

A hyperurikaemia mint kardiovaszkuláris rizikófaktor és annak befolyásolási lehetőségei

Gajdán Nikolett, Ábrahám György

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Ábrahám György, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, 6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.

E-mail: abraham.gyorgy@med.u-szeged.hu

A kardiovaszkuláris betegségek világszerte és hazánkban is a vezető halálokok között szerepelnek. Kialakulásukban, progressziójukban a „klasszikus” kockázati tényezők mellett mind fokozottabb figyelem irányul a további rizikófaktorokra is. Többségükben még nem eldöntött kérdés, hogy önmagukban is képesek-e hatni a szív-ér rendszeri betegségek kialakulására, azaz „valódi” oki tényezők, vagy emelkedett szintjük „csak” a már kialakult betegséget jelzi, azaz inkább markerek. E körben okkal került mindinkább az érdeklődés középpontjába a húgysav. Szérum szintjének kóros tartományba emelkedése, azaz a hyperurikaemia prevalenciája növekszik és ez más rizikófaktorokkal és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával és progressziójával is összefüggést mutat. Ennek alapján számos szakértő úgy véli, hogy megalapozottan tekinthető önálló kockázati tényezőnek is. Szerzők bemutatják a húgysavanyagcsere fontosabb elemeit, azokat a mechanizmusokat, amelyek magyarázzák a húgysav „Janus-arcúságát”, hiszen normálszintje a plazma antioxidáns kapacitásának a felét adja. Ismertetik azokat a kísérletes és klinikai adatokat, amelyek alátámasztják a húgysav additív kóros szerepét a különböző kardiovaszkuláris kórállapotokban. A hyperurikaemia csökkentésére – a nélkülözhetetlen dietetikai alap mellett – hatékony gyógyszeres megoldások állnak rendelkezésre, középpontban a xantin-oxidáz gátlókkal. Mindezek a kardiovaszkuláris betegségek klinikumában is éreztetik kedvező hatásukat, alátámasztva a húgysav kóros jelentőségét. Összegezve a kísérletes és klinikai adatokat a hyperurikaemiát megalapozottan tekinthetjük olyan szív- és érrendszeri kockázati tényezőnek, amelynek időben történő kezelésével, joggal remélhetünk preventív hatást, illetve a már manifesztálódott kórállapotok progressziójának lassulását.

Kulcsszavak: húgysav, hyperurikaemia, kardiovaszkuláris kockázat, vaszkuláris károsodás, terápiás lehetőségek, allopurinol

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor and its influencing possibilities

Cardiovascular diseases are among the leading causes of death worldwide and in Hungary, as well. In their development and progression, in addition to the “classic” risk factors, more and more attention is paid to the so called additional risk factors. Considering most of them, it is still an unsettled question whether they are able to influence the development of cardiovascular diseases by themselves, i.e. “real” causal factors, or whether their elevated level “only” indicates the disease that has already developed, i.e. they are rather markers. Uric acid has become increasingly the focus of interest in this area for a reason. An increase in the serum level to an abnormal range, i.e. the prevalence of hyperuricemia increases, and this also shows a correlation with other risk factors and the development and progression of cardiovascular diseases. Based on this, many experts believe that uric acid can be considered as an independent risk factor. The authors present the most important elements of uric acid metabolism, the mechanisms that explain the “Janus-facedness” of uric acid, since its normal level accounts for about half of the antioxidant capacity of the plasma. The experimental and clinical data supporting the additive pathological role of uric acid in various cardiovascular diseases are described. In addition to the essential dietetic basis, effective pharmaceutical solutions are available to reduce hyperuricemia, mainly with xanthine oxidase inhibitors. All of these have a positive effect in the clinic of cardiovascular diseases, supporting the pathological importance of uric acid. Summarizing the experimental and clinical data, hyperuricemia should be considered as a cardiovascular risk factor, with the timely treatment of which we can rightly hope for a preventive effect and a slowing down of the progression of already manifested disease states.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, cardiovascular risk, vascular damage, therapeutic possibilities, allopurinol

A kardiovaszkuláris betegségek jelentősége

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek világszerte a vezető halálokok között szerepelnek. A gazdaságilag fejlettebb régiókban, így főként Nyugat-Európa számos országában, Észak-Amerikában, Japánban és Ausztráliában a komplex és hathatós népegészségügyi intézkedések eredményeként a CV-mortalitás csökken – leginkább az iszkémiás szívbetegség és a stroke vonatkozásában –, bár ez a tendencia az utóbbi időben lassulni látszik. Ugyanakkor sajátos paradoxon, hogy a CV-betegségek prevalenciája az „első történések” hatékonyabb kezelése általi meghosszabbodott túlélés, illetve a várható élettartam növekedése miatti populációs szintű idősülés miatt abszolút számban növekedni fog és az incidencia emelkedésére is számítani lehet. Feltételezve, hogy a meghatározó CV-rizikófaktorok szintje változatlan marad, a szívbetegségekben és/vagy stroke-ban szenvedő középkorúak száma is gyarapodni fog, ez pedig releváns becslések szerint a következő 30 évben szignifikánsan fokozhatja a 35–64 évesek CV-betegség halálozását is (1, 2, 3), 2020-ban az Amerikai Egyesült Államokban 697 000 ember halálát okozta szívbetegség (4). A WHO 2019-ben 17,9 millióra becsülte a világon a szív- és érrendszeri betegségben elhunytak számát, amely 32%-át adta a globális összhalálozásnak. Ennek 85%-át iszkémiás szívbetegség vagy stroke okozta (5). A hazai adatok bemutatása és elemzése külön értekezés témája lehetne.

A húgysav és a hyperurikaemia bemutatása

A „klasszikus” kockázati tényezők mellett mind fokozottabb figyelem irányul a további rizikófaktorokra is. Ezek tényleges patofiziológiai szerepének megítélésére kiterjedt vizsgálatok folynak, mert többségükben nem eldöntött kérdés, hogy önmagukban is képesek-e hatni a CV-betegségek kialakulására, azaz „valódi” oki tényezők, vagy emelkedett szintjük „csak” a már kialakult CV-betegséget jelzi, azaz inkább markerek. E körben okkal került mindinkább az érdeklődés középpontjába a húgysav (HS). Szérumszintjének kóros tartományba emelkedése, azaz a hyperurikaemia prevalenciája növekszik és a magasabb HS-szint más CV-rizikófaktorokkal, valamint a CV-betegségek kialakulásával és progressziójával is összefüggést mutat, így számos szakértő úgy véli, hogy megalapozottan tekinthető önálló rizikófaktorának is (6). A HS szérumkoncentrációja standardizált módszerekkel mérhető és ismert, hogy a nemek vonatkozásában is különbséget mutat (férfiakban magasabb a szintje). A HS-nek és sóinak vízoldékonysága meglehetősen gyenge és pH-függő, ez a szervezetben növeli a kicsapódás, azaz az újakristályosodás veszélyét főként a rossz keringésű, alacsonyabb pH-jú, illetve könnyebben lehűlő területeken (pl. akrák), így okozva a jellegzetes köszvényes, illetve ve-

seköves panaszokat (7). Aszimptomás hyperurikaemia esetén tartósan magas HS-szint ellenére sincsenek monosodium urátkristály depozícióra utaló klinikai tünetek vagy jelek. A HS emberben a purinmetabolizmus végterméke. A hypoxantin előbb xantinná alakul, majd ebből a xantin-oxidáz és a xantin-dehidrogenáz hatására HS képződik (8). Meghatározó humán sajátosság, hogy az ember sok-sok millió évvel ezelőtt, a korai miocén korszakban elvesztette az urikázenzim-expresszió képességét (ez kb. egybeesett a C-vitamin-szintézis megszűnésével is), így nem tudja tovább oxidálni a sokkal inkább vízoldékonyabb 5-hidroxiurattá, amelyből allantoin képződik (9). Követve a metabolizmust azt láthatjuk, hogy az alacsonyabb rendű gerincesekben végtermékként urea keletkezik (10). Emberben a képződött HS mintegy 2/3-a a vesén át vizelettel, 1/3-a a széklettel ürül ki a szervezetből. Mindezeket genetikai predispozíciók befolyásolják úgy, mint a HS-transzporter ABCG2, GLUT9 és URAT1-gének, valamint alimentáris tényezők, így többek között az alkoholfogyasztás, a fruktózbevitel, a túltápláltság miatti visceralis zsír felszaporodása (11, 12, 13). Az emberi szervezetben a normál HS-szintnek nagyon fontos szerepe van, hiszen a plazma antioxidáns kapacitásának csaknem 50%-a hozzá kapcsolódik (14). Ennek alapja az erős ROS (Reaktív Oxigén Gyök) semlegesítő aktivitása lehet, amelyhez peroxinitrit-gátló tulajdonsága is társul (15). Ez szükséges a vaszkuláris endothelsejtek integritásának megőrzéséhez is. Az SLC22A12-gén funkcióvesztéssel járó mutációja (loss of function mutation) a gén által kódolt és a vesében, valamint erekben megtalálható URAT-1 transzportfehérje működési zavarához vezetve hyperurikaemiát eredményez, és ennek következtében endotheliális diszfunkció jön létre (16). A HS-nek fontos szerepe van a 2-es típusú immunválasz indukciójában is, így allergén indukálta légúti reakciókban közreműködik a hatásos T-sejtes immunválasz kiváltásában (17) és hasonló mechanizmussal növeli bizonyos helmintiázisokkal szemben a T-sejtes immunválasz hatékonyságát is (18). Sclerosis multiplexben (SM) a kórosan alacsony HS-szint potenciálhatja a myelin lebomlását, ugyanakkor köszvényes betegekben szinte soha nem alakul ki SM (19). Érdekesség, hogy Parkinson-betegségben és Alzheimer-kórban, valamint pemphigus vulgarisban, lichen planusban és a legtöbb autoimmun-betegségben is a normálnál alacsonyabb a HS plazmaszintje (20). A HS túlzott szintézise során a xantin-oxidáz által katalizált reakciókban víz és oxigén felhasználásával melléktermékként kóros mennyiségben szabadulnak fel szuperoxid szabad gyökök, amelyek reaktivitásuk révén a vaszkuláris endotheliumot, így a mikrovaszkulaturát is roncsolják (21, 22). Állatkísérletekben igazolták, hogy a makrofágokban a xantin-oxidáz gátlása csökkenti az acetilált LDL felvételét, ezzel gátolva a habossejt-képződést. A xantin-oxidoreduktáz-gátlók csökkentették egerekben az ateroszklerózis kialakulását is (23, 24). A humán xantin-oxidoreduktáz főként a májban és a bél-

rendszerben expresszáldódik, ugyanakkor rágcsálókban kimutatták más szövetekben (pl. zsírszövet) is (25). A szöveti hypoxia fokozza a xantin-dehidrogenázból a xantin-oxidoreduktáz szintézisét, ez tehát negatív spirál beindulását eredményezi (26). A xantin-oxidáz pedig reaktív oxigéngyököket képez, ez *in vitro* igazolva a vaszkuláris endothelsejtekhez kapcsolódik, amelylyel a vaszkuláris endothel-diszfunkciót fokozza (27, 28, 29). A xantin-oxidoreduktáz plazmaszintjét mérve lineáris összefüggést találtak a testtömegindex-szel (BMI), az inzulinrezisztenciával, a hyperurikaemiával, valamint a kóros májfunkciós értékekkel (30, 31). Jelentőségét a CV-betegségekben – nem tárgyalva itt az ízületi gyulladásokban játszott szerepét és a köszvényt –, számos kísérletes munka és klinikai tanulmány igazolja, amelyek alapján bizonyítottnak tekinthető, hogy a hyperurikaemia intracelluláris és extracelluláris komplex hatásaival szerepet játszik számos kórállapot, így a magas vérnyomás (HT), a renalis károsodás és az ateroszklerotikus betegségek patomechanizmusában és progressziójában is. A HS normál plazmaszintjének meghatározása nem statisztikai, hanem fizikokémia megközelítést igényel. A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének HS konszenzusedokumentumot író szakértői panelje azt hangsúlyozza, hogy szemben a pl. ARA (American Rheumatology Association) által alkalmazott „statisztikai” küszöbértékkel (az egészséges populáció HS-szintjének átlaga +2 SD, amely szerint a normális felső határérték nemenként eltérő, férfiakban 420 $\mu\text{mol/l}$, nőkben 360 $\mu\text{mol/l}$) a fizikokémiai küszöbértéket javasolt használni, amely az urát kristályok szöveti kicsapódását veszi figyelembe, ami 360 $\mu\text{mol/l}$ -nek felel meg mindkét nemben egyaránt (32).

A hyperurikaemia jelentősége a klinikumban

Áttekintve az utat, amely idáig vezetett, a kezdetek 1879-re tehetőek, amikor *Frederick Akbar Mohamed* észlelte, hogy sok HT-beteg köszvényes családokból származik. Kortársa, *Henri Huchard* francia akadémikus a vese arterioloszklerózisának kialakulásában tartotta fontosnak a magas HS-szintet. A hyperurikaemia és a CV-betegségek rosszabb prognózisa közötti összefüggést már az 1950-es években a koszorúér-betegség vizsgálatakor írták le először (33, 34), később ezt HT, vesebetegség és diabetes mellitus (DM) esetén is észlelték (35). CV-betegségekben a miokardiális infarktust követően alkalmazott alacsony dóziszú colchicin szignifikánsan csökkentette az iszkémiás CV-kockázatot, amely a HS inflammaszóma-hoz kapcsolt gyulladásos válaszban való részvételét támogatta (36). Az endotheliumból származó nitrogén-monoxid (NO) a vaszkuláris tónus fontos relaxációs szabályzója, gátolja a leukocytá- és thrombocytáadhéziót/aggregációt, és csökkenti az intima proliferációt is. Az NO termelődé-

sének akadályozása endothel-diszfunkciót és fokozott oxidatív stresszt indukál, amely meghatározó tényezője mind a mikro- mind a makrovaszkuláris károsodásnak. Endothel-diszfunkciót kiválthat szinte bármelyik CV-rizikófaktor is, ami káros hatású enzimikus rendszereket aktiválva fokozza a reaktív oxigén gyökök képződését (37). Kutatások alapján a xantin-oxidáz-gátló allopurinol javítja az endothelfunkciót 2-es típusú DM-ben, krónikus szívelégtelenségben és dohányosokban is (38, 39, 40). A veseelégtelenség progressziójában a HS okozta endothel-diszfunkció és az urát kristályok indukálta NALP3-inflammasoma-aktiváció áll a kutatások központjában (41, 42). Megállapították, hogy a HS független tényezője a különböző súlyosságú – mind akut, mind krónikus – szívelégtelenség klinikai kórlefolásának is. Az jelenleg még teljességgel nem ismert, hogy a HS e vonatkozásban csak prognózis egyik előrejelzője, vagy a patogenezis aktív résztvevője is. Szívelégtelenségben legkevesebb két különböző mechanizmus lehet felelős a magasabb HS-szintért; az oxidatív stressz miatti emelkedés és a kardioreszisztens szindróma komplex patomechanizmusai, amelyek a hypoxia mellett a vesekeringés pangása miatt is szignifikánsan rontják a kiválasztást is (43). Szisztolés szívelégtelenségben az emelkedett HS-szint prevalenciája 50-55% körüli (44, 45). Ez korrelál a magasabb New York Heart Association (NYHA) stádiumokkal, a csökkent terhelési kapacitással, a gyengébb pumpafunkcióval és még a kardiális cachexiával is (46). A HS-szint valós prognosztikai markere krónikus szívelégtelenségben a metabolikus, hemodinamikai és funkcionális stádiumnak (MFH). A magas szérumszint erős, független előrejelzője a rosszabb prognózisnak moderált és súlyos szívelégtelenségben egyaránt. Megállapítható, hogy minél nagyobb a szérumszint, annál rosszabbak a krónikus szívelégtelenség túlélési mutatói (47). 2020-ban *Carnicelli és munkatársai* megtartott HFpEF-vel és hyperurikaemiával, illetve köszvényvel vagy anélkül élő betegek adatait elemezték. A Duke Egyetem nyilvántartásából kiválasztott mintegy 7004 HFpEF miatt kezelt beteget követtek, közülük 1136 fő szenvedett hyperurikaemiában vagy köszvényben. Az ötéves utánkövetés során elsődleges végpontként a bármely okból bekövetkező halálozást, hospitalizációt, illetve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt figyelték. Megállapították, hogy a hyperurikaemiával vagy köszvényvel diagnosztizált betegek között több volt a férfi magasabb BMI-vel és körükben az előző években is többször fordult elő szívelégtelenség miatti kórházi felvétel. Ebben a csoportban több volt a CV-komorbiditás, a beszűkült vesefunkció, a magasabb LDL- és összkoleszterin-szint, az emelkedett NT-proBNP-érték és a kardiális remodelláció is. Szintén ebben a betegcsoportban volt gyakoribb az első bármely okból bekövetkező hospitalizáció és emelkedett a halálozás rizikója is (48). *Strasak és munkatársai* 83 683 szívelégtelen páciens adatait elemző vizsgálatukban a szérumszint prediktív értékét vizsgálták a CV-mor-

talításra. Azt találták, hogy szignifikánsan emelkedett a krónikus szívelégtelenség és stroke miatti halálozás 399 $\mu\text{mol/l}$ feletti HS-értéknél (49). Az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) vizsgálatban, afroamerikaiokban és nőkben a pitvarfibrilláció nagyobb gyakoriságát állapították meg hyperurikaemiában (50). *Manolis és munkatársai* is hasonló következtetésre jutottak (51). Szívelégtelen betegekben a xantin-oxidáz gátlása allopurinollal növelte a myocardium teljesítményét, amely alapján arra következtethetünk, hogy a xantin-oxidáz expresszálódik a szívizomsejtekben is (52). Aktuálisan az egyik legizgalmasabb és legfrissebb vizsgálat az Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Patients With Ischemic Heart Disease – ALL-HEART-study, amelyet az ESC barcelonai kongresszusán mutattak be 2022. augusztus 27-én. A vizsgálat célja az allopurinol hatásának értékelése volt a szokásos ellátáshoz képest iszkémiás szívbetegekben (ISZB) szenvedő betegek körében átlagosan 4,8 éves követéssel. 2853, 60 év feletti ISZB-s beteget (átlagéletkor 72 év, nő 24%, DM 22%) allopurinolra randomizáltak (2 hétig 100 mg, majd 2 hétig 300 mg, majd napi 600 mg, eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m² esetén 300 mg), míg a kontrollcsoportot 2868 szokásos ellátású beteg alkotta. Elsődleges végpontnak a CV-halálozást, a miokardiális infarktust, a stroke-ot tekintették. Az allopurinolcsoportban ez 11%, míg a kontrollcsoportban 11,3% ($p = 0,65$) volt. Az eredmények azonosak voltak az alcsoportok vonatkozásában is. A másodlagos végpontot, a bármely okú halálozás képezte. Ez az allopurinolcsoportban 10,1%, a kontrollcsoportban pedig 10,6% ($p = 0,77$) volt. Kórházi felvételt igénylő szívelégtelenség az allopurinolcsoportban 2,6%, a szokásos ellátási csoportban 3,4% ($p = 0,18$) volt. Megállapítható volt, hogy ISZB-s betegek körében az allopurinolkezelés nem javította a kimenetelt egyik végpont vonatkozásában sem, de a szívelégtelenség progresszió csökkentése tekintetében a tendencia kedvező volt. A nemkívánatos mellékhatások előfordulása mindkét csoportban hasonló volt (53).

Terápiás lehetőségek a hyperurikaemia kezelésére

A hyperurikaemia károsító hatásának kivédésére a leghatásosabb megoldás a prevenció, hiszen az emelkedett HS-szint hatásai kezdetben nem „látványosak”, joggal hasonlíthatók a korrózióhoz, amely lassan, de biztosan fejt ki hatását és utóbb komoly klinikai kórképekben manifesztálódik. A legfontosabb terápiás célkitűzés a HS-koncentráció szaturációs szint alatt tartása, ami általában a $<360 \mu\text{mol/l}$ értéket jelenti. A legfontosabb a megelőzés, amelynek alapja a tudatos étrend, amely a hyperurikaemia bármely fokozatában is nélkülözhetetlen, nélküle a leghatékonyabb gyógyszeres terápia sem lehet kellő effektivitású. A lényeg az alacsony purintartalmú ételek preferálása és azok feltétlen kerülé-

se, amelyek 1000 mg-jában a purintartalom a 100 mg-ot meghaladja (pl. szardínia, lép, vese, máj, velő, belsőségek). E vonatkozásban jól hasznosítható tápanyag-táblázatok állnak rendelkezésre. Feltétlenül megemlítendő, hogy az alkoholnak – különösen a sörnek és a töménynek – kifejezett precipitáló hatása van és akár köszvényes rohamot is provokálhat. A gyógyszeres terápia első vonalában a xantin-oxidáz enzim gátlása áll, amelynek alapszere az allopurinol, amely oxipurinollá alakulva hatékonyan gátolja a xantin-oxidázt. Adásánál figyelemmel kell lenni a dózis fokozatos emelésére és a vesefunkcióra. Alternatívaként – ha valamilyen oknál fogva nem alkalmazható –, akkor febuxostat is indikálható, amely az izoenzimeket is gátolja, ugyanakkor a kezelés költsége szignifikánsan nagyobb. Nálunk ugyan nincsenek törzskönyvezve, de engedéllyel beszerezhetőek az urát-1-gátló urikozuriás szerek, mint a probenecid és a benzobromazon, de ezek beszűkült vesefunkció esetén nem hatékonyak és utóbbi szer májtoxikus hatású is. A lesinurad is e körbe tartozik, de inkább csak terápia-refrakter esetekben alkalmazzák, mert gyakran vált ki súlyos túlérzékenységi reakciót. Adjuváns terápiaaként urikozuriás hatása van a szulfinpirazonoknak, a fenofibrátnak, a benziodaronnak és a losartannak is. A vesekövesség ellenjavallatát képezi az urikozuriás kezelésnek. Végső lehetőségként urikáz enzim alkalmazása is lehetséges peglitocase vagy rasburicase formájában, de ezek beszerzéséhez is engedély szükséges és komoly anyagi vonzatokkal is rendelkeznek (54, 55). Arra is ügyelni kell azonban, hogy a húgysavszint ne csökkenjen férfiakban 200 $\mu\text{mol/l}$, nőkben pedig 150 $\mu\text{mol/l}$ alá (56).

Következtetések

Az egészségügyi és a vonatkozó gazdasági adatok jelzik a riasztó tényeket, hogy össztársadalmi szinten mekkora terhet jelentenek a CV-betegségek. A megelőzésnek és a kockázatcsökkentésnek ma már számos módját ismerjük, de az persze más kérdés, hogy ebben a komplex rendszerben a szorosabb értelemben vett egészségügyi preventív és kuratív teendőket mennyire tudjuk/lehet érvényesíteni. Fontos annak tudatosítása, hogy ebben a körben a HS-t ne pusztán CV-markernek, hanem kockázati tényezőnek tekintsük, amely a CV-betegségek széles körében additív oki szerepet játszik és progressziójukban is szignifikáns a jelentősége. A klinikai tapasztalatok alapján már tünetmentes fázisban érdemes megkezdeni a hyperurikaemia kezelését, amikor az általa indukált patofiziológiai folyamatok még nem kerültek irreverzibilis fázisba. A terápiára az alapvető fontosságú dietetikai tervezés mellett hatékony szerek állnak rendelkezésre, amelyek közül számos kutatás és klinikai vizsgálat igazolta a xantin-oxidáz-gátlás jótékony hatását. Mindezt tehetjük a CV-kockázat hatékony csökkentésének és a már manifesztálódott kórállapotok progressziója lassításának megalapozott reményében.

Nyilatkozat

Szerzők kijelentik, hogy a közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Roth GA, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982–3021. <https://www.doi.org/j.jacc.2020.11.010>
2. Roth GA, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1–25. <https://www.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>
3. Beaglehole R, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011; 377: 1438–1447. [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60393-0](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60393-0)
4. <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
5. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
6. Wu J, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget* 2017; 8(46): 80688–80699. <https://www.doi.org/10.18632/oncotarget.21079>
7. McCrudden FH. *Uric acid*. ISBN 0554619962, 9780554619965, BiblioBaazar; 2008.
8. Meneshian A, et al. The physiology of endothelial xanthin oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002; 9(3): 161–175. <https://www.doi.org/10.1038/sj.mn.7800136>
9. Wu XW, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992; 34(1): 78–84. <https://www.doi.org/10.1007/BF00163854>
10. Johnson RJ, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 3–8. <https://www.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002>
11. Dalbeth N, et al. Gout. *Lancet* 2021; 397: 1843–1855. [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9)
12. Hisatome I, et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 guidelines for management of hyperuricemia and gout 3rd edition. *Gout Uric Nucleic Acids* 2020; 44: 1–40. <https://www.doi.org/10.1080/15257770.2011.596496>
13. Xu L, et al. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget* 2017; 8: 100852–100862. <https://www.doi.org/10.18632/oncotarget.20135>
14. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Review. Free Radic Biol Med* 1993; 14(6): 615–631. [https://www.doi.org/10.1016/0891-5849\(93\)90143-i](https://www.doi.org/10.1016/0891-5849(93)90143-i)
15. Sautin YY, et al. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids* 2008; 27(6): 608–619. <https://www.doi.org/10.1080/15257770802138558>
16. Sugihara S, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ J* 2015; 79(5): 1125–1132. <https://www.doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1267>
17. Kool M, et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011; 34(4): 527–540. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.015>
18. Abdel Aziz N, et al. Papain-based vaccination modulates Schistosoma mansoni infection-induced cytokine signals. *Scand J Immunol* 2016; 83(2): 128–138. <https://www.doi.org/10.1007/s100720200059>
19. Sotgiu S, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2002; 23(4): 183–188. <https://www.doi.org/10.1007/s100720200059>
20. Lu N, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 547–551. <https://www.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206917>
21. Berry CE, et al. Xanthin oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 555(Pt 3): 589–606. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055913>
22. Cooper D, et al. Oxidative stress promotes blood cell–endothelial cell interactions in the microcirculation. *Cardiovasc Toxicol* 2002; 2(3): 165–180. <https://www.doi.org/10.1007/s12012-002-0002-7>
23. Kushiyama A, et al. Xanthin oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 291–298. <https://www.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234559>
24. Nomura J, et al. Xanthin oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep* 2014; 4: 4554. <https://www.doi.org/10.1038/srep04554>
25. Nagao H, et al. Hypoxanthin secretion from human adipose tissue and its increase in hypoxia. *Obesity* 2018; 26: 1168–1178. <https://www.doi.org/10.1002/oby.22202>
26. Battelli MG, et al. Effects of hypoxia and ethanol on xanthin oxidase of isolated rat hepatocytes: conversion from D to O form and leakage from cells. *Chem Biol Interact* 1992; 8: 3: 73–84. [https://www.doi.org/10.1016/0009-2797\(92\)90093-z](https://www.doi.org/10.1016/0009-2797(92)90093-z)
27. Houston M, et al. Binding of xanthin oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 4985–4994. <https://www.doi.org/10.1074/jbc.274.8.4985>
28. Battelli MG, et al. Pathophysiology of circulating xanthin oxidoreductase: new

- emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1502–1517. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.05.022>
29. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharm Rep* 2015; 67: 669–674. <https://www.doi.org/10.1016/j.pharep.2015.05.004>
30. Washio KW, Ket al. Xanthin oxidoreductase activity is correlated with insulin resistance and subclinical inflammation in young humans. *Metabolism* 2017; 70: 51–56. <https://www.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.031>
31. Furuhashi M, et al. Plasma xanthin oxidoreductase activity as a novel biomarker of metabolic disorders in a general population. *Circ J* 2018; 82: 1892–1899. <https://www.doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0082>
32. „A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének konszenzuszdokumentuma – A hyperurikaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról.” *Hypertonia és Nephrologia* 2020; 24(02 klsz): S1–S20.
33. Kohn PM, et al. Hyperuricemia; relationship to hypercholesterolemia and acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1959; 170(16): 1909–1912. <https://www.doi.org/10.1001/jama.1959.03010160025007>
34. Gertler MM, et al. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34(6): 1421–1431. <https://www.doi.org/10.7326/0003-4819-34-6-1421>
35. Feig DI, et al. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811–1821. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMr0800885>
36. Tardif JC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 2497–2505. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
37. Puddu P, et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol* 2012; 59(3): 235–242. <https://www.doi.org/10.1016/j.jcc.2012.01.013>
38. Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 746–751. <https://www.doi.org/10.1161/01.hyp.35.3.746>
39. Doehner W, et al. Effects of xanthin oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619–2624. <https://www.doi.org/10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed>
40. Guthikonda S, et al. Xanthin oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation* 2003; 107: 416–421. <https://www.doi.org/10.1159/000329341>
41. Sánchez-Lozada LG. The pathophysiology of uric acid on renal diseases. *Contrib Nephrol* 2018; 192:17–24. <https://www.doi.org/10.1159/000484274>
42. Maruhashi T, et al. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis* 2018; 278: 226–231. <https://www.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007>
43. Kaufman M, et al. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev* 2013; 18(2): 177–186. <https://www.doi.org/10.1007/s10741-012-9322-2>
44. Filippatos GS, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011; 32(6): 712–720. <https://www.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq473>
45. Hamaguchi S, et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 151(2): 143–147. <https://www.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.002>
46. Reyes AJ. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 461–467. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.03.020>
47. Anker SD, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107(15): 1991–1997. <https://www.doi.org/10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0>
48. Carnicelli AP, et al. Comparison of Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Versus Without Hyperuricemia or Gout. *Am J Cardiol* 2020; 127: 64–72. <https://www.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.026>
49. Strasak A, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008; 54(2): 273–284. <https://www.doi.org/10.1373/clinchem.2007.094425>
50. Alonso A, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009; 158(1): 111–117. <https://www.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.05.010>
51. Manolis AJ. Serum uric acid and atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(sup3): 21–25. <https://www.doi.org/10.1080/03007995.2017.1378521>
52. Cappola TP, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104(20): 2407–2411. <https://www.doi.org/10.1161/hc4501.098928>
53. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2022/08/26/04/10/all-heart>
54. Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29–42. <https://www.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
55. Szekanez Z, et al. *Köszvény és más kristálybetegségek*. ISBN 978-615-5166-49-5, SpringMed Kiadó; 2014.
56. Kiss I. Kockázat és céltértek hypertoniabetegségben: vérnyomás, microalbuminuria, glomerulusfiltrációs ráta. Risk and therapeutic target values in hypertension: blood pressure, microalbuminuria, glomerular filtration rate. *Hypertonia és nephrologia* 2008; 12(1): 1–40. http://real-j.mtak.hu/19717/1/HypNeph_2008_12_1_.pdf