

Asimptomatska hiperuricemija u liječenih hipertoničara

Nasri, Narcisse

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:787345>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Narcisse Nasri

**Asimptomatska hiperuricemija u liječenih
hipertoničara**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Sandre Karanović i predan na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	
SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD	1
1.1 Definicija hiperuricemije	1
1.2 Metabolizam mokraćne kiseline.....	2
1.3 Hiperuricemija i giht	7
1.4 Hiperuricemija i kronično zatajenje bubrega.....	8
1.5 Hiperuricemija i arterijska hipertenzija	9
1.6 Hiperuricemija i kardiovaskularni rizik	9
1.7 Liječenje hiperuricemije	10
2. HIPOTEZA	13
3. CIJEVI RADA	13
4. MATERIJALI I METODE	14
5. REZULTATI	18
6. RASPRAVA	42
7. ZAKLJUČCI	44
8. ZAHVALE.....	45
9. LITERATURA	46
10. ŽIVOTOPIS	52

POPIS KRATICA:

AMP- adenzin 5'-monofosfat

AT – arterijski tlak

EMT- epitelno-mezenhimska tranzicija

ESH- Europsko društvo za hipertenziju

GMP- gvanozin 5'-monofosfat

IMP- inozin 5'-monofosfat

ITM- indeks tjelesne mase

KBB- kronična bolest bubrega

MK- mokraćna kiselina

MSU- eng. *monosodium urate*, mononatrijev urat

NADPH- oksidaza- nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza

NO- eng. *nitric oxide*, dušikov oksid

NOS- eng. *nitric oxide synthase*, sintetaza dušičnog oksida

OAT10- eng. *organic anion transporter*, transporter organskog aniona

PoCT – eng. *Point of care test meter*, test na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb

RAS – renin-angiotenzin sustav

ROS- eng. *reactive oxygen species*, reaktivnih kisikovih radikala

SGLT2 inhibitor- eng. *sodium glucose cotransporter 2 inhibitors*, inhibitori kotransportera
natrij glukoza 2

SUA- eng. *serum uric acid*, serumska urična kiselina

ULT- eng. *urate lowering therapy*, lijekovi za snižavanje urata

URAT1- eng. *urate anion exchanger 1*, urat-anionski izmjenjivač

XO- ksantin oksidoreduktaza

SAŽETAK

Asimptomatska hiperuricemija kod liječenih hipertoničara

Narcisse Nasri

Uvod: Asimptomatska hiperuricemija predstavlja stanje s povišenom razinom serumske mokraćne kiseline (MK) iznad 6mg/dl (1) ili >6.8 mg/dl prema ACR smjernicama (2), kod muškaraca i žena bez simptoma ili znakova odlaganja mononatrijeva urata, tj. bez kliničke slike gihta, uratne nefropatije ili uratne nefrolitijaze. Povezana je s arterijskom hipertenzijom, metaboličkim sindromom i kroničnom bubrežnom bolešću (3).

Cilj: Cilj ovog istraživanja bilo je odrediti prevalenciju asimptomatske hiperuricemije kod liječenih hipertoničara.

Materijali i metode: Istraživanje je provedeno u nefrološkim ambulancama za hipertenziju u tri bolnice u Hrvatskoj. Pedeset i sedam konsektivnih liječenih hipertoničara je uključeno u istraživanje. Pacijenti su ispunili predefrirani upitnik s informacijama o tjelesnoj težini, visini, ITM, kardiovaskularnim čimbenicima rizika, trenutnoj terapiji, komorbiditetima i prethodnim napadajima gihta ili uratne nefrolitijaze odnosno podatke o ev. uratnoj nefropatiji. Serumski urati izmjereni su uređajem HumaSens/HumaSens^{plus}. Srčana frekvencija i krvni tlak su izmjereni prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju.

Rezultati: Od 57 ispitanika njih 55 nije imao podatak o bolestima taloženje urata i uključeno je u daljnje analize. Prosječna vrijednost sistoličkog tlaka za cijelu skupinu bila je 138 mmHg (± 16.9 mmHg), a dijastoličkog tlaka 80.6 (± 10.6 mmHg). Medijan vrijednosti MK u krvi za cijelu skupinu je iznosio 438 $\mu\text{mol/l}$ (raspon:200-797). Nije bilo statističke razlike u vrijednosti urata između spolova ($p= 0.0729$), pušača i nepušača ($p=0.145196$), osoba koje su konzumirale alkohol u odnosu na one koje nisu ($p= 0.078580$). Također nije pronađena značajna statistička razlika u MK između 4 različite podskupine ITM ($p = 0.140928$) odnosno kod osoba koje su koristile diuretika u odnosu na one bez diuretika u terapiji ($p= 0. 017463$). MK je značajno bila viša u osoba s preboljelim CVI/TIA u odnosu na osobe bez ($p=0. 473327$). Nije utvrđena značajna korelacije između MK i dobi, arterijskog tlaka ili srčane frekvencije ($p>0.05$). Prevalencije asimptomatske hiperuricemije za našu kohortu iznosila je 89%.

Zaključak: Osamdeset devet posto liječenih hipertoničara uključenih u ovom istraživanje imalo je koncentraciju serumskih urata iznad normalne razine, tj. asimptomatsku hiperuricemiju. Ostaje upitno bi li liječenje asimptomatske hiperuricemije poboljšalo renalne i kardiovaskularne ishode ovakvim bolesnicima.

Ključne riječi: asimptomatska hiperuricemija, arterijski tlak, serumska mokraćna kiselina

SUMMARY

Asymptomatic hyperuricemia in treated hypertensive patients

Narcisse Nasri

Introduction: Asymptomatic hyperuricemia is a condition with increased serum uric acid (SUA) levels > 6 mg/dl (1) or >6.8 mg/dl according to ACR guidelines (2) in both man and women without symptoms or signs of monosodium urate deposition disease, that is without clinical gout or uric acid renal disease (4). Asymptomatic hyperuricemia is associated with arterial hypertension, metabolic syndrome and chronic kidney disease (3).

Objective: The aim of this study was to verify the prevalence of asymptomatic hyperuricemia in treated hypertensive patients.

Materials and methods: The study was conducted in outpatient hypertension clinics in three hospitals in Croatia. Fifty-seven consecutive treated hypertensive patients were enrolled. Patients were administered a predefined questionnaire including data on body weight, height, body mass index, cardiovascular risk factors, current therapy, comorbidities and previous attacks of gout or uric acid renal disease. Uric acid levels were measured using the HumaSens/HumaSens^{plus} device. Heart rate and blood pressure measurements were performed according to ESH/ESC guidelines.

Results: Out of 57 patients 55 did not have previous gout or uric acid renal disease episodes and were included into further analyses. The mean systolic and diastolic blood pressure for the whole group was 138 mmHg (± 16.9 mmHg) and 80.6 (± 10.6) mmHg. The median of SUA was 438 $\mu\text{mol/l}$ (range: 200-797). There were no significant differences of SUA values between genders ($p=0.0729$), smokers vs. nonsmokers ($p=0.145196$), persons consuming alcohol vs non-consumers ($p=0.078580$). No statistically significant differences were found in SUA levels between 4 subgroups of BMI ($p=0.140928$) and between subjects who were taking diuretics vs ones who did not ($p=0.017463$). SUA values were significantly higher in subgroup of subjects who previously had TIA/CVI vs ones who did not ($p=0.473327$). There was no correlation between SUA levels and age, blood pressure or heart rate ($p>0.05$). The prevalence asymptomatic hyperuricemia in our cohort was 89%.

Conclusion: Eighty-nine percent of treated hypertensive patients from our cohort had SUA levels above normal, that is asymptomatic hyperuricemia. It is still an opened question whether treatment of asymptomatic hyperuricemia could enhance cardiovascular and renal outcomes.

Keywords: asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, serum uric acid

1. UVOD

1.1 Definicija hiperuricemije

Hiperuricemija predstavlja povišenu koncentraciju mokraćne kiseline u serumu (*serum uric acid*- SUA). Opće prihvaćene definicije za hiperuricemiju nema, najčešće se koristi fizikalno-kemijska definicija prema topivosti mononatrijevog urata (MSU) u tjelesnim tekućinama: 7 mg/dl (416 umol/l) ukoliko se mjerenje vrši automatskom enzimatskom metodom urikazom ili 6 mg/dl (360 umol/l) ukoliko se mjeri kolorimetrijskom metodom (5). Kod hiperuricemije koja nije povezana uz odlaganje kristala mononatrijevog urata obično koristimo odsječnu vrijednost od 6 mg/dl (360 umol/L) (6) ili pak 6.8 mg/dL (404 umol/L) (2).

Etiologija hiperuricemije je multifaktorijalna, sudjeluju okolišni i genetski faktori (6). Rezultat je povećane endogene sinteze ili unosa purina prehranom; smanjene eliminacije bubregom i u manjoj mjeri crijevom te kombinacije navedenih.

Hiperuricemija može biti simptomatska ukoliko postoje znaci i simptomi odlaganja kristala MSU ili asimptomatska bez znakova bolesti odlaganja. Simptomatska hiperuricemija uključuje giht, kronični artritis s tofima, akutnu ili kroničnu uratnu nefropatiju i uratnu nefrolitijazu, dok se asimptomatska hiperuricemija smatra rizičnim čimbenikom ili bar markerom za arterijsku hipertenziju, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti i kronično bubrežno zatajenje (6).

Prevalencija hiperuricemije u svijetu je visoka i iznosi 21.4% u odraslih osoba (21.2% u muškaraca i 21.6% u žena) (7). S druge strane prevalencija simptomatske hiperuricemije je poprilično niža, smatra se da se giht javlja u 3.9% odraslih (5.9% muškaraca i 2.0% žena) (7). Dvije trećine osoba s asimptomatskom hiperuricemijom nikad ne razvije klasični simptomatski oblik (7,8), no ona je značajna zbog svoje povezanosti s drugim bolestima – arterijskom hipertenzijom, metaboličkim sindromom, kardiovaskularnom i kroničnom bubrežnom bolešću.

Javlja se češće kod muškaraca zbog zaštitnog učinka estrogena kod žena. Estrogen naime smanjuje uratnu reapsorpciju i povećava bubrežno izlučivanje urata (10). Učestalost

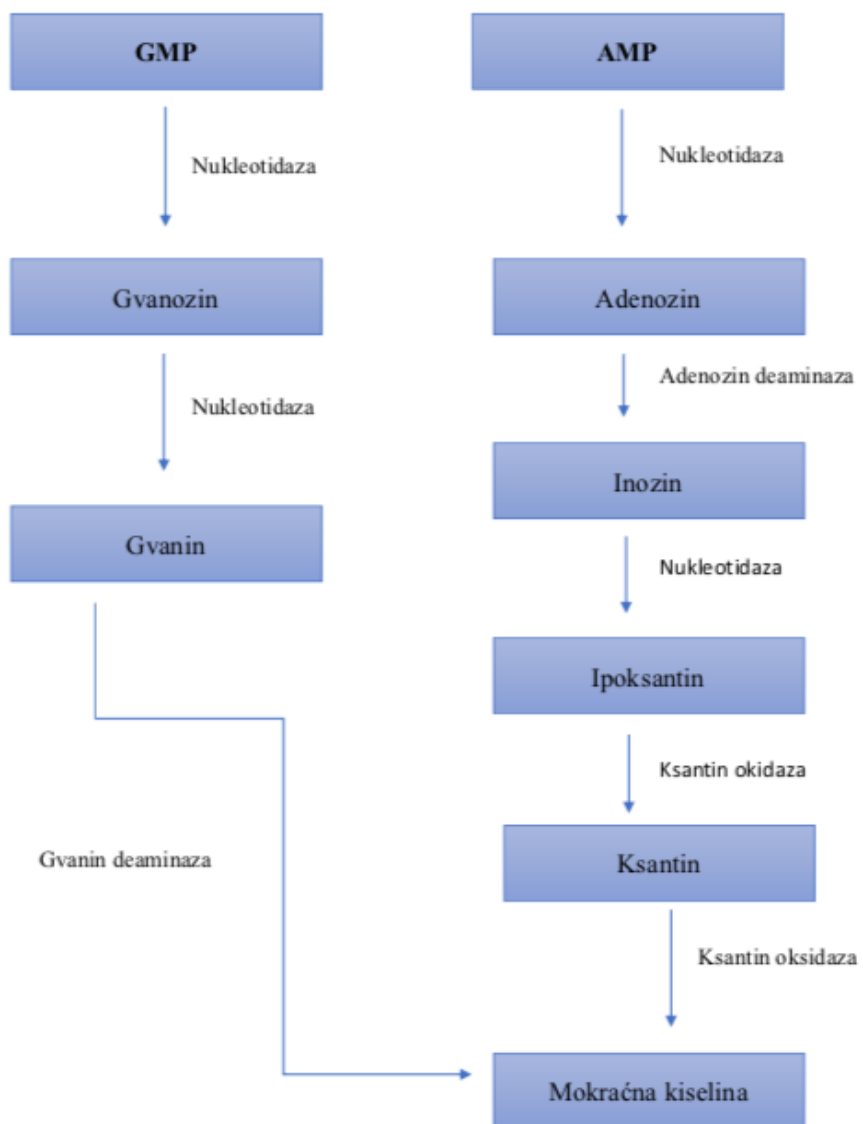
asimptomatske hiperuricemije raste kod žena nakon 50. godine života. Generalno, incidencija asimptomatske hiperuricemije raste s dobi u oba spola (3).

1.2 Metabolizam mokraćne kiseline

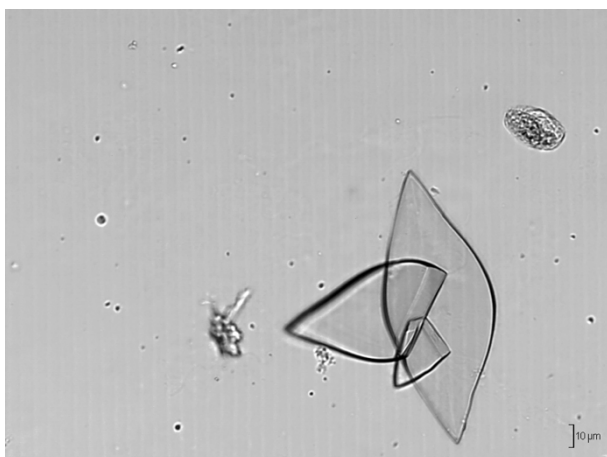
Mokraćna kiselina (MK) predstavlja završni korak metabolizma purinskih baza (gvanina i adenina) u ljudi. Sinteza MK prolazi kroz nekoliko koraka (Slika 1.). Purinski spojevi adenozin 5'-monofosfat (AMP) i gvanozin 5'-monofosfat (GMP) su prekursori u metabolizmu MK (11). Oni defosforilacijom nukleotidazom prelaze u adenozin i gvanozin. Adenozin se potom konvertira u inozin deaminacijom te hidrolizira u hipoksatin djelovanjem nukleozid fosforilaze. Gvanozin se konvertira u gvanin i potom prelazi direktno u ksantin. AMP se na dodatan način deaminira u inozin 5'-monofosfat (IMP) kojeg nukleotidaze konvertiraju u inozin (10,11). Ksantin oksidoreduktaza (XO) je jetreni enzim koji sudjeluje u završna dva koraka razgradnje - hipoksantina u ksantina te konačno ksantina u MK (13).

Urikaza (uratna oksidaza) je enzim u jetri (ponekad i u bubregu) koji se s evolucijom čovjeka izgubio, a njegova uloga jest daljnja razgradnja mokraćne kiseline u više topljivi alantoin (14). Nedostatak enzima urikaza ipak ima samo mali utjecaj na povišenje koncentracije serumskih urata, od 1-2 mg/dL (15).

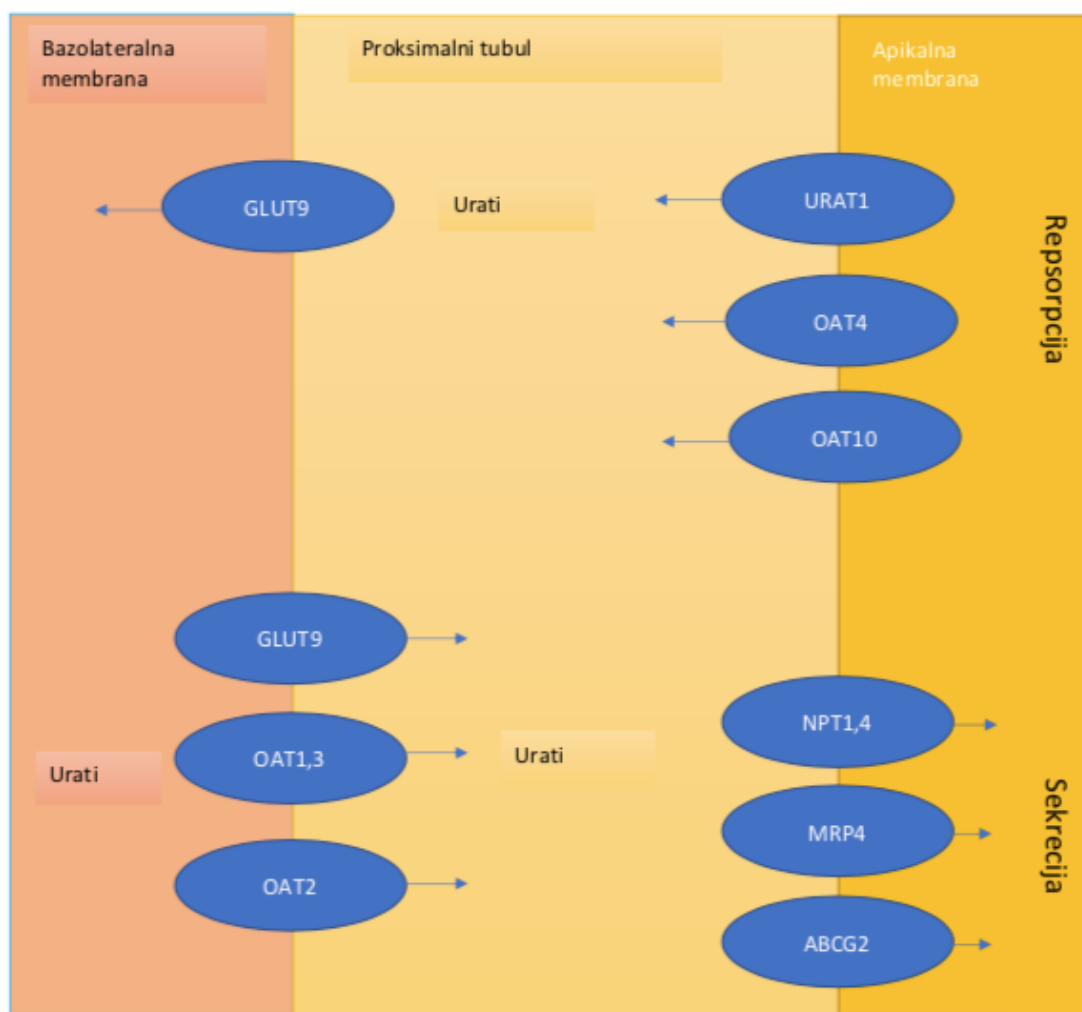
Mokraćna kiselina se izlučuje iz organizma većim dijelom (dvije trećine ukupne MK) bubregom, a jednom trećinom crijevima (Slika 3.). Ukoliko dođe do neravnoteže u izlučivanju, dolazi do njezina nakupljanja u serumu. Unutar proksimalnog tubula bubrega se reapsorbira 90% filtrirane MK. Otprilike 10% filtrirane i secernirane mokraćne kiseline uklanja se bubregom. Pri navedenom sudjeluju razni transporteri koji izmjenjuju urate s anionima (14). Renalna reapsorpcija se odvija putem transportera URAT1 (*urate anion exchanger 1*) i OAT10 (*organic anion transporter*) na apikalnoj strani tubula, i putem GLUT9 izmjenjivača na bazolateralnoj strani. Urati se seceniraju uz OAT1, OAT2 i OAT3 anionske izmjenjivače na bazolateralnoj membrani te kroz apikalnu stranu ABCG2 i ABCG4 pumpama ovisnim o ATP-u ili pak NTP1 ili NTP4 izmjenjivačima (15). U crijevima crijevná mikroflora razgrađuju jednu trećinu urata procesom urikolize (16). Urati ulaze u lumen crijevnih stanica djelovanjem transportera ABCG2. Uratni transporteri dakle imaju važnu ulogu u homeostazi i regulaciji urata, u slučaju njihove genetske modifikacije nastaju hiperuricemija i giht.



Slika 1. Sinteza mokračne kiseline prilagođeno prema izvoru (12)



Slika 2. Kristali urata u urinu pod mikroskopom prema izvoru (17)



Slika 3. Prijenos urata kroz proksimalni tubul prilagođeno prema izvoru (18)

Mokraćna kiselina ima dvojaku ulogu ovisno o mjestu djelovanja (“miljeu“) i o koncentraciji. MK u fiziološkoj koncentraciji i izvanstanično djeluje antioksidativno. Jedan od zahtjeva za njeno djelovanje je prisutnost askorbinske kiseline. Pretpostavlja se da MK djeluje antioksidativno u prevenciji neurodegenerativnih bolesti (18). MK djeluje proupalno i prooksidativno unutarstanično te pri višim koncentracijama MK i u okolini u kojoj je pH nizak i bez nazočnosti ostalih antioksidansa (3,12).

Antioksidativan učinak MK je zapravo neutralizacija slobodnih reaktivnih radikala, i zato se smatra markerom oksidativnog oštećenja u raznim patološkim stanjima: kroničnom zatajenju srca, aterosklerozi, dijabetesu (13).

Povišena serumska koncentracija MK potiče prooksidativni učinak koji dovodi do pojačanog oslobađanja renina i smanjenog otpuštanje dušičnog oksida (NO) u bubregu. U krvnim žilama inducira endotelnu disfunkciju aktivacijom cirkulirajućih trombocita i smanjenjem dušikovog oksida, te povećanim otpuštanjem reaktivnih kisikovih radikala - ROS (*reactive oxygen species*) i proliferacijom glatkih mišićnih stanica te LDL oksidacijom (19,20).

Podležeci mehanizmi potiču hipertenziju i pospješuju krajnje oštećenje organa poput zatajenja srca, kroničnog bubrežnog zatajenja (KBB) te nastankom metaboličkog sindroma (22).

Kristalni i topljivi oblici MK (urati) imaju kronični upalni utjecaj na razna tkiva što potiče razne vaskularne, metaboličke i upalne procese (3,14). Zbog toga je MK medijator upale u stanjima poput pretilosti, hipertenzije, kod kardiovaskularnih bolesti i generalizirane ateroskleroze (13). MK također sudjeluje u urođenoj i stečenoj imunosti kao molekula koja signalizira imunom sustavu na stanično oštećenje (13).

Hiperuricemija se dijeli s obzirom na uzrok na tri tipa: povećana sinteza mokraćne kiseline, smanjeno bubrežno (i manjim dijelom crijevno) izlučivanje i kombinacija (23). Povećana sinteza (Tablica 1.) je prouzrokovana povećanim unosom fruktoze, purina, povećanom razgradnja stanica u hemolizi, rabdomiolozi i tumorskoj lizi stanica, limfoproliferativnim bolestima, hematoloških stanja, korištenjem nekih lijekova (citotoksični lijekovi, vitamin B12...), uz pretilost, psorijazu, hipertrigliceridemiju. Smanjena bubrežna ekskrecija urata (Tablica 2.) je najčešće prouzročena lijekovima primjerice ciklosporinima, tiazidima, fursemidom, zatim akutnom ili kroničnom bubrežnom bolesti, acidozom, hipovolemijom. (23,24).

Okolišni faktori koji pridonose hiperuricemiji su prehrana, pretilost, inzulinska rezistencija, hipertenzija, lijekovi (tiazidi, diuretici Henleove petlje) smanjujući izlučivanje urata (14).

Tablica 1. Hiperuricemija uzrokovana povećanom sintezom purina, modificirano prema izvoru (15)

Klinički poremećaji:
Mijeloproliferativni poremećaji
Malignitet
Hemolitički poremećaji
Psorijaza
Pretilost
Hipoksija tkiva
Down sindrom
Bolesti odlaganja glikogena (tip III,V,VII)
Limfoproliferativne bolesti
Nasljedni enzimatski poremećaji:
Deficijencija hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze
Deficijencija glukoza-6-fosfataze
Toksini, lijekovi ili dijeta:
Etanol
Fruktoza
Povećan unos purina
Deficijencija vitamina B12
Citotoksični lijekovi

Tablica 2. Hiperuricemija zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja, modificirano prema izvoru (15)

Klinički poremećaji:
Kronična bubrežna bolest
Laktoacidoza
Preeklampsija
Hipotireoidizam
Hiperparatireoidizam
Sarkoidoza
Nefropatija uzrokovana olovom
Nasljedni poremećaji:
Genetske varijante transportera na renalnim i crijevnim stanicama
Lijekovi ili prehrana:
Diuretici (tiazidi i diuretici Henleove petlje)
Ciklosporin, takrolimus
Niska doza salicilata
Levodopa
Restrikcija soli
Etanol
Pirazinamid

Asimptomatska hiperuricemija ranije navedenim mehanizmima pridonosi raznim bolestima i stanjima poput kardiovaskularnoj bolesti, kroničnoj bubrežnoj bolesti, metaboličkom sindromu, šećernoj bolesti tip 2 i srčanom popuštanju.

1.3 Hiperuricemija i giht

Giht (ulozi) ili urički artritis je bolest koja nastaje zbog nakupljanja kristala mokraćne kiseline u zglobovima i mekim tkivima uključujući i sinovijalnu tekućinu.

Giht je podijeljen u četiri faze: asimptomatska hiperuricemija, akutni artritis (akutni napadaji gihta), interkrični giht i kronični giht s tofima (5). Tofi su potkožne nakupine kristala urata

poput tvrdih izbočina nad zglobovima (Slika 4.). Akutni napadaj gihta najčešće zahvaća prve metatarzalne zglobove stopala i rjeđe ostale zglobove poput gležnja, koljena, ručnog zgloba i lakta. Prezentira se bolnim zglobom, crvenilom, smanjenim opsegom pokreta i oteklinom zahvaćenog zgloba (24).

Zahvaća najčešće osobe između 30 i 50 godina i to češće muškarce (24).

Giht je jedan od javno-zdravstvenih problema današnjice zbog sve veće incidencije koja se pridaje lošim prehranbenim navikama i većom incidencijom komorbiditeta koji potiču nastanak i razvoj hiperuricemije (26). Zbog toga su važni pravodobna dijagnoza i terapija simptomatske ali i dijagnoza i djelovanje na asimptomatsku hiperuricemiju. Vjeruje se da dva desetljeća prije pojave simptoma gihta dolazi do povećanja MK u serumu (12,23).



Slika 4. Tofi kod bolesnika s hiperuricemijom

1.4 Hiperuricemija i kronično zatajenje bubrega

Hiperuricemija dovodi do hiperurikozurije, a sama kronična bolest bubrega (KBB) zbog smanjenje renalne ekskrecije dovodi do hiperuricemije. KBB i hiperuricemija su dva stanja koja su usko povezana međutim još nije u potpunosti ustanovljeno koji prethodi kojem. Hiperuricemije prema nekim istraživanjima čini se nema kliničkog značenje u KBB ako serumska koncentracija MK nije iznad 13 mg/dL u muškaraca i iznad 10 mg/dL u žena (27). Hiperuricemija je definirana s obzirom na bubrežno zatajenje kao povećana koncentracija serumске MK $> 535 \text{ umol/L}$ ako je serumski kreatinin $\leq 132 \text{ umol/L}$, serumska MK > 595

umol/L ako je serumski kreatinin između 132- 176 umol/L te serumski MK > 714 umol/L s više uznapredovalim bubrežnim zatajenjem (7).

Utjecaj povišenih serumskih MK na razvoj i pogoršanje KBB se još istražuje. Postoji dilema oko uloge serumskih MK, djeluje li poput markera ili je neovisni čimbenik rizika za KBB (30). Mogući mehanizmi koji dovode do renalnog oštećenja su oksidativni stres zbog aktivacije NADPH oksidaza aktivacije, NOS inhibicije, RAS aktivacija, tranzicija epitela u mezehim (EMT) unutar tubularnih stanica što rezultira disfunkcijom bubrega i renalnom fibrozom (29).

Epidemiološke studije ističu ulogu povišene serumski MK i povećanog kardiovaskularnog mortaliteta u bubrežnih bolesnika (30).

1.5 Hiperuricemija i arterijska hipertenzija

Hiperuricemija je neovisni rizični faktor za razvoj sistemske hipertenzije.

Postoje dvije pretpostavke o povezanosti hiperuricemije i arterijske hipertenzije: jedna je o smanjenom bubrežnom protoku krvi (i samim time glomerularne filtracije) koji dovodi do veće reapsorpcije elektrolita i MK. Druga pretpostavka je model hiperuricemija- hipertenzija koji predlaže da MK ima izravan utjecaj na bubrežne krvne žile i oštećuje bubrežne tubule. Mehanizam je aktivacija renin-angiotenzin sustava (RAS), oksidativni stres, upala i proliferacija glatkih stanica krvnih žila. RAS sustav aktivira ksantin oksidazu i NADPH sustav i vodi do arterioskleroze (6). RAS aktivacija i inhibicija otpuštanja NO dovode do bubrežne vazokonstrikcije i nastanka arterijske hipertenzije (31).

Postoje mnoge studije o povezanosti serumski MK i arterijske hipertenzije, istraživanja ukazuju da povišenje serumski MK ubrzava progresiju ove bolesti i povećava rizik za druge kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (16,32).

Korelacija hiperuricemije i arterijske hipertenzije proizlazi iz nekoliko zapažanja: povišene vrijednosti MK su pronađene u 20-40% u neliječenih hipertoničara i 50-70% kod liječenih hipertoničara, povišenjem MK se povisuje arterijski tlak (AT) u općoj populaciji te raste rizik nastanka arterijske hipertenzije (33).

Kratka klinička studija Kanbay i suradnika provedena nad 48 bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom potvrđuje korelaciju, naime u pacijenat s asimptomatskom hiperuricemijom

koji su liječeni alopurinolom nakon tri mjeseca došlo je smanjenja AT, serumskog kreatinina i razine C- reaktivnog proteina (34).

1.6 Hiperuricemija i kardiovaskularni rizik

Uz širok spektar čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti u posljednje vrijeme se dodaje i hiperuricemija (29).

Hiperuricemija je povezana uz kronično srčano zatajenje, fibrilaciju atriya i koronarnu arterijsku bolest. Mehanizam je još nepoznat ali se vjeruje da u podlozi leži nastanak ateroskleroze zbog endotelne disfunkcije, aktivacije trombocita i RAS sustava (21).

1.7 Liječenje hiperuricemije

Terapija hiperuricemije može biti farmakološka i nefarmakološka.

Nefarmakološke mjere podrazumijevaju promjene životnih navika i pravilnu ishranu. Prema smjernicama *American College of Rheumatology* preporučena dijeta i životni stil je podijeljen u tri kategorije nazvane "izbjegavati", "limitirati" i "poticati". Prema tome bi pacijenti s hiperuricemijom trebali izbjegavati unos crvenog mesa, konzumaciju fruktoznih sirupa ili drugih zaslađenih pića/hrane, konzumaciju alkohola (npr. žestoka pića, piva). Preporuča se limitirani unos nekih mesa poput janjetine, svinjetine, morskih plodova poput srdele i školjki, te limitirati unos šećera i kuhinjske soli (35). Preporučena dijeta za takove bolesnike se sastoji od konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda, voća i povrća, nemasne hrane uz izbjegavanje neumjerenosti u jelu ili pak gladovanja (36).

Nadalje, preporuča se ukidanje ili zamjena lijekova koji mogu dovesti do hiperuricemije. Neki lijekovi predviđeni za liječenje drugih bolesti imaju učinak sniženja MK u krvi: losartan je angiotenzin-renin blokator koji inhibira URAT1 transporter na proksimalnom tubulu i tako snižava serumske urate (16). Skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti - SGLT2 inhibitori (*Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors*) djeluju na GLUT9 transporter i povećavaju ekskreciju urata (21).

Specifični lijekovi za snižavanje urata ULT (eng. *urate lowering therapy*) su lijekovi s ciljem smanjenja koncentracije urata u serumu i dijele se na inhibitore ksantin oksidaze tzv. urikostatike : alopurinol, febuksostat, te na lijekove koji povećavaju bubrežno izlučivanje urata tzv. urikozurike- benzbromaron, probenecid (20,35). Dodatni lijekovi koji smanjuju razinu urata su urikolitici. To su rekombinantni oblici enzima urikaze: razburikaza, peglotikaza (43).

Prema aktualnim reumatološkim smjernicama simptomatska hiperuricemija se liječi, dok za asimptomatsku hiperuricemiju zasad nema jasnih preporuka o uvođenju hipouricemijske terapije (2,36,37). Kod liječenja je cilj sniziti serumske urate ispod ispod 6 mg/dL (360 umol/L) u svih bolesnika s gihtom prema EULAR smjernicama, ali ne ispod 180 umol/L zbog neuroprotektivne uloge urata (36). Kod bolesnika s teškim oblikom gihta (tofi, kronična artropatija, česti napadi) se preporuča sniziti serumske urate ispod 5 mg/dL (300 umol/L) , dok se po britanskim smjernicama također preporučuje smanjenje ispod 5 mg/dL (300 umol) kod svih bolesnika sa simptomatskim oblikom bolesti (39).

Smjernice EULAR iz 2016. godine savjetuju liječenje simptomatske hiperuricemije - gihta primjenom ULT. Kao prva linija se koristi alopurinol (36).

Febuksostat je indiciran kod bolesnika koji ne podnose alopurinol, u osoba u kojih alopurinol nije bio učinkovit ili bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Nedavna studija CARES rezultirala je povećanim oprezom kod korištenja febuksostata jer je uočena povišena kardiovaskularna i ukupna smrtnost u skupini bolesnika koji su dobivali febuksostat u komparaciji s alopurinolom. Međutim, druga komparativna studija febuksostata s alopurinolom (FAST studija) nije utvrdila povišenje kardiovaskularnog rizika kod korištenja febuksostata u komparaciji s alopurinolom te je predložena reevaluacija lijeka (39,40, 41).

Prema KDIGO nefrološkim smjernicama za liječenje KBB, hiperuricemija se navodi u rizične čimbenike za KBB u korelaciji sa stupnjem GFR. Međutim još uvijek nema dovoljno dokaza pa tako niti preporuka o primjeni ULT terapije za usporavanje napredovanja KBB liječenjem bilo asimptomatske, bilo simptomatske hiperuricemije u KBB (38).

S druge strane, Japansko društvo za giht i uričnu i nukleinske kiseline u svojim smjernicama za liječenje hiperuricemije i gihta iz 2018. godine preporučuje farmakološko liječenje

asimptomatske hiperuricemije u osoba s bubrežnom bolešću i serumskim uratima iznad 8 mg/dL (476 umol/L), vodeći se istraživanjima koja su ukazala na usporavanje napredovanja KBB, smanjenja rizika razvoja završnog stadija bubrežne bolesti i prihvatljivog rizika neželjenih događaja u osoba s KBB koje su liječene hipouricemijskom terapijom (41).

Kardiološke i hipertenziološke smjernice europskih društava zasad ne daju uputu za liječenje asimptomatske hiperuricemije. Prema ekspertnom konsenzusu (Borghetti i suradnici) za dijagnozu i liječenje hiperuricemije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom preporučuju se nedikamentozne mjere, ali u osoba s asimptomatskom hiperuricemijom i drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, poglavito osobama s koronarnom bolešću, trebalo bi bar razmotriti hipouricemičku terapiju, u prvom redu alopurinolom. Opće mjere savjetuju se svim bolesnicima s perzistentnom asimptomatskom hiperuricemijom (27).

Ukoliko bolesnik ima asimptomatsku hiperuricemiju i hiperurikozuriju s uratnom ekskrecijom > 6.5 mmol/dan preporučuje se dijetna restrikcija prije primjene adekvatne hidracije i alopurinola, a kao prevencija nefrolitijaze (27).

Bolesnicima s drugim komorbiditetima preporučena je prekid primjene lijekova koji povećavaju serumsku razinu MK poput tiazida, diuretika Henleove petlje, ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora. S druge strane preporuča se ukoliko postoji indikacija primjena lijekova koji smanjuju serumsku MK poput losartana ili blokatora kalcijevih kanala ako je prisutna arterijska hipertenzija ili fenofibrata kod hiperlipidemije (26,44).

2. HIPOTEZA

Bolesnici s arterijskom hipertenzijom imaju veću učestalost asimptomatske hiperuricemije od opće populacije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Opći cilj: odrediti prevalenciju asimptomatske hiperuricemije u kohorti ambulantno liječenih hipertoničara iz tri bolnička centra (OB Josip Benčević, KB Merkur, KBC Zagreb).

Specifični ciljevi:

1. Analizirati karakteristike uključenih bolesnika
2. Komparirati prevalenciju asimptomatske hiperuricemije u liječenih hipertoničara iz naše kohorte s prevalencijom asimptomatske hiperuricemije u općoj populaciji
3. Analizirati povezanost asimptomatske hiperuricemije s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika

4. MATERIJALI I METODE

Presječno opservacijsko istraživanje provedeno je u tri bolnice: KB Merkur, OB „Dr. Josip Benčević“ u Slavonskom Brodu te KBC Zagreb u razdoblju 2017. do 2018. godine.

Istraživanje je učinjeno pod organizacijom Hrvatskog društva za hipertenziju Hrvatskog liječničkog zbora, a podaci ustupljeni na obradu u svrhu izrade ovog diplomskog rada.

Studija je provedena u nefrološkim ambulantama tri navedene ustanove i uključila je ukupno 57 konsekutivnih liječenih hipertoničara koji su pristali na sudjelovanje u istraživanju.

Kriterij uključivanja bio je bolesnik s arterijskom hipertenzijom stariji od 18 godina, dok je isključujući kriterij bila trenutna terapija lijekovima za snižavanje mokraćne kiseline ili prethodna epizoda gihta, uratne nefrolitijaze ili uratna nefropatija.

Bolesnicima je u sklopu standardnog nefrološkog pregleda učinjeno mjerenje arterijskog tlaka i srčane frekvencije prema preporukama Europskog društva za hipertenziju (ESH) (45). Mjerenje je izvedeno sjedeći, tri puta s razmakom do 2 minute između mjerenja, a za daljnju analizu u sklopu ovog istraživanja uzete su prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka odnosno srčane frekvencije.

Prema smjernicama zadovoljeni su osnovni uvjeti: tiha soba, osoba 30 min prethodno mjerenju nije pušila, konzumirala kofein ili bila izložena tjelesnom naporu, sjedila je 3-5 minuta bez ometanja i razgovora tijekom mjerenja. Pritom je držanje bilo pravilno tj. s leđima naslonjenima na naslon stolice, neprekriženih nogu, rukama oslonjenim na stolu u razini srca (45).

Svaki bolesnik uz pomoć liječnika ispunio je upitnik u kojem su zabilježeni dob, spol, aktualna terapija, komorbiditeti i drugi kardiovaskularni rizični čimbenici- podaci o pušenju, alkoholu te indeks tjelesna mase.

Istovremeno se pacijentima provodilo jednokratno mjerenje vrijednosti urata iz kapilarne krvi pomoću uređaja HumaSens2.0/HumaSens2.0^{plus}.

Upitnik je bio kratak i jednostavno strukturiran. Uključivao je sljedeće podatke: opće informacije o bolesniku, podatak o konzumaciji alkohola i pušenju, indeks tjelesne mase, vrijednost tri puta izmjerenog arterijskog tlaka i srčane frekvencije u ordinaciji, dijagnoze dosadašnjih bolesti, anamnestičke podatke za raniji giht i ranije liječenje lijekovima za

snižavanje mokraćne kiseline, trenutnu terapiju arterijske hipertenzije i izmjerenu vrijednost mokraćne kiseline. Nad svakim pitanjem je trebalo zaokružiti predložen odgovor ili ispuniti prazna polja. Primjer upitnika :

1. Ambulantna u kojoj se istraživanje provodi
2. Dob i spol ispitanika
3. Podaci o pušenju se zaokružuju: da, ne ili bivši pušač
4. Podaci o konzumaciji alkohola: nikada; povremeno, prigodno; svakodnevno umjereno i bivši
5. Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je prema formuli masa u kilogramima podijeljena s kvadratom visine izražene u metrima [tjelesna masa (kg)/ tjelesna visina (m²)] i podijeljen je u 4 kategorije: normalna tjelesna masa (<25), prekomjerna tjelesna masa (25-30), pretilost I. stupnja (30-35), pretilost višeg stupnja (>35)
6. Arterijski tlak izmjeren tri puta izražen u mmHg
7. Srčana frekvencija izmjerena tri puta izražena u broju otkucaja u minuti
8. Dosadašnje bolesti i dijagnoze bolesnika (zaokružiti među ponuđenim odgovorima) : arterijska hipertenzija, šećerna bolest tip 1, tip 2, pretilost, kronična bubrežna bolest, transplantacija bubrega, preboljeli infarkt miokarda, koronarna bolest, srčano zatajenje, preboljeli moždani udar, TIA
9. Anamneza za raniji giht: da, ne, ne zna
10. Ako je pacijent ranije liječen lijekovima za snižavanje mokraćne kiseline: da, ne, ne zna i ako da kojim i kada
11. Zabilježena je trenutna terapija koju je pacijent koristio s naglaskom na antihipertenzivnu terapiju: nefarmakološke mjere (promjene loših životnih navika), tiazidski diuretik, indapamid, diuretik Henleove petlje, spironolakton/epleronon, beta blokator atenolol/ metoprolol/ bisprolol/ karvedilol /nebivolol, alfa blokator (upisati koji), ACE inhibitor (upisati koji), blokator AT1 receptora (upisati koji), dihidropiridinski kalcijski blokator (upisati koji), nedihidropiridinski kalcijski blokator (upisati koji), urapidil, moksonidin, ostalo (navesti lijekove koji nisu prethodno navedeni na listi)
12. Vrijednost mokraćne kiseline u umol/L izmjerene koristeći HumaSens2.0/ HumaSens2.0^{plus} uređaj

HumaSens2.0/ HumaSens2.0^{plus} je prijenosni uređaj koji brzo provjerava kapilarnu koncentraciju MK nakon uboda prsta lancetom. Pripada u uređaje koji se zovu: *Point of care test meter*- PoCT. Koriste se za brzo mjerenje - za kontrolu razine serumskih urata odnosno titraciju terapije prema vrijednostima MK (46).

HumaSens^{plus} i slični uređaji koriste elektrokemijsku tehnologiju, amperometrijske biosenzore za detekciju serumskih urata. Nakon uboda lancetom prislanja se kapljica krvi na test trakicu koja automatski privuče i očita razinu serumskih urata. Koristi se ne-enzimatska metoda određivanja serumskih urata. Za razliku od laboratorijskih spektrometrijskih metoda koje koriste enzime uočene su neke prednosti: kratko vrijeme detekcije, reagens tj. test trakice su održive i do 18 mjeseci na sobnoj temperaturi i nema potrebe za dodatnim koracima pripreme samog uzorka (47). Pritom se ističe njihova jednostavnost i ekonomičnost u primjeni.

Princip očitavanja je baziran na oksidaciji MK na površini elektroda, stvorena struja je proporcionalna razini serumskih urata. Detektirana struja je konvertirana u očitano koncentraciju i prikazuje se na ekranu u mg/dL odnosno umol/L (47).

Spektar mjerenja uređaja MK je 3-20 mg/dL (180 - 1190 umol/L). Rezultati koji su ispod ili iznad raspona na uređaju se prikazuju kao LO (low, niske vrijednosti <3.0 mg/dL) ili HI (high, visoke vrijednosti >20.0 mg/dL) (46).

Očitavanje traje 15 s, a potrebna količina krvi je 1 μL (46). Točnost uređaja iznosi 93.2% (48).

Prema istraživanju kojim su uspoređeni razni PoCT uređaji, pronađene su pozitivne karakteristike HumaSens uređaja: lako se koristi, dobre je statističke preciznosti i točnosti (46).

HumaSens2.0^{plus} funkcionira na sličan način poput uređaja koji mjeri glukozu i prati glikemiju kod dijabetičara shodno čemu je predložena njegova primjena u klinici na sličan način u olakšavanju praćenje razine serumskih urata i primjeni lijekova.

U usporedbi s laboratorijskim mjerenjima kapilarna vrijednost punkcijom vrška prsta daje rezultate koji se podudaraju. Prema istraživanju Fabre i suradnika komparirajući klasičnu metodu određivanja urata i onu HumaSensom, prosječna vrijednost kapilarne mokraćne kiseline bila je 300 ± 83 umol/l, a prosječna vrijednost serumске mokraćne kiseline izmjerena u laboratoriju iznosila je 309 ± 90 umol/l (48).

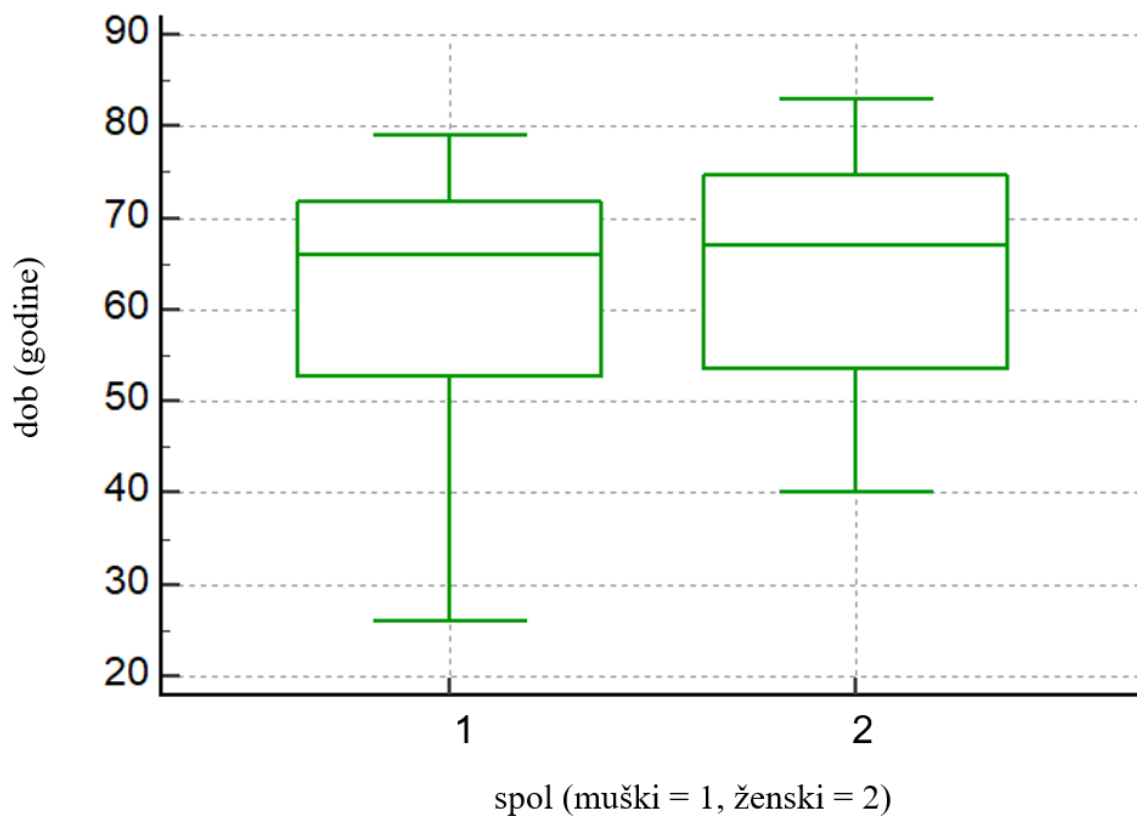
Podaci dobiveni ovim istraživanjem upisani su u excel tablicu te potom statistički obrađeni.

Za statističku analizu je korišten komercijalni statistički program MedCalc verzija 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2020). Kontinuirane varijable normalne razdiobe prikazane su prosječnom vrijednošću i standardnom devijacijom dok su varijable koje nisu bile normalne razdiobe prikazane medijanom i rasponom minimalne i maksimalne vrijednosti. Kategorijske varijable prikazane su apsolutnim brojevima odnosno postocima. Korišteni statistički testovi uključivali su hi kvadrat, T-test, Mann Whitney, Kruskal Wallis test i Pearsonov korelacijski test. Korištena je p vrijednosti <0,05. Ukupna prevalencija je izmjerena formulom:

Prevalencija = broj pacijenta s asimtomatskom hiperuricemijom / broj ukupnih ispitanika.

5. REZULTATI

U ovom retrospektivnom presječnom istraživanju inicijalno je uključeno 57 konsekutivnih bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Za dvoje bolesnika naknadno je utvrđeno da su ranije imali epizode gihta pa nisu uključeni u analizu. Završno je uključeno 55 ispitanika, 27 muškog i 24 ženskog spola, dok je za 4 osobe nedostajao podatak o spolu. Medijan dobi cijele skupine iznosio je 66 (raspon: 26-83) godina. Medijan dobi za muškarce bio je 66 (raspon: 26-79) godine, te za žene 67 (raspon: 40-83) godina. Nije bilo statističke značajne razlike u dobi između muškaraca i žena ($p= 0.3349$) prema Mann Whitney testu (Slika 5.).



Slika 5. Usporedba dobnih raspodjele ispitanika ovisno o spolu (m/ž)

Od ukupnog uzorka 8 ispitanika bili su pušači, bilo je 27 nepušača i 15 bivših pušača. U skupini muškaraca bilo je 5 pušača, 8 nepušača te 12 bivših pušača, dok u skupini žena 5 pušača, 19 nepušača i nitko nije bio bivši pušač, uz napomenu da su za ostale ispitanike nedostajali podaci o pušenju i spolu. Razlika u pušačkom statusu između muškaraca i žena bila je statistički značajna ($\chi^2 = 17.552$, $p = 0.0002$).

Alkohol nikad nije konzumiralo 31 ispitanika, 21 je pilo alkohol povremeno-prigodno te jedna osoba svakodnevno. Među ispitanicima muškog spola nikada nije konzumiralo 8 dok je povremeno-prigodno konzumiralo 18, a svakodnevno jedna. Među ispitanicima ženskog spola alkohol nije konzumiralo nikada 22, povremeno-prigodno je konzumirala jedna osoba dok nitko nije svakodnevno pio alkohol (napomena: za pojedine ispitanike su nedostajali podaci o konzumaciji alkohola i spol). Razlika u podacima o konzumaciji alkohola između muškarca i žene bila je statistički značajna ($\chi^2 = 22.568$, $p < 0.0001$).

Prema izračunatom ITM samo je 5 ispitanika bilo normalnog ITM, dok su ostali ispitanici imali prekomjernu tjelesnu masu ($N=25$), pretilost prvog ($N=13$) ili višeg stupnja ($N=11$). Nije bilo pothranjenih osoba. Među muškarcima je 2 ispitanika bilo normalne tjelesne mase, 13 ispitanika s ITM u rasponu 25-30; 9 ispitanika s ITM u rasponu 30-35 te 3 ispitanika s ITM >35 . Među ženskim ispitanicima su 3 ispitanice bile normalne tjelesne mase, a ostale su imale prekomjernu tjelesnu masu s ITM 25-30 ($N=11$), 30-35 ($N=4$) i >35 ($N=5$) (napomena: nedostaju podaci o ITM za pojedine ispitanike). Nije bilo statističke značajne razlike među muškarcima i ženama ($\chi^2 = 1.546$, $p = 0.6718$).

Prosječna vrijednost sistoličkog tlaka za cijelu skupinu je iznosila 138 mmHg (± 16.9 mmHg). Kod muškaraca bila je 139.6 mmHg (± 17 mmHg) a kod žena 137.4 mmHg (± 18.4 mmHg). Razlika između vrijednosti sistoličkog tlaka u muškaraca naspram žena nije bila statistički značajna ($p = 0.6568$, T-test).

Prosječna vrijednost dijastoličkog tlaka za cijelu skupinu iznosila je 80.6 (± 10.6) mmHg, za muškarce 81.9 (± 11.4) mmHg, a za žene 79.9 (± 10.3) mmHg. Razlika između vrijednosti dijastoličkog tlaka u muškaraca naspram žena nije bila statistički značajna ($p = 0.5199$, T-test).

Proječna vrijednost srčane frekvencije za cijelu skupinu iznosila je uz standardnu devijaciju 73.8 (\pm 9.7) otkucaja u minuti. Kod muškarca prosjek je bio 75.3 (\pm 9.4), a kod žena je 72.7 (\pm 10.9) otkucaja u minuti. Razlika između vrijednosti srčane frekvencije u muškaraca naspram žena nije bila statistički značajna ($p= 0.3871$, T-test).

Na upit je li njihova tjelesna masa prekomjerna 20 ispitanika je odgovorilo pozitivno. Od toga je 9 muškaraca i 8 žena, bez statističke značajnosti ($\chi^2= 0.216$, $p=0.6417$).

Anamnestički podatak o postavljenoj dijagnozi šećerne bolesti u cijeloj skupini je imalo 13 ispitanika, 6 muškaraca te 5 žena, nije bilo statističke značajnosti ($\chi^2=0.0142$, $p= 0.9051$).

Dijagnozu koronarne bolesti imalo je 8 ispitanika, od toga 6 muškaraca (22,2%) i jedna žena (4,76%) uz $\chi^2=2.891$, $p=0.089076$ te razlika nije bila statistički relevantna.

Samo dvije osobe ženskog spola (N=7,14 %) imale su anamnestički podatak o dijagnozi srčanog zatajivanja.

Fibrilaciju atriya u anamnezi je imao samo jedan ispitanik muškog spola (N=3,7%).

Cerebrovaskularni inzult (CVI) ili tranzitornu ishemičku ataku (TIA) u anamnezi je imalo 6 ispitanika, podjednaki broj N=3 žena i muškaraca, tj. 11, 11 % muškaraca i 12,5 % žena uz $\chi^2=0.0236$, $p=0.877879$ koji nije bio statistički značajan.

Dijagnozu dislipidemije imalo je 6 ispitanika, 4 muškarca (14,81%) i 3 žene (8,3%), bez statistički značajnosti uz $\chi^2= 0.5142$, $p=0.473327$.

Podatak o KBB imalo je 25 ispitanika od čega je 10 muškog spola (37%) te 11 ženskog spola (45,8%) uz $\chi^2 =0.4059$, $p=0.524065$, nije bilo statističke značajnosti.

Među ispitanicima je 28 osoba nije koristilo diuretike dok je 27 ispitanika koristilo diuretsku terapiju: 9 muškaraca (33,3%) i 16 žena (66,6%) uz $\chi^2=5.6492$, $p=0.017463$, rezultat je bio statistički značajan.

Antihipertenzivnu terapiju su koristili svi bolesnici, a 40 osoba koristilo je više od jednog lijeka. Najzastupljenija korištena terapija bili su blokatori renin-anigiotenzin sustava (N=35) od čega je N=11 ispitanika koristilo blokatore AT1receptora, a N=24 ispitanika ACE inhibitore. Slijedeća najučestalija skupina lijekova bili su kalcijски blokatori u 27 ispitanika (26 osoba koristilo je dihidropiridinske kalcijске blokatore i 1 osoba nedihidropiridinske blokatore). Dvadeset i šest ispitanika je koristilo diuretike, od čega je 12 osoba tiazide, a 14 ispitanika diuretike Henleove petlje. Od ostale terapije po zastupljenosti korišteni su beta blokatori (N=24) od čega nebivolol (N=12), bisprolol (N=11) i karvedilol (N=1); potom moksonidin (N=14); urapidil (N=3) te spironolakton (N=2). Nefarmakoloških mjera se držalo svega 4 bolesnika.

Tablica 3. Karakteristike bolesnika

		Broj ispitanika			p-vrijednost
Spol	Muški	27 (52,9%)			p = 0.3349
	Ženski	24 (47,1%)			
Pušenje	Bivši pušač	15 (30%)	Muškarci	12	p=0.0002
			Žene	0	
	Da	8 (16%)	Muškarci	5	
			Žene	2	
	Ne	27 (54%)	Muškarci	8	
			Žene	19	
Alkohol	Svakodnevno	1 (1,9%)	Muškarci	1	p <0.0001
			Žene	0	
	Povremeno-prigodno	21 (39,6%)	Muškarci	21	
			Žene	1	
	Ne	31 (58,5%)	Muškarci	8	
			Žene	22	
ITM	<25	5 (9,2%)	Muškarci	2	

			Žene	3	
	25-30	25 (46,3%)	Muškarci	13	p=0.6718
			Žene	11	
	30-35	13 (24,1%)	Muškarci	9	
			Žene	4	
	>35	11 (20,4%)	Muškarci	3	
			Žene	5	
Anamnestički podatak o pretilosti	Da	20 (36,4%)	Muškarci	9	p=0.6417
			Žene	8	
	Ne	35 (63,6%)	Muškarci	18	
			Žene	16	
Anamnestički podatak o šećernoj bolesti	Da	13 (23,63%)	Muškarci	6	p=0.9051
			Žene	5	
	Ne	42 (76,4 %)	Muškarci	21	
			Žene	19	
Anamnestički podatak o koronarnoj bolesti	Da	8 (14,5%)	Muškarci	6	p=0.089076
			Žene	1	
	Ne	48 (87,3 %)	Muškarci	21	
			Žene	20	
Anamnestički podatak o srčanom zatajivanju	Da	2 (3,6%)	Muškarci	0	p nije moguće izračunati
			Žene	2	
	Ne	53 (96,4 %)	Muškarci	27	
			Žene	26	
Anamnestički podatak o CVI/TIA	Da	6 (10,9 %)	Muškarci	3	p=0.877879
			Žene	3	
	Ne	49 (89,1%)	Muškarci	24	
			Žene	21	
Anamnestički podatak o dislipidemiji	Da	6 (10,9%)	Muškarci	4	p=0.473327
			Žene	2	
	Ne	49 (89,1%)	Muškarci	23	
			Žene	22	
	Da	1 (1,8%)	Muškarci	1	

Anamnestički podatak o fibrilaciji atriya	Ne	54 (98,2%)	Žene	0	p nije moguće izračunati
			Muškarci	26	
			Žene	24	
Anamnestički podatak o kroničnoj bubrežnoj bolesti	Da	25 (45,5%)	Muškarci	10	p=0 .524065
			Žene	11	
	Ne	30 (54,5%)	Muškarci	17	
			Žene	13	
Anamnestički podatak o korištenju diuretika	Da	27 (49,1%)	Muškarci	9	p=0.017463
			Žene	16	
	Ne	28 (50,9%)	Muškarci	18	
			Žene	8	

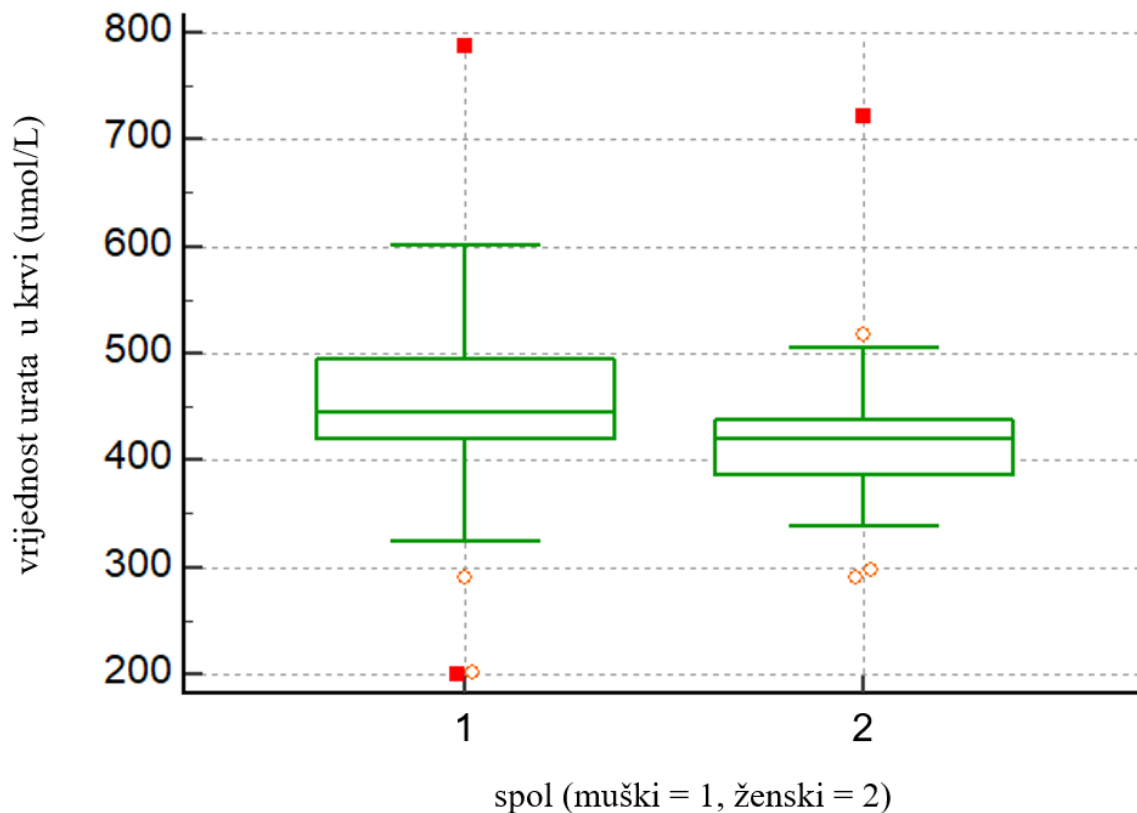
Tablica 4. Karakteristike bolesnika- kontinuirane varijable

	Prosječna vrijednost ± standardna devijacija/ medijan i raspon min- maksimuma za cijelu skupinu	Prosječna vrijednost ± standardna devijacija medijan i raspon minimalno- maksimalno za podskupine po spolu	p- vrijednost
Dob	66 (26-83)	Muškarci 66 (26-79) Žene 67 (40-83)	p= 0.3349
Sistolički tlak pri prijemu (mmHg)	138 (±16.9)	Muškarci 139.6 (± 17) Žene 137.4 (± 18.4)	p= 0.6568
Dijastolički tlak pri prijemu (mmHg)	80.6 (±10.6)	Muškarci 81.9 (± 11.4) Žene 79.9 (± 10.3)	p= 0.5199
Srčana frekvencija (otkucaj/min)	73.8 (± 9.7)	Muškarci 75.3 (± 9.4) Žene 72.7 (± 10.9)	p= 0.3871
Vrijednost urata u serumu (umol/l)	438 (200-797)	Muškarci 445 (200-787) Žene 420 (291-722)	p= 0.0729

*Varijable s normalnom distribucijom prikazane kao prosječna vrijednost uz standardnu devijaciju, a varijable s nenormalnom distribucijom medijanom i rasponom minimalne i maksimalne vrijednosti. Ovisno o distribuciji korišten je T ili Mann Whitney test za detekciju razlika u analiziranim vrijednostima između muškaraca i žena.

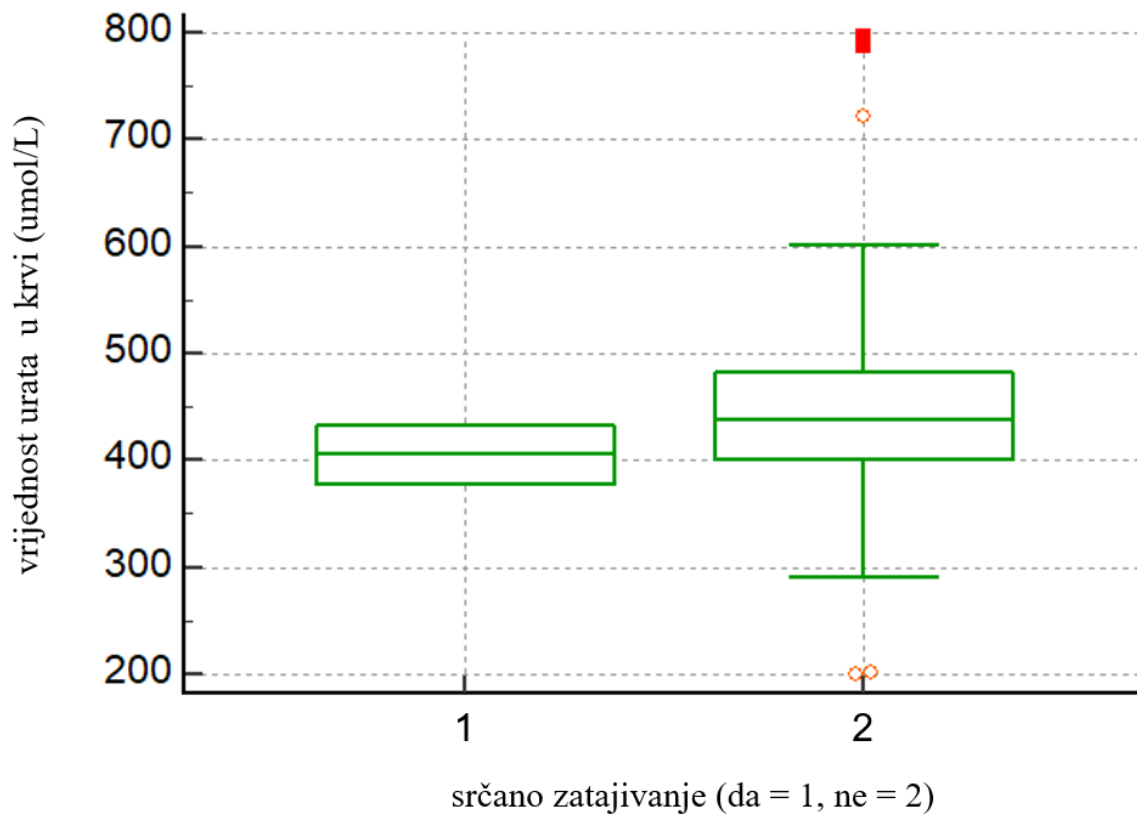
Medijan i raspon minimalne do maksimalne vrijednosti urata u serumu za cijelu skupinu iznosio je 438 (200-797) umol/L, za muškarce 445 (200-787) umol/L za muškarce i za žene 420 (291-722) umol/L.

Mann Whitneyevim testom nije utvrđeno statistički značajne razlike u vrijednosti serumskih urata između skupine muškaraca i žena uz $p=0.0729$ što je prikazano na slici 6.



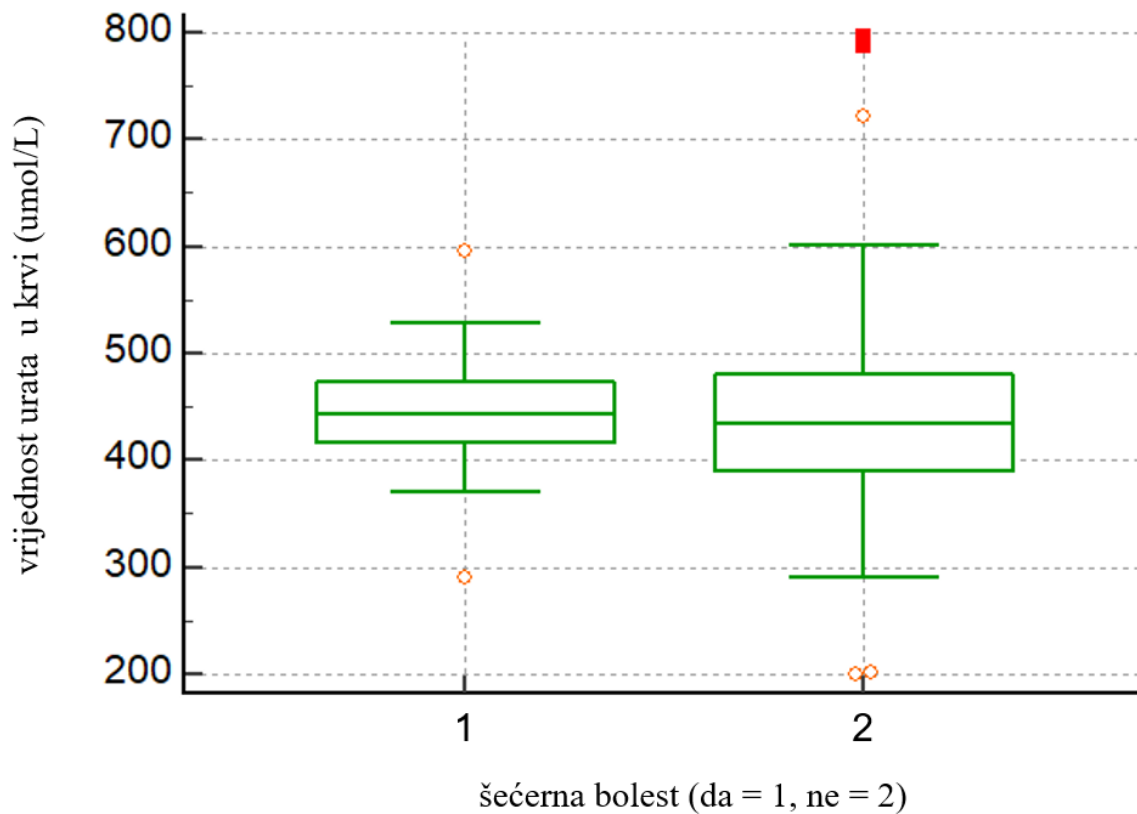
Slika 6. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika muškog (1) i ženskog spola (2), $p=0.0729$

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti serumskih urata između osoba koje su imale anamnestički podatak za srčano zatajivanje i onih koji nisu, $p = 0.3684$ (korišten Mann Whitney test). Rezultati su prikazani na slici 7.



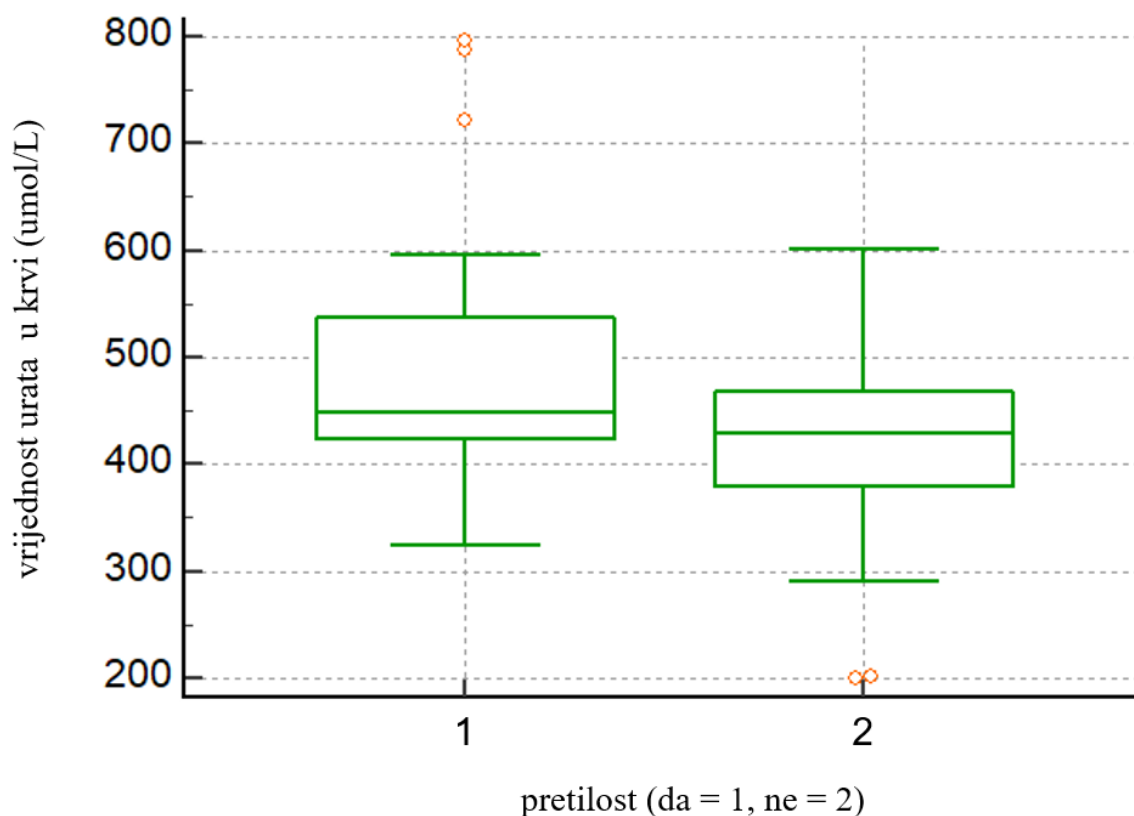
Slika 7. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika sa srčanim zatajivanjem (DA) i bez srčanog zatajivanja (NE), $p = 0.3684$

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti serumskih urata između osoba koje su imale anamnestički podatak za šećernu bolest u odnosu na osobe bez šećerne bolesti, $p= 0.6846$ (korišten Mann Whitney test). Rezultati prikazani na slici 8.



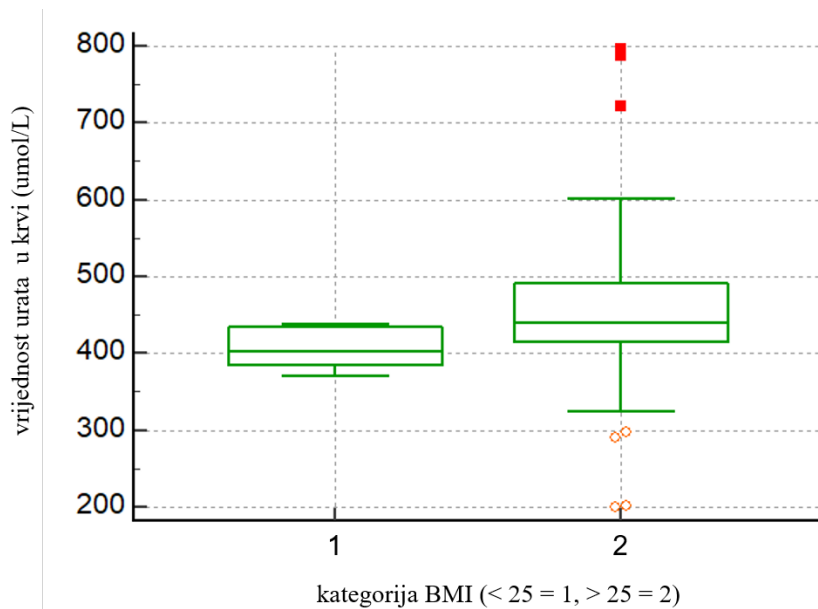
Slika 8. Usporedba vrijednosti urata kod ispitanika sa šećernom bolesti (DA) i bez šećerne bolesti (NE), $p=0.6846$

Razlika u vrijednosti serumskih urata između skupine koja je u upitniku dala podatak da se smatraju pretilima imala je značajno višu vrijednost serumskih urata od skupine koja se nije smatrala pretilim ($p = 0.0139$, Mann Whitney test). Rezultati su prikazani na slici 9.



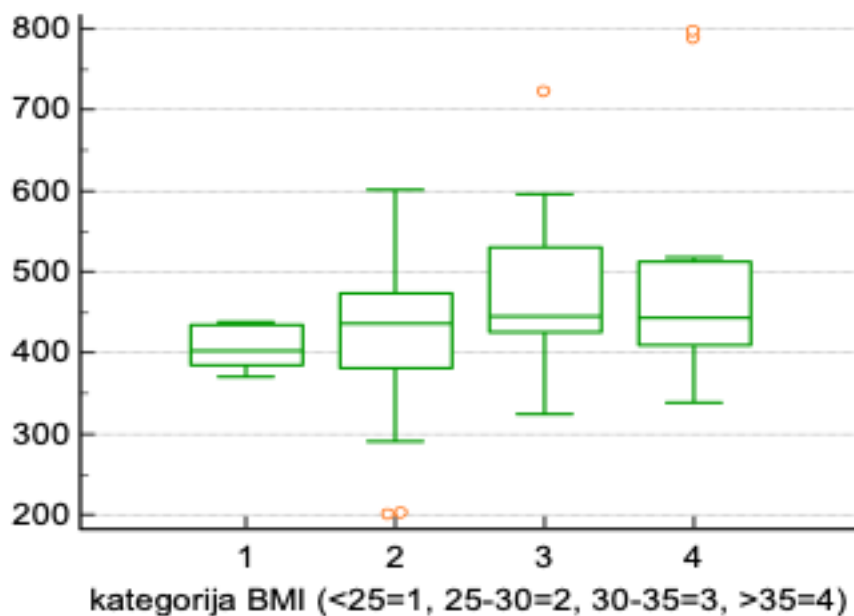
Slika 9. Usporedba vrijednosti urata u krvi ispitanika s pretilosti (DA) i bez pretilosti (NE), $p=0.0139$

Međutim kad je učinjena komparacija objektivnog stanja, tj. komparacija vrijednosti serumskih urata u osoba s normalnim indeksom tjelesne mase (do 25) izračunatim pri kliničkom pregledu te s prekomjernim indeksom tjelesne mase (>25) nije utvrđeno statistički značajne razlike u vrijednostima serumskih urata (Kruskal-Wallis test, $p = 0.1207$). Prikaz rezultata na slici 10.



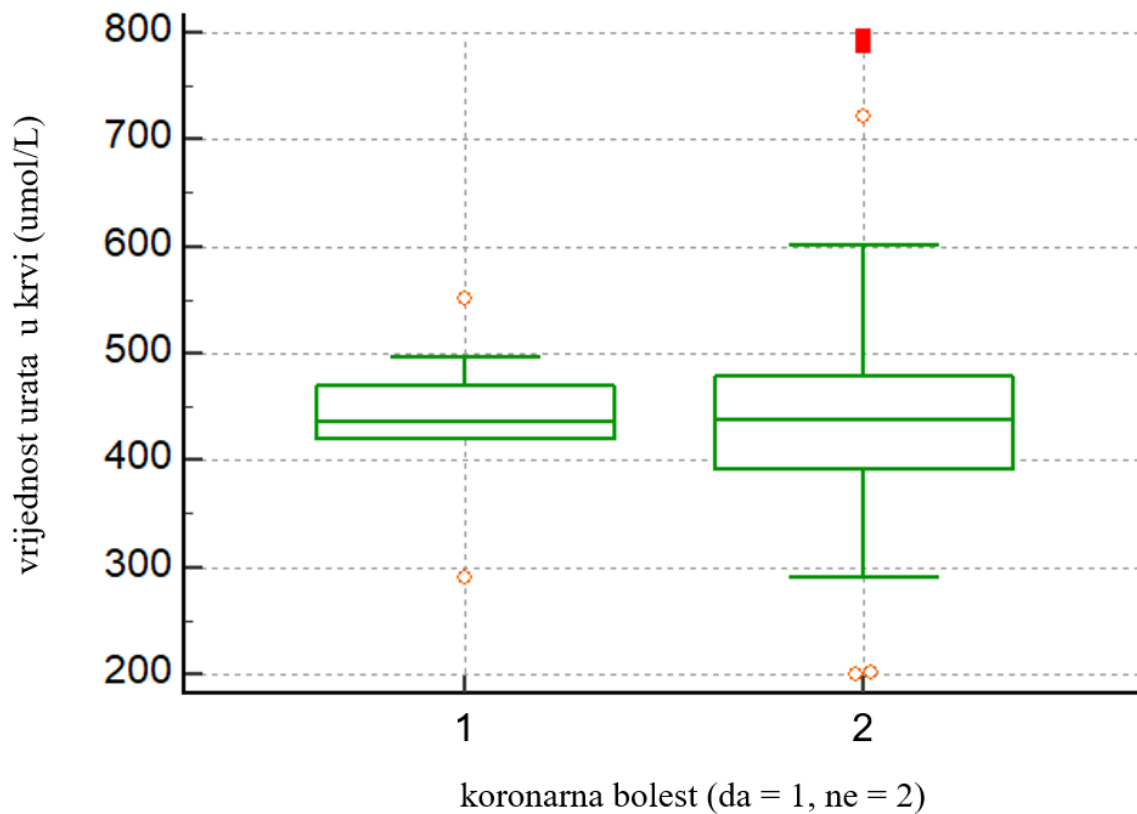
Slika 10. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika s normalnim ITM (<25) i prekomjernim ITM (>25), $p = 0.1207$

Također nije nađeno statističke značajne razlike između 4 različite podgrupe indeksa tjelesne mase $p = 0.140928$ (korišten Kruskal-Wallis test) Podaci su prikazani na slici 11.



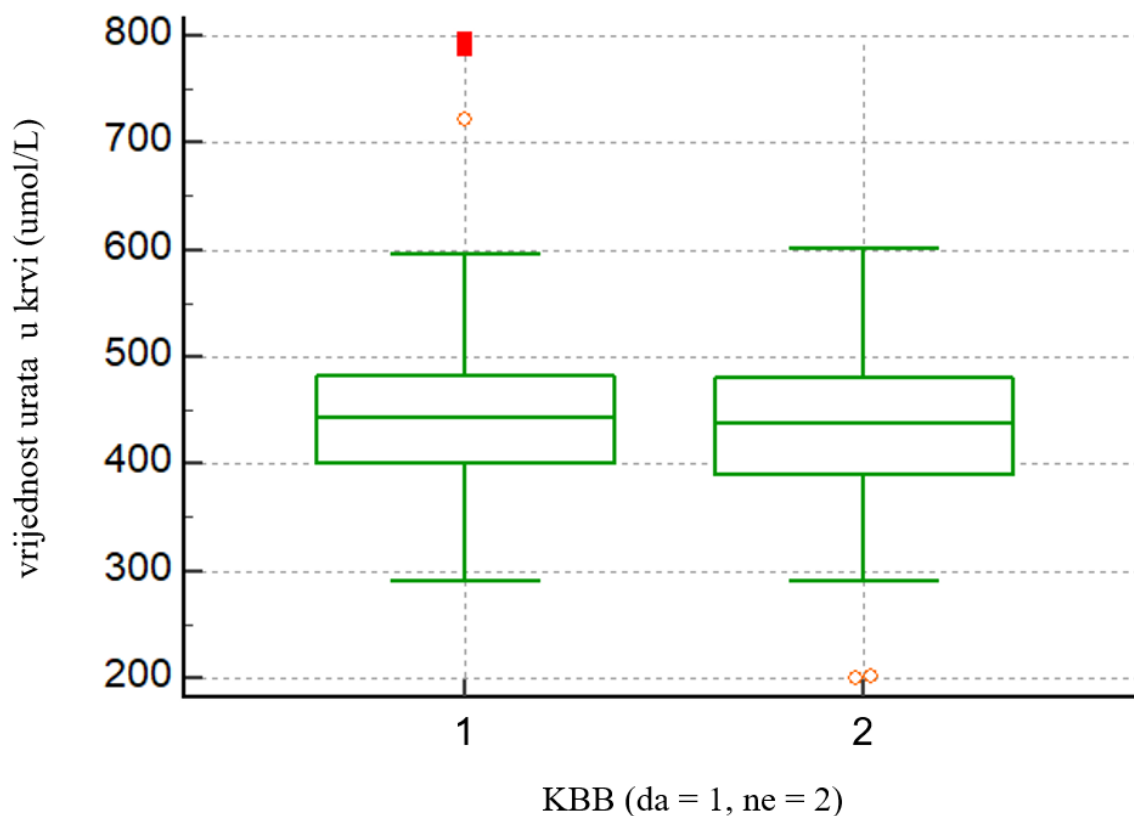
Slika 11. Usporedba vrijednosti urata između četiri podgrupa ITM (<25, 25-30, 30-35, >35), $p = 0.140928$

Nije bilo statističke značajne razlike u koncentraciji serumskih urata osoba s anamnezom koronarne bolesti/preboljenog infarkta miokarda u odnosu na osobe bez ove dijagnoze (Mann-Whitney test, $p = 0.9524$). Podaci prikazani na slici 12.



Slika 12. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika s koronarnom bolesti (DA) i bez koronarne bolesti (NE), $p = 0.9524$

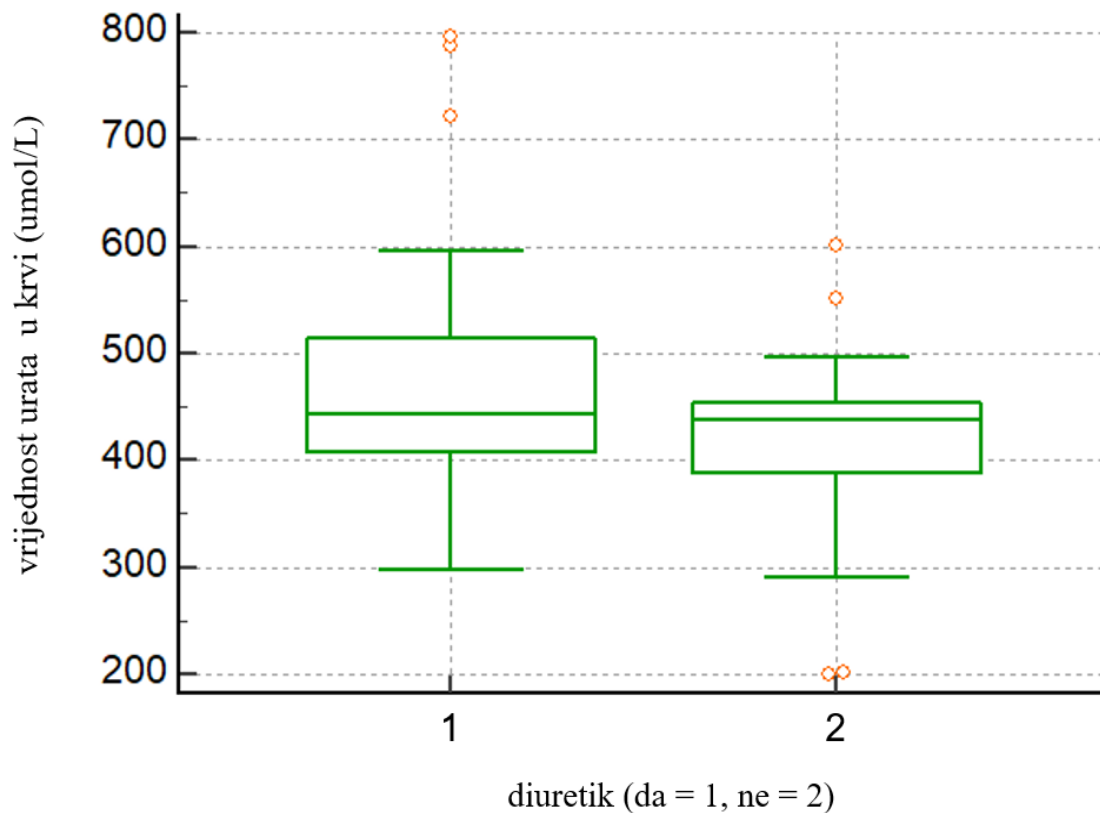
Nije nađeno statističke značajnosti između skupine koja je imala KBB u odnosu na skupinu koja nije imala KBB, $p= 0.504$, korišten Mann-Whitney test (Slika 13.).



Slika 13. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika s KBB (DA) i kod ispitanika bez KBB (NE), $p = 0.504$

Samo je jedna osoba imala podatak o fibrilaciji atrijske tako da je uzorak bio premali za analizu.

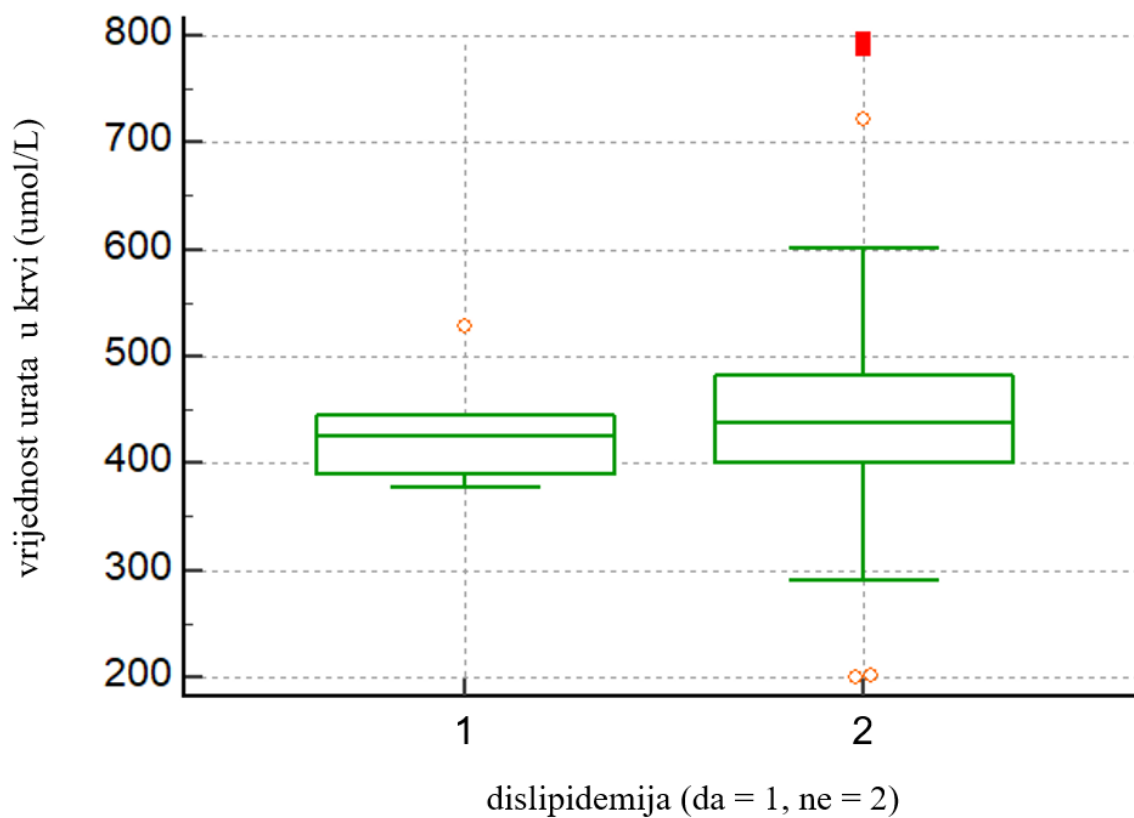
Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti serumskih urata u osoba koje su uzimale diuretike u odnosu na osobe koje nisu (Mann-Whitney test, $p = 0.1390$) što je prikazano na slici 14.



Slika 14. Usporedba vrijednosti urata kod ispitanika koji uzimaju diuretike (DA) i ispitanika koji ne uzimaju (NE), $p = 0.1390$

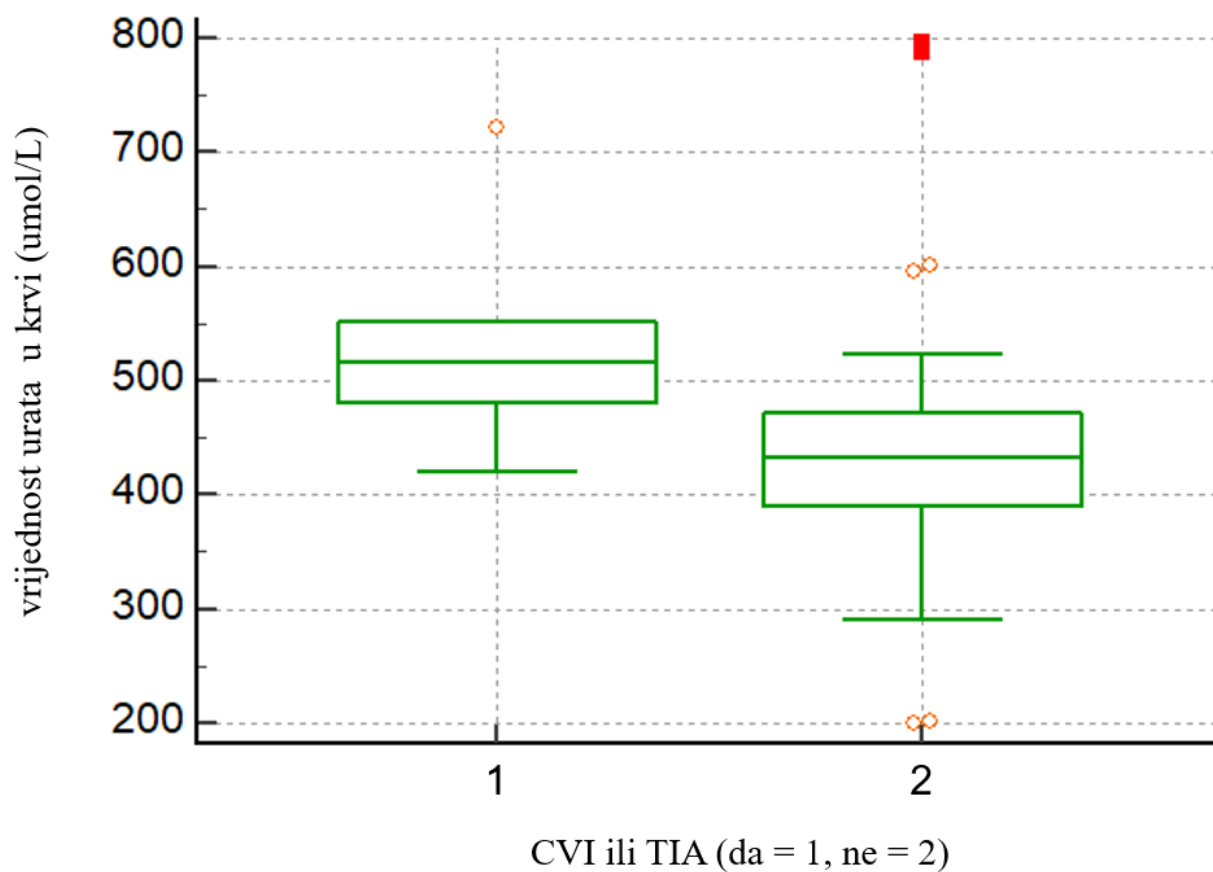
Nije bilo statističke značajne razlike u vrijednosti serumskih urata između skupine koja je imala anamnestički podatak za dislipidemiju u odnosu na osobe bez dislipidemije ($p = 0.6174$).

Prikaz podataka na slici 15.



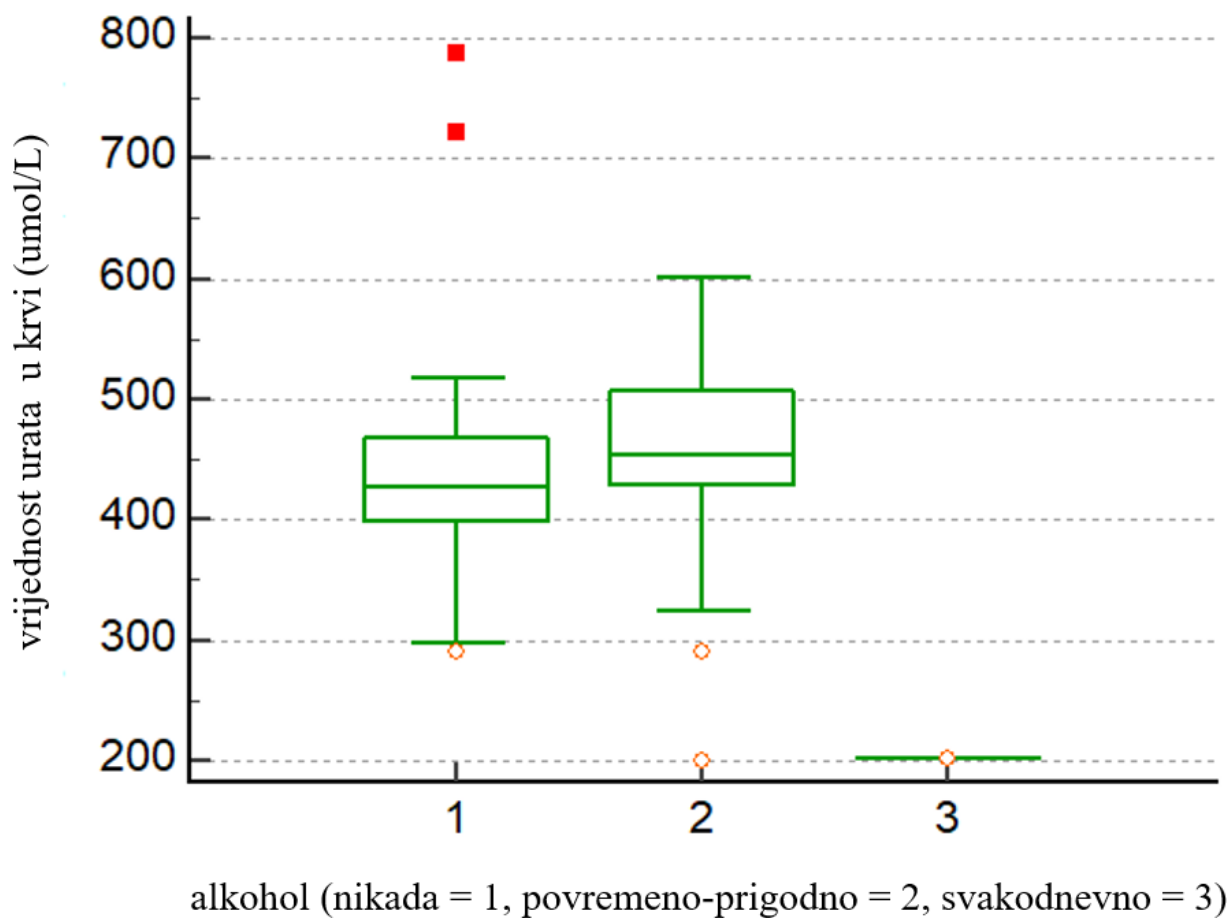
Slika 15. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika s dislipidemijom (DA) i bez dislipidemije (NE), $p = 0.6174$

U pojedinaca s preboljenim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom vrijednost serumskih urata je bila značajno viša no u pojedinaca bez preboljenog CVI/TIA. Mann-Whitney testom dobivena vrijednost p iznosi 0.0140. Rezultati su prikazani na slici 16.



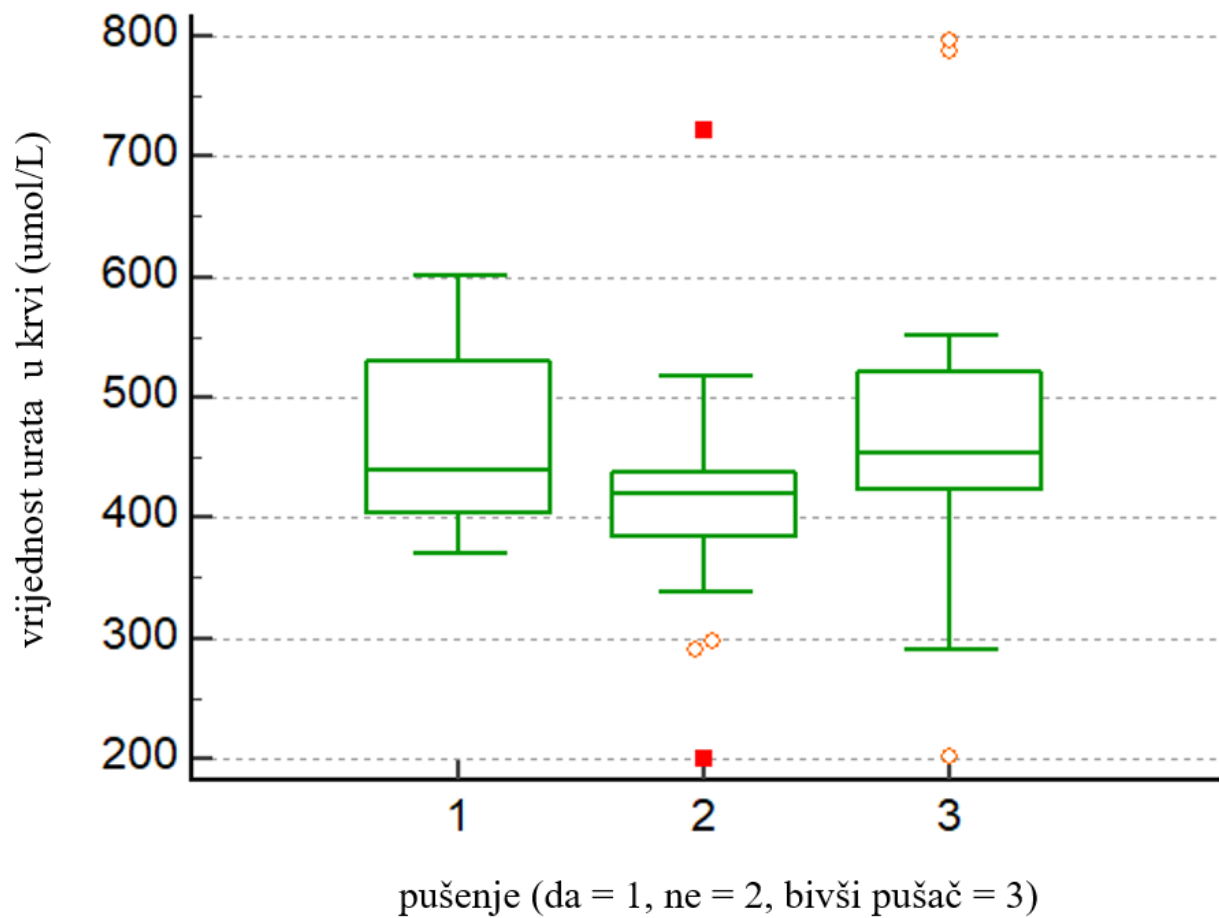
Slika 16. Usporedba vrijednosti urata u krvi kod ispitanika s CVI/TIA (DA) i ispitanika bez CVI/TIA (NE), $p=0.0140$

Kruskal- Walisovim testom nije bilo značajne razlike u vrijednostima serumskih urata između podskupina s podacima o konzumaciji alkohola, $p = 0.078580$. (Slika 17.)



Slika 17. Usporedba vrijednosti urata između podskupina o konzumaciji alkohola, $p = 0.078580$

Nije bilo razlike u vrijednosti serumskih urata među podskupinama različitih kategorija pušačkog statusa: $p = 0.145196$ prema Kruskal-Wallisovom testu. (Slika 18.)



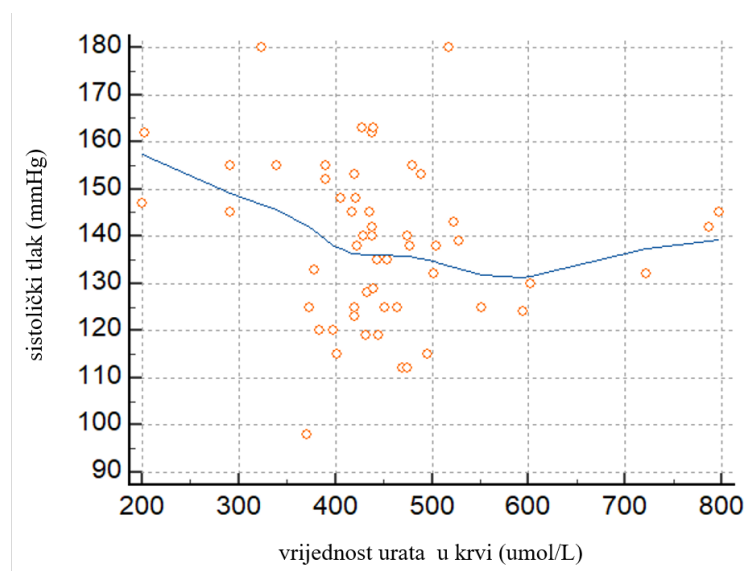
Slika 18. Usporedba vrijednosti urata u krvi među podskupinama ispitanika koji puše (da), ne ili su bivši pušači, $p = 0.145196$

Kad je za odsječnu vrijednost serumskih urata uzeta vrijednost od 360 $\mu\text{mol/L}$, u cijeloj skupini 49 pojedinaca imalo je asimptomatsku hiperuricemiju, dok 6 osoba nije. Dvadeset i tri ispitanika je bilo muškog spola, a 22 ženskog spola (napomena: za 4 osobe nije bio poznat podatak o spolu).

Prevalencija je dakle iznosila 89% za cijelu skupinu, 85% za muškarce i 91.6% za žene.

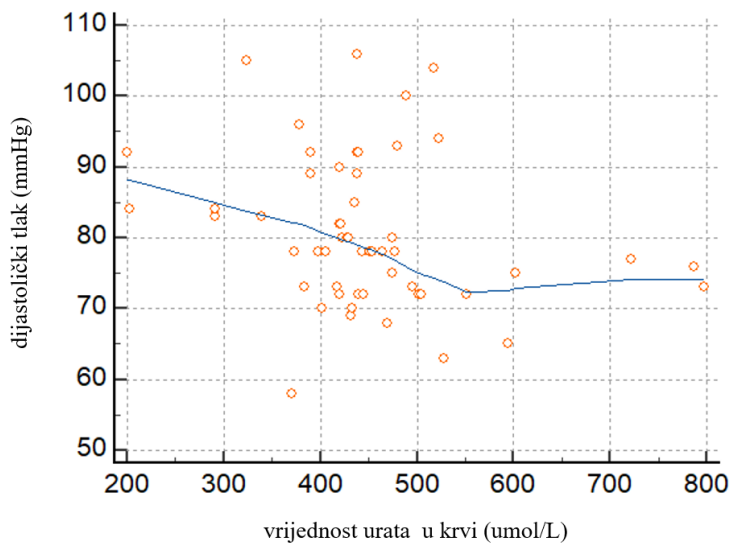
Razlika u prevalenciji između muškaraca i žena je bila statistički značajna uz $p < 0.0001$.

Korelacija između serumskih urata i sistoličkog tlaka nije bila statistički značajna. (Slika 19.)



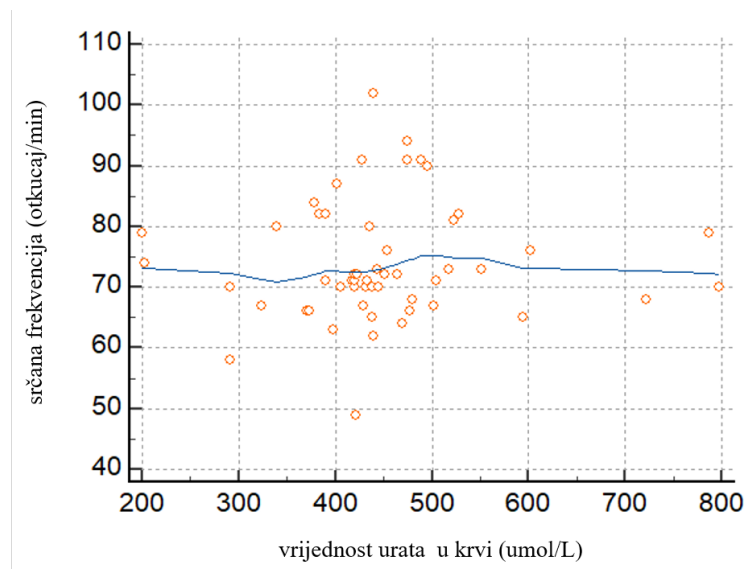
Slika 19. Prikaz korelacije vrijednosti urata u krvi i sistoličkog tlaka, $r = -0.1533$, $p = 0.2684$

Korelacija između serumskih urata i dijastoličkog tlaka nije bila statistički značajna (Slika 20.).



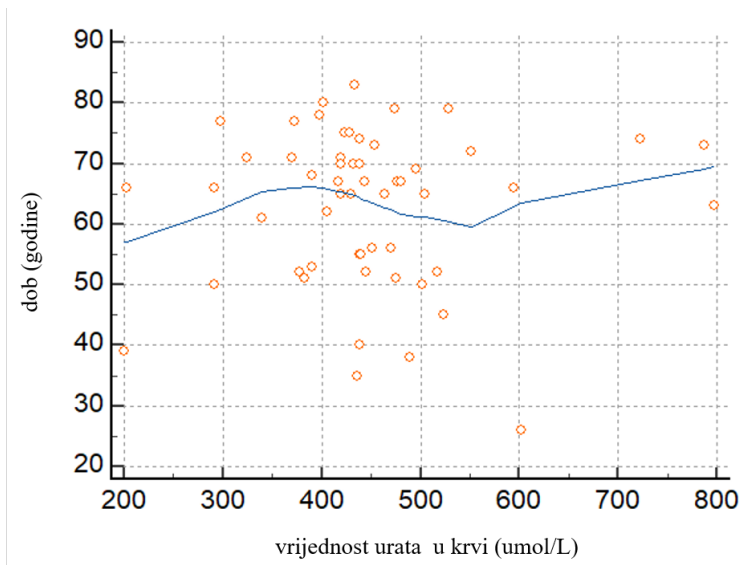
Slika 20. Prikaz korelacije vrijednosti urata i dijastoličkog tlaka, $r=-0.253$, $p=0.0646$

Korelacija između srčane frekvencije i serumskih urata nije bila statistički značajna (Slika 21.)



Slika 21. Prikaz korelacije između vrijednosti urata i pulsa, $r=0.04901$, $p=0.727$

Nije bilo statistički značajne povezanosti između dobi i vrijednosti serumskih urata (Slika 22.)



Slika 22. Prikaz korelacije vrijednosti urata u krvi i dobi, $r=0.02280$, $p=0.8700$

6. RASPRAVA

Asimptomatska hiperuricemija je česti laboratorijski nalaz čija prevalencija i klinički značaj nisu u potpunosti poznati i još se proučavaju. Ovo stanje je dugoročno i može prethoditi bolestima poput bolestima odlaganja urata, ali i drugim stanjima poput hipertenzije, metaboličkog sindroma, koronarne bolesti, KBB itd.

U našem istraživanju analizirali smo prevalenciju asimptomatske hiperuricemije kod liječenih hipertoničara. Istražili smo i povezanost asimptomatske hiperuricemije s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima. Cilj je bio i usporediti prevalenciju asimptomatske hiperuricemije u naših ispitanika s prevalencijom u općoj populaciji.

Prevalencija asimptomatske hiperuricemije u općoj populaciji Hrvatske, pa tako i u hipertoničara je još nepoznata. U našem presječnom retrospektivnom istraživanju na 55 konsekutivnih ispitanika hipertoničara pronađena je visoka prevalencija od 89%, s većom prevalencijom kod žena nego kod muškaraca (91% naspram 85%). Prosječna vrijednost urata za cijelu skupinu iznosila je 438 umol/L, kod muškaraca 445 umol/L i kod žena 420 umol/L.

Prema presječnom istraživanju Kačkova i suradnika na 6,476 konsekutivnih pacijenata, izračunata je prevalencija hiperuricemije generalno (simptomatske i asimptomatske) u općoj populaciji u Hrvatskoj koja iznosi 13.9%, s većom prevalencijom kod muškaraca 26% u odnosu na žene 6%, $p < 0.001$ (49). U istraživanju je ujedno pronađen medijan serumskih urata koji je viši kod muškaraca i iznosi 343 mmol/L (49). U našem istraživanju je utvrđena viša prevalencija u žena nego muškaraca, no prosječna vrijednost MK nije se razlikovala među spolovima. Prevalencija hiperuricemije u cijeloj našoj kohorti je bila poprilično viša nego u istraživanju S. Kačkov i suradnika.

Prevalencija hiperuricemije u SAD- u prema američkoj bazi podataka NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 2007-2016 je viša od prevalencije detektirane istraživanjem Kačkova i suradnika: zadržava plato već zadnjih deset godina i iznosi 20.2% kod muškaraca te 20.0% kod žena (7). Prevalencija prema podacima raste s dobi, što se u usporedbi s našom kohortom podudara jer je medijan dobi naših ispitanika 66 godina.

Prevalencija hiperuricemije u Korejske opće populacije je 11,4 %, 17 % kod muškaraca i 5,9% kod žena (50). Učestalost hiperuricemije je u ovom istraživanju imala je dva *peaka* - bila je češća kod mlađe (20-29 godina) i kod starije populacije (70-80 godina) (50), što se

razlikuje od američke i hrvatske kohorte. Različite vrijednosti prevalencije u različitim zemljama nastaju zbog drugačijeg životnog stila i soci-demografskih svojstava.

Prilikom raščlambe kardiovaskularnih čimbenika rizika: ITM, pušenje, korištenje alkohola, muški spol, dislipidemija, šećerna bolest, rezultati su pokazali da nema statističke značajne razlike u vrijednosti serumskih urata kod osoba s prisutnim ovim kardiovaskularnim rizičnim faktorima i kod onih bez.

Nadalje, vrijednosti serumskih urata nije bila statistički značajna u osoba koje su imale anamnezu za koronarnu bolesti ili preboljeli infarkt miokarda u odnosu na osobe bez ovih komplikacija.

S druge strane, razlika u koncentraciji serumskih urata bila je značajno viša kod osoba s podatkom o preboljenom CVI/TIA. Naime, pretpostavlja se da postoji povezanost između visoke koncentracije serumske MK i cerebrovaskularne bolesti (51). Po nekim istraživanjima visoka koncentracija povezana je uz lošiji ishod (51). Objašnjenje za takovu pojavu je paradoksalna uloga MK koja djeluje oksidativno i neuroprotektivno, a u nekim slučajevima prooksidativno i neurotoksično, što je povezano s povećanom učestalosti moždanog udara kod hiperuricemije (52). Ovaj rezultat povlači pitanje uvođenja ULT terapije u osoba s hiperuricemijom, ako ne u primarnoj prevenciji, onda bar u sklopu sekundarne prevencije.

Nije bilo statističke značajne razlike u koncentraciji urata u osoba s anamnezom šećerne bolesti i onih bez zbog mogućeg utjecaja životnog stila.

Pri komparaciji vrijednosti urata u osoba s anamnezom srčanog zatajivanja dobili smo rezultate suprotno očekivanom, naime nije bilo značajne razlike među skupinama sa i bez srčanog zatajivanja što možemo objasniti kompenziranim statusom bolesnika u trenutku ovog istraživanja.

Također nije bilo razlike u koncentraciji MK u osoba s anamnezom KBB i onih bez, što je također suprotno od očekivanog, no naš uzorak je mali, a bolesnici bez KBB su imali i druge potencijalne čimbenike rizika za hiperuricemiju.

Pronađena je statistička značajna razlika u vrijednosti MK u ispitanika koji su se subjektivno proglasili pretilima u odnosu na osobe koji nisu dale takav podatak. Međutim kod objektivne razrade, nakon mjerenja ITM i komparacije vrijednosti MK u osoba s $ITM < 25$ i onih s

ITM>25 što se smatra povišenim, nije utvrđeno značajne razlike. Objašnjenje za ove bolesnike je jednako onome kod bolesnika s KBB.

Zanimljivo je da nije utvrđena razlika u koncentraciji MK u krvi između osoba koje su koristile diuretike i one koje nisu. Ovo je protivno očekivanom s obzirom na utjecaj diuretika na smanjeno bubrežno izlučivanje urata i posljedično povišenje vrijednosti serumskih urata. No ponovno treba imati na umu da su osobe bez diuretika iz naše kohorte imale druge potencijalne rizične čimbenike za razvoj hiperuricemije, a da je prevalencija hiperuricemije u cijeloj skupini iznosila oko 90%. Naravno i zbog ograničenog broja ispitanika u budućim istraživanjima bi trebalo istražiti utjecaj KBB i diuretika na vrijednost urata u krvi na većem broju ispitanika.

Nije pronađena statistička razlika u vrijednosti mokraćne kiseline u serumu kod osoba koje su navele da konzumiraju alkohol i onih koji ne konzumiraju. Potencijalno objašnjenje za ovo je također utjecaj drugih rizičnih čimbenika za hiperuricemiju koji su pridonijeli visokoj koncentraciji serumskih urata i kod osoba koje ne konzumiraju alkohol.

Nije pronađeno značajne korelacije između vrijednosti urata u krvi s dobi, arterijskim tlakom i srčanom frekvencijom, mogući razlog je ograničen broj ispitanika koji su mahom bili starije životne dobi (prosječna vrijednost cijele skupine je 66 godina) i bez značajne varijabilnosti u vrijednostima krvog tlaka i pulsa.

Naše istraživanje je retrospektivnog karaktera i ima ograničenja. Kako je već ranije navedeno uzorak je mali (N=55), nije randomiziran tako da nije reprezentativan za generalizaciju populacije hipertoničara u Hrvatskoj. Nadalje, prilikom statističke obrade za pojedine osobe nedostajali su pojedini podaci. U sklopu upitnika nije uključen podatak o prehrani koja uvelike utječe na vrijednost serumskih urata u krvi.

Zaključno, visoka prevalencija hiperuricemije kod pojedinaca s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim te rizičnim čimbenicima za kroničnu bubrežnu bolest ukazuje na njihovu nedvojbenu povezanost. Naše istraživanje u skladu je dosadašnjih i ukazuje na visoku prevalenciju asimptomatske hiperuricemije u pojedinaca s arterijskom hipertenzijom. Naišli

smo također na značajno više vrijednosti urata u osoba s preboljelim cerebrovaskularnim događajem.

Smjernice Europskog društva za hipertenziju i nefrološke KDIGO smjernice savjetuju mjerenje koncentracije serumskih urata u osoba s arterijskom hipertenzijom odnosno u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, ali zasad nema preporuka za započinjanje terapije u asimptomatskih bolesnika s hiperuricemijom i ovim komorbiditetima. Kardiološka društva također prema aktualnim smjernicama ne nalažu liječenje asimptomatske hiperuricemije u osoba s koronarnom bolešću. S druge strane neke ekspertne skupine poput Borghija i suradnika savjetuju bar razmotriti terapiju za snižavanje MK u pojedinaca s visokim kardiovaskularnim rizikom i arterijskom hipertenzijom, i to primjenom alopurinola.

Uz manjak randomiziranih studija koje bi išle u prilog liječenju asimptomatske hiperuricemije prisutan je i strah od nuspojava ULT lijekova, poglavito nakon rezultata CARES studije. Ipak, neka društva paradoksalno, poput onog Japanskog za giht i uričnu kiselinu, nalažu farmakoterapiju asimptomatske hiperuricemije pri koncentraciji MK > 8 mg/dl i uz prisustvo podležećih komplikacija poput arterijske hipertenzije, bubrežne bolesti, koronarne bolesti, šećerne bolesti i sl., dok u pojedinaca s koncentracijom serumskih urata > 9 mg/dl savjetuju uvođenje hipouricemijske terapije neovisno o postojanju komplikacija.

Potrebne su daljnja i veća istraživanja radi procjene kome i kada u asimptomatskoj hiperuricemiji uvesti terapiju. Svakako je bitno poraditi na promjenama životnih navika i pokušati izmijeniti lijekove koji potencijalno mogu dovesti do hiperuricemije.

7. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija asimptomatske hiperuricemije u našoj skupini liječenih hipertoničara iznosila je 89%, za žene 91% i 85% za muškarce, i bila je viša nego u općoj populaciji.
2. Statistički značajno viša vrijednost MK utvrđena je u ispitanika s preboljelim CVI/TIA u komparaciji s ispitanicima bez ove neurološke komplikacije i ukazuje na povezanosti MK i cerebrovaskularnih događaja te postavlja pitanje liječenja hiperuricemija, ako ne u sklopu primarne onda bar sekundarne prevencije.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentori doc. dr. sc. Sandri Karanović na strpljenju i velikom uloženom trudu kod izrade ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem liječnicima koji prikupljali ove podatke: prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, dr. med. (KB Merkur), prim. dr. Ninoslav Leko (OB "Dr Josip Benčević" Slavonski Brod) i mr.sc. Tajana Željковиć Vrkić, dr. med. (KBC Zagreb) te Hrvatskom društvu za hipertenziju na ustupljenim podacima.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tokom svih ovih godina.

U Zagrebu 2021.,

Narcisse Nari

9. LITERATURA:

1. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186-91.
2. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. [Online] 2020;72(6): 744–760.
3. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Current Opinion in Rheumatology*. 2020;32(1): 71–79.
4. Mount DB. Asymptomatic hyperuricemia. U: UpToDate [Internet] 2020 [pristupljeno 25.05.2021.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia?search=hyperuricemia%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. [Online] 2017;76(1): 29–42.
6. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*. [Online] 2015;33(9): 1729–1741.
7. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis & Rheumatology*. [Online] 2019;71(6): 991–999.
8. Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum Uric Acid and Coronary Heart Disease in 9,458 Incident Cases and 155,084 Controls: Prospective Study and Meta-Analysis. Keech A (ed.) *PLoS Medicine*. 2005;2(3): e76
9. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*. [2009;61(7): 885–892.
10. Antón FM, García Puig J, Ramos T, González P, Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism*. 1986 Apr;35(4):343-8.

11. Lima WG, Martins-Santos MES, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*. [Online] 2015;116: 17–23.
12. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. [Online] 2016;213: 8–14.
13. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome. *ISRN Rheumatology*. [Online] 2014;2014: 1–7.
14. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nature Reviews Rheumatology*. [Online] 2020;16(2): 75–86.
15. Mount DB. Urate balance. [Online] UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/urate-balance>
16. Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Current Hypertension Reports*. 2016;18(10): 74.
17. Wikipedia Commons: the free media repository [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Uric acid crystals (urine); [ažurirano 27.09.2020.; pristupljeno 18.6.2021.]. Dostupno na: https://commons.wikimedia.org/wiki/Commons:Reusing_content_outside_Wikimedia.
18. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(6): 34.
19. Cutler R, Camandola S, Malott K, Edelhauser M, Mattson M. The Role of Uric Acid and Methyl Derivatives in the Prevention of Age-Related Neurodegenerative Disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. [Online] 2015;15(21): 2233–2238. Dostupno na:
20. Car S. Serumska koncentracija mokraćne kiseline i ishod akutnog koronarnog sindroma. Doktorska disertacija [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
21. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Pains A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *Eur Cardiol*. 2016 Aug;11(1):54-59
22. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal*. 2018;25(5): 20.
23. Boss GR, Seegmiller JE. Hyperuricemia and gout. Classification, complications and management. *N Engl J Med*. 1979;300(26):1459-68.
24. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician*. 1999;59(4):925-34.

25. George C, Minter DA. Hyperuricemia. 2021 Apr 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [pristupljeno 04.05.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
26. Ashiq K, Bajwa MA, Tanveer S, Qayyum M, Ashiq S, Khokhar R, Abid F.: A comprehensive review on gout: the epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Journal of the Pakistan Medical Association*. [Online] 2020; 1–12.
27. Mount D. Asymptomatic hyperuricemia. U: UpToDate [Internet] 2021 [pristupljeno 25.05.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>
28. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clinical Rheumatology*. 2017;36(12): 2637–2644.
29. Waheed YA, Yang F, Sun D. The role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease CKD and cardiovascular diseases CVD. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2020; doi:10.3904/kjim.2020.340 [pristupljeno 13.03.2021.]
30. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the Progression of Chronic Kidney Disease: Is Uric Acid a Marker or an Independent Risk Factor? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2012;19(6): 386–391.
31. Zoppini G, Targher G, Bonora E. The role of serum uric acid in cardiovascular disease in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects: A narrative review. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(11): 881–886.
32. Cicero AFG, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2014;32(1): 57–64.
33. De Becker B, Borghi C, Burnier M, van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *Journal of Hypertension*. 2019;37(5): 878–883
34. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *International Urology and Nephrology*. 2007;39(4): 1227–1233.
35. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic

- nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(10): 1431–1446.
36. Laktašić Žerjavić N, Hoteit N, Soldo Jureša D. Giht, suvremeni pogled na drevnu bolest. *Medicina Fluminensis*. 2020;56(2): 97–112. doi:10.21860/medflum2020_237297
37. Yu W, Cheng J-D. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11: 582680.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1–150.
39. Ćurković B. Konvencionalno liječenje uričnog artritisa. *Reumatizam [Internet]*. 2012 [pristupljeno 01.07.2021.];59(2):105-109. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/124051>
40. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;80: 1–11.
41. Hisatome I, Ichida K, Mineo I, Ohtahara A, Ogino K, Kuwabara M, et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition. *Gout and Uric & Nucleic Acids* 2020; 44: 1-40.
42. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020;396(10264): 1745–1757.
43. Milas-Ahić, J. (2014) Novosti u liječenju uričnog artritisa. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik*, 113/114, 113-117.
44. Butković M. Mokraćna kiselina kao mogući čimbenik rizika bolesti srca i bubrega *Acta medica Croatica [Internet]*. 2016 [pristupljeno 01.07.2021.];70(4-5):233-239. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/179206>
45. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021 Jul 1;39(7):1293-1302.

46. Paraskos J, Berke Z, Cook J, Miner JN, Braddock M, Platt A, et al. An analytical comparison between point-of-care uric acid testing meters. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2016;16(3): 373–382. doi:10.1586/14737159.2016.1134326
47. Liao L-T, Liao C-C, Liu C-C, Yang T-Y, Wang G-C. Evaluation of an electrochemical biosensor for uric acid measurement in human whole blood samples. *Clinica Chimica Acta*. 2014;436: 72–77.
48. Fabre S, Clerson P, Launay J-M, Gautier J-F, Vidal-Trecan T, Riveline J-P, et al. Accuracy of the HumaSensplus point-of-care uric acid meter using capillary blood obtained by fingertip puncture. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1): 78.
49. Kačkov S, Šimundić A, Nikolac N, Bilušić M. The Association of Uric Acid with Glucose and Lipids in General Population: Croatian Cross-Sectional Study. *Collegium antropologicum* [Internet]. 2011 [pristupljeno 01.07.2021.];35(4):1055-1059. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/75607>
50. Kim Y, Kang J, Kim G-T. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(9): 2529–2538.
51. Koppula R, Kaul S, Rao AV, Jyothy A, Munshi A. Association of serum uric acid level with ischemic stroke, stroke subtypes and clinical outcome. *Neurology Asia*. 2013; 6.
52. Proctor PH. Uric Acid: Neuroprotective or Neurotoxic? *Stroke*. 2008;39(5).

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 05.12.1994. u Zagrebu. Završila sam XVII. gimnaziju dvojezični smjer na francuskom jeziku. Na fakultetu sam bila demonstrator na Katedri za fiziologiju i imunologiju. Aktivni sam član Studentske sekcije za kardiologiju i Studentske sekcije za anesteziologiju u sklopu koje sam volontirala na KB "Sv. Duh". Ove godine sam postala dio vodstva Studentske sekcije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata.