

高尿酸血症的全身性影響及最新治療建議

陳得源¹⁻³ 余光輝⁴ 謝祖怡^{5,6} 郭美娟^{7,8} 李奕德^{9,10} 許百豐^{10,11}

¹ 中國醫藥大學附設醫院 風濕免疫中心

² 中國醫藥大學 醫學系

³ 國立中興大學轉譯醫學博士學位學程及榮興轉譯醫學研究中心

⁴ 林口長庚紀念醫院 風濕過敏科及長庚大學醫學系

⁵ 臺中榮民總醫院 教學部

⁶ 逢甲大學商學院 商學博士學位學程

⁷ 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

⁸ 高雄醫學大學 腎臟照護學系

⁹ 臺中榮民總醫院 內科部內分泌新陳代謝科

¹⁰ 國立陽明大學 醫學系

¹¹ 臺北榮民總醫院 健康管理中心

摘要

高尿酸血症是痛風的主要成因，當血中尿酸鈉鹽結晶沉積於關節處，便會引起痛風性關節炎。然而越來越多證據顯示高尿酸血症不只造成關節發炎，亦會造成全身性的影響，對於身體各處器官（例如腎臟、心血管）皆可能產生不良後果。有鑑於此，本文除了簡介高尿酸血症外，亦將分別介紹高尿酸血症在風濕免疫科、腎臟科、心臟科、新陳代謝科等領域所造成的影響，並提出最新治療建議。

關鍵詞：高尿酸血症 (Hyperuricemia)
痛風 (Gout)
腎臟疾病 (Renal disease)
心血管疾病 (Cardiovascular disease)
代謝症候群 (Metabolic syndrome)
糖尿病 (Diabetes mellitus)

高尿酸血症

尿酸是嘌呤在人體代謝過程中的最終產物。人體內的嘌呤會在肝臟代謝後形成尿酸，最後經由尿液或糞便排出體外；但若是生成過

多或是排泄不良，尿酸分子便會累積在血液中，形成高尿酸血症。人體內的血尿酸濃度會受種族、基因、性別、年齡等因素所影響，例如女性在停經前血尿酸濃度低於男性，但在停經後會升高；此外青春期前血尿酸濃度較低，

但青春期後則會逐漸增加¹。

高尿酸血症在一般生理化學上的定義為尿酸濃度 >6.8 mg/dL 或 >7.0 mg/dL²。一項台灣營養與健康調查 (Nutrition and Health Study in Taiwan [NAHSIT]) 研究，比較 1993-1996 與 2005-2008 兩個年代，結果發現台灣人平均尿酸濃度有下降趨勢，男性從 6.8 mg/dL 降至 6.6 mg/dL，而女性則由 5.3 mg/dL 降至 5.0 mg/dL³。若將高尿酸血症定義為男性尿酸濃度 ≥ 7.7 mg/dL，女性 ≥ 6.6 mg/dL，則台灣人的高尿酸血症盛行率亦略有下降，男性從 25.3% 降至 22.0%，而女性則從 16.7% 降至 9.7%³。不過相較於其他國家，台灣的高尿酸血症盛行率仍然偏高¹。

對於無症狀的高尿酸血症，首先應尋找患者是否有潛在病因並加以控制。若需採取降尿酸治療，台灣現有降尿酸藥物主要分成黃嘌呤氧化酶抑制劑 (xanthine oxidase inhibitor, XO) 及促尿酸排泄藥物 (uricosuric agent) 兩大類；前者包含 allopurinol 及 febuxostat，後者則包含 benzbromarone 及 sulfipyrazone。促尿酸排泄藥物不會影響尿酸製造，僅增加其排除，因此不適用於下列病患：(1) 病因為製造過多的高尿酸血症；(2) 腎功能降低患者，因為會讓此類藥物失去效用，尤其是 sulfipyrazone 在肌酸酐廓清率 (creatinine clearance, CCr) <30 mL/min 時療效不佳；(3) 有尿酸成分尿路結石者，容易增加尿路結石及尿酸腎病變風險，故應避免使用。促尿酸排泄藥物通常要從小劑量開始，且患者應充分喝水，以預防尿路尿酸結石¹。

一、Allopurinol

在歐美治療指引中被列為一線建議用藥之一，使用劑量一般需隨著腎功能來調整。一般耐受性良好，但少數患者可能產生過敏，嚴重度從輕微紅疹至嚴重過敏反應皆有可能，甚至可能產生 Stevens-Johnson syndrome。建議從低劑量開始使用，若未發生過敏再增加劑量；若發生藥物過敏，宜轉診至風濕過敏免疫科或皮膚科專科醫師評估治療。國內研究顯示，初始劑量高、年長者、具有慢性腎臟病或心血管共

病的患者，發生 allopurinol 藥物過敏的風險較高⁴。

二、Febuxostat

非嘌呤化學結構，故不會影響嘌呤與嘧啶的代謝。Febuxostat 主要由肝臟代謝，輕中度的腎功能受損者無須調整劑量。副作用的發生率相較不高，且由於結構與 allopurinol 不同，至今的文獻報告中也很少發生嚴重皮膚過敏反應。在美國治療指引中，febuxostat 與 allopurinol 並列為第一線使用。臨床研究顯示，febuxostat 每日 40mg 的降尿酸效果與 allopurinol 300/200 mg 相當；而針對輕、中度腎功能不佳痛風患者，febuxostat 40mg 的降尿酸效果則顯著優於 allopurinol⁵。成本效益評估研究顯示比起 allopurinol，febuxostat 可幫助更多患者將尿酸控制在 <6.0 mg/dL，降低痛風發作及慢性腎臟病的風險。

三、Benzbromarone

具有良好降尿酸效果，但對於腎功能不佳患者之療效較差，腎功能不佳或尿路結石者也應避免使用。使用時需要注意多喝水，以預防尿路尿酸結石。此外，國外曾有少數猛爆性肝炎案例報告^{6,7}，衛生福利部要求廠商需加註肝功能不良之警語，且在最初給藥六個月內宜定期進行肝功能檢查；使用期間若有肝臟不良反應之症狀如食慾不振、全身倦怠發生時，宜立即停用並就醫檢查。但目前台灣尚未有嚴重肝炎病例報告。

四、Sulfipyrazone

使用期間宜進行血液常規檢查及血糖監測，此外服用抗凝血劑 warfarin 者宜注意出血現象。

高尿酸血症與痛風

痛風好發於成年男性及停經後的女性；是一種因尿酸濃度過高，引起尿酸鈉鹽結晶沉積於關節、軟骨、滑囊液、肌腱或軟組織中的疾病。近年來世界各國痛風盛行率增加，成為

嚴重的全球性疾病負擔⁸。根據台灣全民健康保險研究資料庫，2010年痛風在台灣的估計盛行率(根據ICD-9定義)及發生率分別為6.24%以及每千人年2.74人⁹。

高尿酸血症是痛風最重要的風險因子，且持續時間愈久，痛風發作的風險愈大；不過只有約10%的高尿酸血症病人會有痛風發作。急性痛風關節炎大多為單一關節炎，主要的臨床表現為劇烈關節疼痛，關節及周圍軟組織出現紅腫熱痛等症狀；但後期可能出現多處關節炎發作和發燒。急性痛風發作通常在數天到兩週內自然消退，進入不發作間歇期；但如果血尿酸濃度持續過高，不但急性發作頻率會隨時間增加，且可能在皮下及關節產生痛風石沉積，導致關節變形，甚至喪失關節活動能力¹。

急性痛風發作時，約有三分之一患者血尿酸濃度並未過高，因此必須加上過去病史、臨床表現及誘發因子等進行鑑別診斷。痛風最具專一性的診斷方式是從關節液中看到白血球吞噬尿酸結晶現象，不過此檢驗方式敏感度較低。影像學檢查技術近年來進展相當快速，在痛風診斷上的重要性已明顯提升；然而至今仍無任何單一的影像學檢查能確診痛風，確定診斷仍應依據2015年ACR/EULAR痛風診斷標準進行¹⁰。

急性痛風關節炎即使不予治療，通常會自行好轉；但提早使用消炎止痛藥物可以迅速緩解疼痛。因此當發作初期有疼痛預兆時，愈早給予藥物治療，止痛效果愈好，且可縮短發作天數以及藥物用量。急性疼痛時亦可考慮局部冰敷，以降低疼痛感。治療急性痛風發作的藥物主要有三類：非類固醇消炎止痛藥、秋水仙素、類固醇；選擇上應依照病人是否合併其他內外科疾病而定。至於降尿酸藥物在急性期時，如果原來還沒有使用，就不要用，若原本就有使用，則繼續使用，且不宜增減劑量；以免血尿酸濃度的急速變化反而引發急性發作¹。

對於罹患高尿酸血症，且曾急性發作痛風關節炎者，建議接受降尿酸藥物治療，以預防急性關節炎發作和併發症。一般建議降尿酸藥物宜終身長期服用，即使不再發作仍宜持續服藥；降尿酸藥物治療的目標應設在血尿酸濃度

< 6.0 mg/dL^{2,11}。若痛風石導致關節破壞變形、關節活動受限、感染或有感染之虞、或壓迫到神經與鄰近血管，才需考慮藉由手術清除痛風石；否則仍建議以內科治療為主^{12,13}。合併痛風石病患，初期的治療目標可設在血尿酸濃度< 5.0 mg/dL¹⁴，以加速痛風石溶解。

在藥物選擇方面，歐美以XOI為優先治療選擇，由於allopurinol可能引起嚴重藥物過敏，故應根據患者肝腎功能及其他個人因素，決定最適當之用藥選擇。除了藥物控制外，生活型態及飲食方面的調整亦有助於痛風的預防；但研究顯示飲食控制約只能使血尿酸濃度降低1.0 mg/dL¹⁵，故多半仍需搭配藥物治療。

高尿酸血症與腎臟疾病

一項統合分析(meta-analysis)證實痛風為慢性腎臟病和腎結石的獨立風險因子，並建議痛風患者應定期接受慢性腎臟病篩檢¹⁶。研究發現高尿酸血症不但會造成腎臟傷害，亦可能加速慢性腎臟病變病程；亦有研究顯示降尿酸藥物治療對無症狀高尿酸血症病人具有保護腎臟功能的作用^{17,18}。另一方面，慢性腎臟病患者的痛風盛行率也高於一般人¹⁹；而對於第3-5期慢性腎臟病患者而言，高尿酸血症亦為任何原因及心血管死亡的危險因子²⁰。

高尿酸血症影響患者腎功能的詳細機制迄今尚未確知，目前認為主要透過以下兩種途徑來造成慢性腎臟病變惡化²¹：1. 活化renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)路徑，造成腎絲球高壓，並逐漸導致腎絲球硬化；2. 活化血管細胞的尿酸運送蛋白(uric acid transporter)，造成發炎反應，引發腎臟血管病變及損傷。此外，痛風病人若長期未接受治療，尿酸鈉鹽結晶更可能直接沉積於腎臟組織而影響腎臟功能¹。

由於痛風病人併發泌尿道結石的比率較高，且發生風險與尿中尿酸排泄量成正相關；因此建議病人多喝水以預防泌尿道結石¹。少數患者於必要時亦可併用小蘇打(碳酸氫鈉)或檸檬酸鉀將尿液鹼化，讓尿酸液鹼pH值維持在6.0-6.5，以減少尿酸沉積於腎臟，而形成泌尿道

結石²²；但因兩者皆含有高單位電解質，故腎功能不佳者應謹慎使用。痛風腎病變的治療方式和慢性痛風相似，包括限制高嘌呤飲食攝取量、維持正常血尿酸濃度、避免脫水及利尿劑的使用、並使用適當的降尿酸藥物；但需注意適當調降藥物劑量。降尿酸藥物亦有助於慢性腎臟病的病情控制²³；其機制除了減少血中尿酸對於腎臟的傷害外，更可能與 XOI 類藥物可防止尿酸形成時同時產生的自由基有關²⁴。研究顯示接受 allopurinol 治療不但有助於減緩慢性腎臟病患者疾病進程並減少心血管疾病風險²⁵，亦可降低病人收縮壓及舒張壓²⁶；另一篇研究則發現 febuxostat 亦可減緩第 3-4 期慢性腎臟病患者的疾病進程¹⁸。2013 年日本腎臟醫學會所發表的慢性腎臟病臨床實證指引特別指出，高尿酸血症可能加速慢性腎臟病的病情進展；故建議採取降尿酸治療，以預防疾病惡化²⁷。

高尿酸血症與心血管疾病

多項研究證實痛風或高尿酸血症與心血管疾病具高度相關性，譬如血尿酸濃度的上升與冠心病及心臟衰竭皆具顯著相關性²⁸。即使在低風險的心房顫動患者，高尿酸血症也會大幅增加中風風險；顯示高尿酸血症對於此群患者亦為中風的獨立危險因子²⁹。美國研究顯示，男性痛風病人發生冠心病、心絞痛的風險以及心血管死亡率皆較高^{30,31}。高尿酸血症亦和高血壓、心臟衰竭、冠狀動脈疾病具有顯著相關性³²。2015 年根據台灣健保資料庫的分析，也發現痛風病人發生深部靜脈栓塞與肺栓塞的風險相較於未罹患痛風者分別增加了 66% 與 53%；若完全未服用降尿酸藥物，風險更分別增加到 2.16 與 2.28 倍³³。此外，一篇台灣的全國性研究也發現痛風患者的勃起功能障礙風險明顯高於一般族群³⁴。

過去多認為高尿酸血症只是心血管疾病所導致的相關結果而非原因，不過近期研究顯示尿酸分子在心血管疾病的致病機轉中具有一定的重要性。例如尿酸分子會降低血管內皮細胞中一氧化氮的生體可用率，增加活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS)；藉由所產生的氧

化壓力造成血管內壁受損，可能進而引發心血管血流動力變化，高血壓或心血管疾病^{35,36}。此外，尿酸也會引起自體發炎反應、先天免疫反應 (innate immunity) 以及 RAAS 路徑的活化，皆可能因此導致心血管疾病的產生³²。

最近許多研究發現降尿酸藥物有助於降低高血壓或心血管疾病的風險，其中又以 XOI 類藥物的效果較為顯著。2008 年美國研究指出，對於發生早發性高血壓合併高尿酸血症的青少年，allopurinol 可顯著降低患者血壓³⁷。2015 年台灣世代研究亦指出，痛風病人接受降尿酸藥物治療後可顯著降低全死因死亡率與心血管疾病相關死亡率³⁸。此外，XOI 類藥物可改善心血管疾病患者的血管內皮功能、致病率及致死率；相較之下，促尿酸排泄藥物改善血管內皮功能及血流動力失調 (hemodynamic impairment) 的效果則較不顯著²⁴。XOI 類藥物效果較佳的原因，主要是由於黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 在 ROS 的產生過程中扮演重要角色。因此 XOI 類藥物除了降低血尿酸濃度，避免尿酸分子帶來的不良影響外，亦可抑制 XO 的活性來預防氧化壓力的產生，進而改善血管內皮功能及全身性發炎情形³⁹；其中 febuxostat 的效果又優於 allopurinol³⁹，也可能與 febuxostat 之生體可用率 (bioavailability) 和對於 XO 的抑制能力皆優於 allopurinol 有關⁴⁰。

高尿酸血症與代謝症候群或糖尿病

近年來高尿酸血症與痛風盛行率的增加，可能與肥胖與代謝症候群的增加有關⁴¹。2013 年一篇台灣報告顯示，高尿酸血症若合併代謝異常疾病 (例如高血壓、肥胖、以及高血脂)，痛風發生率會明顯增加；這種代謝症候群和痛風發作的機率在男性族群尤其明顯⁴。兩篇 2015 年的研究亦證實了血尿酸濃度與代謝症候群之間的明顯相關性^{11,28}。其中一篇研究針對血脂異常之病患族群，發現和血尿酸濃度 < 280 $\mu\text{mol/L}$ (約 4.7 mg/dL) 者相比，血尿酸濃度 > 420 $\mu\text{mol/L}$ (約 7.1 mg/dL) 者的代謝症候群風險顯著較高²⁸。另一篇台灣本土研究亦發現和血尿酸濃度 < 7.0 mg/dL 者相比，血尿酸濃度 \geq 9.0 mg/dL

者的代謝症候群風險高達五倍¹¹。此外，研究顯示血尿酸濃度不但和糖尿病罹患風險具相關性，亦為糖尿病各類併發症（例如神經病變、視網膜病變、腎臟病變、糖尿病足、血管病變等）的獨立預測因子⁴³。

雖然目前已有一些動物實驗顯示降尿酸藥物有助於改善代謝異常⁴⁴，不過能證實降尿酸藥物對於代謝性疾病具有治療或預防效果的臨床研究並不多。一篇回顧性文獻顯示糖尿病患者接受降尿酸治療後，其血管功能、血管舒張能力、血中氧化壓力、收縮壓等指標皆有所改善；因此降尿酸藥物或許可保護患者免於糖尿病對於心血管系統的傷害⁴⁵。

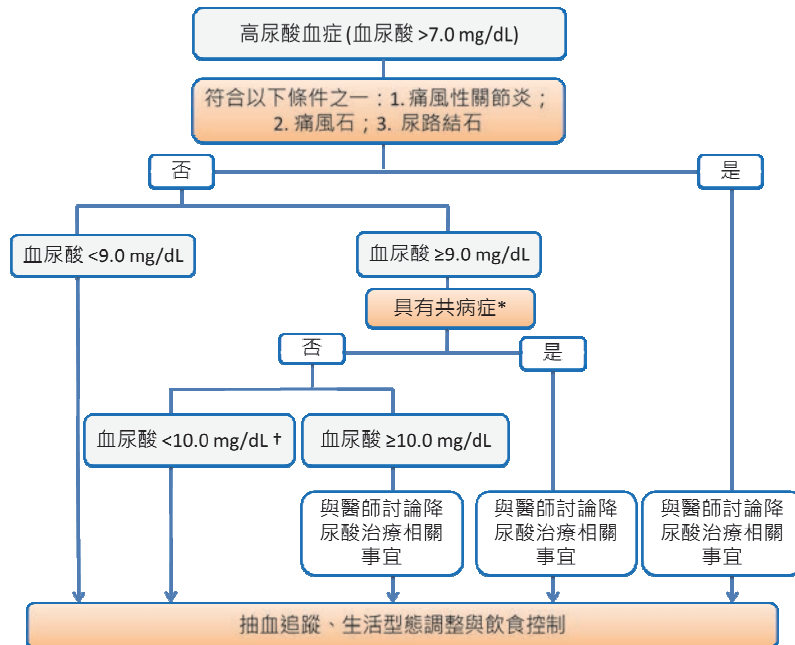
高尿酸血症之最新治療建議

有鑑於血尿酸過高與諸多全身性疾病惡化互為因果的不良影響，高尿酸血症的診療將提供代謝症候群、慢性腎病等疾病處理的新方向。目前也已有文獻針對痛風及高尿酸血症的病程發展提出新的分期系統⁴⁶；未來針對高風險族群（例如罹患腎臟疾病、心血管疾病、代謝性疾病的患者）宜考慮常規檢測血尿酸濃度，同

時考量尿酸濃度與共病決定是否給予相對應治療。社團法人中華民國風濕病醫學會於 2016 年參考歐美及日本等國之診治指引及本土資料，發表了台灣痛風與高尿酸血症診治指引的最新版本；即體現上述精神提出具體治療建議，詳見（圖一）¹。

參考文獻

1. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2557-68.
2. Wortmann RL, Kelley WN. Gout and hyperuricemia., H.E. Kelley WN, Ruddy S, Sledge CB, Editor. 2005, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 1402-48.
3. Chuang SY, Lee SC, Hsieh YT, et al. Trends in hyperuricemia and gout prevalence: Nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993-1996 to 2005-2008. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20: 301-8.
4. Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1550-7.
5. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R63.



* 共病症可包含慢性腎臟病、高血壓、缺血性心臟病、糖尿病、代謝症候群等。
 † 若經生活型態調整一段時間血尿酸仍未降至治療目標，可和醫師討論，以決定是否接受降尿酸藥物治療。

圖一：高尿酸血症治療方針。

6. Arai M, Yokosuka O, Fujiwara K, et al. Fulminant hepatic failure associated with benzbromarone treatment: a case report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 625-6.
7. Wagayama H, Shiraki K, Sugimoto K, et al. Fatal fulminant hepatic failure associated with benzbromarone. *J Hepatol* 2000; 32: 874.
8. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 649-62.
9. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 13.
10. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2557-68.
11. Wei CY, Sun CC, Wei JC, et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 369179.
12. Falidas E, Rallis E, Bournia VK, et al. Multiarticular chronic tophaceous gout with severe and multiple ulcerations: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 397.
13. Mittag F, Wuenschel M. Giant gouty tophi of the hand and wrist. *Orthopedics* 2011; 34: e790-2.
14. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-24.
15. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3: 271-86.
16. 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.
17. Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 475-82.
18. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 945-50.
19. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, 3rd, et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 551-61.
20. Liu WC, Hung CC, Chen SC, et al. Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 541-8.
21. Hisatome I, Kuwabara M. Hyperuricemia Plays Pivotal Role in Progression of Kidney Disease. *Circ J* 2016; 80: 1710-1.
22. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011; 9: 207-17.
23. Kim Y, Shin S, Kim K, et al. Effect of Urate Lowering Therapy on Renal Disease Progression in Hyperuricemic Patients with Chronic Kidney Disease. *J Rheumatol* 2015; 42: 2143-8.
24. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 654-61.
25. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 543-9.
26. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015; 16: 58.
27. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2013. Japanese Society of Nephrology, *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 346-423.
28. Tian Y, Chen K, Xie Z, et al. The association between serum uric acid levels, metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle aged and elderly Chinese: results from the DYSLipidemia International Study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 66.
29. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation--could it refine clinical risk stratification in AF? *Int J Cardiol* 2014; 170: 344-9.
30. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 237-42.
31. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116: 894-900.
32. Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99: 759-66.
33. Huang CC, Huang PH, Chen JH, et al. An Independent Risk of Gout on the Development of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2140.
34. Chen YF, Lin HH, Lu CC, et al. Gout and a Subsequent Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men Aged 64 and Under: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *J Rheumatol* 2015; 42: 1898-905.
35. Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, et al. The treatment of hyperuricemia. *Int J Cardiol* 2016; 213: 23-7.
36. Hsu PF, Chuang SY, Cheng HM, et al. Associations of serum uric acid levels with arterial wave reflections and central systolic blood pressure. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2057-63.
37. 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: 924-32.
38. 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: 1694-701.
39. Volterrani M, Iellamo F, Sposato B, et al. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2016; 213:

- 20-2.
40. Saban-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2013; 12: 94-9.
41. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 960-6.
42. Chen JH, Pan WH, Hsu CC, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 133-40.
43. Kushiyama A, Tanaka K, Hara S, et al. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World J Diabetes* 2014; 5: 787-95.
44. Lima WG, Martins-Santos ME, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie* 2015; 116: 17-23.
45. Lytvyn Y, Perkins BA, and Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes* 2015; 39: 239-46.
46. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1598-600.

Systemic Impacts of Hyperuricemia

Der-Yuan Chen^{1,3}, Kuang-Hui Yu⁴, Tsu-Yi Hsieh^{5,6}, Mei-Chuan Kuo^{7,8},
I-Te Lee^{1,9}, and Pai-Feng Hsu^{1,10}

¹*Rheumatology and Immunology Center, Department of Medicine,
China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan;*

²*Faculty of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan;*

³*Ph.D. Program in Translational Medicine and RongHsing Research Center for
Translational Medicine, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan;*

⁴*Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, Chang Gung Memorial Hospital and
Faculty of Medicine, Chang Gung University, Taiwan;*

⁵*Department of Medical Education, Taichung Veterans General Hospital;*

⁶*Ph.D. Program of Business, Institute of Business, Feng-Chia University;*

⁷*Division of Nephrology, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

⁸*Faculty of Renal Care, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;*

⁹*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Taichung Veterans General Hospital;*

¹⁰*Faculty of Medicine, National Yang-Ming University;*

¹¹*Department of Healthcare and Services Center, Taipei Veterans General Hospital*

Hyperuricemia is the central contributing element in the development of gout. Gouty arthritis generally occurs in the presence of monosodium urate crystal deposition within the joints. Beside the impact of hyperuricemia on joint inflammation, accumulating evidence indicates the detrimental consequences of hyperuricemia on multiple organs (e.g. kidneys, cardiovascular system). This review introduces hyperuricemia and discusses its impacts in the fields of rheumatology and immunology, nephrology, cardiology, and metabolism and endocrinology. We also propose an updated recommendation for the management of hyperuricemia. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 1-7)