

Katarzyna Lewandowska [https:// orcid.org/0000-0002-6385-886X](https://orcid.org/0000-0002-6385-886X)

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail: Katarzyna.piotrowska93@gmail.com

Piotr Chomicz [https:// orcid.org/0000-0002-9620-8230](https://orcid.org/0000-0002-9620-8230)

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

e-mail: piotrchomicz@hotmail.com

Mikołaj Lewandowski [https:// orcid.org/0000-0002-1719-2585](https://orcid.org/0000-0002-1719-2585)

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

e-mail: Mikolajlewandowsky@gmail.com

Paweł Uruski [https:// orcid.org/0000-0002-6798-3043](https://orcid.org/0000-0002-6798-3043)

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail: puruski@ump.edu.pl

Andrzej Tykarski [https:// orcid.org/0000-0001-9786-6334](https://orcid.org/0000-0001-9786-6334)

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail: tykarski@o2.pl

Od dny moczanowej do nadciśnienia tętniczego – krótka historia kwasu moczowego

From Gout to Hypertension – a Brief History of Uric Acid

Abstrakt

Historia kwasu moczowego sięga czasów starożytnego Egiptu. Pozornie nieszkodliwa substancja była przyczyną bolesnej, nieuleczalnej wtedy choroby, nazywaną przez historyków m.in. chorobą bogaczy. Kwas moczowy z biegiem czasu stał się obiektem zainteresowania i badań wielu naukowców. Odkrycie tego związku chemicznego stanowiło zaledwie wstęp do oceny jego metabolizmu i wpływu na stan zdrowia człowieka. Współczesne badania pozwoliły

na zbadanie jego związku z dysfunkcją i starzeniem śródbłonna naczyń, a tym samym z rozwojem choroby cywilizacyjnej, jaką jest nadciśnienie tętnicze. Przez wiele lat nieznaną i niedocenianą, dziś jeden z istotnych, niezależnych i modyfikowalnych czynników ryzyka towarzyszący chorobom sercowo-naczyniowym. Celem pracy było przedstawienie związęłego rysu historycznego tego ciekawego związku chemicznego.

Abstract

The history of uric acid goes back to ancient Egypt. This seemingly innocuous substance was the cause of a painful, then incurable disease - gout, called by historians *the disease of the rich*. Over time, uric acid has become the object of interest and research of many scientists. The discovery of this chemical compound was only an introduction to the assessment of its metabolism and impact on human health. Contemporary research has allowed to investigate its relationship with the dysfunction and senescence of the vascular endothelium, and thus with the development of a civilization disease such as arterial hypertension. For many years unknown and underestimated, today it is one of the important, independent and modifiable risk factors accompanying cardiovascular diseases. The aim of the work was to present a concise historical outline of this interesting chemical compound.

Słowa kluczowe: kwas moczowy, nadciśnienie tętnicze, stres oksydacyjny, historia medycyny, dysfunkcja śródbłonna

Keywords: uric acid, hypertension, oxidative stress, medical history, endothelial dysfunction

1. Wstęp

Kwas moczowy, dokładniej skutki jego podwyższonego stężenia w surowicy, stanowią istotny problem zdrowotny ludzi już od setek lat. Stan związany z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ludzkiej powyżej 6-7 mg/dl definiowany jest jako hiperurykemia. Długo sądzono, że głównym jego objawem jest odkładanie się kryształów kwasu moczowego przede wszystkim w stawach, ale również w układzie moczowym czy w ścianie naczyń krwionośnych. Najczęściej dochodzi do zajęcia stawu śródstopno-paliczkowego palucha. Staw jest obrzęknięty, zaczerwieniony, ucieplony i niezwykle bolesny. Dolegliwości te pojawiają się napadowo. Z uwagi na fakt, że większość napadów występuje po tłustym posiłku z dodatkiem alkoholu, na który mogli sobie pozwolić tylko zamożni ludzie, choroba ta była różnie nazywana: choro-

ba królów, choroba bogaczy, podagra, skaza moczanowa, artretyzm. W końcu zaś pojawiła się nazwa współcześnie stosowana – dna moczanowa. Początkowo nie znano przyczyny tych dolegliwości, dopiero pod koniec XVII w. odkryto związek, który nazwano kwasem moczowym i w XIX w. połączono go z występowaniem dny moczanowej. Kolejne lata badań i rozwój nauki pozwoliły zaobserwować niewidoczne skutki działania kwasu moczowego w organizmie człowieka, związane z jego negatywnym wpływem również na układ sercowo-naczyniowy, w tym na rozwój i postęp nadciśnienia tętniczego. Podwyższone stężenia kwasu moczowego w surowicy zostały uznane przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego w 2018 r. jako niezależny, modyfikowalny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki badań z ostatnich kilkudziesięciu lat wykazały, że redukcja stężenia kwasu moczowego poprawia rokowanie i zmniejsza śmiertelność u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Celem pracy było przedstawienie historii kwasu moczowego i związku jego nasilonego metabolizmu z dysfunkcją śródbłonna naczyń oraz występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego.

2. Materiał i metody

2.1. Kryteria włączenia:

Do przeglądu włączono artykuły oryginalne, poglądowe oraz książki, opublikowane i wydane do grudnia 2021 r. w języku polskim oraz angielskim. Artykuły omawiały treści dotyczące historii kwasu moczowego, dny moczanowej, kamicy moczanowej oraz historii wpływu kwasu moczowego i jego przemian na rozwój chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego. Ponadto włączono badania z udziałem dorosłych pacjentów chorujących na choroby układu sercowo-naczyniowego, u których oceniano wpływ kwasu moczowego oraz udział leków obniżających poziom kwasu moczowego w surowicy krwi ludzkiej na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe.

2.2. Kryteria wyłączenia:

Odrzucono streszczenia z materiałów konferencyjnych, opisy przypadków oraz badania na organizmach zwierzęcych.

2.3. Strategia wyszukiwania artykułów:

Do wyszukiwania artykułów wykorzystano bazę danych PubMed. Przegląd literatury został przeprowadzony pomiędzy sierpniem a grudniem 2021 r. Posłużono się następującymi hasłami MeSH: *Cardiovascular risk factor* [MeSH

Terms] OR *History of medicine* [MeSH Terms] OR *Hypertension* [MeSH Terms] OR *Uric acid* [MeSH Terms], uzyskując 27 019 wyników. Ograniczono wyszukiwanie do badań z udziałem ludzi powyżej 18 roku życia, badań klinicznych, prac pogładowych, prac historycznych, książek w języku angielskim lub języku polskim. Duplikujące się prace odrzucono. Tytuły i abstrakty były analizowane przez dwóch odrębnych badaczy. Po zapoznaniu się z pełną treścią artykułu podejmowano decyzję o włączeniu artykułu do przeglądu. W przypadku wątpliwości i odrębności zdań badaczy, decyzję o włączeniu artykułu do przeglądu podejmował trzeci odrębny badacz. Ostateczna pula artykułów wyniosła: 47.

3. Historyczny przegląd kwasu moczowego

3.1. Doniesienia o dnie moczanowej i kamicy moczowej

Pierwsze informacje dotyczące kwasu moczowego można znaleźć już w starożytnym Egipcie. Archeologom udało się wyizolować kamień moczowy, pochodzący z egipskiej mumii, żyjącej ponad 7 tysięcy lat temu, którego jądro zbudowane było ze związku kwasu moczowego. Jest to prawdopodobnie najstarszy kamień zawierający ten związek¹. Ponadto w *Raporcie Archeologicznym z 1907-1908 r.* analiza składu stawu palucha u starszego mężczyzny pochowanego na cmentarzu w starożytnym Egipcie wykazała nagromadzenie się kryształów kwasu moczowego².

Dopiero w starożytnej Grecji wybitny lekarz tamtych czasów, Hipokrates, około 400 lat przed naszą erą, opisał objawy kliniczne związane z odkładaniem się kwasu moczowego w stawach, jednak nie znał przyczyny tego stanu. W swoich *Aforyzmach* nazwał dnę chorobą nieuleczalną, występującą w grupie dorosłych aktywnych seksualnie mężczyzn, spożywających tłuste pokarmy. Jako pierwszy nazwał ją podagrą, ale również artretyzmem bogaczy, ponieważ tylko najbogatsze grupy społeczne mogły sobie pozwolić na tłustą dietę. Lekarz zaobserwował, że schorzenie nie dotyka kobiet przed menopauzą czy osób biednych. Napady dny według Hipokratesa występowały głównie wiosną i jesienią, trwały średnio czterdzieści dni³. Areteusz z Kapadocji żyjący około II w. na-

¹ W.E. Kittredge, R. Downs, *The role of gout in the formation of urinary calculi*, „The Journal of Urology” 1952, t. 67, nr 6, s. 841-7.

² G.W. Reisner, *The Archeological Survey of Nubia. Report for 1907-1908*, t. 1, 1910.

³ D.L. Aleman, *Aforismos De Hipocrates*, Madrid 1818.

zwał nieznaną przyczynę dny specjalną toksyną krążącą we krwi⁴. Pochodzący z tego samego okresu grecki lekarz i filozof Galen pierwszy opisał tzw. *thophi*, czyli skałę-wytrącone kryształy soli kwasu moczowego w stawach jako skutek przewlekłej hiperurykemii. Zaobserwowane przez niego czynniki ryzyka wystąpienia dny były zgodne z jego poprzednikami. Dodatkowo zasugerował możliwość dziedzicznego występowania choroby⁵. Sugestia ta była już wcześniej proponowana przez rzymskiego senatora Senekę. Sugerował on również, że dna może współistnieć z chorobą nerek oraz może występować wśród kobiet, co zaprzeczało dotychczasowej teorii *męskiej choroby*⁶.

Część badaczy uważa, że pierwszy raz terminu dna (*gout*) użył historyk francuskiego pochodzenia Godfryd de Villehardouin. Nazwał chorobę tak w swoim dziele *Zdobycie Konstantynopola (La Conquête de Constantinople)*, w którym opisuje losy hrabiego Hugo de Saint Paul, chorującego na dnę moczanową⁷. Inni uważają z kolei, że pierwszy raz tego terminu użył dominikański mnich Randolphus z Bocking (1197-1258). Słowo *gutta* z łacińskiego oznacza kropla, a jednym z objawów obserwowanych w dniu są owrzodzenia przypominające krople w okolicy zajętych stawów⁸.

3.2. Doniesienia o kwasie moczowym

Przełomowym okresem, w drodze do odkrycia przyczyny nieuleczalnej do tej pory choroby, jest wiek XVII. W 1679 r., holenderski biolog, a dokładniej mikrobiolog Antoni van Leeuwenhoek z Delft (1632-1723) uwidoczniał pod mikroskopem *spiczaste cząsteczki* pochodzące ze stawów osób chorujących na dnę⁹. Dopiero sto lat później (1776), szwedzki chemik i aptekarz Carl Scheele odkrył kwas moczowy w kamieniu nerkowym i uznał za odrębną substancję, ustalając jej skład chemiczny¹⁰. W 1797 r. William Hyde Wollaston stwierdził występowanie soli kwasu moczowego w guzkach dnawych, łącząc substancję

⁴ C.R. MacKenzie, *Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective*, „Current Treatment Options in Rheumatology” 2015, t. 1(2), s. 119-130.

⁵ *Claudii Galeni Opera Omnia*, ed. C.G. Kühn, Leipzig 2011.

⁶ F.H. Garrison, *An Introduction to the History of Medicine*, Saunders 1929.

⁷ E. Neuwirth, *Milestones in the diagnosis and treatment of gout*, „Archives of Internal Medicine” 1943, t. 72, s. 377-387.

⁸ W.S.C. Copeman, *A Short History of the Gout and the Rheumatic Diseases*, Los Angeles 1964.

⁹ D.J. Mccarty, *A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus*, „Arthritis & Rheumatology” 1970, t. 13(4), s. 414-418.

¹⁰ K.W. Scheele, *Examen chemicum calculi urinarii. Opusula II*, Leipzig 1776.

kwasu moczowego z popularną chorobą – dną moczanową¹¹. Kolejną przełomową postacią w historii kwasu moczowego jest brytyjski lekarz Alfred Baring Garrod (1819-1909), który wykazał w swoich badaniach, że pacjenci chorujący na dnę mają wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi. Opracował on prostą metodę pomiaru stężenia tej substancji z użyciem lnianej nitki zanurzonej w zakwaszonej krwi, na której wytrącały się kryształy kwasu moczowego. Przedstawił on również dziesięć hipotez dotyczących dny moczanowej. Garrod zakładał w nich m.in. związek pomiędzy kwasem moczowym a dną moczanową; współudział nerek w rozwoju dny poprzez zmniejszone wydalanie z moczem kwasu moczowego; zdefiniował kryształy kwasu moczowego jako przyczynę napadów dny, nie zaś jego konsekwencję. Zasugerował też, że odkładanie kryształów wywołuje miejscowy stan zapalny¹². W 1907 r. Emil Fischer (1852-1919) wykazał, że kwas moczowy należy do grupy związków purynowych¹³. Natomiast w roku 1913 dwóch badaczy: Folin i Denis opisali kolorymetryczną metodę oznaczania kwasu moczowego we krwi¹⁴.

3.3. Doniesienia o kwasie moczowym i związku z ryzykiem sercowo-naczyniowym

Przez wiele lat naukowcy uważali, że kwas moczowy ma związek tylko z kamicą lub dną moczanową. Kolejne lata badań pozwoliły zaobserwować zależność pomiędzy wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi a częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych (takich jak m.in. choroba niedokrwienna serca, miażdżycy naczyń mózgowych czy nadciśnienie tętnicze) oraz incydentów i zgonów z tych przyczyn. Badanie obserwacyjne rodzin chorujących na dnę moczanową lub hiperurykemię, opublikowane w 1964 r. w *The American Journal of Medicine* potwierdziło dotychczasowe informacje dotyczące dziedzicznego występowania hiperurykemii, ale przede wszystkim dostarczyło danych dotyczących powikłań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie. Łącznie w badaniu uzyskano informację o 17 mężczyznach z potwierdzoną dną moczanową, którzy zmarli w okresie obserwacji. Przyczyną aż dziesięciu zgonów była choroba niedo-

¹¹ W.H. Wollaston, *On gouty and urinary concretions*, „Philosophical Transactions of the Royal Society of London” 1797, t. 87, s. 386-400.

¹² Garrod A.B., *The nature and treatment of gout and rheumatic gout*, London 1859.

¹³ E. Fischer, *Untersuchungen in der puringruppe*, New York 1907.

¹⁴ O. Folin, W. Dennis, *A new (calorimetric) method for the determination of uric acid in the blood*, „Journal of Biological Chemistry” 1913, t. 13, s. 469.

krwienna serca, cztery osoby zmarły z powodu incydentów naczyniowo-mózgowych, dwie w przebiegu nowotworu i jedna z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego. Autorzy badania uważali, że wysoka częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie mogła wynikać ze znacznej częstości występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w tych rodzinach (skurczowe ciśnienie tętnicze > 150 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 100 mmHg)¹⁵.

W 1979 r. Persky i współpracownicy opublikowali wyniki swoich 5-letnich badań obserwacyjnych. Wykazali w nich związek kwasu moczowego z występowaniem nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznych oraz że występowanie choroby niedokrwiennej serca z towarzyszącym wysokim stężeniem kwasu moczowego w grupie białych kobiet (45-64 lat) jest wtórne do przyjmowania diuretyków, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi czy masy ciała. Uznali oni na tej podstawie, że kwas moczowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i zgonu ze wszystkich przyczyn wśród kobiet¹⁶.

W kolejnych latach przeprowadzono liczne badania obserwacyjne badające te zależności. W badaniu *Social Insurance Institution Finland* (1982) hiperurykemia występowała w grupie osób chorujących już na otyłość, mających stan przedcukrzycowy, nadciśnienie tętnicze czy chorobę serca. Śmiertelność całkowita u mężczyzn i kobiet z hiperurykemią (w ciągu 5 lat obserwacji) była istotnie wyższa niż u osób z prawidłowymi stężeniami kwasu moczowego w surowicy. W grupie kobiet bez chorób serca śmiertelność całkowita była zwiększona dopiero w okresie 5-12 lat obserwacji. Autorzy na tej podstawie wnioskowali, że wysokie stężenie kwasu moczowego mogło być wtórne do już istniejącej zaawansowanej miażdżycy¹⁷.

Publikowano liczne wyniki potwierdzające związek kwasu moczowego z chorobami sercowo-naczyniowymi z podobnymi wnioskami m. in. NHANES I (1995) brak związku u mężczyzn, predyktor śmiertelności z powodu

¹⁵ M.T. Rakic, H.A. Valkenburg, R.T. Davidson, J.P. Engels, W.M. Mikkelsen, J.V. Neel, *Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families*, „The American Journal of Medicine” 1964, t. 37(6), s. 862-871.

¹⁶ V.W. Persky, A.R. Dyer, E. Idris-Soven, J. Stamler, R.B. Shekelle, J.A. Schoenberger, *Uric acid: a risk factor for coronary heart disease*, „Circulation” 1979, t. 59(5), s. 969-977.

¹⁷ A. Reunanen, H. Takkinen, P. Knekt, A. Aromaa, *Hyperuricemia as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality*, „Acta Medica Scandinavica” 1982, t. 212, s. 49-59.

choroby niedokrwiennej serca w grupie kobiet¹⁸; SHEP (1996) związek z incydentami sercowo-naczyniowymi, w tym z zawałem serca niepowikłanym zgonem¹⁹; MONICA Augsburg (1999) silny związek podwyższonego stężenia kwasu moczowego a śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny wśród mężczyzn²⁰; WORKSITE Study (1999) związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w innych rasach niż biała, istnienie korelacji między stężeniem kwasu moczowego a występowaniem innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych²¹; NHANES I Study (2000) istnieje różnica w poziomie kwasu moczowego względem płci i jest on wyższy u mężczyzn, czarnej rasy, osób starszych, poziom kwasu moczowego jest związany z występowaniem innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych²²; LIFE Study (2004) wyjściowe stężenie kwasu moczowego istotnie zwiększa występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet, nie zaobserwowano tej zależności w przypadku mężczyzn²³; GREACE Study (2004) poziom kwasu moczowego w grupie nieleczonych pacjentów z zaburzeniami lipidowymi i chorobą niedokrwienną serca są niezależnym predyktorem niepożądanych zdarzeń w chorobie niedokrwiennej serca u obu płci²⁴; LURIC Study (2015) związek stężenia kwasu moczowego z prze-

¹⁸ D.S. Freedman, D.F. Williamson, E.W. Gunter, T. Byers, *Relation of Serum Uric Acid to Mortality and Ischemic Heart Disease*, „American Journal of Epidemiology” 1995, t. 141(7), s. 637-644.

¹⁹ P.H. Frost, B.R. Davis, A.J. Burlando, J.D. Curb, G.P. Guthrie, J.L. Isaacsohn, *Serum Lipids and Incidence of Coronary Heart Disease*, „Circulation” 1996, t. 94, s. 2381-2388.

²⁰ A.D. Liese, H.W. Hense, H. Löwel, A. Döring, M.K.U. Tietze, *Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*, „Epidemiology” 1999.

²¹ M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn, *Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients*, „Hypertension” 1999, t. 34(1), s. 144-150.

²² J. Fang, M.H. Alderman, *Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992*, „Journal of the American Medical Association” 2000, t. 283(18), s. 2404-2410.

²³ A. Hoiegggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen, S. Julius, R.B. Devereux, U. De Faire, *The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study*, „Kidney International” 2004, t. 65(3), s. 1041-1049.

²⁴ V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis, A.A. Papageorgiou, A.N. Symeonidis, S.S. Daskalopoulou, A.I. Kakafika, *Relationship between LDL-C and non-HDL-C levels and clinical outcome in the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study*, „Current Medical Research and Opinion” 2004, t. 20(9), s. 1385-1392.

rostem lewego przedsionka²⁵; ELSA Brasil (2016) związek kwasu moczowego z występowaniem stanu przednadcisnieniowego²⁶.

3.4. Doniesienia o związku kwasu moczowego i występowaniu nadciśnieniu tętniczym

Związek wpływu podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy z występowaniem nadciśnienia tętniczego nie jest nową informacją. Lekarze obserwowali podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi w grupie pacjentów chorujących na dnę moczanową. Jednak prawdopodobnie pierwsza hipoteza na ten temat została postawiona przez Fredericka Akbara Mohameda w artykule opublikowanym w 1879 r. w *The Lancet*, w którym kwas moczowy został przedstawiony jako integralny element w rozwoju i patofizjologii pierwotnego nadciśnienia tętniczego²⁷. W 1890 r. Haig opisał związek kwasu moczowego ze współistnieniem innych chorób, w tej grupie znalazło się również nadciśnienie tętnicze²⁸. Przez kolejne lata z uwagi na brak wystarczających dowodów w wynikach badań na bezpośredni związek kwasu moczowego na rozwój współistniejących chorób substancję tę traktowano jako tzw. *zastępczy marker* m.in. dla cukrzycy, choroby nerek lub nadwagi i otyłości. W tym okresie kwas moczowy nie był traktowany w środowisku medycznym jako istotny klinicznie parametr laboratoryjny. Temat kwasu moczowego i nadciśnienia tętniczego powrócił, gdy w 1961 r. Kinsey i współautorzy opublikowali artykuł dotyczący występowania hiperurykემii w grupie 400 pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. W badaniu jako podwyższone stężenie kwasu moczowego uznano wartości powyżej 6 mg/dl w grupie mężczyzn i powyżej 5 mg/dl w grupie kobiet. Ponad 40%, co stanowi 183 osoby z 400, miało podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi. Hiperurykemia występowała częściej wśród mężczyzn (52%) niż wśród kobiet (43%) chorujących na nadciśnienie. Kliniczne objawy dny moczanowej zaprezentowało zaledwie 3,5% chorych.

²⁵ M.E. Kleber, G. Delgado, T.B. Grammer, G. Silbernagel, J. Huang, B.K. Krämer, *Uric acid and cardiovascular events: A Mendelian randomization study*, „Journal of the American Society of Nephrology” 2015, t. 26(11), s. 2831-2838.

²⁶ P.A. Lotufo, C.P. Baena, I.S. Santos, I.M. Bensenor, *Serum uric acid and prehypertension among adults free of cardiovascular diseases and diabetes: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)*, „Angiology” 2016, t. 67(2), s. 180-186.

²⁷ F.A. Mahomed, *On chronic bright's disease and its essential symptoms*, „Lancet” 1879, t. 113(2890), s. 76-78.

²⁸ A. Haig, *The Connecting Link between the High-Tension Pulse and Albuminuria*, „The British Medical Journal” 1890.

Badacze podkreślili w pracy istotność związku kwasu moczowego z nadciśnieniem tętniczym. Zwracali uwagę również na fakt, że w grupie pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe lub z upośledzoną filtracją nerek wartości kwasu moczowego mogą być wyższe²⁹. Badanie opublikowane w 1966 r. wykazało, że w grupie pacjentów ze złośliwym nadciśnieniem tętniczym hiperurykemia występowała aż u 75%³⁰. Artykuł *American Heart Journal* z 1972 r. przedstawia wyniki badania, gdzie 5-letni wskaźnik zachorowalności na nadciśnienie tętnicze, w grupie izraelskich mężczyzn (17-25 lat) rósł wraz z wiekiem i był wyższy w grupie osób urodzonych w Europie. Co ważne, wśród jednego z wielu ocenianych czynników ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego znalazł się kwas moczowy, którego stężenie istotnie korelowało z występowaniem tej choroby. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie mężczyzn z najwyższego percentyla stężenia kwasu moczowego w okresie 5-letniej obserwacji wzrosło prawie dwukrotnie³¹.

W kolejnych latach opublikowano wyniki licznych badań, które potwierdzały sugerowane do tej pory przypuszczenia o związku kwasu moczowego z nadciśnieniem tętniczym. W CARDIA Study (1999) niższy status społeczno-ekonomiczny, oceniany na podstawie poziomu wykształcenia i jednej lub więcej zmiennych takich jak podwyższone stężenie insuliny na czczo, trójglicerydów, kwasu moczowego, wiązał się z rozwojem podwyższonego ciśnienia tętniczego u młodych dorosłych³².

Wyniki danych Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study wykazały, że hiperinsulinemia, otyłość, hiperurykemia i hipertriglicerydemia były związane z nadciśnieniem tętniczym u Amerykanów pochodzenia japońskiego. Hiperinsulinemia i hiperurykemia były niezależnymi predyktorami rozwoju nadci-

²⁹ D. Kinsey, R. Walther, H. Sise, G.S.R. Whitelaw, *Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subjects*, „Circulation” 1961, t. 24, s. 972-973.

³⁰ P.J. Cannon, W.B. Stason, F.E. Demartini, S.C. Sommers, J.H. Laragh, *Hyperuricemia in Primary and Renal Hypertension*, „The New England Journal of Medicine” 1966, t. 275(9), s. 457-464.

³¹ H.A. Kahn, J.H. Medalie, H.N. Neufeld, E. Riss, U. Goldbourt, *The incidence of hypertension and associated factors: The Israel ischemic heart disease study*, „American Heart Journal” 1972, t. 84(2), s. 171-182.

³² A.R. Dyer, K. Liu, M. Walsh, C. Kiefe, D.R. Jacobs, D.E. Bild, *Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The CARDIA Study*, „Journal of Human Hypertension” 1999, t. 13(1), s. 13-21.

śnienia³³. W kolejnym badaniu Masuo i współautorzy (2003) analiza regresji wielokrotnej średnich ciśnień krwi, noradrenaliny i kwasu moczowy wykazała, że były one istotnymi czynnikami determinującymi zmiany średniego ciśnienia krwi w ciągu 5 lat. Wyniki badania dostarczyły informacji nie tylko o wpływie stężenia kwasu moczowego w surowicy na możliwość wzrostu ciśnienia tętniczego, ale również na przewidzenie przyrostu masy ciała w przyszłości³⁴.

Wyniki wyżej przytoczonych badań oraz wielu innych przeprowadzonych po 2000 r. bez wątplenia zwróciły uwagę lekarzy na istotny czynnik ryzyka, towarzyszący nadciśnieniu tętniczemu, jakim jest kwas moczowy.

Badacze próbując zrozumieć, skąd wynikają te zależności, musieli skupić się na szczegółowej analizie metabolizmu kwasu moczowego. Dzięki Fischerowi (1907) wiedzieli już, że kwas moczowy jest produktem przemian puryn w organizmie człowieka. Dlatego jako jedną z możliwości leczenia hiperurykემii zalecaną i wciąż aktualną jest stosowanie diety ubogopurynowej. Wiedzieli również już, że niedostateczne wydalanie kwasu moczowego przez nerki może powodować hiperurykemię³⁵.

Ames i współautorzy w 1981 r. przedstawili hipotezę dotyczącą korzyści z wysokich stężeń kwasu moczowego w surowicy człowieka, jednak zupełnie odbiegającą od rozwiązania przyczyny obserwowanych wyżej zależności. Ich badania *in vitro* wykazały, że kwas moczowy jest silnym zmiataczem wolnych rodników. Ames uważał, że kwas moczowy w podwyższonych stężeniach jest jednym z głównych przeciwutleniaczy osocza, który chroni komórki przed uszkodzeniem z powodu stresu oksydacyjnego. Naukowcy uważali, że w ewolucji naczelnych doskonalenie mechanizmów chroniących komórki przed toksycznym efektem wolnych rodników były jedną z przyczyn zapobieganiu starzenia i chorób serca, a zatem wydłużenia życia *Homo sapiens* i zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworów. W swojej pracy zaproponowali hipotezę, że występowanie wysokiego poziomu kwasu moczowego jest jednym z możliwych mechanizmów ochrony komórek. Swoje rozważania opierali o teorię ewolucji związaną z wyciszeniem genu urykazy u *Homo sapiens*. Enzym ten

³³ M. Imazu, H. Yamamoto, M. Toyofuku, K. Sumii, M. Okubo, G. Egusa, *Hyperinsulinemia for the development of hypertension: Data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study*, „Hypertension Research” 2001, t. 24(5), s. 531-536.

³⁴ K. Masuo, H. Kawaguchi, H. Mikami, T. Ogihara, M.L. Tuck, *Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation*, „Hypertension” 2003, t. 42(4 I), s. 474-480.

³⁵ E. Fischer, *Untersuchungen in der puringruppe*, New York 1907.

odpowiedzialny jest za dalszy metabolizm kwasu moczowego do allantoiny – metabolitu lepiej rozpuszczalnego w wodzie i przez to również lepiej wydalanego przez nerki. Ludzie, orangutany i psy (dalmatyńczyki) nie posiadają urykazy, natomiast inne ssaki i niższe naczelnice posiadają. Jego brak zdaniem autorów powoduje wzrost stężenia kwasu moczowego w organizmie i wtórny do tego mechanizm ochronny przed reaktywnymi formami tlenu³⁶. Nie poruszają jednak kwestii związanej z toksycznym odkładaniem się, w różnych lokalizacjach, kryształów kwasu moczowego w organizmie człowieka.

Inni naukowcy zauważają, że wyciszenie genu urykazy początkowo rzeczywiście mogło być korzystne. Niedobór soli w diecie hominidów w epoce kamienia łupanego skutkowało niedostatecznym jej poziomem w organizmie i mógł być przyczyną zagrażających życiu spadkom ciśnienia tętniczego krwi. Brak urykazy odpowiadał za występowanie hiperurykemii i wtórnie do niej wzrost ciśnienia tętniczego. Jednak zmiana trybu życia z koczowniczego na osiadły, zmiana diety z roślinnej na obfitszą w mięso i alkohol spowodowały, że korzystny wcześniej efekt kwasu moczowego obecnie nie gwarantuje zachowania prawidłowego ciśnienia krwi, a nawet jest wręcz czynnikiem ryzyka jego nadmiernego wzrostu³⁷.

Ważnym kamieniem milowym w zrozumieniu związku kwasu moczowego i nadciśnienia tętniczego było dokładniejsze zbadanie metabolizmu kwasu moczowego, w tym przede wszystkim enzymu odpowiedzialnego za syntezę kwasu moczowego: oksydoreduktazy ksantynowej. Enzym występuje w dwóch izoformach: dehydrogenaza i oksydaza ksantynowa³⁸. Okazuje się, że w warunkach niedotlenienia, jakimi są stany związane z miażdżycą, czyli towarzyszące chorobom układu sercowo-naczyniowego czy w warunkach reperfuzji, dominującym enzymem w procesie syntezy kwasu moczowego staje się oksydaza ksantynowa³⁹. Reakcji tej towarzyszy produkcja reaktywnych form tlenu, które uszkadzając śródbłonek naczyń krwionośnych prowadzą do jego dysfunkcji,

³⁶ B.N. Ames, R. Cathcart, E. Schwiers, P. Hochstein, *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 1981, t. 78, s. 6858-6862.

³⁷ S. Watanabe, D-H. Kang, L. Feng, T. Nakagawa, J. Kanellis, H. Lan, M. Mazzali, R.J. Johnson. *Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity*, „Hypertension” 2002, t. 40(3), s. 355-360.

³⁸ J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri, C. Muscoli, V. Mollace, *Regulation of uric acid metabolism and excretion*, „International Journal of Cardiology” 2016, t. 213, s. 8-14.

³⁹ M. Saksela, R. Lapatto, K.O. Raivio, *Irreversible conversion of xanthine dehydrogenase into xanthine oxidase by a mitochondrial protease*, „FEBS Letters” 1999, t. 443(2), s. 117-120;

starzenia (senescence), zaburzeń autoregulacji, a także rozwoju i postępu miażdżycy, która zajmuje istotne miejsce w procesie patologii chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego. Produktami reakcji są jedna cząsteczka kwasu moczowego oraz cztery cząsteczki reaktywnych form tlenu. Kwas moczowy jest w stanie zneutralizować dwie cząsteczki wolnych rodników, pozostałe dwa biorą udział w zwiększeniu stresu oksydacyjnego i uszkodzeniu naczyń⁴⁰. Rozwój nadciśnienia tętniczego, jak również jego postęp, wynika prawdopodobnie z uszkodzenia i wtórnej do tego dysfunkcji śródbłonna i starzenia komórkowego (*senescence*), wywołanej przez reaktywne formy tlenu, powstałe podczas nasilonej syntezy kwasu moczowego przy współdziałaniu oksydazy ksantynowej.

Obserwacje *in vitro* zostały potwierdzone w badaniach klinicznych ocenianych między innymi metodą pletyzmografii okluzyjnej tętnic (VOP, venous occlusion plethysmography) czy wazodylatacją tętnicy ramiennej po niedokrwieniu (FMD, flow-mediated dilatation), gdzie wykazano poprawę funkcji śródbłonna po zastosowaniu leków obniżających stężenie kwasu moczowego w surowicy⁴¹.

Pomimo że związek kwasu moczowego i nadciśnienia tętniczego jest badany już od ponad stu lat, kwas moczowy jako niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego został uwzględniony dopiero w 2018 r. w Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH)⁴². W tym samym roku został opublikowany międzynarodowy konsensus ekspertów dotyczący diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Eksperci zalecili obniżanie stężenia kwasu moczowego

T. Nishino, *The conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase and the role of the enzyme in reperfusion injury*, „Journal of Biochemistry” 1994, s. 1-6.

⁴⁰ H.U. Hink, N. Santanam, S. Dikalov, L. McCann, A.D. Nguyen, S. Parthasarathy, *Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity*, „Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology” 2002, t. 22(9), s. 1402-1408.

⁴¹ J. George, E. Carr, J. Davies, J.J.F. Belch, A. Struthers, *High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid*, „Circulation” 2006, t. 114(23), s. 2508-2516; A.F.G. Cicero, M. Pirro, G.F. Watts, D.P. Mikhailidis, M. Banach, A. Sahebkar, *Effects of Allopurinol on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials*, „Drugs” 2017, t. 8(1), s. 99-109; M.M. Alem, *Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials*, „Cardiovascular Therapeutics” 2018, t. 36(4).

⁴² B. Williams, G. Mancina, *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*, „European Heart Journal” 2018.

lekiem z grupy inhibitorów oksydazy ksantynowej – allopurinolem w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i stężeniem kwasu moczowego już powyżej 5 md/dl, którzy mają co najmniej dwa spośród czynników: nadciśnienie, cukrzycę, dyslipidemię, niedawny udar lub zawał serca, przewlekłą chorobę nerek⁴³. W 2019 r. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w ślad za stanowiskiem europejskim zalecili kontrolę i w razie konieczności również terapię obniżającą stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym⁴⁴.

4. Podsumowanie

Problem nasilonego metabolizmu kwasu moczowego w stanach niedotlenienia, związanych m.in. z miażdżycą naczyń przez długi okres czasu nie był dostrzegany. Rozwój medycyny pozwolił na opracowanie leków mogących hamować oksydazę ksantynową, natomiast ich zastosowanie, jak już wiemy, zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe i całkowite ryzyko zgonu⁴⁵. Odkrycia te są niezwykle istotne dla współczesnych ludzi, przede wszystkim z uwagi na powszechność nadciśnienia tętniczego na świecie. Redukcja stężenia jednego z istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – kwasu moczowego – wpływa nie tylko na zmniejszenie śmiertelności, ale również na poprawę stanu zdrowia i tym samym lepszą jakość życia.

5. Wnioski

Kwas moczowy, przez wiele lat nieznanym i niedocenianym, to dziś jeden z istotnych, niezależnych i modyfikowalnych czynników ryzyka towarzyszący chorobom sercowo-naczyniowym, w tym nadciśnieniu tętniczemu.

⁴³ C. Borghi, J. Domienik-Karłowicz, A. Tykarski, K. Widecka, K.J. Filipiak, J.M. Jaguszewski, *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update*, „Cardiology Journal” 2021, t. 28(1), s. 1-14.

⁴⁴ A. Tykarski, K.J. Filipiak, A. Januszewicz, M. Litwin, K. Narkiewicz, A. Prejbisz, *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym-2019 rok*, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, 2019.

⁴⁵ C. Borghi, J. Domienik-Karłowicz, A. Tykarski, K. Widecka, K.J. Filipiak, J.M. Jaguszewski, *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update*, „Cardiology Journal” 2021, t. 28(1), s. 1-14.

Bibliografia

Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S., *Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients*, „Hypertension” 1999, t. 34(1).

Alem M.M., *Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials*, „Cardiovascular Therapeutics” 2018, t. 36(4).

Aleman D.L., *Aforismos De Hipocrates*, Madrid 1818.

Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P., *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 1981, t. 78.

Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A., Symeonidis A.N., Daskalopoulou S.S., Kakafika A.I., *Relationship between LDL-C and non-HDL-C levels and clinical outcome in the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study*, „Current Medical Research and Opinion” 2004, t. 20(9).

Borghi C., Domienik-Karłowicz J., Tykarski A., Widecka K., Filipiak K.J., Jaguszewski J.M., *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update*, „Cardiology Journal” 2021.

Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E., Sommers S.C., Laragh J.H., *Hyperuricemia in Primary and Renal Hypertension*, „The New England Journal of Medicine” 1966, t. 275(9).

Cicero A.F.G., Pirro M., Watts G.F., Mikhailidis D.P., Banach M., Sahebkar A., *Effects of Allopurinol on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials*, „Drugs” 2017, t. 78(1).

Claudii Galeni Opera Omnia, t. IV, ed. C.G. Kühn, Leipzig 2011.

Copeman W.S.C., *A Short History of the Gout and the Rheumatic Diseases*, Los Angeles 1964.

Dyer A.R., Liu K., Walsh M., Kiefe C., Jacobs D.R., Bild D.E., *Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The CARDIA Study*, „Journal of Human Hypertension” 1999, t. 13(1).

Fang J., Alderman M.H., *Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992*, „Journal of the American Medical Association” 2000, t. 283(18).

Fischer E., *Untersuchungen in der puringruppe*, New York 1907.

Folin O., Dennis W., *A new (calorimetric) method for the determination of uric acid in the blood*, „Journal of Biological Chemistry” 1913, t. 13.

Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T., *Relation of Serum Uric Acid to Mortality and Ischemic Heart Disease*, „American Journal of Epidemiology” 1995, t. 141(7).

Frost P.H., Davis B.R., Burlando A.J., Curb J.D., Guthrie G.P., Isaacsohn J.L., *Serum Lipids and Incidence of Coronary Heart Disease*, „Circulation” 1996, t. 94(10).

Garrison F.H., *An Introduction To The History Of Medicine*, Saunders 1929.

Garrod B.A., *The nature and treatment of gout and rheumatic gout*, London 1859.

George J., Carr E., Davies J., Belch J.J.F., Struthers A., *High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid*, „Circulation” 2006, t. 114(23).

Haig A., *The Connecting Link between the High-Tension Pulse and Albuminuria*, „The British Medical Journal” 1890, t. 1, nr 1515.

Hink H.U., Santanam N., Dikalov S., McCann L., Nguyen A.D., Parthasarathy S., *Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity*, „Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology” 2002, t. 22(9).

Højeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E., Julius S., Devereux R.B., De Faire U., *The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study*, „Kidney International” 2004, t. 65(3).

Imazu M., Yamamoto H., Toyofuku M., Sumii K., Okubo M., Egusa G., *Hyperinsulinemia for the development of hypertension: Data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study*, „Hypertension Research” 2001, t. 24(5).

Kahn H.A., Medalie J.H., Neufeld H.N., Riss E., Goldbourt U., *The incidence of hypertension and associated factors: The Israel ischemic heart disease study*, „American Heart Journal” 1972, t. 84(2).

Kinsey D., Walther R., Sise H., Whitelaw G.S.R., *Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subjects*, „Circulation” 1961, t. 24.

Kittredge W.E., Downs R., *The role of gout in the formation of urinary calculi*, „The Journal of Urology” 1952, t. 67, nr 6.

Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., Silbernagel G., Huang J., Krämer B.K., *Uric acid and cardiovascular events: A Mendelian randomization study*, „Journal of the American Society of Nephrology” 2015, t. 26(11).

Liese A.D., Hense H.W., Löwel H., Döring A., Tietze M.K.U., *Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*, „Epidemiology” 1999, t. 10(4).

Lotufo P.A., Baena C.P., Santos I.S., Bensenor I.M., *Serum uric acid and prehypertension among adults free of cardiovascular diseases and diabetes: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)*, „Angiology” 2016, t. 67(2).

MacKenzie C.R., *Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective*, „Current Treatment Options in Rheumatology” 2015, t. 1, z. 2.

Mahomed F.A., *On chronic bright's disease and its essential symptoms*, „Lancet” 1879, t. 113(2890).

Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V., *Regulation of uric acid metabolism and excretion*, „International Journal of Cardiology” 2016, t. 213.

Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L., *Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation*, „Hypertension” 2003, t. 42(4 I).

Mccarty D.J., *A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus*, *Arthritis & Rheumatology*, 1970, t. 13(4).

Neuwirth E., *Milestones in the diagnosis and treatment of gout*, „Archives of Internal Medicine” 1943, t. 72.

Nishino T., *The conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase and the role of the enzyme in reperfusion injury*, „Journal of Biochemistry” 1994.

Persky V.W., Dyer A.R., Idris-Soven E., Stamler J., Shekelle R.B., Schoenberger J.A., *Uric acid: a risk factor for coronary heart disease*, „Circulation” 1979, t. 59(5).

Rakic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T., Engels J.P., Mikkelsen W.M., Neel J.V., *Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families*, „The American Journal of Medicine” 1964, t. 37(6).

Reisner G.W., *The Archeological Survey of Nubia. Report for 1907-1908*, t. 1, Cairo 1910.

Reunanen A., Takkunen H., Knekt P., Aromaa A., *Hyperuricemia as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality*, „Acta Medica Scandinavica” 1982, t. 212.

Saksela M., Lapatto R., Raivio K.O., *Irreversible conversion of xanthine dehydrogenase into xanthine oxidase by a mitochondrial protease*, „FEBS Letters” 1999, t. 443(2).

Scheele K.W., *Examen chemicum calculi urinarii. Opusula II*, 1776.

Tykowski A., Filipiak K.J., Januszewicz A., Litwin M., Narkiewicz K., Prejbisz A., *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok*, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, 2019.

Watanabe S., Kang D-H., Feng L., Nakagawa T., Kanellis J., Lan H., Mazza M., Johnson R.J. *Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity*. „Hypertension” 2002, t. 40(3).

Williams B., Mancia G., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*, „European Heart Journal” 2018, t. 36(10), s. 1953-2041.

Wollaston W.H., *On gouty and urinary concretions*, „Philosophical Transactions of the Royal Society of London” 1797, t. 87.