

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) широко распространена в популяции и вносит существенный вклад в общий сердечно-сосудистый риск. Несмотря на активное изучение проблемы, до сих пор нет единых ответов на вопросы, касающиеся определения бессимптомной ГУ, ее влияния на риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В обзоре суммированы основные сведения по данным вопросам, накопленные к настоящему времени.

Ключевые слова	Бессимптомная гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; хроническая болезнь почек
Для цитирования	Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Asymptomatic Hyperuricemia And Risk Of Cardiovascular and Renal Diseases. Kardiologiia. 2020;60(10):113–121. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Кардиология. 2020;60(10):113–121]
Автор для переписки	Троицкая Елена Алексеевна. E-mail: trelen@yandex.ru

Долгое время мочевая кислота (МК) рассматривалась как инертный конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, однако в последние десятилетия накоплены неоспоримые доказательства того, что хроническая бессимптомная гиперурикемия (ГУ) не только ассоциирована с отложением кристаллов моноурата натрия в тканях и подагрой, но является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), метаболического синдрома, хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Отражением значения бессимптомной ГУ для риска развития ССЗ явилось включение МК в состав факторов риска развития АГ в рекомендациях ESC/ESH (2018 г.) и рекомендациях Российского кардиологического общества (2020 г.) [2, 3].

Установлено, что средний общепопуляционный уровень МК в сыворотке крови постепенно увеличивается, что обусловлено изменениями рационов, повышением индекса массы тела и увеличением продолжительности жизни как в общей популяции, так и среди пациентов с ХБП и застойной сердечной недостаточностью (СН) [4]. Распространенность патологических состояний, ассоциированных с ГУ, увеличивается, что выводит данную проблему за рамки ревматологических заболеваний и требует широкого подхода с учетом рисков развития ССЗ и заболеваний почек. Следует отметить, что несмотря на активное изучение проблемы бессимптомной ГУ, важнейшие аспекты до сих пор остаются предметом дискуссий: какой уровень МК сыворотки считать гиперурикемией; является ли ГУ независимым предиктором или лишь маркером риска развития ССЗ – вопросы, которые требуют ответа и продолжают изучаться [1].

Цель

Целью обзора является обобщение имеющихся сведений по проблеме бессимптомной ГУ в аспекте рисков развития ССЗ и заболеваний почек.

Определение

Под бессимптомной ГУ понимают повышение уровня МК в сыворотке крови в отсутствие симптомов депонирования кристаллов моноурата натрия в тканях. До сих пор не существует единых критериев диагностики данного состояния. Статистически под ГУ понимают уровень МК в сыворотке крови выше двух стандартных отклонений по сравнению со средним уровнем здоровой популяции; физико-химически – концентрацию МК в сыворотке крови больше 416 мкмоль/л или 7 мг/дл при измерении ферментативными методами в стандартной лаборатории [5], патофизиологически – концентрацию МК, превышающую точку растворимости при температуре 37°C при измерении ферментативными методами в стандартной лаборатории (6,4 или 6,8, или 7 мг/дл, по мнению разных авторов) [1, 6, 7]. Определение ГУ широко варьирует в разных эпидемиологических и клинических исследованиях, что затрудняет сопоставление полученных результатов. Во многих исследованиях в качестве порогового значения ГУ использовался уровень МК в сыворотке крови ≥ 360 мкмоль/л (≥ 6 мг/дл) у женщин и ≥ 420 мкмоль/л (≥ 7 мг/дл) у мужчин [8–10]. Эти же значения использованы в российских рекомендациях по АГ 2020 г. [3]. Наконец, ряд исследователей в качестве диагностического критерия предлагают использовать единый уровень МК в сыворотке крови ≥ 360 мкмоль/л, основываясь на целевом значении МК при лечении подагры [1, 6, 11].

Эпидемиология

Отсутствие единых критериев диагностики ГУ делает затруднительным сопоставление данных разных эпидемиологических исследований. Известно, что распространенность ГУ широко варьирует в разных регионах, этнических группах, в зависимости от возраста и пола и достигает плато среди лиц старше 70 лет [12]. По данным базы NHANES за 2007–2008 г., распространенность ГУ составляет около 23% [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ГУ (>400 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин) в выборке 16 080 обследованных составила 16,8% [13]. Согласно многим эпидемиологическим исследованиям, распространенность ГУ и подагры в некоторых странах продолжает расти, в некоторых остается стабильно высокой [14–17], что обусловлено быстрым экономическим ростом и изменением пищевых привычек и образа жизни среди пациентов с более высоким социально-экономическим статусом [11].

Механизмы и патофизиологические эффекты ГУ

Механизмы ГУ

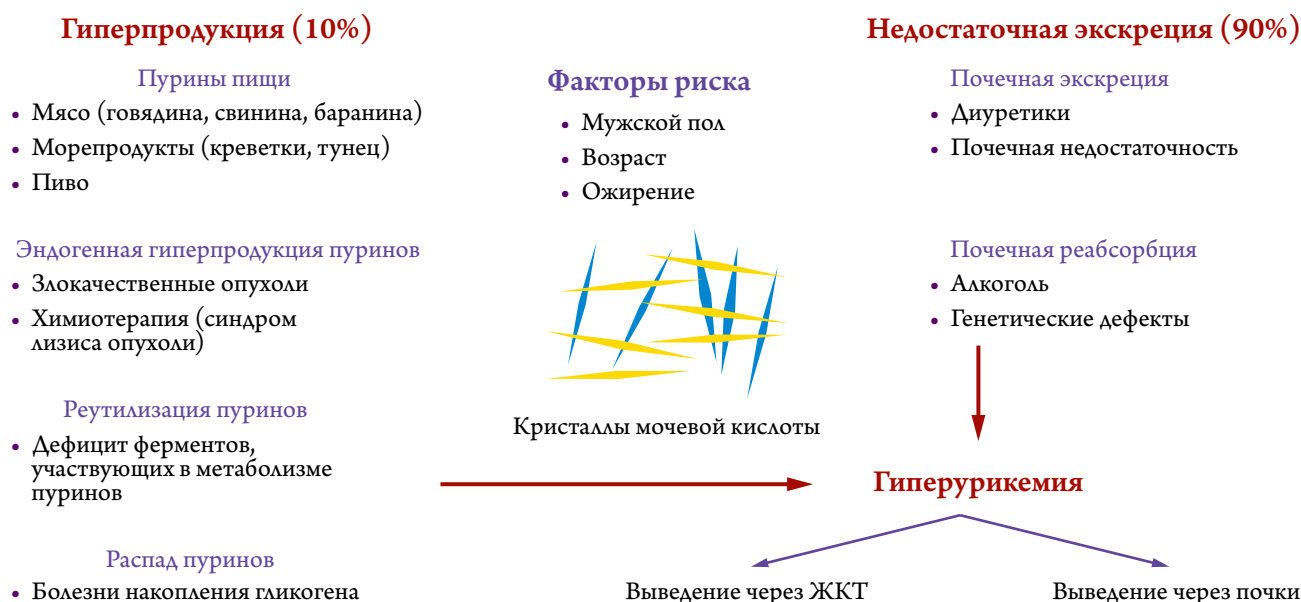
В отличие от других млекопитающих, у человека не экспрессируется ген, кодирующий синтез уриказы, – фермента, трансформирующего МК в растворимый алантоин. Одним из важнейших следствий данной мутации является усиление образования жировой ткани из фруктозы, что в условиях доступности питательных веществ способствует повышению концентрации МК в сыворотке крови, избыточному отложению жировой ткани, инсулинорезистентности и АГ [18].

МК – конечный продукт метаболизма пуриновых оснований. Образование пуринов происходит двумя путями: *de novo* из непуриновых компонентов и в процессе утилизации продуктов метаболизма пуринов [1]. Уровень МК в сыворотке крови определяется балансом между продукцией и экскрецией, причем в 90% случаев ГУ обусловлена нарушением выведения МК через почки и кишечник и лишь в 10% случаев – чрезмерной ее продукцией [12, 19]. Кроме того, на повышение уровня МК влияют генетические факторы, факторы окружающей среды, метаболические нарушения (рис. 1, адаптировано по [19]). Почки – основной орган выведения МК: пройдя через базальную мембрану клубочка, МК подвергается сложным процессам реабсорбции и секреции, в результате чего лишь 8–12% всей поступившей в каналы МК выводится с мочой [19].

Крупные геномные исследования, выполненные в последние годы, позволили идентифицировать генетическую основу развития ГУ, реализующуюся за счет нарушений в синтезе белков, ответственных за экскрецию уратов или ассоциированных с метаболизмом МК. Нарушение кишечной экскреции МК главным образом связано с полиморфизмами гена ABCG2 [20]. Для определения роли влияния указанных генетических полиморфизмов на риск развития ССЗ и заболевания почек необходимы геномные исследования с соответствующим дизайном.

Значительный вклад в развитие ГУ вносят факторы окружающей среды – продукты питания (прежде всего мясо, пиво, морепродукты, фруктоза) и лекарственные препараты (табл. 1, адаптировано по [1, 12]). Определенное

Рисунок 1. Патогенез гиперурикемии



ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 1. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови

Препарат	Эффект	Механизм
Лозартан	↓	Урикозурический
Ингибиторы АПФ и БРА	= (но ослабляют негативное влияние диуретиков)	Урикозурический
Диуретики (петлевые, тиазидоподобные / тиазидные, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон)	↑	Усиление реабсорбции МК в проксимальных канальцах
Бета-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол)	↑	Неясно
Альфа-адреноблокаторы	=	–
Амлодипин	=	Урикозурический
Аторвастатин	↓	Урикозурический
Симвастатин	=	Урикозурический
Фенофибрат	↓	Предположительно, ингибирование URAT1
Ацетилсалициловая кислота	↑ (низкие дозы) ↓ (высокие дозы)	В низких дозах – задержка МК, в высоких – урикозурический эффект
Клопидогрел	=	–
Тикагрелор	↑	Нарушение канальцевой секреции и/или усиление продукции
Сахароснижающие препараты	↓	Урикозурический
Ингибиторы HГAT2		Урикозурический на фоне глюкозурии

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину II; МК – мочевая кислота; HГAT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа. ↓ – снижение уровня мочевой кислоты; ↑ – повышение уровня мочевой кислоты; = – отсутствие влияния на уровень мочевой кислоты.

значение может иметь интоксикация свинцом или кадмием в низких концентрациях [8, 12]. По некоторым данным, у детей и подростков ГУ может ассоциироваться с низкой массой тела при преждевременных родах [21, 22].

Патофизиология ГУ

Физиологическая роль МК в организме неоднозначна и разнонаправлена (так называемый парадокс мочевой кислоты) [23]. С одной стороны, во внеклеточной жидкости она действует как антиоксидант, участвуя в захвате кислородных радикалов, стабилизируя NO-синтазу и тем самым защищая органы-мишени от гипоксического повреждения. Кроме того, высвобождаясь из гибнущих клеток, МК способствует их распознаванию дендритными клетками и активации лимфоцитов CD8, регулируя иммунный ответ [1, 9]. С другой стороны, внутрикле-

точная МК является мощным прооксидантом и провоспалительным фактором. Повышение активности ксантиноксидазы, наблюдающееся в ишемизированных тканях, ассоциировано с образованием кислородных радикалов, что приводит к подавлению миграции и пролиферации эндотелиоцитов и снижению продукции и биодоступности оксида азота. Последующее повышение уровня МК в сыворотке крови ассоциировано со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и интерстициальным воспалением в почечной паренхиме, что приводит к повреждению афферентной артериолы, обеднению микроциркуляторного русла, спазму почечных сосудов, артериосклерозу, пролиферации гладкомышечных клеток и повышению АД. Доклинические исследования подтверждают, что ГУ ассоциирована с дисфункцией эндотелия, воспалительными изменениями в адипоцитах с последующей перестройкой жировой ткани, повышением синтеза жиров в гепатоцитах и дисгликемией [8, 12, 24, 25]. Важно подчеркнуть, что неблагоприятные эффекты ГУ реализуются за счет не только непосредственно высокого уровня МК, но и окислительного стресса, запускаемого ксантиноксидазой. Это объясняет улучшение функции эндотелия при назначении ингибиторов ксантиноксидазы и снижение риска развития ССЗ у пациентов с АГ при назначении тиазидных диуретиков, несмотря на повышение уровня МК [26]. Показана роль окислительного стресса для развития атеросклероза и АГ [1].

Указанные патофизиологические изменения выражаются в формировании двух основных фенотипов ГУ:

- 1) почечный, связанный с артериосклерозом, клубочковой гипертензией, гломерулосклерозом, интерстициальными нарушениями, острым повреждением почек и ХБП, и
- 2) непочечный, ассоциированный с метаболическим синдромом, неалкогольной жировой болезнью печени, АГ,

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ГУ в зависимости от наличия подагры (данные NHANES 2007–2008 гг.), %

Заболевание	Гиперурикемия	
	подагра	без подагры
АГ	77,7	47,2
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	55,6	54,2
СД	26,9	12,2
ИМ	11,6	4,5
СН	11,7	4,5
Инсульт	11,8	5,1
ХБП $\geq$ II стадии	71,8	70,4
ХБП $\geq$ III стадии	22,6	17,4
Нефролитиаз	20,2	11,6

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ГУ – гиперурикемия.

ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), диастолической дисфункцией, СН, цереброваскулярной болезнью, обструктивным апноэ во сне [8, 12].

Таким образом, ГУ – важнейший компонент кардиоренального метаболического континуума, а пациенты с ГУ или подагрой должны быть обследованы в целях выявления ССЗ, СД и заболеваний почек (табл. 2, адаптировано по [4]) [27–30].

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания ГУ и АГ

Ассоциации ГУ с развитием АГ изучаются уже более 100 лет. Еще в конце XIX века было предположено, что повышенный уровень МК может быть одной из причин повышения АД [31]. К настоящему времени накоплено большое количество данных, подтверждающих эту гипотезу. Анализ результатов эпидемиологического исследования Brisighella Heart (n=619) показал, что распространенность АГ четко коррелировала с квантилями уровня МК (56,3, 36,4 и 23% в 4, 3 и 2-м квантилях соответственно; $p < 0,05$). Аналогичным образом увеличивалась частота выявления метаболического синдрома и толщина интимы-медии [32]. Многочисленные наблюдательные исследования демонстрируют повышение относительного риска развития АГ по мере роста концентрации МК в сыворотке крови, причем эта ассоциация не зависит от наличия традиционных факторов риска [33, 34]. В анализе исследования EURICA, посвященного первичной профилактике ССЗ (5220 пациентов с АГ), было показано, что уровень МК в сыворотке крови ассоциировался с резистентностью АГ к лечению антигипертензивными препаратами наравне с некоторыми другими факторами (относительный риск – ОР 1,16 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,08 до 1,14; $p = 0,001$) [35], аналогичные данные получены в анализе исследования

Brisighella Heart [36]. Показательны результаты итальянского эпидемиологического исследования PAMELA, в котором впервые измерение уровня МК было включено в алгоритм оценки риска развития ССЗ: после полной коррекции по прогностически значимым факторам было показано, что ГУ являлась достоверным независимым предиктором новых случаев АГ, выявленных при амбулаторном измерении АД: ОР 1,34 при 95% ДИ от 1,06 до 1,7 для домашнего мониторингирования АД (ДМАД) и ОР 1,29 при 95% ДИ от 1,05 до 1,57 для суточного мониторингирования АД (СМАД), а также предиктором смерти как от всех причин, так и от ССЗ [37]. Крупные мета-анализы, выполненные в последние годы, подтверждают независимые ассоциации ГУ с новыми случаями АГ: в анализе P. C. Grayson и соавт. [38] (18 исследований, n=55 607, исходное нормальное АД) риск развития АГ при ГУ возрастал на 41%; в анализе J. Wang и соавт. [39] (25 исследований, n=97 824) риск увеличивался на 18%. Основные исследования, демонстрирующие ассоциации ГК с развитием АГ, суммированы в табл. 3 (адаптировано по [12]). Следует отметить, что ГУ чаще встречается при эссенциальной АГ, чем при гипертензии «белого халата» или вторичной АГ; кроме того, она распространена среди лиц с высоким нормальным АД или с микроальбуминурией [12].

Многие исследования демонстрируют ассоциации ГУ с бессимптомным поражением органов-мишеней: увеличением толщины интимы-медии сонных артерий [32, 46], скорости распространения пульсовой волны [46, 47], снижением лодыжечно-плечевого индекса [48], увеличением размеров левого предсердия [49]. Долгосрочный анализ исследования PAMELA показал, что уровень МК в сыворотке крови – предиктор увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) от нормы до гипертрофии: риск развития гипертрофии ЛЖ в наибольшем терциле концентрации МК был на 96% выше, чем в наименьшем [50].

Таблица 3. Гиперурикемия и риск развития артериальной гипертензии

Автор	Абс. число, группа наблюдения	Пороговый уровень ГУ	Наблюдение	ОР развития АГ (95% ДИ)
Е. Krishnan и соавт. [40]	3073, мужчины 35–57 лет, без АГ, СД и МС	>7 мг/дл	6 лет	1,81 (от 1,59 до 2,07)
P. C. Grayson и соавт. [38]	55607, мета-анализ	Превышение на 1 SD	3–21,5 года	1,13 (от 1,06 до 1,20)
T. S. Perlstein и соавт. [41]	2062, здоровые мужчины	>7 мг/дл	21,5 года	1,10 (от 1,06 до 1,15)
J. P. Forman и соавт. [42]	1496, здоровые женщины 32–52 лет	$>4,6$ мг/дл	8 лет	1,89 (от 1,26 до 2,82)
W. Zhang и соавт. [43]	7220, общая популяция	М: 5,7 мг/дл Ж: 4,8 мг/дл	4 года	1,55 (от 1,10 до 2,19) 1,91 (от 1,12 до 3,25)
A. Shankar и соавт. [44]	2520, общая популяция	6,6 мг/дл	10 лет	1,65 (от 1,41 до 1,93)
J. Sundstrom и соавт. [45]	3329, общая популяция	Превышение на 1 SD	4 года	1,17 (от 1,02 до 1,33)
M. Bombelli и соавт. [37]	2051, общая популяция	Прирост на 1 мг/дл	16 лет	ДМАД: 1,34 (от 1,06 до 1,70) СМАД: 1,29 (от 1,05 до 1,70)

SD – стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертензия; ГУ – гиперурикемия; ДИ – доверительный интервал; ДМАД – домашнее мониторингирование артериального давления; МС – метаболический синдром; ОР – относительный риск; СД – сахарный диабет; СМАД – суточное мониторингирование артериального давления.

ГУ и риск развития ССЗ

Ассоциации ГУ с разнообразными микро- и макрососудистыми осложнениями делают ее важным компонентом общего риска развития ССЗ [51]. Многие работы демонстрируют независимую прогностическую роль повышенного уровня МК в развитии неблагоприятных исходов ССЗ. В частности, независимые ассоциации уровня МК в сыворотке крови с общей смертностью и/или смертностью от ССЗ показаны в анализе базы данных NHANES [52], исследовании PAMELA [37], анализе базы данных PreCIS [53]. В двух крупных когортных исследованиях, проведенных в Тайване, показана J-образная зависимость между уровнем ГУ и смертностью как в общей популяции, так и среди пациентов старше 65 лет, что, вероятно, отражает упомянутый выше «парадокс мочевой кислоты» [54, 55]. Аналогичная J-образная зависимость между уровнем МК и исходами продемонстрирована в исследовании FREED (1070 пациентов старше 65 лет с ГУ и высоким риском развития ССЗ): оптимальное снижение риска отмечено в группе с концентрацией МК в диапазоне 5–6 мг/дл, а чрезмерное снижение ее несколько увеличивало шанс неблагоприятных исходов [56].

Анализ Роттердамского исследования (n=4 385) подтвердил независимые ассоциации ГУ с риском развития ИМ и инсульта [57]. По данным крупного Шведского регистра (n=417 734 пациента без анамнеза ССЗ), даже умеренное повышение концентрации МК в сыворотке крови увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и застойной СН [58]. Результаты крупного эпидемиологического исследования URRAN (n=23 467) также подтвердили независимые ассоциации между уровнем МК в сыворотке крови и риском развития фатального ИМ [59]. В работе F. Crosta и соавт. [60] показано, что уровень МК прямо коррелирует с наличием и размером лакунарных инфарктов головного мозга, в том числе бессимптомных. Крупный ретроспективный анализ пациентов с симптомами СН показал, что ГУ ассоциировалась с риском госпитализаций с СН или смертью [61]. В российском исследовании, включавшем 172 пациента с СН, ГУ встречалась у 55,8% и коррелировала с тяжестью СН по NYHA и уровнем натрийуретического пептида [62]. Корреляция тяжести СН с ГУ продемонстрирована и в более ранних отечественных работах [63].

Несмотря на то что многие проспективные исследования демонстрируют ассоциацию ГУ с риском повышения АД, резистентности к антигипертензивной терапии, развитием ХБП, СД 2-го типа и метаболического синдрома [10, 36, 38, 64, 65], существуют работы, оспаривающие данные положения. Так, Фрамингемское исследование не выявило независимых ассоциаций между

уровнем МК и частотой развития ССЗ [66]. Ряд исследований с использованием менделевской рандомизации также не подтверждает независимое влияние ГУ на риск развития ССЗ и СД [67–70]. Однако большинство работ последних лет, в том числе некоторые другие исследования менделевского типа [71, 72] и результаты недавних мета-анализов [73–75], подтверждают причинно-следственные связи между ГУ и риском развития ССЗ, хотя обратное влияние ССЗ и метаболических нарушений на повышение уровня МК не может быть полностью исключено.

ГУ и поражение почек

Об ассоциациях ГУ с заболеваниями почек известно давно, однако изначально предполагалось, что повышение уровня МК – скорее маркер, чем фактор риска или причина развития патологии почек. Увеличение частоты развития ГУ одновременно с ухудшением функции почек продемонстрировано в регистре NHANES [76] и в исследовании German Chronic Kidney Disease [77]. В целом бывает сложно оценить вклад ГУ в развитие и прогрессирование почечной патологии в связи со сложным взаимодействием различных факторов риска и механизмов, участвующих в патогенезе ХБП. Однако в последнее время накопились данные, подтверждающие, что взаимоотношения ГУ и ХБП напоминают улицу с двусторонним движением: несомненно, поражение почек приводит к повышению уровня МК, но и сама ГУ является одним из факторов риска развития ХБП. Очевидно, что функцию почек необходимо мониторировать у всех пациентов с ГУ.

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют, что ГУ является независимым предиктором развития ХБП у пациентов с исходно нормальной функцией почек как в общей популяции, так и при наличии СД [78] (табл. 4). Мета-анализ 13 исследований (n=190 718 пациентов без анамнеза ХБП) подтвердил, что уровень МК в сыворотке крови являлся независимым предиктором развития ХБП (ОР 2,35 при 95% ДИ от 1,59 до 3,46), причем эта ассоциация усиливалась по мере увеличения продолжительности наблюдения [10].

Данные о корреляциях уровня ГУ с прогрессированием ХБП или развитием терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с нарушением функции почек противоречивы. В исследовании MDRD у пациентов с недиабетической ХБП III–IV стадии уровень МК не являлся независимым предиктором прогрессирования почечной недостаточности [88]. В Шведском регистре SRR-CKD с включением пациентов с ХБП III–V стадии уровень МК не коррелировал с темпом снижения скорости клубочковой фильтра-

Таблица 4. Гиперурикемия и риск развития хронической болезни почек по данным наблюдательных исследований

Автор (год)	Популяция, период наблюдения	Находки	ОР (95% ДИ)
Общая популяция			
S. Domrongkitchaipom и соавт. (2005) [79]	3499 взрослых, 12 лет	↑ риска ХБП и ↑ риска развития ТХПН в 2,14 раза в наибольшем квартиле уровня МК	1,82 (от 1,12 до 2,98)
R. P. Obermayr и соавт. (2008) [80]	21 475 взрослых, 7 лет	Риск ХБП при уровне МК >9 мг/дл – 63% Риск развития ХБП при уровне МК 7–9 мг/дл – 26%	3,12 (от 2,29 до 4,25) 1,74 (от 1,45 до 2,09)
D. E. Weiner и соавт. (2008) [81]	n=13 338, нормальная функция почек, 8,5 года	При ↑ МК на каждый 1 мг/дл риск развития ХБП ↑ на 11%	1,11 (от 1,02 до 1,21)
C. Hsu и соавт. (2009) [82]	177 570 здоровых добровольцев, 25 лет	Риск ТХПН в 2 раза выше в наибольшем квартиле МК по сравнению с наименьшим	2,14 (от 1,65 до 2,77)
T. Yamada и соавт. (2011) [83]	14 399 взрослых, 5 лет	При ↑ МК на каждый 1 мг/дл риск развития ХБП ↑ на 42% у мужчин и на 32% у женщин	М: 1,42 (от 1,28 до 1,58) Ж: 1,32 (от 1,12 до 1,56)
Y. Mok и соавт. (2012) [84]	14 939 взрослых, 10,2 года	↑ МК ассоциировано с ↑ риска развития ХБП	М: 2,1 (от 1,6 до 2,9) Ж: 1,3 (от 1,0 до 1,8)
K. Takae и соавт. (2016) [85]	2059 японцев ≥40 лет без ХБП, 5 лет	↑ уровня МК ассоциировано с ухудшением функции почек и АУ	При МК ≥5,9 мг/дл: ↓ СКФ: 2,1 (от 1,37 до 3,23) АУ: 1,81 (от 1,14 до 2,87)
Сахарный диабет			
G. Zoppini и соавт. (2012) [86]	n=1449, СД 2-го типа и нормальная функция почек, 5 лет	↑ МК на 1 SD ассоциировано с ↑ риска развития ХБП на 21%	2,10 (от 1,16 до 3,76)
S. De Cosmo и соавт. (2015) [87]	n=20 142, СД 2-го типа, СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренная ГУ ↑ риск развития ХБП	Наибольший квинтиль уровня МК: 2,61 (от 1,98 до 3,42)

АУ – альбуминурия; ГУ – гиперурикемия; ДИ – доверительный интервал; МК – мочевая кислота; ОР – относительный риск; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; SD – стандартное отклонение; ↑ – увеличение.

ции (СКФ) или временем до начала терапии, замещающей функцию почек [89]. В то же время результаты некоторых наблюдательных исследований подтверждают независимое значение уровня МК в сыворотке крови для снижения СКФ у пациентов с исходной ХБП [90, 91]. Несоответствие данных можно объяснить разными стадиями ХБП при включении, разным периодом наблюдения, различиями в определении прогрессирования почечной недостаточности, не всегда полными сведениями о приеме лекарственных препаратов с потенциальным влиянием на уровень МК, разными конечными точками и переменными, включенными в многофакторные модели [78]. В нескольких исследованиях установлена J-образная зависимость между уровнем МК и функцией почек: и низкие, и высокие значения были ассоциированы с неблагоприятными исходами патологии почек [92, 93]. Эта особенность также может быть одной из причин неоднозначных результатов исследований по взаимосвязи ГУ и прогрессирования ХБП.

Таким образом, ГУ, несомненно, является фактором риска развития ХБП de novo, и, вероятно, ассоциирована с прогрессированием ХБП. Проведенные в последние

годы мета-анализы подтверждают, что ГУ является предиктором смерти от всех болезней и смерти от ССЗ у пациентов с ХБП [94, 95].

Заключение

Гиперурикемия широко распространена в популяции и вносит существенный вклад в общий риск и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Накопленная к настоящему моменту доказательная база свидетельствует о том, что гиперурикемия – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронических заболеваний почек, а не просто их маркер, как обсуждалось ранее. Многочисленные исследования подтверждают ассоциации уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с развитием артериальной гипертензии, метаболического синдрома, риском развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от всех заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, развитием хронической болезни почек de novo.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.20

- 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. 2015;33(9):1729–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- 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 & Rheumatism. 2011;63(10):3136–41. DOI: 10.1002/art.30520
- Mount DB. Asymptomatic hyperuricemia. Av. at: <https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>.
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions: Current Opinion in Rheumatology. 2014;26(2):186–91. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000028
- Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017;46(4):457–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015
- Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspá MA et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. American Journal of Kidney Diseases. 2018;71(6):851–65. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
- 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. DOI: 10.1007/s11906-016-0684-z
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrology. 2014;15(1):122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
- 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. 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- 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):545–63. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116
- Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Duplyakov D.V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153–9. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nature Reviews Rheumatology. 2020;16(7):380–90. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Smith E, March L. Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies. Abstract 2236. Arthritis Rheumatology. 2015;67(Suppl 10). Av. at: <https://acrabstracts.org/abstract/global-prevalence-of-hyperuricemia-a-systematic-review-of-population-based-epidemiological-studies/>.
- Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC Public Health. 2004;4(1):9. DOI: 10.1186/1471-2458-4-9
- Qiu L, Cheng X, Wu J, Liu J, Xu T, Ding H et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. BMC Public Health. 2013;13(1):664. DOI: 10.1186/1471-2458-13-664
- Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Gabriela Sanchez-Lozada L et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? Journal of Comparative Physiology B. 2009;179(1):67–76. DOI: 10.1007/s00360-008-0291-7
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. Journal of Advanced Research. 2017;8(5):495–511. DOI: 10.1016/j.jare.2017.04.008
- Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nature Communications. 2012;3(1):764. DOI: 10.1038/ncomms1756
- Park B, Park E, Cho S, Kim Y, Lee H, Min J et al. The Association Between Fetal and Postnatal Growth Status and Serum Levels of Uric Acid in Children at 3 Years of Age. American Journal of Hypertension. 2009;22(4):403–8. DOI: 10.1038/ajh.2009.12
- Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, Snively BM, O'Shea TM. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents. The Journal of Pediatrics. 2015;167(1):76–80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043
- Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Asymptomatic hyperuricemia – benefit or harm? Russian Medical Journal. 2008;16(24):1619–21. [Russian: Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? Русский Медицинский Журнал. 2008;16(24):1619–21]
- Lin C, Zhang P, Xue Y, Huang Y, Ji K. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. Cardiology Journal. 2017;24(6):623–32. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074
- Fabbri E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. Diabetes. 2014;63(3):976–81. DOI: 10.2337/db13-1396
- George J, Carr E, Davies J, Belch JJJ, Struthers A. High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid. Circulation. 2006;114(23):2508–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117
- Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid – Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. Cardiorenal Medicine. 2013;3(3):208–20. DOI: 10.1159/000355405
- Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. Current Medical Research and Opinion. 2016;32(11):1863–9. DOI: 10.1080/03007995.2016.1218840
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Tolkacheva V.V., Miltso A.S. Uric acid – the key component of “cardio-reno-metabolic continuum”. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(4):95–100. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент “кардиоренометаболического континуума”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(4):95–100]
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Tolkacheva V.V., Karaulova Yu.L. Uric acid – a marker and/or a risk factor of cardiovascular complications? Clinical pharmacology and therapy. 2002;11(3):32–9. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? Клиническая фармакология и терапия. 2002;11(3):32–9]

31. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1811–21. DOI: 10.1056/NEJMra0800885
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. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328365b916
33. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric Acid Level and Elevated Blood Pressure in US Adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSION-NAHA.111.183244
34. Britov A.N., Eliseev N.A., Deev A.D., Balkarov I.M. Associations of arterial hypertension, metabolic disturbances and urate nephropathy. *Therapeutic Archive*. 2006;78(5):41–5. [Russian: Бритов А.Н., Елисеев Н.А., Деев А.Д., Балкаров И.М. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии. *Терапевтический архив*. 2006;78(5):41–5]
35. Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *International Journal of Cardiology*. 2016;218:83–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044
36. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;37:38–42. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.026
37. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'Oro R et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *Journal of Hypertension*. 2014;32(6):1237–44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161
38. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis: Risk of Incident Hypertension Associated With Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(1):102–10. DOI: 10.1002/acr.20344
39. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259
40. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298–303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6
41. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M et al. Uric Acid and the Development of Hypertension: The Normative Aging Study. *Hypertension*. 2006;48(6):1031–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c
42. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric Acid and Insulin Sensitivity and Risk of Incident Hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(2):155–62. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.521
43. Zhang W, Sun K, Yang Y, Zhang H, Hu FB, Hui R. Plasma Uric Acid and Hypertension in a Chinese Community: Prospective Study and Metaanalysis. *Clinical Chemistry*. 2009;55(11):2026–34. DOI: 10.1373/clinchem.2009.124891
44. Shankar A, Klein R, Klein BEK, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *Journal of Human Hypertension*. 2006;20(12):937–45. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002095
45. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of Serum Uric Acid to Longitudinal Blood Pressure Tracking and Hypertension Incidence. *Hypertension*. 2005;45(1):28–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a
46. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JJ, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Sanchez L et al. Relationship between Uric Acid and Vascular Structure and Function in Hypertensive Patients and Sex-Related Differences. *American Journal of Hypertension*. 2013;26(5):599–607. DOI: 10.1093/ajh/hps097
47. Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak MJ, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(7):877–83. DOI: 10.1093/ajh/hpu253
48. Liu H, Liu J, Zhao H, Zhou Y, Li L, Wang H et al. Relationship between Serum Uric Acid and Vascular Function and Structure Markers and Gender Difference in a Real-World Population of China-From Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST) Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(3):254–61. DOI: 10.5551/jat.39685
49. Chao T-F, Hung C-L, Chen S-J, Wang K-L, Chen T-J, Lin Y-J et al. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):4027–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.067
50. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Taddei M, Grassi G et al. Uric Acid and New Onset Left Ventricular Hypertrophy: Findings From the PAMELA Population. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(3):279–85. DOI: 10.1093/ajh/hpw159
51. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Uric acid as the predictor of cardiovascular outcomes and uricosuric effect of losartan. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011;20(3):9–17. [Russian: Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011;20(3):9–17]
52. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–90. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
53. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):623–30. DOI: 10.1002/art.23121
54. Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Chiou M-J, Luo S-F. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology*. 2013;52(1):127–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kes223
55. Tseng W, Chen Y, Ou S, Shih C, Tarn D, for the Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group et al. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Levels With Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Elderly: The Role of Malnourishment. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):e007523. DOI: 10.1161/JAHA.117.007523
56. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Pre-Event Study. *European Heart Journal*. 2019;40(22):1778–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz119
57. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37(6):1503–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4
58. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MORTALITY RISK study (AMORIS): Uric acid and risk of AMI, stroke and CHF. *Journal of Internal Medicine*. 2009;266(6):558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x
59. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, Masi S, Barbagallo CM, Bombelli M et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values. *Journal of Hypertension*. 2020;38(3):412–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002287
60. Crosta F, Occhuzzi U, Passalacqua G, Occhuzzi E, Cimini A, Grassi D et al. Association Between the Serum Uric Acid Levels and Lacunar Infarcts in the Elderly. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;65(3):385–90. DOI: 10.1007/s12031-018-1096-0
61. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L, Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198
62. Sinyutina E.A., Karlush P. Germanu, Aleksandriya L.G., Moiseev V.S. Correlation of hyperuricemia with clinicohemodynamic and laboratory parameters in patients with chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011;20(4):41–5. [Russian: Синютина Е.А., Карлуш П.Ж., Александрия Л.Г., Моисеев В.С. Связь гиперурике-

- мии с клинико-гемодинамическими и лабораторными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(4):41-5]
63. Moiseev V.S., Tereshchenko S.N., Drozdov V.N., Levchuk N.N. Serum uric acid levels in patients with heart failure after myocardial infarction. Therapeutic Archive. 2000;72(9):57–60. [Russian: Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Дроздов В.Н., Левчук Н.Н. Уровень мочевой кислоты в крови больных с постинфарктной сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2000;72(9):57-60]
64. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. PLoS ONE. 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864
65. Yu TY, Jee JH, Bae JC, Jin S-M, Baek J-H, Lee M-K et al. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. Metabolism. 2016;65(4):432–40. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.003
66. Culeton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. Annals of Internal Medicine. 1999;131(1):7–13. DOI: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
67. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM: An International Journal of Medicine. 2013;106(7):647–58. DOI: 10.1093/qjmed/hct083
68. Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen M-H et al. Multiple Genetic Loci Influence Serum Urate Levels and Their Relationship With Gout and Cardiovascular Disease Risk Factors. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2010;3(6):523–30. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934455
69. Pfister R, Barnes D, Luben R, Forouhi NG, Bochud M, Khaw K-T et al. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomisation approach. Diabetologia. 2011;54(10):2561–9. DOI: 10.1007/s00125-011-2235-0
70. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(4):407–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.086
71. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2015;26(11):2831–8. DOI: 10.1681/ASN.2014070660
72. Yan D, Wang J, Jiang F, Zhang R, Wang T, Wang S et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. International Journal of Cardiology. 2016;214:194–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.206
73. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2013;231(1):61–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023
74. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(11):4198–207. DOI: 10.1210/jc.2015-2527
75. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. Atherosclerosis. 2016;254:193–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
76. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2013;42(6):551–61. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.009
77. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(4):613–21. DOI: 10.1093/ndt/gfu352
78. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? Journal of Nephrology. 2020;33(4):715–24. DOI: 10.1007/s40620-020-00702-7
79. Domrongkitchai P, Sritara P, Kitiyakara C, Stichantakul W, Krittaphol V, Lolekha P et al. Risk Factors for Development of Decreased Kidney Function in a Southeast Asian Population: A 12-Year Cohort Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(3):791–9. DOI: 10.1681/ASN.2004030208
80. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2008;19(12):2407–13. DOI: 10.1681/ASN.2008010080
81. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community. Journal of the American Society of Nephrology. 2008;19(6):1204–11. DOI: 10.1681/ASN.2007101075
82. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk Factors for End-Stage Renal Disease: 25-Year Follow-up. Archives of Internal Medicine. 2009;169(4):342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605
83. Yamada T, Fukatsu M, Wada T, Suzuki S, Joh T. Elevated Serum Uric Acid Predicts Chronic Kidney Disease. The American Journal of the Medical Sciences. 2011;342(6):461–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318218bd89
84. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(5):1831–5. DOI: 10.1093/ndt/gfr530
85. Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D et al. Serum Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in a Japanese Community – The Hisayama Study. Circulation Journal. 2016;80(8):1857–62. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0030
86. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I et al. Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function. Diabetes Care. 2012;35(1):99–104. DOI: 10.2337/dc11-1346
87. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S et al. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015;10(11):1921–9. DOI: 10.2215/CJN.03140315
88. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW et al. Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2009;53(5):796–803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021
89. Nacac H, van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(12):2039–45. DOI: 10.1093/ndt/gfv225
90. Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. PLoS ONE. 2017;12(1):e0170393. DOI: 10.1371/journal.pone.0170393
91. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T et al. Targeting Uric Acid and the Inhibition of Progression to End-Stage Renal Disease – A Propensity Score Analysis. PLoS ONE. 2015;10(12):e0145506. DOI: 10.1371/journal.pone.0145506
92. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2018;71(3):362–70. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017
93. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric Acid Level Has a U-Shaped Association with Loss of Kidney Function in Healthy People: A Prospective Cohort Study. PLoS ONE. 2015;10(2):e0118031. DOI: 10.1371/journal.pone.0118031
94. Xia X, Luo Q, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2016;65(9):1326–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.009
95. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. BMC Nephrology. 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s12882-018-1143-7