

# Częstość występowania oraz czynniki wywołujące hiperurykemię u osób w wieku podeszłym

## Prevalence and factors of hyperuricemia in older adults

Mateusz Winder, Jerzy Chudek

Oddział Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Streszczenie

Wysokie stężenie kwasu moczowego w surowicy (hiperurykemia) wiąże się nie tylko z częstszym występowaniem dny moczanowej, ale także niekorzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy oraz zwiększoną śmiertelnością. Osoby w wieku podeszłym są szczególnie narażone na występowanie hiperurykemii z powodu wysokiej częstości przewlekłej choroby nerek, otyłości i jej powikłań, oraz stosowania politerapii, często obejmującej stosowanie leków zaburzających wydalanie kwasu moczowego (diuretyków, kwasu acetylosalicylowego). Czynniki wpływającymi na występowanie hiperurykemii u osób starszych są zmiany stylu życia oraz czynniki genetyczne modulujące transport kwasu moczowego w nerkach i jelitach. Niniejszy przegląd literatury podsumowuje częstość występowania oraz analizuje udział poszczególnych czynników zwiększających ryzyko hiperurykemii w różnych populacjach osób starszych. Płeć męska, występowanie przewlekłej choroby nerek, nadwagi i otyłości, cukrzyca typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz zwyczaje żywieniowe należą do najważniejszych czynników ryzyka hiperurykemii. Poznanie populacyjnych czynników ryzyka hiperurykemii pozwala na szacowanie ryzyka indywidualnego i zwiększenie efektywności wykrywania tego zaburzenia. Wykrycie hiperurykemii umożliwia wdrożenie indywidualnej edukacji chorych dotyczącej odżywiania (stosowania diety) oraz w uzasadnionych przypadkach zastosowanie farmakoterapii. (*Gerontol Pol* 2020; 28: 38-44)

**Słowa kluczowe:** kwas moczowy, hiperurykemia, populacja, starość, wiek podeszły, częstość występowania, czynniki ryzyka

### Abstract

High serum uric acid (hyperuricemia) is associated not only with more frequent occurrence of gout but also with adverse effects on the cardiovascular system and increased mortality. Elderly people are particularly prone to hyperuricemia due to the high rate of chronic kidney disease, obesity and its complications and the use of polytherapy, often involving the use of drugs that interfere with the excretion of uric acid (diuretics, acetylsalicylic acid). Factors affecting the occurrence of hyperuricemia in the elderly are lifestyle changes and genetic factors modulating the transport of uric acid in the kidneys and intestines. This literature review summarizes the incidence of hyperuricemia and analyzes the contribution of individual factors that increase the risk of hyperuricemia in different populations of older people. Male sex, the occurrence of chronic kidney disease, overweight and obesity, type 2 diabetes, hypertension and dietary habits are among the most important risk factors for hyperuricemia. Understanding the population risk factors for hyperuricemia makes it possible to estimate individual risk and increase the effectiveness of detecting this disorder. Detection of hyperuricemia allows the implementation of individual education of patients regarding nutrition (diet) and, in justified cases, the use of pharmacotherapy. (*Gerontol Pol* 2020; 28: 38-44)

**Keywords:** uric acid, hyperuricemia, population, elderly, old age, prevalence, risk factors

### Wstęp

Hiperurykemia, definiowana jako stężenie kwasu moczowego (UA) w surowicy przekraczające 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) u kobiet oraz 400  $\mu\text{mol/l}$  (6,8 mg/dl) u mężczyzn, ma istotny wpływ na rozwój wielu chorób, w tym dny moczanowej, insulinooporności, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz wiąże się z wyższą śmiertelno-

ścią. Do wzrostu stężenia w surowicy kwasu moczowego, oprócz czynników związanych z niezdrowym trybem życia przyczyniają się także niektóre leki oraz choroby onkologiczne i przewlekłe, w pierwszej kolejności przewlekła choroba nerek. Dlatego osoby starsze, u których poza czynnikami chorobowymi istotną rolę odgrywa polipragmazja, są predysponowane do rozwoju hiperurykemii oraz dny moczanowej.

## Epidemiologia

Czynniki wpływające na występowanie hiperurykემii można podzielić na niemodyfikowalne, czyli wiek, płeć, rasa, predyspozycja genetyczna oraz modyfikowalne, jak dieta, aktywność fizyczna, czy choroby przewlekłe. Wyższe wartości kwasu moczowego częściej obserwuje się u mężczyzn, osób starszych oraz przedstawicieli rasy czarnej [2,5]. Częstość hiperurykემii na świecie u osób starszych jest zróżnicowana (Tabela I), co w pierwszej kolejności może wynikać z odmienności kulturowych rozumianych przez szeroko pojęty styl życia (dietę, aktywność ruchową, stosowanie używek) oraz dostępności do wysokiej jakości ochrony zdrowia.

Najlepiej poznanym powikłaniem hiperurykემii jest dna moczanowa. Szacuje się, że choruje na nią 1-4% osób na świecie. Zapadalność na dnę rośnie z wiekiem osiągając po 80. roku życia częstość do 10% u mężczyzn i 6% u kobiet [7].

## Dieta

Do produktów istotnie zwiększających stężenie w surowicy kwasu moczowego należą mięso czerwone, drób i owoce morza, alkohol (piwo, wino, alkohole wysoko procentowe), herbata, napoje słodzone oraz ziemniaki. Działanie obniżające stężenie kwasu moczowego wykazują natomiast głównie jajka, orzechy, ziarna zbóż, ciemne pieczywo, ser, odtłuszczone mleko, margaryna i owoce niecytrusowe [8-10].

Brak jest wiarygodnych i dokładnych danych dotyczących diety w populacji u osób starszych oraz zmian zachodzących w diecie związanych z procesem starzenia się. W badaniu populacji 50+ w Europie zapytano o czę-

stość spożywania mięsa oraz owoców i warzyw. Ustalono, że najczęściej spożywano mięso 3 do 6 razy w tygodniu, a 40% osób spożywało mięso codziennie. Warzywa i owoce codziennie spożywało 80% badanych [11]. Dieta wegetariańska lub inne diety z ograniczeniem białek zwierzęcych są mało popularne wśród osób starszych. Ich stosowanie deklaruje 1,4% badanych, głównie osoby po 85. roku życia [12]. Obserwuje się również tendencję do systematycznego zmniejszania ilości przyjmowanych posiłków oraz zmniejszania ich kaloryczności wraz z wiekiem [12,13].

Istotnym problemem dotyczącym osób starszych jest spożywanie płynów. W badaniu PolSenior minimalną ilość płynów, określoną jako 1000-1500 ml dziennie spożywa 29% badanych, a niewystarczającą ilość płynów, tj. <1000 ml 11%. Ilość osób spożywających niewystarczające ilości płynów zwiększa się z wiekiem z poziomu 8,8% w grupie 55-59 lat do 26,5% w grupie >90 roku życia, co wynika z deklarowanego zmniejszania ilości wypijanych płynów (9,6% u osób w wieku 65-69 lat do 20,8% u osób powyżej 90 lat). Najczęściej spożywanym płynem jest herbata. Wypijanie >850 ml herbaty dziennie zgłasza 15% badanych, 400-550 ml 20% [12]. Zarówno spożywanie dużych ilości herbaty, jak i ograniczenie przyjmowania płynów sprzyja hiperurykემii.

Nawyki żywieniowe oraz zaburzenia odżywiania obserwowane u osób starszych mają wiele przyczyn i często występują jednocześnie.

## Styl życia

Innymi czynnikami sprzyjającymi występowaniu hiperurykემii są nadwaga i otyłość oraz mała aktywność

Tabela I. Średnie stężenia kwasu moczowego oraz częstość występowania hiperurykემii w wybranych populacjach osób starszych.

Table I. Mean uric acid levels and the incidence of hyperuricemia in selected populations of elderly people

kraj	wiek [lata]	N	średnie stężenie [mg/dl]	normy	hiperurykemia [%]	piśmiennictwo
Tajwan	> 65	4372	N/A	7 mg/dl (M)	30.2 (M)	[1]
				6 mg/dl (K)	30.6 (K)	
Tajwan	> 65	77541	5.9 ± 1.6	7 mg/dl (M)	32.5 (M)	[2]
				6 mg/dl (K)	32.1 (K)	
Włochy	> 65	580	5.29 ± 1.4	6.8 mg/dl	20.3	[3]
Chiny	60-69	2759	4.64 ± 0.05	7 mg/dl (M)	7.4	[4]
	> 70	1535	4.9 ± 0.13	6 mg/dl (K)	10.3	
USA	> 65	5819	N/A	7 mg/dl	21 (K 16; M 28)	[5]
Hiszpania	55-80 (M)	4001	N/A	7 mg/dl (M)	24	[6]
	60-80 (K)			6 mg/dl (K)		

fizyczna. Zaobserwowano 16-krotny wzrost częstości zachorowań na dnę moczanową w grupie osób z BMI >27,5 w stosunku do osób z BMI <20, natomiast aktywny tryb życia wpływał na obniżenie stężenia w surowicy kwasu moczowego niezależnie od wieku [8,10].

Na podstawie badania SHARE badającego populację europejskie po 50. roku życia zaobserwowano, że osoby w wieku 59-70 lat (59-68 u mężczyzn i 68-77 u kobiet) posiadają najwyższe średnie wartości BMI, po czym następuje gwałtowny ich spadek, który sprawia, że osoby po 70. roku życia wykazują najniższe wartości BMI spośród badanych grup wiekowych. W cytowanym badaniu na podstawie ogólnych norm BMI średni odsetek osób niedożywionych wynosił zaledwie 1,3%, podczas gdy osoby z nadwagą i otyłością stanowiły ponad połowę badanych [11]. Do podobnych wniosków doszli autorzy badania PolSenior, którzy w polskiej populacji osób po 65. roku życia wykazali występowanie niedożywienia u 1,5% badanych, natomiast występowanie nadwagi i otyłości wynosiło odpowiednio 40,8% i 33,8% [12]. Optymalne wartości BMI, przy których jakość życia osób starszych została oceniona najlepiej wynosiły 21-26 kg/m<sup>2</sup> [11].

Aktywność fizyczna osób starszych maleje wraz z wiekiem, co potwierdza fakt, iż połowa osób po 65. roku życia jest bierna ruchowo, a spadek rekreacyjnej aktywności ruchowej wykonywanej przynajmniej raz w tygodniu spada z 50,4% w wieku 65-69 lat do 15% w wieku 85-89 lat (8,7% po 90. r.ż.). Powodem obniżonej aktywności ruchowej osób w wieku podeszłym są najczęściej zły stan zdrowia (73,3%) oraz nie odczuwanie potrzeby rekreacji (30,4%) [12].

## Alkohol

Oszacowano, że w badanej populacji 4392 osób po 65. roku życia w USA około 48% nigdy nie spożywało lub obecnie nie spożywa alkoholu, 25,4% spożywa maksymalnie 1 standardową porcję alkoholu na tydzień, natomiast picie ryzykowne, określone w badaniu jako przyjmowanie >13 porcji alkoholu tygodniowo stwierdzono u 7,7% badanych [14]. W innym badaniu, na podstawie 20-letniej, prospektywnej obserwacji osób w wieku 55-66 lat, wykazano, że w kolejnych dekadach życia spożywanie alkoholu w dowolnej postaci i niezależnie od przynależności do grup ryzyka istotnie spada – u kobiet z poziomu 93,9% do 78,7%, u mężczyzn z 90% do 80,3% (w grupie spożywającej najwięcej alkoholu, tj. >3 porcji alk. dziennie lub >14 porcji alk. tygodniowo spadek wyniósł u kobiet z 26,1% do 11,8%, u mężczyzn z 49,2% do 31,8%) [15]. Wpływ spożywania alkoholu na wzrost stężenia kwasu moczowego w populacji osób

po 35. roku życia ujawnił się przy nadmiernym spożyciu określanym jako >1 porcji alkoholu (15 g 100% etanolu) dziennie u kobiet i >2 porcji u mężczyzn [16]. Powyższe wnioski pozwalają wykluczyć alkohol jako istotną przyczynę hiperurykემii w populacji osób w wieku podeszłym.

## Przewlekła choroba nerek (PChN)

Ponieważ kwas moczowy usuwany jest głównie z moczem (70% przez nerki, 30% przez przewód pokarmowy), na występowanie hiperurykემii szczególnie narażone są osoby z upośledzoną funkcją wydzielniczą nerek. PChN dotyka około 30% (27,7%) osób po 65. roku życia, a jej częstość wzrasta z 25,14% u kobiet i 28,62% u mężczyzn w wieku 65-69 lat do odpowiednio 66,5% i 72,22% po 90. roku życia [12]. Szacuje się, że wartość GFR po 65. roku życia spada rocznie o około 0,8-1,4 ml/min/m<sup>2</sup>. W przypadku chorych z ciężką chorobą nerek (GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ryzyko hiperurykემii wzrasta 20-krotnie w porównaniu do ogólnej populacji [17].

## Cukrzyca, zespół metaboliczny, dyslipidemia

Cukrzyca typu 2 jest chorobą cywilizacyjną, której częstość ciągle wzrasta. Wg WHO szacuje się, że choruje na nią około 422 mln ludzi na świecie. W Polsce w populacji osób po 65. roku życia jej częstość ocenia się na około 22% [12].

U osób z cukrzycą typu 2, której główną przyczyną jest insulinooporność związana z depozytem tkanki tłuszczowej trzewnej, bardzo często współistnieją inne powikłania otyłości, składowe zespołu metabolicznego: hipertriglicerydemii, niskich wartości HDL oraz insulinooporność. Sprzyjają one większej częstości hiperurykემii [18,19]. Wykazano także wzajemną zależność pomiędzy hiperurykemią a zjawiskiem insulinooporności [19, 20]. Należy zaznaczyć, że zwiększenie klirensu kwasu moczowego związane z hiperfiltracją kłębuszkową występuje jedynie na początkowym etapie cukrzycy.

## Choroby onkologiczne

Prawdopodobieństwo nowotworzenia wzrasta z wiekiem czyniąc zaawansowany wiek najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób nowotworowych. Szczyt zachorowań na większość nowotworów złośliwych przypada na 5-7 dekadę życia [12]. Wysoki obrót komórkowy, zwłaszcza w chorobach onko-hematologicznych oraz rozpad komórek podczas leczenia onko-

logicznego, w tym zespół rozpadu guza, przyczyniają się do rozwoju hiperurykemie i jej powikłań. Zjawisko to nasila się wskutek niepożądanych działań leków przeciwnowotworowych, głównie nefrotoksyczności, na które osoby starsze są bardziej podatne. Dotyczy to również osób po zakończonym leczeniu systemowym, w wyniku którego doszło do trwałego upośledzenia funkcji wydzielniczej nerek.

Ważnym jest więc stosowanie profilaktyki (głównie nawadniania i inhibitorów oksydazy ksantynowej) w trakcie terapii przeciwnowotworowej, szczególnie u osób obciążonych PChN i chorobami układu sercowo-naczyniowego.

### Niewydolność serca (HF)

Osoby starsze stanowią około 80% wszystkich pacjentów z niewydolnością serca [21]. W tej grupie chorych starszy wiek wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na incydenty sercowo-naczyniowe oraz wyższą śmiertelnością. W przebiegu niewydolności serca często obserwuje się podwyższone stężenia kwasu moczowego. Wskazuje się, że stężenie kwasu moczowego rośnie proporcjonalnie do stężenia NT-proBNP i odwrotnie proporcjonalnie do frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) niezależnie od upośledzenia czynności nerek, BMI czy stosowanych leków [22]. Hiperurykemia u pacjentów z HF koreluje z wyższą klasą NYHA, niższą frakcją wyrzutową oraz wyższą śmiertelnością. Stężenie kwasu moczowego  $>10$  i  $>13,4$  mg/dl zwiększa ryzyko śmierci w przebiegu niewydolności serca odpowiednio 6 i 10-krotnie.

Zastosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej u pacjentów z niewydolnością serca może mieć wpływ na obniżenie stężenia BNP i na poprawę LVEF [23]. Doniesienia na ten temat są jednak mało przekonujące.

### Uwarunkowania genetyczne

W populacji europejskiej znanych jest 28 genów biorących udział w gospodarce kwasem moczowym. Produktami ekspresji tych genów są transportery kwasu moczowego występujące w nerkach oraz jelitach. Należą do nich m.in. transportery wydalające kwas moczowy: podrodzina G2 białek mających kasetę wiążącą ATP (ABCG2) w jelitach, nośniki substancji rozpuszczonych 17A1/zależny od  $\text{Na}^+$  transporter fosforu typu 1 (SLC17A1/NPT1), nośniki substancji rozpuszczonych 17A3/zależny od  $\text{Na}^+$  transporter fosforu typu 4 (SLC17A3/NPT4), organiczne transportery anionów typu 1-3 (OAT1-3) oraz wchłaniające zwrotnie kwas moczowy w cewce bliższej nefronu: nośniki substan-

cji rozpuszczonych 22A12 / białko transportujące mocznik typu 1 (SLC22A12/URAT1), nośniki substancji rozpuszczonych 2A9 / transporter glukozy typu 9 (SLC2A9/GLUT9). Należy nadmienić, że około 90% przefiltrowanego kwasu moczowego jest wchłaniane zwrotnie w cewce bliższej nefronu. Obserwacje wpływu mutacji genetycznych, stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego oraz odmienności ekspresji tych genów w zależności od płci i grupy etnicznej pozwoliły powiązać ich rolę w patomechanizmie hiperurykemie oraz dny moczanowej [24-26]. Ponadto na podstawie badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS) określono wpływ czynników dziedzicznych na stężenie UA w surowicy na około 42-73%, co tłumaczy fakt zwiększonej predyspozycji mieszkańców niektórych regionów do hiperurykemie [27,28].

Wskazuje się na możliwy pośredni wpływ wspomnianych wyżej uwarunkowań genetycznych na śmiertelność w przebiegu incydentów sercowo-naczyniowych, jednak wymaga to dalszych analiz.

### Leki

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy obserwuje się tendencję do wzrostu ilości stosowanych leków wraz z wiekiem. Na podstawie badania PolSenior ilość stosowanych dziennie leków (Rp. + OTC) oszacowano na  $4,8 \pm 3,5$  dla populacji 65-79 lat oraz  $5,5 \pm 3,6$  dla populacji powyżej 80. roku życia [12]. Z uwagi na częste obciążenia chorobowe osoby starsze zmuszone są zażywać regularnie leki, które mogą przyczyniać się do zwiększenia stężenia w surowicy kwasu moczowego. Należą do nich leki moczopędne, zarówno pętlowe, jak i tiazydowe, kwas acetylosalicylowy oraz leki immunosupresyjne (cyklosporyna A) i cytotoksyczne. Wzrost stężenia w surowicy kwasu moczowego następuje głównie wskutek jego zwiększonej reabsorpcji w cewkach nerkowych pod wpływem wyżej wymienionych leków.

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest podstawowym lekiem poprawiającym rokowanie w chorobie niedokrwiennej serca i powinien być stosowany u wszystkich chorych codziennie do końca życia. Leki moczopędne stanowią natomiast podstawę farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego u osób starszych. Wzrost zapadalności na choroby układu krążenia (w tym nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, niewydolność serca oraz udary) z 40% w grupie 40-59-latków do 70-75% w wieku 60-79 lat i 79-86% powyżej 80. roku życia sprawia, że zarówno ASA, jak i diuretyki są jednymi z częściej stosowanych leków u osób w wieku podeszłym [29].

W uzasadnionych przypadkach hiperurykemiai wywołanej lekami należy rozważyć zmniejszenie dawki leku, lub zamianę na lek o innym mechanizmie działania. W razie istnienia ryzyka powikłań związanych z odstawieniem danego leku wskazane jest rozważenie włączenia leku zmniejszającego stężenie kwasu moczowego (np. allopurinol).

Nie posiadamy populacyjnych danych na temat częstości stosowania leków regulujących metabolizm kwasu moczowego, jednak pewien wgląd zapewniają publikacje oceniające przestrzeganie przez pacjentów zaleconego leczenia w przebiegu hiperurykemiai oraz dny. Szacuje się, że leki obniżające stężenie kwasu moczowego w dnie moczanowej prawidłowo stosuje mniej niż 50% pacjentów (wg niektórych danych 10-46%), przy czym

zjawisko nieprzestrzegania zaleceń leczniczych częściej dotyczy osób młodszych [30].

## Podsumowanie

Stężenie w surowicy kwasu moczowego wzrasta z wiekiem, a hiperurykemia jest częsta u osób w wieku podeszłym. Z uwagi na związek wysokiego stężenia kwasu moczowego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i wyższą śmiertelnością osób starszych niezwykle ważnym staje się zarówno wczesna identyfikacja przyczyn hiperurykemiai, jak i wdrożenie właściwych działań mających na celu zmniejszenie ryzyka jej występowania.

Konflikt interesów/ Conflict of interest  
Brak/None

Tabela II. Zidentyfikowane czynniki sprzyjające występowaniu hiperurykemiai u osób w wieku podeszłym  
Table II. Identified factors favoring the occurrence of hyperuricemia in the elderly

czynniki	OR / 95% CI (płeć)	piśmiennictwo
starszy wiek		[1], [2], [3], [4], [6]
cukrzyca typu 2		[2], [5], [6]
cukrzyca typu 2 u kobiet	1.54 / 1.22-1.93	[1]
cukrzyca u kobiet		[4]
nadwaga i otyłość		[1], [2], [4]
płeć męska		[2], [4], [5]
nadciśnienie tętnicze		[2], [5], [6]
wysokie SBP		[2]
nadciśnienie tętnicze u kobiet		[4]
przewlekła choroba nerek		[5], [6]
wysokie stężenie kreatyniny u mężczyzn	3.75 / 2.64-5.33	[1]
wysokie stężenie kreatyniny		[2]
wysokie stężenie mocznika		[1]
hiperlipidemia		[2], [4]
hipertryglicerydemia		[1], [2]
hipercholesterolemia u mężczyzn	1.26 / 1.05-2.50	[1]
hipercholesterolemia u mężczyzn		[2]
niskie HDL		[1]
zespół metaboliczny		[6]
wysokie stężenie ALT u kobiet	1.79 / 1.31-2.43	[1]
wysokie stężenie ALT		[2]
niska aktywność fizyczna		[6]
dieta bogata w mięso czerwone i owoce morza		[6]
nadużywanie alkoholu przez mężczyzn		[4]
spożywanie >7 kieliszków wina tygodniowo		[6]
palenie papierosów przez kobiety		[4]
wysoki status ekonomiczny kobiet		[4]
rasa czarna		[5]
stan panieński		[4]

**Piśmiennictwo/References**

1. Yu Q, Shen HC, Hu YC, et al. Prevalence and Metabolic Factors of Hyperuricemia in an Elderly Agricultural and Fishing Population in Taiwan. *Arch Rheumatol*. 2017;32(2):149-57.
2. Wu C-Y, Hu H-Y, Chou Y-J, et al. High Serum Uric Acid Levels Are Associated with All-Cause and Cardiovascular, but Not Cancer, Mortality in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(9):1829-36.
3. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. *Biomed Pharmacother*. 2016;86:590-4.
4. Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep*. 2018;8(1):4314.
5. Burke BT, Köttgen A, Law A, et al. Physical Function, Hyperuricemia, and Gout in Older Adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(12):1730-8.
6. Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Oct;68(10):1263-70.
7. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511.
8. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1480-7.
9. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, Merriman TR. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018;363:k39519.
10. Xiong ZJ, Zhu CS, Qian X, et al. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:30.
11. Tiit E-M, Saks K. Body mass index of elderly Europeans. *Papers Anthropol*. 2015;24(2):114.
12. Mossakowska M, Wiecek A, Błędowski P. *PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Poznań: Termedia; 2012.
13. Donini LM, Savina C, Cannella C. Eating Habits and Appetite Control in the Elderly: The Anorexia of Aging. *Intern Psychogeriatrics*. 2003;15(1):73-87.
14. Mukamal KJ, Lumley T, Luepker RV, et al. Alcohol consumption in older adults and Medicare costs. *Health Care Financ Rev*. 2006;27(3):49-61.
15. Moos RH, Schutte KK, Brennan PL, et al. Older adults' alcohol consumption and late-life drinking problems: a 20-year perspective. *Addiction*. 2009;104(8):1293-302.
16. Li Z, Guo X, Liu Y, et al. The Relation of Moderate Alcohol Consumption to Hyperuricemia in a Rural General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(7):732.
17. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82:421-6.
18. Woyesa SB, Hirigo AT, Wube TB. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC endocrine disorders*. 2017;17(1):76.
19. Kushiyaama, A, Tanaka K, Hara S, Kawazu S. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World J Diabetes*. 2014;5(6):787-95.
20. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210-6.
21. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):143-52.
22. Owczarek AJ, Choręza P, Arabzada H, et al. Kidney Function, Nutritional Status, and the Left Ventricle Dysfunction Are Associated with Serum Uric Acid Levels in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(5):608-13.
23. Wang H, Wei Y, Kong X, et al. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *J Ren Nutr*. 2013;23:389-96.
24. George RL, Keenan RT. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(2):309.
25. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Therapy*. 2015;17(1):98.

26. Dong Z, Zhou J, Jiang S, et al. Effects of multiple genetic loci on the pathogenesis from serum urate to gout. *Sci Rep.* 2017;7:43614.
27. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:160.
28. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. *Lancet.* 2016;388(10055):2039-52.
29. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med.* 2009;25(4):563-vii.
30. De Vera MA, Marcotte G, Rai S, et al. Medication Adherence in Gout: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* 2014;66(10):1551-9.