

Gikt och hyperurikemi starkt associerade med folksjukdomar

Mats Dehlin, docent, överläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; reumatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset

● mats.dehlin@vgregion.se

Meliha Kapetanovic, adjungerad professor, överläkare, sektion för reumatologi, Skånes universitetssjukhus; institution för kliniska vetenskaper, Lunds universitet

Anna Svärd, med dr, överläkare, Falu lasarett; Centrum för klinisk forskning Dalarna, Uppsala universitet

Kristina Bengtsson Boström, adjungerad professor, distriktsläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Per Wändell, senior professor, distriktsläkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet

Valgerdur Sigurdardóttir, specialistläkare, Falu lasarett; Centrum för klinisk forskning Dalarna, Uppsala universitet; institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Helena Forsblad d'Elia, professor, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; reumatologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Lennart Jacobsson, professor, överläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, reumatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Den mest kända bilden av gikt är akut påkommen svår smärta i stortåns grundled, så kallad portvinstå. Historiskt har sjukdomen betraktats som ett adelsmärke, ett tecken på välstånd, varför följer utöver smärta knappast har uppmärksamats. Det återspeglas i detta citat från London Times år 1900 [1]:

»The common cold is well named – but the gout seems instantly to raise the patient's social status.«

På senare tid ser vi att gikt inte begränsar sig till de översta samhällsskikten utan finns i såväl slott som koja, eller för att citera den engelska satirtidskriften Punch år 1964 [1]:

»In keeping with the spirit of more democratic times, gout is becoming less upper-class and is now open to all [...] It is ridiculous that a man should be barred from enjoying gout because he went to the wrong school.«

Då gikt drabbar en ansenlig del av Sveriges vuxna befolkning finns fog för att beskriva konsekvenser av gikt och hyperurikemi. I denna framställan har vi valt att lägga fokus på risk förknippad med sjukdom i hjärta-kärl och njure, det metabola syndromet och neurodegenerativa sjukdomar.

Samsjuklighet vid gikt och hyperurikemi

Gikt är starkt associerad med samsjuklighet för många sjukdomar. I en studie från 2015 fastslås en klart ökad samsjuklighet avseende diabetes, hypertoni, hjärtsvikt, alkoholism, njursjukdom och cancer hos Stockholms alla individer med gikt, kvinnor som män [2]. I Västra Götalandsregionen identifierades samsjuklighet hos alla patienter med gikt vid tiden för första diagnos mellan 2006 och 2012. Utöver ovan nämnda tillstånd sågs också en klart högre förekomst av psoriasis, organtransplantation, förmaksflimmer, stroke och KOL (Figur 1) [3]. Flera studier har också påvisat ökad förekomst av cancer vid gikt [4-6]. I en studie från Danmark 2018 påvisas en klar riskökning för njurcancer [7], något som vi också funnit i Västra Götalandsregionen [opubl data; 2019]. Dödligheten hos individer med gikt har i flera studier visats vara klart förhöjd [8, 9]. Urat uppvisar ett u-format samband med död, det vill säga både låga och höga värden är förknippade med ökad mortalitet [10]. Ökad dödlighet vid gikt och hyperurikemi förklaras till stor del av samsjuklighet, medan låga uratvärden kan återspegla kakexi då urat är starkt kopplat till kroppsvikt.

Hyperurikemi och hjärt-kärlsjukdom

Urat är starkt associerat till hypertoni. I djurstudier har induktion av hyperurikemi lett till hypertoni, och efterföljande uratsänkande behandling har normaliserat blodtrycket [11-13]. Incipient hypertoni hos tonåringar har behandlats framgångsrikt med uratsänkande läkemedel [14, 15]. Ett starkt samband mellan

urat, typ 2-diabetes och det metabola syndromet är känt sedan länge. Urat kan ge upphov till fettinlagring och insulinresistens, vilka är patogenetiska mekanismer vid dessa tillstånd [16]. Det finns vidare en stark association mellan urat och kardiovaskulär sjukdom i stort, men det har varit svårt att tydligt påvisa ett kausalsamband då fynden ofta har förklarats av stark koppling mellan urat och andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. I exempelvis Framingham-studien försvann sambandet mellan urat och hjärt-kärlhändelser då man justerade för traditionella riskfaktorer [17]. Vad händer då om man behandlar med uratsänkande

»I en studie från 2015 fastslås en klart ökad samsjuklighet avseende diabetes, hypertoni, hjärtsvikt, alkoholism, njursjukdom och cancer ...«

läkemedel och eliminerar hyperurikemi? I en meta-analys av Bredemeier et al med sammanlagt 1 031 patienter konkluderade man att det kunde finnas en måttlig skyddande effekt av uratsänkning med xantinoxidashämmare avseende risk för hjärt-kärlhändelser [18].

Epidemiologiska studier som använt så kallad mendelsk randomisering har också studerat sambandet mellan urat och hjärt-kärlsjukdom. Vid mendelsk

HUVUDBUDSKAP

- Gikt är en oberoende riskfaktor för sjukskrivning.
- Gikt har stark association med sjukdom i hjärta-kärl, möjligen förmedlad av inflammation eller annan samsjuklighet snarare än höga uratvärden i sig.
- Hyperurikemi har sannolikt en patogenetisk roll i det metabola syndromet.
- Genetiska samband stödjer kausalitet mellan övervikt och högt uratvärde.
- Gikt och hyperurikemi är både en konsekvens av och en prediktor för njurfunktionsnedsättning.
- Låga uratvärden kan öka risken för neurodegenerativa sjukdomar.
- Sålunda är gikt en »botbar« och svår sjukdom – dags att börja behandla!

randomisering använder man kända genvariationer för en variabel (i det här fallet hyperurikemi) och ett utfall (i det här fallet hjärt-kärlsjukdom) för att påvisa eventuella kausala effekter [19]. Ett kausalt samband mellan genetiska prediktorer för hyperurikemi och utfallen hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom eller stroke har inte gått att påvisa med studier som använt mendelsk randomisering [20, 21]. Således kan man konstatera att frågan inte är helt utredd. ALL-HEART är en pågående prospektiv studie som undersöker effekten av allopurinol med doser från 100 till 600 mg/dag beroende på njurfunktion på hjärt-kärlhändelser hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom och hyperurikemi, och studien kommer förhoppningsvis att bringa klarhet i denna fråga [22].

Gikt och hjärt-kärlsjukdom

Hyperurikemi är en förutsättning för gikt, men det tillkommer också andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom att ta hänsyn till, exempelvis varierande grad av inflammation och ett ökat bruk av läkemedel med olika effekter på hjärta-kärl, som kolkicin, kortison och NSAID. Associationen till hjärt-kärlsjukdom är starkare för gikt än för hyperurikemi. Det finns ett flertal studier som påvisar ökad risk för koronar hjärtsjukdom och hjärtdöd hos patienter med gikt [8, 23, 24]; i den tidigare nämnda Framingham-studien faller gikt ut som en oberoende riskfaktor för koronar hjärtsjukdom hos män, även efter justering för traditionella riskfaktorer [17]. Ett flertal studier har undersökt effekt av uratsänkning med allopurinol när risk för hjärt-kärlsjukdom vid gikt föreligger [18, 25-35]. De flesta är kohortstudier och har visat starkt skiftande resultat med allt från ingen till skyddande effekt.

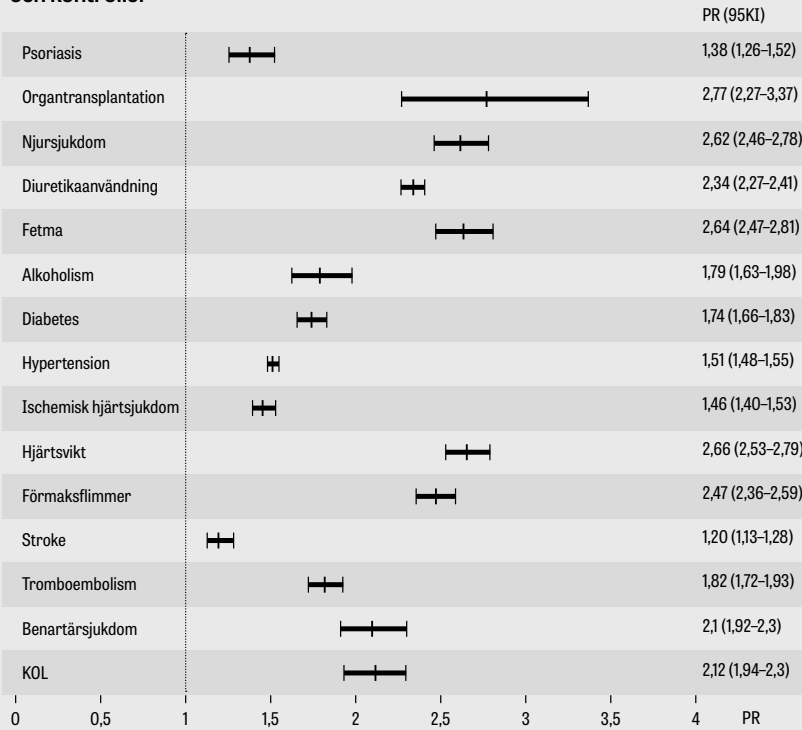
Kan inflammation förklara associationen mellan gikt och hjärt-kärlsjukdom? I den randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade CANTOS-studien undersökte man effekten av att blockera det proinflammatoriska cytokinet IL-1 β med en monoklonal antikropp, kanakinumab, på ett sammansatt utfallsmått bestående av hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död [36]. Det inkluderades totalt 10 061 personer med tidigare hjärtinfarkt och högkänsligt CRP ≥ 2 mg/l, och efter 48 månaders uppföljning visade sig IL-1 β -blockad signifikant reducera risken för en ny hjärt-kärlhändelse med 15 procent (95 procents konfidensintervall 0,74-0,98, $P = 0,021$) [36]. IL-1 β -blockad är också ett mycket verkningsfullt sätt att behandla inflammation vid gikt. Det finns två tillgängliga preparat för IL-1 β -blockad i Sverige dag i (anakinra och kanakinumab), men deras användning är begränsad, inte minst till följd av preparatens höga priser och det faktum att det finns flera goda alternativ.

Således finns starka associationer och likheter i patofysiologi mellan hyperurikemi och gikt å ena sidan och hjärt-kärlsjukdom å den andra, och interventionsstudier med uratsänkande behandling ger visst stöd för ett orsakssamband, medan studier gjorda med mendelsk randomisering talar emot ett sådant.

Metabola syndromet

Det metabola syndromet definieras av övervikt, hypertoni, diabetes och lipidrubbnings. Urat kan ha en patogenetisk roll i de tre sistnämnda medan BMI snarare är en prediktor för hyperurikemi och gikt.

FIGUR 1. Förekomst av samsjuklighet vid tid för första gikt diagnos hos fall och kontroller



► Prevalenskvot (PR) = prevalens fall/prevalens kontroll, med 95 procents konfidensintervall (95KI) för komorbiditeter hos fall och kontroller vid tidpunkt för första gikt diagnos. (Figur modifierad från Drivelegka et al [3])

»Det finns således starka associationer mellan komponenter i det metabola syndromet och gikt respektive hyperurikemi, där sambandet med övervikt är mest välbelagt.«

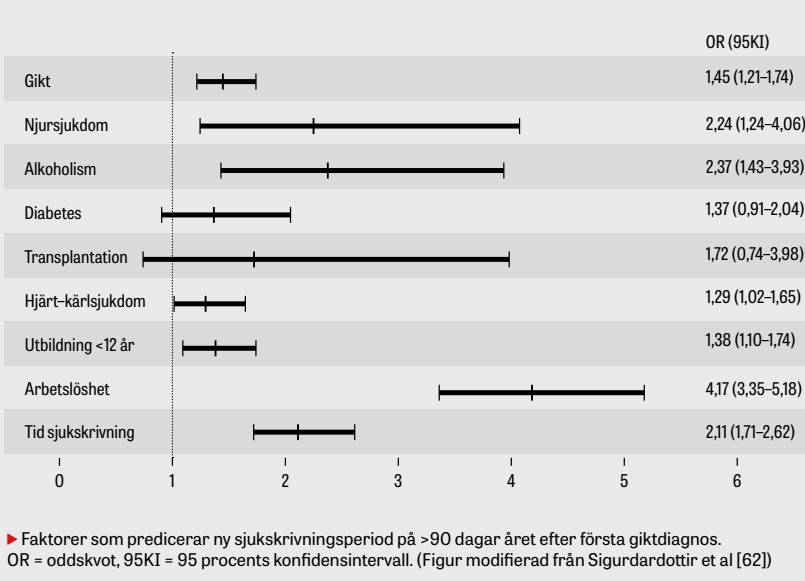
Samtliga dessa tillstånd är klart överrepresenterade hos patienter med gikt. Vidare predicerar högre nivåer av urat framtida metabolt syndrom [37]. Uratsänkande behandling minskar insulinresistens [38], och viktneigång sänker signifikant risken för incident gikt. Både BMI och midjeomfång har visat sig kunna predicera risk för insjuknande i gikt i en studie från Skåne 2019 [39]. Detta har också tydligt visats i den svenska SOS-studien, där effekter av bariatrisk kirurgi (viktminskning) gett en minskning i giktincidens på 40 procent hos patienter med svår fetma [40]. Detta samband har också påvisats i en mendelsk randomiseringsstudie där genetiska prediktorer för högre BMI var associerade med ökad risk för gikt och hyperurikemi [41]. Å andra sidan har samband mellan typ 2-diabetes och urat inte kunnat påvisas i studier med mendelsk randomisering [42]. Det finns således starka associationer mellan komponenter i det metabo-

TABELL 1. Hazardkvot med tidsberoende Cox-regression för subtyper av incident demens per 1 SD-ökning (76,5 µmol/l) i serumurat och kategorier av serumurat justerat för ålder, BMI, alkoholkonsumtion, rökning, hypertoni, blodfetter, njurfunktion, socioekonomisk status och utbildningsnivå.

Typ av demens (antal)	Per SD-ökning av S-urat HR (95KI)	Lägst (S-urat ≤ 210) HR (95KI)	Medel (S-urat 211-270) HR (95KI)	Högst (S-urat ≥ 271) HR (95KI)
Alzheimers sjukdom (n = 153)	0,77 (0,63-0,94)	1 (referens)	1,21 (0,79-1,86)	0,64 (0,38-1,08)
Vaskulär demens (n = 52)	0,66 (0,47-0,94)	1 (referens)	0,35 (0,17-0,71)	0,44 (0,23-0,84)
Vaskulär och blandad demens (n = 144)	0,88 (0,72-1,08)	1 (referens)	0,74 (0,49-1,14)	0,71 (0,45-1,10)

HR = hazardkvot, SD = standardavvikelse, S-urat = serumurat, 95KI = 95 procents konfidensintervall. (Tabell modifierad från Scheepers et al [57])

FIGUR 2. Faktorer som predicerar ny sjukskrivningsperiod



la syndromet och gikt respektive hyperurikemi, där sambandet med övervikt är mest välbelagt.

Njursjukdom

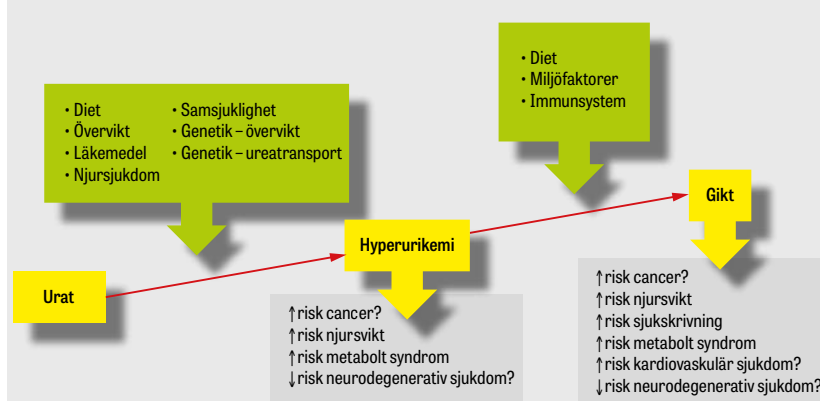
Försämrad njurfunktion leder i de flesta fall till hyperurikemi och följaktligen en ökad risk för gikt, och därigenom är kronisk njursjukdom klart överrepresenterad hos personer med gikt [43]. Höga uratvärden har visats kunna predicera njurfunktionsnedsättning, och urat kan i sig vara skadligt för njuren. Giktnefropati är en kronisk tubulointerstitiell nefrit orsakad av deposition av uratkristaller och efterföljande inflammation, ärrbildning och funktionsnedsättning [44]. Vid tumörlyssyndrom ger ett omfattande cellsönderfall mycket höga uratvärden, och snabb uratsänkande terapi är nödvändig för att rädda njurfunktionen [45].

Urat är inte ensam riskfaktor för njurpåverkan hos individer med gikt. Ett ökat intag av NSAID och ökad förekomst av diabetes och hjärt-kärlsjukdom kan också bidra till sämre njurfunktion. Har då uratsänkande behandling någon effekt på kronisk njursjukdom/njurfunktionsförlust? Resultaten här är motstridiga med studier som visar både positiva och negativa resultat [46-48]. Två prospektiva studier som prövar behandling med allopurinol med mål att bromsa njurfunktionsnedsättning hos patienter med typ 1-diabetes [49] respektive kronisk njursjukdom [50] väntas publicera resultat under 2020. Om dessa skulle stödja en njurskyddande effekt av uratsänkande terapi kan det bli ett viktigt och billigt komplement i behandlingen av stora patientgrupper.

Gikt, urat och neurodegenerativa sjukdomar

Individer med gikt drabbas av demens i lägre utsträckning [51]. Den förhärskande förklaringen bygger på att urat är den viktigaste antioxidanten hos människa. Vidare predicerar låga uratnivåer neurodegenerativa sjukdomar såsom parkinson och ALS [52, 53]. Flera behandlingsstudier med urathöjande behandling vid parkinson pågår. I en metaanalys av tvärsnittsstudier ses en skyddande effekt av högre uratnivå mot risken att utveckla alzheimer, men ingen effekt på vaskulär demens [54]. Det finns tre longitudinella studier som undersöker sambandet mellan urat och demensrisk. Rotterdam-studien har visat skyddande effekt av urat mot risken att utveckla demens justerat för kardiovaskulära riskfaktorer; dock skiljde studien inte på olika typer av demens [55]. I motsats till detta fann den franska Three-city Dijon-studien en signifikant ökad risk för vaskulär demens vid högre urat, men en-

FIGUR 3. Koppling till stora folksjukdomar



► Förhöjd halt av urat, hyperurikemi, är en förutsättning för att utveckla gikt. Både miljöfaktorer och gener bidrar till stigande urat. Majoriteten av människor med hyperurikemi utvecklar inte gikt. Immunsystemets disposition samt exponering för omgivningsfaktorer (diet, alkohol och miljöfaktorer m m) predicerar till giktutveckling. Hyperurikemi och gikt är associerade med ett flertal faktorer med varierande grad av kausalitet.

dast en trend avseende alzheimer och högre urat [56]. Vi publicerade nyligen den tredje studien baserad på data från Kvinnostudien i Göteborg, där 1 500 kvinnor följts upp från 1968 till 2012 avseende demens, och där har vi påvisat en skyddande effekt av urat mot utveckling av både alzheimer och vaskulär demens (Tabell 1) [57].

Mendelska randomiseringsstudier som undersökt sambandet mellan genetiska prediktorer för urat och risk för alzheimer har inte funnit något samband [58-60]. Således är kunskapsläget fortsatt oklart. Om urat »skyddar mot« neurodegenerativa sjukdomar skulle det kunna ha implikationer på målvärden för urat vid förebyggande giktbehandling, åtminstone i vissa riskgrupper. I de svenska riktlinjerna för behandling av gikt från 2016 rekommenderas ett målvärde för urat på 360 µmol/l [61]. Det är i nuläget inte möjligt att uttala sig om vilka nivåer som skulle kunna innebära en ökad risk. Denna fråga har potentiellt betydande kliniska implikationer för stora patientgrupper i stort behov av bra behandling.

Gikt och sjukskrivning

I en studie från Västra Götalandsregionen identifierades alla individer i regionen i arbetsför ålder med incident gikt mellan 2003 och 2009 och jämfördes med matchade (ålder och kön) befolkningskontroller utifrån demografi, samsjuklighet och arbetsfrånvaro. Individer med gikt uppvisade en signifikant högre sjukfrånvaro de första tre åren jämfört med kontroller, 22 respektive 14 procent ($P < 0,0001$) [62]. I en subanalys av de individer som inte var sjukskrivna året före sin giktdiagnos men blev det därefter analyserades prediktorer för ny sjukskrivning, varvid gikt visade sig vara en oberoende riskfaktor tillsammans med njursjukdom, alkoholism, utbildningsnivå, arbetslöshet och tidigare sjukskrivning (Figur 2) [62]. Nedsatt funktion till följd av upprepade giktattacker kan förklara ökad sjukskrivning, men gikt ger också en klar

»Nedsatt funktion till följd av upprepade giktattacker kan förklara ökad sjukskrivning, men gikt ger också en klar riskökning för depression ...«

riskökning för depression [63], och yrke och livsstilsfaktorer kan vara ytterligare bidragande orsaker.

Konklusion

Gikt och hyperurikemi är starkt associerade med stora folksjukdomar (Figur 3). Mycket talar för att behandling av hyperurikemi skulle påverka flera av dessa gynnsamt. I dag är behandlingsmålet frihet från gikt, men i morgon skulle det kunna vara frihet från sjukdom i hjärta-kärl och njure. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Valgerdur Sigurdardottir, Per Wändell, Mats Dehlin och Lennart Jacobsson har erhållit konsultarvode från Grünenthal.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:F3HI*

SUMMARY

Consequences of Gout and Hyperuricemia

Hyperuricemia (HU) and gout are strongly associated with CVD, associations that are most likely due to shared etiologies rather than causality. HU is for example causally related to the metabolic syndrome and in particular to obesity. Gout and HU can both be caused by and lead to decreased kidney function. On the other hand, there are observational data suggesting that HU may protect against neurodegenerative diseases such as Alzheimer and Parkinson's disease. Ongoing RCTs with urate and urate lowering therapy (ULT) will help to resolve some of these controversies. Nevertheless, gout is a "curable disease" by ULT, a treatment which in adequate doses may also have positive effect on several associated co-morbidities.

REFERENSER

- Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(Suppl 1):S1.
- Wändell P, Carlsson AC, Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev Med*. 2015;81:387-91.
- Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svärd A, et al. Comorbidity in gout at the time of first diagnosis: sex differences that may have implications for dosing of urate lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):108.
- Boffetta P, Nordenvall C, Nyström O, et al. A prospective study of gout and cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(2):127-32.
- Disveld LJM, Zoakman S, Jansen T, et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1385-91.
- Wang W, Xu D, Wang B, et al. Increased risk of cancer in relation to gout: a review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:680853.
- Zobbe K, Prieto-Alhambra D, Cordtz R, et al. Gout is associated with an increased risk of cancer - a nationwide cohort study including over 70,000 gout patients [abstract FRI0221]. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):651.2-652.
- Fisher MC, Rai SK, Lu N, et al. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1289-94.
- Vargas-Santos AB, Neogi T, da Rocha Castelar-Pinheiro G, et al. Cause-specific mortality in gout: novel findings of elevated risk of non-cardiovascular related deaths. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1935-42.
- Cho SK, Chang Y, Kim T, et al. U-shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1122-32.
- 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(6):1183-90.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-8.
- DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter *SLC2A9*. *Nat Commun*. 2014;5:4642.
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924-32.
- Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148-56.
- Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3-8.
- Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(3):237-42.
- Bredemeier M, Lopes LM, 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(1):24.
- UpToDate; Thanassoulis G, O'Donnell CJ. Mendelian randomization. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/mendelian-randomization>
- Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiovascular diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):407-16.
- White J, Sofat R, Hemani G, et al; UCLEB (University College London - London School of Hygiene & Tropical Medicine - Edinburgh-Bristol Consortium). Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327-36.
- Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al; ALL-HEART Study Group. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open*. 2016;6(9):e013774.
- Disveld LJM, Fransen J, Rongen GA, et al. Crystal-proven gout and characteristic gout severity factors are associated with cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2018;45(6):858-63.
- Liang CV, Islam MM, Poly TN, et al. Association between gout and cardiovascular disease risk: A nation-wide case-control study. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):389-91.
- Chen JH, Lan JL, Cheng CF, et al. Effect of urate-lowering therapy on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with gout: a case-matched cohort study. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1694-701.
- Coburn BW, Michaud K, Bergman DA, et al. Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1298-307.
- de Abajo FJ, Gil MJ, Rodríguez A, et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart*. 2015;101(9):679-85.
- Desai RJ, Franklin JM, Spoendlin-Allen J, et al. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardiovascular events and renal function decline in gout. *PLOS One*. 2018;13(2):e0193622.
- Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, et al; PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):836-42.
- Kim SC, Schneeweiss S, Choudhry N, et al. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *Am J Med*. 2015;128(6):653.e7-16.
- Kok VC, Horng JT, Chang WS, et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLOS One*. 2014;9(6):e99102.
- Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, et al. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med*. 2016;129(3):299-306.e2.
- Lin HC, Daimon M, Wang CH, et al. Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: a population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;233:85-90.
- Soltøft Larsen K, Pottegård A, Lindegaard HM, et al. Impact of urate level on cardiovascular risk in allopurinol treated patients. A nested case-control study. *PLOS One*. 2016;11(1):e0146172.
- Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1144-53.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
- Yu TY, Jee JH, Bae JC, et al. Serum uric acid: a strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65(4):432-40.
- Takir M, Köstek O, Özkök A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924-9.
- Wändell P, Andreasson A, Hagström H, et al. The use of anthropometric measures in the prediction of incident gout: results from a Swedish community-based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(4):294-9.
- Maglio C, Peltonen M, Neovius M, et al. Effects of bariatric surgery on gout incidence in the Swedish Obese Subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):688-93.
- Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2145-8.
- Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, et al; InterAct Consortium. A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028-36.
- Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, et al. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:90.
- Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, et al (editors). *Oxford Textbook of clinical nephrology*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
- Williams SM, Killeen AA. Tumor Lysis Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(3):386-93.
- Tiku A, Badve SV, Johnson DW. Urate-lowering therapy for preventing kidney disease progression: are we there yet? *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):776-8.
- Su X, 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.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798-810.
- Maahs DM, Caramori L, Cherney DZI, et al; PERL Consortium. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the Preventing Early Renal Function Loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):550-9.
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). A randomised, double-blind, controlled trial to assess the effect of xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, on the glomerular filtration rate (eGFR) in patients with stage 3-4 chronic kidney disease (the CKD-FIX Trial). *ACTRN12611000791932*.
- Hong JY, Lan TY, Tang GJ, et al. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:139.
- Paganoni S, Schwarzschild MA. Urate as a marker of risk and progression of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14(1):148-53.
- Yu Z, Zhang S, Wang D, et al. The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease: an updated systemic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8502.
- Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *(Dordr)*. 2016;38(1):16.
- Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 2):377-82.
- Latourte A, Soumarai A, Bardin T, et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):328-35.
- Scheepers LEJM, Jacobsson LTH, Kern S, et al. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a population-based study. *Alzheimers Dement*. 2019;15(6):754-63.
- Efstathiadou A, Gill D, McGrane F, et al. Genetically determined uric acid and the risk of cardiovascular and neurovascular diseases: a Mendelian randomization study of outcomes investigated in randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):e012738.
- Williams DM, Hägg S, Pedersen NL. Circulating antioxidants and Alzheimer disease prevention: a Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr*. 2018;109(1):90-8.
- Yuan H, Yang W. Genetically determined serum uric acid and Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(4):1259-65.
- Läkemedelsbehandlingen av gikt - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2016;3(23)-33.
- Sigurdardottir V, Drivelegka P, Svärd A, et al. Work disability in gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):399-404.
- Lin S, Zhang H, Ma A. Association of gout and depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(3):441-8.