

A hyperuricaemia és jelentősége 2-es típusú diabetes mellitusban

Simonyi Gábor dr.^{1,2}

¹ Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Külső Obezitológiai Tanszék, Budapest

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- allopurinol
- hyperuricaemia

Összefoglalás

Számos vizsgálat igazolta a szérumhúgysavszint, valamint a különböző szív- és érrendszeri, valamint metabolikus betegségek közötti összefüggést. A magasabb húgysavszint fokozza a hipertónia, a szívinfarktus, a stroke, a szívelégtelenség, a krónikus vesebetegség és a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának a kockázatát. A hyperuricaemia számos kedvezőtlen patofiziológiai folyamat eredményeképpen (pl. endotheldiszfunkció, oxidatív stressz, krónikus inflammatio stb.) fokozza a 2-es típusú diabetes mellitus kockázatát. Mivel a 2-es típusú diabetes mellitus nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal jár, ezért az új hazai konszenzusajánlás szerint a szérumhúgysavszint meghatározását és rendszeres ellenőrzését javasolják. A nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegekben – így a 2-es típusú diabetes mellitusban is – hyperuricaemia vagy köszvény esetén az elsőként választandó szer a xantinoxidáz-gátló allopurinol. A húgysavcsökkentő terápia során törekedni kell a célérték (<360 µmol/l, társbetegségekkel szövődött esetben <300 µmol/l) elérésére.

Key words

- allopurinol
- hyperuricaemia
- type 2 diabetes mellitus

Hyperuricaemia and its significance in 2 type diabetes mellitus

Several studies have shown an association between serum uric acid levels and various cardiovascular and metabolic diseases. Higher uric acid levels increase the risk of developing hypertension, heart attack, stroke, heart failure, chronic kidney disease, and type 2 diabetes mellitus. Hyperuricaemia increases the risk of type 2 diabetes mellitus as a result of a number of adverse pathophysiological processes (eg. endothelial dysfunction, oxidative stress, chronic inflammation, etc.).

Because type 2 diabetes mellitus has high or very high cardiovascular risk the new Hungarian consensus recommends that serum uric acid levels be determined and monitored regularly. In patients with high cardiovascular risk, including type 2 diabetes mellitus, the first-line agent for hyperuricaemia or gout is the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. The target value ($<360 \mu\text{mol/l}$, or $<300 \mu\text{mol/l}$ in cases of comorbidities) should be achieved during uric acid reduction therapy.

Jól ismert, hogy a 2-es típusú diabetesz jelentős kardiovaszkuláris kockázati tényező, ugyanakkor jelenleg már rendelkezésünkre állnak olyan antidiabetikus hatóanyagcsoportok (pl. SGLT-2-gátlók, GLP-1-receptoranalógok) amelyek közül számos kedvező hatást gyakorol a kísérőbetegségek kockázatára. A szénhidrátanyagcsere-zavar és a hyperuricaemia kapcsolatát régóta tanulmányozzák. A korábbiakkal szemben egyre több a klinikai bizonyíték arra vonatkozólag, hogy a hyperuricaemia elősegítheti a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását.^{1,2,3} Metaanalízisek szerint a szérum-húgysav más kockázati tényezőktől függetlenül emeli a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának a kockázatát.^{4,5}

zavara jelentkezik), vagy szekunder, amelynek leggyakoribb oka a krónikus vesebetegség, de okozhatja diuretikum, ciklosporin és egyes nem-szteroid gyulladáscsökkentők (pl. fenilbutazon) is. A hyperuricaemia a látens urátkristályok lerakódásával segíti elő a köszvény kialakulását, a vesestruktúra megváltozását (urát-nephropathia), valamint az érstruktúra megváltoztatásával az atherosclerosis kialakulásában is szerepet játszik, miközben fokozza a hipertónia, a metabolikus szindróma és más kardiovaszkuláris események kockázatát.^{6,7,8}

A HYPERURICAEMIA ÉS A KARDIOMETABOLIKUS BETEGSÉGEK

A hyperuricaemia a hipertónia, a metabolikus szindróma, a koronáriabetegség, a 2-es típusú diabetesz, a perifériás ér- és cerebrovaszkuláris betegségek és a krónikus vesebetegség független kockázati tényezője. Ez az összefüggés fordítva is igaz, mivel az előbbi betegségeknél emelkedik a hyperuricaemia kockázata. Mindezek mellett a hyperuricaemia a szívelégtelenség kockázati tényezője is, továbbá előre jelezheti a betegség súlyosabbra fordulását.⁹ Hyperuricaemiában gyakoribb a pitvarfibrilláció is.^{10,11,12,13}

Egy nagy betegszámú olasz, multicentrikus vizsgálatban (URRAH) a szérumhúgysavszint független prediktora volt az összhalálozásnak, a CV mortalitásnak, a szívizominfarktusnak, a stroke-nak és a szívelégtelenségnek.¹¹

Számos klinikai vizsgálatban igazolták a húgysav és a diabetesz közötti szoros kapcsolatot. Egy észak-olaszországi vizsgálatban a 25–74 évesek között a magasabb húgysavszint fokozta az emelkedett éhomi vércukor (IFG) kockázatát (RR=1,26, CI: 1,06–1,5, p=0,01). A legalacsonyabb húgysavszint-kvartilishez képest a legmagasabb kvartilisbe tartozóknál nem szignifikánsan, mintegy

I HÚGYSAV-METABOLIZMUS ÉS HYPERURICAEMIA

A húgysav a purinmetabolizmus végterméke, mivel az emberben nincs jelen a számos emlősben megtalálható urikáz enzim, amely a lebontását végezné. A purinbázisok lebontásában a xantin-oxidoreduktáz (XOR) játszik kiemelt szerepet, amelynek két formája (xantindehidrogenáz [XDH], xantinoxidáz [XO]) is részt vesz a hipoxantin-xantin, illetve a xantin-húgysav átalakulásban. Minél nagyobb a purin mennyisége, annál több húgysav termelődik, és emiatt hyperuricaemia jön létre. A hyperuricaemia lehet endogén vagy exogén. Az endogén hyperuricaemia esetében a fokozott sejtpusztulásnak (pl. malignus betegségek, szívelégtelenség), illetve a fokozott purintermelésnek (pl. Kelley-Seegmiller-szindróma, Lesch-Nyhan-szindróma) van kitüntetett szerepe. Exogén hyperuricaemiánál bizonyos ételek túlzott fogyasztása (pl. vörös húsok, tengeri halak, alkohol stb.) a fő kiváltó ok. Mindkét eset társulhat csökkent húgysavkiválasztással, amely lehet primer (ritka örökletes anomália formájában, amikor vesebetegség nélkül alacsony urátclearance mellett a tubuláris transzportrendszer

kétszeresére emelkedett a 2-es típusú diabetes mellitus kockázat (RR=2,16, 95%-os CI: 0,95–4,88, $p=0,07$).¹² A medián életkor felettiekben a húgysavszint szignifikáns összefüggést mutatott a metabolikus szindróma (RR=1,28, 95%-os CI: 1,03–1,60, $p=0,0289$), az IFG (RR=1,32, 95%-os CI: 1,07–1,64, $p=0,0113$) és a 2-es típusú diabetes mellitus (RR=1,41, 95%-os CI: 1,01–1,90, $p=0,0405$) kockázatával.¹²

Más vizsgálatokban is szignifikáns összefüggést igazoltak az emelkedett húgysavszint, a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes mellitus kockázata között.¹³

A CARDIA vizsgálatban korábban nem cukorbeteg, 18–30 év közöttiek 15 éves követése során a 2-es típusú diabetes, az inzulinrezisztencia és a prediabetes incidenciája szignifikánsan magasabb volt a kezdetben magasabb (>420 $\mu\text{mol/l}$) húgysavszinttel rendelkezőkben. A szérumhúgysavszint minden 60 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése 6%-kal növelte a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát.^{14,15}

A HYPERURICAEMIA ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK PATOGENETIKAI KAPCSOLATA

A hyperuricaemia aktiválja a húgysavszintézis kulcsenzimét, a xantinoxidázt, amely viszont serkenti a reaktív szabad oxigéngyökök termelését (ROS). Az oxidatív stressz számos kedvezőtlen hatással jár: endotheldiszfunkciót, simaizomsejt-proliferációt, vaszkuláris és adipocitainflammációt okoz, aktiválja a renin-angiotenzin rendszert, renális vazokonstriktációt, inzulinrezisztenciát, hyperinsulinaemiát eredményez, fokozza a renális nátrium- és vízreabszorpciót, ami hozzájárul a vérnyomás emelkedéséhez, a szénhidrát-anyagcsere zavarához, a metabolikus szindróma, az atherosclerotikus, a kardiovaszkuláris és a renális események kialakulásához.^{15,16}

A HYPERURICAEMIA ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS

Krónikus gyulladás

Az emelkedett húgysavszint növeli az interleukin-1 β (IL-1 β), az interleukin-6 (IL-6), tumornekrózis faktor- α (TNF- α) és a CRP termelését.¹⁷ Állatkísérletes adatok

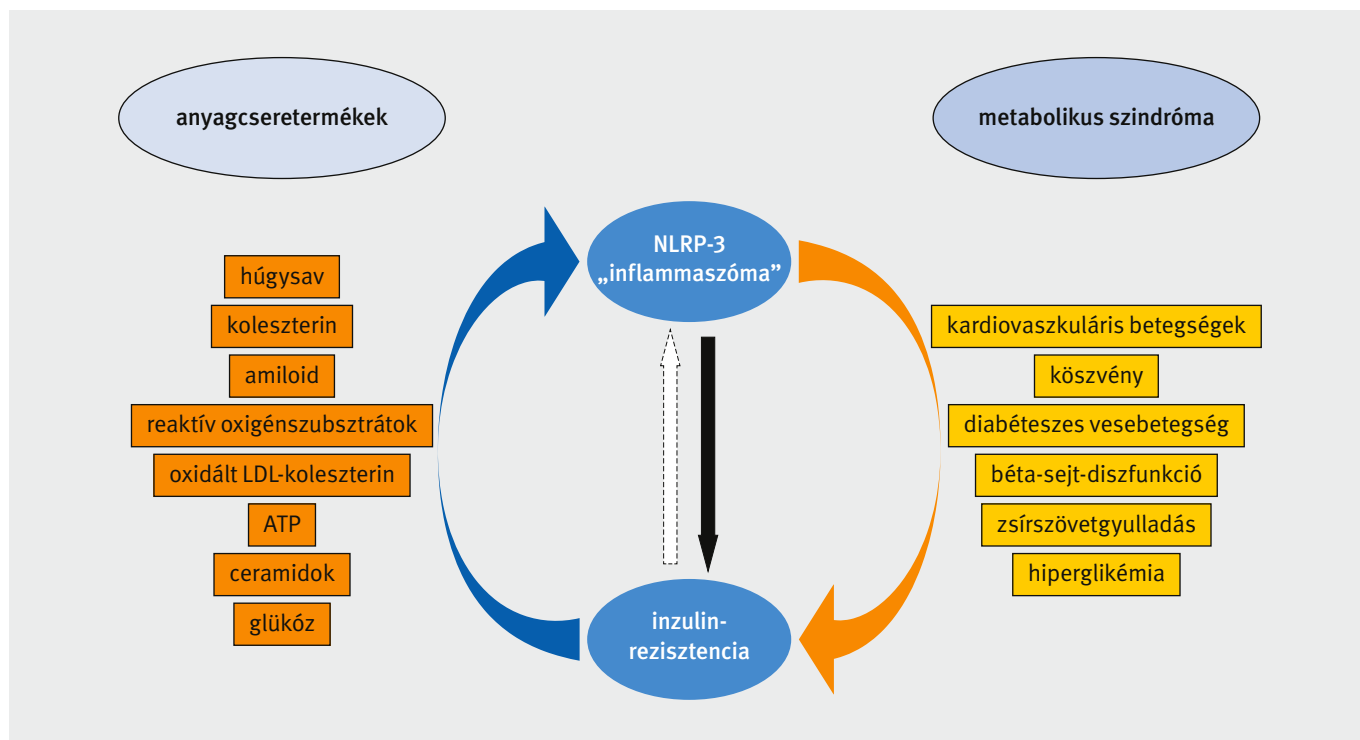
szerint a magas húgysavszint miatt kialakult gyulladásos folyamatok csökkentik az inzulinérzékenységet.¹⁸ Más megfigyelések szerint húgysavinfúzió hatására egerekben megemelkedett a TNF- α szintje, ami aktiválja a klasszikus gyulladásos útvonalat.¹⁹ Egészséges felnőttekben a szérumhúgysavszint pozitív korrelációt mutatott a TNF- α , az interleukin-6 és a CRP szintjével.²⁰

Az NLRP-3 (nod-like receptor-3) és az inzulinrezisztencia

Az NLRP-3 egy, a citoszolban elhelyezkedő receptorcsalád (inflammaszóma) tagja, amely a veleszületett (nem specifikus) immunrendszer egyik alkotóeleme. A nem specifikus immunrendszer minden „idegen elemre” többé-kevésbé azonos módon válaszol. A folyamatban részt vesznek a monociták (amelyek makrofágokká alakulnak át), a neutrofil, eozinofil és bazofil granulociták, a természetes ölősejtek (NK-sejtek), valamint a különböző citokinek és a komplementrendszer. Az NLRP-3-at számos tényező aktiválhatja, többek között az endogén kristályos molekulák (koleszterinkristályok, illetve a húgysavkristályok) is (1. ábra). Az endogén szignálok (pl. húgysav) által aktivált „inflammaszóma” kiváltja a makrofágokban a kaszpász-1-mediált IL-1 α -termelést, ami zsírszöveti gyulladást és számos kardiometabolikus elérést (pl. inzulinrezisztenciát) eredményezhet.^{21,22}

Oxidatív stressz

Annak ellenére, hogy a húgysav potens antioxidáns tulajdonságokkal rendelkezik az extracelluláris térben, a specifikus organikus anion-transzporterek segítségével a sejtekbe jutva jelentős oxidatív stresszt eredményez a vaszkuláris simaizmokban, az endothelsejteketben, az adipocitákban, a pancreas Langerhans-szigeteiben, a renális tubulus sejtjeiben és a hepatocitákban.²³ Az emelkedett húgysavszint fokozza a reaktív oxigéngyökök termelését (ROS), ami inflammatorikus hatású és endotheldiszfunkciót eredményez. A húgysav által mediált oxidatív stressz lipidperoxidációt, DNS-károsodást az inflammációs faktorok aktivációját és sejtkárosodást hoznak létre.²⁴ Az oxidatív stressz negatív hatást gyakorol az inzulintermelés kódoló génekre is.²⁵



1. ábra. Az inzulinrezisztencia és az NLRP-3 „inflammaszóma” közötti összefüggés (Vandanmagsar et al., 2011. alapján²¹)

Endotheldiszfunkció

Endotheldiszfunkcióban az endothel eredetű NO szintézise vagy biológiai hatása csökken.²⁶ Megfigyelések szerint a hyperuricaemia csökkenti az NO biológiai hatását,²⁷ ugyanakkor gátolja az NO-termelést is.²⁸ A húgysav mindezek mellett hozzájárul számos szabad gyök (pl. triuret-karbonil, amino-karbonil) felszabadulásához, aminek szintén szerepe van az NO inaktiválásában.²⁹

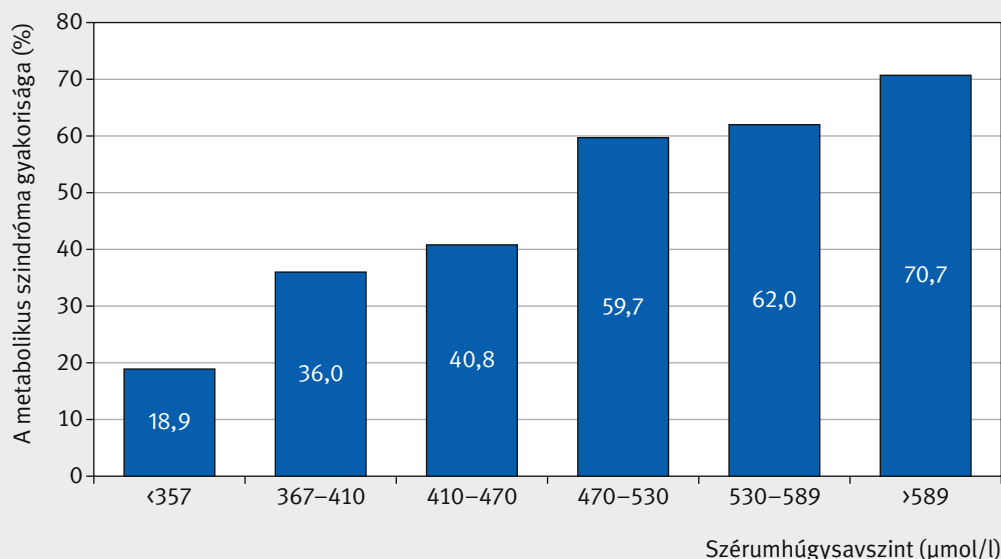
Az inzulinreceptor jelátviteli folyamatának megváltozása

A húgysav elősegíti az az ektonukleotid pirofoszfát-foszfodiészteráz (ENPP)-1 – más néven plasma cell-1 antigén (PC-1) – kötődését az inzulinreceptor α -alegységéhez, ami gátolja a receptor autofoszforilációját és ezért megakadályozza az inzulint a receptorhoz történő kötődésben, így hozzájárulhat az inzulinrezisztencia kialakulásához.³⁰

A TÜNETMENTES HYPERURICAEMIA ÉS GYAKORISÁGA

Tünetmentes hyperuricaemiában a hosszabb ideje fennálló magas húgysavszint ellenére sincsenek urátkristály-depozícióra utaló klinikai tünetek vagy jelek (pl. köszvény, heveny vagy idült hyperuricaemiás vesekárosodás, vesében lévő húgysavkő). Korábban a hyperuricaemia definíciója meglehetősen különbözött az egyes ajánlásokban. A fizikokémiai definíció ugyanakkor az urátkristályok kicsapódásának küszöbértékét veszi figyelembe, ami 360 $\mu\text{mol/l}$ -t jelent mindkét nemben.³¹ A kardiovaszkuláris kockázat szempontjából ennél is alacsonyabb küszöbértékkel, átlagosan 320 $\mu\text{mol/l}$ -el számolhatunk.^{32,33}

Az amerikai NHANES III populációs szintű tanulmányban a hyperuricaemia prevalenciája 21% volt.³³ A prevalencia emelkedett az életkor előrehaladtával, nagy kardiovaszkuláris kockázat, menopauza, obezitás, hipertónia és krónikus vesebetegség esetén (2. ábra). A Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja



2. ábra. A szérumhúgysavszint és a metabolikus szindróma gyakoriságának összefüggése (NHANES III) – az adatok grafikus ábrázolása

során a nők 12,3%-a, míg a férfiak 16,5%-a szenvedett hyperuricaemiában.^{34,15}

A HYPERURICAEMIA KEZELÉSE

Tünetmentes hyperuricaemia (ha a szérumhúgysavszint ismételten – a két vizsgálat között legalább két hét elteltével – meghaladja a 360 μmol/l-t) esetén keressük a hyperuricaemia hátterében álló okokat és az esetleges kardiovaszkuláris társbetegségeket.

Életmód-terápia

A hyperuricaemia diétája során kerülendők a vörös húsok, a tenger gyümölcsei, a sör és a tömény italok fogyasztása, ugyanakkor kis mennyiségű vörösbor kedvező hatású lehet. A cukrozott és magas fruktóztartalmú üdítőitalok is előnytelenek, amelyek diabéteszben egyébként is kerülendők. A tejtermékek, a béta-karotin-tartalmú ételek (pl. sárgarépa), valamint egyes gyümölcsök – elsősorban a cseresznye, meggy és eper – és a kávé előnyösek lehetnek.

A húgysavanyagcsere szempontjából semlegesek a zöldségek, a fehér hús, a hal, a tea és a diétás üdítőitalok.

Az életmód-terápia diabéteszes hyperuricaemiában a túlsúly és az elhízás mérséklése és a fizikai aktivitás fokozása.¹⁵

Gyógyszeres kezelés

Az életmód-terápia ellenére is emelkedett, >360 μmol/l szérumhúgysavszint esetén mérlegelendő a gyógyszeres terápia, különösen ha már a beteg valamely CV betegségben is szenved, vagy ha jelentősen emelkedett a húgysavszint (>480 μmol/l). Gyógyszeres kezelésre xantinoxidáz-gátló terápia javasolt, elsőként az allopurinol a választandó készítmény.¹⁵ Az allopurinol csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek és a mortalitás kockázatát.^{35,36,37}

A febuxostat szintén XO-gátló. A CARES-vizsgálatban a közvényes és nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél – átlagosan 36 hónap alatt – az elsődleges kombinált kardiovaszkuláris végpont non-inferiornak bizonyult az allopurinolhoz képest, ugyanakkor a kardiovaszkuláris

mortalitás kockázata (HR: 1,49, $p=0,047$) 49%-kal emelkedett,³⁷ ezért nem javasolják nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknek.³⁹

Az elsőként választandó allopurinol kezdő adagja 100 mg/nap, és szükség esetén 1–3 havonta emelhetjük a dózist (50–100 mg/nap adaggal) a vesefunkciótól függően. 50 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR esetén legfeljebb napi 100 mg allopurinolt adhatunk, míg 30 ml/perc/1,73 m² alatt ennek csak a fele adható.

A húgysav célértéke <360 µmol/l, de CV betegségek esetén megfontolandó a <300 µmol/l alatti értékek elérése. Allopurinol-intolerancia vagy -hatástalanság esetén febuxostat adása javasolt, amelyet 80–120 mg/nap dózisban adhatjuk. A húgysavszintet más készítmények is csökkentik: pl. lozartan, amlodipin, atorvasztatin, fenofibrát, SGLT-2-gátlók. 2-es típusú diabéteszben, hipertóniában

és dyslipidaemiában kihasználhatjuk e készítmények e szempontból kedvező hatásait.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tünetekkel nem járó hyperuricaemia azon túlmenően, hogy kardiovaszkuláris kockázati tényező, a szénhidrát-anyagcsere-zavar kockázatát is emeli (IFG, IGT, 2-es típusú diabetes mellitus). Tünetmentes hyperuricaemia esetén érdemes keresni az esetleges kardiometabolikus kísérőbetegségeket, mivel ezek korai diagnosztizálása és sikeres kezelése a beteg számára életévekben kifejezhető előnyöket is jelenthet. A tünetmentes hyperuricaemia kezelésére a hazai konszenzusajánlás – elsőként – az allopurinolt javasolja.¹⁵

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CI: megbízhatósági tartomány (confidence interval); CRP: C-reaktív protein; CV: kardiovaszkuláris (cardiovascular); eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); ENPP-1: ektonukleotid pirofoszfát-foszfodiészteráz; GLP-1: glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); IFG: emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia); IGT: csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance); IL-: interleukin-; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; NK-sejtek: természetes ölősejtek; NLRP-3: nod-like receptor 3; PC-1: plasma cell-1; ROS: reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species); RR: relatív kockázat (relative risk); SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter 2); TLR: Toll-like receptor; TNF-α: tumornekrózis faktor-α; DH: xantindehidrogenáz; XO: xantinoxidáz; XOR: xantin-oxidoreduktáz

IRODALOMJEGYZÉK

1. Chou P, Li CL, Wu GS, et al.: Progression to type 2 diabetes among high-risk groups in Kin-Chen, Kinmen. Exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1183–1187. doi: 10.2337/diacare.21.7.1183
2. Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al.: Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med* 2010; 123: 957–961. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027
3. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al.: High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361–362. doi: 10.2337/dc07-1276
4. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al.: Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1737–1742. doi: 10.2337/dc09-0288
5. Lv Q, Meng XF, He FF, et al.: High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013; 8(2): e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864
6. Kékes E, Kiss I (szerk.): Hyperuricaemia. Az emelkedett húgysavszint kardiovaszkuláris-renális kockázata és terápiás befolyásolási lehetősége. *Literatura Medica*, Budapest, 2011.
7. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al.: Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016; 213: 8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109
8. Kékes E: Köszvény, hyperuricaemia és a kardiovaszkuláris kockázat – Az allopurinol hatásai. *Hypertonía és Nephrologia* 2017; 21: 277–282.
9. Huang H, Huang B, Li Y, et al.: Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 15–24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132
10. Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I, et al.: Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 159–67. doi: 10.1007/s40618-015-0354-z
11. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA): Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020; 27: 121–128. doi: 10.1007/s40292-020-00368-z

12. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, et al.: Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *J Hypertens* 2018; 36: 1492-1498. doi: 10.1097/HJH.0000000000001721
13. Shani M, Vinker S, Dinour D, et al.: High normal uric acid levels are associated with an increased risk of diabetes in lean, normoglycemic healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3772-3778. doi: 10.1210/nc.2016-2107
14. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al.: Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 108-116. doi: 10.1093/aje/kws002
15. Járai Z, Alföldi S, Mátyus J, et al.: 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(Suppl. 2): S1-S20.
16. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al.: Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med* 2020; 80: 1-11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006
17. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al.: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-1190. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
18. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, et al.: A. Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 208-220. doi: 10.1159/000355405
19. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al.: Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS One* 2011; 6(5): e19901. doi: 10.1371/journal.pone.0019901
20. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, et al.: High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 136-144. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00229.x
21. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al.: The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17: 179-188. doi: 10.1038/nm.2279
22. Simonyi G: A húgysav szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2012; 17: 281-284.
23. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al.: Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-C596. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006
24. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al.: Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28: 1234-1242. doi: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d
25. Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, et al.: Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 144-150. doi: 10.1172/JCI119126
26. Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ: Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004; 117: 109-117. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.042
27. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, et al.: Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011; 33: 298-304. doi: 10.1159/000324847
28. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al.: Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3553-3562. doi: 10.1681/ASN.2005050572
29. Gersch C, Palii SP, Kim KM, et al.: Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleos Nucleot Nucl* 2008; 27: 967-978. doi: 10.1080/15257770802257952
30. Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, et al.: Uric Acid impairs insulin signaling by promoting Enpp1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 98. doi: 10.3389/fendo.2018.00098
31. Bardin T: Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015; 82(3): 141-143. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.002
32. 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: 1237-1244. doi: 10.1097/HJH.0000000000000161
33. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136-3141. doi: 10.1002/art.30520
34. Kékes E, Barna I, Tenno D, et al.: A szérumsavszint lakossági vizsgálata Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2012; 16(3-4): 125-131.
35. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y, et al.: Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 600-607. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x
36. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al.: Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1368-1372. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205269
37. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al.: Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology* 2009; 48: 804-806. doi: 10.1093/rheumatology/kep069
38. White WB, Saag KG, Becker MA, et al.: CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378: 1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoal710895
39. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al.: 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: 1702-1709. doi: 10.1002/art.40583