

A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének konszenzUSDokumentuma

A hyperurikaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról

Szerkesztette: Járai Zoltán (Magyar Hypertonia Társaság)

Összeállította: Alföldi Sándor (Magyar Hypertonia Társaság), Mátyus János (Magyar Nephrologiai Társaság), Szekanecz Zoltán (Magyar Reumatológusok Egyesülete)

Jóváhagyta a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének szakértői testülete.

Magyar Hypertonia Társaság:

Alföldi Sándor (Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest), Ábrahám György (Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinika Nephrologia-Hypertonia Centrum, Szeged), Farsang Csaba (Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest), Járai Zoltán (Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest és Semmelweis Egyetem, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest), Páll Dénes (Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Debrecen)

Magyar Nephrologiai Társaság:

Csiky Botond (Pécsi Tudományegyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai, Diabetológiai Centrum, Pécs), Mátyus János (Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Debrecen), Reusz György (Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest), Tislér András (Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest)

Magyar Reumatológusok Egyesülete:

Balog Attila (Szegedi Tudományegyetem, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged), Kumánovics Gábor (Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs), Pálincás Márton (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest), Szekanecz Zoltán (Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék, Debrecen)

Amennyiben a cikket citálná, kérjük az alábbi formában tegye:

Járai Z, Alföldi S, Mátyus J, Ábrahám Gy, Balog A, Csiky B, Farsang Cs, Kumánovics G, Pálincás M, Páll D, Reusz Gy, Tislér A, Szekanecz Z. A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének konszenzUSDokumentuma: A hyperurikaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról. Hypertonia és Nephrologia 2020;24(Suppl. 2)S1-S20.

Rövidítésjegyzék

ABPM	=	ambuláns vérnyomás-monitorozás
AD-TKD-UMOD	=	uromodulinmutáció által okozott autoszóm domináns tubulointerstitialis vesebetegség (korábban familiáris juvenilis hyperurikaemiás nephropathia)
ARA	=	(American Rheumatism Association) Amerikai Reumatológiai Társaság
ATP	=	adenozin-trifoszfát
CI	=	konfidenciaintervallum
CKD	=	(chronic kidney disease) krónikus vesebetegség
CR	=	C-reaktív protein
DAMP	=	danger-associated molecular pattern
DC	=	(dendritic cells) dendritikus sejtek
DECT	=	(dual-energy CT) kettős energiájú komputertomográfia
DNS	=	deoxiribonukleinsav
EMA	=	(European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség
EULAR	=	(European League Against Rheumatism) Európai Reuma Elleni Társaság
FDA	=	(Food and Drug Administration) Amerikai Gyógyszerügynökség
GFR	=	glomerularis filtrációs ráta
HR	=	kockázati hányados
HRCT	=	(high-resolution CT) nagy felbontású komputertomográfia
IL-1	=	interleukin-1
IL-10	=	interleukin-10
IL-6	=	interleukin-6
IL-8	=	interleukin-8
IMT	=	intima-media vastagság
MMP	=	mátrixbontó proteáz (mátrix-metalloproteáz)
MNU	=	mononátriumurát-monohidrát
MRI	=	(magnetic resonance imaging) mágneses rezonanciás képalkotás
NAFLD	=	nem alkoholos májbetegség
NLRP3	=	NACHT, LRR és PYD domén tartalmú protein 3
NSAID	=	(non-steroid anti-inflammatory drug) nem szteroid gyulladásgátlók
OR	=	esélyhányados
PAD	=	perifériás verőérbetegség
PPAR- γ	=	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
RCT	=	(randomized clinical trial) véletlen besorolásos klinikai vizsgálat
RNS	=	ribonukleinsav
RR	=	relatív kockázat
SNP	=	(single nucleotide polymorphism) egynukleotidos polimorfizmus
TGF- β	=	transforming growth factor β
TLR	=	Toll-like receptor
TNF- α	=	tumornekrózis-faktor- α
VCAM-1	=	(vascular cell adhesion molecule-1) vascularis sejtadhéziós molekula-1
XO	=	xantinoxidáz
XOI	=	xantinoxidáz-inhibitor

Preambulum

Ez a konszenzUSDokumentum azért született, hogy iránymutatást adjon a magas húgysavszinttel élő tünetmentes személyek, illetve a köszvényes betegek hatékony és modern szemléletű ellátásához. A dokumentumot három hazai tudományos társaság, a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének szakértői testülete állította össze annak érdekében, hogy összefoglalják mindazokat az ismereteket, amelyek jelenleg rendelkezésünkre állnak a kérdésben. Emellett a konszenzUSDokumentum megalkotásának fontos célkitűzése volt olyan egyértelmű ajánlások megfogalmazása, amelyek segítenek a gyakorló orvosnak a hyperurikaemiás és a köszvényes betegek mindennapi ellátásában.

1. A tünetmentes hyperurikaemia

1.1. A tünetmentes hyperurikaemia definíciója és epidemiológiája

A húgysav a purinmetabolizmus végterméke. Akkor keletkezik, amikor bármely eredetű (például DNS, RNS, ATP) purinbázist a legtöbb sejtben megtalálható xantinoxidáz (XO) oxidálja. A húgysavat a legtöbb emlősben aktív, de az emberből hiányzó, urikáz enzim allantoinná oxidálja (1, 2). Az nem pontosan tisztázott, hogy milyen evolúciós előnnyel járt az urikázaktivitás elvesztése a magasabb rendű emberszabásúakban (3, 4).

Aszimptómás hyperurikaemiáról akkor beszélünk, ha a tartósan magas húgysavszint mellett nincsenek monoszódium-urát kristály depozícióra utaló klinikai tünetek vagy jelek, így köszvény, heveny vagy idült hyperurikaemiás vesekárosodás, húgysav-vesekövesség.

A hyperurikaemia definíciója változó a különböző tanulmányokban (5). Az Amerikai Reumatológiai Társaság (ARA) 1977-es statisztikai definíciója szerint a köszvény szempontjából a küszöbérték az egészséges populáció húgysavszintjének átlaga +2 SD (5). Eszerint a normális felső határérték nemenként eltérő, férfiakban 420 $\mu\text{mol/l}$, nőkben 360 $\mu\text{mol/l}$. Ezen definíció hátránya, hogy a küszöbérték jelentősen eltérhet különböző életkorokban és népcsoportok esetén, továbbá historikusan az obesitasepidémia miatt emelkedik.

A fizikokémiai definíció az urátkristályok kicsapódásának küszöbértékét veszi figyelembe, ami 360 $\mu\text{mol/l}$ -nek felel meg mindkét nemben egyaránt. A cardiovascularis kockázat szempontjából az eddigi vizsgálatok szerint a küszöbérték alacsonyabb, átlagosan 320 $\mu\text{mol/l}$ (PAMELA, NHANES 2000) (6, 7).

Az amerikai NHANES 2000 populációs kohorsz tanulmány szerint a statisztikai definíció alapján a hyperurikaemia prevalenciája 21,4% (21,2% férfiakban és 21,6% nőkben) (7). A prevalencia magasabb az életkor előrehaladtával, nagy cardiovascularis kockázat, menopausa, obesitas,

hypertonia és krónikus vesebetegség esetén. A Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja keretében végzett 2011. évi felmérés azt mutatta, hogy a közel 20 000 vizsgált személy közül a nők 12,3%-a, míg a férfiak 16,5%-a volt hyperurikaemiás (8).

1.2. A hyperurikaemia szerepe a cardiovascularis betegségek kialakulásában: kórélettani háttér

Állatkísérletes modellekben azt találták, hogy hyperurikaemia esetén a húgysavszintézis kulcsenzime, a xantinoxidáz aktiválódik, ami fokozza a reaktív szabad oxigéngyökök képződését. A fokozott oxidatív stressz endotheldiszfunkciót, simaizomsejt-proliferációt, vascularis és adipocytainflammatiót, a renin-angiotenzin rendszer aktivációját, renalis vasoconstrictiót, inzulinrezisztenciát, hyperinsulinaemiát, renalis só- és vízretenciót, ezáltal hypertoniát, dysglykaemiát, metabolikus szindrómát, atheroscleroticus cardiovascularis és renalis eseményeket idéz elő (2, 9–17).

Ha elfogadjuk az atherosclerosis gyulladásos elméletét, miszerint a primer atherosclerosisban is van „low-grade” gyulladás, az arthritishez és más gyulladásos kórképekhez pedig „high-grade” gyulladás és akcelerált atherosclerosis társul (18, 19), akkor érthető, hogy a hyperurikaemia és köszvény is okozhat gyulladásos vasculopathiát és atherosclerosisot. A mononátriumurát-monohidrát (MNU) kristályok kiváltják a Toll-like receptorok (TLR) aktivációját, amely ismert módon, a NALP3 inflammaszóma aktivációjához, neutrophil granulocytá bevonásához és proinflammatorikus mediátorok felszaporodásához vezet (20, 21). A hyperurikaemia tehát, hasonlóan a primer atherosclerosisishoz, metabolikus útvonalakon keresztül vezet cardiovascularis komplikációkhoz, másrészt azonban a gyulladásos tényezők szerepe sem vethető el.

A húgysavnak ugyanakkor bizonyos antioxidáns hatást is tulajdonítanak egyes vizsgálatok alapján. Az ennek révén kialakuló védőhatást (ezt hívjuk húgysavparadoxonnak) elsősorban neurológiai betegségek (sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Alzheimer-kór és vascularis dementia), valamint az osteoporosis esetén írták le (22–24). Más vizsgálatok ugyanakkor ezt nem tudták alátámasztani (25, 26). Az, hogy az esetleges kedvező hatás valóban a húgysav antioxidáns-kapacitásának vagy esetleg más funkciójának következtében alakul-e ki, nem ismeretes.

1.3. A hyperurikaemia mint kockázati tényező

Elsőként 1965-ben *Sir Austin Bradford Hill* vetette fel a hyperurikaemia és cardiovascularis betegség közti epidemiológiai összefüggést (27). Később számos klinikai tanulmány, köztük a Framingham felmérés is igazolta hyperurikaemiában a megnövekedett cardiovascularis rizikót és a fokozott cardiovascularis mortalitást is (20, 28–37). Ugyanakkor a hyperurikaemia mint független rizikófaktor szerepe a cardiovascularis betegség kialakulásában még mindig ellentmondásos, mert nehéz eldönteni, hogy az

emelkedett húgysavszint inkább más ismert cardiovascularis rizikófaktorral függ-e össze, vagy direkt rizikófaktor-nak tekintendő (30–34, 38).

A hyperurikaemia összefüggést mutatott az atherosclerosis és a cardiovascularis betegség szubklinikus vizsgálatára alkalmas carotis intima-media vastagsággal (IMT) és az endotheldiszfunkcióval is (16, 20, 39, 40).

A hyperurikaemiát számos micro- és macrovascularis betegség: a hypertonia (38, 41), a metabolikus szindróma (42), a coronariabetegség (43), a 2-es típusú diabetes (44), a perifériás és cerebrovascularis betegségek (45) és a krónikus vesebetegség (46) független rizikófaktorának tekintik, és fordítva: ezen betegségek előfordulása fokozza a hyperurikaemia kockázatát (47).

Az NHANES III prospektív kohorszvizsgálat szerint hyperurikaemia esetén a hypertonia (47%), az obesitas (BMI >30 kg/m²) (54%), a diabetes (12%), a szívinfarktus (5%), a szívelégtelenség (5%), a stroke (5%) és a 3. stádiumú krónikus vesebetegség (CKD-3–5.) (17%) előfordulása lényegesen magasabb volt (7). Ezért hyperurikaemia esetén indokolt a fenti társbetegségek szűrése, illetve ezen betegségek esetén a szérumhúgysavszint meghatározása.

A prospektív kohorszvizsgálatok szerint a cardiovascularis kockázat fokozódása tekintetében a szérumhúgysavszint küszöbértéke alacsonyabb (310–330 µmol/l), mint köszvény esetén (6, 7).

Az egyik legnagyobb metaanalízisben Kim és munkatársai 26 publikált prospektív klinikai tanulmány több mint 400 000 felnőtt résztvevőjének adatait elemezték (28). A legnagyobb cardiovascularis vizsgálatok közül, többek között, az Egyesült Államokban végzett Framingham, NHANES, Honolulu Heart, ARIC, MRFIT, CHA és CHA-W; a német GRIPS, MONICA; az olasz Gubbio; a kínai-tajvani Chin-Shan; az izlandi Reykjavik; a holland Rotterdam; a koreai KMIC; az osztrák VHMPP; a görög és izraeli tanulmányok, valamint Japánban az atombomba-túlélőkön és vasúti dolgozókon folytatott elemzések emelhetők ki. Az alapelemzésben a hyperurikaemia fokozta a cardiovascularis betegség incidenciáját (relatív rizikó, RR: 1,34; 95%-os CI: 1,19–1,49) és a cardiovascularis mortalitást is (RR: 1,46; 95%-os CI: 1,20–1,73). Amikor az adatokat a zavaró tényezők kiküszöbölésével tisztították, még mindig megmaradt, igaz mérsékeltebben, a fokozott cardiovascularis morbiditás (RR: 1,09) és mortalitás (RR: 1,16). Minden 60 µmol/l emelkedés a szérumhúgysavszintben 12%-os (RR: 1,12; 95%-os CI: 1,05–1,19) cardiovascularis rizikófokozódást jelent. Amikor a nemeket különválasztották, a hyperurikaemia cardiovascularis mortalitást fokozó hatása különösen nőkben érvényesült (RR: 1,67; 95%-os CI: 1,30–2,04) (28). Korábbi más vizsgálatok is utaltak már arra, hogy a húgysavszint és a cardiovascularis betegség közti összefüggés nőkben kifejezettebb (33, 35, 48). A nagy tanulmány ugyancsak összefüggött Wheeler és munkatársai korábban, 16 vizsgálaton és kevesebb betegen végzett metaanalízisével, ahol az összesített cardiovascularis rizikó hyperurikaemiában 1,13 (1,07–1,20) volt, nőkben 1,22, férfi-

akban 1,12 (35). Újabb adatok szerint a hyperurikaemia a postmenopausás állapot fokozott cardiovascularis kockázatában is független rizikófaktorként vehet részt (49). A fentiek ismeretében a húgysavat talán nem túlzás „a cardiovascularis rendszer újabb C-reaktív protein-jének (CRP)” nevezni... (50).

1.3.1. Hyperurikaemia és hypertonia

Nagyszámú vizsgálat igazolta, hogy a hyperurikaemia az egyéb rizikófaktoroktól függetlenül fokozza a hypertonia kialakulásának kockázatát (51–53). A Bogalusa Heart Study szerint minden 1%-os szérumhúgysavszint-emelkedés 13%-kal fokozza az új keletű hypertonia megjelenését (51). A hyperurikaemia gyakoribb továbbá praehypertoniában és serdülőkori hypertoniában, mint normotenzív egyéneknél, illetve primer hypertoniában a szekunder hypertoniákhoz képest (54). A hyperurikaemia a nehezen beállítható hypertonia jelentős előrejelzője és független kockázati tényezője (53, 55).

1.3.2. Hyperurikaemia és metabolikus szindróma, valamint a 2-es típusú diabetes

Több vizsgálat utal arra, hogy a hyperurikaemia az obesitas, a 2-es típusú diabetes, illetve a metabolikus szindróma között szoros az összefüggés (56). A nagy, prospektív, kohorsz Rotterdam tanulmány adatai alapján vetődött fel, hogy a 2-es típusú diabetes populációs kockázata 55 év feletti egyéneknél szorosan összefügg a szérumhúgysavszinttel az életkor és nem szerinti illesztést követően (a populációs kockázat 24% volt) (44). A CARDIA prospektív megfigyeléses tanulmányban 5115, nem diabeteses fiatal felnőtt egyént követtek 15 éven át. Azt találták, hogy a 2-es típusú diabetes, az inzulinrezisztencia és a praediabetes incidenciája szignifikánsan magasabb volt, amennyiben a kiindulási szérumhúgysavszint emelkedett volt (>420 µmol/l) (57). A multivariáns regressziós analízis szerint az emelkedett kockázati arány (ami 1,87, 1,35, illetve 1,25 volt rendre a három végpont esetében) szignifikáns maradt az összes ismert kockázati tényezőre történő illesztést követően is. Minden 60 µmol/l szérumhúgysavszint-emelkedés 6%-kal növelte a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát (57).

A hyperurikaemia számos mechanizmussal képes fokozni az új keletű 2-es típusú diabetes és a metabolikus szindróma kockázatát. A metabolikus szindrómában különösen gyakran előforduló hyperurikaemia lehet a hyperinsulinaemia következménye, mivel ismeretes, hogy az inzulin csökkenti a renális húgysavexcretiót. A vizsgálatok szerint azonban a hyperurikaemia fellépése gyakran megelőzi az obesitas és a diabetes megjelenését. Továbbá állatkísérletes modellekben a szérumhúgysavszint csökkentésével gátolhatók vagy akár visszafordíthatók a metabolikus szindróma tünetei. A hyperurikaemia csökkentheti az inzulinérzékenységet azáltal, hogy endotheldiszfunkciót idéz elő a harántcsíkolt izmok ereiben. A

következményes vasoconstrictio gátolja az inzulin eljutását az izomsejtekhez, amelyek a szervezet legnagyobb sejtömegét képezik. Másfelől a húgysav obesitas esetén fokozhatja az abdominalis zsírszövetben és a pancreas béta-sejtjeiben zajló gyulladásos és proliferatív folyamatokat, amelyek ugyancsak fontos szerepet játszanak a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes kialakulásában.

A fejlett országokban az üdítőitalok fogyasztásának terjedésével rohamosan fokozódik a fruktózfogyasztás, amely nemcsak az obesitas, hanem a hyperurikaemia kockázatát is növeli, mivel a fruktóz, a többi cukortól eltérően, jelentősen növeli az ATP-lebomlást, ami purinterheléssel és következményes excesszív húgysavképződéssel és hyperurikaemiával jár (58–60). A fruktóz-fogyasztásért a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek, míg a diétások nem (61).

1.3.3. Hyperurikaemia, myocardialis infarctus és stroke

Számos megfigyelés támasztja alá a szérumhúgysavszint és a cardiovascularis betegségek közötti szoros kapcsolatot (60, 62).

Akut coronariaszindrómás, percutan coronariaintervención átesett betegekben egy vizsgálat azt mutatta, hogy a hyperurikaemia a cardiovascularis események és mortalitás független rizikófaktor, 1,6-szeresére fokozva a cardiovascularis halálozás és 1,5-szeresére a szívinfarktus kockázatát (63).

Számos korábbi tanulmány utal a húgysavszint és a cerebrovascularis betegség összefüggésére (64, 65). Kim és munkatársai több prospektív megfigyeléses vizsgálat metaanalízisét végezték el (64). Ez alapján az adatokat a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorokra (kor, nem, hypertensio, hyperlipidaemia, hyperglykaemia) igazítva a stroke incidenciája (RR: 1,47; 95%-os CI: 1,19–1,76) és mortalitása is (RR: 1,26; 95%-os CI: 1,12–1,39) fokozottnak bizonyult hyperurikaemiában (61). Weir és munkatársai az akut stroke utáni 90 napos kimenetel (halál, funkcionális kapacitás) összefüggéseit vizsgálták a szérumhúgysavszinttel (65). Az urát szintjét 2500, stroke-on átesett betegben mérték meg. A hyperurikaemia a stroke súlyosságától függetlenül rontotta a kimenetel esélyeit: minden 100 $\mu\text{mol/l}$ húgysavszint-emelkedés esetében a javulás, a jó kimenetel esélye 22%-kal csökkent (OR: 0,78; 95%-os CI: 0,67–0,91) (65). Az újabb vascularis történések esélye 27%-kal nőtt 100 $\mu\text{mol/l}$ húgysavszint-emelkedés esetében (OR: 1,27; 95%-os CI: 1,18–1,36) (65).

A prospektív, kohorsz Rotterdam tanulmányban ($n = 4385$) a hyperurikaemia szignifikánsan fokozta a szívinfarktus (HR = 1,87) és a stroke (HR = 1,57) hosszú távú kockázatát infarktuson vagy stroke-on korábban át nem esett egyéneknél az életkorra és nemre történt illesztés után (66).

Egy nagy svéd populációs regiszter szerint ($n = 417\,734$) a mérsékelt hyperurikaemia középkorú, korábban infarktuson vagy stroke-on át nem esett egyéneknél szigni-

fikánsan fokozta az akut szívinfarktus, a stroke és a pangásos szívelégtelenség kockázatát (67).

Mindezek alapján a hyperurikaemia a coronaria-, szívbetegség, a stroke, a szívelégtelenség és a cardiovascularis halálozás független rizikófaktorának tekinthető.

1.3.4. Hyperurikaemia és perifériás verőérbetegség (PAD)

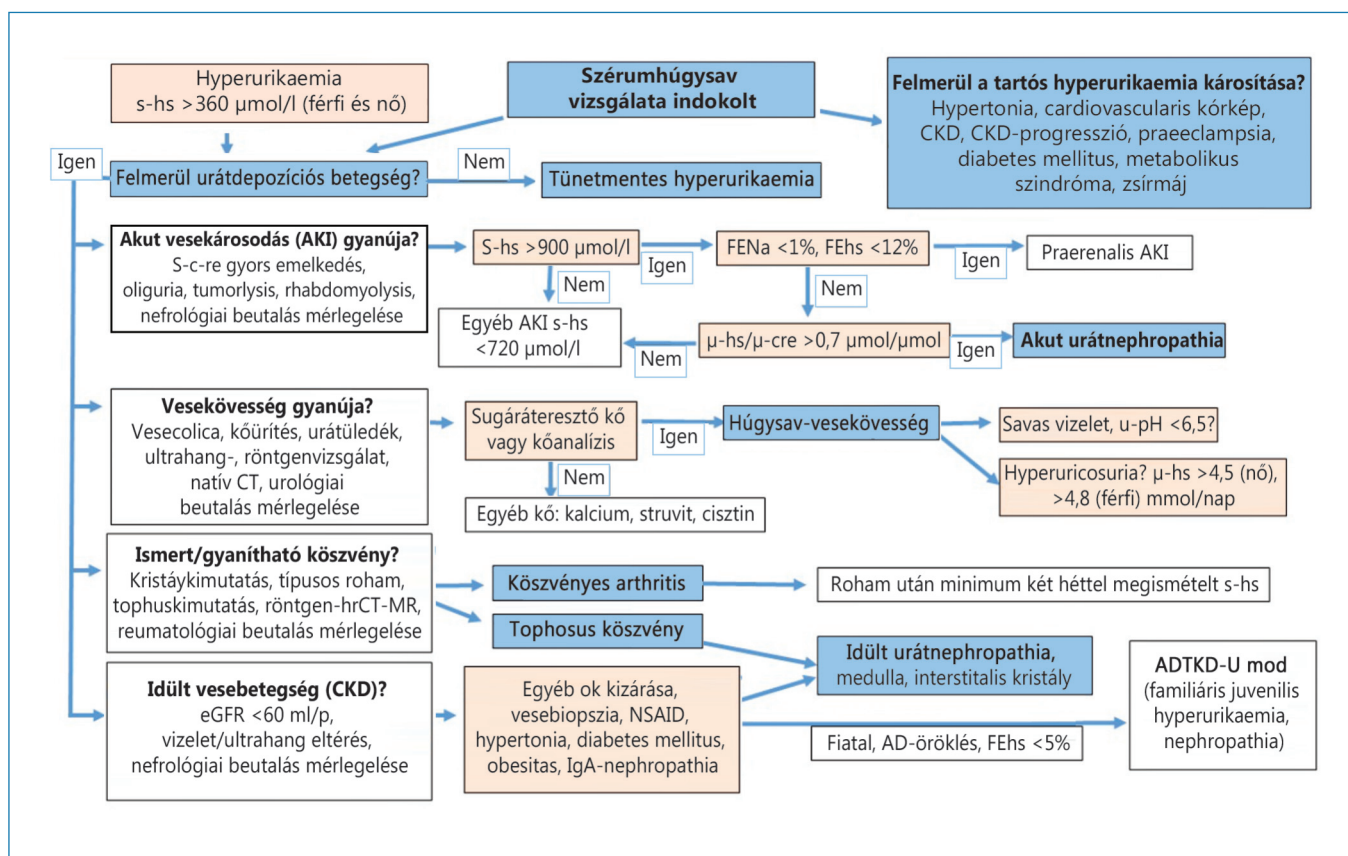
A korábbiaknál jóval kevesebb információ gyűlt össze a hyperurikaemia és a PAD vonatkozásában. Baker és munkatársai egy 283 PAD-betegből álló kohorszban vizsgálták a szérumhúgysavszintet. A többi klasszikus cardiovascularis rizikófaktorra történő normalizálás után a 7 mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$) feletti hyperurikaemia (RR 1,23; 95%-os CI: 0,98–1,54) és a köszvény (RR: 1,33; 95%-os CI: 1,07–1,66) a PAD független rizikófaktorainak bizonyultak (68).

Egy másik tanulmányban Tseng és munkatársai több mint 500 2-es típusú diabeteses betegben hasonlították össze a PAD-ban szenvedőket a többi beteggel (69). A PAD-ban szenvedőkben a húgysavszint szignifikánsan magasabb volt (345 vs. 309 $\mu\text{mol/l}$). A PAD kialakulásának vonatkozásában a húgysavszint cut-off pontja 265 $\mu\text{mol/l}$ volt. E felett az érték felett a PAD kialakulásának esélye (RR) 2,74 (95%-os CI: 1,24–6,04) volt (69).

A hyperurikaemia tehát primer PAD-betegekben direkt módon és diabetesesekben más rizikófaktorokkal együtt is fokozza a PAD kialakulásának valószínűségét.

1.3.5. Hyperurikaemia és vesebetegségek

A vesék fontos szerepet játszanak a húgysav kiválasztásában a glomerularis filtrációt és a tubulusokban történő reabszorpciót és szekréciót magába foglaló komplex folyamaton keresztül. Általánosságban a csökkent vese-működés csökkent húgysavkiválasztást, hyperurikaemiát okoz. Ugyanakkor a kapcsolat fordítva is igaz: a magas húgysavszint több módon is károsíthatja a vesét. Az urát vesében történő depozíciója bekövetkezhet a vese tubulusaiban, az interstitiumában, illetve a vesemedencében. Legismertebb a hosszú ideje fennálló, súlyos tophosus köszvényben fellépő idült tubulointerstitialis károsodás, amelyet *idült urát-nephropathiának* vagy köszvényes vesének szoktak nevezni. A medullaris interstitiumban kicsapódó húgysavkristályok által okozott idült gyulladás gyakorisága jelentősen csökkent. Napjainkban a köszvényes vagy idült hyperurikaemiás betegek vesebetegsége sokszor az ízületi panaszok kezelésére alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerekkel vagy az egyidejűleg észlelt hypertóniával, diabetes mellitussal, érbetegséggel (veseartéria-stenosis), obesitással (fokális glomerulosclerosis), alkoholos májbetegséggel (IgA-nephropathia) kapcsolatos. A preventív intézkedéseknek köszönhetően ugyancsak ritkán fordul elő az *akut urát-nephropathia*, amelyet rendszerint malignus hematológiai kórképek kezelése során fellépő hirtelen kezdetű extrém húgysavképződés, következményes tubuluselzáródás és -károsítás, klinikailag pedig heveny veseelégtelenség jellemez. A harmadik, az előző



1. ábra. A szérumhúgysav-vizsgálat indikációi, urátdepozíciós kórképek vizsgálata

kettőtől független, azoknál gyakoribb kórkép, a húgysavkristályok vizeletben történő kicsapódása következtében fellépő *vesekövesség*. A már gyermek- vagy fiatalokban jelentkező hyperurikaemia, esetleg köszvény és fokozatos vesefunkció-romlás ellenére nem jár urátdepozícióval az uromodulinmutáció által okozott autoszomális domináns tubulointerstitialis vesebetegség (AD-TKD-UMOD, korábban familiális juvenilis hyperurikaemiás nephropathia). Az urátdepozíciós vesebetegségeket illetően utalunk a nefrologiai kézikönyvekre (70), az elkülönítésükben hasznos diagnosztikus algoritmust az 1. ábra tartalmazza.

Fentiekén túl az elmúlt két évtizedben egyre több adat szólt amellett, hogy a tartós hyperurikaemia urátdepozíció nélkül is szerepet játszik az *idült vesebetegség (CKD) kiváltásában*, illetve az egyéb ok miatt kialakult CKD *progressziójának fokozásában*. Állatkísérletes vizsgálatokban mind a normális, mind a károsított vesefunkciójú patkányokban az urikázgátlóval kiváltott hyperurikaemia hipertenziót, afferens arteriolák simaizom-proliferációját, glomerularis hypertrophiát, proteinuriát, következményes glomerulosclerosist, interstitialis fibrosist és azotaemiát okozott. Allopurinollal a húgysavszintet csökkenteni lehetett, amivel a hisztológiai károsodás és a vesefunkció javult (17, 71). A meggyőző állatkísérletes és *in vitro* vizsgálatok ellenére azonban továbbra is kérdéses maradt ezek extrapolálhatósága. A keresztmetszeti vizsgálatokban a húgysav és GFR között észlelhető fordított összefüggés nem oldja meg a

tojás-tyúk problémát, a magas húgysav lehet egyszerűen az alacsony GFR miatti csökkent kiválasztásának következménye (72).

A kérdés eldöntésében azok a hosszú időtartamú követéses tanulmányok segítettek, amelyekben a CKD kiváltásában, illetve progressziójában szereplő egyéb lehetséges tényezőket is figyelembe veszik. Több nagyobb epidemiológiai vizsgálat igazolta a hyperurikaemia mint független rizikófaktor szerepét a krónikus vesebetegség kialakulásában. Az egyik nagy tanulmányban mintegy 21 000 egészséges önkéntest három csoportba soroltak szérumhúgysavszintjük szerint (<416, 416–535, >535 µmol/l). A hétéves követés során a többi rizikófaktorra történt normalizálás után a hyperurikaemia a középső kategóriában 1,74-szoros (95%-os CI: 1,45–2,09), a legmagasabb kategóriában 3,12-szoros (2,29–4,25) rizikót jelentett CKD-3. kialakulására (73). Több mint 13 000 normális vesefunkciójú egyén 8,5 éves követése során a 60 µmol/l-es húgysavszint-emelkedés a lehetséges egyéb változókra történt részletes korrekció után 7%-kal növelte a kezdeti idült vesebetegség rizikóját (74). Számos különböző etiológiájú vesebetegségben igazolták, hogy a magas húgysavszint mellett gyorsabban romlik a vesefunkció, így például diabeteses nephropathiában (75), IgA-nephropathiában (76), valamint gyermekkori vesebetegségekből is (77). Több mint 5000 CKD-3b-5 (eGFR <45 ml/p/1,73 m²) beteg 13 éven át történő longitudinális „röppálya-

elemzése” alapján a szérumhúgysavszint koncentrációfüggő módon emelte mind a végstádiumú vesebetegség, mind a halálozás rizikóját. A végstádiumú vesebetegség rizikója csaknem háromszoros (HR: 2,74), a halálozás rizikója több mint négyszeres (HR: 4,52) volt a legmagasabb (körülbelül 600 $\mu\text{mol/l}$) húgysavszintű betegekben a legalacsonyabbhoz (körülbelül 330 $\mu\text{mol/l}$) képest (78).

1.3.6. Hyperurikaemia és nem alkoholos májbetegség

Néhány adat arra utal, hogy hyperurikaemiában megnő a nem alkoholos májbetegség (NAFLD) rizikója (79–81). Egy 166 NAFLD-betegen végzett biopsziás tanulmányban a betegek 20%-ának volt emelkedett szérumhúgysavszintje. A hyperurikaemia független összefüggést mutatott a lobularis májgyulladás (RR: 2,14; 95%-os CI: 1,05–4,36), a steatosis mértékével (RR: 1,86; 95%-os CI: 1,08–3,21) és a NAFLD-aktivitási pontszámmal (RR: 4,91; 95%-os CI: 1,68–14,3) (79). Mind a májbetegség, mind a hyperurikaemia fokozza a cardiovascularis rizikót is (80).

1.3.7. Hyperurikaemia és összhálózás

Az NHANES III vizsgálat szerint a hyperurikaemia szignifikánsan fokozza az összhálózás és a cardiovascularis halálozás kockázatát az egyéb cardiovascularis rizikófaktorokra történt illesztést követően is (7). A PAMELA vizsgálat szerint a legjobb szenzitivitású és specificitású húgysavküszöbérték a cardiovascularis mortalitás tekintetében 324 $\mu\text{mol/l}$, az összhálózás tekintetében 294 $\mu\text{mol/l}$ volt (6). A PreCIS adatbázis szerint a szérumhúgysavszint minden 60 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése 39%-kal fokozta az összhálózás kockázatát az egyéb cardiovascularis rizikófaktorokra történt illesztést követően is (82). Egy ennél lényegesen nagyobb kínai vizsgálatban 354 110, nem köszvényes egyénben mind a magas, mind a kórosan alacsony szérumhúgysavszint fokozta az össz- és cardiovascularis mortalitást (83).

1.4. A tünetmentes hyperurikaemia kezelése

A tünetmentes hyperurikaemia kezelésével kapcsolatos álláspontok folyamatosan változnak, és ez tükröződik az ajánlásokban is. Egyértelmű nemzetközi ajánlás a tünetmentes hyperurikaemia gyógyszeres kezelésére nincs (84, 85). A jelen dokumentumot jegyző szakmai panel azt javasolja, hogy amennyiben a szérumhúgysavszint ismételt (a két vizsgálat között legalább két hét elteltével) meghaladja a 360 $\mu\text{mol/l}$ -t, akkor keresni kell a hyperurikaemia hátterében álló okokat és cardiovascularis társbetegségeket. Ennek célja, hogy felismerésre kerüljenek: 1. a speciális kezelést igénylő, háttérben álló kórképek vagy külső kiváltó tényezők; 2. azon gyógyszeres kezelések, amelyek módosításával a hyperurikaemia mértéke csökkenthető; 3. azon egyének, akiknél különösen nagy későbbi urátdepozíciós betegség (például köszvény, vesekő) vagy a társuló cardiovascularis beteg-

ség progressziójának veszélye áll fenn. Amennyiben életmódváltással, gyógyszeres kezelés módosításával, diétás kezeléssel nem sikerül a normális <360 $\mu\text{mol/l}$ szérumhúgysavszint elérése, a húgysavszint-csökkentő gyógyszeres kezelés mérlegelése szükséges. A kezelés elkezdése mellett szól cardiovascularis betegség vagy CKD jelenléte, illetve ezek hiányában is a jelentősen emelkedett 480 $\mu\text{mol/l}$ feletti szérumhúgysavszint (2. ábra). Elsőként a húgysavszintézis kulcsenzimét, a xantinoxidázt gátló (XOI) (allopurinol, febuxostat) kezelés kerüljön alkalmazásra, közülük is az allopurinol az elsőként választandó húgysavcsökkentő gyógyszer.

1.4.1. Az allopurinol

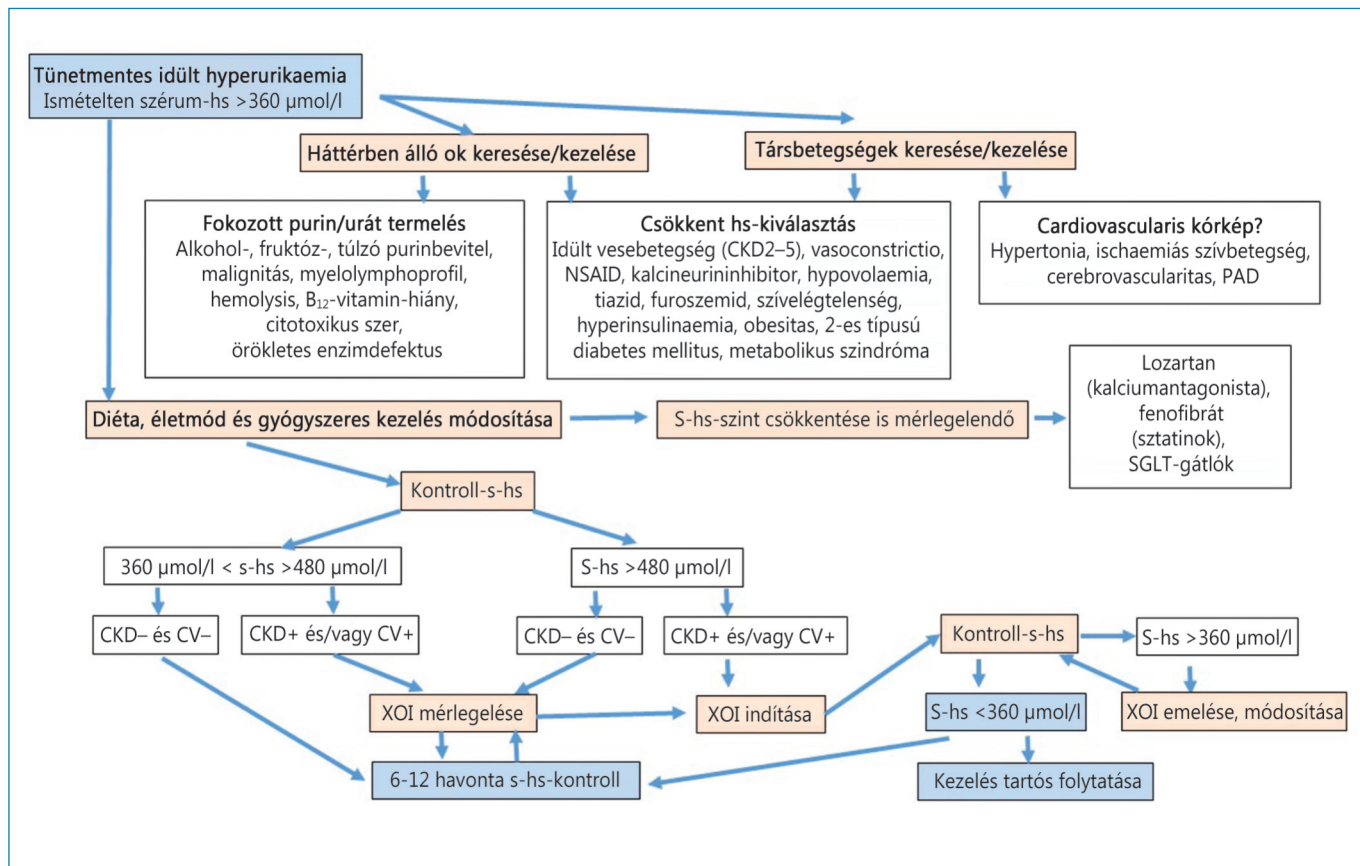
1.4.1.1. Az allopurinol és a cardiovascularis kockázat

Az allopurinolt preferáló ajánlások hátterében az áll, hogy az allopurinol számos kedvező cardiovascularis és mortalitást csökkentő hatására derült fény, amely hatások szoros összefüggést mutatnak a húgysavszint-csökkentő hatékonyságával (86).

Egy nagy brit regiszter-adatbázis szerint 7135 hyperurikaemiás betegben az allopurinol dózisfüggően mérsékelte a cardiovascularis események és az összhálózás kockázatát. A nagy dózisú allopurinol (>300 mg vs. <300 mg) az összhálózás kockázatát 35%-kal mérsékelte (87). Egy amerikai regiszter adatai szerint az allopurinol hyperurikaemiásokban ugyancsak dózisfüggően mérsékelte a cardiovascularis események és az összhálózás kockázatát (88). Egy retrospektív tanulmányban 1760 pangásos szívelégtelen, hyperurikaemiás betegben a hosszú távú napi 300 mg-os allopurinolkezelés mellett szignifikánsan kisebb volt az összhálózás, mint a kisebb dózisú allopurinollal kezeltékben (89).

1.4.1.2. Az allopurinol és a koszorúér-betegség

Egy kis esetszámú randomizált, kettős vak, placebokontrollos kereszttezett vizsgálatban 65 stabil anginás, angiográfiával igazolt coronariabetegben a három hónapos nagy dózisú allopurinolkezelés (600 mg/nap) az ergometriás vizsgálat során szignifikánsan fokozta az ST-depresszió kialakulásáig eltelt átlagos időtartamot hasonló antiischemiás hatást kifejtve, mint az elsőként választandó antianginás szerek, miközben érdemi mellékhatást nem észleltek, azaz azoknál jobban tolerálható volt (90). Egy másik kis, randomizált, kettős vak, placebokontrollos tanulmányban (N = 65) hyperurikaemiás koszorúérbeteg, balkamra-hypertrophiás betegekben 600 mg allopurinol szignifikánsan csökkentette a bal kamrai tömegindexet és a bal kamrai végszisztolés volument az echokardiográfia szerint (91). Egy másik kis randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 72 normourikaemiás hypertoniás betegben az allopurinol 600 mg-os dózisban adva a jó vérnyomáskontroll ellenére rontotta a balkamra-hypertrophia regresszióját az MR-vizsgálat szerint. Ebben a vizsgálatban az allopurinolcsoportban elért hypourikaemia (190 vs. 362 $\mu\text{mol/l}$) lehetett felelős a balkamra-hypertrophia regressziójának csökkenéséért (92).



2. ábra. A tünetmentes hyperurikaemia ellátása

1.4.1.3. Allopurinolterápia és hypertonia

Egy gondosan tervezett rövid távú kettős vak, randomizált, placebokontrollos, keresztezett vizsgálatban hyperurikaemiás, frissen felfedezett serdülőkori hypertoniásokban 200 mg allopurinolkezelés hathetes adása szignifikánsan csökkentette a vérnyomást az ABPM-vizsgálat szerint ($-6,9/5,1$ Hgmm) (93). Továbbá az allopurinol vérnyomáscsökkentő hatása serdülőkben szignifikánsan együtt járt a stroke (HR 0,5) és nagy cardiovascularis események (HR: 0,61) kockázatának csökkenésével (94). Az allopurinol 10 prospektív vizsgálat metaanalízise szerint 738 felnőttkori hypertoniásban is kissé ($3,3/1,3$ Hgmm), de szignifikánsan csökkentette a vérnyomást (95). Egy kis létszámú, randomizált vizsgálatban 300 mg allopurinol hatására a vizsgált betegekben ($n = 59$) a húgysavszint, a GFR-érték, a szisztolés és diasztolés vérnyomás és a CRP-érték egyaránt csökkent ($p < 0,05$) a proteinuria változatlan mértéke mellett (96).

1.4.2. Febuxostat

1.4.2.1. Febuxostat és a cardiovascularis kockázat

A febuxostat az allopurinolhoz hasonlóan XO-gátló, de nem purinanalóg, és az enzimet irreverzibilisen gátolja. Az elmúlt években számos, itt részleteiben nem ismertetendő klinikai tanulmány igazolta a febuxostat hatékonyságát és biztonságosságát (97, 98). Napi 80 mg dózis-

ban az allopurinolnál hatékonyabbnak bizonyult: a célértéket ezzel a szerrel gyakrabban lehetett elérni, mint napi 300 mg allopurinollal. A febuxostat hatékony tophusos köszvényben, igazoltan segít az újabb rohamok megelőzésében, és mérsékelt vesefunkció-romlás esetén, valamint idős betegekben is biztonságosan, dózismódosítás nélkül alkalmazható. Ezek után az Európai Unióban olyan betegek kezelésére engedélyezték napi 80 mg, illetve 120 mg dózisban, akikben urátlerakódás észlelhető már. A nagy, multicentrikus, kettős vak, randomizált, kontrollált CARES tanulmányban 6190 köszvényes és nagy cardiovascularis kockázatú betegben hasonlították össze a febuxostat és az allopurinol hatását a kemény cardiovascularis végpontokra átlagosan 36 hónapos követéssel. Az eredmények szerint, noha a kombinált primer cardiovascularis végpont alapján a febuxostat non-inferior volt az allopurinolhoz képest (HR: 1,03), de mind az összhálozás (HR: 1,22), mind a cardiovascularis mortalitás (HR: 1,34) szignifikánsan magasabb volt a febuxostatcsoportban (99). Placeboág hiányában nem dönthető el, hogy a CARES tanulmány mortalitási eredményei az allopurinol kedvező vagy a febuxostat kedvezőtlen cardiovascularis hatásának következménye, illetve az, hogy a nagy cardiovascularis rizikójú, de sem allopurinollal, sem febuxostattal nem kezelt köszvényes betegek mortalitása milyen rizikóarányt mutatna. Csökkenti a vizsgálat értékét az a tény is, hogy a betegek 56%-a abbahagyta a

kezelést és 45%-uk nem fejezte be a követést (100). Harmincöt prospektív tanulmány metaanalízise egy nem szignifikáns tendenciát mutatott a febuxostat rovasára az allopurinolhoz képest a cardiovascularis események tekintetében (RR: 1,69, $p = 0,37$) (101). Egy friss, 13 RCT-vizsgálat több mint 13 000 betegét vizsgáló metaanalízisben a febuxostat nem fokozta a cardiovascularis mortalitást (102). Mindenesetre a közelmúltban megjelent európai hyperurikaemia-terápiás konszenzusajánlás alapján a febuxostat adása nagy cardiovascularis kockázatú betegeknek nem javasolt (103).

1.5. Tünetmentes hyperurikaemia és húgysavcsökkentő kezelés idült vesebetegségben

Mivel egyre több adat szólt amellett, hogy a tünetmentes tartós hyperurikaemia szerepet játszik a CKD kiváltásában és progressziójában, illetve állatkísérletekben a gyógyszeres urátsökkentő kezelés ezt ki tudta védeni, azt vártuk, hogy a kezelés előnyös volta a humán CKD-vizsgálatokban is igazolódik.

Több mint 12 000 beteg nyolc évig tartó retrospektív epidemiológiai kohorszvizsgálatában a CKD-2-3. stádiumú betegek körében az eGFR 30%-os javulását gyakrabban észlelték, amennyiben sikerült elérni a célként megjelölt $360 \mu\text{mol/l}$ alatti szérumhúgysavértéket. Viszont a CKD-4. stádiumú vesebetegekben az urátsökkentő kezelés nem csökkentette a progressziót (104). A kezdeti kis esetszámú, rövid ideig tartó, de megbízhatónak ítélt 19 tanulmány metaanalízisében a 992 vesebeteg vizsgálata során az eGFR kismértékben ($3,2 \text{ ml/p/1,73 m}^2$), de statisztikailag szignifikánsan jobb volt az allopurinollal kezeltékben a placebót kapókkal szemben. Ezzel együtt a szisztolés és a diasztolés vérnyomás is alacsonyabbnak bizonyult, azonban a kemény végpontok (végstádiumú veseelégtelenség, halálozás) tekintetében a vizsgálatok heterogenitása, az adatok elégtelensége miatt, nem lehetett következtetést levonni (105).

Az elmúlt években végzett nagyobb betegszámú véletlen besorolásos kontrollált vizsgálatok a XOI-kezelés kedvező voltát nem tudták igazolni. Japánban, egy 55 központú, 443, CKD-3. stádiumú betegének bevonásával végzett tanulmányban a febuxostat két évig tartó adása nem lassította a vesebetegség progresszióját (106). Hasonlóan zárult a dél-koreai, 588, CKD-3-4. stádiumú betegben végzett 3,5 éves XOI-kezelés (107). CKD-ban allopurinollal végzett eddigi legnagyobb betegszámú RCT-vizsgálatban 530 enyhén-mérsékeltén csökkent GFR-rel járó 1-es típusú diabetes mellitusos beteg hároméves kezelése nem csökkentette az izotóppal meghatározott GFR-vesztés ütemét az előzetes eredmények alapján (108). Figyelemreméltó azonban, hogy a betegek kiindulási húgysavértéke alig haladta meg a normálist, átlag $366 \mu\text{mol/l}$ volt, amely a kezeltékben $246 \mu\text{mol/l}$ -ra csökkent. Az ausztrál CKD-FIX vizsgálatban 369, progresszióra nagy rizikójú (jelentős albuminuria vagy évente $>3 \text{ ml/p/1,73 m}^2$ eGFR-csökkenés) CKD-3-4. stádiumú

beteg kétéves vizsgálata során nem tudták kimutatni az allopurinolkezelés előnyös voltát (109).

Fentiek alapján ma még nem rendelkezünk egyértelmű bizonyítékokkal, hogy eldöntsük, indokolt-e a tünetmentes hyperurikaemia kezelése idült vesebetegekben (110). A kemény adatok hiányában a jelenlegi amerikai és európai ajánlásokban tartózkodnak a XOI-kezelés egyértelmű ajánlásától tünetmentes hyperurikaemiában, részben az élethosszig tartó kezelés esetleges mellékhatásaitól is tartva. Az allopurinol adagját a GFR-nek megfelelően csökkenteni kell CKD-ban, azonban ezen adagok sokszor hatástalanok (111). Az ajánlottnál tartósan nagyobb adagok esetén a súlyos hiperszenzitív mellékhatások gyakoribb fellépése várható. Idült vesebetegség, illetve szívbetegség esetén a napi 100 mg -nál nagyobb adagú allopurinolkezdés 11-szeresére fokozza a súlyos mellékhatás rizikóját (112). A célérték elérését febuxostat biztosíthatja (40 mg febuxostat hatásában 300 mg allopurinollal egyenértékű), amely döntően a májon keresztül választódik ki, így csökkent GFR esetén is adható.

Összefoglalva megállapítható, hogy idült vesebetegségben jelentkező tünetmentes hyperurikaemia esetén is törekedni kell a normális (férfiban és nőben egyaránt $360 \mu\text{mol/l}$ alatti) szérumhúgysavszint elérésére. Első lépésben a hyperurikaemia hátterében álló okok keresése szükséges. A vesefunkció javításán, megőrzésén túl fontos a fokozott purin/urát termelés és csökkent húgysavkiválasztás egyéb okainak megoldása, társbetegségek komplex kezelése. A vesebetegségben alkalmazott fehérjeszegény diéta egyben purinszegény is. A szigorú purinszegény diéta alkalmazása csak kismértékben (egyes adatok szerint maximum $60 \mu\text{mol/l}$ -rel) képes a szérumhúgysavszintet csökkenteni. Ezért inkább az egyéb szempontokat (fogás, fruktóz-, alkoholbevitel csökkentése) hangsúlyozzuk, és a purinban gazdag ételek kerülését tanácsoljuk, a részleteket illetően utalunk a kösvényben leírtakra (2.5.2 fejezet). A gyógyszeres kezelés módosításánál figyelembe kell venni azok húgysavszintre gyakorolt hatását. Bár a vesebetegek hypertóniája rendszerint volumendependens, esetenként mérlegelni kell a diuretikumok (tiazid, furoszemid) csökkentését, elhagyását, előnyben kell részesítenünk a kalciumcsatorna-gátlókat (dihidropiridinek és a diltiazem), illetve az ACEI/ARB szerek közül a lozartant. Ez speciális uricosuriás hatással rendelkezik, még tiaziddal együtt adva is csökkenti a húgysavszintet. Hasonlóan kedvező hatású a fenofibrát, amely azonban 30 ml/p/1,73 m^2 alatti GFR esetén már nem adható. A CKD miatti fokozott cardiovascularis rizikó miatt egyébként rendszerint szükséges sztatinok ilyenkor is folytathatók, és ezeknek is van mérsékelt húgysavcsökkentő hatásuk. Leginkább az atorvasztatint preferáljuk, mert ennek proteinuria-csökkentő hatása is van, és a rozuvasztatinnal szemben súlyosan csökkent eGFR esetén is adható. Az SGLT-2-gátló szerek átlagosan $38 \mu\text{mol/l}$ -rel csökkentették egy metaanalízisben a húgysavszintet (113), ami szintén hozzájárulhat a kedvező cardiovascularis és renalis hatá-

saikhoz (114). Különösen gyakori a hyperurikaemia vesetranszplantált betegekben, amelyhez a kalcineurinninhibitorok is hozzájárulnak. Az immunszuppresszió következtében arthritis ritkán jelentkezik, és a köszvény sokszor csak előrehaladott tophosus formában kerül felismerésre. A magas húgysavszint fokozza a kalcineuron miatti afferens arteriola károsítását, vesefunkció-romlást. Ilyen esetekben az immunszuppresszió módosítása mérlegelendő, ennek során azonban nem szabad elfeledkezni arról, hogy mind az allopurinol, mind a febuxostat jelentősen, három-négyszeresére emeli az azathioprin szérumszintjét, amely súlyos agranulocytosishoz, anaemiához vezethet.

Amennyiben a diéta, életmód és gyógyszeres kezelés módosítása ellenére a húgysavszint a $480 \mu\text{mol/l}$ -t meghaladja, mérlegelnünk kell a XOI-kezelés megkezdését. A korábbi ajánlások ezt rendszerint csak extrém magas ($600\text{--}720 \mu\text{mol/l}$ feletti) húgysavszinteknél javasolták, a jelenlegi ajánlások konkrét értéket nem tartalmaznak. Kivételt jelent a japán ajánlás, amely $480 \mu\text{mol/l}$ feletti szérumhúgysavszint esetén egyértelműen javasolja XOI-kezelés alkalmazását. Mivel ezt meghaladó értékeknél az urátdepozíciós betegségek gyakorisága, valamint a cardiovascularis megbetegedések és a vesebetegség progressziójának rizikója is jelentősen megnő, indokoltnak látszik a XOI-kezelés elkezdése. Amennyiben a húgysavszint $360\text{--}480 \mu\text{mol/l}$ közötti, a jelenlegi adatok alapján egyértelmű ajánlás nem adható, de cardiovascularis vagy idült vesebetegség jelenlétekor a kezelés megfontolása szükséges. Az egyszerűsített algoritmust a 2. ábrán mutatjuk.

2. A köszvény

2.1. A köszvény definíciója és epidemiológiája

A köszvény a „királyok betegsége – a betegségek királya”. Olyan anyagcsere-megbetegedés, amelyet az ízületekben (arthritis urica), vesékben és egyéb, a szövetekben kicsapódott mononátriumurát-monohidrát (MNU) kristályok által okozott, rohamokban jelentkező gyulladás jellemez. A krónikus stádiumban tophusok alakulhatnak ki és a betegséghez különböző extraarticularis manifesztációk, társbetegségek is társulhatnak. A kimenetelt nemcsak maga az alapbetegség, hanem a – döntően vascularis – társbetegségek határozzák meg. Az emelkedett szérumhúgysavszint (hyperurikaemia) fontos provokáló tényezője a betegségnek, azonban önmagában nem azonos a köszvénytől (1, 115–117).

A köszvény az Egyesült Államokban a felnőtt lakosság mintegy 4%-át, 8 millió lakost érint (7, 118, 119). A köszvény prevalenciája világszerte 1,7% (malájok) és 8,8% (maorik) között mozog (119, 120). A prevalencia férfiakban 5,9%, nőkben 2% (7). Direkt hazai epidemiológiai felmérés, néhány korábbi kutatástól eltekintve, nem áll rendelkezésre (121, 122). Hasonló gyakorisággal számolva a hazai 8 milliós felnőtt lakosságban legalább 300 000 köszvényes

beteggel kell számolnunk. A hyperurikaemia prevalenciája jóval magasabb, 21–22% körül van (7).

2.2. A köszvény patogenezise

A különböző okokból létrejött hyperurikaemia nem minden esetben vezet köszvényhez, de az emelkedett húgysav-koncentráció hajlamosít az MNU-kristályok ízületekben és más szervekben való lerakódására. A biológiai folyadékok egy bizonyos koncentráció felett túltelítetté válnak, a húgysav kicsapódik és MNU-kristályok keletkeznek. A később tárgyalandó küszöbérték a kicsapódás határát jelzi. A hyperurikaemia és a köszvény kialakulása közti összefüggést nagyobb felmérések is igazolták. Az emelkedő húgysavszint fokozatosan növeli a köszvény kialakulásának a valószínűségét. A köszvény kialakulásának független rizikófaktorai a magasabb kor, obesitas, alkoholfogyasztás, hypertensio és diuretikumok használata (1, 2). A hyperurikaemia lehet primer vagy szekunder eredetű, s mindkettő hátterében állhat a húgysav csökkent kiválasztása vagy fokozott bioszintézise. A részleteket illetően az irodalomra utalunk (1).

2.2.1. Uráttranszporterek szerepe

Mivel a közeljövőben terápiás célpontként működhetnek, fontos tudni, hogy a csökkent renális húgysavkiválasztás hátterében a proximalis tubularis epithelsejtek uráttranszporter membránfehérjéinek izolált egy-nukleotidos polimorfizmusai (SNP) is állhatnak. A teljes genomra vonatkozó genomvizsgálatok (GWAS) és funkcionális vizsgálatok alapján ezek az SNP-k vagy a szekréció gátlása (ABCG2, NPT1 és NPT4 fehérjék), vagy a posztsekrepcionális reabszorpció fokozása (OAT4, URAT1 és GLUT9 fehérjék) révén vezethetnek hyperurikaemiához és köszvényhez (1, 123). Ebben a vonatkozásban a közelmúltban hazai kutatók is végeztek vizsgálatokat (123).

2.2.2. A gyulladás patogenezise: veszélyszignál, inflammaszómaaktiváció és synovitis

A köszvényt ma döntően autoinflammatorikus betegségnek tartjuk, amelyben központi szerepet játszik az inflammaszómaaktiváció, a kaspázrendszer és az interleukin-1 (IL-1-) termelés. Az inflammaszómáról és az ide tartozó betegségcsoportról a közelmúltban jelent meg hazai összefoglaló (124).

A köszvényes gyulladás központi eseménye a gyulladásos sejtek MNU-kristályok útján végbemenő aktivációja. A „veszélyelmélet” szerint a szervezet a sejtjeinek, szöveteinek egészségét folyamatosan monitorozza, elsősorban a természetes (innate) immunrendszer révén. A sejtekből kiszabaduló idegen részecskéket a veszélyjelző rendszer azonnal detektálja, ellene választ indukál. Az ilyen veszélyt jelző sejten belüli molekulákat veszélyhez kötött molekuláris mintázatoknak

(danger-associated molecular pattern – DAMP) nevezzük. Kiderült, hogy az MNU-kristály is ilyen DAMP-szignált közvetít az úgynevezett Toll-szerű receptorok (TLR2 és TLR4) számára (2, 124, 125). A természetes immunitáson kívül adaptív immunrendszer is aktiválódik. Az adaptív immunválasz elindítói a dendritikus sejtek (DC), amelyek a nyirokcsomókban T-sejteknek mutatják be az antigént. Az MNU-kristályok mint DAMP-ok, aktiválják a DC-eket és a további immunreakciókat (2, 124, 125). Az e folyamatok által elindított gyulladásos kaszkád során a DC-ken kívül a monocyta/macrophagok, synovialis fibroblastok, hízósejtek, majd a neutrophil granulocyták is aktiválódnak. A sejtek által termelt proinflammatorikus citokinek (interleukin-1 [IL-1], IL-6, IL-8, tumornekrózis-faktor- α [TNF- α]) felszabadulása révén gyulladásos kaszkád indul be, amelyben mátrixbontó proteázok (MMP), prosztaglandinok, leukotriének, reaktív oxigénintermedierek (ROI) is részt vesznek. A citokinek a vascularis endothelsejtek felszínén adhéziós molekulák (például E-szelektin, VCAM-1) expresszióját indukálják, amely a leukocyták endothelhez történő adhézióját elősegítve a gyulladásos fehérvérsejtek érpályából való kijutását idézi elő (1, 124, 125).

A köszvényes autoinflammatio központi folyamata az úgynevezett NLRP3 (NACHT, LRR és PYD doméntartalmú protein 3) inflammaszóma több lépésben történő aktivációja, amely a kaszpáz-1 aktivációjához és végső soron az IL-1 proinflammatorikus citokin nagy mennyiségű felszabadulásához vezet. (Mint látni fogjuk, ennek terápiás konzekvenciája is van.) A kristályrészecske által indukált, sejtnecrosishoz társuló, rendszerint steril gyulladás fő mediátora az IL-1. Ennek a citokinnek két izoformája létezik (IL-1 α és IL-1 β), amelyek ugyanazon IL-1-receptorhoz (IL-1R1) kötődnek. A sejtek eredetileg inaktív pro-IL-1-et kódolnak, amelyet a kaszpáz-1 enzim alakít át aktív IL-1-gyé. A kaszpáz-1 aktivációja ugyancsak többlépcsős folyamat. Ez az enzim eredetileg szintén inaktív formában van a sejtekben, és aktiválódását az NLRP3 inflammaszóma nevű makromolekuláris komplex végzi. A gyulladásos kaszkád során ez a komplex „összeszerelődik”, a kaszpáz-1 aktiválódik, és aktív IL-1-et képez (124, 125).

A leírt gyulladásos kaszkád elsősorban az akut köszvényt vonatkozik. Az idült tophusképződést is hasonló, a kristályok által kiváltott reakció jellemzi. A nagy mennyiségű gyulladásos mediátor felszabadulásával szemben azonban itt inkább idegentest-indukált óriássejt-, illetve granulációsszövet-képződés jellemző. Ebbe a szövetbe másodlagosan kalcium rakódik le, ezáltal meszes tophus képződik (1, 125).

Ezt a kaszkádot, ezáltal a gyulladást és a köszvényes rohamot számos tényező gátolhatja. Az említett kristályindukált phagocytosist az apolipoprotein E (apoE) és apoB alkotta kristályburok gátolja. A synovialis gyulladás megszűnésében az antiinflammatorikus citokinek (TGF- β , IL-10, PPAR- γ), valamint az apoptotikus sejtek és a pro-

inflammatorikus mediátorok fokozott kiürülése játszhat szerepet (1, 125).

2.3. A köszvény diagnózisa, küszöbértékek

Több ajánlás vonatkozik a köszvény diagnosztikájára (126, 127). Ismételten hangsúlyoznunk kell, hogy a hyperurikaemia önmagában nem jelent köszvényt! A diagnózis ma is az MNU-kristályok synovialis punctatumból vagy szövetekből történő polarizációs mikroszkópos kimutatásán alapszik (1, 126). A kristályok kimutatásának hiányában a diagnózis csak valószínűsíthető a típusos klinikai kép és a hyperurikaemia együttes jelenléte esetén (1, 126). Fontos, hogy roham alatt a húgysavszint normális is lehet, ezért ezt lehetőleg rohammentes időszakban (a roham után legalább két héttel), három hónapos purinszegény és alkoholmentes diéta után kell ellenőrizni (125). Hyperurikaemiában és köszvényben magas a 24 órán át gyűjtött vizelet húgysavtartalma (normál tartomány 2,4–4,8 mmol/nap), míg tubularis urátretenció esetén alacsony a frakcionális urátexkrécio (<5%). Utóbbi az urátclearance (normál tartomány 8–9 ml/perc) és a kreatinin-clearance hányadosa (1, 126). A szisztémás gyulladás nem specifikus laboratóriumi eltérésekkel jár: gyorsult vérsejtsüllyedést (We), emelkedett CRP-értéket, leukocytosist találunk. Természetesen a laboratóriumi vizsgálatok során a fent említett társbetegségekre utaló jeleket is észlelni kell (1, 126).

Számos újdonság van a képalkotókkal kapcsolatban. Bár a nagyobb deformításokat, a klasszikus „lyukasztóvaslaesiokat” hagyományos röntgenfelvételen is jól lehet látni, a finomabb elváltozásokat (kisebb destrukciók, tophusok) így nem lehet igazolni. Az ultrahang-, a hagyományos, de különösen a nagy felbontású CT- (high-resolution CT – HRCT) és a kettős energiájú CT- (dual-energy CT – DECT), valamint esetleg az MR-vizsgálat szenzitívabb és specifikusabb a tophusok, illetve az urát vesekövek kimutatásában (126–129). Mindez azért is fontos, mert, mint látni fogjuk, az újabb gyógyszerek mellett várható a kisebb tophusok feloldódása, így azokat képalkotókkal érdemes követni. Másrészt, tophusos köszvény esetén a terápiás célérték alacsonyabb (128, 130, 131).

Végül, a fentiek mellett, az *ex juvantibus* adott kolchicin jótékony hatása is használható kiegészítő diagnosztikus eszközként. Ez különösen akkor lehet fontos, amikor a kristálykimutathatóság hiányában a diagnózis a klinikumon és egyéb kiegészítő tényezőkön alapul. Azt is tudni kell, hogy a kolchicinteszt nem képes differenciálni a köszvény és egyéb kristályartritisek között (126, 127).

Differenciáldiagnosztikai szempontból az akut köszvényt elsősorban septicus arthritistől (punctio, Gramfestés és tenyésztés!), orbáncból, más kristályartritisektől és egyéb arthritisektől, inflammált arthrosistól kell elkülöníteni. Mindebben a tenyésztés, képalkotók, kristályanalízis és a társbetegségek jelenléte segít. Krónikus köszvény esetén elsősorban rheumatoid arthritis, egyéb krónikus arthritisek és az arthrosis jelenthet differenciáldiagnosztikai problémát (1, 126).

1. táblázat. Diétás ajánlás köszvényben

Hatás	Termék
Húgysavszintet emeli (káros)	sör tömény ital vörös hús tenger gyümölcsei fruktóztartalmú (nem diétás) üdítőitalok A-vitamin
Előnyös	vörösbor (kismértékű fogyasztása) tejtermékek kávé (nem a koffein!) C-vitamin, β -karotin (sárgarépa) egyes gyümölcsök (cseresznye, meggy, eper)
Irreleváns, nem káros	purintartalmú zöldségek fehér hús, hal nagy fehérjebevitel antioxidáns vitaminok tea diétás üdítőitalok

2.4. Köszvény és cardiovascularis rizikó

Több tanulmány igazolta, hogy a köszvény a cardiovascularis morbiditás és mortalitás (37) és a 2-es típusú diabetes mellitus független rizikófaktor (132). A részleteket illetően utalunk az 1.3. A hyperurikaemia mint kockázati tényező fejezetre.

2.5. A köszvény kezelése

2.5.1. Kezelési céltételek

Miután a hyperurikaemia egyértelműen összefügg a köszvény kialakulásának esélyével és súlyosságával, valamint a legtöbb társbetegség kialakulásával, a köszvény tüneteinek csökkentése mellett alapvető a húgysavszint kontrollja. E tekintetben a leglényegesebb, hogy a magas vérnyomáshoz (Hgmm) és a cukorbetegséghez (hemoglobin-A-1c) hasonlóan ma már itt is a céltételekre törekvés az ajánlott. Ennek érdekében az elérendő húgysavszint céltétele $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 6 \text{ mg/dl}$), tophusos köszvényben $< 300 \mu\text{mol/l}$ ($< 5 \text{ mg/dl}$). Sajnos a legtöbb hazai laboratóriumban a normál tartomány felső határa továbbra is $420 \mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl). Felmerül a kérdés: miért pontosan $360 \mu\text{mol/l}$ a céltérték? Fizikokémiai szempontból a szaturáció, amely mellett kristályosodás indul meg, hőmérsékletfüggő. Testhőmérsékleten (37°C), vizes közegben az MNU oldékonysága átlagosan $384 \mu\text{mol/l}$ mellett éri el határát. Az oldhatóság azonban alacsonyabb hőmérséklet mellett csökken. Márpedig az extremitásokon, ahol a tophus is leggyakrabban fordul elő (kézujjak, nagylábujj, fülkagyló) a testhőmérséklet csak 35°C . Ezen hőmérséklet mellett az oldhatósági küszöb éppen $360 \mu\text{mol/l}$! Másrészt, a szérumhúgysavszint és a köszvény kialakulásának rizikója szintén összefügg egymással. A Framingham vizsgálatban, más biztosítói adat-

bázisokban éppen $360 \mu\text{mol/l}$ húgysavszint felett ugrott meg a klinikailag manifesztálódó köszvény gyakorisága (116, 130, 131, 133).

2.5.2. A köszvény nem gyógyszeres kezelése

Bár az utóbbi időben a diéta szerepe a hatékony gyógyszerek mellett háttérbe szorult, a fenti komplex kép, a hyperurikaemia és az elhízás, metabolikus szindróma, vascularis és vesebetegségek összefüggéseinek tükrében újra elő kell vennünk ezeket az ajánlásokat. Nemcsak a köszvény diétás kezeléséről van tehát szó, hanem a társbetegségekről is, ráadásul egy kisebb diétás módosítás az egyén szintjén nagy, társadalmi szinten pedig óriási hatásokat válthat ki. Másfelől nincs bizonyíték arra, hogy az életmódi változtatás önmagában, gyógyszerek nélkül jelentősen befolyásolná a köszvény lefolyását és kimenetelét (84, 131, 134–136).

A diétára, életmódi faktorokra vonatkozó adatok döntően nagy, keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatokból (például NHANES, MRFIT, NHS) származnak. Ezekben azt elemezték, hogy egy adott táplálékot fogyasztók és nem fogyasztók között milyen a szérumhúgysavszint, illetve a köszvény előfordulása. Ezzel szemben kevés az olyan prospektív, intervenciós vizsgálat, amely valóban igazolná az életmódváltás hosszabb távú hatását a betegség kimenetelére (135–137).

Az egyes ételekre és italokra vonatkozó adatok részletes elemzése helyett utalunk néhány hazai (1, 134, 135) és nemzetközi összefoglalóra (84, 136, 137) (1. táblázat). Rövid összegzésként elmondhatjuk, hogy a nagy epidemiológiai vizsgálatok alátámasztották a hyperurikaemia szempontjából káros (vörös hús, tenger gyümölcsei, sör és tömény ital) ételekkel való összefüggést, miközben végérvényesen megdöntötte más élelmiszerek (vörösbor, zöldségek, nagy fehérjebevitel) szerepét (84, 134–137). Így például a szeszes italok közül a sör és a tömény ital a legrosszabb, míg a kismértékű borfogyasztás kedvező hatású lehet (138, 139). A tartós kávéfogyasztás csökkentette a szérumhúgysavszintet és a köszvény rizikóját. Érdekes, hogy ezt a hatást koffeinmentes kávé fogyasztása mellett is észlelték, ami arra utal, hogy valószínűleg nem a koffein, hanem a kávéban levő más, egyelőre ismeretlen alkotóelem felelős a kedvező hatásért (140, 141). A cukrozott, ezáltal fokozott fruktóztartalmú üdítőitalok is károsak. A fruktóz az egyetlen szénhidrát, amely a purinnukleotid-lebontás és a purinszintézis fokozása révén emeli a húgysavszintet. A fruktóz fokozott bevitelért döntően a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek, míg a diétások nem. Sajnos a magas fruktóztartalmú gyümölcslevek, a reklámozott rostos narancslevek sem előnyösek ebből a szempontból. A mesterséges édesítőt tartalmazó, diétás üdítők ebben a tekintetben irrelevánsok (60, 61). Az élelmiszerek közül a vörös húsok, felvágottak, tenger gyümölcsei fogyasztása emeli a szérumhúgysavszintet, a baromfihús nem (142). A tejtermékek

protektív szerepére derült fény: a naponta legalább egyszer tejet vagy joghurtot ivók húgysavszintje alacsonyabb volt, mint az ilyen tejtermékeket nem fogyasztókban (142, 143). A *purinban gazdag zöldségek* (bab, borsó, lencse, karfiol, gomba, spenót) esetében is teljes paradigmaváltás történt. Korábban azt tartották, hogy a puringazdagság miatt ezen zöldségek fogyasztása káros, de – amint azt nagy epidemiológiai tanulmányok igazolták – ezen zöldségek nem fokozzák a hyperurikaemia és köszvény rizikóját (142, 143). Nagyon érdekes egyes *gyümölcsök*, elsősorban a cseresznye, esetleg meggy és eper, valamint a köszvény összefüggése. Ezek antocianintartalma miatt csökkentik a köszvényes rohamok gyakoriságát (144). Arra vonatkozóan ellentmondóak az adatok, hogy a cseresznyekivonat csökkenti a szérumhúgysavszintet (145, 146) vagy sem (147). A piros gyümölcsök köszvényre gyakorolt kedvező hatása független is lehet a húgysavszinttől (147). Az *antioxidánsok* (C- és E-vitamin, β -karotin, retinol) hatásai ellentmondásosak: egyes tanulmányokban a C-vitamin és β -karotin csökkentette a húgysavszintet, mások nem, sőt a fokozott A-vitamin-bevitel még fokozta is a hyperurikaemia esélyét (1, 84, 134–136, 148–151). A C-vitamin uricosuriás hatását igazolták, amelynek révén valószínűleg csökkenti a húgysavszintet és a hyperurikaemia rizikóját (149–151).

Ami az *életmódi tényezőket* illeti: lényeges a fogyás, optimális BMI elérése (kimutatták, hogy ez önmagában is csökkenti a húgysavszintet), a társbetegségek (hypertensio, diabetes mellitus, hyperlipidaemia) kontrollálása, az egészséges táplálkozás (általában), a dohányzás abbahagyása, aktív mozgás, sport és a jó hidratáltság. A fogyás önmagában is csökkenti, a hízás emeli a húgysavszintet és a köszvény gyakoriságát is. A húgysavszint rendezése segít a cukorbetegség és valószínűleg egyéb társbetegségek stabilizálásában is (84, 117, 134–136).

2.5.3. A köszvény gyógyszeres kezelése

2.5.3.1. Húgysavszintcsökkentő kezelés

Húgysavcsökkentésre első vonalban a XO-gátló allopurinol javasolt. A szer évtizedek óta alkalmazott purinszármazék, amely a húgysav szintézisét gátolja. Kezdeti adagja 100 mg, amely fokozatosan, állandó húgysavszint-ellenőrzés mellett emelhető a kívánt hatás eléréséig. Az allopurinol feltitrlása kettő-öt hetente történjen 100 mg-onként, a húgysav célértékének eléréséig, a maximális dózis napi 900 mg. Enyhe vesefunkciós zavar esetén (GFR <50 ml/perc/1,73 m²) legfeljebb napi 100 mg, kifejezettebb veseelégtelenség (GFR <30 ml/perc/1,73 m²) legfeljebb napi 50 mg adható. Bizonyított, hogy enyhe-közepes vesefunkciós zavar esetén a lassan feltitrlált allopurinollal könnyebben el lehet érni a kívánatos célértéket, miközben a mellékhatások gyakorisága nem változik, szemben az alacsony dózissal épülő konzervatív stratégiákkal. Az allopurinol valószínűleg kedvezően hat a társbetegségekre is (84, 128, 131, 149).

A *febuxostat* az allopurinolhoz hasonlóan XO-gátló, de nem purinanalóg és az enzimet irreverzibilisen gátolja.

Az elmúlt években számos, itt részleteiben nem ismertetendő klinikai tanulmány igazolta a febuxostat hatékonyságát és biztonságosságát. Napi 80–120 mg dózisban alkalmazzuk. A febuxostat hatékony tophusos köszvényben, és mérsékelt vesefunkció-romlás esetén is biztonságosan alkalmazható (84, 100, 131, 134). A CARES vizsgálatban bár a febuxostat cardiovascularis kockázata némileg meghaladta az allopurinolét, ez nem jelentette azt, hogy a febuxostatkezelés összességében fokozott cardiovascularis rizikót jelentene (100). A febuxostathoz hasonló topiroxostat jelenleg fejlesztés alatt áll (152).

Mint említettük, az XO-gátlók ellenjavallata esetén jöhetnének szóba az *uricosuriás szerek*, de az ajánlásokban szereplő probenecid, szulfipirazon vagy benzbromaron hazánkban már nem érhető el. Az uricosuriás szerek alkalmazása enyhe-közepes súlyosságú vesebetegségben is szóba jön, amikor allopurinol nem adható (84, 131). A jövőben várható néhány újabb uricosuriás hatású, az urát-transzporterekre ható szer (lezinurad, arhalofenat, verinurad) bevezetése is. A lezinurad az URAT1 és OAT4 húgysav-reabszorpciót végző transzporterek gátlószere, amely ezáltal fokozza az urátürítést. Napi 400 mg adagban, valamelyik XO-gátlóval (allopurinol, febuxostat) kombinációban adva igen hatékonynak bizonyult, így törzskönyvezték is Európában. Az arhalofenat amellett, hogy szintén gátolja az URAT1-transzportert, gátolja az NLRP3 inflammaszómát is, így gyulladásellenes hatása is van. Ezzel a szerrel még folynak vizsgálatok. A verinurad a fejlesztés korai fázisában van (152, 153).

A *rekombináns, pegilált urikáz* (peglotikáz) a fenti szerekre refrakter esetekben kettő-négy hetente iv. adott 8 mg dózisban hatékony lehet a húgysavszint csökkentésére, de fokozza az akut köszvényes fellángolások számát, az infúziós reakciók relatíve gyakoriak, és a mellékhatások miatti kezelésmegszakítás is relatíve gyakori. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2013-ban törzskönyvezte a szert, de 2016-ban a gyártó kérésére a forgalomba hozatali engedélyt visszavonták. Hasonló, jelenleg fejlesztés alatt álló molekula a pergszitikáz (84, 131, 152).

A húgysavszintet csökkentő, elsődlegesen *nem a köszvény terápiájában használatos* gyógyszerek (fenofibrát, atorvasztatin, lozartan) uricosuriás hatása jól kihasználható. Ezért, amennyiben a köszvényes beteg egyúttal hyperlipidaemiás, hypertóniás is, akkor az említett szerek előtérbe kerülnek. A hyperurikaemia csökkentése mellett direkt vasculoprotektív hatásai miatt ezen szerek kedvezően befolyásolhatják a cardiovascularis rizikót és javíthatják a vese-funkciót (84, 131, 134).

2.5.3.2. Rohamoldás köszvényben

Az akut roham oldására hagyományosan ma is alkalmazzuk az orális *kolchicint*, de már nem a klasszikus protokoll szerint. Kezdetben napi 3 × 0,5 mg javasolt a roham megszűnéséig; hasmenés, vese- vagy májfunkciós zavar esetén dóziscsökkentés vagy leállítás ajánlott. Ezt követően a fenntartó profilaktikus dózist (napi 0,5–1 mg) állítjuk be (84, 131, 134).

Rohamoldásra leggyakrabban ma az *NSAID-készítményeket* alkalmazzuk. Elvileg bármelyik készítmény alkalmas

lehet a gyulladás és a fájdalom csökkentésére, mivel nincs különbség az egyes NSAID-készítmények hatékonysága között. Az NSAID-kezelés a maximális ajánlott dózisban javasolt a roham teljes megszűnéséig; dózis-csökkentés csak egyéb kockázatok esetén ajánlott. Fontos tudni, hogy *paracetamol*, illetve egyéb analgetikumok és a köszvény vonatkozásában nincsenek megbízható adatok, így – ellentétben más fájdalmas állapotokkal – arthrosis, köszvény esetén azonnal az NSAID-szerekhez kell nyúlnunk, az analgetikum legfeljebb kiegészítésként javasolt (84, 131, 134).

Elsősorban a tengerentúlon elfogadott az első vonalbeli szisztémás *kortikoszteroidkezelés*, Európában, így hazánkban is, inkább NSAID és/vagy kolchicin adása után javasoljuk. Összességében a szteroidkezelés hatékony és biztonságos alternatívája az NSAID-nek. A gyakorlatban a legtöbb esetben napi 0,5 mg/kg prednizolonekvivalenst alkalmazunk öt-tíz napig teljes dózisban vagy kettő-öt napig teljes, majd hét-tíz napig csökkentett dózisú kezelést. Egy vagy két nagyüzületet érintő arthritis esetén inkább intraarticularis szteroid ajánlott (84, 131, 134).

Súlyos esetben, kiterjedt érintettség mellett vagy a monoterápia hatástalansága esetén kivételesen NSAID + kolchicin; orális szteroid + kolchicin, illetve NSAID vagy kolchicin + intraarticularis szteroid *kombinációt* is alkalmazhatunk (84, 131, 134).

A *biológiai (célzott) terápia* a köszvény kezelésében, a rohamoldásban is bevezetésre vár, a fenti szerekre refrakter esetekben. Az említett autoinflammatorikus patogenezisből (inflammaszóma, IL-1-termelés) adódóan elsősorban az IL-1-gátlás kecsegtethet reménnyel. A kanakinumab Magyarországon regisztrált, de egyelőre nem támogatott anti-IL-1 monoklonális antitest. A szer egyetlen 150 mg-os subcutan injekció formájában alkalmazva depot KS-hoz képest gyorsabban és tartósabban mérsékli a köszvényes rohamokkal járó fájdalmat, és a már megkezdett szérumsavszint-csökkentő terápia mellett csökkenti az újabb rohamok esélyét (84, 131, 134). A többi biológiai szer egyelőre nem regisztrált a köszvényes roham oldására, de meg kell említenünk, hogy mind az IL-1-receptor-antagonista anakinra, mind az IL-1-Trap fúziós fehérje rilonacept hatékonynak bizonyult a refrakter akut köszvényes arthritis kezelésében (84, 131, 134).

2.5.3.3. Gondozás

A köszvényes betegek gondozása fontos és multidiszciplináris (családorvos, reumatológus, belgyógyász, anyagcsere-szakember, nefrológus) folyamat. Ajánlott speciálisan képzett szakdolgozók (nővér, asszisztens, dietetikus, gyógytornász, szociális munkás) bevonása. Az alapbetegség mellett a várható társbetegségekre, szövődményekre is fokozottan figyelni kell. Az említett gyógyszeres és életmódi kezelés, prevenció mellett a gyógytorna és fizioterápia, hasonlóan más mozgásszervi kórképekhez, kiemelten fontos köszvényben is. Mivel a tophus rossz prognosztikai tényező, ennek megjelenését és változását klinikailag és képalkotókkal követni kell. Összességében a célértékre (húgysavszint $\leq 360 \mu\text{mol/l}$, tophus esetén $\leq 300 \mu\text{mol/l}$) törekvő kezelés elve lehető-

séget ad, hogy a terápiát és a gondozást objektíven vezessük (84, 117, 130, 131, 134).

2.5.4. Elérhető ajánlások

Korábban is számos ajánlás jelent meg a köszvény vonatkozásában (126, 127). Ezt követően 2016-ban megjelent a célértékre történő kezelés (T2T) (130), majd az EULAR legfrissebb ajánlása (84). Ezeket a közelmúltban magyar nyelven részletesebben már összefoglaltuk (115). Ezen a helyen rövidítve mutatjuk be a két, sok tekintetben összekapcsolódó ajánlást.

A T2T ajánlást egy 11 reumatológusból, egy kardiológusból, nefrológusból, háziorvosból és egy betegből álló ad hoc bizottság állította össze. Összesen négy alapelvet és kilenc pontból álló részletes ajánlást fogalmaztak meg. Általánosságban ez az ajánlás döntően a célértékre és annak terápiát vezérlő szerepére vonatkozott. Nem tértek ki a hyperurikaemia kezelésére, mert kevés a prospektív adat arra vonatkozóan, hogy a hyperurikaemia kezelése jár-e hosszú távú eredményekkel. A prognózis vonatkozásában felvetődött, hogy a húgysavszintcélérték önmagában kevés. Akut köszvényben a fájdalom, duzzadt ízületek száma és a beteg megítélése is fontos a szérumsavszint mellett. A laboratóriumértékeken kívül más klinikai paraméterek, esetleg képalkotók (ultrahang, CT) is beépíthetők a terápiás stratégiába, a követésbe és a kimenetel felmérésébe, de ezek további kutatásokat igényelnek. Összességében ez az első ajánlás, amely köszvényben a célértékre törő kezelést tárgyalja. További kutatások szükségesek egyéb célpontok és kimeneteli mutatók meghatározására (127).

Az EULAR új ajánlása sokkal részletesebb (84). Ebben az esetben az EULAR munkacsoport 15 reumatológusból, egy radiológusból, két családorvosból, egy fiatal kutatóból, három epidemiológus/metodológus szakértőből és két betegből állt. Az alapvetések közül kiemelendő, hogy nagyobb hangsúlyt helyeznek a beteg informáltságára, az életmódi tanácsokra és a társbetegségekre (84, 131).

A két ajánlás részletesen nem szól a diétás és életmódi változások terápiás hatásairól. A fentiek alapján, a relatíve kevés direkt prospektív bizonyíték ellenére, elmondható, hogy a húgysavszintcsökkentés és a köszvény rizikójának minimalizálása szempontjából előnyben részesítendő az alacsony zsírtartalmú tejtermékek (túró, sovány tej, joghurt, sovány sajt) és a zöldségek. Valószínűleg kedvező hatásúak (de még nincs elegendő bizonyíték) az antrociánintartalmú gyümölcsök (például cseresznye, meggy, eper), a C-vitamin (aszcorbát) és az olajos magvak (dió, mogyoró). Mérsékeltén fokozhatják a húgysavszintet, ezért korlátozottan fogyasztathatók a vörös húsok (marha, sertés, bárány), a magas purintartalmú halak (szardínia) és tenger gyümölcsei, a természetes gyümölcslevek, a cukor, cukrozott italok, desszertek, a só, magas sótartalmú ételek. Kifejezetten kerülendő a magas purintartalmú húsok és belsőségek (máj, vese-velő, hurka), magas fruktóztartalmú (cukrozott) üdítőitalok (a diétások fogyaszthatók!) és az alkoholabúzus (több mint két ital naponta; elsősorban sör és tömény szeszes ital). Roham alatt vagy nem jól beállított köszvényben azonban teljes alkoholtilalom szükséges (117, 131, 135, 137)!

2. táblázat. Az ajánlási osztályok

Kategória	Definíció	Javasolt alkalmazás
I. osztály	Bizonyított és/vagy általánosan elfogadott, hogy az adott kezelés vagy eljárás előnyös, hasznos, hatékony.	Javasolt/indikált
II. osztály	Egymásnak ellentmondó bizonyítékok és/vagy megoszló vélemények az adott kezelés vagy eljárás hasznával/hatékonyaságával kapcsolatban.	
Ila osztály	A bizonyítékok/vélemények alapján inkább hasznos/hatékony.	Megfontolandó
Ilb osztály	A bizonyítékok/vélemények alapján a hasznosság/hatékonyosság kevésbé megalapozott.	Megfontolandó
III. osztály	Bizonyított vagy általánosan elfogadott, hogy az adott kezelés vagy eljárás nem hasznos/hatékony, egyes esetekben ártalmas lehet.	Nem javasolt

3. Általános megállapítások és ajánlások

3.1. Általános megállapítások

3.1.1. Tünetmentes hyperurikaemia

A hyperurikaemia számos cardiovascularis kórkép (hypertonia, metabolikus szindróma, koszorúér-betegség, stroke, szívelégtelenség) független kockázati tényezője.

3.1.2. Köszvény

1. A köszvény idült, súlyos betegség, amely bár csökkent életminőséggel és várható élettartammal jár, hatékonyan kezelhető.
2. A köszvény sikeres kezelése magában foglalja a beteg teljes körű tájékoztatását, valamint bevonását a közös döntésekbe, ugyanis a húgysavszintcsökkentő terápiához fűződő szoros adherencia szükséges az optimális eredmény eléréséhez.
3. Bár a köszvény legfontosabb rizikófaktor a hyperurikaemia, az emelkedett vagy normális szérumhúgysavszint nem igazolja és nem is zárja ki köszvény fennállását, mivel a hyperurikaemiások egy részében nem alakul ki köszvény, és roham alatt a szérumhúgysavszint normális is lehet.
4. Minden köszvényes személyt részletesen informálni kell a betegség kialakulásáról, a rendelkezésre álló kezelési lehetőségekről, a társbetegségekről, valamint az akut rohamok kezeléséről és az urátkristályok eliminációjának lehetőségeiről, ami a húgysavszint élesen át a célérték alatt tartása révén valósítható meg.

3. táblázat. Az evidenciaszintek

A evidenciaszint	Több randomizált klinikai vizsgálat vagy metaanalízis adatai.
B evidenciaszint	Egy randomizált klinikai vizsgálat vagy nagy nem randomizált klinikai vizsgálatok adatai.
C evidenciaszint	Szakértői konszenzus és/vagy kis vizsgálatok, retrospektív vizsgálatok, regiszterek adatai.

5. Minden betegnek életmódi tanácsokat kell adni: fogyás, amennyiben szükséges, és tartózkodás az alkoholtól (főleg a sörből és a tömény italoktól), a cukrozott italoktól, a megterhelő étkezéstől, valamint a hús és tengeri ételek túlzott fogyasztásától. Az alacsony zsírtartalmú tejtermékek ajánlatosak. A rendszeres mozgás, torna fontos.

3.2. Ajánlások

Az ajánlási osztály és az evidenciaszint meghatározása a 2. és 3. táblázatban összefoglalt elvek szerint történt.

3.2.1. Tünetmentes hyperurikaemia

Az alábbiakban összegezve olvashatja a tünetmentes hyperurikaemiára vonatkozó tudnivalókat.

Tünetmentes hyperurikaemia	Ajánlási osztály	Evidenciaszint
1. A szérumhúgysavszint meghatározása és rendszeres ellenőrzése javasolt emelkedett cardiovascularis kockázatú személyek esetében.	I	C
2. Tünetmentes hyperurikaemia esetén keresni kell a hyperurikaemia hátterében álló okokat és cardiovascularis társbetegségeket.	I	C
3. Amennyiben a hyperurikaemia hátterében álló ok nem megszüntethető vagy kezelhető, elsődlegesen életmódváltás, diétás kezelés, társbetegségek esetén a gyógyszeres kezelés módosítása, húgysavcsökkentő hatással is bíró szerek (például lozartan, fenofibrát, SGLT-2-gátló) alkalmazása javasolt.	I	C
4. Amennyiben a feni kezelésekkal nem sikerül a normális, <360 $\mu\text{mol/l}$ szérumhúgysavszint elérése, XOI-kezelés mérlegelése szükséges. A kezelés elkezdése mellett szőlő cardiovascularis betegség vagy CKD jelenléte, illetve ezek hiányában is a jelentősen emelkedett, 480 $\mu\text{mol/l}$ feletti szérumhúgysavszint.	Ila	C
5. Az elsőként választandó XOI-szer az allopurinol, amelyet 100 mg/nap dózisban kell elindítani, és ha szükséges egyhárom havonta 50-100 mg/nap adaggal emelni a vesefunkciótól függően megengedett dózissal. Amennyiben a célérték ezzel sem érhető el, vagy intolerancia jelentkezik, akkor febuxostat adása javasolt.	I	B
6. Gyógyszeres kezelés során a 360 $\mu\text{mol/l}$ alatti szérumhúgysavszint elérése javasolt, cardiovascularis betegségek jelenléte esetén megfontolandó a 300 $\mu\text{mol/l}$ alatti szérumhúgysavszint elérése, illetve fenntartása.	Ila	C

3.2.3. Köszvény

Az alábbiakban összegezve olvashatja a köszvényre vonatkozó tudnivalókat.

Köszvény	Ajánlási osztály	Eviden-ciaszint
1. A köszvényre típusos tünetek és jellemzők – a) a láb egyetlen ízületének (általában az első metatarsophalangealis ízület) érintettsége; b) megelőző hasonló események; c) gyorsan kialakuló, súlyos fájdalom és duzzanat; d) erythema; e) férfi nem; f) kísérő cardiovascularis betegség; g) hyperurikaemia – eléggé pontos felismeréshez vezethetnek, de a definitív diagnózis felállításához szükséges a mononátrium-urát (MNU) kristályok a synovialis folyadékban vagy tophusban történő kimutatása.	I	B
2. Amennyiben a klinikai diagnózis kétséges és az MNU-kristály kimutatása a synovialis folyadékban nem lehetséges, akkor képalkotó vizsgálattal (ultrahang vagy újabban a kettős energiájú CT) kell törekedni a kristály igazolására (tophuskimutatás vagy porc felszín kettős kontúrjének kimutatása), vagy egyéb alternatív diagnózis felállítására (utóbbira alkalmas lehet a röntgenvizsgálat).	I	A
3. A renalis húgysavkiválasztás vizsgálata ajánlott, különösen fiatalok, familiáris esetekben vagy veseköveség esetén.	I	C
4. Minden köszvényes beteget szűrni kell a köszvény kockázati tényezőire, a társbetegségekre és a cardiovascularis rizikófaktorokra (obesitas, hyperlipidaemia, szénhidrátanyagcsere-zavar, hypertonia, krónikus vesebetegség, koszorúér-betegség, szívelégtelenség, stroke, perifériás ér betegség, hajlamosító gyógyszerek alkalmazása [diuretikum, aszpirin, ciklosporin, takrolimus], alkoholfogyasztás, cukros üdítőitalok fogyasztása, húsfogyasztás, tenger gyümölcsei fogyasztás, dohányzás).	I	A
5. Minden köszvényes betegben meg kell határozni a vesefunkciót a diagnózis felállításakor, és utána rendszeresen monitorozni szükséges.	IIa	C
6. A húgysavszint kezelési célértéke $<360 \mu\text{mol/l}$ és ezt minden köszvényes betegnél fenn kell tartani.	I	A
7. Súlyos köszvényben, ahol tophusok vagy gyakori rohamok állnak fenn, a húgysavszint célértéke $<300 \mu\text{mol/l}$ (de nem $<180 \mu\text{mol/l}$) legyen mindaddig, amíg a beteg a klinikai remissziót eléri.	IIa	C
8. Az akut rohamokat amilyen hamar lehet, el kell kezdeni kezelni, ennek érdekében a betegeket meg kell tanítani arra, hogy miként kezeljék magukat már az első figyelmeztető jelek esetén. A választandó gyógyszer függ az ellenjavallatoktól, a beteg gyógyszerekről szerzett korábbi tapasztalataitól, a roham kezdetétől eltelt időtől és az érintett ízületek számától és típusától.	I	A
9. Az akut roham oldásánál alkalmazható a kolchicin (a roham kezdetétől számított 12 órán belül; 1 mg telítő dózis, majd egy órával később 0,5 mg az első napon) és/vagy NSAID (és protonpumpagátló, ha szükséges) és/vagy orális kortikoszteroid (30-35 mg/nap prednizolon-ekvivalens három-öt napig) és/vagy ízületi punkció, lesvívás és intraarticularis kortikoszteroid. A kolchicint és NSAID-szereket lehetőség szerint kerülni kell súlyosan csökkent GFR-rel ($<30 \text{ ml/p/1,73 m}^2$) járó CKD-ban. A kolchicint nem szabad együtt adni erős P-glikoprotein- és/vagy CYP3A4-gátlókkal (ciklosporin A, klaritromicin, verapamil, ketokonazol).	I	A
10. Azon betegek esetében, akikben gyakori a roham és a kolchicin, NSAID, orális vagy injekciós kortikoszteroid ellenjavallt, vagy nem mutat hatékonyságot, IL-1-gátló adása javasolt. Az IL-1-gátló fennálló fertőzés esetén ellenjavallt. Az IL-1-gátló alkalmazása után a húgysavszintet újra be kell állítani.	I	A
11. A rohamprofilaxist részletesen meg kell beszélni a beteggel. A profilaxis a húgysavszintcsökkentő terápia indítását követő első hat hónapban javasolt. Az ajánlott profilaxis lehet kolchicin (0,5–1 mg/nap, vesebetegekben csökkentett dózis). Veseelégtelenség vagy sztatinkezelés esetén a betegnek és az orvosnak ismernie kell a profilaktikus kolchicin neurotoxicitásának és/vagy muscularis toxicitásának lehetőségét. A kolchicin együtt adása erős P-glikoprotein- és/vagy CYP3A4-gátlókkal kerülendő. Ha a kolchicin ellenjavallt vagy nem tolerált, kis dózisú NSAID adható, amennyiben nem ellenjavallt.	I	B
12. A húgysavszintcsökkentő kezelést már az első jelentkezéskor meg kell beszélni a beteggel definitív diagnózis esetén. Ez a kezelés minden köszvényes betegben javallt visszatérő rohamok, tophusok, urátarthritis és/vagy vesekövesség esetén. A húgysavszintcsökkentő kezelést az első diagnózis felállítása után minél hamarabb javasolt elindítani fiatal betegekben (<40 év) vagy nagyon magas húgysavszint ($>8 \text{ mg/dl}$, $>480 \mu\text{mol/l}$) esetén, és/vagy társbetegségek (veseelégtelenség, hypertensio, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség) fennállásakor. A köszvényes betegek teljes felvilágosítást kapjanak és teljes bevonásuk javasolt a húgysavszintcsökkentő kezelést kísérő döntéshozatalba.	I	A
13. Megtartott vagy csak enyhén csökkent vesefunkció (eGFR $>60 \text{ ml/p/1,73 m}^2$) esetén elsőként az allopurinol ajánlott, amelyet 100 mg/nap dózisban kell elindítani, és ha szükséges, kettő-négy hetente 100 mg/nap adaggal emelni. Ha a megfelelő dózisú allopurinollal a célérték nem érhető el, a szert febuxostattra, uricosuriás szerrel, vagy uricosuriás szerrel való kombinációra kell cserélni. A febuxostat és az uricosuriás szer az allopurinol intoleranciája esetén is ajánlott.	I	B
14. Beszűkült vesefunkció esetében az allopurinol maximális adagját a számított GFR-hez kell igazítani. Ha ebben a dózisban a célérték nem érhető el, a kezelést febuxostattra kell cserélni. Alternatívaként benzbromaron adható önmagában vagy allopurinollal, kivéve akkor, ha a GFR $<30 \text{ ml/perc}$.	IIa	B
15. Ha a köszvény olyan betegben jelentkezik, aki kacs- vagy tiazid diuretikumot szed, a vízhajtó helyettesítése javasolt. Hypertonia esetén a lozartan vagy kalciumcsatorna-blokkoló (dihidropiridin, diltiazem) megfontolandó. Hyperlipidaemia esetén pedig sztatín vagy fenofibrát javasolt.	IIa	B

IRODALOM

1. Szekanez Z, Paragh Gy, Poór Gy. Köszvény és más kristálybetegségek. Budapest: SpringMed Kiadó; 2014.
2. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(1):13-23.
3. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology* 2010;49:2010-15.
4. Changa BSW. Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *PNAS* 2014;111:3657-8.
5. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15(1):123. DOI: 10.1186/s12916-017-0890-9, indexed in Pubmed: 28669352.
6. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014;32(6):1237-44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161, indexed in Pubmed: 24675682.
7. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3136-41. DOI: 10.1002/art.30520
8. Kékes E, Barna I, Tenno D, et al. A szérumbígyavszint lakossági vizsgálata Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16(3-4):125-31.
9. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension* 2017;69(2):236-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436, indexed in Pubmed: 27993955.
10. Farquharson CA, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106(2):221-6.
11. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40(3):355-60. Indexed in Pubmed: 12215479.
12. Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J* 2017;24(6):623-32. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074, indexed in Pubmed: 28653312.
13. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-6. Indexed in Pubmed: 11711505.
14. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3553-62. DOI: 10.1681/ASN.2005050572. Indexed in Pubmed: 16251237.
15. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269-75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf. Indexed in Pubmed: 18192841.
16. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000;35(3):746-51.
17. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(12):2888-97.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
19. Szekanez Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, Simkovic E, Soos L, Szentpetery A, Besenyi T, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:349-58.
20. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):240.
21. Szekanez Z. Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2008;10(7):529-30.
22. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4145-51.
23. Tana C, Ticinesi A, Prati B, et al. Uric acid and cognitive function in older individuals. *Nutrients* 2018;10(8):E975. DOI: 10.3390/nu10080975.
24. Lin KM, Lu CL, Hung KC, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis. *Nutrients* 2019;11(9):E2111. DOI: 10.3390/nu11092111.
25. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma urate and risk of Parkinson's disease: A mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2018;84(2):178-90. DOI: 10.1002/ana.25292. Epub 2018 Aug 25.
26. Yuan H, Yang W. Genetically determined serum uric acid and Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis* 2018;65(4):1259-65. DOI: 10.3233/JAD-180538.
27. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
28. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010;62(2):170-80.
29. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118(8):816-26.
30. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-21.
31. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA, Berkson DM, Lindberg HA. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979;59(5):969-77.
32. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131(1):7-13.
33. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000;283(18):2404-10.
34. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2688-96.
35. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005;2(3):e76.
36. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, Yang XF. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci* 2012;17:656-69.
37. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116(8):894-900.
38. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiu M, Jalal D, Feig DI, Johnson RJ. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(2):108-17.
39. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Sesti G, Perticone F, Pujia A. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med* 2007;2(1):19-23.
40. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(2):132-7.
41. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966;275(9):457-64. DOI: 10.1056/NEJM196609012750902, indexed in Pubmed: 5917940.
42. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115(19):2526-32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627. Indexed in Pubmed: 17470699.
43. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87(12):1411-4. Indexed in Pubmed: 11397367.
44. Delghian A, van Hoek M, Sijbrands EJC, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(2):361-2. DOI: 10.2337/dc07-1276. Indexed in Pubmed: 17977935.
45. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007;69(14):1418-1423. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1, indexed in Pubmed: 17909154.
46. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R83. DOI: 10.1186/ar3806, indexed in Pubmed: 22513212.
47. Borghi C, Rossi EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33(9):1729-41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701. Indexed in Pubmed: 26136207.
48. Lin KC, Tsai ST, Lin HY, Chou P. Different progressions of hyperglycemia and diabetes among hyperuricemic men and women in the Kinmen study. *J Rheumatol* 2004;31(6):1159-65.
49. Sciacqua A, Perticone M, Tassone EJ, et al. Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2015;197:271-5.
50. Krishnan E, Sokolove J. Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(2):174-7.
51. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-8.
52. Kékes E, Paksy A, Alföldi S. Szérumbígyavszint hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján. I. rész Bevezető gondolatok. Betegek és módszer. Alapadatok. *Hypertonia Nephrologia* 2019;23(2):71-8. <https://doi.org/10.33668/hn.23.008>
53. Alföldi S, Paksy A, Kékes E. Hyperurikaemia hypertóniában. Hazai tapasztalatok a Magyar Hypertonia Regiszter 2011., 2013. és 2015. évi adatai alapján – II. rész. *Hypertonia Nephrologia* 2019;23(3):125-9. <https://doi.org/10.33668/hn.23.01254>
54. Agarwal W, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435-42

55. Cicero A, Rosticci M, Tartagni E, et al. Serum uric acid level, but not renal function or arterial stiffness, is associated to worse blood pressure control in general practice: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2015;33(suppl. 1):e22.
56. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120(5):442-7.
57. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2012;176:108-16.
58. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990;4:2652-60.
59. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7639):309-12.
60. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010;304(20):2270-78.
61. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59(1):109-16.
62. Kékes E. A hyperurikaemia és cardiovascularis kockázat. *Hyperuricaemia*. (szerk. Kékes E. és Kiss I.). Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 41-55.
63. Tscharré M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2018;270:173-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003, indexed in Pubmed: 29432935
64. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61(7):885-92.
65. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003;34(8):1951-6.
66. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. 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, indexed in Pubmed: 16675740.
67. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. 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). *J Intern Med* 2009;266(6):558-70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x. Indexed in Pubmed: 19563390.
68. Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology* 2007;58(4):450-7.
69. Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(7):724-9.
70. Mátyus J. Húgysav és a vese. *Klinikai nephrológia*. Szerk.: Kakuk Gy. Budapest: Medicina Kiadó; 2004. p. 416-20.
71. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67(1):237-47.
72. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2221-8.
73. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(12):2407-13.
74. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1204-11.
75. Bartáková V, Kuricová K, Pácal L, Nová Z, Dvořáková V, Švráková M, et al. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016;30(7):1300-7.
76. Zhu B, Yu DR, Lu JC, Lin Y, Li Q, Yin JZ, et al. Uric acid as a predictor of immunoglobulin a nephropathy progression: A cohort study of 1965 cases. *Am J Nephrol* 2018;48(2):127-36.
77. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):984-92.
78. Tsai CW, Chiu HT, Huang HC, Ting IW, Yeh HC, Kuo CC. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):231-41.
79. Petta S, Camma C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(7):757-66.
80. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a relationship with implications for vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9(6):698-705.
81. Dogru T, Genç H, Tapan S, Bağcı S. Hyperuricemia in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(8):1042-1043; author reply 1043-4.
82. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. 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 Rheum* 2008;58(2):623-30. DOI: 10.1002/art.23121
83. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(1):127-34. DOI: 10.1093/rheumatology/kes223, indexed in Pubmed: 22923756.
84. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the treatment of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29-42.
85. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):257-9.
86. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y, et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(4):600-7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x, indexed in Pubmed: 21395653.
87. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1368-72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205269, indexed in Pubmed: 24665118.
88. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology* 2009;48:804-6.
89. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002;87:229-34.
90. Noman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
91. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(9):926-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066. Indexed in Pubmed: 23449426.
92. Gingles CR, Symon R, Gandy S, et al. Allopurinol treatment adversely impacts left ventricular mass regression in patients with well-controlled hypertension. *J Hypertens* 2019;37:2481-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002189
93. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:924-32.
94. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012;60(5):1148-56. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980. Indexed in Pubmed: 23006736.
95. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435-42.
96. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bawbek N, Uç E, Akçay A, Yigitoglu R, Covic A. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1227-33.
97. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353(23):2450-61. DOI: 10.1056/NEJMoa050373. Indexed in Pubmed: 16339094.
98. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:188-94.
99. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895. Indexed in Pubmed: 29527974.
100. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(11):1702-9.
101. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(7):1144-53. DOI: 10.1093/rheumatology/kex065. Indexed in Pubmed: 28379501
102. Liu CW, Chang WC, Lee CC, Shau WY, Hsu FS, Wang ML, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29(10):1011-22.
103. Borghi G, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018;25:545-64. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.

104. *Levy G, Shi JM, Cheetham TC, Rashid N.* Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *Perm J* 2018;22:17-142.
105. *Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R.* Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015;16:58.
106. *Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al; FEATHER Study Investigators.* Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2018;72:798-810.
107. *Jeon HJ, Oh J, Shin DH.* Urate lowering agents for asymptomatic hyperuricemia in stage 3-4 chronic kidney disease: Controversial role of kidney function. *PLoS ONE* 2019;14(6):e0218510.
108. *Doria A, Galecki A, Spino C, Mauer M.* Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) Study: Outcome of a 3-year trial of serum uric acid reduction with allopurinol.
109. *Badve S, Tiku, A, Pascoe E, Boudville N, Cass A, Dalbeth N, et al.* Effect of allopurinol on the progression of CKD: The CKD-FIX study.
110. *Shin DH.* To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):257-9.
111. *Füllöp T, Koch CA, Norris LT, et al.* Uric acid control in advanced chronic kidney disease in a Southeastern US urban cohort. *South Med J* 2018;111(9):549-55.
112. *Yokose C, Lu N, Xie LiL, Zheng Y, McCormick N, et al.* Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ* 2019;191. E1070-7.
113. *Zhao Y, Xu L, Tian D, et al.* Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(2):458-62.
114. *Bailey CJ.* Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(6):1291-8.
115. *Soós B, Szamosi Sz, Benkő Sz, Paragh Gy, Szekanecz Z.* Újdonságok köszvényben: pathogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia. *Orv Hetil* 2018;159:1625-36.
116. *Szekanecz Z.* Köszvény 2018. *Orvostovábbképző Szemle (OTSz)* 2018;25(1-12).
117. *Szekanecz Z, Paragh G.* Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl. *Magyar Reumatol* 2012;53:70-77.
118. *Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, Doghramji PP, Guadagnoli GA, Hamburger F, Harford R, et al.* 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med* 2011;123(6Suppl1):3-36.
119. *Saag KG, Choi H.* Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8Suppl1:S2.
120. *Gaffo AL, Saag KG.* Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout. *Core Evid* 2010;4:25-36.
121. *Mituszeva M, Judak A, Poor G, Gyodi E, Stenszky V.* Clinical and family studies in Hungarian patients with gout. *Rheumatol Int* 1992;12(5):165-8.
122. *Poor G.* Crystal arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(2):397-406.
123. *Zambo B, Bartos Z, Moxner O, Szabo E, Varady G, Poor G, Palinkas M, Andrikovics H, Hegedus T, Homolya L, et al.* Clinically relevant mutations in the ABCG2 transporter uncovered by genetic analysis linked to erythrocyte membrane protein expression. *Scientific Reports* 2018;8(1):7487.
124. *Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z.* Kalandozás az interleukin 1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. *Immunol Szemle* 2018;10(1):20-37.
125. *So AK, Martinon F.* Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(11):639-47.
126. *Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Liote F, et al.* EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1301-11.
127. *Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, Sriranganathan M, van Durme C, van Ecteld I, Vinik O, et al.* Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):328-35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18.
128. *McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N.* Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(3):173-81.
129. *Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K, Reid G, Nicolaou S.* Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1609-12.
130. *Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, Doherty M, Engel B, Flader C, Kay J, Matsuoka M, et al.* Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):632-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209467. Epub 2016 Sep 22.
131. *Szekanecz Z.* Köszvény – újabb nemzetközi ajánlások. *Magyar Reumatol* 2016;57:197-205.
132. *Choi HK, De Vera MA, Krishnan E.* Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(10):1567-70.
133. *Bardin T.* Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015;82(3):141-3.
134. *Szekanecz Z.* A köszvény kezelésének gyakorlati kérdései. *Orvostovábbképző Szemle* 2013;20:37-43.
135. *Szekanecz Z, Gyurcsáné Kondrát I.* A köszvény és a húgysavszintcsökkentés kézikönyve. Budapest: SpringMed Kiadó; 2015.
136. *Choi HK.* Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(2):141-6.
137. *Choi HK.* A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(2):165-72.
138. *Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G.* Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363(9417):1277-81.
139. *Choi HK, Curhan G.* Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):1023-9.
140. *Choi HK, Curhan G.* Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):816-21.
141. *Choi HK, Curhan G.* Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(4):922-7.
142. *Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G.* Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350(11):1093-103.
143. *Choi HK, Liu S, Curhan G.* Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):283-9.
144. *Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK.* Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum* 2012;64(12):4004-11.
145. *Martin KR, Coles KM.* Consumption of 100% tart cherry juice reduces serum urate in overweight and obese adults. *Curr Dev Nutr* 2019;3(5):nzz011. DOI: 10.1093/cdn/nzz011. eCollection 2019 May.
146. *Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, Kelley DS, Prior RL, Hess-Pierce B, Kader AA.* Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr* 2003;133(6):1826-9.
147. *Stamp LK, Chapman P, Frampton C, Duffull SB, Drake J, Zhang Y, Neogi T.* Lack of effect of tart cherry concentrate dose on serum urate in people with gout. *Rheumatology (Oxford)* 2019;pii:kez606. DOI: 10.1093/rheumatology/kez606. [Epub ahead of print.]
148. *Choi WJ, Ford ES, Curhan G, Rankin JJ, Choi HK.* Independent association of serum retinol and beta-carotene levels with hyperuricemia: A national population study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(3):389-96.
149. *Choi HK, Gao X, Curhan G.* Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009;169(5):502-7.
150. *Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK.* Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol* 2008;35(9):1853-8.
151. *Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, Miller ER, 3rd.* The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1843-7.
152. *Pascual T, Richette P.* Investigational drugs for hyperuricemia, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27(5):437-44.
153. *Abhishek A.* New urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(2):177-82.