

Terapie hyperurikemie a dnavé artritidy

doc. MUDr. Petr Bradna, CSc.

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra revmatologie FN a LF UK Hradec Králové

Dna je nejčastější zánětlivá artropatie u dospělé populace. Její prevalence zejména v rozvinutých zemích narůstá. Jde současně o onemocnění enormně bolestivé a těžce postihující kvalitu života a zejména svým vztahem ke kardiovaskulárním komplikacím i životní výhled nemocného. V poslední době se změnilo paradigma terapie jak akutní dnavé artritidy, tak hypourikemické terapie mimo záchvat. Významné místo v komplexní terapii mají nefarmakologická doporučení, která nezahrnují jen dietu, ale rovněž další aspekty životního stylu (pohyb, redukce nadváhy, omezení kouření). Komplexní terapie dny musí obsahovat i kontrolu systémových rizik choroby.

Klíčová slova: dna, hyperurikemie, terapie, atherogeneze, demence.

Treatment of gout and hyperuricemia

Gout is the most common inflammatory arthritis in adult populations. Its prevalence is growing, especially in developed countries. Gouty arthritis is an extremely painful disease severely affecting the quality of life and with its relationship to cardiovascular risks gout is also life-threatening disease. In recent times has changed the paradigm of the treatment of acute gouty arthritis and also long-term hypouricemic therapy. An important place in the complex treatment plays non-pharmacological treatment, which include not just a diet, but also other aspects of lifestyle (exercise, overweight). Complex therapy of gout must contain also control of systemic risks of the disease.

Key words: hyperuricemia, treatment, atherogenesis, dementia.

Patofyziologické a evoluční konsekvence

Kyselina močová je konečným produktem degradace purinů u člověka a lidoopů. Na rozdíl od většiny ostatních savců je hladina urikemie u lidí (a dalších vyšších opic) až šestinásobně vyšší (1). Rozdíl je způsoben rozdíly v aktivitě urikázy, enzymu konvertujícího kyselinu močovou na dobře rozpustný allantoin. U lidí je urikáza inaktivována a změněny jsou i vlastnosti hlavního transportního systému URAT 1 zprostředkujícího až 90 % reabsorpce urátu v proximálním tubulu ledvin. K těmto změnám v hospodaření s kyselinou močovou zřejmě vedla série genetických změn v průběhu vývoje lidského druhu. K inaktivaci urikázy a změně vlastností URAT 1 došlo pravděpodobně v důsledku změny životního prostředí a stravy raných hominidů (2). Důkladně

zajištění vyšší hladiny urátu u lidí naznačuje, že kyselina močová není pouhým odpadovým produktem, ale má v organismu důležité fyziologické funkce, zejména antioxidantní vlastnosti. Každopádně, urát tvoří u člověka asi 50 % antioxidantní kapacity krve.

Protože vývojové změny byly převážně zaměřeny na zvýšení urikemie, recentní rychlé změny stravy a životního stylu vedou k selhávání regulace vysoké urikemie a v důsledku špatné rozpustnosti urátu k explozivnímu nárůstu dnavé artritidy v současné době.

Urikemie jako dynamická rovnováha

URAT 1 a další přenašečové systémy ovlivňují zejména renální exkreci urátu. Hyperurikemie (a dna v jejím důsledku) je však výsledkem

poruchy dynamické rovnováhy nabídky urátu a jeho vylučování (Tab. 1). Exces na straně nabídky se vyskytuje především u onemocnění, vedoucích k zvýšenému rozpadu buněk, zejména tedy u malignit nebo psoriázy. Účinná léčba neoplazí umocňuje rozpad tumorózních hmot a tím zvyšuje nabídku purinů a může vést k vzniku dnavé artritidy, v excesivním případě až k blokadě tubulů se známkami akutního selhání ledvin. U disponovaného pacienta zvýšený přívod purinů potravou (vnitřnosti, mořské plody, fruktóza aj.) může precipitovat dnavý záchvat.

Rovněž na straně exkrece urátů může docházet k porušení rovnováhy a vzniku dnavé artritidy. Kromě méně častých geneticky podmíněných poruch je mohou způsobit zejména některé léky a také snížení renálních funkcí. Kromě známých vlivů thiazidových diuretik (i v kom-

binovaných preparátech) negativně ovlivňuje exkreci urátu např. cyklosporin nebo některá antituberkulotika (tab. 1). Pokud je podání těchto preparátů nezbytné, je třeba s efektem na urikemii počítat. Asi třetina urátu se vylučuje zažívacím traktem, příčina dny z poruchy tohoto mechanismu však není obvyklá. Dna při definovatelné příčině hyperurikemie se označuje jako sekundární.

Koncentrace urátu přesahující aktuální mez rozpustnosti (ovlivněnou pH, teplotou, koncentrací proteoglykanů a řadou dalších faktorů) vede k precipitaci mikrokystalů natriummonourátu. V synoviálním prostředí jsou krystaly fagocytovány makrofágy, dochází k aktivaci inflamatoru NLRP 3, tím uvolnění interleukinu 1 beta a vyvolání akutní zánětlivé reakce-dňavé artritidy.

Epidemiologie hyperurikemie a dny

Dna je nejčastější artritidou dospělé populace. Světová prevalence se odhaduje v širokém rozpětí mezi 0,1–10 % (3), přičemž studie z rozvinutých zemí se shodují v rychlém nárůstu prevalence dny (4). Incidence se podle Framinghamské studie za 20 let zvýšila 2,6x.

Studie ze západního Švédska ukázala 50% nárůst incidence dny mezi lety 2005–2012 (5), zejména v městských oblastech. Frekvence dňavé artritidy stoupá s urikemií – zatímco u hladin urikemie mezi 420 a 470 $\mu\text{mol/l}$ je pětileté riziko 2%, nad 540 $\mu\text{mol/l}$ je riziko 20%. (6). Kumar v rozsáhlé studii Irů nad 18 let nalezl v 2006 hyperurikemii nad 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 340 $\mu\text{mol/l}$ u žen u celkem 19,9%, v období do 2014 u obou pohlaví stoupl procento Irů s hyperurikemií k 25 % (7).

V české populaci nalezli Pavlík a spol. (8) hyperurikemii u 16 % dospělých mužů a 2 % žen.

Klinický obraz a diagnostika dny

Klinicky je obraz dňavého záchvatu vcelku typický – náhlý, často noční vznik enormní bolestivosti kloubu s otokem a zarudnutím kůže. Nejčastěji postihuje MTP kloub palce DK (podagra), i když zejména při opakované atace mohou být postiženy jiné klouby nebo mimokloubní lokalizace, nebo může být záchvat polyartikulární. Zánětlivé markery jsou zvýšeny. Typický záchvat odezní během několika dnů. Depozita urátových krystalů – tofy se projevují jako bělavá

Tab. 1. Urikemie je dynamická rovnováha

Hlavní příčiny zvýšené tvorby kyseliny močové	Častější příčiny snížené exkrece urátu
Zvýšený přísun purinů dietou	Renální insuficience
Neoplastická onemocnění	Léky: thiazidy (cave kombinované preparáty)
Cytotoxická léčba	Cyklosporin, tacrolimus
Těžká psoriáza	Aspirin v nízké dávce*
Polycytemie, hemolýza	Pyrazinamid, ethambutol
Enzymové poruchy	Kys. nikotinová
	Thyreopatie
	Intoxikace kovy (hlavně olovem)
	Acidóza

*kys. acetylosalicylová ve vyšších dávkách má spíše mírný urikosurický efekt

Tab. 2. Dietní doporučení u dny (Upraveno podle Khanna D, Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 1431–1461)

Vynechat	Omezit	Výhodné
Vnitřnosti s vysokým obsahem purinů	Červené maso (hovězí, vepřové, skopové)	Nízkotučné mléčné výrobky
Nápoje a jídla slazená fruktózou (cola, limonády, sirupy)	Sladké ovocné šťávy, juice	Zelenina
	Cukr a sladká jídla a nápoje	
Alkohol > 2 dávky muži, 1 dávka ženy/den		
Úplný zákaz při častých záchvatech nebo nedobře kompenzované dně	Alkohol, zejména pivo	

Tab. 3. Přehled farmakoterapie dny

Akutní záchvat	(začít co nejdříve)
Kolchicin	1 mg hned, 0,5 mg po 1 hodině, 0,5–1 mg/den do vymizení ataky
Nesteroidní antirevmatika	plná dávka do ústupu obtíží
Steroidy	p.o. 30–35 prednison nebo ekvivalent 3–5 dnů intraartikulárně podle velikosti kloubu parenterálně

pozn. možno kombinovat

Blokátory II-1	při rezistenci nebo nakupených záchvatech
*	
Interkritické období	do urikemie 360 $\mu\text{g/l}$, s tofy 300 $\mu\text{g/l}$
blokátory xanthinoxidázy allopurinol febuxostat	od 100 mg titrovat až do 800 mg/den 80 mg /den, titrovat na 120 mg/den
urikosurika lesinurad	200 mg/den v kombinaci s inhibitory xanthinoxidázy
Prevence záchvatu po zahájení hypourikemické léčby	cca 6 měsíců
kolchicin 0,5–1 mg denně po 6 měsíců nebo nester. antirevmatikum	

*pozn. Rekombinantní urikáza – peglotikáza – není t.č. v ČR registrována

ložiska bez zánětlivé reakce (typicky ušní boltec, prsty, olekranon a jinde).

Jednoznačným průkazem dny je nález urátových krystalů v synoviální tekutině nebo tofu, proto by měl být pokus o získání materiálu a vyšetření v polarizovaném světle obligatorní. Zavedení sonografie a případně DECT (dual energy CT) do diagnostiky zlepšilo její možnosti zejména tam, kde nebylo možné vyšetřit synoviální tekutinu v polarizovaném světle. Ukázalo rovněž, že depozita urátů v tkáních (tofy) jsou

podstatně časnější, zčásti již při první manifestaci artritidy (9).

Klasifikační kritéria EULAR/ACR pro diagnostiku dny shrnují klinické, laboratorní a zobrazovací nálezy a stanovují i jejich váhu v diagnóze (10).

Terapie dny

Dna se stala prototypem revmatické choroby, u níž se mohl uplatnit princip léčby k cíli (treat to target, T2T) (11). Významně rostou rovněž poznatky o extraartikulárních rizicích

dny a hyperurikemie. Výrazem těchto trendů se stala aktuální doporučení pro terapii dny, jak evropská (12), americká (13) i doporučení České revmatologické společnosti (14).

Z praktického hlediska je nutno pátrat po možné sekundární příčině dny (léky ordinované jinde, ale i možnost nepoznané choroby ovlivňující urikemii). Při předpokládané masivní nabídce purinů (onkologie) je na místě preventivní medikace.

Nefarmakologická léčba a úpravy životního stylu

Úprava diety a životního stylu přispívá nejen k snížení patologicky zvýšené urikemie, ale má významné místo v prevenci komplikací, zejména urychlené aterosogenezi s kardiovaskulárními dopady. Současná doporučení zdůrazňují prvky zdravého životního stylu (dostatek pohybu, nekuřáctví, omezení nadváhy, korekce ovlivnitelných kardiovaskulárních rizik). V souhrnu jsou současná dietní omezení méně striktní než historická, avšak lépe dlouhodobě dodržitelná. Zahrnují i omezení fruktózou slazených nápojů, jak to vyplývá z hypotéz o evoluci hyperurikemie. Současná dietní doporučení jsou stručně shrnuta v tab. 2.

Dna a alkohol

Vliv pití alkoholu na výskyt a vyvolání dnevého záchvatu je znám dávno. Přesnější data poskytla zejména rozsáhlá studie Choi a spol. z roku 2004, v níž vyšlo pití vína jako méně rizikové v porovnání s pivem a destiláty (15). Průřezová studie Neoghi a spol. (16) našla dávkovou vazbu požití alkoholu na bezprostřední vyvolání záchvatu i při mírných dávkách (1–2 vs. 2–4 nápoje během 24 hod.), a to bez rozdílu typu nápoje.

Alkohol zvyšuje urikemii snížením renální exkrece urátu, ke krystalizaci Na monourátu přispívá acidóza po alkoholickém excesu, zvýšená degradace adenosin trifosfátu zvyšuje nabídku urátových prekurzorů. Pivo navíc obsahuje významné množství guanosinu, rovněž urátového prekurzoru.

Terapie akutního dnevého záchvatu

V současné terapii dnevého záchvatu se na první místo opět vrátil **kolchicin**, dříve zavrhaný pro svůj hlavní nežádoucí efekt, tj. profúzní průjem. Novější práce používají nižší dávkování

Tab. 4. Asociovaná onemocnění (nutný aktivní screening)

Urychlená ateroskleróza	koronární
	mozková
	karotidy
	periferní tepny
Arteriální hypertenze	cave: thiazidy
Poruchy glykoregulace, hyperinzulinemie	
Hyperlipoproteinemie	
Nefropatie	urátová nefrolitháza
	renální insuficience (dnavá nefropatie)

kolchicinu (1 mg co nejdříve po začátku obtíží a 0,5 mg po 1 hodině) během prvního dne. Terapie musí být zahájena do 12 hodin od začátku potíží, zpravidla samotným poučeným nemocným. U nekomplikované dny a včasném startu terapie může dávka prvního dne a 0,5 mg druhý den postačit ke zvládnutí záchvatu. Alternativně je možno použít **nesteroidní antirevmatika** (v plné dávce), event. **kortikoidy** v dávce 30–35 mg ekvivalentu Prednisonu p. o. nebo odpovídající parenterální aplikaci (s výhodou intraartikulárně při dg. punkci postiženého kloubu), nejčastěji v kombinaci těchto možností. Při indikaci je třeba dbát obecných kontraindikací, u kolchicinu zejména kontraindikace při současné léčbě silnými inhibitory P-glykoproteinu nebo CYP 3A4, jako jsou cyklosporin, klaritromycin nebo verapamil. Kontraindikací kolchicinu je rovněž renální nedostatečnost s GF pod 30 ml/min. Steroidy se podávají po dobu 3–5 dnů do vymizení akutních příznaků, kolchicin v dalších dnech v dávce do 1 mg do vymizení obtíží.

V těžkých a recidivujících případech je alternativou podání **blokátoru interleukinu 1** (např. canakinumab – po souhlasu pojišťovny). Kontraindikací této léčby je floridní infekce.

Terapie v interkritickém období

Po zvládnutí akutní symptomatologie se pacient cítí zcela zdravý, a je potřebná vysoká míra jeho pochopení principů léčby k udržení compliance. Cílem je snížit urikemii pod kritickou hodnotu, při níž dochází ke krystalizaci v synoviálním prostředí. Kritická hladina se značně mění v různých podmínkách (např. pH). Arbitrárně se za kritickou hodnotu považuje urikemie 360 μmol/l (6 mg/dl). Tato hodnota je považována za terapeutický cíl ve smyslu principu léčby k cíli (T2T). Jejich dlouhodobé udržení je základem úspěchu terapie. U dny s tofy se za cílovou hodnotu považuje 300 μg/l. Zahájení dlouhodobé hypourikemické léčby by se mělo zvažovat již

po první atace dnevé artritidy, jednoznačné je u nemocných s častými záchvaty (> 1 ročně), tofy, u mladých nemocných a nemocných s rizikovými faktory komorbidit nebo s velmi vysokou urikemií (> 480 μmol/l).

K udržení urikemie pod cílovou hodnotou je k dispozici několik nástrojů:

- Inhibitory xanthinoxidázy (XO), enzymu, konvertujícího xanthin na urát **allopurinol** jsou základem hypourikemické terapie již řadu let. V nových doporučeních je rozšířena dávka, do níž je možno titrovat až na 800 mg/den. Podobným mechanismem působí rovněž oxypurinol.
 - Allopurinol má průkazný ochranný efekt na poškození ledvinných funkcí (15) a zpomalení kardiovaskulární komorbidity. Jeho největším rizikem je vzácná, avšak potenciálně život ohrožující exfoliativní dermatitida.
 - V případě nedostatečného efektu nebo kontraindikace allopurinolu je na trhu nověji **febuxostat**, který inhibuje xanthinoxidázu jiným mechanismem a zdá se být účinnější.
 - Podobně působí topiroxostat (v ČR není registrován). U nepurinových inhibitorů XO (febuxostat) hrozí zvýšené kardiovaskulární riziko – studie CARES prokázala zvýšené riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin, zatímco pro allopurinol je průkazné snížení (17).
- Urikosurika – přestože urikosurika byla první léčebnou možností pro dlouhodobou terapii (probenecid), jejich užívání bylo posléze v Evropě opuštěno. Nový impuls urikosurické terapii přinesl vývoj blokátorů reabsorbce urátu – systému URAT 1. Nejbliže k rutinnímu použití má z této skupiny **lesinurad**. Arhalofenate (v klinických zkouškách) vykazuje i protizánětlivou aktivitu při stimulaci urátovými krystaly.

- Samozřejmostí by měla být revize farmakoterapie s vyloučením hyperurikemizujících léků – je-li to možné.

Zvýšené riziko záchvatů po zahájení hypourikemické léčby

CT nálezy metodou DECT jasně ukázaly četná depozita krystalů natriummonourátu, a to již u nemocných s krátkou dnovou anamnézou. Zahájení hypourikemické léčby vede k mobilizaci těchto depozit a paradoxně může dočasně zvýšit frekvenci záchvatů. Proto se doporučuje překrýt prvních 6 měsíců po zahájení hypourikemické léčby současným podáním nízké dávky kolchicinu (0,5–1 mg/den) nebo alternativní protizáchvatovou terapií (12). Vzhledem k dlouhodobosti léčby je zvláště nutné respektovat i dlouhodobá rizika a interakce použité medikace. U nemocných s tofy je cílová hodnota urikemie nižší – 300 $\mu\text{mol/l}$ po dobu rozpouštění urátových depozit – přehled viz tab. 3.

U pacientů se závažnou tofózní dnou a častými záchvaty, u nichž selhává standardní léčba, připadá v úvahu i terapie **peglotikázou** (rekombinantní urikáza).

LITERATURA

1. Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(10): 3763–3768. doi: 10.1073/pnas.1320393111.
2. Tan PK, Farrar JE, Gaucher JA, et al. Coevolution of URAT1 and Uricase during Primate Evolution: Implications for Serum Urate Homeostasis and Gout Mol. Biol. Evol. 33(9):2193–2200 doi:10.1093/molbev/msw116.
3. Kuo CH.F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology* volume11, pages649–662 (2015)
4. Elfishawi MT, Zleik N, Kvirgic Z. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-Based Study Over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018 April; 45(4): 574–579. doi:10.3899/
5. Dehlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, et al. Incidence and prevalence of gout in western Sweden. *Arthritis Research Therapy* 2016; 18:164–171 DOI 10.1186/s13075-016-1062-6.
6. Závada J, Pavelka K. Dnavá artritida. In: Pavelka K a kol. *Revmatologie Maxdorf Praha* 2018: 536–554.
7. Kumar AU, Browne LD, Li X. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study PLOS ONE, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197> May 31, 2018.

Hyperurikemie a hypourikemie

Otázka léčby asymptomatické hyperurikemie (bez dny) je dlouhodobě diskutována.

Řada studií ukázala vyšší rizika kardiovaskulárních příhod u nemocných s hyperurikemií (18), literární data však nejsou zcela konzistentní.

Doporučení v jednotlivých zemích se liší. Jednoznačné je doporučení nefarmakologických postupů a eliminace léků zvyšujících urikemii.

Farmakoterapie je jasně indikována ve vzácných případech geneticky podmíněných poruch (Lesh-Nyhanův sy v rodinné anamnéze atd.), indikace může vzniknout u urátové nefrolithiázy při hyperexkreci urátu. Pro paušální medikaci asymptomatické hyperurikemie se zatímní poznatky nepovažují za dostatečné (19).

Vzhledem k fyziologickým antioxidačním účinkům urátu byl zkoumán vztah urikemie a neurodegenerativních chorob. Nálezy nejsou konzistentní, ale řada pozorování podporuje vztah nižší urikemie k vyššímu riziku demence (20). Doporučení EULAR (12) nedoporučují dlouhodobě snižovat urikemii pod 200 $\mu\text{mol/l}$.

8. Pavlík V, Fajfrová J, Šafka V, et al. Prevalence of risk factors in cardiovascular diseases in selected population of the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2018; 26 (2): 118–123.
9. Lee SK, Jung JY, Jee WH, et al. Combining non-contrast and dual-energy CT improves diagnosis of early gout. *Eur Radiol*. 2019; 29:1267–1275. doi: 10.1007/s00330-018-5716-4.
10. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: 5 June 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315.
11. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout *Ann Rheum, Dis*. 2017;76:632–638 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467.
12. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29–42 doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.
13. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1–2 *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 1431–1461.
14. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dnavé artritidy. *Čes. Revmatol*. 2012; 20: 82–92.

Systémové konsekvence hyperurikemie a dny

Na dnu je třeba pohlížet jako na komplexní metabolické onemocnění, kde kloubní projevy, byť nejmarkantnější, jsou jen jednou z mnoha tváří choroby. Pro revmatologa diagnostikujícího dnu je nezbytné pomýšlet i na další systémové souvislosti (tab. 4). Léčba dny bez ovlivnění komincujících rizik je medicínskou chybou.

Úzký vztah dny a metabolického syndromu je jasným pokynem ke screeningu jeho ovlivnitelných součástí (arteriální hypertenze, porucha glykoregulace, hyperlipoproteinemie). Sledování a korekce těchto rizik je zpravidla realizována jinde, avšak revmatolog by měl mít jistotu, že probíhá.

Poškození ledvin se může realizovat ve dvou rovinách – urátová nebo smíšená urolithiáza a dnavá nefropatie, jejichž progresse může zpětně ovlivnit i farmakoterapii dny.

Protože se jedná většinou o polymorbidní nemocné, je třeba sledovat farmakoterapii z jiných indikací, než je dna, z hlediska možných interakcí s urikemií nebo farmakoterapií dny (kolchicin, nesteroidní antirevmatika atd.). Zvýšené riziko systémových komplikací je průkazné zejména u nemocných s tofózní formou dny.

15. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004; 363: 1277–1281.
16. Neoghi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014; 127: 311–318. doi:10.1016/j.amjmed.2013. 12. 019.
17. Pontremoli R. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CA-RES, FAST, ALL-HEART, and FEATHER studies. *Current Medical Research and Opinion*, 2017; 33:sup3, 27–32, DOI: 10.1080/03007995.2017.1378523.
18. Bredemeier M, Moreira Lopes M, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18: 24–35. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
19. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol* 2017; 36:2637–2644. DOI 10.1007/s10067-017-3851-y
20. Scheepers LE, Jacobsson LTH, Kern S. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A population-based study. *Alzheimers Dement*. 2019 May 2. pii: S1552-5260(19)30046-9. doi: 10.1016/j.jalz.2019. 01. 014.