pre predikciu ischemickej choroby srdca u zdravej populácie je nejasná. Van Houten et al. (23) vo veľkej metaanalýze 538 publikovaných prác nezistili nezávislú prediktívnu hodnotu UA. Na druhej strane u pacientov indikovaných na koronarografiu UA dokonca aj v referenčných hodnotách asociovala s prítomnosťou a nekonzistentne aj so závažnosťou koronarografického nálezu a s diagnózou ICHS (24 – 27).

U pacientov s klinicky preukázanou ISCH alebo aterosklerotickým postihnutím veľkých ciev spája UA s rizikom závažných srdcovocievnych príhod, ako IM alebo cievna mozgová príhoda (23, 28, 29). Zvýšenie hladiny o 60 umol/l zvyšuje riziko KV príhod o 72 % (19).

Pokles UA však len nejednoznačne súvisí s poklesom mortality a vedľajšie účinky alopurinolu spochybňujú jeho použitie u osôb s nízkym KV rizikom.

Kyselina močová a obličkové ochorenie

Efekt HUA je spojený s precipitáciou mononátriumurátu a vznik obličkových kalkulov pri HUA je nespochybniteľný

a dlhodobo známy. Menej jednoznačný je vzťah medzi UA a chronickým obličkovým ochorením. Tomita et al. (30) sledovali vzťah renálneho zlyhania a UA u 49 413 osôb počas piatich rokov a potvrdili kauzálnu súvislosť aj po adjustácii hladiny UA na rôzne iné rizikové faktory. Pacienti s hladinou nad asi 500 umol/l mali osemkrát vyššie riziko renálneho zlyhania. Iseki et al. (31) sledovali incidenciu terminálneho štádia obličkových ochorení u 481 77 dospelých Japoncov a po adjustácii na vek, krvný tlak, BMI, proteinúriu, hematokrit, lipidy, glykémiu a kreatinín potvrdili výrazne vyšší výskyt (pomer pravdepodobnosti 4,46) u mužov s UA viac ako 416 umol/l, u žien pomer šancí dokonca dosahoval hodnotu 9,0.

Alopurinol je schopný u pacientov s chronickým obličkovým ochorením toto riziko znížiť alebo aspoň spomaliť progresiu do terminálneho štádia (32).

Liečba

Terapeutický prístup je v našich podmienkach založený na režimových opatreniach a používaní inhibitorov xantinoxidázy (**tabuľka 4**) (33). Ich efekt na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality je zatiaľ nedostatočne preukázaný. Goichoechea et al. (34) síce preukázali až 57 % pokles KV príhod u skupiny pacientov s chronickým obličkovým ochorením liečených alopurinolom, ale sledovali iba 220 pacientov. Febuxostat, ktorý je vhodnejší pre liečbu pacientov so zníženou glomerulárnou filtráciou a je aj efektívnejší, ešte nemá morbi-mortalitnú štúdiu.

Literatúra

1. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. QJM. 2000;93(11):707-713.
2. Baillie JK, Bates MG, Thompson AA, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SR, Webb DJ. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. 2007;131(5):1473-1478.
3. Sahebani H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. Chest 1998;113:1604-1608.

4. Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius HP, Chioncel O, Maggioni AP, Swedberg K, Zannad F, Konstam MA, Senni M, Givertz MM, Butler J, Gheorghiade M; EVEREST trial investigators. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial). *Am J Cardiol* 2014;114(11):1713–1721.
5. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;392(1-2):1–7.
6. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GH, Jones AF, Barnett AH. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1997;26:484–497.
7. Hulin I. Patofyziológia pre lekárov a študentov medicíny. (7 vyd.) Bratislava: SAP; 2009:1288.
8. Qasi Y, Batuman V. 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/241767-overview#a5>
9. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou JJ, Tseng WY, Chang HC, Shen YM, Luo SF. Elevated risk of mortality among gout patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):577–580.
10. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, Krasnokutsky S, Oh C, Pillinger MH. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124(2):155–163.
11. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(2):132–137.
12. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, Lee J, Lee MY, Lee SM, Kang DH, Lee BH. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197–3204.
13. Jalal DI, Jablonski KL, McFann K, Chonchol MB, Seals DR. Vascular endothelial function is not related to serum uric acid in healthy adults. *Am J Hypertens*. 2012;24(4):407–413.
14. de Coutinho AT, Turner ST, Kullo IJ. Serum uric acid is associated with microvascular function in hypertensive individuals. *J Hum Hypertens*. 2007;21(8):610–615.
15. Krishnan E. Interaction of inflammation, hyperuricemia, and the prevalence of hypertension among adults free of metabolic syndrome: NHANES 2009–2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000157.
16. Tsioufis C, Kyvelou S, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Sideris S, Skiadas I, Katsi V, Stefanadi E, Lalos S, Mihos C, Poulakis M, Stefanadis C. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):554–549.
17. Erdogan D, Icli A, Aksoy F, Akcay S, Ozaydin M, Ersoy I, Varol E, Dogan A. Relationships of different blood pressure categories to indices of inflammation and platelet activity in sustained hypertensive patients with uncontrolled office blood pressure. *Chronobiol Int*. 2013;30(8):973–980.
18. Tsai WC1, Huang YY, Lin CC, Li WT, Lee CH, Chen JY, Chen JH. Uric acid is an independent predictor of arterial stiffness in hypertensive patients. *Heart Vessels*. 2009;24(5):371–375.
19. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(12):1059–1064.
20. de Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF 2nd, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):83–89.
21. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders--facts and controversies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):63–75.
22. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):13–23.
23. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, Prins MWJ, and Roest M. Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk; a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analyses. *PLoS One*. 2013;8(4): e62080.
24. Jelić-Ivanović Z, Memon L, Spasojević-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S. Independent association of high serum uric acid concentration with angiographically defined coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(4):369–377.
25. Sinan Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, Tulumen E, Aksoy H, Baris Kaya E, Evranos B, Aytemir K, Tokgozoglu L, Oto A. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):900–907.
26. Duran M, Kalay N, Akpek M, Orselik O, Elcik D, Ocak A, Inanc MT, Kasapkar HA, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A, Kaya MG. High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):448–452.
27. Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Aksoy N. Relation of serum uric acid levels with the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Angiology*. 2008;59(2):166–171.
28. Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, Primatesta P, Breitling LP, Brenner H. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e45907.
29. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1186–1192.
30. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000;10:403–409.
31. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:642–650.
32. Sin Y, Leung K, Tong M, Kwan T. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51–59.
33. Šašinka M, Furková K. Aktuálne problémy hyperurikémie *Lek Obz* 2011;60(1):18–26.
34. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, Pérez de Jose A, Cedeño S, Linares T, Luño J. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(4):543–549.