

Badanie aspektów epidemiologicznych hiperurykemii w Polsce

Niniejszy artykuł w języku angielskim ukazał się równolegle w czasopiśmie *Cardiology Journal* 2019; doi: 10.5603/CJ.a2019.0034.

Streszczenie

Wstęp. Wyniki najnowszych badań epidemiologicznych wykazały, że problem hiperurykemii dotyka milionów ludzi. Głównym celem badania była ocena wiedzy lekarzy na temat epidemiologii i leczenia hiperurykemii w Polsce.

Materiał i metody. Przeprowadzono wywiady CAPI (*computer assisted personal interview*) z wykorzystaniem krótkich kwestionariuszy wśród lekarzy POZ, kardiologów i diabetologów. Całość kwestionariusza obejmowała 11 pytań. Pytania zadawano lekarzom w 5 różnych okresach. Liczba ankietowanych lekarzy, w zależności od okresu czasu, wynosiła od 8663 do 9980.

Wyniki. Jedynie co siódmy lekarz (14%) uważa, że hiperurykemia u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaczyna się, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 5 mg/dl, zatem zgodnie z zaleceniami ekspertów. 72% respondentów proszonych o wskazanie stężenia kwasu moczowego, który uważają za wskazujący na hiperurykemię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, podało wartości w zakresie od 6 mg/dl do 7 mg/dl, a mianowicie wartości uzasadnione w przypadku pacjentów bez takiego ryzyka, tj. w populacji ogólnej. 86% badanych lekarzy podało wartości inne niż zalecane przez ekspertów.

Wnioski. Wyniki badania kwestionariuszowego sugerują, że lekarze często nie doceniają problemu hiperurykemii u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Ważnym krokiem w kierunku bardziej skutecznej terapii hiperurykemii w rutynowej praktyce klinicznej będzie podniesienie świadomości hiperurykemii i chorób współistniejących zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów oraz zachęcenie do ich monitorowania i leczenia.

Słowa kluczowe: hiperurykemia; nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1, strony: 87–98

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: (+61) 854 91 82,
faks: (+61) 854 90 86, e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

 Copyright © 2019 Via Medica, ISSN 1428-5851

Wstęp

Wyniki najnowszych badań epidemiologicznych wskazują, że problem hiperurykemii dotyczy wielu milionów ludzi [1]. W najbliższych latach, między innymi w związku z epidemią otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz starzeniem się populacji, należy się spodziewać dalszego systematycznego zwiększania się częstości hiperurykemii [2, 3].

Już na podstawie starszych badań wysuwano wnioski, że względne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych, chociażby z nadciśnieniem tętniczym, zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy [4]. Brakowało jednak dowodów potwierdzających, że hiperurykemia jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, gdyż po uwzględnieniu w analizie statystycznej pozostałych czynników ryzyka wpływ hiperurykemii wydawał się nieistotny [5]. W ostatnich latach nastąpił renesans zainteresowania kwasem moczowym jako czynnikiem prognostycznym i przyczynowym chorób układu sercowo-naczyniowego. Analiza dużych badań klinicznych oceniających zależność pomiędzy hiperurykemią a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazuje jednoznacznie na kwas moczowy jako niezależny czynnik predykcyjny.

Według *Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku*, oznaczenie stężenia kwasu moczowego to badanie podstawowe u pacjenta z nadciśnieniem wraz morfologią, glikemią, sodem, potasem, profilem lipidowym, kreatyniną, szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), oceną albuminurii i badaniem ogólnym moczu [6]. Także najnowsze wytyczne *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2018 roku nie tylko wymieniają oznaczenie kwasu moczowego jako badanie podstawowe, ale także wskazują na ten parametr jako na czynnik wpływający na ryzyko sercowo-naczyniowe [7].

Tabela I. Podział na okresy badawcze oraz liczba uczestniczących w nich lekarzy

	I okres	II okres	III okres	IV okres	V okres
Czas trwania okresu	Wrzesień–listopad 2017	Grudzień 2017–styczeń 2018	Luty–marzec 2018	Kwiecień–maj 2018	Czerwiec 2018
Liczba ankietowanych lekarzy	9980	9740	9525	8663–9470	6910

Wielu autorów publikacji różnie definiują hiperurykemię, co powoduje, że opracowania epidemiologiczne są niespójne. Na podstawie ostatnich badań, analiz i zaleceń lekarze powinni dążyć do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia kwasu moczowego < 6 mg/dl w populacji ogólnej, przy czym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stężenie kwasu moczowego nie powinno przekraczać 5 mg/dl [8]. Według najnowszego Konsensusu Ekspertów dotyczącego diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmującego co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar lub zawał serca oraz przewlekła choroba nerek (PChN), docelowe stężenie kwasu moczowego powinno wynosić < 5 mg/dl [9].

Cel badania

Głównym celem badania była ocena stanu wiedzy lekarzy na temat epidemiologii i leczenia hiperurykემii w Polsce. Cele badawcze podzielono na trzy grupy. Celem pierwszej grupy była ocena częstości występowania hiperurykემii w praktyce klinicznej lekarzy uczestniczących w badaniu, w szczególności częstości zlecenia odpowiednich badań i stosowanych rozwiązań terapeutycznych. Cel drugiej grupy stanowiła identyfikacja rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zespołu metabolicznego występującego w związku z hiperurykemią przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), kardiologów i diabetologów. Ocena nastawienia lekarzy do wartości referencyjnych stężenia kwasu moczowego, badań przesiewowych oraz dostępnych na rynku terapii hiperurykემii, a także identyfikacja barier związanych z leczeniem, były celem trzeciej grupy badawczej.

Material i metody

Przeprowadzono wywiady CAPI (*computer assisted personal interview*) z wykorzystaniem krótkich kwe-

stionariuszy wśród lekarzy POZ, kardiologów i diabetologów. Kompletny kwestionariusz obejmował 11 pytań. Pytania zadawano lekarzom w 5 różnych okresach (tab. I). Liczba ankietowanych lekarzy, w zależności od przedziału czasowego badania, wynosiła 8663–9980. Lekarzom zadano następujące pytania:

Pytanie 1. Pani/e Doktor/ze, proszę podać, jakie stężenie kwasu moczowego uznaje Pan/i za hiperurykemię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego?

Pytanie 2. Pani/e Doktor/ze, proszę zaznaczyć, jakim schorzeniem według Pani/Pana towarzyszy najczęściej hiperurykemia.

Pytanie 3. Jaka jest średnia wieku Pana/Pani pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego?

Pytanie 4. Jak często zleca Pan/i badanie stężenia kwasu moczowego w surowicy u Pana/i pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego?

Pytanie 5. Proszę powiedzieć, jakie jest średnie stężenie kwasu moczowego u Pani/Pana pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pytanie 6. Przy jakim stężeniu kwasu moczowego u pacjenta z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego włącza Pan/Pani leczenie farmakologiczne hiperurykემii?

Pytanie 7. U jakiego odsetka pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) przyjmujących leki obniżające stężenie kwasu moczowego dokonał/a Pan/Pani modyfikacji dawki w postaci zmniejszenia w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy?

Pytanie 8. U jakiego odsetka pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) przyjmujących leki obniżające stężenie kwasu moczowego dokonał/a Pan/Pani modyfikacji dawki w postaci zwiększenia w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy?

Pytanie 9. Jak długo wg Pan/Pani powinno trwać leczenie farmakologiczne hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l)?

Pytanie 10. Z Pana/Pani obserwacji, proszę powiedzieć, jaki wpływ na ryzyko sercowo-na-

czyniowe ma hiperurykemia (> 5 mg/dl; 298 $\mu\text{mol/l}$).

Pytanie 11. Czy w ciągu ostatnich 2 lat zaobserwował/a Pan/i wzrost częstości występowania hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 $\mu\text{mol/l}$)?

Badanie trwało od września 2017 roku do czerwca 2018 roku. Pytania zadawano w 5 okresach, liczbę uczestniczących w nich lekarzy przedstawiono w tabeli I.

Wyniki

Jedynie dla co 7. lekarza (14%) hiperurykemia u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoczyna się, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 5 mg/dl, a więc zgodnie z zaleceniami ekspertów [8, 9]. Spośród respondentów poproszonych o to, aby podać, jakie stężenie kwasu moczowego uznają za hiperurykემię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, 72% wymieniło wartość z przedziału 6–7 mg/dl, czyli mającą uzasadnienie w przypadku pacjentów bez takiego ryzyka, a zatem w populacji ogólnej. Inną niż rekomendowaną przez ekspertów wartość referencyjną hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (a więc inną niż 5 mg/dl) wskazało 86% badanych lekarzy (ryc. 1).

Lekarze zapytani o to, jakim schorzeniem według nich towarzyszy najczęściej hiperurykemia, najczęściej wskazywali na nadciśnienie tętnicze (91%), zespół metaboliczny (89%) oraz cukrzycę (84%) (ryc. 2).

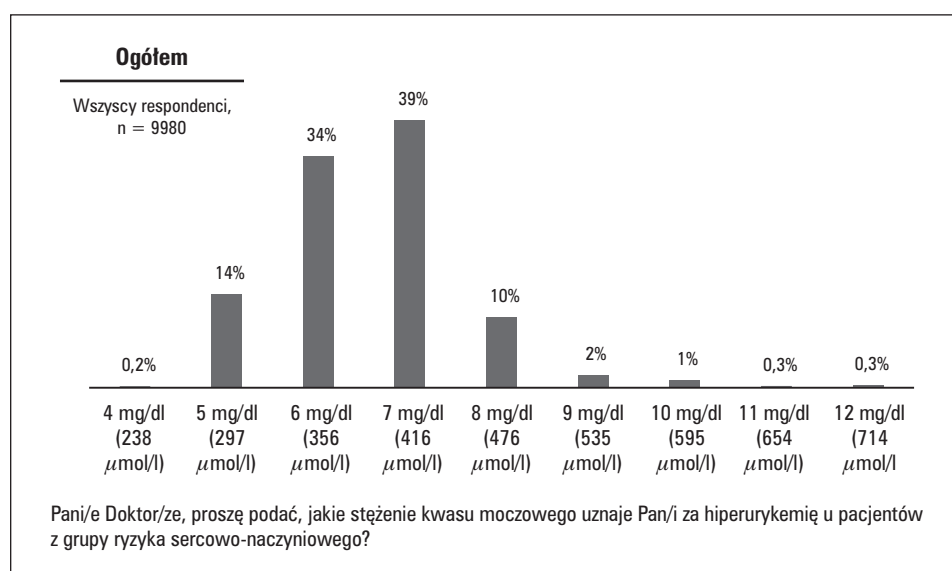
Według ankietowanych lekarzy średnia wieku pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298) $\mu\text{mol/l}$ z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi średnio 55 lat. Blisko 1/3 badanych zadeklarowała, że średnia wieku ich pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298) $\mu\text{mol/l}$ z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi 50 lat lub mniej, a kolejna 1/3 — że 60 lat lub więcej (ryc. 3).

Blisko połowa lekarzy (48%) zleca raz w roku badanie stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298 $\mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, a ponad 1/3 badanych (38%) zleca takie badanie pacjentom dwa razy w roku (ryc. 4).

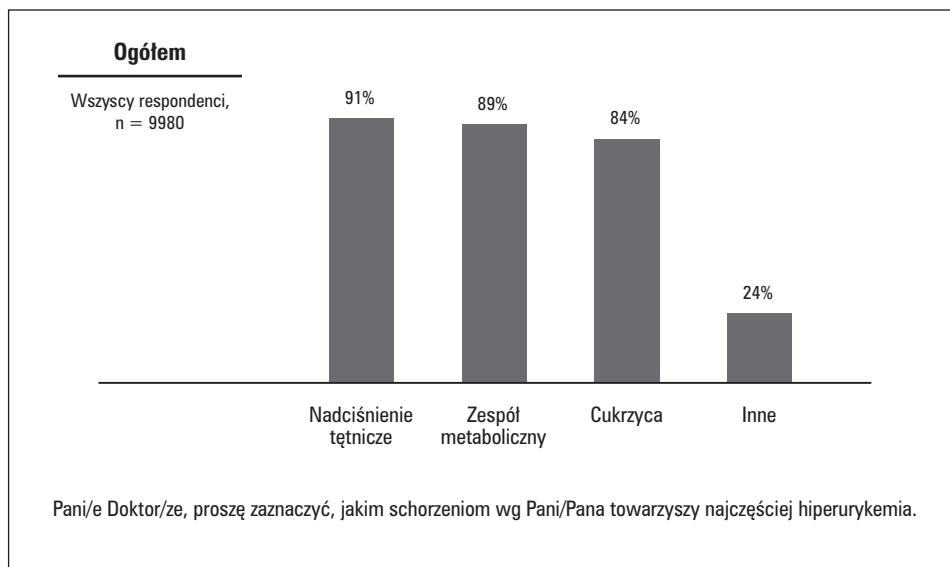
Średnie stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego było wyższe wśród mężczyzn niż u kobiet, średnio wynosiło ono odpowiednio 7,4 mg/dl i 6,8 mg/dl (ryc. 5).

Zdecydowana większość lekarzy — 75% respondentów — włącza leczenie farmakologiczne hiperurykემii u pacjenta z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 6–7 mg/dl, 14% — gdy jest ono niższe niż 6 mg/dl, a kolejne 11% — gdy przekracza 7 mg/dl (ryc. 6).

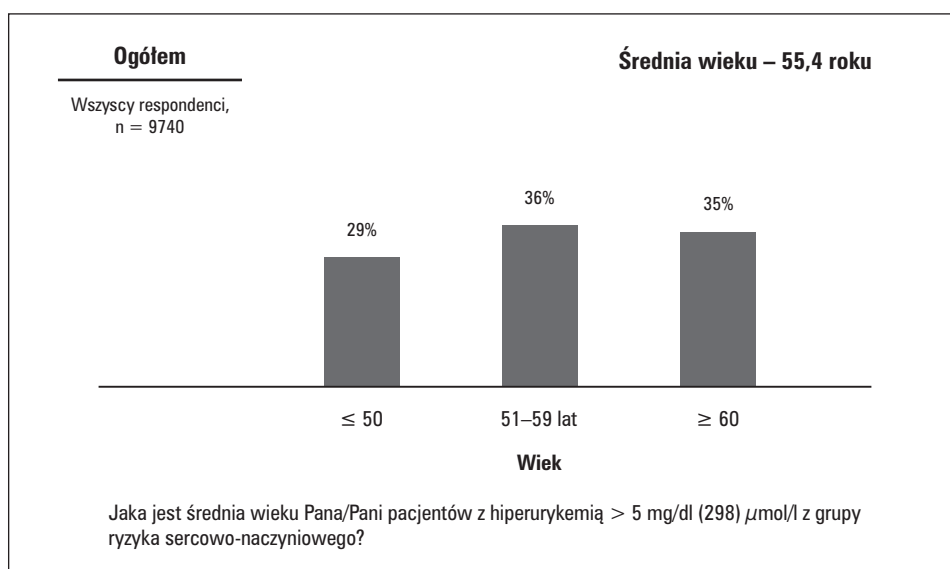
Lekarze z reguły nie zmniejszają dawki leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykემią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród respondentów w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy 72% badanych nie zaleciło zmniejszenia dawki leków. Średni odsetek pacjen-



Rycina 1. Wartość referencyjna stężenia kwasu moczowego uznawana przez lekarzy za hiperurykემię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład wszystkich odpowiedzi



Rycina 2. Schorzenia, którym najczęściej towarzyszy hiperurykemia — rozkład odpowiedzi



Rycina 3. Średni wiek pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μmol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład odpowiedzi oraz średnia

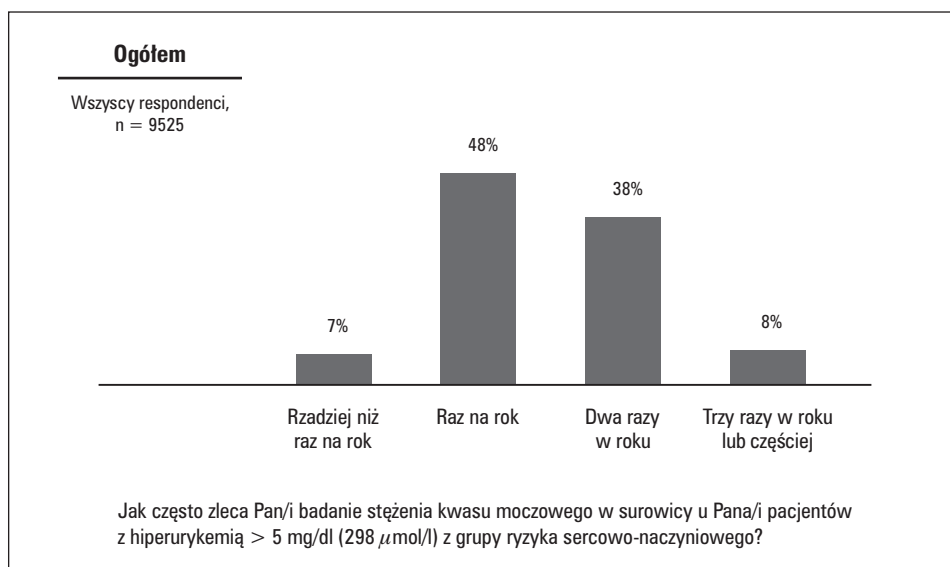
tów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, u których lekarze zmniejszyli dawkę leków obniżających stężenie kwasu moczowego, wynosił 14% (uwzględniając wyłącznie lekarzy zalecających zmniejszenie dawki). Prawie wszyscy lekarze zalecali zwiększenie dawki leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — tylko 2% lekarzy w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy nie miało takich pacjentów.

Średni odsetek pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, u których lekarze

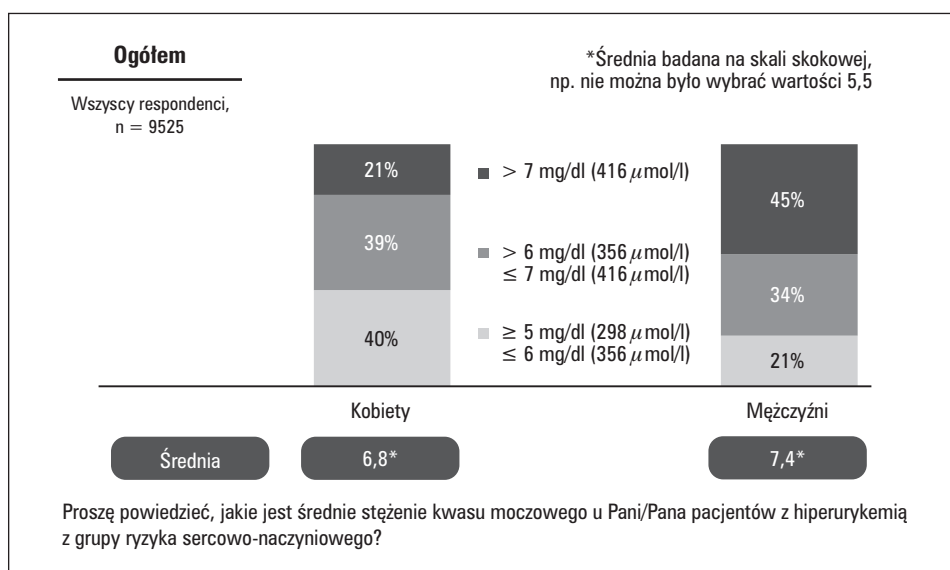
zwiększają dawkę leków obniżających stężenie kwasu moczowego, wynosił 23% (uwzględniając wyłącznie lekarzy zalecających zwiększenie dawki) (ryc. 7).

Zdaniem 90% badanych lekarzy leczenie farmakologiczne hiperurykemii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego powinno być terapią przewlekłą (ryc. 8).

Blisko 80% ankietowanych uważa, że hiperurykemia (> 5 mg/dl; 298 μmol/l) ma znaczny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Zdaniem pozostałych 20% lekarzy wpływ hiperurykemii na ryzyko sercowo-naczyniowe jest średni (ryc. 9). Dodatkowo



Rycina 4. Częstotliwość zlecenia badań kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład odpowiedzi



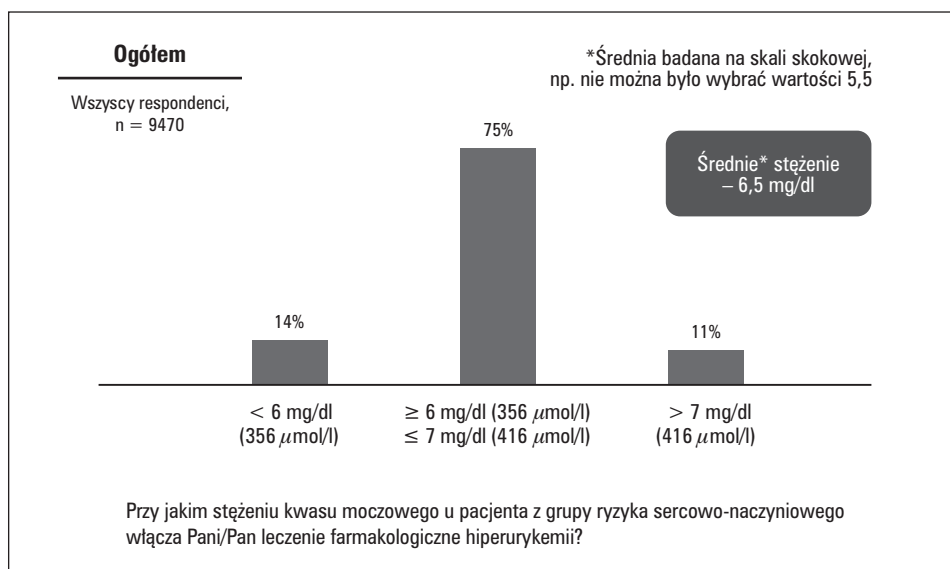
Rycina 5. Średnie stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład odpowiedzi oraz średnia

91% lekarzy zaobserwowało w ciągu ostatnich 2 lat wzrost częstości występowania hiperurykემii u swoich pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (ryc. 10).

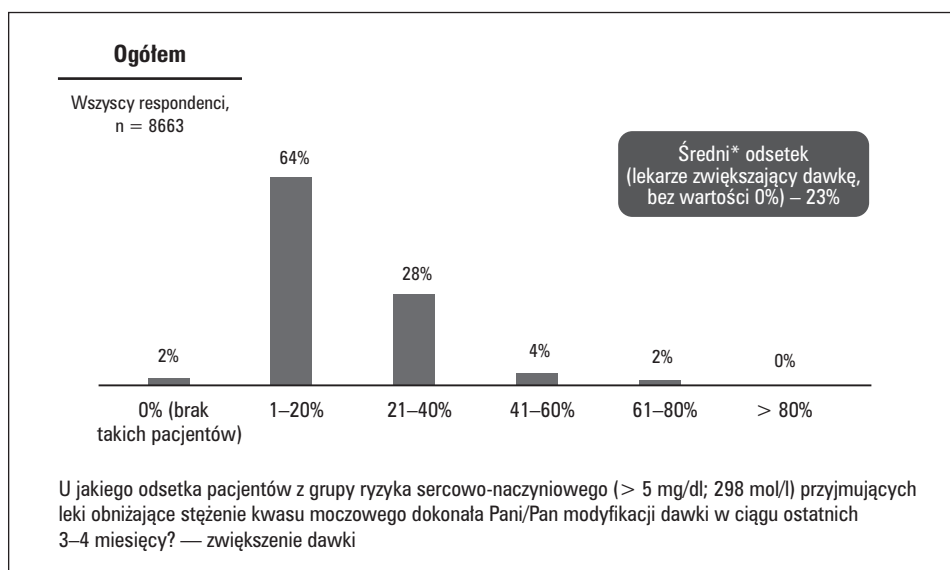
Dyskusja

Na podstawie aktualnej wiedzy jako docelowe stężenie kwasu moczowego należy przyjąć < 5 mg/dl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Za takich pacjentów uznaje się oso-

by z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, zespołem metabolicznym, rozpoznaną chorobą miażdżycową dowolnego łożyska naczyniowego [w tym pacjentów z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) lub miażdżycową chorobą naczyń mózgowych] [8]. Według międzynarodowego stanowiska ekspertów u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, obejmującym co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie, cukrzycę, dyslipidemię, niedawny udar lub zawał serca, PChN, wartość docelowego stężenia kwasu moczowego powinna wynosić < 5 mg/dl [9].



Rycina 6. Wartość stężenia kwasu moczowego u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, przy której lekarz włącza leczenie farmakologiczne hiperurykემii — zagregowany rozkład odpowiedzi oraz średnia

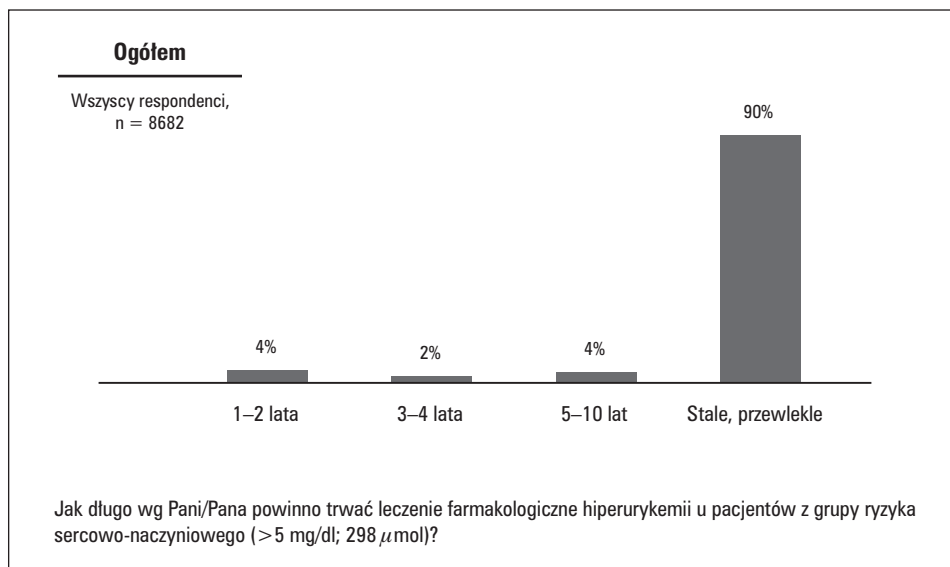


Rycina 7. Odsetek pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298 μmol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego przyjmujących leki obniżające stężenie kwasu moczowego, u których lekarz zalecił zwiększenie dawki w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy — zagregowany rozkład odpowiedzi oraz średnia

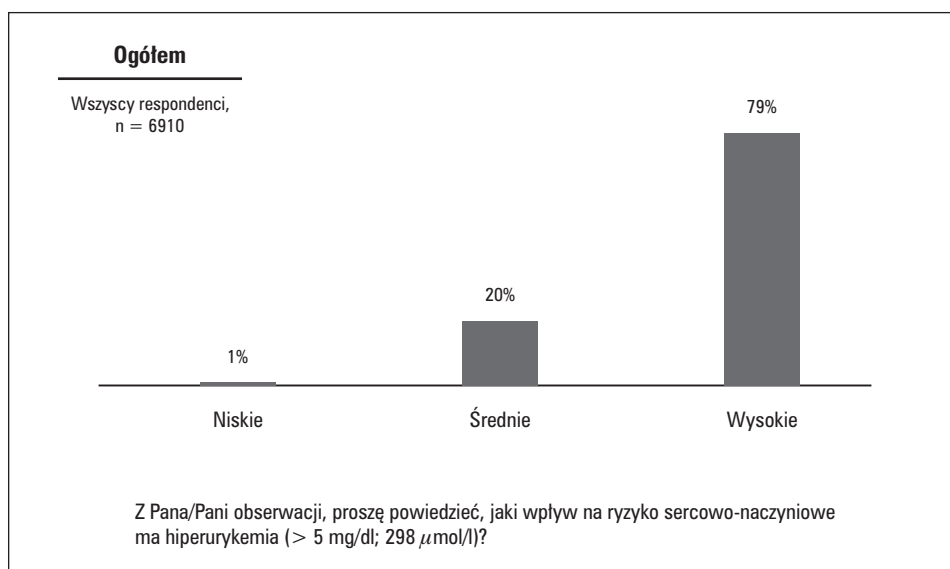
Warto zauważyć, że w badaniu PAMELA potwierdzono korzyści z utrzymywania urykემii na poziomie około 5 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [10]. W badaniu tym pacjentów losowo rekrutowano z populacji ogólnej oraz dokonano bardzo szczegółowej oceny ich profilu ryzyka sercowo-naczyniowego. U uczestników badania przeprowadzono także badanie echokardiograficzne i pomiary ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim. Analiza danych wskazuje, że wartość graniczną stężenia kwasu moczowego, zapewniająca najlepszy stosunek czułości

do specyficzności badania w prognozowaniu ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej wynosi 5,4 mg/dl, a dla śmiertelności całkowitej — 4,9 mg/dl.

Wyniki badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy wskazują, że stosunkowo mało lekarzy ma świadomość zaleceń związanych z terapią hiperurykემii u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jedyne 14% lekarzy (co 7. respondent) przytacza wartość rekomendowaną przez ekspertów, a niemal 3/4 (72%) badanych poproszonych o podanie wartości stężenia kwasu mo-



Rycina 8. Zakładana długość leczenia farmakologicznego hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) — rozkład odpowiedzi

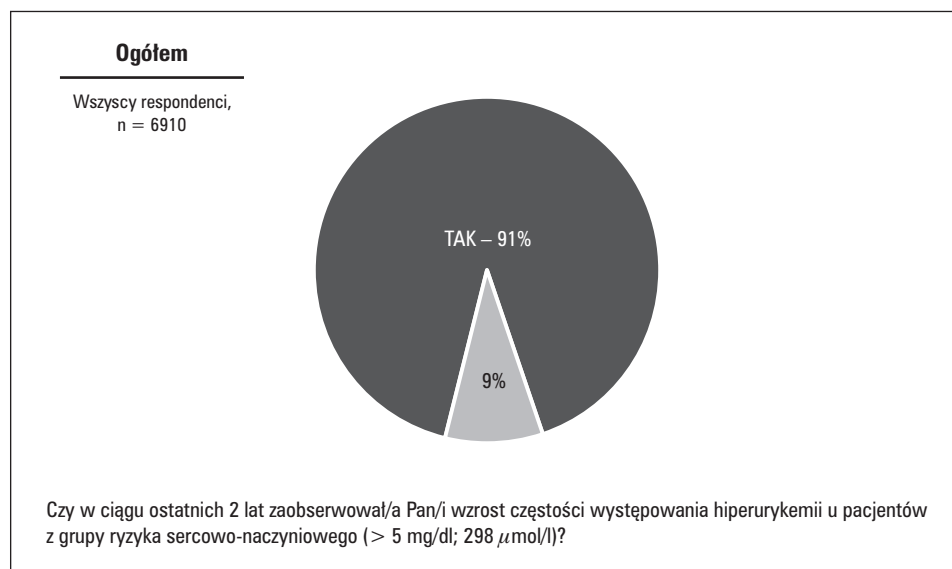


Rycina 9. Ocena wpływu hiperurykემii (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) na ryzyko sercowo-naczyniowe — rozkład odpowiedzi

czowego wskazujących na hiperurykémii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wymienia wartość z przedziału 6–7 mg/dl, czyli mającą uzasadnienie w przypadku pacjentów bez takiego ryzyka. Taka odpowiedź lekarzy nie powinna dziwić, ponieważ przez wiele lat definicje hiperurykემii znacznie różniły się pomiędzy publikacjami, co powodowało, że opracowania epidemiologiczne były niespójne. Powszechnie za hiperurykémii wcześniej uznawano stężenie kwasu moczowego w surowicy przekraczające 7 mg/dl u mężczyzn i 6 mg/dl u kobiet. Według innej definicji za hiperurykémii przyjmowano wartości powyżej

6,4–6,8 mg/dl, przy których w temperaturze 37°C następuje całkowite nasycenie osocza moczanem sodu [11]. Nadal wydaje się zatem konieczne edukowanie środowiska lekarskiego w zakresie wartości definicyjnej hiperurykემii w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kwas moczowy uznaje się za niezależny czynnik ryzyka rozwoju wielu zaburzeń mikro- i makronaczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego [12], zespołu metabolicznego [13, 14], CAD, [15], cukrzycy [16], choroby naczyniowo-mózgowej [17, 18], PChN [19] czy innych chorób sercowo-naczyniowych [20,



Rycina 10. Częstość występowania hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) w ciągu ostatnich 2 lat — rozkład odpowiedzi

21]. W niniejszym badaniu respondenci zapytani o to, jakim schorzeniem według nich towarzyszy najczęściej hiperurykemia, wskazywali na: nadciśnienie tętnicze (91%), zespół metaboliczny (89%) oraz cukrzycę (84%). Zwiększone stężenie kwasu moczowego upośledza metabolizm tlenowy, stymuluje układ renina–angiotensyna i hamuje wydzielanie śródbłonkowego tlenu azotu. Przyczynia się więc do rozwoju powikłań mikronaczyniowych w tętniczkach doprowadzających, skurczu naczyń nerkowych i utrwalonego sodoworaźliwego nadciśnienia tętniczego [22, 23]. Związek pomiędzy wzrostem względnego ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego i wysokim stężeniem kwasu moczowego, jak widać na podstawie wyników badania, jest w większości ankietowanym lekarzom znany [24, 25]. Lekarze mają również świadomość związku pomiędzy hiperurykemią a zespołem metabolicznym. Nieznacznie rzadziej wskazywali również na cukrzycę jako chorobę często współtowarzyszącą hiperurykემii — odpowiedzi takiej udzieliło 8 na 10 lekarzy. Wydaje się, że ankietowani posiadają wiedzę, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest wynikiem stosowania diety bogatej w puryny/fruktozę, czynników genetycznych i środowiskowych, zaburzeń metabolicznych, jak również endogennej nadprodukcji lub — w większości przypadków — upośledzonego wydalania kwasu moczowego. Wyniki badań przedklinicznych sugerują, że dysfunkcja śródbłonna, reakcja zapalna i stres oksydacyjny w komórkach tłuszczowych odgrywają kluczową rolę w powstawaniu zespołu metabolicznego [26]. W części badań opisano związek między urykemią a otyłością, jak również insulinooporność,

z tego powodu wskazano na kwas moczowy jako składową zespołu metabolicznego [27].

Zastanawia jednak fakt niewielkiej świadomości ankietowych lekarzy na temat związku hiperurykემii z chorobą niedokrwienną serca i tym samym ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Stres oksydacyjny spowodowany przez zwiększoną aktywność oksydazy ksantynowej ma bardzo negatywny wpływ na śródbłonek naczyniowy, w tym również w tętnicach wieńcowych [28, 29]. Na podstawie danych z badania *First National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES I) Freedman i wsp. udowodnili, że u kobiet każde zwiększenie wartości kwasu moczowego o 60 μ mol/l wiąże się z 48-procentowym wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [1]. U pacjentów z obecnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi (z rozpoznaną angiograficznie CAD, po przebyłym udarze niedokrwinnym mózgu, z przewlekłą niewydolnością serca) wykazano, że stężenie kwasu moczowego jest niezależnym czynnikiem rokowniczym śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej u chorych [30–32].

Ankietowani lekarze nie wspominali również o korelacji hiperurykემii z PChN, a przecież wysokie stężenie kwasu moczowego odgrywa kluczową rolę w rozwoju i progresji PChN. Pozostaje też niezależnym czynnikiem progresji PChN, nawet po korekcji względem wszelkich klasycznych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, białkomocza i dyslipidemia. Związek ten potwierdzono u pacjentów z nefropatią IgA, nefropatią cukrzycową, po przeszczepach narządów oraz w autosomalnej dominującej wielotorbielowości nerek.

Blisko 1/3 lekarzy zadeklarowała, że średnia wieku ich pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 $\mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi 50 lat lub mniej, a kolejna 1/3 — że 60 lat lub więcej. Częstość występowania hiperurykემii zależy od płci, wieku oraz rasy i osiąga swój szczyt u osób około 70. rż. U osób młodych i zdrowych, przed pokwitaniem, stężenie kwasu moczowego jest niskie i z reguły nie przekracza 3,6 mg/dl. U mężczyzn wynosi średnio 5 ± 2 mg/dl, u kobiet w wieku rozrodczym średnio jest niższe o 1 mg/dl, a po okresie menopauzy wzrasta (rola estrogenów). Należy przy tym pamiętać, że podwyższone stężenie kwasu moczowego występuje u niemal 90% nastolatków z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [33].

W niniejszym badaniu niemal połowa lekarzy zleciła raz w roku badanie stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 $\mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, a 38% z nich zleciło takie badanie pacjentom dwa razy w roku. U chorych, u których do leczenia włącza się lek hipourykemizujący, należy dokonać kontroli stężenia kwasu moczowego co 4 tygodnie po każdym zwiększeniu dawki leku do momentu uzyskania celu terapeutycznego. Według zaleceń po osiągnięciu celu terapeutycznego dawkę leku obniżającego stężenie kwasu moczowego (praktycznie allopuryanolu) należy utrzymać, okresowo monitorując stężenie kwasu moczowego dwa razy w roku.

Zdecydowana większość lekarzy — 3/4 respondentów — włącza leczenie farmakologiczne hiperurykემii u pacjenta z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego dopiero, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 6–7 mg/dl, 14% — gdy jest ono niższe niż 6 mg/dl, a kolejne 11% — gdy przekracza 7 mg/dl. Ponownie trzeba podkreślić, że na podstawie aktualnej wiedzy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmującego co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, dyslipidemię, niedawny udar lub zawał serca czy PChN, włączenie allopuryanolu należy rozważyć, gdy stężenie kwasu moczowego przekracza 5 mg/dl.

Międzynarodowy konsensus dotyczący hiperurykემii u pacjenta wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego sugeruje, że początkowa dawka allopuryanolu powinna wynosić 100 mg na dobę, następnie należy ją stopniowo zwiększać do 300–600 mg dziennie, aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego stężenia kwasu moczowego [9, 34]. Powolne zwiększanie dawki allopuryanolu pozwala zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u osób z nadwrażliwością na allopuryanol lub z ciężkimi skórnymi reakcjami aler-

gicznymi (SCARs, *severe cutaneous allergic reactions*), które zwykle występują po 8 tygodniach leczenia [35–37]. Do wystąpienia SCARs w sposób szczególny przyczynia się kilka czynników, m.in.: wysokie dawki początkowe, PChN, równoległe stosowanie leków moczopędnych oraz obecność HLA-B*5801 [38, 39]. Niemal wszyscy lekarze uczestniczący w niniejszym badaniu zadeklarowali zwiększanie dawki leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — tylko 2% respondentów w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy nie miało takich pacjentów. Średni odsetek pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, u których lekarze zwiększają dawkę leków obniżających stężenie kwasu moczowego, wynosi 23% (uwzględniając wyłącznie lekarzy zwiększających dawkę).

Terapia allopurynolem u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego jest leczeniem przewlekłym, w niniejszym badaniu takiej odpowiedzi udzieliło 90% ankietowanych lekarzy. Blisko 80% badanych lekarzy uważa, że hiperurykemia (> 5 mg/dl; 298 $\mu\text{mol/l}$) istotnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe. Zdaniem pozostałych 20% wpływ hiperurykემii na ryzyko sercowo-naczyniowe jest średni. Hiperurykemia odgrywa istotną patofizjologiczną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ważne dane potwierdzające wartość predykcyjną stężenia kwasu moczowego uzyskano na podstawie obserwacji oryginalnej kohorty badania Framingham. W badaniu tym wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i zawału serca u pacjentów z wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Krishnan i wsp. [40] potwierdzili niezależny wpływ wysokiego stężenia kwasu moczowego na ryzyko ostrego zawału serca. W *Rotterdam Study*, obejmującym 4385 osób, wśród pacjentów bez przebytego zawału serca lub udaru na początku badania wysokie stężenia kwasu moczowego wiązały się z odległym ryzykiem wystąpienia zawału serca i udaru [41]. W badaniu Ndrepepa i wsp. [42] 5124 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (1629 zawałów serca z uniesieniem odcinka ST, 1332 bez uniesienia odcinka ST oraz 2163 z niestabilną dławicą piersiową) podzielono na kwartyły zgodnie ze stężeniem kwasu moczowego w następujący sposób: kwartył 1.: 1,3–5,3 mg/dl (77–315 $\mu\text{mol/l}$); kwartył 2.: 5,3–6,3 mg/dl (315–375 $\mu\text{mol/l}$); kwartył 3.: 6,3–7,5 mg/dl (375–446 $\mu\text{mol/l}$); kwartył 4.: 7,5–18,4 mg/dl (446–1094 $\mu\text{mol/l}$). Po rocznej obserwacji stwierdzono 80 zgonów w kwartylu 1., 77 zgonów w kwartylu 2., 72 zgonów w kwartylu

3. i 221 zgonów w kwartylu 4. Nieskorygowany współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 3,05 (95% CI: 2,54–3,67; $p < 0,001$) dla kwartylu 4. vs. kwartyl 1. tych stężeń. Warto zauważyć, że po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czynności nerek i stanu zapalnego, związek między stężeniem kwasu moczowego i śmiertelnością pozostał nadal znaczący.

Wśród ankietowanych lekarzy 91% w ciągu ostatnich 2 lat zaobserwowało wzrost występowania hiperurykemii u swoich pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. Zauważony przez lekarzy trend jest słuszny. W najbliższych latach w związku z epidemią otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz starzeniem się populacji zjawisko hiperurykemii będzie się rozpowszechniać. Ma to związek z szybkim rozwojem gospodarczym oraz zmianą stylu życia społeczeństw o wyższym statusie socjoekonomicznym. Na wzrost stężenia kwasu moczowego wpływa również przyjmowanie zachodniego stylu życia i zmiana statusu ekonomicznego. Zwiększonej chorobowości na hiperurykemię sprzyja także wiele powszechnych obecnie przyzwyczajeń, jak na przykład nadmierne spożycie produktów bogatych w puryny (mięso, drożdże), fruktozę, syrop glukozowo-fruktozowy czy nadużywanie alkoholu.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego można wnioskować, że lekarze często nie

doceniają problemu hiperurykemii u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ważnym krokiem w kierunku skuteczniejszej terapii hiperurykemii w rutynowej praktyce klinicznej będzie podnoszenie świadomości na temat hiperurykemii i chorób towarzyszących zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów, zachęcanie do ich monitorowania stężenia kwasu moczowego i leczenia w przypadkach tego wymagających. Powinno się edukować pacjentów na temat negatywnego wpływu na urykemię niektórych pokarmów: dużego spożycia czerwonego mięsa i owoców morza, alkoholu, fruktozy i napojów słodzonych. Wyniki badań potwierdzają także, że należy zachęcać pacjentów do zmniejszenia masy ciała i podjęcia regularnej aktywności fizycznej.

Dużą pomocą w zakresie rozpowszechniania wiedzy dotyczącej nowej normy dla urykemii u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego byłoby wprowadzenie odpowiedniej legendy zawierającej informacje o normach dla różnych populacji pacjentów w wynikach badań większości dużych laboratoriów medycznych. Wprowadzenie takiej legendy, jak wcześniej dla profilu lipidowego (różny cel terapii w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego), na pewno przyczyni się do zwiększenia zarówno świadomości problemu hiperurykemii u pacjenta kardiologicznego, jak i w osiągnięciu celu terapeutycznego.

U chorych z hiperurykemią w leczeniu pierwszego rzutu w leczeniu stosuje się allopurynol. Za początkową dawkę allopurynolu przyjmuje się 100 mg na dobę, następnie dawkę tę stopniowo

5 KROKÓW LECZENIA HIPERURYKEMII	
Osiągnij cel terapeutyczny. Nie przerywaj terapii. Kontynuuj i monitoruj SUA dwa razy do roku. W szczególnych okolicznościach rozważ terapię złożoną**	5
Rozważ rozpoczęcie podawania allopurynolu 100 mg dziennie, następnie zwiększ do 300–600 mg dziennie, aby osiągnąć cel terapeutyczny	4
Przeprowadź edukację na temat choroby, stylu życia, aktywności fizycznej. Zadbaj o długoterminowe przestrzeganie zaleceń	3
Skontroluj choroby współistniejące i stosowane leczenie. Jeśli to możliwe, odstaw leki wpływające na SUA	2
Oceń stężenie kwasu moczowego. Wartości ≥ 6 mg/dl LUB ≥ 5 mg/dl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka traktuj jako wysokie Przynajmniej dwa z następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar, zawał serca, PChN	1

**Jeżeli cel terapii nie został osiągnięty, rozważ strategię allopurynol + lek urykozuryczny/lezyneurad; obecnie stosowanie febuksostatu nie powinno być zalecane, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Rycina 11. Postępowanie u pacjentów z hiperurykemią [9]. SUA (*serum uric acid*) — stężenie kwasu moczowego w surowicy; PChN — przewlekła choroba nerek

zwiększa się do 300–600 mg dziennie, aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego stężenia kwasu moczowego. W przypadku braku możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego należy zmienić leczenie na terapię złożoną.

W międzynarodowym konsensusie dotyczącym postępowania u pacjenta z hiperurykemią z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaproponowano prosty schemat pięciu kroków (ryc. 11 [9]). Niech ten schemat stanowi „pomocną dłoń” i niech będzie swoistym drogowskazem dla lekarzy w postępowaniu u pacjenta wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z towarzyszącą hiperurykemią.

Piśmiennictwo

1. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(7): 637–644, indexed in Pubmed: [7702038](#).
2. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(8): 1470–1476, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204647](#), indexed in Pubmed: [24590182](#).
3. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(2): 155–175, doi: [10.1016/j.rdc.2014.01.001](#), indexed in Pubmed: [24703341](#).
4. Cullerton B, Larson M, Kannel W, et al. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine.* 1999; 131(1): 7, doi: [10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003](#).
5. Ostrander LD, Lamphiear DE. Coronary risk factors in a community. Findings in Tecumseh, Michigan. *Circulation.* 1976; 53(1): 152–156, doi: [10.1161/01.cir.53.1.152](#), indexed in Pubmed: [1244237](#).
6. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension - short version. *Kardiol Pol.* 2015; 73(8): 676–700, doi: [10.5603/KP.2015.0157](#), indexed in Pubmed: [26304155](#).
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](#), indexed in Pubmed: [30165516](#).
8. Widecka K, Szymański FM, Filipiak KJ, et al. Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykემii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. *Arterial Hypertens.* 2017; 21(1): 1–9, doi: [10.5603/AH.2017.0001](#).
9. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018; 25(5): 545–563, doi: [10.5603/CJ.2018.0116](#), indexed in Pubmed: [30394510](#).
10. Bombelli M, Toso E, Peronio M, et al. The Pamela study: main findings and perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15(3): 238–243, doi: [10.1007/s11906-013-0348-1](#), indexed in Pubmed: [23609611](#).
11. Beck L. Clinical Disorders of Uric Acid Metabolism. *Med Clin North Am.* 1981; 65(2): 401–411, doi: [10.1016/s0025-7125\(16\)31531-0](#), indexed in Pubmed: [6894473](#).
12. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966; 275(9): 457–464, doi: [10.1056/NEJM196609012750902](#), indexed in Pubmed: [5917940](#).
13. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007; 115(19): 2526–2532, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627](#), indexed in Pubmed: [17470699](#).
14. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(2): 187–191, doi: [10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed](#), indexed in Pubmed: [18349749](#).
15. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001; 87(12): 1411–1414, indexed in Pubmed: [11397367](#).
16. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJJG, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(2): 361–362, doi: [10.2337/dc07-1276](#), indexed in Pubmed: [17977935](#).
17. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology.* 2007; 69(14): 1418–1423, doi: [10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1](#), indexed in Pubmed: [17909154](#).
18. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998; 29(3): 635–639, indexed in Pubmed: [9506605](#).
19. 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; 14(2): R83, doi: [10.1186/ar3806](#), indexed in Pubmed: [22513212](#).
20. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(3): 237–242, indexed in Pubmed: [3339376](#).
21. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 1162–1164, doi: [10.1136/ard.2009.122770](#), indexed in Pubmed: [20124358](#).
22. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002; 40(3): 355–360, indexed in Pubmed: [12215479](#).
23. Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J.* 2017; 24(6): 623–632, doi: [10.5603/CJ.a2017.0074](#), indexed in Pubmed: [28653312](#).
24. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007; 49(2): 298–303, doi: [10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6](#), indexed in Pubmed: [17190877](#).
25. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension.* 2006; 48(6): 1037–1042, doi: [10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66](#), indexed in Pubmed: [17060502](#).
26. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004; 114(12): 1752–1761, doi: [1172/JCI21625](#), indexed in Pubmed: [15599400](#).

27. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014; 63(3): 976–981, doi: [10.2337/db13-1396](https://doi.org/10.2337/db13-1396), indexed in Pubmed: [24353177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353177/).
28. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric Acid Is Associated With Inflammation, Coronary Microvascular Dysfunction, and Adverse Outcomes in Postmenopausal Women. *Hypertension*. 2017; 69(2): 236–242, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436), indexed in Pubmed: [27993955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993955/).
29. Farquharson C, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002; 106(2): 221–226, doi: [10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d), indexed in Pubmed: [12105162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12105162/).
30. Bickel C, Rupprecht H, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 89(1): 12–17, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)02155-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02155-5), indexed in Pubmed: [11779515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779515/).
31. Wong KYK, MacWalter RS, Fraser HW, et al. Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors. *Eur Heart J*. 2002; 23(10): 788–793, doi: [10.1053/euhj.2001.2970](https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2970), indexed in Pubmed: [12009718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12009718/).
32. Hare J, Johnson R. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure. *Circulation*. 2003; 107(15): 1951–1953, doi: [10.1161/01.cir.0000066420.36123.35](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000066420.36123.35), indexed in Pubmed: [12707249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12707249/).
33. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3): 247–252, doi: [10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59), indexed in Pubmed: [12900431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900431/).
34. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 29–42, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707), indexed in Pubmed: [27457514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457514/).
35. Stamp L, O'Donnell J, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(2): 412–421, doi: [10.1002/art.30119](https://doi.org/10.1002/art.30119), indexed in Pubmed: [21279998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21279998/).
36. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 826–830, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201676](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201676), indexed in Pubmed: [22679303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22679303/).
37. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf*. 2013; 36(10): 953–980, doi: [10.1007/s40264-013-0084-0](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0084-0), indexed in Pubmed: [23873481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873481/).
38. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93(2): 153–158, doi: [10.1038/clpt.2012.209](https://doi.org/10.1038/clpt.2012.209), indexed in Pubmed: [23232549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232549/).
39. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe Allopurinol Toxicity. Description and Guidelines for Prevention in Patients With Renal Insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76(1): 47–56, indexed in Pubmed: [6691361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6691361/).
40. Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1): R10, doi: [10.1186/ar3684](https://doi.org/10.1186/ar3684), indexed in Pubmed: [22251426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251426/).
41. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006; 37(6): 1503–1507, doi: [10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4), indexed in Pubmed: [16675740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675740/).
42. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic Value of Uric Acid in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2012; 109(9): 1260–1265, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.12.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.018), indexed in Pubmed: [22325088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325088/).