



БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ: НУЖНА ЛИ КОРРЕКЦИЯ?

Сорока Н.Ф.,

доктор медицинских наук профессор

Резюме

Распространенность бессимптомной гиперурикемии и подагры за последние десятилетия значительно возросла. Это связывают со значительными изменениями образа жизни, питания, резко возросшим распространением ожирения и метаболического синдрома, а также с увеличением возраста пациентов. Гиперурикемия ведет не только к подагре и нефропатии. Повышенный уровень мочевой кислоты как фактор риска связан с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом, сердечной и почечной недостаточностью, метаболическим синдромом. Доказана положительная связь между уровнем мочевой кислоты и риском смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний. Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке ухудшает структуру и функцию здоровой почки. Относительно коррекции бессимптомной гиперурикемии однозначного мнения не существует. Урат-снижающую терапию рекомендуют начинать при уровне мочевой кислоты свыше 540 мкмоль/л. Препаратом первой линии является аллопуринол.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, мочевая кислота, инфлам-масомы, уратснижающая терапия, аллопуринол

Введение

На протяжении тысячелетий подагру считали заболеванием суставов. Она является наиболее распространенной воспалительной артропатией у мужчин, а в последние десятилетия нередко приводит к воспалению суставов и у женщин. Сегодня распространенность подагры превышает распространенность ревматоидного артрита.

Во второй половине прошлого века в мире начала активно развиваться клиническая эпидемиология неинфекционных заболеваний. Было установлено, что у пациентов с подагрой поражаются не только суставы и почки. При подагре достоверно чаще встречаются инсульты, инфаркты миокарда, велика распространенность артериальной гипертензии. С учетом полученных данных подагру в настоящее время рассматривают как системное заболевание, возникающее в связи с воспалением в местах отложения кристаллов мочевой кислоты у людей с гиперурикемией.

Позднее клинические эпидемиологи начали изучать в популяции лиц с гиперурикемией без клинических проявлений подагры. Оказалось, что бессимптомная гиперурикемия – весьма часто встречающееся явление. Распространенность гиперурикемии в разных странах и континентах колеблется в пределах 10-20% в популяции. В ближайшем будущем следует ожидать даже повышения частоты развития гиперурикемии в связи с широким распространением в популяции избыточной массы тела и метаболических нарушений, а также по причине увеличения продолжительности жизни и старения населения. Увеличению распространенности гиперурикемии способствуют высокое потребление продуктов, богатых пуринами, фруктозы, злоупотребление алкоголем, частый прием низких доз аспирина и тиазидных диуретиков, особенно в составе комбинированной антигипертензивной терапии.

С позиций сегодняшних знаний, встает закономерный вопрос: является ли подагра лишь верхушкой айсберга гиперурикемии, и следует ли лечить только подагру? Принято выделять четыре этапа развития хронической подагры: бессимптомная гиперурикемия (нет симптомов подагры, при ультразвуковом исследовании нет отложения депозитов мочевой кислоты), бессимптомная подагра (имеется гиперурикемия, симптомы подагры отсутствуют, но при ультразвуковом исследовании или при проведении двухэнергетической компьютерной томографии выявляют депозиты мочевой кислоты), симптомная подагра и хроническая тофусная подагра. Как быть с бессимптомной гиперурикемией?

Мочевая кислота в организме человека

Термин «мочевая кислота» обычно употребляют для конечного продукта катаболизма пуринов у человека. Зная, что мочевая кислота в кровотоке находится преимущественно в ионизированной форме, чаще пользуются термином «ураты». Гиперурикемия по современным данным, представляет собой повышенный циркулирующий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови 420 и более мкмоль/л у мужчин и 360 мкмоль/л у женщин. Бессимптомная гиперурикемия определяется как повышенный уровень уратов в крови при отсутствии эпизодов воспаления, вызванного кристаллами уратов (вспышки подагры). Уровень мочевой кислоты, при котором урикемия становится аномальной, все еще обсуждается и окончательно не установлен.

Гиперурикемия у человека развивается вследствие ряда факторов основными из которых являются генетическая предрасположенность, метаболические нарушения в организме, некоторые заболевания внутренних органов, прием ряда лекарственных средств, высоко пуриновая диета, алкоголь. Развитие гиперурикемии у большинства пациентов (90%) связано с нарушением экскреции мочевой кислоты из организма, и только у 10% пациентов наблюдается гиперпродукция уратов [1].

Мочевая кислота является конечным ферментативным продуктом экзогенного и эндогенного пула пуринов. Главным источником мочевой кислоты в организме (две трети) являются эндогенные пурины (в основном из печени, кишечника и других тканей), а одна треть происходит от экзогенных пуринов (главным образом животных белков) [2]. Следует заметить, что почечная выделительная система у человека генетически не приспособлена к значительному увеличению экскреции уратов.

Среди транспортеров, обеспечивающих реабсорбцию мочевой кислоты (URAT1, GLUT9, OAT4, OAT10), основное значение придают белку URAT1. Мутации, вызывающие полное отсутствие активности этого белка, приводят к практически полному прекращению реабсорбции мочевой кислоты. Активность URAT1 зависит от градиента Na^+ , создаваемого $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATФ}$ -азой, поскольку этот градиент определяет количество анионов, которое должно быть обменено на мочевую кислоту.

Транспортер URAT1 может быть заблокирован урикозурическими препаратами, такими как бензбромарон, пробенецид. Подобным действием обладает и лозартан. И наоборот, алкоголь, увеличивая содержание лактата, активизирует реабсорбцию уратов. Эстрогены также имеют урикозурическое действие путем блокирования реабсорбции в результате ингибирования транспортера органических анионов. Этим объясняется низкий уровень сывороточной мочевой кислоты у женщин, и повышение уровня мочевой кислоты у женщин в менопаузе.

Активность транспортера находится в прямой зависимости от уровня в крови тестостерона и в обратной зависимости от концентрации эстрогенов (более высокий риск гиперурикемии у мужчин и женщин в постменопаузальном периоде) [3].

Мочевую кислоту нельзя рассматривать только как конечный продукт обмена пуринов, шлак в организме. Мочевая кислота является одним из активаторов системы врожденного иммунитета, она способна поддерживать уровень артериального давления, сберегать энергию за счет участия в метаболизме фруктозы, обладает мощными антиоксидатными свойствами. Мочевая кислота способна поглощать более половины активности свободных радикалов в крови человека за счет снижения супероксидных радикалов и синглетного кислорода, а также защиты окисления витамина С через хелатирование железа. Правда, при определенных обстоятельствах мочевая кислота может быть и прооксидантом. Наконец, подагру относят к одному из стигм гениальности человека, наряду с синдромами Марфана, Морриса, маниакально-депрессивным синдромом и высоколобостью. Мочевая кислота имеет химическую структуру, сходную с кофеином, и предполагают, что мочевая кислота может оказывать влияние на умственную работоспособность, время реакции и импульсивность человека.

Мочевая кислота и болезни человека

Эпидемиологические и экспериментальные данные последнего десятилетия указывают на сильную связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми событиями, почечной недостаточностью и метаболическими заболеваниями [4].

Гиперурикемия увеличивает даже смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на каждые 60 мкмоль/л увеличивает риск смертности за каждый год на 12% [5]. По данным когортного исследования, включающего 1193 пациентов (92% мужчин, средний возраст 60 лет, 6,8 года продолжительность заболевания), при среднем сроке наблюдения 48 месяцев, риск смерти при уровне мочевой кислоты в крови свыше 360 мкмоль/л увеличен на 139%. Скорректированная по возрасту, полу, предшествующим сердечно-сосудистым событиям сывороточная мочевая кислота свыше 360 мкмоль/л была связана с увеличением риска смерти в 2,39 раза [6]. Если не следить за уровнем мочевой кислоты (гиперурикемия выше 416 мкмоль/л), то количество пациентов с артериальной гипертензией, хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом, дислипидемией через 5 лет возрастает в 2,4, 1,8, 2,0 и 1,5 раза, соответственно [7].

Бессимптомная гиперурикемия является мощным фактором развития нефросклероза за счет стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышения адгезии тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции, уменьшением количества оксида азота (NO), прямого попадания мочевой кислоты в эндотелиальные клетки, стимуляцией медиаторов воспаления.

Хроническая болезнь почек прогрессирует на фоне бессимптомной гиперурикемии только при наличии кристаллических гранул мочевой кислоты в почке. Кристаллы мочевой кислоты вызывают макрофагальное интерстициальное воспаление и фиброз [8].

Проведенный метаанализ исследований в значительной степени подтвердил потенциальную пользу снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и/или хронической болезнью почек [9,10].

Гиперурикемия может привести к пересыщению и осаждению кристаллов урата натрия. Это основной и важнейший фактор риска подагры. Неоднократно доказана связь между степенью гиперурикемии и риском вспышек подагры. Хотя, очевидно, не только степень гиперурикемии играет роль в развитии приступа подагры. Предполагают участие в патогенезе подагры и других факторов, в частности генетических. И даже при бессимптомной гиперурикемии депозиты мочевой кислоты регистрируются у 15% пациентов (исследование с помощью двухэнергетической компьютерной томографии) [11].

Гиперурикемия тесно связана не только с артериальной гипертензией и заболеваниями сосудов, но и с сахарным диабетом, ожирением [12].

Накапливающиеся данные указывают на то, что бессимптомная гиперурикемия участвует в развитии артериальной гипертензии. Для объяснения роли уратов при гипертензии была предложена модель с двумя ударами. Первое попадание влечет за собой активацию ренин-ангиотензиновой системы и ингибирование синтеза оксида азота, что способствует дисфункции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и реабсорбции натрия, что приводит к умеренному, но постоянному повышению системного артериального давления. Второй удар затрагивает иммунную систему путем активации инфламмосомы и индукции секреции провоспалительных цитокинов. Эта приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и увеличению сосудистого сопротивления, что дополнительно способствует системной гипертензии. Через аналогичные механизмы гиперурикемия может также вызывать сосудистые и тубулоинтерстициальные поражения, которые способствуют развитию и прогрессированию хронического заболевания почек [13].

Гиперурикемия ассоциируется с инсультами [14], увеличивает риск смерти от ИБС [15]. Кристаллы мочевой кислоты способны непосредственно повреждать эндотелий сосудов, что приводит к субэндотелиальной депозиции липидов и развитию атеросклероза. С гиперпродукцией воспалительных цитокинов, оксидативным стрессом связывают повышенный риск фибрилляции предсердий у больных с гиперурикемией [16].

Повышенный уровень мочевой кислоты последовательно прогнозирует развитие артериальной гипертензии. Гиперурикемия наблюдается у 25-60% пациентов с нелеченной артериальной гипертензией и почти у 90% подростков с недавней гипертензией. Артериальную гипертензию у пациентов с гиперурикемией связывают с блокадой продукции оксида азота, в результате чего снижается его системное вазодилатирующее действие, уменьшаются контроль пролиферативной активности гладких миоцитов стенок артерий и антитромбогенный эффект. Блокада синтеза NO при гиперурикемии связана с гиперпродукцией свободных перекисных радикалов, что, в свою очередь, обусловлено персистирующей субклинической активацией аутовоспалительных механизмов [17].

Мочевая кислота и аутовоспаление

Гиперурикемия играет многофакторную роль при многих кардио-нефро-метаболических нарушениях. Во-первых, появляются отложения депозитов уратов в тканях и сосудах; во-вторых, повышенная активность ксантиноксидазы приводит к формированию оксидативного стресса в миокарде и клетках эндотелия; в-третьих, отмечаются прямые повреждающие эффекты уратов на кровеносные сосуды и почечную функцию, и, в-четвертых, при сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается системное воспаление невысокой активности (*low-grade inflammation*) [18].

Подагру сегодня относят к аутовоспалительным заболеваниям. Главный провокатор развития аутовоспаления – мочевая кислота, будь то у пациентов с подагрой или с гиперурикемией без клинических проявлений подагры. Важнейший механизм аутовоспаления, реализуемый фагоцитами (нейтрофилами) – гиперсекреция интерлейкина-1 вследствие формирования внутриклеточной макромолекулярной платформы – криопириновой инфламмасомы (обнаружены лишь в 2002 году). Криопирин – внутриклеточный рецептор, который реагирует на различные патогены, в том числе кристаллические структуры (кристаллы мочевой кислоты, холестерина), оказавшиеся в кровотоке или интерстиции. Центральным звеном *low-grade inflammation* является инфламмасома. Наибольший интерес представляет инфламмасома NLRP3, она лучше изучена, ее активирует большое количество разных стимулов. Инфламмасома NLRP3 – это белковый комплекс (включает несколько белковых доменов: лиганд-распознающий LRR домен, нуклеотид-связывающий NOD домен, и PYD-домен активирующий белок каспазу-1), который регулирует иммунный ответ. Активация NLRP3 приводит к запуску сигнального каскада, в частности, каспазы-1, увеличивающей продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, а также к активации «белка смерти» гасдермина (GSDMD), который образует поры в мембране воспаленной клетки и уничтожает ее в результате клеточной гибели, получившей название пироптоз. Сборка инфламмасомы происходит в результате активации криопиринина с последующим соединением с белками ASC, CARDINAL, каспазой-1. Основной функциональной задачей криопириновой инфламмасомы является активация каспазы-1, которая, в свою очередь, приводит к активации интерлейкина-1 [19]. Активацию NLRP3-инфламмасомы способны вызывать кристаллы мочевой кислоты и пирофосфата кальция [20]. Кристаллы мочевой кислоты также регулируют транскрипцию гена mTOR, что приводит к усилению транскрипции гена интерлейкина-1 β и других воспалительных цитокинов, а также к гибели моноцитов, что может косвенно еще больше стимулировать инфламмасому.

Возможна трансформация растворенной мочевой кислоты в кристаллическую форму, что легко запускает активацию инфламмасомы в нейтрофилах [3]. Инфламмасомы фагоцитов у лиц с гиперурикемией могут быть активированы даже без признаков подагры, что создает предпосылки для персисти-

рования субклинического аутовоспаления. Именно кристаллы холестерина и мочевой кислоты повинны в том, атеросклероз признают хроническим воспалительным заболеванием сосудов.

В эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках или адипоцитах усиленная транскрипция вазоактивных веществ приводит к повышению уровня ангиотензина II, MCP-1, эндотелина и низкой доступности оксида азота, который может опосредовать артериальную гипертензию. В клетках эндотелия повышается регуляция факторов роста, что приводит к пролиферации гладкомышечных клеток и развитию атеросклероза. Было также показано, что растворимая мочевая кислота индуцирует окислительный стресс, изменяет окислительно-восстановительный статус клетки, что активирует сигнальные пути для транскрипции генов и активирует инфлам-масому, способствуя тем самым расщеплению про-интерлейкина-1 β .

Растворимая мочевая кислота активирует ряд митоген-активированных протеинкиназ (MAP-киназ), что приводит к активации транскрипционных факторов, таких как NF- κ B и AP-1 [21].

Нужна ли коррекция бессимптомной гиперурикемии?

В настоящее время среди исследователей нет единодушия в отношении лечения асимптоматической гиперурикемии. Часть специалистов считает, что бессимптомная гиперурикемия в коррекции не нуждается. Их аргументы заключаются в следующем. Известно, что подагра развивается менее чем у половины пациентов с гиперурикемией. В рекомендациях EULAR (2016) и ACR (2020) по диагностике и лечению подагры нет указаний коррекцию бессимптомной гиперурикемии. При бессимптомной гиперурикемии у пациента нет никаких клинических проявлений заболевания. Наличие у пациента коморбидной патологии относят к самостоятельным патологическим процессам. В терапии есть простая аксиома: анализы не лечат. Нет симптомов болезни, нет необходимости в лечении.

Другая точка зрения заключается в том, что бессимптомная гиперурикемия у пациентов требует коррекции. Мы придерживаемся этого подхода. На это указывают вышеизложенные доказательства того, что бессимптомная гиперурикемия «не безвинна». Приведем и новые факты.

В Европейских рекомендациях ESC/ESH по лечению артериальной гипертензии (2018) среди общеизвестных и специфических факторов риска, как-то пол, возраст, курение, сахарный диабет, ожирение, ранняя менопауза, малоподвижный образ жизни, пятая позиция отведена определению уровня мочевой кислоты в крови как новому фактору риска артериальной гипертензии. Следовательно, учитывать наличие гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией рекомендуется уже и практическим врачам.

В рекомендациях Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2017) также в качестве дополнительного тестирования, наряду с ЭхоКГ и соотношением альбумин/креатинин, рекомендуется определять сывороточную мочевую кислоту.

Накапливающиеся в последние годы данные свидетельствуют о том, что бессимптомная гиперурикемия способствует сопутствующим заболеваниям, с которыми она связана, и что правильное лечение бессимптомной гиперурикемии может снизить риск в будущем. С учетом вышеприведенных данных все больше сторонников того, что бессимптомная гиперурикемия нуждается в коррекции. Алгоритм лечения предусматривает назначение уратснижающей терапии при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови выше 540 мкмоль/л. При бессимптомной гиперурикемии ниже уровня в 540 мкмоль/л без признаков подагры лечение начинают с немедикаментозных методов (режим, диета). В тоже время японское общество метаболизма подагры и нуклеиновых кислот предлагает начинать уратснижающую терапию у бессимптомных гиперурикемических пациентов при уровне уратов уже свыше 480 мкмоль/л [22].

При наличии гиперурикемии желательно вопрос о характере предстоящего лечения обсуждать в каждом конкретном случае, в зависимости от возраста, тяжести сопутствующих заболеваний и уровня мочевой кислоты в крови. При наличии стойкой гиперурикемии у пациентов с ишемической болезнью сердца, хроническим заболеванием почек или артериальной гипертензией с ранним началом вопрос о назначении уратснижающей терапии может быть рассмотрен и при уровне мочевой кислоты в крови ниже 540 мкмоль/л. Уратснижающая терапия в подобных ситуациях будет полезной.

Пациентам с гиперурикемией рекомендуют максимально избегать употребления запрещенных продуктов (морепродукты, потроха, фруктоза), сократить потребление алкоголя, особенно пива. Полезны для улучшения общего состояния здоровья снижение веса, употребление достаточного количества жидкости (порядка 2 л/сут), достаточная физическая активность. Следует пересмотреть прием лекарственных средств по поводу сопутствующих заболеваний. Особенно это касается малых доз ацетилсалициловой кислоты и тиазидных диуретиков, которые хорошо известны своим гиперурикемическим действием.

Препаратом выбора (препаратом первой линии) на этапе медикаментозного лечения бессимптомной гиперурикемии по данным EULAR (2020) и ACR (2020) является аллопуринол. Это наиболее дешевый препарат, эскалация дозы аллопуринола до 300 мг безопасна. Тем более, что сегодня в аптечной сети республики имеется аллопуринол европейского качества – Милурит в дозировке 100, 150, 200 и 300 мг, что очень удобно при эскалации дозы для достижения целевого уровня мочевой кислоты.

В США аллопуринол является основным препаратом уратснижающей терапии. Интересен также тренд применения аллопуринола по годам. По базе данных здравоохранения оценили 838 432 человек на уратснижающей терапии, в том числе 633 229 пациентов с подагрой. Аллопуринол составлял большую часть использования уратснижающей терапии в 2009 г. (95% в первом квартале) и в 2019 г. (92% в четвертом квартале). Использо-

вание фебуксостата достигло пика в 10% от всей уратснижающей терапии в 2013-2014 гг. (зарегистрирован в 2009 г.), но снизилось до 6% от всего использования в четвертом квартале 2019 г. Другие препараты, включая пробенецид, лезинурад, и пеглотиказа составляли не более 5% уратснижающей терапии [23].

Недавно проведенное исследование у пациентов с артериальной гипертензией старше 65 лет показало, что при наблюдении более 6 лет пациенты, получавшие Аллопуринол (n=2.032), получали защиту от инсульта (менее 50%) и инфаркта миокарда (менее 39%), по сравнению с популяцией гипертоников, не получавших лечения гипертензии ингибиторами ксантиноксидазы. Этот защитный эффект был пропорционален полученной дозе ингибиторов ксантиноксидазы [24]. Другое ретроспективное исследование показало, что пациенты с гиперурикемией первоначально, которые получали гипоурикемическую терапию и которые достигли целевого уровня мочевой кислоты, имели 37 % снижение риска ухудшения их функции почек [25].

Уратснижающая терапия приводит к улучшению функции артериального эндотелия и снижению системного воспаления (улучшение функции плечевой артерии, значительное снижение некоторых воспалительных биомаркеров). Через четыре недели после достижения целевой концентрации уратов в сыворотке крови наблюдалось значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем в отношении высокочувствительного С-реактивного белка, СОЭ, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 (30%, 27%, 19,5%), и снижение на 18,8% соответственно; все $P \leq 0,03$ [26]. Аллопуринол повышает расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), что еще больше снижает артериальное давление.

В Европейском экспертном консенсусе по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким кардиоваскулярным риском (2018) рекомендуется придерживаться в лечении 5 шагов.

Шаг первый. Определить уровень мочевой кислоты. Принять как высокий ≥ 360 мкмоль/л и ≥ 300 мкмоль/л для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Шаг второй. Анализ сопутствующих заболеваний и текущего лечения, если возможно, прервать прием препаратов, влияющих на уровень мочевой кислоты.

Шаг третий. Разъяснить пациенту о заболевании, образе жизни, физической активности. Позаботиться о соблюдении долгосрочного лечения.

Шаг четвертый. Старт терапии аллопуринолом 100 мг/сут, постепенно повысить дозу до 300-600 мг/сут для достижения целевого уровня мочевой кислоты.

Шаг пятый. Достижение цели лечения. Не прекращать лечение. Продолжать и контролировать уровень мочевой кислоты два раза в год. В особых случаях использовать комбинированную терапию.

Одна из важнейших проблем в лечении пациентов с бессимптомной гиперурикемией, да и подагрой тоже – это низкая приверженность к лечению. Когда у тебя ничего не болит, трудно заставить пациента, особенно мужчину, длительно принимать аллопуринол. У пациентов с подагрой наихудшая приверженность к лечению по сравнению с пациентами артериальной гипертензией, сахарным диабетом. По многим наблюдениям порядка 8 пациентов из 10 принимают аллопуринол не больше одного месяца. Поэтому очень важно уже при первых контактах с пациентом убедить его в необходимости и важности длительного приема уратснижающей терапии.

Заключение

Сегодня в популяции бессимптомная гиперурикемия встречается достаточно часто. Правда до сих пор, к сожалению, обычно рассматривается как метаболическая аномалия, которая увеличивает риск развития подагры, камней в почках и в остальном «невинна». Недавние исследования свидетельствуют, что люди с бессимптомной гиперурикемией могут подвергаться значительному риску кардиометаболических заболеваний, и что мочевая кислота может играть определенную роль в возникновении этих состояний. Важную роль играет как кристаллическая, так и растворимая мочевая кислота в стимулировании метаболического аутовоспаления, активации врожденного иммунитета. Проведенные в последние годы исследования доказывают, что бессимптомная гиперурикемия не является «невинной». Все активнее и громче поднимается вопрос о необходимости коррекции этого состояния. Лекарственным средством первой линии при этом является аллопуринол.

Литература

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8-14.
2. Basseville A, Bates S. Gout, genetics and ABC transporters. *Gout, genetics and ABC transporters.* 2011:23 (F1000 Biology Reports).
3. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:160.
4. Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2015;5:14325.
5. Widecka K, Szymański FM, Filipiak KJ, et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk - experts opinion; *Arterial Hypertens.* 2017;21(1):10-17.
6. Perez-Ruiz F, Richette P, Stack A, et al. Failure to reach serum urate target is associated with elevated mortality in gout. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract # 869.
7. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension.* 2017;69(6):1036-1044.

8. Sellmayr M, Petzsche MRH, Qiuyue MaO, et al. Only Hyperuricemia with Crystalluria, but not Asymptomatic Hyperuricemia, Drives Progression of Chronic Kidney Disease. *Am Soc Nephrol.* 2020;31(12):2773-2792.
9. Su, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e0187550.
10. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49:142-156.
11. Wang P, Smith SE, Garg R, et al. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual energy CT. *RMD Open.* 2018; 4: e000593.
12. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromso Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16:85-98.
13. Ponticelli C, Podestà MA, Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(5):1149-1159.
14. Kim SY, Guevara JP, Kim KM. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885-92.
15. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170-80.
16. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;231:37-42.
17. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120:713-35.
18. Perez-Ruiz FP, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther.* 2015;32(1):31-41.
19. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(2):82-84.
20. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-241.
21. 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; 293:584-596.
22. Yamanaka H, Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1018-29.
23. Kim SC, Neogi T, Kim E, et al. Trends in Utilization of Urate-Lowering Therapies Following the US Food and Drug Administration's Boxed Warning on Febuxostat. *Arthritis & Rheumatology.* 2021;73(3):542-543.
24. Maclsaac R, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension.* 2016;67:535-540.
25. Levy GD, Rashid N, Niu F, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol.* 2014;41:955-962.
26. Toprover M, Shah B, Oh C, et al. Initiating guideline-concordant gout treatment improves arterial endothelial function and reduces intercritical inflammation: a prospective observational study. *Arthritis Research & Therapy.* 2020;22:169.