

Hyperurikémia a kardiovaskulárne ochorenia

Hyperuricemia and cardiovascular diseases

Andrej Dukát

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 27. 2. 2019

Prijaté po recenzii 8. 3. 2019

Abstrakt

Počas viacerých rokov sa uznával potenciálny vzťah zvýšenej hladiny kyseliny močovej ku viacerým klinickým stavom v internej medicíne. Avšak posledné dve dekády sa potvrdila aj významná asociácia ku kardiovaskulárnym ochoreniam a ku zvýšenej úmrtnosti. Dnes máme dostatok dôkazov o tom, že zvýšená hladina kyseliny močovej je užitočným biomarkerom, ktorého sledovanie pomôže klinikovi usmerniť aj jeho preventívny prístup ku rizikovému pacientovi.

Kľúčové slová: kyselina močová – liečba – prevencia – srdcovocievne ochorenia

Abstract

For already longer period of time it was suggested, that there is a potential relationship of increased acid uric to many clinical states in internal medicine. However only during last two decades important association also to cardiovascular diseases is now confirmed. At present we have enough of data, that increase of acid uric level represents an useful biomarker, which enables the clinician to evaluate the patient's risk and also to start preventive approach.

Key words: acid uric – cardiovascular diseases – prevention – treatment

Úvod

Vzťah medzi hyperurikémiou a hypertenziou bol dokázaný v experimente už začiatkom tohoto storočia. Ukázalo sa, že pri akútnom zvýšení kyseliny močovej v sére dochádza ku okamžitému zvýšeniu hodnôt krvného tlaku [1]. Chronické zvýšenie hladiny kyseliny močovej vedie ku pretrvávaniu abnormálnych hodnôt krvného tlaku a vyvoláva aj ireverzibilné cievne zmeny, ako aj zmeny v glomeruloch, ktoré napokon vedú ku fixovaniu vysokého krvného tlaku. Významným nálezom je tiež, že včasné objavenie sa hyperurikémie je spľahlivým prediktorom neskoršieho rozvoja hypertenzie. Z realizovaných 10 prospektívnych štúdií vo vzťahu zvýšenej kyseliny močovej ku zvýšeniu krvného tlaku, alebo incidencii artériovej hypertenzie sa ukázalo, že na každé zvýšenie jej hladiny o 1 mg/dl je relatívne riziko (RR) 1,13 (95% CI 1,06–1,20). Asociácie zvýšenej kyseliny močovej vo vzťahu ku krvnému tlaku sa našli ku stredným hodnotám systolického a diastolického krvného tlaku, 24-hodinovému profilu tlaku, nočnému krvnému tlaku a znaku neklesania počas spánku, raňajšiemu vzostupu tlaku, hypertenzii bieleho plášťa a celkovému 24-hodinovému krvnému tlaku [2].

Štúdia MRFIT už dávnejšie preukázala, že hyperurikémia vedie ku až 26% zvýšeniu rizika infarktu myokardu: Relative Risk (RR) 1,26 (95% CI 1,14–1,40; $p < 0,001$). Národný survey NHANES v USA ukázal, že hyperurikémia je nezávislým prediktorom kardiovaskulárnej mortality osôb vo veku nad 45 rokov, bez ohľadu na pohlavie, menopauzálny stav, liečbu diuretikami, prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia, alebo na rasové rozdiely [3].

12-ročné sledovanie Health Professional Follow-up Study (ktorá sledovala 51 297 mužov) dokázalo asociáciu rizika hyperurikémie pre nefatálny infarkt myokardu RR 1,59 (95% CI 1,04–2,41), celkovú mortalitu RR 1,28 (95% CI 1,15–1,41), kardiovaskulárnu mortalitu RR 1,38 (95% CI 1,15–1,66) a fatálne kardiovaskulárne príhody RR 1,55 (95% CI 1,24–1,93) [4]. Z realizovaných 16 prospektívnych štúdií vo vzťahu zvýšenej kyseliny močovej ku incidencii náhlejšej mozgovocievnej príhody sa ukázalo na každé zvýšenie jej hladiny o 1 mg/dl relatívne riziko 1,41 (95% CI 1,05–1,75) a mortality na náhlu mozgovocievnu príhodu RR 1,36 (95% CI 1,03–1,69). Z databázy zdravotnej poisťovne v severnej Kalifornii USA Kaiser Permanente u 177 570 zdravých osôb po dobu 25 rokov sledovania sa ukázalo RR zvýšenej hladiny kyseliny močovej

vej vo vzťahu ku progresii do srdcového zlyhania RR 2,51 (95% CI 1,78–3,54) [5].

Klinické aspekty

Už dávnejšie sa ukázalo, že u takmer 90 % mladších pacientov s hypertenziou je prítomná hyperurikémia a prah pre uráty v sére u nich je medzi 5,0 až 5,5 mg/dl [6]. Pri normálnej telesnej teplote je rozsah koncentrácie urátov v sére nižší, než je hodnota supersaturácie - 6,8 mg/dl. [6]. Mechanizmy s hyperurikémiou asociovaným vzostupom krvného tlaku sú nezávislým faktorom od depozície kryštálov monosodium urátu, a teda vývoju dny. Kontroverzným ostáva fakt o zahájení liečby hyperurikémie inhibítorom xantínoxidázy alopurinolom u adolescentov s hypertenziou [7]. Ako sa však ukázalo nedávno, takáto liečba bola efektívna u dvoch tretín osôb v tejto vekovej skupine a viedla ku normalizácii ich hodnôt krvného tlaku [7,8].

Zatiaľ nevieme presne, či zhoršenie hypertenzie je spôsobené samotným poklesom urátov v sére, alebo nezávislým biochemickým vplyvom inhibície xantínoxidázy. Inhibícia xantínoxidázy má však niekoľko dôležitých klinických účinkov. V ischemickom a zápalovom tkanive (čo je aj v prípade hypertenzie) je významná upregulácia tvorby endotelovej xantínoxidázy. Xantínoxidáza sa viaže na lumenálny povrch endotelových buniek a významne sa podieľa na zhoršení endotelovej funkcie [9]. Stáva sa tak súčasťou cievnych ochorení, vrátane ischemickej choroby srdca. U pacientov so stabilnou anginou pectoris inhibícia xantínoxidázy alopurinolom vedie ku významnému zlepšeniu symptomatológie. Na rozdiel od toho u rovnakej skupiny pacientov inhibícia renálnych proximálnych transportérov probenecidom už však neprináša žiadny klinický benefit [10,11].

Nasledujúcim prístupom v sledovaní etiopatogenézy a následnému prístupu v liečbe aj v skupine adolescentov s hyperurikémiou asociovanou s hypertenziou bolo zníženie hladín sérových urátov pomocou inhibície xantínoxidázy. Alopurinol a ani probenecid nemajú natriuretický efekt. Avšak na rozdiel od urátov znižujúcich účinky alopurinolu a probenecidu, tiazidové diuretiká znižujú objem, mierne telesnú hmotnosť a krvný tlak so súčasným zvýšením urátov v sére.

V súčasnosti sa hľadajú odpovede na ďalšie nezodpovedané otázky základného výskumu v oblasti urátov v sére. Ide o určenie úlohy hierarchie extracelulárnej koncentrácie ako primárneho vodiaceho činiteľa spojeného so zmenami krvného tlaku. Bol už popísaný aktívny transport urátov do buniek hladkého svalstva v endoteli, avšak charakteristiky transportérov vo vzťahu hyperurikémie a hypertenzie u človeka zatiaľ nie sú známe. Výber medikamentóznej liečby u pacientov s hypertenziou blokádu transportu urátov (alopurinol), či kombinovanou antihypertenzívnou liečbou, ktorá nevedie ku zvýšeniu urikémie (napr. blokáda RAAS + antagonistka kalcia) predstavuje dnes konkrétny terapeutický výstup.

Recentné štúdie vzťahu medzi hyperurikémiou a hypertenziou

National Health and Nutrition Examination Survey uviedol prehľad z rokov 1999–2006 u adolescentov vo veku 12–17 rokov, u ktorých bol výskyt hypertenzie v 3,3 % a obezity dokonca v 17 % [8]. Prezentované štatistiky síce neprekvapili, ale predsa len sú alarmujúce v otázke detskej obezity a hypertenzie u adolescentov. Doposiaľ však sa pozornosť klinikov na hyperurikémiu, alebo na dnu totiž veľmi nezameriavala. Iba nedávno dochádza ku renesancii tohto záujmu, pričom sa jedná o aktuálny problém, ktorý sa týka významnej proporcie pacientov v populácii [4]. Iba v samotnej populácii USA sa odhaduje, že prevalencia hyperurikémie je okolo 66 miliónov a dny 8,3 miliónov osôb [8].

Prospektívne štúdie zamerané na hyperurikemickú komorbiditu u hypertenzie však doposiaľ stále chýbajú. Je však jasné, že hypertenzia a hyperurikémia svojou prítomnosťou významne zvyšujú kardiovaskulárne riziko, ako aj riziko pre mozgovocievnu chorobu a pre pokles obličkových funkcií [12]. U pacientov s dnou a prítomným kardiovaskulárnym ochorením takáto štúdia už priebeha [23]. Sleduje liečbou inhibítormi xantínoxidázy (alopurinol, febuxostat) z hľadiska výskytu závažných kardiovaskulárných príhod v algoritme liečby hyperurikémie > 6,0 mg/dl.

Súčasný stav vedomostí v tejto súvislosti sa opiera o randomizovanú klinickú štúdiu (z nezávislého grantu NIH), z ktorej z pediatrickej a adolescentnej populácie z rokov sledovania 2008–2011 v Hypertension and Obesity Clinics v Texas Children's Hospital bol vybraný súbor 11- až 17-ročných podľa **The Fourth Report of the Task Force on Hypertension in Children** [8]. Išlo o neliečených subjektov s prehypertenziou, BMI v stupni obezity a urikémiou ≥ 5 mg/dl. Zo skriningu bolo vybraných 107 (70 %) z celkove 158 súhlasiacich subjektov (vrátane odporúčenia vhodnej diéty, zníženia príjmu kuchynskej soli a zníženia telesnej hmotnosti). Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu. Liečivá alopurinol, probenecid a placebo pripravila inštitúcia The Investigational Pharmacy v Texas Children's Hospital Medication. Randomizácia prebehla na alopurinol 100 mg 2-krát denne, probenecid 250 mg 2-krát denne, alebo na placebo 2-krát denne po dobu týždňa. Po týždni sa dávky upravili (alopurinol 200 mg 2-krát denne, probenecid 500 mg 2-krát denne, alebo placebo 2-krát denne po dobu 7 týždňov. Kontroly krvného tlaku boli realizované presnou metódou 24-hodinového monitorovania krvného tlaku. Prekvapujúcim nálezom bol výsledok vplyvu liečby na telesnú hmotnosť (pri liečbe alopurinolom, alebo probenecidom) nedošlo ku vzostupu telesnej hmotnosti v porovnaní s placebo, u ktorého bol zaznamenaný nárast telesnej hmotnosti > 1 kg za mesiac. Avšak podobný nález prírastku telesnej hmotnosti bol viditeľný už aj u predchádzajúcich sledovaní. Klinickí farmakológovia to vysvetľujú možným vedľajším účinkom nauzey a nechutenstva, čo však nekorelovalo s hlásením pacientov, tak je možný znížený kalorický príjem. Z epidemiologických sledovaní však vieme aj o tom, že zvý-

šená urikémia predikuje aj akútny, aj chronický vzostup telesnej hmotnosti [13]. Je však celkom možné, že zasahuje aj do mechanizmov obezity a jej komorbidít okrem samotného vplyvu na hypertenziu. Výskum sa v tomto prípade zameril na adolescentnú populáciu z dôvodu jej lepšej odpovede na liečbu znižujúcu hladinu urátov u pacientov s prehypertenziou. V tejto skupine bol pokles krvného tlaku vplyvom liečby väčší, než tomu bolo v skupine s hypertenziou I. štádia. Otázkou zostáva, ako tomu bude pri dlhodobej liečbe pomocou tejto skupiny liečiv.

Najnovšie publikované výsledky potvrdzujú, že kyselina močová vedie ku hypertenzii u adolescentov. Máme aj odpoveď vplyvu na dva rôzne mechanizmy zníženia urátov: inhibícia xantínoxidázy, ale nie samotné zníženie hladiny urátov vedie ku zníženiu krvného tlaku. Potvrdil to fakt o odpovedi takejto liečby na krvný tlak u detí s prehypertenziou. Aproximáciu na starších pacientov je možné predpokladať dôležitosť takejto včasnej liečby (aj ako prevenciu) z hľadiska pretrvávania a aj progresie hypertenzie. Z medicíny dôkazov zatiaľ odpoveď nemáme.

Hyperurikémia spôsobuje vaskulárny zápal s následnou preglomerulárnou arteriolopatiou. Reakciou na hyperurikémiu je aj tubulointersticiálny zápal a fibróza.

Svoju úlohu zohráva aj aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosteron, ktorá sa spolupodieľa na poklese glomerulovej filtrácie a znížení frakčnej exkrécie sodíka. Celý proces je sprevádzaný zvýšenou tvorbou renínu a poklesom NO-syntázy [14]. Na detrimentálnom účinku hyperurikémie sa podieľajú teda viaceré mechanizmy. Výsledkom je účinok prozápalový, proagregačný, prooxidačný a proliferačný, čo sú v dôsledku všetko vplyvy vaskulotoxické, ktoré sa navzájom spolupodieľajú na endotelovej dysfunkcii [15]. Porucha funkcie endotelu je teda celkom na začiatku v patomechanizme urýchlenia aterosklerózy a následných kardiovaskulárnych príhod [16]. Prepojením cez systémový zápal existuje vzťah ku dyslipidémii. Zvýšená hladina kyseliny močovej je asociovaná so zvýšením pomeru triglyceridov ku HDL-cholesterolu a s prítomnosťou steatózy pečene (nezávisle na prítomnosti metabolického syndrómu či obezity) a s prítomnosťou zvýšenia markeru hsCRP (nezávisle na prítomnosti metabolického syndrómu [17].

V poslednom období sa pozornosť klinikov zamerala aj na problematiku chronického srdcového zlyhávania, ktorého prevalencia narastá s predlžujúcim sa vekom a zlepšenou starostlivosťou. Hladina kyseliny močovej sa ukázala byť užitočným prognostickým markerom aj v tejto podskupine pacientov. U pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním hrá dôležitú úlohu aj enzým xantínoxidáza, ktorý je prítomný v srdci aj za fyziologických podmienok. Ako už bolo uvedené, katalyzuje premenu hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú. Oba procesy sú spojené s tvorbou superoxidu a následne voľných kyslíkových radikálov. Zvýšená aktivita xantínoxidázy spôsobuje mechano-energetické rozpojenie vo svalovine myokardu a endotelovú dysfunkciu v cievnom systéme za podmienok zlyhávajú-

ceho srdca a spolupodieľa sa na podstatne zhoršenej prognóze týchto pacientov [18].

Zaujímavý výsledok priniesla štúdia **Allo-HF** (Effects of allopurinol on clinical output, cardiac function, quality of life and effort capacity in patients with symptomatic chronic heart failure), ktorá bola po prvýkrát zverejnená na Európskom kardiologickom kongrese (2013). Aj keď ešte definitívne výsledky neboli publikované, jej závery sú zaujímavé a veľmi povzbudivé. Je známe, že alopurinol zlepšuje markery oxidatívneho stresu, zápalu, funkciu srdca a remodeláciu, aj spomaľuje progresiu srdcového zlyhávania, avšak nie v obvyklých dávkach. Preto sa vybrala na sledovanie dávka 600 mg alopurinolu denne u 57 pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním s ejekčnou frakciou (EF) < 40 %, (Cr < 2 mg) na vrchole všetkej dokázanej používanej liečby. Trvanie liečby vysokou dávkou alopurinolu bolo 6 mesiacov. Normalizovala sa hladina urikémie, ktorá poklesla zo 7,9 mg/dl na 4,4 mg/dl. Takmer u polovice liečených (23 pacientov, 40,3 %) došlo ku zlepšeniu NYHA, u 26 pacientov (45,6 %) sa trieda klasifikácie NYHA nezmenila. Pokles NT-proBNP bol významný, $r = 0,37$, kvalita života pacientov (QOL) sa zlepšila u dvoch tretín a zlepšenie Minnesotského skóre bolo u 33 pacientov (64,7 %), dosiahnutá telesná výkonnosť (6 MWT) sa zlepšila u 34 pacientov (66,6 %). Aj v tejto skupine veľmi ťažkých pacientov predstavuje kyselina močová užitočný biomarker a úprava hyperurikémie môže mať svoj terapeutický vplyv. Vývoj poznatkov na poli výskumu kyseliny močovej zrejme zmení aj náš súčasný pohľad na liečbu pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. V medicíne dôkazov sa čaká na výsledky štúdie ALL-HEART (Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Coronary Heart Disease), ktorú koordinuje NIH (Národný inštitút zdravia v USA). Štúdia sleduje pacientov s chronickým srdcovým ochorením na on-top liečbe s alopurinolom 300 mg a 600 mg oproti štandardnej liečbe. Veľkosť sledovaného súboru je 5 215 a sledovanie je plánované po dobu 4 rokov [25].

Napriek tomu, že za desaťročie od roku 1998 do roku 2008 bolo publikovaných celkovo 9 štúdií, ktoré potvrdili vzťah medzi výškou hladiny kyseliny močovej a kardiovaskulárnymi ochoreniami, stále predstavuje v povedomí odbornej komunity podceňovaný rizikový faktor. Preto je dôležité na tomto mieste pripomenúť si výsledky známej štúdie **GISSI** (Gruppo Italiano Studio Sopravvivenza Infarto Miocardico Prevenzione) v skupine 11 323 pacientov po prekonanom infarkte myokardu. Retrospektívne analyzovali 10 994 pacientov po prekonanom infarkte myokardu, ktorí mali vstupnú hodnotu urikémie, a sledované boli silné prognostické ukazovatele ako kardiovaskulárne príhody (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovocievna príhoda, kardiovaskulárna smrť), ako i úmrtie na všetky príčiny [26]. Pacientov rozdelili do kvintilov podľa výšky hladín urikémie ($\leq 4,5$; 4,6–5,3; 5,4–6,0; 6,1–6,9 a $> 6,9$ mg/dl). Počet kardiovaskulárnych závažných príhod stúpal lineárne s výškou urikémie s maximom v 5. kvintile. Tento trend bol prítomný aj pri ischemickej príhode srdca od 2. kvintilu – pomer

rizík (hazard ratio – HR) 1,15 (95% CI 0,9–1,4; $p = 0,236$) po 5. kvintil – HR1,23 (95% CI 1,0–1,6; $p = 0,079$). Pri náhlej mozgovocievnej príhode bol síce vidieť tiež podobný trend, ale nebol štatisticky významný. Podobne tomu bolo pri úmrtiach zo všetkých príčin, významná bola hodnota urikémie až v poslednom kvintile. Najdôležitejším zistením bol štatisticky významný trend prognostického ukazovateľa urikémie a kardiovaskulárneho úmrtia ($p = 0,001$). Kým u pacientov s normálnou hladinou urikémie bol HR 1,14 (95% CI 0,9–1,5; $p = 0,338$) riziko kardiovaskulárnej mortality stúpalo ku poslednému kvintilu vysoko významne – HR 1,59 (95% CI 1,2–2,1; $p = 0,0005$). Urikémia sa ukázala byť významným prognostickým ukazovateľom a spolu so známymi desiatimi rizikovými faktormi (štúdia INTERHEART) sa podieľa na pripočítateľnom riziku pacienta s kardiovaskulárnym ochorením.

Pre klinika je dnes dôležité vedieť o **asociácii hyperurikémie s endotelovou dysfunkciou** a že normalizácia jej hodnôt, kontrola a eliminácia ďalších rizikových faktorov zlepšuje funkciu endotelu [19]. Normálna hladina urikémie má potom svoj fyziologický význam ako scavenger voľných kyslíkových radikálov.

Pre klinickú farmakoterapiu vyplýva potreba racionálneho výberu liekov, ktoré okrem hlavného terapeutického efektu znižujú aj hladinu kyseliny močovej. Ku hlavným týmto predstaviteľom patria ACE-inhibítory, blokátory AT₁-receptoru pre angiotenzín II, antagonisty kalcia, statíny, fibráty, či kyselina askorbová. Sledovanie vzťahu antihypertenzívnej liečby a dny u 24 768 pacientov s hypertenziou vo veku 20–79 rokov porovnaných s randomizovanými kontrolnými pacientami v anglickom registri [24] ukázalo na výhody liečby triedou antagonistov kalcia a losartanom a naopak na nevýhodu liečby diuretikami (najmä hydrochlorotiazidu) s ohľadom na hladiny kyseliny močovej. Urikozurický efekt preukázala liečba losartanom: RR 0,81 (95% CI 0,70–0,94) a antagonistami kalcia: RR 0,87 (95% CI 0,82–0,93). Liečba betablokátormi, inhibítormi ACE a sartanmi bola v tomto ohľade neutrálna – betablokátory: RR 1,48 (95% CI 1,40–1,57), ACE-inhibítory: RR 1,24 (95% CI 1,17–1,32) a sartany (bez losartanu): RR1,29 (95% CI 1,16–1,43). Liečba diuretikami hladinu kyseliny močovej zvyšuje: RR 2,36 (95% CI 2,21–2,52) [20].

Zo štúdie ACTION u 7 665 pacientov liečba amlodipínom znižovala hladinu urikémie o 21 %, nifedipín GITS o 13 %. Liečba losartanom znižuje hladinu urikémie o 20–25 %, čo je vplyv významný. Liečba sartanmi (kandesartan, valsartan, telmisartan a eprosartan) vplyv na pokles hladiny urikémie neznamenala. Zvýšenie hladín urikémie však bolo v minulosti v literatúre popísané pri liečbe staršími betablokátormi (propranolol, timolol, alprenolol, atenolol, ale i metoprolol) [21].

Záver

Hyperurikémia sa ukázala byť dôležitým markerom aj pri určovaní preprocedurálneho rizika pri kardiochirurgických výkonoch. Stanovenie kyseliny močovej pred výkonom (zavedením stentu) pomáha v určení ako silný

a nezávislý negatívny prognostický prediktor restenózy po implantácii bare-metalového stentu [22].

Ku hyperurikémii dochádza veľmi často i iatrogénne, pri liečbe diuretikami (tiazidy i kľúčkové diuretiká), antiflogistikami (salicyláty v dávke < 1–2 g/deň), imunosupresívami (cyklosporín A, takrolimus), antituberkulotikami (pyrazinamid, etambutol) alebo antiparkinsonikami (levodopa).

Liekmí indukovaná hyperurikémia vzniká predovšetkým alteráciou renálneho vylučovania urátov. Manifestná dna nie je v týchto prípadoch tak častá ako hyperurikémia a vyskytuje sa u 0,2–0,5 % populácie [14]. Ak sa objaví dna u pacienta, ktorý v liečbe užíva kľúčkové, alebo tiazidové diuretiká, je potrebné (pokiaľ je to možné) v liečbe hypertenzie uprednostniť ACE-inhibítory, sartany (losartan), blokátory kalciového kanála a z hypolipidémik statín alebo fibrát [21].

Nižšie dávky kyseliny asetlsalicylovej majú hyperurikémický efekt (inhibujú tubulárnu exkréciu), kým vyššie dávky majú urikosurický účinok (tlmia aj sekréciu aj reabsorpciu).

Literatúra

1. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811–1821. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800885>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362(23): 2235.
2. Whelton A. Hyperuricemia and hypertension. A Confluence of Concepts. Editorial Commentary. *Hypertension* 2012; 60(5): 1112–1113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198341>>.
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136–3141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.30520>>.
4. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension* 2012; 59(4): 811–817. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244>>.
5. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 7–13.
6. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricaemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42(3): 247–252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59>>.
7. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924–932. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.8.924>>.
8. [National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents]. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555–576.
9. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricaemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1739–1742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>>.
10. Price KL, Sautin YY, Long DA et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(17): 1791–1795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006030264>>.
11. Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, cul-prits and circles. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2): 247–250. <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.06.004>>.

12. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12): 2888–2897.
13. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42(4): 474–480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3>>.
14. Božmanský K, Pullmann R. Dna. In: Ďuriš I, Hulin I, Bernadič M. *Princípy internej medicíny. SAP*. Bratislava 2001;1534–1548. ISBN 8088908698.
15. Špinar J, Vitovec J, Pařenica J. Hypertenze a hyperurikémie. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 82–86.
16. Ghei M, Mihailescu M, Levinson J et al. Pathogenesis of hyperuricemia: recent advances. *Curr Rheumatol Rev* 2002; 4(3): 270–274.
17. Keenan S. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity CRP, Triglycerides, and HDL-C and to Hepatic Steatosis. *Am J Cardiol* 2012; 110(12): 1787–1792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.012>>.
18. Alderman MH. Podagra, Urid Acid and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2007; 116(8): 880–883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728600>>.
19. Choi HK, Curhan G. Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for Coronary Heart Disease. *Circulation* 2007; 116(8): 894–900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389>>.
20. Dukát A, Gajdošík J, Kriška M et al. Predstavuje dnes kyselina močová marker rizika srdcovocievnych ochorení? *Rev Med* 2015; 13(1): 10–13.
21. Pavelka K. Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny. *Interní Med* 2008; 10(6): 268–272.
22. Canpolat C. Usefulness of Preprocedural Serum Uric Acid Level to Predict Restenosis of Bare Metal Stents. *Am J Cardiol* 2014; 113(2): 197–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.004>>.
23. White WB, Saag KG, Becker MA et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378(13): 1200–1210. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1710895>>.
24. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: d8190. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.d8190>>.
25. Mackenzie I, Ford I, Hawkey C et al. [ALL-HEART studygroup]. AB1029 Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART) study: baseline characteristics of the randomised patient population. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(Suppl 2): 1631. Dostupné z DOI: <<http://doi 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6734>>.
26. Marchioli R, Valagussa F. The results of the GISSI-Prevention trial in the general framework of secondary prevention. *Eur Heart J* 2000; 21(12): 949–952.