

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb

EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI ZA URIČNI ARTRITIS

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS FOR GOUT

Zoja Gnjudić

Sažetak

Giht je česta upalna bolest koja zahvaća oko 2 % populacije industrijskih zemalja. Nastanak i početak bolesti ovisi o tri međuovisna čimbenika: kronična hiperuricemija, nakupljanje/taloženje kristala mononatrijevog urata i interakcija tih kristala s upalnim sustavom. Prevalencija i incidencija gihta zadnjih de-

setljeća u stalnom je porastu. Poznajemo brojne rizične čimbenike koji uz hiperuricemiju i genetske faktore pogoduju nastanku bolesti. To su prahrambene navike, prekomjerna konzumacija alkohola, metabolički sindrom, debljina, kronična bubrežna bolest i upotreba diuretika.

Ključne riječi

giht, hiperuricemija, epidemiologija, incidencija, prevalencija

Summary

Gout is the most prevalent form of inflammatory arthropathy, and affecting more than 2 % of the population in industrialized countries. The development and expression of gout depends on three key steps: chronic hyperuricemia, the growth of monosodium urate crystals and interaction between this crystals and inflammatory

system. Prevalence and incidence of gout have risen in recent decades. Numerous risk factors for the development of gout have been established, including hyperuricaemia, genetic factors, dietary factors, alcohol consumption, metabolic syndrome, hypertension, obesity, diuretic use and chronic renal disease.

Keywords

gout, hyperuricemia, epidemiology, incidence, prevalence

Uvod

Giht (hrv. *ulozi*) je metabolička bolest u kojoj dolazi do odlaganja kristala mononatrijevog urata u raznim tkivima u tijelu. Kristali se mogu odlagati u vezivnom tkivu zglobova, zglobnim prostorima, hrskavici, tetivama kada govorimo o uričnom artritisu (arthritis urica), u tkivu bubrega - urični nefritis (nephritis urica). Nakupine kristala u raznim dijelovima vezivnog tkiva (pod kožom ili na ušnoj hrskavici) tvore urične tofe (tophi urici). Najčešći uzrok ulaganju kristala mononatrijeva urata jest njezino prekomjerno stvaranje koje nadmašuje ekskrecijsku sposobnost organizma ili pak smanjena sposobnost izlučivanja (1,2).

Bolest se povezuje s genetski naslijeđenim poremećajem metabolizma, no puno je češće uzrokovana prekomjernim unosom namirnica životinjskog podrijetla koje su bogate purinima, prekomjernom konzumacijom alkohola te prekomjernom tjelesnom težinom. Klinička manifestacija je tipična akutna ataka artritisa na perifernim zglobovima (najčešće zglobu nožnog palca, iako oko 40 % može imati prvu ataku na nekom drugom zglobu) (2).

Za nastanak bolesti trebaju biti ispunjeni određeni uvjeti kao: dugotrajna hiperuricemija, prekomjerno stvaranje kristala mononatrijeva urata (MSU) i Interakcija između kristala MSU i upalnog sustava (2).

Povijest

Giht spada u najstariji poznati oblik artritisa, opisan još od Hipokrata u V. stoljeću prije Krista. Od drevnog Egipta, preko stare Grčke i Rima, kroz stoljeća giht je označavao i druge oblike artritisa. Smatralo ga se "bolešću kraljeva ili kraljevskom bolešću" ili "bolešću bo-

gataša". Povezanost gihta i mokraćne kiseline utvrđena je tek u XIX stoljeću, da bi se tek 60-ih godina prošlog stoljeća pojasnio patomehanizam nastajanja bolesti. Danas poznajemo patofiziologiju bolesti što je dovelo do razvoja učinkovitog liječenja i kontrole bolesti (3).

Epidemiologija

Razumijevanje epidemioloških podataka počiva na razumijevanju definicije i distribucije bolesti. Epidemiološke studije uglavnom koriste klasifikacijske kriterije a ne dijagnostičke, jer klasifikacijski kriteriji imaju za cilj definirati homogenu skupinu bolesnika s određenom bolesti. Epidemiologiju bolesti je teško kvantificirati zbog razlike u metodologiji između studija i razlike u definiranju bolesti. Većina studija definira bolest koristeći se Rimskim i New York dijagnostičkim kriterijima i ACR (American Rheumatism Association) iz 1977. godine te EULAR (European League Against Rheumatism) propozicijama iz 2006. godine (4,5). Danas se uglavnom koriste dijagnostički kriteriji iz 2010. godine (6).

Giht zahvaća 1-2% odrasle populacije industrijskog svijeta, i puno je češći problem nego se očekuje (7). Najnovije studije učestalosti gihta u SAD potvrđuju da 4% Amerikanaca ima giht a 21% odraslih hiperuricemiju. Prevalencija gihta raste s dobi i češća je u muškaraca.

Velike epidemiološke studije u SAD pokazuju da je prevalencija gihta udvostručena (2,9/1000 u 1990 na 5,2/1000 u 1999.), osobito u muškaraca u dobi iznad 75 godina (8,9). I ostale američke studije podupiru povećanje učestalosti gihta i hiperuricemije u posljednjim desetljećima (8).

Prevalencija gihta u Velikoj Britaniji pokazuje porast tijekom 1970-ih i 1980-ih godina (s 2,6/1000 u 1975. godini, na 13,9 slučajeva na 1000 stanovnika u 1999. godini), potom stabilizaciju tijekom 1990-ih godina. Prevalencija gihta u 1990. godine bila je 1,4% (9). Od 2000. do 2005. godine u Velikoj Britaniji procijenjeno je da 1,4% odraslih ima giht, kao i u Njemačkoj populaciji u istom razdoblju (10).

U deskriptivnim populacijskim studijama, prevalencija gihta u Češkoj republici iznosi 0,3% (11).

Incidencija

Podaci o incidenciji gihta su ograničeni prema podacima o prevalenciji.

Prema studiji Lina i suradnika, u petogodišnjoj kumulativnoj incidenciji (od 1991.-1992. do 1996.-1997.) god. gihta u Kineskoj populaciji nađena je u 18,83% (25). U 11-godišnjoj kumulativnoj incidenciji gihta u Novom Zelandu među Maorima nađena je 10,3% za muškarce i 4,3% za žene (26). Kumulativna incidencija gihta u SAD je 8,6% za muškarce, što potvrđuje porast javljanja gihta

Rizični čimbenici za nastanak bolesti

Povećana incidencija i prevalencija gihta povezana je s nizom poznatih rizičnih čimbenika. Poznajemo dvije kategorije rizičnih čimbenika. Jedni koje ne možemo modificirati i drugi koje možemo modificirati (19). One na koje ne možemo utjecati su spol, dob, naslijeđe, rasa, te kronična bubrežna bolest i transplantirani bole-

U talijanskoj populaciji, prevalencija gihta iznosi 0,46% (12). I druge studije italijanske populacije potvrđuju da se učestalost gihta povećava sa 6,7/1000 stanovnika u 2005. godini, na 9,1/1000 u 2009. godini. To povećanje je povezano i sa starenjem stanovništva, i bilo je četiri puta češće u muškaraca (13).

Među Afričkim, crnačkim stanovništvom giht je rijedak, i javlja u 0,005% u Južnoj Africi (14), kod 0,03% u Nigerijaca (15) i 1,9% u Togou (16).

Giht je zabilježen u 0,16% ruralne populacije Taiwanu i 11,7% starosjedioca Taiwanu (17).

U Kini je giht u 80-im godinama prošlog stoljeća bio rijetka bolest, ali je prevalencija gihta u 2008. godini bila čak 1,14%, kao izraz promjene stila života i prehrane (18,19). Randomizirane populacijske studije iz Kine pokazuju porast prevalencije gihta u istočnoj Kini, gradu Qingdao sa 3,6/1000 u 2002 (18) na 5,3/1000 u 2004. godini (19,20).

U Novom Zelandu porast poboljevanja od gihta je veći u populaciji Maora nego u Europskoj populaciji. U 1992. prevalencija gihta u Maora bila je prosječno 6,4% (21,22).

Giht je podjednako zastupljen i u Kini, Polineziji, Novom Zelandu i Africi. Poznavanje zemljopisne i etničke razlike/sličnosti mogu dati i neke odgovore u nastanku i prevenciji bolesti. Rasa, vrsta prehrane i stil života su samo neke od tih spoznaja.

Uočena je i sezonska povezanost javljanja gihta. To se povezuje sa sezonskim promjenama u prehrani, konzumacijom alkohola, tjelesnom aktivnosti i temperaturom. U Amerikanaca akutna ataka gihta je češća u proljeće (32%), i tijekom ljeta (23%), dok 20% ima akutnu ataku zimi (23). U Italiji se prva ataka gihta obično javlja u ljetnom periodu (lipnju i srpnju) te zimi (u prosincu) (24).

od 0,03% u 1978. godine na 0,05% u 1996. godini (27). Godišnja incidencija gihta prema Češkoj studiji bila je 0,41% (11). U kanadskoj populaciji u dobi iznad 65 godina, incidencija je bila 5,7-7,5/1000 muškaraca godišnje i 2,4-2,8% žena godišnje (28). U jednoj studiji Framingham Heart Study koja je obuhvaćala 5,209 osoba prosječne životne dobi od 28 godina, u 104 žene i 200 muškaraca zabilježen je giht. To pokazuje incidenciju gihta u 1,4 žena i 4,0 muškaraca na 1000 odraslih/u godini (29).

snici (19). Muškarci imaju veću razinu urata od žena i veću učestalost gihta u svim uzrastima, ali je ona manje izražena u starijoj životnoj dobi. Nakon menopauze razina urata raste i kod žena.

U Tajvanskoj populaciji, gdje je prevalencija gihta visoka, 25% populacije ima prvu ataku gihta prije 30 godi-

ne života (30), iako je poznato da se giht češće javlja u starijoj populaciji i u muškaraca u 80% slučajeva (10,31), čime indirekto potvrđuju da spol i dob nisu jedini čimbenici

Hiperuricemija

Hiperuricemija se definira kao razina urata viša od dvije standardne devijacije od prosjeka (420 $\mu\text{mol/l}$ u muškaraca, 360 $\mu\text{mol/l}$ u žena). To je koncentracija bliska granici topljivosti urata. Kad koncentracije prijeđe 380 $\mu\text{mol/l}$, raste rizik ulaganja kristala mononatrijevog urata u tkiva. Oni djeluju kao proupalni stimulans koji potiče upalnu reakciju (33).

Hiperuricemija je jedan od najvažnijih bioloških znakova gihta koja dovodi do prezasićenosti plazme i ekstracelularne tekućine mokraćnom kiselinom. Ona je ključna i za nastanak metaboličkog sindroma i neovisan čimbenik za nastanak kardiovaskularne bolesti. Hiperuricemija je česta u populaciji i nalazi u 15-20% populacije (7). Povezanost između asimptomatske hiperuricemije i gihta danas je jasnija jer se mogu naći zglobna oštećenja kod dugotrajne hiperuricemije, a prije nastupa gihta. Tako se u jedne četvrtina onih s dugotrajnom, asimptomatskom hiperuricemijom nađu depoziti mononatrijevog urata i subklinička upala (34). Današnja saznanja govore da samo 20% osoba s hiperuricemijom razvije i ataku gihta.

Razlike u genetici, biokemijskom i celularnom odgovoru na kristale mononatrijevog urata su ključni

Genetski čimbenici

Iako je odavno poznata obiteljska predispozicija za primarni giht, poglavito u muškaraca, genetska osnova nije do kraja poznata. Studije blizanaca potkrepljuju hipotezu da su genetski čimbenici ključni za kontrolu klirensa urata, a preko 70% ukupne mokraćne kiseline eliminira se kroz bubrege (36). Mehanizam nastanka primarnog gihta počiva na nedostatnom izlučivanju prije nego na hiperprodukciji. Recentna istraživanja usmjerena su na pronalaznje genetskog temelja za nastanak bolesti (37).

Interes znanstvene zajednice je usmjeren na gene koji reguliraju transport urata. SLC22A12 je genski humani transporter urata 1 (URAT1), koji uz druge poznate nosače, kontrolira reapsorpciju mokraćne kiseline iz bubrežnih tubula. Mutacija tih gena uključujući i povećanu aktivnost URAT 1 povezana je uz primarni giht (37).

Polimorfizam tih gena povezan je sa "smanjenim izlučivanjem" urične kiseline i hiperuricemijom u jednoj njemačkoj studiji (38), a mutacija URAT1 ima zaštitnu ulogu za nastanak gihta prema japanskoj cohort studiji (39).

Prehrana, alkohol i kvaliteta života

Povijesno se giht veže uz stil života i prehranu "bogatih" te prekomjernu konzumaciju alkohola. Tako se hrana bogata purinima - iznutrice, divljač, konzervirana hra-

na nastanak bolesti. U SAD populaciji mlađoj od 65 godina muškarci imaju 4× veću prevalenciju bolesti nego žene (4:1), ali u dobi >65 godina ta razlika je manja (3:1) (32).

za prezentaciju bolesti. Odlaganje mononatrijevog urata ne ovisi samo o lokalnoj koncentraciji urata, već i o stanju hidratacije, temperaturi, pH, koncentraciji kationa i proteina ekstracelularnog matriksa.

U jednoj cohort studiji u više od 200 asimptomatskih muškaraca, uočen je povećan rizik za giht, ovisno o koncentraciji mokraćne kiseline. Godišnja incidenca gihta bila je 4,9% kod onih koji su u početku ispitivanja imali koncentraciju mokraćne kiseline ≥ 9 mg/dl, a kumulativna incidencija bila je 22% nakon 5 godina praćenja. U usporedbi, godišnja incidenca bila je 0,5% u onih koji su inicijalno imali 7-8,9 mg/dl i 0,1% u onih s vrijednostima mokraćne kiseline <7 mg/dl (25,35). Taj rizik za nastanak bolesti ovisno o koncentraciji mokraćne kiseline uočen je u muškaraca i žena (25,29).

Dugotrajna hiperuricemija je važan čimbenik na koji možemo utjecati, jer se pokazala direktna povezanost nivoa serumskih urata i pojave atake gihta. Dugotrajna neliječena hiperuricemija češće dovodi do kroničnog gihta i subkliničkih odlaganja kristala urata, a bez atake gihta. Danas razlikujemo asimptomatsku hiperuricemiju i asimptomatski giht te simptomski giht s akutnom i kroničnim simptomima poliartrikularne zahvaćenosti.

Epidemiološke studije gihta u Novom Zelandu pokazuju značajnu povezanost gena i stila života u nastanku bolesti. U 2010. dvije druge studije dokazale su povezanost C421A SNP i gihta (40). Prva studija provedena na kineskoj etničkoj skupini Han, potvrdila je povezanost između C421A polimorfizma i bolesti. Druga studija je učinjena u Novom Zelandu, gdje je stopa gihta visoka, i ustanovila je povezanost između C421A SNP i gihta u populaciji bijelaca u Novom Zelandu, i populaciji s pacifičkog otoka, ali ne u autohtonom stanovništvu Maora, ističući sub-populacije razlike (40).

Nosač za transport glukoze i fruktoze SLC2A9 (GLUT 9) je drugi nosač urata u proksimalnim renalnim tubulima (41), i polimorfizam tih gena povezan je s razinom mokraćne kiseline (42), i gihtom (43,44). Ta povezanost polimorfizma SLC2A9 i povišenog nivoa mokraćne kiseline potvrđena je u tri velike cohort studije (44,45). Danas je poznato 14 gena i 9 lokusa povezanih s nastankom gihta i hiperuricemije (45).

na, školjke, crveno meso povezuje s nastankom gihta, jer dovode do hiperuricemije (40). Važna je i količina hrane koja se unosi, pa tako rizik za nastanak bolesti raste s

količinom unesene hrane. Unos kave u količini većoj od 6 šalica dnevno ima protektivno djelovanje za nastanak gihta, a konzumacija 2 ili više gazirana, zaslađena pića dnevno, povećavaju rizik za giht (46,47,48).

Konzumacija povrća bogatog purinima nije povezana s rizikom za giht (46). Jednako tako je uočeno da mliječni proizvodi (obrano mlijeko) i mliječne masti smanjuju rizik za giht. Primjena ovih saznanja otvara mogućnost utjecaja na učestalost bolesti i recidiva.

Konzumacija nekih alkoholnih pića povezana je s povećanim rizikom za nastanak gihta. Rizik za javljanje bolesti ovisan je i o dozi alkohola unesenog u prethodna 48 sata i akutne atake (sedam alkoholnih pića u 48 sata značajno povećavaju rizik). Različiti su mehanizmi koji su odgovorni za to kao: smanjenju renalne ekskrecije, porast produkcije urata ili visokog sadržaja purina u unesenom alkoholu (npr. pivo). Umjerena konzumacija vina ne povećava rizik za giht (46,47).

Značajan globalni problem je i pretilost. Prekomjerna tjelesna težina značajno povećava rizik za nastanak gihta,

a smanjenje tjelesne težine potiče i snižavanje nivoa mokraćne kiseline (46). Postoji čvrsta povezanost između povećane tjelesne mase (BMI) i rizika za nastanak gihta (relativni rizik (RR):3,0 za BMI >35 kg/m², a gubitak tjelesne težine smanjuje i razinu mokraćne kiseline. Tjelesna aktivnost smanjuje incidenciju gihta (35,40,48).

Giht značajno smanjuje i kvalitetu života zbog nastanka kroničnog granulomatoznog sinovitisisa i zglobnih erozija koje dovode do destruktivnih promjena te mogu smanjiti funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života (48). Kvaliteta života je značajno smanjena čak i kod onih koji imaju relativno blagu bolest i rijetke tofe, zbog prisutnog muskuloskeletnog komorbiditeta (48). Iako promjena stila života izolirano ne može smanjiti visinu serumskog urata, modifikacija stila života i prehrane pozitivno djeluje na javljanje bolesti i nastanak metaboličkog sindroma.

Visoka razina urične kiseline, kronična bubrežna bolest, hipertenzija i kardiovaskularna bolest povećavaju rizik smrtnosti, iako podaci iz literature nisu konzistentni (49,50).

Komorbiditet i nastanak gihta

Danas je znanstveno dokazana povezanost hipertenzije s drugim kroničnim entitetima.

Giht/hiperuricemija je neovisan rizični čimbenik za nastanak kardiovaskularne bolesti, hipertenzije i kronične bubrežne bolesti, i stoga važan i kod asimptomatskog gihta (50). Taloženje kristala urata i mikrotofa u intersticiju i/ili unutra tubula bubrega dovode do oštećenja bubrega. To su dokazala i ispitivanja na životinjama (49).

Osim kronične bolesti bubrega i koronarne bolesti, povišen tlak, dijabetes tip 2 i dislipidemija, te metabolički sindrom su češći uz hiperuricemiju (51,52).

Prema podacima NHANES studije 2007.-2008. u SAD, analizom prevalencije komorbiditeta i gihta/hiperuricemije, našla se kronična bubrežna bolest drugog

stadija u onih s hiperuricemijom u 61,4%, njih 54,4% bilo je pretilo, 49,7% imalo je hipertenziju, 14,8% imalo je kroničnu bubrežnu bolest stadij 3. Kod 13,5% nađen je dijabetes, 12,3% imalo je nefrolitijazu, 5,7% doživjelo je moždani udar, 5,1% imalo je infarkt miokarda, a u 5,1% nađeno je zatajenje srca (52,53).

I druge studije (NHANES III) potvrđuju da je giht povezan s metaboličkim sindromom u 63% slučajeva (52), a 23-50% onih s gihtom ima i hipertenziju. Prevalencija metaboličkog sindroma u onih s gihtom bila je viša (60%) nego u onih bez gihta (25%). Hipertenzija povećava incidenciju gihta u usporedbi s onima bez hipertenzije (50,54).

Okolo 50% populacije s gihtom ima barem jednu od nabrojanih kroničnih bolesti (10,54).

Lijekovi

Poznato je da određeni lijekovi mogu dovesti do hipertenzije kao npr. diuretici, niske doze aspirina i salicilata, ciklosporin, levodopa, lijekovi za liječenje tuberkuloze.

Neki lijekovi povećavaju rizik za hiperuricemiju npr. diuretici koji povećavaju reapsorpciju mokraćne kiseline u bubrežima, dok drugi smanjuju razinu mokraćne kiseline, kao urikozurici npr. benzbromaron, i vitamin C (55). Metaanalizom je potvrđeno da suplementacija vitaminom C značajno smanjuje serumsku razinu urata.

Aspirin ima bimodalni učinak na razinu urata; niske doze inhibiraju izlučivanje mokraćne kiseline i pove-

ćavaju razinu urata, dok visoke doze (>3000 mg/dnevno) djeluju kao urikozurik (56,57).

Ciklosporin je neovisan čimbenik za nastajanje gihta u onih s transplantiranim organima. U tih bolesnika je prezentacija gihta teška a tofi češći (58,59).

Poznati su i neki drugi lijekovi čija se primjena povezuje uz nastanak gihta. To su uz diuretike, ciklosporin, male doze salicilata, i etambutol, pirazinamid, omeprazol te kronična upotreba laksativa (59,60). Liječnik mora biti oprezan kod propisivanja tih lijekova u onih s gihtom.

Zaključak

Giht je relativno rijedak upalni artritis čija incidencija i prevalencija raste zadnjih desetljeća. Taj porast

povezan je sa starenjem stanovništva, komorbiditetom, promjenama životnih i prehranbenih navika, pretilošću,

te okolišnim čimbenicima. Dobro poznavanje rizičnih čimbenika, rano prepoznavanje i monitoriranje hiperu-

ricemije, komorbiditeta i same bolesti su integrirani dio strategije prevencije i liječenja.

Literatura

1. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2400-2414. doi:10.1002/art.20438.
2. Teng GG, Nair R, Saag KG. Pathophysiology clinical presentation and treatment of gout. *Drugs* 2006;66:1547-1563.
3. Richette P, Bardin T. "Gout". *Lancet* 2010;375(9711):318-28. doi:10.1016/S0140-6736(09)60883-7. PMID 19692116.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006 Oct;65(10):1312-24.
5. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006 Oct;65(10):1301-11.
6. Pelaez-Ballestas I, Hernandez Cuevas C, Burgos-Vargas R, Hernandez Roque L, Teran L, Espinoza J. et al. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J Rheumatol* 2010;37(8):1743-8.
7. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher Jr HR, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005 Feb;64(2):267-72.
8. Lawrence, R. C. et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
9. Currie W. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. *Ann Rheum Dis* 1979;38:101-106.
10. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M. et al. Gout in the UK and Germany; prevalence, comorbidities and managements in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-66.
11. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatology* 2006;24:499-507.
12. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Prevalence MAP. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exper Rheumatology* 2005 Nov-Dec;23(6):819-28.
13. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C. et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009; a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012, lipanj. <http://ncbi.nih.gov/pubmed/22736095>.
14. Adebajo AO, Birrell F, Hazleman BL. The pattern of rheumatic disorders seen amongst patients attending urban and rural clinics in west Africa. *Clinical Rheumatology* 1992 Dec;11(4):512-5.
15. Lutalo SK. Chronic inflammatory rheumatic diseases in black Zimbabweans. *Ann Rheum Dis* 1985 Feb;44(2):121-5.
16. Mijiyawa M, Oniankitan O. Risk factors for gout in Togolese patients. *Joint Bone Spine Revue du Rhumatisme* 2000;67(5):441-5.
17. Chang SJ, Ko YC, Wang TN, Chang FT, Cinkotai FF, Chen CJ. High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's Aborigines. *J Rheumatol* 1997;24:1364-1369. [PubMed]
18. Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, Chen X, Xu F, Wang F, Sun R, Hu J, Song W, Yan S, Wang C. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricaemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol* 2008;35:1859-1864. [PubMed]
19. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S2.
20. Nan H, Qiao Q, Dong Y, Gao W, Tang B, Qian R, Tuomilehto J. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol* 2006;33:1346-1350. [PubMed]
21. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis* 1997;56:22-26.
22. Lennane GAQ, Rose BS, Isdale IC. Gout in the Maori. *Ann Rheum Dis* 1960;19:120-125. doi:10.1136/ard.19.2.120.
23. Doherty M. New insights into The epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(suppl2):ii2ii8, doi:10.1093/rheumatology/kep086.
24. Zampogna G, Andracco R, Parodi M, Cimmino MA. Clinical features of gout in a cohort of Italian patients. *Reumatismo* 2009;61(1):41-7.
25. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000;27(4):1045-50.

26. Brauer GW, Prior I. A prospective study of gout in New Zealand Maoris. *Ann Rheum Dis* 1978;37(5):466-72.
27. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:443-449. doi:10.1038/ncprheum0556.
28. De Vera M, Rahman MM, Rankin J, Kopeck J, Gao X, Choi H. Gout and the rise of Parkinson's disease; a cohort study. *Arth Rheum Arthritis Care & Research* 2008;59(11):1549-54.
29. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:1069-1076. doi: 10.1002/art.27338. [PubMed] [Cross Ref]
30. Yu Kh, Luo SF. Younger age of onset of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 (1):166-70.
31. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger jr TA, Felts WR. et al. Estimates of the prevalence of selected arthritis and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989;16(4):427-41.
32. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10-years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31(8):1582-7.
33. Choi HK, Mount DB, Reeginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
34. de Miguel E, Puig JG, Castillo C. et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricemia; a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis* 2012;158.
35. Champion EW, Glynn RJ, Delabry Lo. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987;82:421-426.
36. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL. et al. Genetic control of the renal clearance of urate; a study of twins. *Ann Rheum Dis* 1992;51:375-377.
37. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791-1799. doi: 10.1172/JCI42344. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref.]
38. Graessler J, Graessler A, Unger S. et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in German Causiann population. *Arthritis Rheum* 2006;54:292-300.
39. Taniguchi A, Ureno W, Yamanaka M. et al. A common in an organic anion transporter gene SLC22A12 is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum* 2005;52:2576-2577.
40. Phipps-Green AJ, Hollis-Moffatt JE, Dalbeth N, Merriman ME, Topless R, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, Stamp LK, Merriman TR. A strong role for the ABCG2 gene in susceptibility to gout in New Zealand Pacific Island and Caucasian, but not Maori, case and control sample sets. *Hum Mol Genet*
41. van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA, Wolfenbuttel BH, Johnson T, Caulfield MJ, Navis G. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 2010;19:387-395. doi: 10.1093/hmg/ddp489. [PubMed] [Cross Ref]
42. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M, Mangino M, Albrecht E, Wallace C, Farrall M, Johansson A, Nyholt DR, Aulchenko Y, Beckmann JS, Bergmann S, Bochud M, Brown M, Campbell H. EUROSPAN Consortium; Connell J, Dominiczak A, Homuth G, Lamina C, McCarthy MI. ENGAGE Consortium. Meitinger T, Mooser V, Munroe P, Nauck M, Peden J. et al. Metaanalysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009;5:e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504. [PMC free article] [PubMed]
43. Morcillo S, Rojo-Martinez G, Martin-Nunez G, Gómez-Zumaquero JM, García-Fuentes E, de Adana MR. Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene predicts hyperuricemia risk in a population from southern Spain. *J Rheumatol* 2010;37:417-421. doi: 10.3899/jrheum.090637. [PubMed] [Cross Ref]
44. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1232-1234. doi: 10.1136/ard.2008.106856. [PubMed] [Cross Ref]
45. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine* 2010. in press. [PubMed]
46. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich food, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-1103.
47. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277-1281.
48. Choi HK "A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout". *Curr Opin Rheumatol* 2010;22 (2): 165-72. doi:10.1097/BOR.0b013e328335ef38. PMID 20035225.
49. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on prognosis of renal disease. *Semin Nephrol* 2005;25:43-9.
50. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:237-242.
51. Rott KT, Agudelo CA. Gout. *JAMA* 2003;289:2857-2860.
52. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:109-115.

53. Zhu Y, Pandaya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. *Arthritis Rheum* 2011;doi:10.1002/art.30520 <http://doi.wiley.com/10.1002/art.30520>.
54. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan K. Obesity, weight change hypertension, diuretic use and risk of gout in men:the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005;165:742-748.
55. Juraschek SP, Miller ER, 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid:a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Care Res* 2011;63:1295-1306.
56. Caspi D, Lubart E, Graff E. et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:103-108.
57. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks; the online case-crossover gout study. *J Rheumatol* 2006;33:134-135.
58. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V. et al. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005;80:1383-91.
59. Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Sem Nephrol* 2005;25:50-5.
60. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention; a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:192-202,1531-6963.