

# A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének konszenzus-dokumentuma a hyperuricaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról

Járai Zoltán dr. <sup>1,2</sup>, Alföldi Sándor dr. <sup>1</sup>, Mátyus János dr. <sup>3</sup>, Ábrahám György dr. <sup>4</sup>, Balog Attila dr. <sup>4</sup>, Csiky Botond dr. <sup>5</sup>, Farsang Csaba dr. <sup>1</sup>, Kumánovics Gábor dr. <sup>5</sup>, Pálinkás Márton dr. <sup>6</sup>, Páll Dénes dr. <sup>3</sup>, Reusz György dr. <sup>2</sup>, Tislér András dr. <sup>2</sup>, Szekanecz Zoltán dr. <sup>3</sup>

1 Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,

2 Semmeweis Egyetem, Budapest,

3 Debreceni Egyetem, Debrecen,

4 Szegedi Tudományegyetem, Szeged,

5 Pécsi Tudományegyetem, Pécs,

6 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

**Szerkesztette: Járai Zoltán dr. (Magyar Hypertonia Társaság)**

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

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

- Magyar Hypertonia Társaság: Alföldi Sándor dr., Ábrahám György dr., Farsang Csaba dr., Járai Zoltán dr., Páll Dénes dr.
- Magyar Nephrologiai Társaság: Csiky Botond dr., Mátyus János dr., Reusz György dr., Tislér András dr.
- Magyar Reumatológusok Egyesülete: Balog Attila dr., Kumánovics Gábor dr., Pálinkás Márton dr., Szekanecz Zoltán dr.

## Preambulum

Ez a konszenzus-dokumentum 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. E mellett a konszenzus dokumentum megalkotásának fontos célkitűzése volt olyan egyértelmű ajánlások megfogalmazása, amelyek segítenek a gyakorló orvosnak a hyperuricaemiás és a köszvényes betegek mindennapi ellátásában.

### 1. A tünetmentes hyperuricaemia

#### 1.1. A tünetmentes hyperuricaemia definíciója és epidemiológiája

A húgysav a purin metabolizmus végterméke. Akkor keletkezik, amikor bármely eredetű (pl. DNS, RNS,

ATP) purinbázist a legtöbb sejtben megtalálható xanthin-oxidáz (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 urikáz-aktivitás elvesztése a magasabb rendű ember-szabásúakban [3, 4].

Aszimptomás hyperuricaemiáról akkor beszélünk, ha a tartósan magas húgysavszint mellett nincsenek monosodium urátkristály-depozícióra utaló klinikai tünetek vagy jelek, így köszvény, heveny vagy idült hyperuricaemiás vesekárosodás, húgysav-vesekövesség.

A hyperuricaemia 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 +2SD [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, és historikusan az obesitas epidémia 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 (CV) 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 hyperuricaemia prevalenciája 21,4%, (21,2% férfiakban és 21,6% nőkben) [7]. A prevalencia magasabb az életkor előrehaladtával, nagy CV-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 hyperuricaemiás [8].

## 1.2. A hyperuricaemia szerepe a cardiovascularis betegségek kialakulásában: kóreléleti háttér

Állatkísérletes modellekben azt találták, hogy hyperuricaemia esetén a húgysavszintézis kulcsenzime a xantinoxidáz aktiválódik, ami fokozza a reaktív szabad oxigénradikálok képződését. A fokozott oxidatív stressz endotheldiszfunkciót, simaizomsejt-proliferációt, vascularis és adipocytá-inflammatiót, renin-angiotenzin-rendszer-aktivációt, renalis vasoconstrictiót, inzulin-rezisztenciát, hyperinsulinaemiát, renalis só- és vízretenciót, ezáltal hypertoniát, dysglycaemiát, metabolikus szindrómát, atheroscleroticus cardiovascularis és renalis eseményeket idéz elő [2, 9–17].

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

A húgysavnak ugyanakkor bizonyos antioxidáns hatást is tulajdonítanak egyes vizsgálatok alapján. Az ennek révén kialakuló védőhatást (ezt hívjuk „húgysav paradoxon”-nak) 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 hyperuricaemia mint kockázati tényező

Elsőként 1965-ben Sir Austin Bradford Hill vetette fel a hyperuricaemia és CV-betegség közti epidemiológiai összefüggést [27]. Később számos klinikai tanulmány, köztük a Framingham-felmérés is igazolta hyperuricaemiában a megnövekedett CV-rizikót és a fokozott CV-mortalitást is [20, 28–37]. Ugyanakkor a hyperuricaemia mint független rizikófaktor szerepe a CV-betegség kialakulásában még mindig ellentmondásos, mert nehéz eldönteni, hogy az emelkedett húgysavszint inkább más ismert CV-rizikófaktorral függ-e össze, vagy direkt rizikófaktornak tekintendő [30–34, 40].

A hyperuricaemia összefüggést mutatott az atherosclerosis és a CV-betegség szubklinikus vizsgálatára alkalmas carotis intima-media vastagsággal (IMT) és az endothel-diszfunkcióval is [16, 20, 38, 39].

A hyperuricaemiát számos micro- és macrovascularis betegség: a hypertonia [40, 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 hyperuricaemia kockázatát [47].

Az NHANES III prospektív kohorsz vizsgálat szerint hyperuricaemia esetén a hypertonia (47%), az obesitas (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) (54%), a diabetes (12%), a szívinfarktus (5%), a szívelégtelenség (5%), a stroke (5%) és a  $\geq 3$ . stádiumú krónikus vesebetegség (CKD-3-5.) (17%) előfordulása lényegesen magasabb volt [7]. Ezért a hyperuricaemia esetén indokolt a fenti társbetegségek szűrése, illetve ezen betegségek esetén a szérum-húgysavszint meghatározása.

A prospektív kohorsz vizsgálatok szerint a cardiovascularis kockázat fokozódása tekintetében a szérum-húgysavszint küszöbértéke alacsonyabb (310–330  $\mu\text{mol/l}$ ), mint köszvény esetén [6, 7].

Az egyik legnagyobb metaanalízisben Kim és mtsai 26 publikált prospektív klinikai tanulmány több mint 400 ezer felnőtt résztvevőjét elemezték [28]. A legnagyobb CV-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 VHMP, görög és izraeli tanulmányok, valamint Japánban az atombomba-túlélőkön és vasúti dolgozókon folytatott elemzések emelhetők ki. Az alapelemzésben a hyperuricaemia fokozta a CV-betegség incidenciáját (relatív rizikó, RR 1,34, 95% CI 1,19–1,49) és a CV-mortalitást is (RR 1,46, 1,20–1,73). Amikor az adatokat a zavaró tényezők kiküszöbölésével tisztít-

tották, még mindig megmaradt, igaz mérsékeltebben, a fokozott CV-morbiditás (RR 1,09) és mortalitás (RR 1,16). Minden 60  $\mu\text{mol/l}$  emelkedés a szérum-húgysavszintben 12%-os (RR 1,12, 1,05–1,19) CV-rizikó fokozódást jelent. Amikor a nemeket különválasztották, a hyperuricaemia CV-mortalitást fokozó hatása különösen nőkben érvényesült (RR 1,67, 1,30–2,04) [28]. Korábbi más vizsgálatok is utaltak már arra, hogy a húgysavszint és a CV-betegség közti összefüggés nőkben kifejezettebb [33, 35, 48]. A nagy tanulmány ugyancsak összefüggött *Wheeler* és *mtsai* korábban, 16 vizsgálaton és kevesebb betegen végzett metaanalízisével, ahol az összesített CV-rizikó hyperuricaemiában 1,13 (1,07–1,20) volt, nőkben 1,22, férfiakban 1,12 (35). Újabb adatok szerint a hyperuricaemia a posztmenopauzás állapot fokozott CV-kockázatában is független rizikófaktorként vehet részt [49]. A fentiek ismeretében a húgysavat talán nem túlzás „a CV-rendszer újabb C-reaktív proteinjének (CRP)” nevezni... [50].

### 1.3.1. Hyperuricaemia és hypertonia

Nagy számú vizsgálat igazolta, hogy a hyperuricaemia az egyéb rizikófaktortól függetlenül fokozza a hypertonia kialakulásának kockázatát. A Bogalusa Heart Study szerint minden 1%-os szérum-húgysavszint-emelkedés 13%-kal fokozza az új keletű hypertonia megjelenését [51]. A hyperuricaemia gyakoribb továbbá praehypertoniában, és serdülőkori hypertoniában, mint normotenzív egyéneknél, illetve primer hypertoniában a szekunder hypertoniákhoz képest [52]. A hyperuricaemia a nehezen beállítható hypertonia jelentős előrejelzője és független kockázati tényezője [53].

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

Több vizsgálat utal arra, hogy a hyperuricaemia az obesitas, a 2-es típusú diabetes, illetve a metabolikus szindróma között szoros az összefüggés [54]. A nagy, prospektív, kohorsz Rotterdam-tanulmány adatai alapján vetődött fel, hogy a 2-es típusú diabetes populációs kockázata 55 év feletti egyéneknél szoros összefügg a szérum-húgysavszinttel az életkor és nem szerint 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 inzulin-rezisztencia és a prediabetes incidenciája szignifikánsan magasabb volt, amennyiben a kiindulási szérum-húgysavszint emelkedett volt ( $>420 \mu\text{mol/l}$ ) [55]. 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  $\mu\text{mol/l}$  szérumhúgysavszint-emelkedés 6%-kal növelte a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát [55].

A hyperuricaemia számos mechanizmussal képes fokozni az új keletű 2-es típusú diabetes és a metabolikus szindróma kockázatát. A metabolikus szindrómában különösen gyakran előforduló hyperuricaemia lehet a hyperinsulinaemia következménye, mivel ismeretes, hogy az inzulin csökkenti a renalis húgysav-excretiót. A vizsgálatok szerint azonban a hyperuricaemia fellépése gyakran megelőzi az obesitas és a diabetes megjelenését. Továbbá állatkísérletes modellekben a szérum-húgysavszint csökkentésével gátolható, vagy akár visszafordítható a metabolikus szindróma tünetei. A hyperuricaemia csökkentheti az inzulin-érzékenységet azáltal, hogy endothel-diszfunkciót idéz elő a harántcsíkt izmok ereiben. A következményes vasoconstrictio gátolja az inzulin eljutását az izomsejtekhez, amelyek a szervezet legnagyobb sejtömeget 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 üdítő italok fogyasztásának terjedésével rohamosan fokozódik a fruktóz-fogyasztás, amely nemcsak az obesitas, de a hyperuricaemia kockázatát is növeli, mivel a fruktóz a többi cukortól eltérően jelentősen növeli az ATP-lebomlást, ami purinterheléssel és következményes excesszív húgysav-képződéssel és hyperuricaemiával jár [56–58]. A fruktóz fogyasztásért a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek, míg a diétások nem [59].

### 1.3.3. Hyperuricaemia, myocardialis infarctus és stroke

Akut coronaria-szindrómás, percután coronaria-intervención átesett betegekben egy vizsgálat azt mutatta, hogy a hyperuricaemia a CV-események és mortalitás független rizikófaktora, 1,6-szorosára fokozva a CV-halálozás és 1,5-szörösére a szívinfarktus kockázatát [60].

Számos korábbi tanulmány utal a húgysavszint és a cerebrovascularis betegség összefüggésére [61, 62]. *Kim* és *mtsai* több prospektív megfigyeléses vizsgálat metaanalízisét végezték el [61]. Ez alapján, az adatokat a klasszikus CV-rizikófaktorokra (kor, nem, hypertensio, hyperlipidaemia, hyperglycaemia) igazítva a stroke incidenciája (RR 1,47, 95% CI 1,19–1,76) és mortalitása is (RR 1,26, 1,12–1,39) fokozottan bizonyult hyperuricaemiában [61]. *Weir* és *mtsai* az akut stroke utáni 90 napos kimenetel (halál, funkcionális kapacitás) összefüggéseit vizsgálták a szérum-húgysavszinttel [62]. Az urát szintjét 2500 stroke-on átesett betegben mérték meg. A hyperuricaemia 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% CI 0,67–0,91) [62]. Az újabb vascularis történések esélye 27%-kal nőtt 100  $\mu\text{mol/l}$  húgysavszint-emelkedés esetében (OR: 1,27, CI: 1,18–1,36) [62].

A prospektív, kohorsz Rotterdam-tanulmányban (n=4385) a hyperuricaemia szignifikánsan fokozta a szívinfarktus (HR=1,87) és a stroke (HR 1,57) hosszútávú kockázatát infarktuson vagy stroke-on korábban át nem esett egyénekben az életkorra és nemre történt illesztés után [63].

Nagy svéd populációs regiszter szerint (n=417 734) a mérsékelt hyperuricaemia középkorú, korábban infarktuson vagy stroke-on át nem esett egyénekben szignifikánsan fokozta az akut szívinfarktus, a stroke és a pangásos szívelégtelenség kockázatát [64].

Mindezek alapján a hyperuricaemia a coronaria szívbetegség, a stroke, a szívelégtelenség és a CV-halálozás független rizikófaktorának tekinthető.

#### 1.3.4. Hyperuricaemia, és perifériás verőérbetegség

A korábbiaknál jóval kevesebb információ gyűlt össze a hyperuricaemia és a perifériás verőérbetegség (PAD) vonatkozásában. Baker és mtsai 283 PAD betegből álló kohorszban vizsgálták a szérum-húgysavszintet. A többi klasszikus CV-rizikófaktorra történő normalizálás után a 7 mg/dl (420  $\mu$ mol/l) feletti hyperuricaemia (RR 1,23, 95% CI 0,98–1,54) és a köszvény (RR 1,33, 1,07–1,66) a PAD független rizikófaktorainak bizonyultak [65].

Másik tanulmányban Tseng és mtsai több mint 500 II. típusú diabeteses betegben hasonlították össze a PAD-ban szenvedőket a többi beteggel [66]. A PAD-ban szenvedőkben a húgysavszint szignifikánsan magasabb volt (345 vs. 309  $\mu$ mol/l). A PAD kialakulásának vonatkozásában a húgysavszint cut-off pontja 265  $\mu$ mol/l volt. Efelett az érték felett a PAD kialakulásának esélye (RR) 2,74 (95% CI 1,24–6,04) volt [66].

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

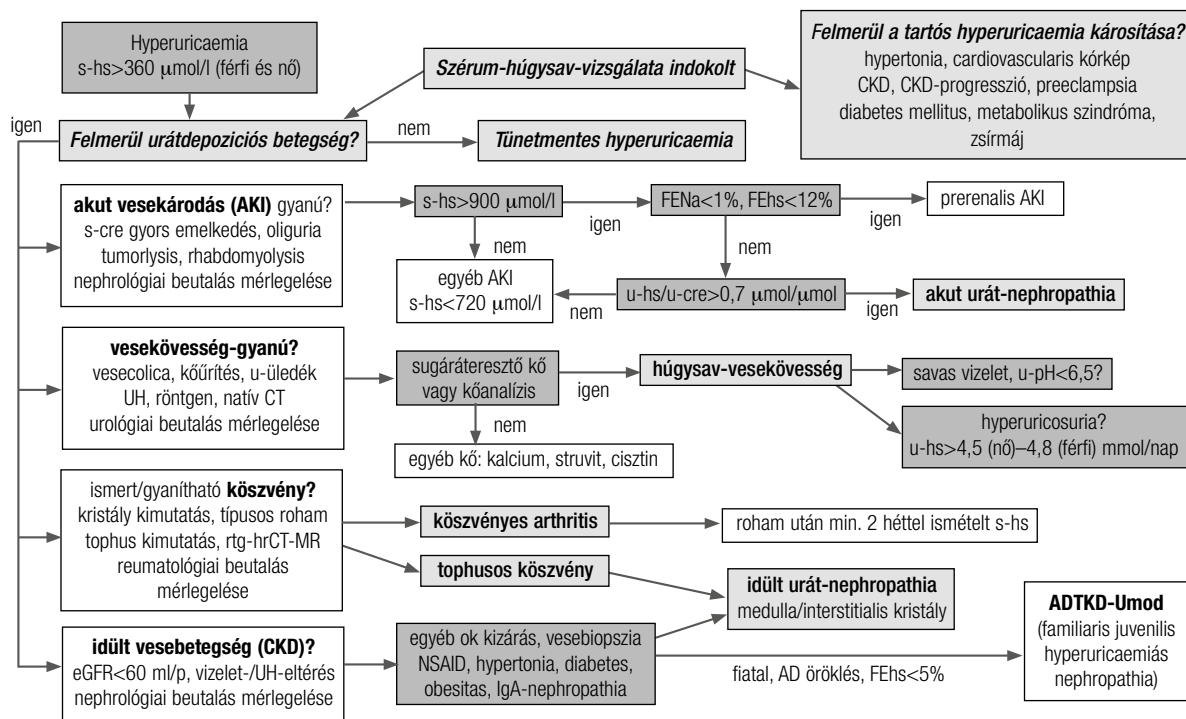
#### 1.3.5. Hyperuricaemia és vesebetegségek

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 veseműködés csökkent húgysavkiválasztást, hyperuricaemiát eredményez. 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 vese-medencében. Legismertebb a hosszú ideje fennálló, súlyos tophosus köszvényben fellépő idült tubulointerstitialis károsodás, melyet *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 hyperuricaemiás betegek vesebetegsége sokszor az ízületi panaszok kezelésére alkalmazott

nem szteroid gyulladásgátló szerekkel, vagy az egyidejűleg észlelt hypertoniával, diabetes mellitussal, érbetegséggel (veseartéria stenosis), obesitással (focalis glomerulosclerosis), alkoholos májbetegséggel (IgA-nephropathia) kapcsolatos. A preventív intézkedéseknek köszönhetően ugyancsak ritkán fordul elő az *akut urát-nephropathia*, melyet rendszerint malignus haematológiai kórkepek kezelése során fellépő hirtelen kezdetű extrém húgysavképződés, következményes tubulus-elzáródás és -károsítás, klinikailag pedig heveny veseelégtelenség jellemez. A harmadik, az előző kettőtől független, azoknál gyakoribb kórkepek, a húgysavkristályok vizeletben történő kicsapódása következtében fellépő vesekövesség. A már gyermek vagy fiatal korban jelentkező hyperuricaemia, esetleg köszvény és fokozatos vesefunkcióromlás ellenére nem jár urát-depozícióval az uromodulin mutáció által okozott autosom domináns tubulointerstitiális vesebetegség (AD-TKD-UMOD, korábban familiáris juvenilis hyperuricaemiás nephropathia). Az urát-depozíciós vesebetegségeket illetően utalunk a nephrológiai kézikönyvekre [67], az elkülönítésükben hasznos diagnosztikus algoritmust az 1. ábra tartalmazza.

Fentiekben túl az elmúlt 2 évtizedben egyre több adat szól amellett, hogy a tartós hyperuricaemia 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 hyperuricaemia hypertenziót, afferens arteriolák simaizom-proliferációját, glomeruláris hypertrophiát, proteinuriát, következményes glomerulosclerosist, interstitiális fibrosist és azotaemiát okozott. Allopurinollal a húgysavszintet csökkenteni lehetett, amivel a hisztológiai károsodás csökkent, és a vesefunkció javult [17, 68]. 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 [69].

A kérdés eldöntésében azok a hosszú időtartamú követéses tanulmányok segítettek, melyekben a CKD kiváltásában, illetve progressziójában szereplő egyéb lehetséges tényezőket is figyelembe veszik. Több nagyobb epidemiológiai vizsgálat igazolta a hyperuricaemia mint független rizikófaktor szerepét a krónikus vesebetegség kialakulásában. Az egyik nagy tanulmányban mintegy 21 ezer egészséges önkéntest három csoportba soroltak szérum-húgysavszintjük szerint (<416, 416–535, >535  $\mu$ mol/l). A hétéves követés során a többi rizikófaktorra történt normalizálás után a hyperuricaemia a középső kategóriában 1,74-szeres (95% CI 1,45–2,09), a legmagasabb kategóriában 3,12-szeres (2,29–4,25) rizikót



1. ábra. A szérum-húgysav-vizsgálat indikációi, urátdepozíciós kórképek vizsgálata

jelentett CKD-3. kialakulására [70]. Több mint 13 ezer normális vesefunkció egyén 8,5 éves követése során a 60 µmol/l-es húgysavszint-emelkedés a lehetséges egyéb változókra történt részletes korrekció után 7%-kal növelte az kezdeti idült vesebetegség rizikóját [71]. Számos különböző etiológiájú vesebetegségben igazolták, hogy a magas húgysavszint mellett gyorsabban romlik a vesefunkció, így pl. diabetes nephropathiában [72], IgA-nephropathiában [73], valamint gyermekkori vesebetegségekben is [74]. Több mint 5000 CKD-3b-5 (eGFR < 45 ml/p/1,73 m<sup>2</sup>) beteg 13 éven át történő longitudinális „röppálya-elemzése” alapján a szérum-húgysavszint koncentráció-függő 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 (kb. 600 µmol/l) húgysavszintű betegekben a legalacsonyabbhoz (kb. 330 µmol/l) képest [75].

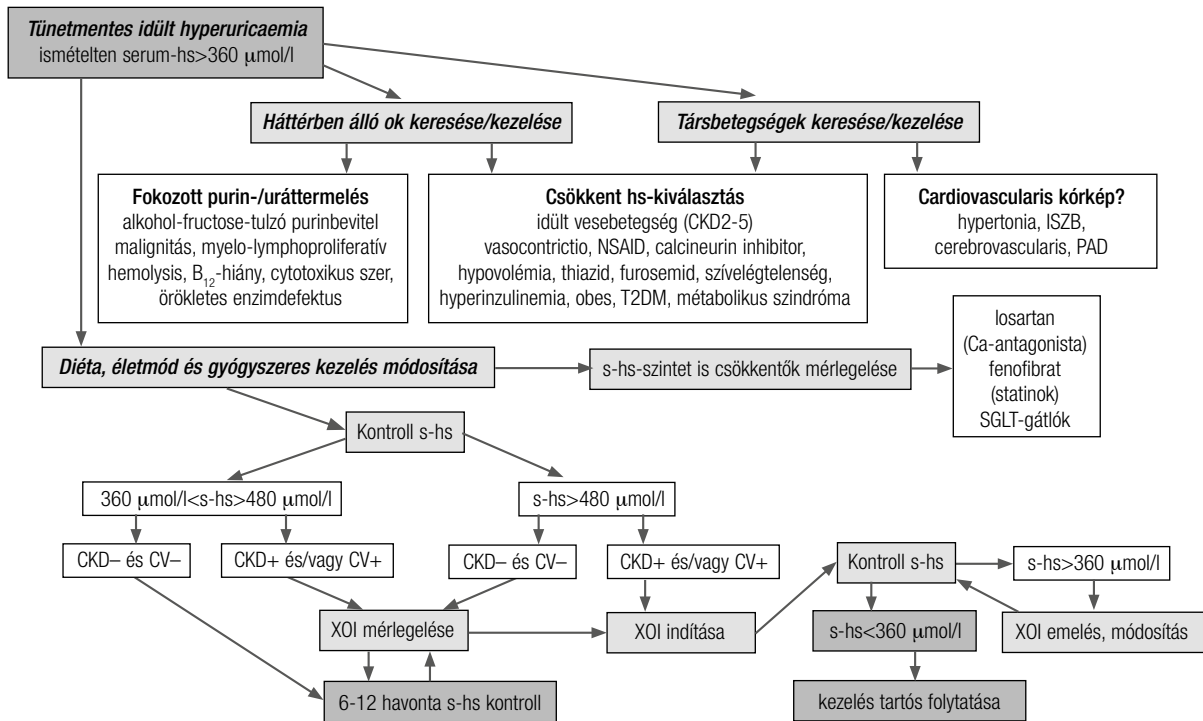
1.3.6. *Hyperuricaemia és nem alkoholos májbetegség*  
Néhány adat arra utal, hogy hyperuricaemiában megnő a nem alkoholos májbetegség (NAFLD) rizikója [76–78]. 166 NAFLD betegen végzett biopsziás tanulmányban a betegek 20%-ának volt emelkedett szérum-húgysavszintje. A hyperuricaemia független összefüggést mutatott a lobularis májgyulladás (RR 2,14, 95% CI 1,05–4,36), a steatosis mértékével (RR 1,86, 1,08–3,21) és a NAFLD aktivitási pontszámával (RR 4,91, 1,68–14,3) [76]. Mind a májbetegség, mind a hyperuricaemia fokozza a CV-rizikót is [77].

### 1.3.7. Hyperuricaemia és összhalálozás

Az NHANES-III-vizsgálat szerint a hyperuricaemia szignifikánsan fokozza az összhalálozás és a cardiovascularis halálozás kockázatát az egyéb CV-rizikófaktorokra történt illesztést követően is [7]. A PAMELA-vizsgálat szerint a legjobb szenzitivitású és specifititású húgysav-küszöbérték a CV-mortalitás tekintetében 324 µmol/l, az összhalálozás tekintetében 294 µmol/l volt [6]. A PreCIS adatbázis szerint a szérum-húgysavszint minden 60 µmol/l-es emelkedése 39%-kal fokozta az összhalálozás kockázatát az egyéb CV-rizikófaktorokra történt illesztést követően is [79]. Ennél lényegesen nagyobb kínai vizsgálatban 354 110 nem köszvényes egyénben mind a magas, mind a kórosan alacsony szérum-húgysavszint fokozta az össz- és CV-mortalitást [80].

### 1.4. A tünetmentes hyperuricaemia kezelése

A tünetmentes hyperuricaemia kezelésével kapcsolatos álláspontok folyamatosan változnak, és ez tükröződik az ajánlásokban is. Egyértelmű nemzetközi ajánlás a tünetmentes hyperuricaemia gyógyszeres kezelésére nincs [81, 82]. A jelen dokumentumot jegyző szakmai panel azt javasolja, hogy amennyiben a szérum-húgysavszintje ismételt (a két vizsgálat között legalább legalább 2 hét elteltével) meghaladja a 360 µmol/l-t, akkor keresni kell a hyperuricaemia hátterében álló okokat, és CV-társbetegségeket. Ennek a célja, hogy felismerésre kerüljenek 1. a speciális kezelést igénylő, háttérben álló kórképek vagy külső kiváltó tényezők, 2. azon gyógyszeres kezelések, melyek módosításával a hyperuricaemia mértéke



2. ábra. A tünetmentes hyperuricaemia ellátása

csökkenthető, 3. azon egyének, akiknél különösen nagy későbbi urátdepozíciós betegség (pl. köszvény, vesekő) vagy a társuló CV-betegség progressziójának veszélye. Amennyiben életmódváltással, gyógyszeres kezelés módosításával, diétás kezeléssel nem sikerül a normális  $<360 \mu\text{mol/l}$  szérumszint elérése, a húgysavszint-csökkentő gyógyszeres kezelés mérlegelése szükséges. A kezelés elkezdése mellett szól CV-betegség vagy CKD jelenléte, illetve ezek hiányában is a jelentősen emelkedett  $480 \mu\text{mol/l}$  feletti szérumszint (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 CV-kockázat

Az allopurinolt preferáló ajánlások háttérben az áll, hogy az allopurinol számos kedvező CV és mortalitást csökkentő hatására derült fény, amely hatások szoros összefüggést mutatnak a húgysavszint-csökkentő hatékonyságával [83].

Egy nagy brit regiszter-adatbázis szerint 7135 hyperuricaemiás betegen az allopurinol dózisfüggően mérsékelte a CV-események és az összhálozás kockázatát. A nagy dózisú allopurinol ( $>300 \text{ mg}$  vs.  $<300 \text{ mg}$ ) az összhálozás kockázatát 35%-kal mérsékelte [84]. Egy amerikai regiszter adatai szerint az allopurinol hyperuricaemiásokban ugyancsak dózisfüggően mérsékelte a CV-események és az összhálozás kockázatát [85]. Egy retrospektív tanulmányban 1760 pangásos szívelégtelen, hyperuricaemiás betegen a

hosszútávú napi  $300 \text{ mg}$ -os allopurinol-kezelés mellett szignifikánsan kisebb volt az összhálozás, mint a kisebb dózisú allopurinollal kezeltékben [86].

##### 1.4.1.2. Az allopurinol és a koszorúérbetegség

Egy kis esetszámú, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos keresztezett vizsgálatban 65 stabil angina, angiográfiával igazolt coronaria-betegben a 3 hónapos nagy dózisú allopurinol-kezelés ( $600 \text{ mg/nap}$ ) az ergometriás vizsgálat során szignifikánsan fokozta az ST-depresszió kialakulásáig eltelt átlagos időtartamot, hasonló antiischaemiás, hatást kifejtve, mint az elsőként választandó antianginás szerek, miközben érdemi mellékhatást nem észleltek, azaz azoknál jobban tolerálható volt [87]. Másik kis, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos tanulmányban ( $N=65$ ) hyperuricaemiás koszorúérbeteg, balkamra-hypertrophiás betegeknél  $600 \text{ mg}$  allopurinol szignifikánsan csökkentette a balkamrai tömegindexet és a balkamrai végszisztolés volument az echocardiographia szerint [88]. Másik kis, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban 72 normouricaemiás hypertoniás betegen az allopurinol  $600 \text{ mg}$ -os dózisban adva a jó vérnyomás-kontroll ellenére rontotta a balkamra hypertrophia regresszióját az MR-vizsgálat szerint. Ebben a vizsgálatban az allopurinol csoportban elért hypouricaemia ( $190$  vs.  $362 \mu\text{mol/l}$ ) lehetett felelős a balkamra-hypertrophia regressziójának csökkenéséért [89].

##### 1.4.1.3. Allopurinol-terápia és hypertonia

Egy gondosan tervezett rövidtávú kettősvak, randomizált, placebo-kontrollos keresztezett vizsgálatban



hyperuricaemiás frissen felfedezett serdülőkori hypertoniásokban az allopurinol 200 mg 6 hetes adása szignifikánsan csökkentette a vérnyomást az ABPM-vizsgálat szerint (-6,9/5,1 Hgmm) [90]. Továbbá az allopurinol vérnyomáscsökkentő hatása serdülőkorban szignifikánsan együtt járt a stroke (HR 0,5) és nagy CV-események (HR 0,61) kockázatának csökkenésével [91]. Az allopurinol 10 prospektív vizsgálat metaanalízise szerint 738 felnőttkori hypertoniásban is kissé (3,3/1,3 Hgmm), de szignifikánsan csökkentette a vérnyomást [92]. 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 [93].

#### 1.4.2. Febuxostat

##### 1.4.2.1. Febuxostat és a CV-kockázat

A febuxostat az allopurinolhoz hasonlóan XO-gátló, de nem purinanalog, és az enzimet irreverzibilisen gátolja. Az elmúlt években számos, itt részleteiben nem ismertetendő klinikai tanulmány igazolta a febuxostat hatékonyságát és biztonságosságát [94, 95]. Napi 80 mg dózisban 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 urát-lerakódás észlelhető már. A nagy, multicentrikus kettős- és randomizált, kontrollált CARES-tanulmányban 6190 köszvényes és nagy CV-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 összhalálozás (HR 1,22), mind a cardiovascularis mortalitás (HR 1,34) szignifikánsan magasabb volt a febuxostat csoportban [96]. Placebo ág hiányában nem dönthető el, hogy a CARES-tanulmány mortalitási eredményei az allopurinol kedvező, vagy a febuxostat kedvezőtlen CV-hatásának következménye, illetve az, hogy a nagy CV-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 [97]. 35 prospektív tanulmány metaanalízise nem szignifikáns tendenciát mutatott a febuxostat rovására az allopurinolhoz képest a CV-események tekintetében (RR 1,69,  $p = 0,37$ ) [98]. Egy friss, 13 RCT-vizsgálat több mint 13 ezer betegét vizsgáló metaanalízisben a febuxostat

nem fokozta a CV-mortalitást [99]. Mindenesetre a közelmúltban megjelent európai hyperuricaemia terápia konszenzus-ajánlás alapján a febuxostat adása nagy CV-kockázatú betegeknek nem javasolt [100].

### 1.5. Tünetmentes hyperuricaemia és húgysavcsökkentő-kezelés idült vesebetegségben

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

Több mint 12 ezer beteg nyolc évig tartó retrospektív epidemiológiai kohorsz-vizsgálatában 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 szérumszintet. Viszont a CKD-4 stádiumú vesebetegségben az urátcsökkentő kezelés nem csökkentette a progressziót [101]. A kezdeti kis esetszámú, rövid ideig tartó, de megbízhatónak ítélt 19 tanulmány metaanalízisében a 992 vesebeteg vizsgálata során az eGFR kis mértékben (3,2 ml/p/1,73  $\text{m}^2$ ), de statisztikailag szignifikánsan jobb volt az allopurinollal kezelt betegekben 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 [102].

Az elmúlt években végzett nagyobb betegszámú véletlen besorolásos kontrollált vizsgálatok a XOI-kezelés kedvező voltát nem tudták igazolni. Japánban 55 központú 443 CKD-3. stádiumú betegnek bevonásával végzett tanulmányban a febuxostat 2 évig tartó adása nem lassította a vesebetegség progresszióját [103]. Hasonlóan zárult a dél-koreai 588 CKD-3-4. stádiumú betegben végzett 3,5 éves XOI-kezelés [104]. CKD-ban allopurinollal végzett eddigi legnagyobb betegszámú RCT-vizsgálatban 530 enyhén-mérsékelt csökként GFR-rel járó 1-es típusú diabetes mellitusos beteg 3 éves kezelése nem csökkentette az izotóppal meghatározott GFR-vesztés ütemét az előzetes eredmények alapján [105]. Figyelemre méltó azonban, hogy a betegek kiindulási húgysavértéke alig haladta meg a normálist, átlag 366  $\mu\text{mol/l}$  volt, mely a kezelt betegekben 246  $\mu\text{mol/l}$ -ra csökkent. Az ausztrál CKD-FIX-vizsgálatban, 369 progresszióra nagy rizikójú (jelentős albuminuria, vagy évente  $>3$  ml/p/1,73  $\text{m}^2$  eGFR-csökkenés) CKD-3-4. stádiumú beteg 2 éves vizsgálata során nem tudták kimutatni az allopurinol-kezelés előnyös voltát [106].

Fentiek alapján ma még nem rendelkezünk egyértelmű bizonyítékokkal, hogy eldöntsük, indokolt-e a tünetmentes hyperuricaemia kezelése idült vese-

betegekben [107]. A kemény adatok hiányában a jelenlegi amerikai és európai ajánlásokban tartózkodnak a XOI-kezelés egyértelmű ajánlásától tünetmentes hyperuricaemiában, részben az élethosszig tartó kezelés esetleges mellékhatásaitól is tartva. Allopurinol adagját a GFR-nek megfelelően csökkenteni kell CKD-ban, azonban ezen adagok sokszor hatástalanok [108]. Az ajánlottnál tartósan nagyobb adagok esetén a súlyos hyperszenzitív mellékhatások gyakoribb fellépte várható. Idült vesebetegség, illetve szívbetegség esetén a napi 100 mg-nál nagyobb adagú allopurinol-kezdés 11-szeresére fokozza a súlyos mellékhatás rizikóját [109]. A célérték elérését febuxostat biztosíthatja (40 mg febuxostat hatásában 300 mg allopurinollal egyenértékű), mely döntően a májon keresztül választódik ki, így csökkent GFR esetén is adható.

Összefoglalva megállapítható, hogy idült vesebetegségben jelentkező tünetmentes hyperuricaemia esetén is törekedni kell a normális (férfiban és nőben egyaránt 360  $\mu\text{mol/l}$  alatti) szérumsavszint elérésére. Első lépésben a hyperuricaemia hátterében álló okok keresése szükséges. A vese-funkció javításán, megőrzésén túl fontos a fokozott purin-/uráttermelés és csökkent húgysav-kiválasztás egyéb okainak megoldása, társbetegségek komplex kezelése. A vesebetegségben alkalmazott fehérjeszegény diéta egyben purinszegény is. A szigorú purinszegény diéta alkalmazása csak kis mértékben (egyes adatok szerint max. 60  $\mu\text{mol/l}$ -rel) képes a szérumsavszintjét csökkenteni. Ezért inkább az egyéb szempontokat (fogyás, fruktóz, alkohol-bevitel csökkentése) hangsúlyozzuk, és a purinban gazdag ételek kerülését tanácsoljuk, a részleteket illetően utalunk a köszvényben leírtakra (2.5.2 fejezet). A gyógyszeres kezelés módosításánál figyelembe kell venni azok húgysavszintre gyakorolt hatását. Bár a vesebetegek hypertoniája rendszerint volumen-dependens, esetenként mérlegelni kell a diuretikumok (thiazid, furosemid) csökkentését, elhagyását, előnyben kell részesítenünk a Ca-csatorna-gátlókat (dihidropiridinek és a diltiazem), illetve az ACEI/ARB szerek közül a losartant. Ez speciális uricosuriás hatással rendelkezik, még thiaziddal együtt adva is csökkenti a húgysavszintet. Hasonlóan kedvező hatású a fenofibrát, mely azonban 30 ml/p/1,73 m<sup>2</sup> alatti GFR esetén már nem adható. A CKD miatti fokozott CV-rizikó miatt egyébként rendszerint szükséges statinok ilyenkor is folytathatók, és ezeknek is van mérsékelt húgysavcsökkentő hatásuk. Leginkább az atorvastatint preferáljuk, mert ennek proteinuria csökkentő hatása is van, és a rosuvastatinnal szemben súlyosan csökkent eGFR esetén is adható. Az SGLT-2-gátló szerek átlagosan 38  $\mu\text{mol/l}$ -rel csökkentették egy metaanalízisben a húgysavszintet [110], mely szintén hozzájárulhat a kedvező CV és renalis hatásaikhoz [111]. Különösen gyakori a hyperuricaemia vesetranszplantált betegekben, melyhez a calcineuron-inhibitorok is hozzájárulnak.

Az immunszuppresszió következtében arthritis ritkán jelentkezik, és a köszvény sokszor csak előrehaladott tophosus formában kerül felismerésre. A magas húgysavszint fokozza a calcineuron miatti afferens arteriola-károsítást, vesefunkcióromlást. Ilyen esetekben az immunszuppresszió módosítása mérlegelendő, ennek során azonban nem szabad elfeledkezni arról, hogy mind az allopurinol, mind a febuxostat jelentősen, 3-4-szeresére emeli az azathioprin szérumszintjét, mely súlyos agranulocytosishoz, anemiához 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 (600–720  $\mu\text{mol/l}$  feletti) húgysavszinteknél javasolták, a jelenlegi ajánlások konkrét értéket nem tartalmaznak. Kivételt jelent a japán ajánlás, mely 480  $\mu\text{mol/l}$  feletti szérumsav esetén egyértelműen javasolja XOI-kezelés alkalmazását. Mivel ezt meghaladó értékeknél az urátdepozíciós betegségek gyakorisága, valamint a CV-megbetegedések és a vesebetegség progressiójának rizikója is jelentősen megnő, indokoltnak látszik a XOI-kezelés elkezdése. Amennyiben a húgysavszint 360–480  $\mu\text{mol/l}$  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 be.

## 2. A köszvény

### 2.1. A köszvény definíciója és epidemiológiája

A köszvény a „királyok betegsége – a betegségek királya”. Olyan anyagcsere-megbetegedés, melyet az ízületekben (arthritis urica), vesékben, és egyéb, a szövetekben kicsapódott mononátriumurát-monohidrát- (MNU) kristályok által okozott, rohamokban jelentkező gyulladás jellemez. A krónikus stádiumban tophosus 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 szérumsavszint (hyperuricaemia) fontos provokáló tényezője a betegségnek, azonban önmagában nem azonos a köszvényvel [1, 112–114].

A köszvény az Egyesült Államokban a felnőtt lakosság mintegy 4%-át, 8 millió lakost érinti [7, 115, 116]. A köszvény prevalenciája világszerte 1,7% (malájok) és 8,8% (maorik) között mozog [116, 117]. A prevalencia férfiakban 5,9%, nőkben 2% [7]. Direkt hazai epidemiológiai felmérés, néhány korábbi kutatástól eltekintve nem áll rendelkezésre [118, 119]. Hasonló gyakorisággal számolva a hazai 8 milliós felnőtt lakosságban legalább 300 ezer kösz-



vényes beteggel kell számolnunk. A hyperuricaemia prevalenciája jóval magasabb, 21–22% körül van [7].

## 2.2. A köszvény pathogenezeise

A különböző okokból létrejött hyperuricaemia nem minden esetben vezet köszvényhez, de az emelkedett húgysav-koncentráció hajlamosít az MNU-kristályok ízületekben és más szervekben való lerakódására. A biológiai folyadékok bizonyos koncentráció felett túltelítetté válnak, a húgysav kicsapódik és MNU-kristályok keletkeznek. A később tárgyalandó küszöbérték a kicsapódás határát jelzi. A hyperuricaemia és a köszvény kialakulása közti összefüggést nagyobb felmérések is igazolták. Az emelkedő húgysavszint fokozatosan növeli köszvény kialakulásának a valószínűségét. A köszvény kialakulásának független rizikófaktorai a magasabb kor, obesitas, alkoholfogyasztás, hypertensio és diureticumok használata [1, 2]. A hyperuricaemia 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. Urát-transzporterek szerepe

Mivel a közeljövőben terápiás célpontként működhetnek, fontos tudni, hogy a csökkent renalis húgysav-kiválasztás hátterében a proximalis tubularis epithel-sejtek uráttranszporter-membrán fehérjéinek izolált egynukleotidos 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 hyperuricaemiához és köszvényhez [1, 120]. Ebben a vonatkozásban a közelmúltban hazai kutatók is végeztek vizsgálatokat [120].

### 2.2.2. A gyulladás patogenezeise: veszély-szignál, inflammaszóma-aktiváció és synovitis

A köszvényt ma döntően autoinflammatorikus betegségnek tartjuk, melyben központi szerepet játszik az inflammaszóma-aktiváció, a caspase-rendszer és az interleukin-1- (IL-1) termelés. Az inflammaszómáról és az ide tartozó betegségcsoportról a közelmúltban jelent meg hazai összefoglaló [121].

A köszvényes gyulladás központi eseménye a gyulladásos sejtek MNU-kristályok útján végbemenő aktivációja. A „veszély-elmélet” szerint a szervezet a sejteinek, szöveteinek egészségét folyamatosan monitorozza, elsősorban a természetes (innate) immunrendszer révén. A sejtekből kiszabaduló idegen részecskéket a veszély-jelző 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 ún. Toll-szerű receptorok (TLR2 és TLR4) számára [2, 121, 122]. A természetes immunitáson kívül adaptív immunrendszer is aktiválódik. Az adaptív immunválasz elindító a dendritikus sejtek (DC), melyek a nyirokcsomókban T-sejteknek mutatják be az antigént. Az MNU-kristályok, mint DAMP-ok, aktiválják a DC-ket és a további immunreakciókat [2, 121, 122]. Az e folyamatok által elindított gyulladásos kaszkád során a DC-ken kívül a monocyt/macrophagok, synovialis fibroblastok, hízósejtek, majd a neutrophil granulocyták is aktiválódnak. A sejtek által termelt pro-inflammatorikus cytokinek (interleukin-1 [IL-1], IL-6, IL-8, tumor-nekrózis-faktor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) felszabadulása révén gyulladásos kaszkád indul be, melyben mátrixbontó proteázok (MMP), proszttaglandinok, leukotriének, reaktív oxigén intermedierek (ROI) is részt vesznek. A cytokinek a vascularis endothelsejtek felszínén adhéziós molekulák (pl. E-szelektin, VCAM-1) expresszióját indukálják, amely a leukocyták endothelhez történő adhézióját elősegítve a gyulladásos fehérvérsejtek érpályából való kijutását idézi elő [1, 121, 122].

A köszvényes autoinflammatio központi folyamata az ún. NLRP3 (NACHT-, LRR- és PYD-domain tartalmú protein-3) inflammaszóma több lépésben történő aktivációja, mely a caspase-1 aktivációjához, és végső soron az IL-1 pro-inflammatorikus cytokin 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 cytokinnek két izoformája létezik (IL-1 $\alpha$  és IL-1 $\beta$ ) melyek ugyanazon IL-1-receptorhoz (IL-1R1) kötődnek. A sejtek eredetileg inaktív pro-IL-1-t kódolnak, melyet a caspase-1-enzim alakít át aktív IL-1-gyé. A caspase-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 caspase-1 aktiválódik, és aktív IL-1-t képez [121, 122].

A leírt gyulladásos kaszkád elsősorban az akut köszvényre vonatkozik. Az idült tophus-képződést is hasonló, a kristályok által kiváltott reakció jellemzi. A nagy mennyiségű gyulladásos mediátor felszabadulásával szemben azonban itt inkább idegentest-indukált óriássejt-, illetve granulációs szövet-képződés jellemző. Ebbe a szövetbe másodlagosan kalcium rakódik le, ezáltal meszes tophus képződik [1, 122].

Ezt a kaszkádot és ezáltal a gyulladást és a köszvényes rohamot számos tényező gátolhatja. Az említett kristály-indukált phagocytosist az apolipoprotein E (apoE) és apoB alkotta kristályburok gátolja. A synovialis gyulladás megszűnésében az antiinflammatorikus cytokinek (TGF- $\beta$ , IL-10, PPAR- $\gamma$ ), valamint az apoptotikus sejtek és a pro-

inflammatorikus mediátorok fokozott kiürülése játszhat szerepet [1, 122].

### 2.3. A köszvény diagnózisa, küszöbértékek

Több ajánlás vonatkozik a köszvény diagnosztikájára [123, 124]. Ismételten hangsúlyoznunk kell, hogy a hyperuricaemia önmagában nem jelent köszvényt! A diagnózis ma is az MNU-kristályok synoviális punctatumból, vagy szövetekből történő polarizációs mikroszkópos kimutatásán alapszik [1, 123]. A kristályok kimutatásának hiányában a diagnózis csak valószínűsíthető a típusos klinikai kép és a hyperuricaemia együttes jelenléte esetén [1, 123]. Fontos, hogy roham alatt a húgysavszint normális is lehet, ezért ezt lehetőleg rohammentes időszakban (a roham után legalább két héttel), 3 hónapos purinszegény és alkoholmentes diéta után kell ellenőrizni [123]. Hyperuricaemiában és köszvényben magas a 24 órás gyűjtött vizelet húgysavtartalma (normál tartomány 2,4–4,8 mmol/nap), míg tubuláris urátretenció esetén alacsony a frakcionális urátexkréció (<5%). Utóbbi az urát-clearance (normál tartomány 8-9 ml/perc) és a kreatinin-clearance hányadosa [1, 123]. A szisztémás gyulladás nem specifikus laboratóriumi eltérésekkel jár: gyorsult vérséjsüllyedést (We), emelkedett CRP-értéket, leukocytosist találunk. Természetesen a laboratóriumi vizsgálatok során a fent említett társbetegségekre utaló jeleket is észlelni kell [1, 123].

Számos újdonság van a képalkotókkal kapcsolatban. Bár a nagyobb deformitásokat, a klasszikus „lyukasztóvas-léziókat” 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 szenzitívebb és specifikusabb a tophusok, illetve az urát-vesekövek kimutatásában [123–126]. 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 [125, 127, 128].

Végül, a fentiek mellett az *ex iuvantibus* adott colchicin jótékony hatása is használható kiegészítő diagnosztikus eszközként. Ez különösen akkor lehet fontos, amikor a kristály-kimutathatóság hiányában a diagnózis a klinikumon és egyéb kiegészítő tényezőkön alapul. Azt is tudni kell, hogy a colchicinteszt nem képes differenciálni a köszvény és egyéb kristályarthritiszek között [123, 124].

Differenciáldiagnosztikai szempontból az akut köszvényt elsősorban széptikus arthritistől (punctio, Gram-festés és tenyésztés!), orbáncból, más kristályarthritisektől 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, 123].

### 2.4. Köszvény és cardiovascularis rizikó

Több tanulmány igazolta, hogy a köszvény a CV-morbiditás és -mortalitás [37] és a 2-es típusú diabetes mellitus független rizikófaktora [129]. A részleteket illetően utalunk „1.3. A hyperuricaemia mint kockázati tényező” fejezetre.

### 2.5. A köszvény kezelése

#### 2.5.1. Kezelési célértékek

Miután a hyperuricaemia 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 A1c) hasonlóan ma már itt is a célértékre törő kezelés az ajánlott. Ennek érdekében az elérendő húgysavszint célértéke  $\leq 360 \mu\text{mol/l}$  ( $\leq 6 \text{ mg/dl}$ ), tophusos köszvényben  $< 300 \mu\text{mol/l}$  ( $< 5 \text{ mg/dl}$ ). Sajnos a legtöbb hazai laboratóriumban a normál tartomány felső határa továbbra is  $420 \mu\text{mol/l}$  ( $7 \text{ mg/dl}$ ). Felmerül a kérdés: miért pontosan  $360 \mu\text{mol/l}$  a célérték? Fizikokémiai szempontból a szaturáció, amely mellett kristályosodás indul meg, hőmérséklet-függő. Testhőmérsékleten ( $37^\circ\text{C}$ ), 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  $35^\circ\text{C}$ . Ezen hőmérséklet mellett az oldhatósági küszöb éppen  $360 \mu\text{mol/l}$ . Másrészt, a szérumsavszint és a köszvény kialakulásának rizikója szintén összefügg egymással. A Framingham-vizsgálatban, más biztosítói adatbázisokban éppen  $360 \mu\text{mol/l}$  húgysavszint felett ugrott meg a klinikailag manifesztálódó köszvény gyakorisága [113, 127, 128, 130].

#### 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 hyperuricaemia 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 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 [81, 128, 131–133].

A diétára, életmódi faktorokra vonatkozó adatok döntően nagy, keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatokból (pl. NHANES, MRFIT, NHS) származnak. Ezekben azt elemezték, hogy adott táplálékot fogyasztók és nem fogyasztók között milyen a szérumsavszint, illetve a köszvény előfordulása. Ezzel szemben kevés az olyan prospektív, intervenciós vizsgálat, amely valóban igazolná az életmódváltás hosszabb távú hatását a betegség kimenetelére [132–134].

Az egyes ételekre és italokra vonatkozó adatok részletes elemzése helyett utalunk néhány hazai [1, 131, 132] és nemzetközi összefoglalóra [81, 133, 134] (l. táblázat). Rövid összegzésként elmondhatjuk, hogy a nagy epidemiológiai vizsgálatok alátámasztották a hyperuricaemia szempontjából káros (vörös hús, tenger gyümölcsei, sör és tömény ital) ételekkel való összefüggést, miközben végérvényesen megdöntötte más élelmiszerek (vörösbor, zöldségek, nagy fehérjebevitel) szerepét [81, 131–134]. Így például a szeszesitalok közül a sör és a tömény ital a legrosszabb, míg a kis mértékű borfogyasztás kedvező hatású lehet [135, 136]. A tartós kávéfogyasztás csökkentette a szérumsavszintet 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 alkotó felelős a kedvező hatásért [137, 138]. A cukrozott, ezáltal fokozott fruktóztartalmú üdítőitalok is károsak. A fruktóz az egyetlen szénhidrát, mely a purin nukleotid-lebontás és a purinszintézis fokozása révén emeli a húgsavszintet. A fruktóz fokozott bevitelért döntően a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek, míg a diétások nem. Sajnos a magas fruktóztartalmú gyümölcslevek, a rostos narancslevek sem előnyösek ebből a szempontból. A mesterséges édesítő

tartalmazó, diétás üdítők ebben a tekintetben irrelevánsok [58, 59]. Az élelmiszerek közül a vörös húsok, felvágottak, tenger gyümölcsei fogyasztása emeli a szérumsavszintet, a baromfihús nem [139]. A tejtermékek protektív szerepére derült fény: a naponta legalább egyszer tejet vagy joghurtot ivók húgsavszintje alacsonyabb volt, mint az ilyen tejtermékeket nem fogyasztókban [139, 140]. A purinban gazdag zöldségek (bab, borsó, lencse, karfiol, gomba, spenót) esetében is teljes paradigma-váltás történt. Korábban azt tartották, hogy a purin-gazdagság miatt ezen zöldségek fogyasztása káros lenne, de, amint azt nagy epidemiológiai tanulmányok igazolták, ezen zöldségek nem fokozzák a hyperuricaemia és köszvény rizikóját [139, 140]. Nagyon érdekes egyes gyümölcsök, elsősorban a cseresznye, esetleg meggy és eper, valamint a köszvény összefüggése. Ezek anthocyanin-tartalma miatt csökkentik a köszvényes rohamok gyakoriságát [141]. Arra vonatkozóan ellentmondóak az adatok, hogy a cseresznyekivonat csökkenti-e a szérumsavszintet [142, 143], vagy sem [144]. A piros gyümölcsök köszvényre gyakorolt kedvező hatása független is lehet a húgsavszinttől [144]. Az *antioxidánsok* (C- és E-vitamin,  $\beta$ -carotin, retinol) hatásai ellentmondásosak: egyes tanulmányokban a C-vitamin, és  $\beta$ -carotin csökkentette a húgsavszintet, mások nem, sőt a fokozott A-vitamin-bevitel még fokozta is a hyperuricaemia esélyét [1, 81, 131–133, 145–148]. A C-vitamin urikozuriás hatását igazolták, melynek révén valószínűleg csökkenti a húgsavszintet és a hyperuricaemia rizikóját [146–148].

Ami az életmódi tényezőket illeti, a fogyás, optimális BMI elérése (kimutatták, hogy ez önmagában is csökkenti a húgsavszintet), 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 húgsavszintet, és a köszvény gyakoriságát is. A húgsavszint rendezése segít a cukorbetegség és valószínűleg egyéb társbetegségek stabilizálásában is [81, 114, 131–133].

### 2.5.3. A köszvény gyógyszeres kezelése

#### 2.5.3.1. Húgsavszint-csökkentő kezelés

Húgsavszint-csökkentésre első vonalban a XO-gátló allopurinol javasolt. A szer évtizedek óta alkalmazott purinszármazék, mely a húgsav szintézisét gátolja. Kezdeti adagja 100 mg, amely fokozatosan, állandó húgsavszint-ellenőrzés mellett emelhető a kívánt hatás eléréséig. Az allopurinol feltitrálása 2-5 hetente történjen 100 mg-onként, a húgsav célértékének eléréséig, a maximális dózis napi 900 mg. Enyhe vesefunkciós zavar esetén (GFR<50 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) legfeljebb napi 100 mg, kifejezettebb veseelégtelenség (GFR<30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) legfeljebb napi 50 mg adható. Bizonyított, hogy enyhe-közepes vesefunkci-

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

## I. táblázat. Diétás ajánlás köszvényben

ős zavar esetén a lassan feltitrált allopurinollal könnyebben el lehet érni a kívánatos célértéket, miközben a mellékhatások gyakorisága nem változik, szemben az alacsony dózissra épülő konzervatív stratégiákkal. Az allopurinol valószínűleg kedvezően hat a társbetegségekre is [81, 125, 128, 146].

A *febuxostat* az allopurinolhoz hasonlóan XO-gátló, de nem purin-analóg, és az enzimet irreverzibilisen gátolja. Az elmúlt években számos, itt részleteiben nem ismertető 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 [81, 97, 128, 131]. A CARES-vizsgálatban bár a *febuxostat* CV-kockázata némileg meghaladta az allopurinolét, ez nem jelentette azt, hogy a *febuxostat*-kezelés összességében fokozott CV-rizikót jelentene [97]. A *febuxostat*hoz hasonló topiroxostat jelenleg fejlesztés alatt áll [149].

Mint említettük, a XO-gátlók ellenjavallata esetén jöhetnek szóba az urikozuriás szerek, de az ajánlásokban szereplő probenecid, sulfipyrazon vagy benzbromaron hazánkban már nem érhetőek el. Az urikozuriás szerek alkalmazása enyhe-közepes súlyosságú vesebetegségben is szöbajón, amikor allopurinol nem adható [81, 128]. A jövőben várható néhány újabb uricosuriás hatású, az uráttranszporterekre ható szer (lesinurad, arhalofenat, verinurad) bevezetése is. A lesinurad 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 gyulladáscsökkentő hatásai is van. Ezzel a szerrel még folynak vizsgálatok. A verinurad a fejlesztés korai fázisában van [149, 150].

A rekombináns, pegylált urikáz (pegloticase) a fenti szerekre refrakter esetekben 2-4 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 kezelés megszakítás 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 *pergsiticase* [81, 128, 149].

A húgysavszintet csökkentő, elsődlegesen nem a köszvény terápiájában használatos gyógyszerek (fenofibrát, atorvastatin, losartan) urikozuriás hatása jól kihasználható. Ezért amennyiben a köszvényes beteg egyúttal hyperlipidaemiás, hypertoniás is, akkor az említett szerek előtérbe kerülnek. A hyperuricaemia csökkentése mellett direkt vasculoprotektív hatásai

miatt ezen szerek kedvezően befolyásolhatják a CV-rizikót és javíthatják a vesefunkciót [81, 128, 131].

### 2.5.3.2. Rohamoldás köszvényben

Az akut roham oldására hagyományosan ma is alkalmazzuk az orális colchicint, de már nem a klasszikus protokoll szerint. Kezdetben napi 3x0,5 mg javasolt a roham megszűnéséig, hasmenés, vese- vagy májfunkciós zavar esetén dóziscsökkentés vagy leállítás ajánlott. Ezt követően a fenntartó profilaktikus dózis (napi 0,5–1 mg) állítjuk be [81, 128, 131].

Rohamoldásra leggyakrabban ma a nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) készítményeket alkalmazzuk. Elvileg bármelyik készítmény alkalmas lehet a gyulladás és a fájdalom csökkentésére, mivel nincs különbség az egyes NSAID-készítmények hatékonysága között. A NSAID-kezelés a maximális ajánlott dózisban javasolt a roham teljes megszűnéséig, dóziscsökkentés csak egyéb kockázatok esetén ajánlott. Fontos tudni, hogy paracetamol, illetve egyéb analgetikumok és a köszvény vonatkozásában nincsenek megbízható adatok, így ellentétben más fájdalmas állapotokkal, arthrosissal, köszvényben azonnal az NSAID szerekhez kell nyúlunk, az analgetikum legfeljebb kiegészítőnek javasolt [81, 128, 131].

Elsősorban a tengerentúlon elfogadott az első vonalbeli szisztémás kortikoszteroid-kezelés, Európában, így hazánkban inkább NSAID és/vagy colchicin adása után javasoljuk. Összességében a szteroidkezelés hatékony és biztonságos alternatívája az NSAID-nek. A gyakorlatban a legtöbb esetben napi 0,5 mg/kg prednisolon-ekvivalenst alkalmazunk 5-10 napig teljes dózisban vagy 2-5 napig teljes, majd 7-10 napig csökkentett dózissal kezelést. Egy vagy két nagyízületet érintő arthritis esetén inkább intraarticularis szteroid ajánlott [81, 128, 131].

Súlyos esetben, kiterjedt érintettség mellett vagy a monoterápia hatástalansága esetén kivételesen NSAID+colchicin, orális szteroid+colchicin, illetve NSAID vagy colchicin+intraarticularis szteroid-kombinációt is alkalmazhatunk [81, 128, 131].

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 canakinumab 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 [81, 128, 131]. 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 [81, 128, 131].

### 2.5.3.3. Gondozás

A köszvényes betegek gondozása fontos és multidiszciplináris (családorvos, reumatológus, belgyógyász, anyagcsere-szakember, nephrológus) 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 lehetőséget ad, hogy a terápiát és a gondozást objektíven vezessük [81, 114, 127, 128, 131].

### 2.5.4. Elérhető ajánlások

Korábban is számos ajánlás jelent meg a köszvény vonatkozásában [123, 124]. Ezt követően 2016-ban megjelent a célértékre történő kezelés (T2T) [127], majd az EULAR legfrissebb ajánlása [81]. Ezeket a közelmúltban magyar nyelven részletesebben már összefoglaltuk [112]. Ezen a helyen rövidítve mutatjuk be a két, sok tekintetben összekapcsolódó ajánlást.

A T2T-ajánlást 11 reumatológusból, kardiológusból, nefrológusból, háziorvosból és betegből álló ad hoc bizottság állította össze. Összesen 4 alapvető és 9 pontból álló részletes ajánlást fogalmaztak meg. Általánosságban ez az ajánlás döntően a célértékre, és annak terápiát vezérlő szerepére vonatkozott. Nem tértek ki a hyperuricaemia kezelésére, mert kevés a prospektív adat arra vonatkozóan, hogy a hyperuricaemia kezelése jár-e hosszú távú eredményekkel. A prognózis vonatkozásában felvetődött, hogy a húgysavszint-célérték önmagában kevés. Akut köszvényben a fájdalom, duzzadt ízületek száma és a beteg megítélése is fontos a szérumsavszint mellett. A laboratórium mellett 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, mely köszvényben a célértékre törő kezelést tárgyalja. További kutatások szükségesek egyéb célpontok és kimeneteli mutatók meghatározására [127].

Az EULAR új ajánlása sokkal részletesebb [81]. 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 informáltóságára, az életmódi tanácsokra és a társbetegségekre [81, 128].

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 húgysavszint-csökkentés 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 anthrocyanin-tartalmú gyümölcsök (pl. cseresznye, meggy, eper), a C-vitamin (aszorbát) és az olajos magvak (dió, mogyoró). Mérsékeltén fokozhatják a húgysavszintet, ezért korlátozottan fogyaszthatók a vörös húsok (marha, sertés, bárány), a magas purintartalmú halak (szardínia) és tenger gyümölcsei, a természetes gyümölcslevek, a cukor, illetve cukrozott italok, desszertek, a só, valamint a magas sótartalmú ételek. Kifejezetten kerülendő a magas purintartalmú húsok és belsőségek (máj, vesevelő, hurka), magas fruktóztartalmú (cukrozott) üdítőitalok (a diétások fogyaszthatók!) és az alkohol-abúzus (több mint 2 ital naponta, elsősorban sör és tömény szeszesital). Roham alatt vagy nem jól beállított köszvényben azonban teljes alkoholtilalom szükséges [114, 128, 132, 134]!

## 3. Általános megállapítások és ajánlások

### 3.1. Általános megállapítások

#### 3.1.1. Tünetmentes hyperuricaemia

1. A hyperuricaemia számos cardiovascularis (CV) kórkép (hypertonia, metabolikus szindróma, koszorúérbetegség, stroke, szívelégtelenség) független kockázati tényezője.

#### 3.1.2. Köszvény

1. A köszvény idült, súlyos betegség, mely bár csökkent életminőséggel és várható élettartammal jár, hatékonyan kezelhető.
2. A köszvény sikeres kezelése magában foglalja a beteg teljeskörű tájékoztatását, valamint bevonását a közös döntésekbe, ugyanis a húgysavszint-csökkentő terápiához fűződő szoros adherencia szükséges az optimális eredmény eléréséhez.
3. Bár a köszvény legfontosabb rizikófaktora a hyperuricaemia, az emelkedett vagy normális szérumsavszint nem igazolja és nem is zárja ki a köszvény fennállását, mivel a hyperuricaemiások egy részében nem alakul ki köszvény, és roham alatt a szérumsavszint 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 életem át a célérték alatt tartása révén valósítható meg.

Ajánlási osztályok	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/hatékonyásával kapcsolatban.	
II. a osztály	A bizonyítékok/vélemények alapján inkább hasznos/hatékony.	megfontolandó
II. b osztály	A bizonyítékok/vélemények alapján a hasznosság/hatékonyág kevésbé megalapozott.	megfontolható
III. osztály	Bizonyított vagy általánosan elfogadott, hogy az adott kezelés vagy eljárás nem hasznos/hatékony, egyes esetekben ártalmas lehet.	nem javasolt

## II. táblázat. Az ajánlási osztályok

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.

## III. táblázat. Az evidenciaszintek

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

### 3.2. Ajánlások

1. Az ajánlási osztály és az evidenciaszint meghatározása a II. és III. táblázatban összefoglalt elvek szerint történt.

#### 3.2.1. Tünetmentes hyperuricaemia

1. A szérumsavszint meghatározása és rendszeres ellenőrzése javasolt emelkedett CV-kockázatú személyek esetében. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: C*
2. Tünetmentes hyperuricaemia esetén keresni kell a hyperuricaemia hátterében álló okokat és CV társbetegségeket. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: C*
3. Amennyiben a hyperuricaemia hátterében álló ok nem megszüntethető vagy kezelhető, elsődlegesen életmódváltás, diéta, társbetegségek esetén a gyógyszeres kezelés módosítása, húgysavcsökkentő hatással is bíró szerek (pl. losartan, fenofibrát, SGLT2-gátló) alkalmazása javasolt. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: C*
4. Amennyiben a fenti kezelésekkal nem sikerül a normális, <360  $\mu\text{mol/l}$  szérumsavszint elérése, XOI-kezelés mérlegelése szükséges. A kezelés elkezdése mellett szól CV-betegség vagy CKD jelenléte, illetve ezek hiányában is a jelentősen emelkedett 480  $\mu\text{mol/l}$  feletti szérumsavszint. *Ajánlási osztály: II. a, evidenciaszint: C*
5. Az elsőként választandó XOI szer az allopurinol, amelyet 100 mg/nap dózisban kell elindítani,

és ha szükséges 1-3 havonta 50–100 mg/nap adaggal emelni a vesefunkciótól függően megengedett dózisig. Amennyiben a célérték ezzel sem érhető el, vagy intolerancia jelentkezik, akkor febuxostat adása javasolt. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: B*

6. Gyógyszeres kezelés során a 360  $\mu\text{mol/l}$  alatti szérumsavszint elérése javasolt, CV-betegségek jelenléte esetén megfontolandó a 300  $\mu\text{mol/l}$  alatti szérumsavszint elérése, illetve fenntartása. *Ajánlási osztály: II. a, evidenciaszint: C*

#### 3.2.3. Köszvény

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 CV-betegség, g. hyperuricaemia) eléggé pontos felismeréshez vezethetnek, de a definitív diagnózis felállításához szükséges a mononátrium-urát- (MNU) kristályok a synovialis folyadékban vagy tophusban történő kimutatása. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: B*
2. Amennyiben a klinikai diagnózis kétséges, és a MNU-kristály kimutatása a synovialis folyadékban nem lehetséges, akkor képalkotó vizsgálattal (UH vagy újabban kettős energiájú CT) kell törekedni a kristály igazolására (tophus-kimutatás, vagy profelszín kettős kontúr jelének kimutatása), vagy egyéb alternatív diagnózis felállítására (utóbbira alkalmas lehet a röntgenvizsgálat). *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: A*
3. A renális húgysav-kiválasztás vizsgálata ajánlott, különösen fiatalok, familiáris esetekben vagy vesekövesség esetén. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: 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 érbetegség, hajlamosító gyógyszerek alkalmazása [diuretikum, aspirin, cyclosporin, tacrolimus], alkoholfogyasztás, cukros üdítőitalok fogyasztása, húsfogyasztás, tenger gyümölcsei fogyasztás, dohányzás). *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: A*
5. Minden köszvényes betegben meg kell határozni a vesefunkciót a diagnózis felállításakor, és utána rendszeresen monitorozni szükséges. *Ajánlási osztály: II. a, evidenciaszint: C*
6. A húgysavszint kezelési célértéke  $<360 \mu\text{mol/l}$ , és ezt minden köszvényes betegnél fenn kell tartani. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: 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. *Ajánlási osztály: II. a, evidenciaszint: 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. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: A*
9. Az akut roham oldásánál alkalmazható a colchicin (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 prednisolon-ekvivalens 3-5 napig) és/vagy ízületi punkció, leszívás és intraarticularis kortikoszteroid. A colchicint és NSAID szereket lehetőség szerint kerülni kell súlyosan csökkent GFR-rel ( $<30 \text{ml/p/1,73 m}^2$ ) járó CKD-ban. A colchicint nem szabad együttadni erős P-glikoprotein- és/vagy CYP3A4-gátlókkal (cyclosporin-A, clarithromycin, verapamil, ketocozazol). *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: A*
10. Azon betegek esetében, akikben gyakori a roham és a colchicin, 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. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: A*
11. A roham-profilaxist részletesen meg kell beszélni a beteggel. A profilaxis a húgysavszint-csökkentő terápia indítását követő első 6 hónapban javasolt. Az ajánlott profilaxis lehet colchicin (0,5-1 mg/nap, vesebetegekben csökkentett dózis). Veseelégtelenség vagy sztatín-kezelés esetén a betegnek és az orvosnak ismernie kell a profilaktikus colchicin neurotoxicitásának és/vagy muscularis toxicitásának lehetőségét. A colchicin együttadása erős P-glikoprotein- és/vagy CYP3A4-gátlókkal kerülendő. Ha a colchicin ellenjavallt vagy nem tolerált, kis dózisu NSAID adható, amennyiben nem ellenjavallt. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: B*
12. A húgysavszint-csökkentő kezelést definitív diagnózis esetén már az első jelentkezéskor meg kell beszélni a beteggel. Ez a kezelés minden köszvényes betegben javallt visszatérő rohamok, tophusok, urát-arthritis és/vagy vesekövesség esetén. A húgysavszint-csökkentő 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 húgysavszint-csökkentő kezelést kísérő döntéshozatalba. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: A*
13. Megtartott vagy csak enyhén csökkent vesefunkció (eGFR  $>60 \text{ml/p/1,73 m}^2$ ) esetén vesefunkció esetén elsőként az allopurinol ajánlott, amelyet 100 mg/nap dózisban kell elindítani, és ha szükséges, 2-4 hetente 100 mg/nap adaggal emelni. Ha a megfelelő dózisu allopurinollal a célérték nem érhető el, a szert febuxostatra, uroicosuriás szerrel, vagy urikozuriás szerrel való kombinációra kell cserélni. A febuxostat és az uricosuriás szer az allopurinol intoleranciája esetén is ajánlott. *Ajánlási osztály: I., evidenciaszint: 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 febuxostatra kell cserélni. Alternatívaként benzobromaron adható önmagában vagy allopurinollal, kivéve akkor, ha a GFR  $<30 \text{ ml/perc}$ . *Ajánlási osztály: II. a, evidenciaszint: B*
15. Ha a köszvény olyan betegben jelentkezik, aki kacs- vagy tiazid diureticumot szed, a víz-hajtó helyettesítése javasolt. Hypertonia esetén a losartan vagy calcium-csatorna-blokkoló (dihidropiridin, diltiazem) megfontolandó. Hyperlipidaemia esetén pedig statin vagy fenofibrát javasolt. *Ajánlási osztály: II. a, evidenciaszint: B*

### Rövidítésjegyzék

- ABPM: ambuláns vérnyomásmonitorozás
- AD-TKD-UMOD: uromodulin mutáció által okozott auto-szóm domináns tubulointerstitiális vesebetegség (korábban familiáris juvenilis hyperuricaemiás nephropathia)
- ARA: Amerikai Reumatológiai Társaság (American Rheumatism Association)
- ATP: adenosin-trifoszfát



- CI: konfidencia-intervallum
- CKD: krónikus vesebetegség (Chronic Kidney Disease)
- CR: C-reaktív protein
- CV: cardiovascularis
- DAMP: danger-associated molecular pattern
- DC: dendritikus sejtek (dendritic cells)
- DECT: kettős energiájú computer tomographia (dual-energy CT)
- DNS: dezoxiribonukleinsav
- EMA: Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)
- EULAR: Európai Reumaellenes Liga (European League Against Rheumatism)
- FDA: Amerikai Gyógyszerügynökség (Food and Drug Administration)
- GFR: glomerularis filtrációs ráta
- HR: kockázati hányados
- HRCT: nagy felbontású computer tomographia (high-resolution CT)
- 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: mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)
- NAFLD: nem alkoholos májbetegség
- NLRP3: NACHT, LRR és PYD domain tartalmú protein-3
- NSAID: nem szteroid gyulladásgátlók (non-steroid anti-inflammatory drug)
- OR: esélyhányados
- PAD: perifériás verőérbetegség
- PPAR- $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
- RCT: véletlenbesorolásos klinikai vizsgálat (randomized clinical trial)
- RNS: ribonukleinsav
- RR: relatív kockázat
- SNP: egynukleotidos polimorfizmus (single nucleotide polymorphism)
- TGF- $\beta$ : transforming growth factor- $\beta$
- TLR: Toll-like receptor
- TNF- $\alpha$ : tumor nekrozis faktor- $\alpha$
- VCAM-1: vascularis sejtadhéziós molekula-1 (vascular cell adhesion molecule-1)
- XO: xanthin-oxidáz
- XO1: xanthin-oxidáz-inhibitor

## Irodalom

- [1] Szekanecz, Z., Paragh, Gy., Poór, Gy.: Köszvény és más kristálybetegségek. SpringMed Kiadó, Budapest 2014.
- [2] Rock, K. L., Kataoka, H., Lai, J. J.: 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, 2010–2015.
- [4] Changa, B. S. W.: Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *PNAS* 2014, 111, 3657–3658.
- [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.
- [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, 1237–1244.
- [7] Zhu, Y., Pandya, B. J., Choi, H. K.: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 10, 3136–3141.
- [8] Kékes, E., Barna, I., Tenno, D., et al.: A szérumsavszint lakossági vizsgálata Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2012, 16, 3–4, 125–131.
- [9] Prasad, M., Matteson, E. L., Herrmann, J., et al.: Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension* 2017, 69, 2, 236–242.
- [10] Farquharson, C. A., et al.: Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002, 106, 2, 221–226.
- [11] Watanabe, S., Kang, D. H., Feng, L., et al.: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002, 40, 3, 355–360.
- [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, 623–632.
- [13] Mazzali, M., Hughes, J., Kim, Y. G., et al.: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001, 38, 5, 1101–1106.
- [14] Kang, D. H., Park, S. K., Lee, I. K., 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, 3553–3562.
- [15] Corry, D. B., 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, 269–275.
- [16] Butler, R., Morris, A. D., Belch, J. J., Hill, A., Struthers, A. D.: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000, 35, 3, 746–751.
- [17] Kang, D. H., Nakagawa, T., Feng, L., et al.: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13, 12, 2888–2897.
- [18] Libby, P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420, 6917, 868–874.
- [19] Szekanecz, Z., Kerekes, G., Der, H., et al.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1108, 349–358.
- [20] Gaffo, A. L., Edwards, N. L., Saag, K. G.: Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther* 2009, 11, 4, 240.
- [21] Szekanecz, Z.: Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2008, 10, 7, 529–530.
- [22] Glantzounis, G. K., Tsimoyiannis, E. C., Kappas, A. M., et al.: Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005, 11, 32, 4145–4151.
- [23] Tana, C., Ticinesi, A., Prati, B., et al.: Uric acid and cognitive function in older individuals. *Nutrients* 2018, 10, 8, pii: E975.

- [24] Lin, K. M., Lu, C. L., Hung, K. C., et al.: The paradoxical role of uric acid in osteoporosis. *Nutrients* 2019, 11, 9, pii: E2111.
- [25] Kobylecki, C. J., Nordestgaard, B. G., Afzal, S.: Plasma urate and risk of Parkinson's disease: A mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2018, 84, 2, 178–190.
- [26] Yuan, H., Yang, W.: Genetically determined serum uric acid and Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis* 2018, 65, 4, 1259–1265.
- [27] Hill, A. B.: The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58, 295–300.
- [28] Kim, S. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M., et al.: Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62, 2, 170–180.
- [29] Baker, J. F., Krishnan, E., Chen, L., Schumacher, H. R.: Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005, 118, 8, 816–826.
- [30] Feig, D. I., Kang, D. H., Johnson, R. J.: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008, 359, 17, 1811–1821.
- [31] Persky, V. W., Dyer, A. R., Idris-Soven, E., et al.: Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979, 59, 5, 969–977.
- [32] Culleton, B. F., Larson, M. G., Kannel, W. B., 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, M. H.: 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, 2404–2410.
- [34] Krishnan, E., Baker, J. F., Furst, D. E., Schumacher, H. R.: Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 8, 2688–2696.
- [35] Wheeler, J. G., Juzwishin, K. D., 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., et al.: Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci* 2012, 17, 656–669.
- [37] Choi, H. K., Curhan, G.: Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007, 116, 8, 894–900.
- [38] Montalcini, T., Gorgone, G., Gazzaruso, C., et al.: Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med* 2007, 2, 1, 19–23.
- [39] Edwards, N. L.: The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009, 21, 2, 132–137.
- [40] Mazzali, M., Kanbay, M., Segal, M. S., et al.: Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010, 12, 2, 108–117.
- [41] Cannon, P. J., Stason, W. B., Demartini, F. E., et al.: Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966, 275, 9, 457–464.
- [42] Ford, E. S., Li, C., Cook, S., et al.: Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007, 115, 19, 2526–2532.
- [43] Tuttle, K. R., Short, R. A., Johnson, R. J.: Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001, 87, 12, 1411–1414.
- [44] Dehghan, A., van Hoek, M., Sijbrands, E. J. G., et al.: High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31, 2, 361–362.
- [45] Schretlen, D. J., Inscore, A. B., Vannorsdall, T. D., et al.: Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007, 69, 14, 1418–1423.
- [46] Yu, K. H., Kuo, C. F., Luo, S. F., et al.: Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2012, 14, 2, R83.
- [47] Borghi, C., Rosei, E. A., Bardin, T., et al.: Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015, 33, 9, 1729–1741.
- [48] Lin, K. C., Tsai, S. T., Lin, H. Y., Chou, P.: Different progressions of hyperglycemia and diabetes among hyperuricemic men and women in the Kinmen study. *J Rheumatol* 2004, 31, 6, 1159–1165.
- [49] Sciacqua, A., Peticone, M., Tassone, E. J., et al.: Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2015, 197, 271–275.
- [50] Krishnan, E., Sokolove, J.: Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? *Curr Opin Rheumatol* 2011, 23, 2, 174–177.
- [51] Alper, A. B. Jr, Chen, W., Yau, L., et al.: Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005, 45, 34–38.
- [52] Agarwal, W., Hans, N., Messerli, F. H.: Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013, 15, 435–442.
- [53] 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.
- [54] Choi, H. K., Ford, E. S.: Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007, 120, 5, 442–447.
- [55] Krishnan, E., Pandya, B. J., 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, 108–116.
- [56] Hallfrisch, J.: Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990, 4, 2652–2660.
- [57] Choi, H. K., Curhan, G.: Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008, 336, 7639, 309–312.
- [58] Choi, H. K., Willett, W., Curhan, G.: Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010, 304, 20, 2270–2278.
- [59] Choi, J. W., Ford, E. S., Gao, X., Choi, H. K.: 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, 109–116.
- [60] 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, 173–179.

- [61] Kim, S. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M., et al.: Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009, 61, 7, 885–892.
- [62] Weir, C. J., Muir, S. W., Walters, M. R., Lees, K. R.: Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003, 34, 8, 1951–1956.
- [63] Bos, M. J., Koudstaal, P. J., Hofman, A., et al.: Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006, 37, 6, 1503–1507.
- [64] Holme, I., Aastveit, A. H., 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, 558–570.
- [65] Baker, J. F., Schumacher, H. R., 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, 450–457.
- [66] Tseng, C. H.: Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004, 21, 7, 724–729.
- [67] Mátyus, J.: Húgysav és a vese. *Klinikai nephrológia Szerk. Kakuk Gy. Medicina* 2004, 416–420.
- [68] Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Santamaria, J., et al.: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005, 67, 1, 237–247.
- [69] Johnson, R. J., Nakagawa, T., Jalal, D., et al.: Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28, 2221–2228.
- [70] Obermayr, R. P., Temml, C., Gutjahr, G., et al.: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 12, 2407–2413.
- [71] Weiner, D. E., Tighiouart, H., Elsayed, E. F., et al.: Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 6, 1204–1211.
- [72] Bartáková, V., Kuricová, K., Pácal, L., et al.: Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016, 30, 7, 1300–1307.
- [73] Zhu, B., Yu, D. R., Lv, J. C., et al.: Uric acid as a predictor of immunoglobulin A nephropathy progression: a cohort study of 1965 cases. *Am J Nephrol* 2018, 48, 2, 127–136.
- [74] Rodenbach, K. E., Schneider, M. F., Furth, S. L., 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, 984–992.
- [75] Tsai, C. W., Chiu, H. T., Huang, H. C., et al.: Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant* 2018, 33, 2, 231–241.
- [76] 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, 757–766.
- [77] Katsiki, N., Athyros, V. G., Karagiannis, A., Mikhailidis, D. P.: Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a relationship with implications for vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2011, 9, 6, 698–705.
- [78] Dogru, T., Genc, H., Tapan, S., Bagci, S.: Hyperuricemia in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34, 8, 1042–1043, author reply 1043–1044.
- [79] Ioachimescu, A. G., Brennan, D. M., Hoar, B. M., 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, 623–630.
- [80] Kuo, C. F., See, L. C., Yu, K. H., et al.: Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52, 1, 127–134.
- [81] 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.
- [82] Shin, D. H.: To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019, 38, 3, 257–259.
- [83] Wei, L., Mackenzie, I. S., Chen, Y., et al.: Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2011, 71, 4, 600–607.
- [84] Dubreuil, M., Zhu, Y., Zhang, Y., et al.: Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 7, 1368–1372.
- [85] Luk, A. J., Levin, G. P., Moore, E. E., et al.: Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology* 2009, 48, 804–806.
- [86] Struthers, A. D., Donnan, P. T., Lindsay, P., et al.: Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002, 87, 229–234.
- [87] Noman, A., Ang, D. S. C., 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, 375, 9732, 2161–2167.
- [88] Rekhraj, S., Gandy, S. J., Szwejkowski, B. R., et al.: High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61, 9, 926–932.
- [89] Gingles, C. R., Symon, R. A., Gandy, S., et al.: Allopurinol treatment adversely impacts left ventricular mass regression in patients with well-controlled hypertension. *J Hypertens* 2019, 37, 2481–2489.
- [90] Feig, D. I., Soletsky, B., Johnson, R. J.: Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008, 300, 924–932.
- [91] Soletsky, B., Feig, D. I.: Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012, 60, 5, 1148–1156.
- [92] Agarwal, V., Hans, N., Messerli, F. H.: Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013, 15, 435–442.
- [93] Kanbay, M., Ozkara, A., Selcoki, Y., et al.: 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, 1227–1233.
- [94] Becker, M. A., Schumacher, H. R., Wortmann, R. L., et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005, 353, 23, 2450–2461.
- [95] Schumacher, H. R. Jr, Becker, M. A., Lloyd, E., et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 188–194.
- [96] White, W. B., Saag, K. G., Becker, M. A., et al.: CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018, 378, 13, 1200–1210.
- [97] 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, 1702–1709.
- [98] Zhang, T., Pope, J. E.: Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017, 56, 7, 1144–1153.
- [99] Liu, C. W., Chang, W. C., Lee, C. C., 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, 1011–1022.
- [100] Borghi, C., 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, 545–564.
- [101] Levy, G., Shi, J. M., Cheetham, T. C., Rashid, N.: Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *Perm J* 2018, 22, 17–142.
- [102] Kanji, T., Gandhi, M., Clase, C. M., 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.
- [103] 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.
- [104] Jeon, H. J., Oh, J., Shin, D. H.: Urate lowering agents for asymptomatic hyperuricemia in stage 3–4 chronic kidney disease: controversial role of kidney function. *PLoS ONE* 2019, 14, 6, e0218510
- [105] 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. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2019/program-abstract.aspx?controlld=3274268>
- [106] Badve, S., Tikku, A., Pascoe, E., et al.: Effect of allopurinol on the progression of CKD: The CKD-FIX study. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2019/program-abstract.aspx?controlld=3261360>
- [107] Shin, D. H.: To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019, 38, 3, 257–259.
- [108] Fülöp, T., Koch, C. A., Norris, L. T., et al.: Uric acid control in advanced chronic kidney disease in a Southeastern US urban cohort. *South Med J* 2018, 111, 9, 549–555.
- [109] Yokose, C., Lu, N., Xie, L. L., et al.: Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ* 2019, 191, E1070–E1077.
- [110] 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, 458–462.
- [111] Bailey, C. J.: Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019, 21, 6, 1291–1298.
- [112] Soós, B., Szamosi, Sz., Benkő, Sz., Paragh, Gy., Szekanecz, Z.: Újdonságok köszvényben: pathogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia. *Orv Hetil* 2018, 159, 1625–1636.
- [113] Szekanecz, Z.: Köszvény 2018. *Orvostovábbképző Szemle (OTSz)* 2018, 25, 1–12.
- [114] Szekanecz, Z., Paragh, G.: Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl. *Magyar Reumatol* 2012, 53, 70–77.
- [115] Hamburger, M., Baraf, H. S., Adamson, T. C., et al.: 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med* 2011, 123, 6, Suppl 1, 3–36.
- [116] Saag, K. G., Choi, H.: Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, Suppl 1, S2.
- [117] Gaffo, A. L., Saag, K. G.: Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout. *Core Evid* 2010, 4, 25–36.
- [118] Mitaszova, M., Judak, A., Poor, Gy., Gyodi, E., Stenszky, V.: Clinical and family studies in Hungarian patients with gout. *Rheumatol Int* 1992, 12, 5, 165–168.
- [119] Poor, Gy.: Crystal arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995, 9, 2, 397–406.
- [120] Zambo, B., Bartos, Z., Mozner, O., 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.
- [121] Benkő, S., Szamosi, Sz., Szekanecz, Z.: Kalandozás az interleukin-1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. *Immunol Szemle* 2018, 10, 1, 20–37.
- [122] So, A. K., Martinon, F.: Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol* 2017, 13, 11, 639–647.
- [123] Zhang, W., Doherty, M., Pascual, E., 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, 1301–1311.
- [124] Sivera, F., Andres, M., Carmona, L., et al.: Multi-national 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, 328–335.
- [125] McQueen, F. M., Chhana, A., Dalbeth, N.: Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular

- and imaging studies. *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8, 3, 173–181.
- [126] Choi, H. K., Al-Arfaj, A. M., Eftekhari, A., et al.: Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 10, 1609–1612.
- [127] Kiltz, U., Smolen, J., Bardin, T., et al.: Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 4, 632–638.
- [128] Szekanecz, Z.: Köszvény – újabb nemzetközi ajánlások. *Magy Reumatol* 2016, 57, 197–205.
- [129] Choi, H. K., De Vera, M. A., Krishnan, E.: Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, 10, 1567–1570.
- [130] Bardin, T.: Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dl). *Joint Bone Spine* 2015, 82, 3, 141–143.
- [131] Szekanecz, Z.: A köszvény kezelésének gyakorlati kérdései. *Orvostovábbképző Szemle* 2013, 20, 37–43.
- [132] Szekanecz, Z., Kondrát, I.: A köszvény és a húgysavszintcsökkentés kézikönyve. *SpringMed Kiadó, Budapest*, 2015.
- [133] Choi, H. K.: Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17, 2, 141–146.
- [134] Choi, H. K.: A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010, 22, 2, 165–172.
- [135] Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W., Curhan, G.: Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004, 363, 9417, 1277–1281.
- [136] Choi, H. K., 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, 1023–1029.
- [137] Choi, H. K., 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, 816–821.
- [138] Choi, H. K., Curhan, G.: Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010, 92, 4, 922–927.
- [139] Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., 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, 1093–1103.
- [140] Choi, H. K., 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, 283–289.
- [141] Zhang, Y., Neogi, T., Chen, C., et al.: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 12, 4004–4011.
- [142] Martin, K. R., Coles, K. M.: Consumption of 100% tart cherry juice reduces serum urate in overweight and obese adults. *Curr Dev Nutr* 2019, 3, 5.
- [143] Jacob, R. A., Spinozzi, G. M., Simon, V. A., et al.: Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr* 2003, 133, 6, 1826–1829.
- [144] Stamp, L. K., Chapman, P., Frampton, C., et al.: Lack of effect of tart cherry concentrate dose on serum urate in people with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 31; pii: kez606.
- [145] Choi, W. J., Ford, E. S., Curhan, G., Rankin, J. I., Choi, H. K.: Independent association of serum retinol and beta-carotene levels with hyperuricemia: A national population study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64, 3, 389–396.
- [146] Choi, H. K., Gao, X., Curhan, G.: Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009, 169, 5, 502–507.
- [147] Gao, X., Curhan, G., Forman, J. P., Ascherio, A., Choi, H. K.: Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol* 2008, 35, 9, 1853–1858.
- [148] Huang, H. Y., Appel, L. J., Choi, M. J., et al.: The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 6, 1843–1847.
- [149] Pascart, T., Richette, P.: Investigational drugs for hyperuricemia, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2018, 27, 5, 437–444.
- [150] Abhishek, A.: New urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2018, 30, 2, 177–182.

Levelezés: Szekanecz Zoltán dr.,  
e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu