

## Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl

Szekanecz Zoltán dr., Paragh György dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

Amíg ma mindenki számára egyértelmű, hogy a tünetes köszvényt kezelni kell, addig, egészen az elmúlt évekig, a hyperuricaemia tekintetében ez nem volt ilyen világos. Már az állatmodelles kísérletek felvetették a húgysav érrendszeri, vese és májkárosító hatását. Nagy epidemiológiai tanulmányok igazolták is, hogy a hyperuricaemia cardio- és cerebrovasculáris megbetegedést, perifériás atherosclerosist, hipertenziót, vese- és májbetegséget okoz, miközben szoros kapcsolatban áll a metabolikus szindrómával és annak tényezőivel. A hagyományos gyógyszerek (allopurinol, probenecid), és az új xantin-oxidáz-gátló febuxostat is, köszvényre gyakorolt kedvező hatásaik mellett előnyösen befolyásolhatják a társbetegségeket is. Az életmód, a diéta ismét reneszánszát éli.

**KULCSSZAVAK:** húgysav, hyperuricaemia, köszvény, komorbiditások, cardiovascularis, stroke, nephropathia, hypertensio, metabolikus szindróma, febuxostat, diéta

### Bevezetés

A húgysav a purin anyagcsere végterméke. Emberben az urátot bontó urikáz enzim génje nem működik, ezért emelkedett szérumszint alakul ki [1]. Bár ezen génmutáció funkcionális jelentősége még ma sem teljesen ismert, a legelfogadottabb hipotézis szerint az emberi urikázaktivitás elvesztése evolúciós előnyt jelent, mivel a húgysav antioxidáns hatású és így véd az oxidatív károsodások ellen [1, 2]. A nemzetközi ajánlások szerint a normál szérumszint nőkben  $\leq 6$  mg/dl ( $\leq 360$   $\mu\text{mol/l}$ ), férfiakban  $\leq 7$  mg/dl ( $\leq 416$   $\mu\text{mol/l}$ ), 1 mg/dl = 59,5  $\mu\text{mol/l}$  [3, 4].

A köszvény az Egyesült Államokban a felnőtt lakosság mintegy 4%-át, 8 millió lakost érinti [3, 5, 6]. A köszvény prevalenciája világszerte 1,7% (malájok) és 8,8% (maorik) között mozog [5, 7]. A prevalencia férfiakban 5,9%, nőkben 2% [6]. Direkt hazai epidemiológiai felmérés, néhány korábbi kutatástól eltekintve [8, 9] nem áll rendelkezésre. Hasonló gyakorisággal számolva a hazai 8 milliós felnőtt lakosságban legalább 300 ezer köszvényes beteggel kell számolnunk. A hyperuricaemia prevalenciája jóval magasabb, 21–22% körül van [6].

### HYPERURICEMIA: BEYOND GOUTY ARTHRITIS

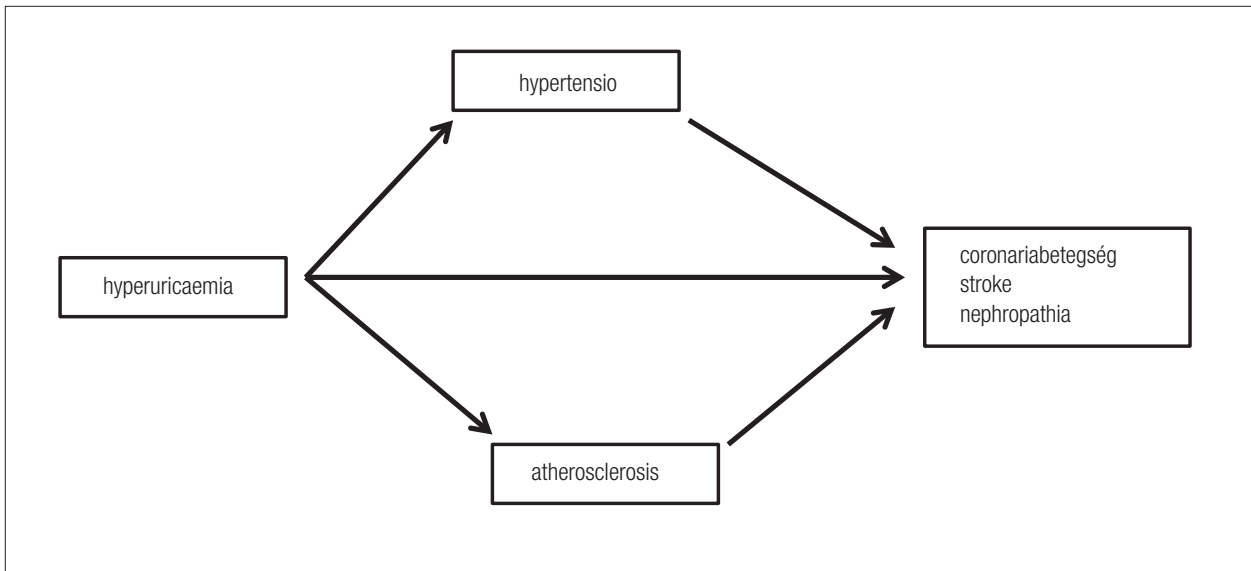
While it is evident that symptomatic gout needs treatment, it has not widely been accepted that hyperuricemia should also be treated or not. Pre-clinical studies carried out in animal models already suggested that uric acid may injure the vasculature, kidney and the liver. Recent large, epidemiologic cohort studies have confirmed an association between hyperuricemia and cardio-, as well as cerebrovascular disease, peripheral atherosclerosis, renal and hepatic disease and hypertension. In addition, hyperuricemia has also been closely associated with metabolic syndrome and its components. Traditional urate-lowering agents (allopurinol, probenecid), as well as the recently registered xanthine oxidase inhibitor febuxostat may also influence, in addition to arthritis, vascular and other comorbidities. Lifestyle modification and diet live their renaissance.

**Key-words:** Uric acid, Hyperuricemia, Gout, Comorbidities, Cardiovascular, Stroke, Nephropathy, Hypertension, Metabolic syndrome, Febuxostat, Diet

Megdőlni látszik az a tankönyvekben is gyakran szereplő, dogma, hogy csak a manifeszt köszvényt, arthritist kell kezelni, a hyperuricaemiát, az extrém magas (700  $\mu\text{mol/l}$  feletti) szérumszint kivételével, nem. Mint ezen összefoglalóból is látni fogjuk, a köszvény, de már a hyperuricaemia is, számos szervrendszer komplex érintettségét okozza. A hyperuricaemia a metabolikus szindróma része, egyrészt társulhat más anyagcsere betegségekhez (pl. obesitas, diabetes mellitus), másrészt viszont a cardiovascularis (CV) és cerebrovasculáris betegségek, a perifériás arteriális betegség (PAD), a veseelégtelenség, a nem alkoholos májbetegség és még más kórképek független meghatározója [10–18].

Az Európai Reumaliga (EULAR) 2006-ban összegezte utoljára a köszvény felismerésére és kezelésére vonatkozó ismereteket és fogalmazta meg ajánlásait [19, 20]. Abban az időben még csak néhány klasszikus gyógyszer (pl. allopurinol, colchicum, probenecid, benzobromaron) állt rendelkezésre. Ezért 2011-ben mintegy felújításként, megjelent egy új ajánlás, mely már az azóta megjelent vagy a közeljövőben piacra kerülő gyógyszerekre, így a febuxostatra vonatkozóan is értékelést ad [3]. Talán a leglényegesebb változás az, hogy a magas vérnyomáshoz (Hggmm) és a

\* A közlemény megjelenését a Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. támogatta. ???



**1. ábra. A hyperuricaemia indirekt és direkt hatásai a vascularis komorbiditásokra (adaptálva [27])**

cukorbetegséghez (hemoglobin A1c) itt is a célértékre törő kezelés az ajánlott. A komorbiditások elkerülése végett a kezelés célértéke  $\leq 6$  mg/dl ( $\leq 360$   $\mu\text{mol/l}$ ) szérumszénvegyület szint legyen [3].

Ez az összefoglaló nem a köszvényes artritisről fog szólni. A hyperuricaemia és köszvény szisztémás jellegét, multiplex szervi érintettségét, az ezekből adódó kockázatokat tekinti át. Szólunk az egyéb rizikótényezőkkel való összefüggésekről is. A cikk végén röviden áttekintjük a klasszikus és az újabb gyógyszerek hatásait, az ezekre vonatkozó ajánlásokat is.

### A hyperuricaemia vascularis következményei

#### *Atherosclerosis és cardiovascularis betegség*

Elsőként 1965-ben Sir Austin Bradford Hill vetette fel a hyperuricaemia és CV betegség közti epidemiológiai összefüggést [21]. Később számos klinikai tanulmány, köztük a Framingham-felmérés is igazolta hyperuricaemiában a megnövekedett CV-rizikót és a fokozott CV-mortalitást is [4, 12, 14, 16, 22–28]. Száznyi közlemény jelent meg ebben a témában, csak töredéküket tudjuk most idézni.

Az összefüggés hátterében a húgysav számos patofiziológiai hatását, így az endothel-diszfunkciót, oxidatív metabolizmust, thrombocytá-adhéziót és -aggregációt, a renin-angiotenzin rendszer aktiválását, az endothelin-1 termelődésének és vasoconstrictív hatásának fokozását is felvetették [4, 12, 23, 24, 27, 29, 30]. A hyperuricaemia összefüggést mutatott az atherosclerosis és a CV-betegség szubklinikus vizsgálatára alkalmas carotis intima-media vastagsággal (IMT) és az endothel-diszfunkcióval is [27, 29, 31, 32]. Ha elfogadjuk az atherosclerosis gyulladós elméletét, miszerint a primer atherosclerosisban is van „low-grade” gyulladás, az artritishez és más gyulladós kórképekhez pedig „high-grade” gyulladás és akcelerált atherosclerosis

társul [33, 34], akkor érthető, hogy a hyperuricaemia és köszvény is okozhat gyulladós vasculopathiát és atherosclerosisot. A mononátrium urátkristályok kiváltják a Toll-like receptorok (TLR) aktivációját amely, ismert módon, a NALP3-inflammaszóma aktivációjához, neutrophil granulocytá bevonásához és proinflammatorikus mediátorok felszaporodásához vezet [4, 35]. A hyperuricaemia tehát – hasonlóan a primer atherosclerosisishoz – metabolikus útvonalakon keresztül vezet CV-komplikációkhoz, másrészt azonban a gyulladós tényezők szerepe sem vethető el.

A hyperuricaemia mint független rizikófaktor szerepe a CV-betegség kialakulásában még mindig ellentmondásos, mert nehéz eldönteni, hogy az emelkedett húgysavszint inkább más ismert CV-rizikófaktorkal függ-e össze, vagy direkt rizikófaktornak tekintendő [22–26, 32] (1. ábra).

E tekintetben az egyik legújabb és legnagyobb metaanalízisben Kim és mtsai [12] 26 publikált prospektív klinikai tanulmány több mint 400 ezer felnőtt résztvevőjét elemezték. 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 VHMPP; görög és izraeli tanulmányok, valamint Japánban az atombombatarodás 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 tisztították, még mindig megmaradt, igaz mérsékeltebben, a fokozott CV-morbiditás (RR 1,09) és mortalitás (RR 1,16). Minden 1 mg/dl ( $=59,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) emelkedés a szérumszénvegyület szintben 12%-os (RR 1,12; 1,05–1,19)

CV-rizikófaktorokozódást jelent. Amikor a nemeket különválasztották, a hyperuricaemia CV-mortalitást fokozó hatása különösen nőkben érvényesült (RR 1,67; 1,30–2,04) [12]. Korábbi más vizsgálatok is utaltak már arra, hogy a húgysavszint és a CV betegség közti összefüggés nőkben kifejezettebb [24, 26, 36]. A nagy tanulmány ugyancsak összefüggött *Wheeler* és *mtsai* [26] 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.

A fentiek ismeretében a húgysavat talán nem túlzás „a CV rendszer újabb C-reaktív proteinjének (CRP)” nevezni [37].

### Stroke

Számos korábbi tanulmány utal a húgysavszint és a cerebrovascularis betegség összefüggésére [4, 18, 32, 38]. *Kim* és *mtsai* [18] a közelmúltban több prospektív megfigyeléses vizsgálat metaanalízisét végezték el. Ez alapján az adatokat a klasszikus CV-rizikófaktorokra (kor, nem, hipertensio, hyperlipidémia, hyperglycaemia) igazítva a stroke incidenciája (RR 1,47; 95% CI 1,19–1,76) és mortalitása is (RR 1,26; 1,12–1,39) fokozottnak bizonyult hyperuricaemiában. *Weir* és *mtsai* [38] az akut stroke utáni 90 napos kimenetel (halál, funkcionális kapacitás) összefüggéseit vizsgálták a szérumban húgysavszinttel. Az urát szintjét 2500 stroke-on átesett betegen 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 (OR) 0,78 (95% CI 0,67–0,91) csökkent. Az újabb vascularis történes esélye hyperuricaemia mellett 100  $\mu\text{mol/l}$ -enként 1,27 (1,18–1,36) volt.

Összességében számos tanulmány alátámasztotta, hogy a hyperuricaemia nemcsak a CV, hanem a cerebrovascularis betegség kialakulásának is a többi klasszikus rizikófaktorától független tényezője, és kedvezőtlenül befolyásolja a stroke kimenetelét [38, 39].

### Perifériás arteriális betegség (PAD)

Jóval kevesebb információ gyűlt össze a hyperuricaemia és a PAD vonatkozásában. *Baker* és *mtsai* [10] egy 283 PAD betegből álló kohorszban vizsgálták a szérumban húgysavszintet. A többi klasszikus CV-rizikófaktorra történő normalizálás után a 7 mg/dl (420  $\mu\text{mol/l}$ ) 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.

Egy másik tanulmányban *Tseng* és *mtsai* [15] több mint 500 2-es típusú diabeteses betegen hasonlították össze a PAD-ban szenvedőket a többi beteggel. A PAD-ban szenvedőkben a húgysavszint szignifikánsan magasabb volt (345 vs. 309  $\mu\text{mol/l}$ ). A PAD kialakulásának vonatkozásában a húgysavszint cut-off pontja 265  $\mu\text{mol/l}$  volt. Efelett az érték felett a PAD kialakulásának esélye (RR) 2,74 (95% CI 1,24–6,04) volt.

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

### Hypertensio és vesebetegség

Ismeretes, hogy a hyperuricaemia és köszvény vesebetegség (proteinuria, csökkent glomerulus filtrációs ráta, nephropathia, hipertensio), súlyos esetben veseelégtelenség kialakulásával függ össze. Az utóbbi évekig azonban nem volt egyértelmű, hogy a szérumban húgysavszint a vesebetegség progressziójának rizikófaktor-e. Állatkísérletes vizsgálatokban, normál patkányokban urikáz-gátlóval kiváltott hyperuricaemia hipertenziót, intrarenalis vascularis károsodást, proteinuriát és azotaemiát okozott. Allopurinollal a húgysavszintet csökkenteni lehetett, amivel a hisztológiai károsodás és a vesefunkció javult [27, 30, 40].

Direkt összefüggést sikerült kimutatni prehipertenzív egyéneknél a húgysavszint és a microalbuminuria mértéke között [41]. Több nagyobb epidemiológiai vizsgálat igazolta a hyperuricaemia mint független rizikófaktor szerepét a krónikus veseelégtelenség (GFR $\leq$ 60 ml/perc) kialakulásában. Az egyik nagy tanulmányban mintegy 21 ezer egészséges önkéntest három csoportba soroltak szérumban húgysavszintjük szerint (<7, 7–9, illetve >9 mg/dl, azaz <416, 416–535, >535  $\mu\text{mol/l}$ ). A többi rizikófaktorra történt normalizálás után hyperuricaemia a középső kategóriában 1,74-szeres (95% CI 1,45–2,09), a legmagasabb kategóriában 3,12-szeres (2,29–4,25) rizikót jelentett III. stádiumú veseelégtelenség kialakulására. Érdekes, hogy az összefüggés 7 mg/dl-ig lineáris, felette a görbe meredekebben emelkedik [42]!

A renalis hatások mellett több populációs epidemiológiai vizsgálat igazolta a hyperuricaemia és az essentialis hipertensio közti összefüggést is [16, 27, 43]. A húgysavcsökkentő szerek több kisebb klinikai vizsgálatban is csökkentették a plazma renin szintet és a szisztolés és diasztolés vérnyomást is [16, 44, 45], ami indirekt módon szintén a húgysav és a hipertensio összefüggésére utal.

Természetesen a hipertensio és vesebetegség kapcsán is felmerül a többi tradicionális rizikófaktor zavaró szerepe. Humán epidemiológiai vizsgálatok azonban megerősítették, hogy a hyperuricaemia a hipertensio és nephropathia szignifikáns és független rizikófaktor. Indirekt bizonyíték az is, hogy a húgysavcsökkentő terápiával a vesefunkció javulását is el lehetett érni. Újabb adatok utalnak arra, hogy a hyperuricaemia a renin-angiotensin-rendszer egyik fő aktivátora, és a ciklooxygenáz-2 (COX-2) termelődését is fokozza, ezekkel is hozzájárulva a vascularis és vesekárosodáshoz [46, 47]. Szintén igazolódott az URAT1 urát transzporter kiemelkedő szerepe is a hyperuricaemia kialakulásában [27, 48].

Néhány közelmúltbeli adat arra utal, hogy hyperuricaemiában megnő a nem alkoholos májbetegség (NAFLD) rizikója [49–51]. Egy 166 NAFLD betegen végzett biopsziás tanulmányban a betegek 20%-ának volt emelkedett szérumsavszintje. 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 pontszámmal (RR 4,91; 1,68–14,3) [49]. Mind a májbetegség, mind a hyperuricaemia fokozza a CV rizikót is [50].

### Összefüggés egyéb rizikófaktorokkal: metabolikus szindróma

Régóta ismert, hogy a hyperuricaemia és köszvény rizikófaktora az ún. metabolikus szindrómának, melynek elemei, a NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) szerint az elhízás, dyslipidaemia, hypertensio, inzulin rezisztencia és hyperglycaemia, valamint egy meghatározott, atherosclerosisos és vasculopathiához vezető prothrombotikus és proinflammatorikus állapot [52]. A metabolikus szindróma markerei a haskőrfogat, szérumsavszint, HDL-C, vérnyomás és éhomi vércukor, melyek közül három vagy több kóros tartományban van [52]. A metabolikus szindróma prevalenciája már 2000-ben 27% volt, és tovább is emelkedik. A fejlett országokban a hyperuricaemia növeli a metabolikus szindróma kialakulásának esélyét [4, 52, 53]. Párhuzamos tendencia mutatható ki az átlagos szérumsavszint és a metabolikus szindróma gyakorisága között.

Az utóbbi évtizedekben az egyik kiemelkedő tényezőnek a fokozott fruktóz fogyasztás bizonyult, mely mind a szérumsavszintet, mind a metabolikus szindróma és a hypertensio incidenciáját növeli [4, 53–55]. A fruktóz fogyasztásért a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek, míg a diéták nem [54–56].

Másik hatásmechanizmus az lehet, hogy az urát gátolja a nitrogén-oxid (NO) szintáz enzimét. Állatkísérletekben a NO géndeficiencia metabolikus szindrómához hasonló fenotípust (hypertensio, hyperlipidaemia, fokozott inzulin rezisztencia) eredményezett [4, 57].

Ezek miatt is érdekesek azon megfigyelések, melyek a hyperuricaemiát a legkülönbözőbb metabolikus faktorokkal hozták összefüggésbe. Ezek közül az elhízás és a hasfali zsírmennyiség [58], a hemoglobin A1c-szint [59], a 2-es típusú cukorbetegség későbbi fokozott rizikója [60] áll összefüggésben a fokozott szérumsavszinttel és a köszvényt.

Az étkezési, életmódi tényezőket később, a diétánál említjük.

### Klasszikus gyógyszerek

A legtöbb adat a xantin oxidáz-gátló, purin származék allopurinolra vonatkozik. Akár köszvényben, akár más betegségeknél (diabetes mellitus, hypertensio) alkalmazott allopurinol normalizálta a hyperuricaemia által kiváltott endothel-diszfunkciót [29]. Két kisebb randomizált vizsgálatban az allopurinol újonnan diagnosztizált hypertensios betegekben szignifikánsan csökkentette a vérnyomást [44, 45]. Egy nagyobb hyperuricaemiás kohorszban az allopurinol 23%-kal csökkentette az összhalálozást [61].

A köszvény-ellenes szerek mellett az angiotenzin receptor-blokkolók (ARB) közül a losartan, egyes sztatinok (pl. atorvastatin) és fibrátok (pl. fenofibrat) is csökkenthetik a szérumsavszintet, és direkt vasculoprotektív hatásai mellett a hyperuricaemia csökkentése révén is kedvezően befolyásolják a CV rizikót, és javíthatják a vesefunkciót [62–65].

Ezen a ponton kell kiemelni a többi gyógyszer és a köszvény rizikója közti összefüggéseket. Nagyobb tanulmányok alapján a kalcium csatorna blokkolók és a losartan ARB csökkentik, a diuretikumok, béta-blokkolók, ACE-gátlók és a non-losartan ARB-k fokozzák a hyperuricaemia gyakoriságát és mértékét [66].

Összességében azonban további nagyobb, hosszabb követési idejű vizsgálatok szükségesek az allopurinol és más szérumsavszint-csökkentő szerek CV betegségekre és halálra kifejtett hatásának végleges igazolására.

### Febuxostat

A febuxostat az allopurinolhoz hasonlóan xantin oxidáz-gátló, de nem purin analóg és az enzimet irreverzibilisen gátolja. Olyan esetekben indikált a krónikus hyperuricaemia kezelésére, amikor a szérumsavlerakódás már bekövetkezett a szövetekben. Az elmúlt években számos, itt részleteiben nem ismertetendő klinikai tanulmány igazolta a febuxostat hatékonyságát és biztonságosságát [7, 67, 68]. Röviden, a két kulcsvizsgálatban (APEX, FACT) a febuxostatot (80 mg és 120 mg napi dózisban) a standard allopurinollal (napi 300 mg) összevetve alkalmazták. A vizsgálatokban a már említett szérumsavszint célértékét (6 mg/dl, 360 µmol/l) tekintették elsődleges végpontnak. A FACT-vizsgálatban ezt a végpontot a 80 mg febuxostatot szedők 53%-a, a 120 mg-ot szedők 62%-a, míg a 300 mg allopurinolt szedők mindössze 21%-a érte el [68]. Az APEX-vizsgálatban pedig a kezdeti normális, illetve károsodott vesefunkciót is figyelembe vették. Amíg a febuxostat a mérsékelt vesekárosodással rendelkezők 44–45%-ában is teljesítette az elsődleges végpontot, addig az allopurinol egyetlen betegben sem [67]. Bár a másodlagos végpontok (a köszvényes rohamok gyakorisága, illetve a tophusok méretének csökkenése) tekintetében a febuxostat és az allopurinol hasonló hatást váltott ki a fentiekben leírtak alapján, a hyperuricaemia számos

Hatás	Termék	Irodalom
Húgysavszintet emeli	sör tömény ital vörös hús tenger gyümölcsei fruktóztartalmú üdítőitalok A-vitamin (?)	[54, 56, 75–78, 81)
Előnyös	vörösbor (kismértékű) tejtermékek kávész (nem a koffein!) C-vitamin, $\beta$ -carotin (?)	[75–82]
Irreleváns vagy nem igazolt	purintartalmú zöldségek nagy fehérjebevitel antioxidáns vitaminok tea diétás üdítőitalok	[54, 56, 75, 76, 80]

### I. táblázat. Evidenciákon alapuló ajánlás a hyperuricaemia és köszvény diétás kezelésére

káros hatásának figyelembevételével a febuxostat hatékonyabbnak bizonyult. A febuxostat ráadásul vese- és májbetegekben is hatékonyan és biztonságosan alkalmazható.

A febuxostatot a közelmúltban törzskönyvezték a köszvény kezelésére [7]. A vascularis és egyéb szisztémás hatások tekintetében, az idő rövidege miatt, még csak kevés adat áll rendelkezésre. Mindenesetre máris vannak adatok arra, hogy a febuxostat is képes a hyperuricaemia által kiváltott hatások kivédésére. A fent már leírt, urikáz-gátlóval kiváltott hyperuricaemia állatmodellben a febuxostat csökkentette a húgysavszintet és ezzel párhuzamosan a szisztémás és intrarenalis vérnyomást, a renalis vasculopathiát és a vese interstitium fibrosist [69]. Ezen modellben a febuxostat a vesebetegség progresszióját és a proteinuriát is csökkentette [70]. Ezen preklinikai vizsgálatok alapján valószínű a febuxostat kedvező renalis profilja, korábban pedig már ismertettük, hogy az APEX-vizsgálat szerint a febuxostat romló vese-funkció mellett is kiváló húgysavcsökkentő hatásúnak bizonyult [67].

Ami a CV és egyéb hatásokat illeti, állatkísérletekben a febuxostat csökkentette az emelkedett systolés vérnyomást és a következményes balkamrai hypertrophiát [71]. Klinikai vizsgálatokban a febuxostat mellett nem tapasztaltak több CV eseményt, mint az allopurinol esetében [67, 68, 72]. A febuxostat CV rendszerre gyakorolt hatását a nemrég indult CARES (CArdiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Comorbidity) vizsgálat fogja, allopurinollal összehasonlítva, egyértelműen tisztázni [73].

A hyperuricaemia májbetegséggel is összefügghet. A febuxostat mérsékelt vagy közepes májfunkciós eltérés esetén is hatékonyan és biztonságosan bizonyult [74].

#### Nem gyógyszeres eljárások

Bár az utóbbi időben a diéta szerepe a hatékony gyógyszerek mellett háttérbe szorult, a fenti komp-

lex 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 egy kisebb diétás módosítás az egyén szintjén nagy, társadalmi szinten pedig óriási hatásokat válthat ki [5, 75]. Több prospektív vizsgálat alátámasztotta a hyperuricaemia szempontjából káros (vörös hús, tengeri húsok, sör és tömény ital) ételekkel való összefüggést, miközben végérvényesen megdöntötte más élelmiszerek (vörösbor, zöldségek, nagy fehérjebevitel) szerepét [76]. Az italok közül tehát a sör rosszabb, mint a tömény, míg a kis mértékű borfogyasztás kedvező hatású lehet [77, 78]. A tartós kávéfogyasztás nőkben inkább csökkentette a köszvény rizikóját [79, 80], de maga a koffein nem, ezért a kávéban levő más, koffeintól eltérő hatóanyag lehet felelős a kedvező hatásért [80]. A teafogyasztás a húgysav szempontjából irreleváns [80]. A cukrozott és fokozott fruktóztartalmú üdítők káros hatásáról már szólunk, miközben a mesterséges édesítőt tartalmazó, diétás üdítők irrelevánsak [54, 56]. Az újabb tényezők között a tejtermékek protektív szerepére derült fény. Az antioxidánsok (C- és E-vitamin,  $\beta$ -carotin, retinol) hatásai ellentmondásosak: egyes tanulmányokban elhanyagolhatók, újabb vizsgálatokban a C-vitamin, és  $\beta$ -carotin csökkentette a húgysavszintet, mások nem, sőt a fokozott A-vitamin-bevitel még fokozta is a hyperuricaemia esélyét [75, 81, 82] (I. táblázat).

#### Terápiás ajánlás

A korábbiakban már említett 2011-es terápiás ajánlás 26 (10 diagnosztikus és 16 kezelési) útmutatást fogalmazott meg. A hatékony kezelés alapelve az, hogy az akut köszvényes roham első tüneti után mihamarabb, órákon belül megkezdődjön. A colchicin ma is hatékony a rohamok oldására, majd a húgysavszint tartós csökkentésére a tradicionális szerek közül az allopurinolnál (hatásfok, ES 2,80) hatékonyabbnak bizonyult a probenecid (ES 4,46), és még

hatékonyabbnak a kettő kombinációja (ES 5,51). A febuxostat napi 80 mg, illetve 120 mg adagban tartósan hatékonyan bizonyult, enyhe vagy közepes vese- és/vagy májkárosodás esetén is. Az ajánlás itt is megfogalmazza, hogy a terápia célja a húgysavszint 6 mg/dl (360 µmol/l)-re vagy az alá való csökkentése [3]. Azt is láttuk, hogy a gyógyszeres terápia mellett, a komorbiditások fontossága miatt, ismét hangsúlyt kell fektetnünk az életmódra és a diétára [5, 75].

## Összefoglalás

A köszvényt kezelni kell! – ez a megállapítás mindenki számára egyértelmű. A hyperuricaemia esetében azonban évtizedekig a várakozás álláspontján voltunk, hiszen nem voltak egyértelmű adatok a szérumhúgysavszint és a társbetegségek rizikójának összefüggéseire vonatkozóan. A hyperuricaemiás állapotok vizsgálata felvetették ezeket az összefüggéseket és sok tekintetben igazolták a húgysav hatásmechanizmusát, melynek révén vascularis és vesebetegséget okoz. Később a nagy epidemiológiai tanulmányok egyértelműen igazolták, hogy a hyperuricaemia a CV betegség, stroke, PAD, hipertensio, vesebetegség, és valószínűleg a nem alkoholos májkárosodás szignifikáns és független rizikófaktora. Talán nem túlzás az a megfogalmazás, amely a húgysavat az „új CRP-nek” nevezi [37]. A húgysavszint az anyagcsere folyamatok CRP-je. A húgysavcsökkentőknek, így az allopurinolnak és a kifejezettebb urátsökkentő hatású febuxostatnak nemcsak a köszvényre, az arthritisre, hanem a hyperuricaemia okozta komorbiditásokra is kedvező hatása lehet.

## Irodalom

- [1] Wu, X. W., Muzny, D. M., Lee, C. C., Caskey, C. T.: Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992, 34, 1, 78–84.
- [2] Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E., Hochstein, P.: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant – and radical – caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981, 78, 11, 6858–6862.
- [3] Hamburger, M., Baraf, H. S., Adamson, T. C., 3rd, Basile, J., Bass, L., Cole, B., et al.: 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med* 2011, 123, 6, Suppl 1, 3–36.
- [4] Jin, M., Yang, F., Yang, I., Yin, Y., Luo, J. J., Wang, H., et al.: Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci* 2012, 17, 656–669.
- [5] Saag, K. G., Choi, H.: Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, Suppl 1, S2.
- [6] 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.
- [7] Gaffo, A. L., Saag, K. G.: Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout.

*Core Evid* 2009, 4, 25–36.

- [8] Mitzsova, M., Judak, A., Poor, G., Gyodi, E., Stenszky, V.: Clinical and family studies in Hungarian patients with gout. *Rheumatol Int* 1992, 12, 5, 165–168.
- [9] Poor, G.: Crystal arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995, 9, 2, 397–406.
- [10] 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.
- [11] Becker, M. A., Jolly, M.: Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006, 32, 2, 275–293, v-vi.
- [12] Kim, S. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M., Choi, H. K., Heitjan, D. F., Albert, D. A.: Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62, 2, 170–180.
- [13] Poor, G., Hernady, T., Jostfay, L., Mitzsova, M.: Köszvényes betegek veseműködésének vizsgálata funkcionális scintigraphia segítségével. *Orv Hetil* 1983, 124, 39, 2353–2356.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Feig, D. I., Kang, D. H., Johnson, R. J.: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008, 359, 17, 1811–1821.
- [17] Feig, D. I.: Uric acid and hypertension. *Semin Nephrol* 2011, 31, 5, 441–446.
- [18] Kim, S. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M., Choi, H. K., Heitjan, D. F., Albert, D. A.: Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009, 61, 7, 885–892.
- [19] Zhang, W., Doherty, M., Bardin, T., Pascual, E., Barskova, V., Conaghan, P., et al.: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 10, 1312–1324.
- [20] Zhang, W., Doherty, M., Pascual, E., Bardin, T., Barskova, V., Conaghan, P., 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 (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 10, 1301–1311.
- [21] Hill, A. B.: The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58, 295–300.
- [22] Persky, V. W., Dyer, A. R., Idris-Soven, E., Stamler, J., Shekelle, R. B., Schoenberger, J. A., et al.: Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979, 59, 5, 969–977.
- [23] Cullerton, 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.
- [24] 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.

- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Choi, H. K., Curhan, G.: Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007, 116, 8, 894–900.
- [29] 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.
- [30] Kang, D. H., Nakagawa, T., Feng, L., Watanabe, S., Han, L., Mazzali, M., et al.: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13, 12, 2888–2897.
- [31] Montalcini, T., Gorgone, G., Gazzaruso, C., Sesti, G., Perticone, F., Pujia, A.: Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med* 2007, 2, 1, 19–23.
- [32] Edwards, N. L.: The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009, 21, 2, 132–137.
- [33] Libby, P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420, 6917, 868–874.
- [34] Szekanecz, Z., Kerekes, G., Der, H., Sandor, Z., Szabo, Z., Vegvari, A., et al.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1108, 349–358.
- [35] Szekanecz, Z.: Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2008, 10, 7, 529–530.
- [36] 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.
- [37] Krishnan, E., Sokolove, J.: Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? *Curr Opin Rheumatol* 2011, 23, 2, 174–177.
- [38] 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.
- [39] Kanellis, J., Johnson, R. J.: Editorial comment – Elevated uric acid and ischemic stroke: accumulating evidence that it is injurious and not neuroprotective. *Stroke* 2003, 34, 8, 1956–1957.
- [40] Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Santamaria, J., Avila-Casado, C., Soto, V., Nepomuceno, T., et al.: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005, 67, 1, 237–247.
- [41] Lee, J. E., Kim, Y. G., Choi, Y. H., Huh, W., Kim, D. J., Oh, H. Y.: Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006, 47, 5, 962–967.
- [42] Obermayr, R. P., Temml, C., Gutjahr, G., Knechtelsdorfer, M., Oberbauer, R., Klausner-Braun, R.: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 12, 2407–2413.
- [43] Mazzali, M., Kanbay, M., Segal, M. S., Shafiu, M., Jalal, D., Feig, D. I., et al.: Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010, 12, 2, 108–117.
- [44] Feig, D. I., Soletsky, B., Johnson, R. J.: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008, 300, 8, 924–932.
- [45] Kanbay, M., Ozkara, A., Selcoki, Y., Isik, B., Turgut, F., Bavbek, N., 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.
- [46] Kang, D. H., Nakagawa, T.: Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 2005, 25, 1, 43–49.
- [47] Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., et al.: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003, 41, 6, 1183–1190.
- [48] Terkeltaub, R., Bushinsky, D. A., Becker, M. A.: Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther.* 2006, 8, Suppl 1, S4.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Dogru, T., Genc, H., Tapan, S., Bagci, S.: Hyperuricemia in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34, 8, 1042–1043.
- [52] Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, 365, 9468, 1415–1428.
- [53] Choi, H. K., Ford, E. S.: Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007, 120, 5, 442–447.
- [54] 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.
- [55] Choi, H. K., Willett, W., Curhan, G.: Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010, 304, 20, 2270–2278.
- [56] 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.
- [57] Cook, S., Hugli, O., Egli, M., Vollenweider, P., Burcelin, R., Nicod, P., et al.: Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly* 2003, 133, 25–26, 360–363.
- [58] Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Curhan, G.: Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005, 165, 7, 742–748.

- [59] Choi, H. K., Ford, E. S.: Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, 5, 713–717.
- [60] 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.
- [61] Luk, A. J., Levin, G. P., Moore, E. E., Zhou, X. H., Kestenbaum, B. R., Choi, H. K.: Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 7, 804–806.
- [62] Desager, J. P., Hulhoven, R., Harvengt, C.: Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980, 20, 10, 560–564.
- [63] Athyros, V. G., Mikhailidis, D. P., Liberopoulos, E. N., Kakafika, A. I., Karagiannis, A., Papageorgiou, A. A., et al.: Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 1, 118–127.
- [64] Millionis, H. J., Kakafika, A. I., Tsouli, S. G., Athyros, V. G., Bairaktari, E. T., Seferiadis, K. I., et al.: Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004, 148, 4, 635–640.
- [65] Hoiegggen, A., Alderman, M. H., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Devereux, R. B., De Faire, U., et al.: The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004, 65, 3, 1041–1049.
- [66] Choi, H. K., Soriano, L. C., Zhang, Y., Rodriguez, L. A.: Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012, 344, d8190.
- [67] Schumacher, H. R., Jr., Becker, M. A., Wortmann, R. L., Macdonald, P. A., Hunt, B., Streit, J., et al.: Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008, 59, 11, 1540–1548.
- [68] Becker, M. A., Schumacher, H. R., Jr., Wortmann, R. L., MacDonald, P. A., Eustace, D., Palo, W. A., et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005, 353, 23, 2450–2461.
- [69] Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Soto, V., Avila-Casado, C., Franco, M., Zhao, L., et al.: Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23, 4, 1179–1185.
- [70] Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Soto, V., Avila-Casado, C., Franco, M., Wessale, J. L., et al.: Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol* 2008, 108, 4, p69–78.
- [71] Xu, X., Hu, X., Lu, Z., Zhang, P., Zhao, L., Wessale, J. L., et al.: Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J Card Fail* 2008, 14, 9, 746–753.
- [72] Becker, M. A., Schumacher, H. R., MacDonald, P. A., Lloyd, E., Lademacher, C.: Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009, 36, 6, 1273–1282.
- [73] White, W. B., Chohan, S., Dabholkar, A., Hunt, B., Jackson, R.: Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J* 2012, 164, 1, 14–20.
- [74] Khosravan, R., Grabowski, B. A., Mayer, M. D., Wu, J. T., Joseph-Ridge, N., Vernillet, L.: The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2006, 46, 1, 88–102.
- [75] Choi, H. K.: Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17, 2, 141–146.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.

Levelezés: Szekanecz Zoltán dr., DEOEC Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyterdei krt 98, 4032. tel/fax: 52/255-091, e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu, honlap: www.rheumatology.hu