

USPOREDBA POJAVNOSTI HIPERURICEMIJE I GIHTA NA OTOKU KORČULI I OTOKU VISU S GRADOM SPLITOM I NJEGOVOM OKOLICOM

COMPARISON OF THE INCIDENCE OF HYPERURICEMIA AND GOUT BETWEEN KORČULA AND VIS ISLANDS AND THE CITY OF SPLIT INCLUDING ITS SURROUNDINGS

IRIS JERONČIĆ TOMIĆ, SHELLY PRANIĆ, ROSANDA MULIĆ, OZREN POLAŠEK*

Deskriptori: Giht – epidemiologija, genetika, povijest; Hiperuricemija – epidemiologija, genetika; Mokraćna kiselina – metabolizam, u krvi; Proteinski nosači za glukozu – genetika; Genski polimorfizam; Prehrambene navike; Učestalost; Rizični čimbenici; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Giht (ulozi) primjer je povezanosti životnih navika i pobola. 19. je stoljeće „zlatni vijek“ za ovu bolest, simbol bogatstva. U projektu *10.001 Dalmatinac* proučavana je mokraćna kiselina kod populacije Korčule i Visa, a rezultat je nalaz gena SLC2A9. U istraživanjima interakcije genetskih varijanta gena i prehrambenih navika rezultati upućuju na to da u muškaraca imamo latentnu bolest koja u manjem postotku prelazi u manifestnu. Kod žena obrazac govori o velikim promjenama metabolizma mokraćne kiseline u menopauzi. Učestalost hiperuricemije veća je od one u stanovništvu obale, povećava se u dobi oko 50 godina. Porast učestalosti kod žena uočen je u vrlo starim dobnim skupinama. Istraživanja načina života i nasljednih osobina navode na razmatranje genetskog profila kao važne odrednice ustroja zdravstvenog sustava u tim sredinama. Kreiranje lokalne zdravstvene politike trebalo bi uključiti spoznaje o genetskom profilu i lokalne uvjete, bez jedne politike za sve populacije.

Descriptors: Gout – epidemiology, genetics, history; Hyperuricemia – epidemiology, genetics; Uric acid – blood, metabolism; Glucose transport proteins, facilitative – genetics; Polymorphism, genetic; Feeding behavior; Incidence; Risk factors; Croatia – epidemiology

Summary. Gout is an example of the connection between lifestyle and morbidity. The 19th century is a period considered as the “golden age” for this disease, a symbol of material well-being. We were the first to report on a novel role in uric acid transport by the SLC2A9 gene from the *10,001 Dalmatians* project in the population of Korčula and Vis. We found that gout in males was latent and a smaller percentage developed gout, while in females it was more likely that uric acid metabolism was related to menopause. The incidence of hyperuricemia was higher in the island population compared to the coastal population and was associated with increases in age, particularly around 50 years. Moreover, a substantial increase in the incidence of gout in the female population was observed only in very old age groups. Further research into the lifestyle and hereditary characteristics is encouraged, as genetic profiles of isolated and remote populations are important determinants of the structure of the health system in these environments. The creation of local health policies in the future should include knowledge about the genetic profile and local conditions, rather than create a health policy for all populations.

Liječ Vjesn 2017;139:144–149

Giht je kronična bolest obilježena napadajima artritisa uzrokovanog depozitima kristala mokraćne kiseline u zglobovima.¹ U razvijenim zemljama pojavnost bolesti iznosi 1 – 2% odraslih. Bolest zauzima prvo mjesto prema učestalosti upalnog artritisa kod muškaraca.^{2,3} Kod žena se češće pojavljuje nakon menopauze, a kao rizični čimbenici za pojavu gihta do sada su opisani i okolišni i genetski čimbenici.^{4,5}

Prirodni tijek gihta sastoji se od tri razdoblja: asimptomatske hiperuricemije (stanja povišene serumske koncentracije mokraćne kiseline), akutnih napadaja s asimptomatskim intervalima i, konačno, pojave kroničnog artritisa.^{6–8} Koncentracija serumske mokraćne kiseline i klinička slika gihta upućuju na poligenetsku i multifaktorsku bolest uvjetovanu složenim međudjelovanjem brojnih gena i čimbenika okoliša. Do sada je opisana genetska podloga ovih svojstava, tako što je opisano devet lokusa povezanih s koncentracijom mokraćne kiseline, od kojih šest kodira proteine bubrežnog transporta.^{9–11} Genetske varijacije proteina odgovornih za transport ključ su u regulaciji koncentracije mokraćne kiseline.

Kronična hiperuricemija najsnažniji je do sada opisani rizični čimbenik gihta.¹² Incidencija je gihta 0,5% kod ljudi

sa serumskom koncentracijom mokraćne kiseline između 420 i 530 $\mu\text{mol/L}$ te 4,5% kod onih s 540 $\mu\text{mol/L}$ i više. Kod bolesnika s koncentracijom od 540 $\mu\text{mol/L}$ i više, incidencija je 22% nakon pet godina. U mnogih bolesnika s hiperuricemijom nikad se ne razvije klinički jasna slika gihta.^{13–15}

Otočne populacije Republike Hrvatske čine metapopulaciju genetičkih izolata s dobro dokumentiranom demografskom poviješću.¹⁶ Na ovim izoliranim populacijama provedena su istraživanja kroničnih bolesti. U obavljenim istraživanjima prikazana je smanjena genetska i okolišna raznolikost otočnih populacija zbog čega se one smatraju prikladnima za istraživanje multifaktorskih i poligenetskih bolesti.¹²

Osim dobro poznate demografske povijesti populacija ovih otoka pogodna je za istraživanje zbog dobre infrastrukture zdravstvenog sustava, suradljivosti obiteljskih liječni-

* Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu (doc. dr. sc. Iris Jerončić Tomić, dr. med.; dr. sc. Shelly Pranić, dr. med.; prof. dr. sc. Rosanda Mulić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Ozren Polašek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Jerončić Tomić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split, e-mail: iris.jeroncic@mefst.hr
Primljeno 22. svibnja 2016., prihvaćeno 1. lipnja 2017.

ka, dostupnosti genealoških podataka, kao i zainteresiranosti stanovnika za sudjelovanje u istraživanju.

Povijesni okvir

Giht, „kralj među bolestima i bolest kraljeva“, jedna je od najranije opisanih bolesti. Rijetko je koja bolest bila pozitivno stigmatizirana i značila društveno poželjno obilježje. Imati giht značilo je živjeti u izobilju. Prvi put opisan kod Egipćana 2640. god. pr. Kr., giht je bolest dobro poznata još grčkim i rimskim liječnicima. Hipokrat je opisao povezanost gihta i neumjerenosti u jelu i piću, a pojavu bolesti objasnio je neravnotežom četiriju tekućina u tijelu i prevagom sluzi. U liječenju je upotrebljavao purgative uz dijetu jer je opazio brzo povlačenje znakova bolesti za vrijeme dizenterije.¹⁴

Galen je uočio pojavu bolesti u obitelji, sklonost stvaranju bubrežnih kamenaca i pojavu tofa – nakupina kristala mokraćne kiseline u tkivu.¹⁴ Većina rimskih careva bolovala je od ove bolesti. Često su uz giht bolovali od alkoholizma i duševnih bolesti. Možda je saturnizam odgovoran za zajedničku pojavnost ovih bolesti jer se u vinu nalazilo olovo koje je potjecalo iz posuda za proizvodnju vina. Vinom je olovo dodano hrani koja je pripremana u posudu od bronce i kositra s velikim udjelom olova.¹⁷

Prema istraživanjima, giht je za vrijeme Bizanta uzrokovao neumjerenošću u jelu i piću iako je i tada naglašena nasljedna komponenta. Koliko je bolest bila uobičajena govori podatak da je od 86 careva njih 14 imalo giht.¹⁸

Liječnici su u vrijeme Bizanta poznavali učinak kolhicina. Hermodactylus je lijek iz biljke *Colchicum autumnale* i prvi ga je opisao u liječenju gihta Jakov Psychristus, osobni liječnik cara Leona I. (457. – 474.).^{17,19}

Kliničku sliku bolesti prvi je opisao engleski liječnik Thomas Sydenham u djelu „Tractatus de podagra et hydrope“ 1683. godine prikazujući vlastiti doživljaj.¹⁵ Njegovo se zapažanje o bolnosti tereta plahte na palcu za vrijeme napadaja često navodi i danas. Osim zahvaćenih zglobova znao je i za bubrežne kamence u ovoj bolesti.

Devetnaesto stoljeće u Engleskoj se smatra „zlatnim vijekom“ za ovu bolest. Giht je bio simbol staleškog bogatstva. Lord Chesterfield je zapisao za bolest koja se smatrala „znakom uzvišenosti i plemenitosti“ da je „bolest gospode, dok je umatizam bolest konjušara“.¹⁷

Nagli porast učestalosti bolesti u Engleskoj podudara se s ukidanjem carina i porastom potrošnje portugalskih vina jako onečišćenih olovom zbog čuvanja u posudama bogatim olovom.¹⁷

Amerikanci su bolest rijetko vidali i vezali su njezinu pojavnost uz Europu. Godine 1936. objavljen je rad Herricka i Tysona, *Gout: a forgotten disease*, koji je upozorio na greške u dijagnostici i često vođenje bolesnika pod drugom dijagnozom.¹⁷ Kolhicin za profilaksu recidiva uveo je Cohen, probenecid je uveden 1951., a 1963. alopurinol za kontrolu hiperuricemije. Godine 1967.¹² Seegmiller i suradnici opisali su Lesch-Nyhanov sindrom i manjak enzima hipokantantin-gvanin-fosforibozil-transferaze u tih bolesnika.²⁰

Nakon Drugoga svjetskog rata raste učestalost ove bolesti, vjerojatno kao posljedica veće potrošnje mesa i alkohola. Hitchings i Gertrude Elion dobili su 1988. godine Nobelovu nagradu za medicinu zbog svojeg rada o razvoju alopurinola, azatioprina i nekoliko drugih lijekova.¹⁵

Prvi zapisi o ovoj bolesti kod nas potječu iz Dubrovačke Republike. O njoj je pisao Ivan Ravenjanin, dubrovački kancelar iz 1407. U Dubrovačkom arhivu sačuvane su liječničke svjedočbe o bolesnim Dubrovčanima. U 19. stoljeću

bolest polako nestaje u Gradu. Prvi zapisi iz kontinentalne Hrvatske potječu iz Krapinskih Toplica od Leopolda Tanzera 1861. godine. Prevalenciju gihta u Hrvatskoj istraživali su Klarica 1973. na području Primoštena i Čunović 1988. godine u Krapinskim Toplicama. U spomenutim radovima nisu nađene razlike u pojavnosti uričnog artritisa populacije primorske i kontinentalne Hrvatske.¹⁷

Utjecaj životnog stila i prehrane

Povezanost gihta i načina života odavno je poznata. Većina bolesnika s gihtom ima prekomjernu tjelesnu težinu. Smanjenjem tjelesne težine snižavaju se koncentracije mokraćne kiseline u serumu i urinu.

Oko dvije trećine dnevnog opterećenja purinom nastaje endogeno iz prometa stanica, a trećina je produkt prehrane. Namirnice bogate purinom jesu životinjsko meso (govedina, svinjetina, janjetina, mesne preradevine i mesni ekstrakti), morski plodovi (riblji fileti, tuna, škampi, jastog, školjke itd.) i biljke (grašak, grah, leća, šparoge, gljive i kvasac). S druge strane, mliječni proizvodi (mlijeko, sir, jogurt, sladoled), žitarice i njihovi proizvodi (kruh, tjestenina), povrće, voće, orašasti plodovi, šećeri i slastice niskog su sadržaja purina.^{18,21} Umjeren unos povrća bogatog purinima ili proteinima nije bio povezan s povećanim rizikom od gihta. Opisan je i zaštitni učinak određenih namirnica kao što su vitamin C i kava.²²

U okviru projekta *10.001 Dalmatinac* provedena su istraživanja interakcije između genetskih varijanta gena za glukozni transporter (SLC2A9) i prehrambenih navika u regulaciji serumske mokraćne kiseline. Njihovi su rezultati pokazali znatno sniženje koncentracije mokraćne kiseline s povećanjem konzumacije mlijeka, kiselog vrhnja, pačjeg mesa, puretine i jaja. Tri polimorfizma pojedinačnih nukleotida (SNP) iz gena SLC2A9 (rs1014290, rs6449213 i rs737267) korelirana su s prehrambenim navikama i koncentracijom mokraćne kiseline. Jedinu značajnu povezanost nađena je između konzumacije krumpira i rs737267, a gotovo značajna interakcija nađena je između konzumacije bezalkoholnih pića i rs1014290. Povećana konzumacija bezalkoholnih pića u interakciji s genotipom TT na rs1014290 povisila je serumsku koncentraciju mokraćne kiseline te se čini da je metabolički utjecaj bezalkoholnih pića određen pozadinskim genotipom rs1014290.^{22,23}

Konzumacija alkohola ima višestruku ulogu u nastanku bolesti i pogoršanju simptoma. Alkohol povećava tjelesnu masu osobe zbog kalorijske vrijednosti te tako povisuje koncentraciju mokraćne kiseline. Alkohol pojačava razgradnju nukleotida adenina, uzrokuje laktacidemiju i ketozu koje smanjuju sekreciju mokraćne kiseline u tubulima bubrega i time pridonosi hiperuricemiji.^{24,25}

Od svih alkoholnih pića vino je vjerojatno najmanje štetno za bolesnika s gihtom. Iako ono također sadržava purine, konzument ne bi imao mjerljiv učinak na rizik od ove bolesti.^{25,26} Od svih alkoholnih pića pivo zauzima posebno mjesto zbog bogatstva purinom podrijetlom iz kvasca koji se rabi prilikom proizvodnje tog pića.

Metode primijenjene u radu

Opis istraživane populacije i uzorka

Ispitanici u ovom istraživanju potječu iz tri populacije: otoka Visa, otoka Korčule te grada Splita i njegova šireg područja. Prema osnovnom obilježju, radilo se o presječnom i dijelom o longitudinalnom istraživanju prigodnog uzorka, jer su ispitanici dragovoljno pristupali istraživanju

nakon pozivanja putem sredstava javnog informiranja i poštanskih pozivnica poslanih svim stanovnicima istraživanih područja (ovo se odnosi na otoke Vis i Korčulu).

Posebna pozornost u istraživanjima posvećena je načinu prehrane. On je za svakog ispitanika detaljno ispitan posebnim upitnikom koji je sastavljen za potrebe ovog istraživanja. Pitanja o prehrani obuhvaćala su broj dnevnih obroka, način pripremanja hrane, posebne oblike prehrane (dijeta), količinu tekućine koja se unosi u organizam i dodatke prehrani (vitamini i minerali). Upitnikom su prikupljeni i podaci o učestalosti konzumiranja raznih namirnica podijeljenih u skupine: mlijeko i mliječni proizvodi, meso i mesne prerađevine, organi i iznutrice, divljač, perad, ribe i riblje prerađevine, jaja, povrće, voće i voćni proizvodi, žitarice i proizvodi, konditorski proizvodi, industrijski proizvodi, pića i napitci.

Konzumacija alkohola zabilježena je kao količina alkohola mjerena u litrama koja se popije u tjedan dana. Posebno je bilježena količina piva, vina i žestokog alkohola.

Za svakog ispitanika prikupljeni su genealoški podatci. Podatci o rodbinskim vezama uključivali su ime i (djevojačko) prezime majke, ime i prezime oca, kao i baka i djedova. Za sve osobe u rodoslovnom stablu zabilježeni su datum i mjesto rođenja. Prema mjestu rođenja baka i djedova, podrijetlo ispitanika podijeljeno je na nekoliko skupina. Ispitanicima čije su bake i djedovi rođeni na Visu ili Korčuli pripisalo se podrijetlo s Visa ili Korčule. Za ispitanike kojima je barem jedan predak bio podrijetlom s otoka, a ostali predci iz ostatka Hrvatske ili drugih država, definirano je mješovito podrijetlo. Temeljem ovih podataka i njihove provjere na osnovi genetičkih biljega izrađena je matrica rodbinskih veza koja je poslužila za izračunavanje heritabilnosti.

Za provedbu ovog istraživanja financiranje je najvećim dijelom odobrio *Medical Research Council, Human Genetics Unit* iz Edinburgha, Škotska, Velika Britanija, u okviru svojeg programa istraživanja genetske podloge kroničnih bolesti kod ljudi te je osigurano 30 milijuna eura, od čega 95 posto na međunarodnim natjecanjima. Manji dio istraživanja, oko 5%, financiralo je i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH. Stoga je bilo potrebno dobiti dva etička odobrenja za provedbu projekta, koja su i ishoda: *Multi-Centre Research Ethics Committee for Scotland* i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mjerenje serumske koncentracije mokraćne kiseline provedeno je u certificiranom laboratoriju „Salzer“, Bukovčev trg 3, 10000 Zagreb, uporabom urikaze i ultraljubičastog zračenja. Serum za analizu dobiven je iz uzorka periferne krvi, koji je ispitanicima uziman ujutro dok su bili na prazan želudac. Nakon centrifugiranja i odvajanja sastavnica krvi serum je odmah zamrzavan na -70 °C, dok je supernatant s leukocitima iskorišten za izdvajanje DNK. Nakon izdvajanja s pomoću kitova *Nucleon DNK* je poslan u tvrtku *Illumina*, koja je provela genotipizaciju. Ona je obavljena s pomoću genetskih panela (*Illumina HumanHap300* s 317,053 biljega za Vis i *Illumina HumanCNV370* s 346,026 biljega za Korčulu i Split). U analizi su rabljeni biljezi koji su u prethodnim istraživanjima povezani sa serumskom koncentracijom mokraćne kiseline, koji spadaju u gen *SLC2A9* i druge.

Referentne vrijednosti prilikom određivanja serumske koncentracije mokraćne kiseline bile su za muškarce 182 – 403 μmol/L, a za žene 134 – 337 μmol/L. Serumsku koncentraciju mokraćne kiseline usporedili smo prema dobi i spolu. Važno nam je bilo utvrditi promjene kod osoba ženskog spola prije i nakon menopauze. Podatke o menopauzi

dobili smo anamnestički od ispitanica te je menopauza definirana kao razdoblje koje traje dulje od godinu dana od posljednje menstruacije.

Rezultati istraživanja na dalmatinskim otocima

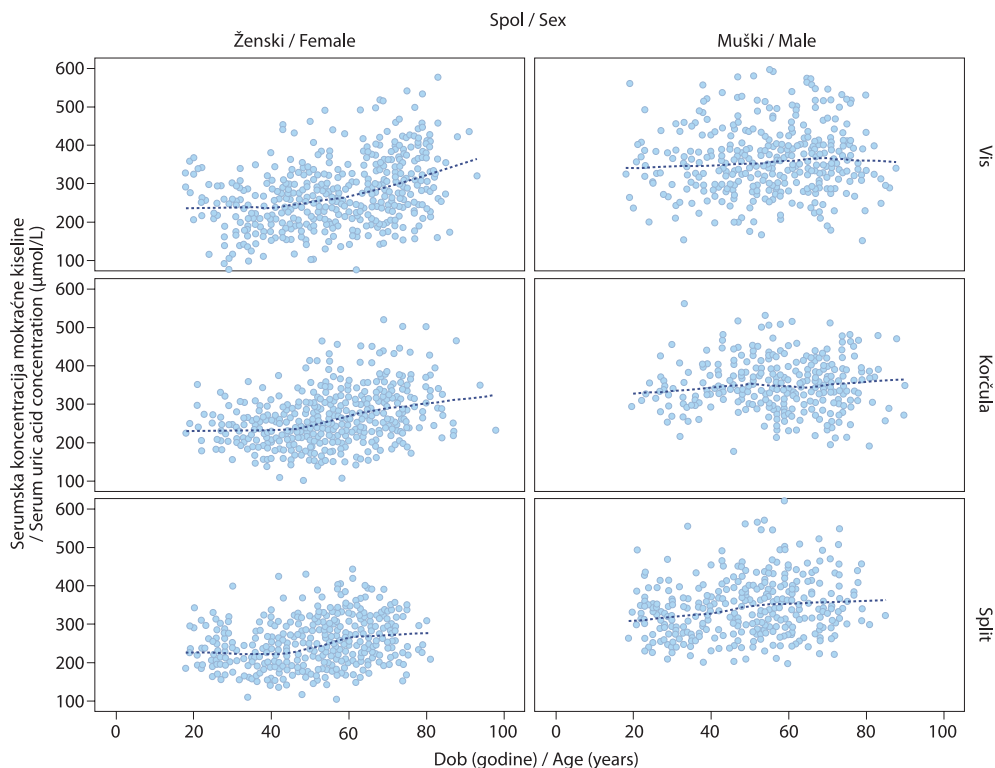
Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 3006 ispitanika, u tri poduzorka: Visu, Korčuli i Splitu. Osnovna usporedba ovih triju poduzorka upozorila je na postojanje opsežnih razlika u svim analiziranim varijablama, od dobi i spola, preko socioekonomskog stanja, do pokazatelja vezanih uz metabolizam mokraćne kiseline i giht. Zbog izraženih razlika već u ovom koraku analize upotrijebljene su metode za uklanjanje učinka zbunjivanja (engl. *confounding*) te je obavljena izravna standardizacija na temelju opće europske populacije. Rezultati su upućivali na gotovo dvostruko veću dobnost standardiziranu prevalenciju hiperuricemije, kao i veću dobnost standardiziranu prevalenciju gihta na otoku Visu (tablica 1.).

Analiza koncentracije mokraćne kiseline upozorila je na različit spolno vezani obrazac (slika 1.). U sva tri poduzorka ustanovljen je sličan obrazac koncentracije mokraćne kiseline ovisno o dobi; kod muškaraca je zabilježen postepeni i kontinuirani porast promjena početnih vrijednosti ostvarenih u mlađim dobnim skupinama, dok su kod žena zabilježeni izraženija promjena i povišenje koncentracije mokraćne kiseline u dobi od 40 do 60 godina (slika 1.).

Koncentracija mokraćne kiseline u ranoj odrasloj dobi bila je mnogo viša kod muškaraca, a najsnažnije je bila iz-

Tablica 1. Usporedba ispitanika iz tri analizirana poduzorka
Table 1. Comparison of respondents from the three sub-samples

Varijabla Variable	Vis (n = 1025) (N = 1025)	Korčula (n = 969) (N = 969)	Split (n = 1012) (N = 1012)	P
Dob; prosjek ± SD /Age; mean±SD	56,10 ± 15,62	56,26 ± 14,15	50,28 ± 14,42	< 0,001
Spol; n (%) /Gender; n (%)				
Muškarci/Men	426 (41,6)	345 (35,6)	395 (39,0)	0,024
Žene/Women	599 (58,4)	624 (64,4)	617 (61,0)	
Indeks tjelesne mase (kg/m ²) /Body mass index (kg/m ²)	27,25 ± 4,07	27,85 ± 3,91	26,73 ± 4,00	< 0,001
Serumska razina mokraćne kiseline (SMK; μmol/L) /Serum levels of uric acid (SLUA; μmol/L)	309,65 ± 94,62	292,86 ± 76,90	285,65 ± 79,94	< 0,001
Hiperuricemija bez znakova gihta (SMK > 403 μmol/L); n (%) /Hyperuricemia without signs of gout (SLUA>403 μmol/L); n (%)	143 (14,0)	84 (8,8)	79 (8,3)	< 0,001
Stand. prevalencija [95% RP] /Stand. prevalence [95% RP]	9,9 [7,2 – 12,1]	5,6 [3,4 – 6,9]	6,1 [4,1 – 8,0]	–
Giht; n (%) /Gout; n (%)	65 (6,4)	46 (4,7)	32 (3,2)	0,003
Stand. prevalencija [95% RP] /Stand. prevalence [95% RP]	3,3 [1,1 – 5,3]	2,2 [0,6 – 3,3]	1,7 [0,3 – 2,7]	–



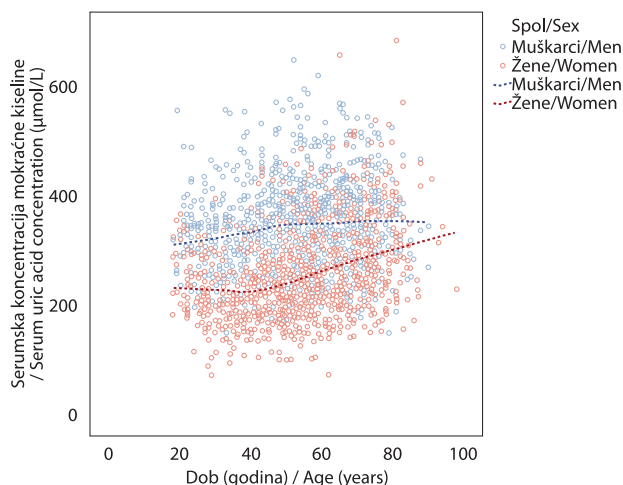
Slika 1. Graf rasapa serumske koncentracije mokraćne kiseline i dobi, prema spolu i poduzorku. Linija na svakom prikazu označava lokalno otežanu regresijsku liniju (engl. locally weighted scatterplot smoothing)

Figure 1. Serum uric acid concentration vs. age by sex and sub-sample. The lines in the graph represent the locally-weighted regression (Eng. locally weighted scatterplot smoothing)

ražena u dobi od 40-ak godina (prosječna razlika između muškaraca i žena iznosila je oko 120 µmol/L; slika 2.). Smanjenje ove razlike počinje u dobi od oko 45 godina i nastavlja se sve do najstarijih dobnih skupina, u kojima se događa gotovo izjednačavanje koncentracija mokraćne kiseline među muškarcima i ženama (slika 2.).

Analiza učestalosti gihta prema poduzorku i spolu upozorila je na nešto drugačiji obrazac; najviše gihta među muškarcima zabilježeno je u dobnj skupini od 50 do 59 godina u sva tri poduzorka, dok je kod žena obrazac bio različit u svakom poduzorku (slika 1.). Najviše gihta među ženama zabilježeno je u Visu, s čak do 7% učestalosti u dobnj skupini od 60 do 69 godina, dok je u preostala dva poduzorka učestalost bila izrazito niža, a u Splitu čak i toliko niska da u nekim dobnim skupinama nije zabilježen nijedan slučaj (slika 1.).

Usporedba učestalosti hiperuricemije i gihta na cijelom uzorku upozorila je na vrlo izražene razlike prema spolu. Kod muškaraca je učestalost izolirane hiperuricemije bila između 15 i 25% i nije pokazivala velike promjene prema dobi. Istodobno, giht se pojavljivao u kasnijim dobnim skupinama, a obrazac njegova pojavljivanja imao je gotovo oblik Gaussove krivulje, s malom učestalosti u nižim dobnim skupinama (40 – 55 godina), najveću učestalost u starijim skupinama i trend smanjivanja učestalosti u najstarijim dobnim skupinama. Kod žena je obrazac bio potpuno drugačiji, obilježen gotovo eksponencijalnim rastom učestalosti i hiperuricemije i gihta s porastom dobi. Razlika učestalosti hiperuricemije i gihta kod muškaraca i žena također je imala potpuno drugačiji obrazac, obilježen gotovo stabilnim omjerom ovih dvaju stanja kod muškaraca i eksponen-



Slika 2. Graf rasapa serumske koncentracije mokraćne kiseline i dobi, prema spolu, za sva tri poduzorka zajedno. Linija označava lokalno otežanu regresijsku liniju (engl. locally weighted scatterplot smoothing) za muškarce (plavo) i žene (crveno)

Figure 2. Serum uric acid concentration vs. age by sex for all three sub-samples. The line indicates the local aggravated regression (Eng. locally weighted scatterplot smoothing) for men (blue) and women (red).

cijalnim povećanjem razlike u najstarijim dobnim skupinama kod žena.

Detaljnija analiza upozorila je na veliku razliku učestalosti i hiperuricemije i gihta kod žena prije menopauze i onih u menopauzi ($\chi^2 = 19,17$; $P < 0,001$), upućujući na razlike

Tablica 2. Prikaz rezultata nakon provedenog razdoblja praćenja
Table 2. Incidence and relative risk of gout after the follow-up period

Varijabla Variable	Vis (n = 402) (N = 402)	Korčula (n = 216) (N = 216)	Split (n = 251) (N = 251)
Trajanje razdoblja praćenja /Duration of follow-up	8 godina 8 years	5 godina 5 years	4 godine 4 years
Incidentni giht među ispitanicima s hiperuricemijom; n (%) /Incidence of gout among respondents without hyperuricemia; n (%)	15/46 (32,6)	6/21 (28,6)	4/23 (17,4)
Incidentni giht među ispitanicima bez hiperuricemije; n (%) /Average annual incidence of gout among respondents without hyperuricemia; %	18/356 (5,06)	5/195 (2,56)	8/228 (3,51)
Prosječna godišnja incidencija gihta među ispitanicima s hiperuricemijom; % /Average annual incidence of gout among respondents with hyperuricemia; %	4,08	5,71	4,35
Prosječna godišnja incidencija gihta među ispitanicima bez hiperuricemije; % /Average annual incidence of gout among respondents without hyperuricemia; %	0,63	0,51	0,88
Relativni rizik od hiperuricemije za nastanak gihta (cijelo razdoblje praćenja) /Relative risk of hyperuricemia for the occurrence of gout (whole period of monitoring)	6,45 [3,50 – 11,90]	11,14 [3,72 – 33,41]	4,96 [1,62 – 15,21]

metabolizma mokraćne kiseline u premenopauzi i postmenopauzi. Ovaj rezultat bio je različit među poduzorcima, s najsnažnije izraženom razlikom na Visu ($\chi^2 = 11,12$; $P < 0,001$), slabije izraženom na Korčuli ($\chi^2 = 6,29$; $P = 0,006$), dok je u Splitu ta razlika bila statistički neznčajna ($\chi^2 = 9,76$; $P = 0,669$).

Analiza dijela uzorka koji je bio praćen kroz vrijeme upozorila je na relativno velik postotak pojave gihta kod ispitanika s povišenom razinom serumske mokraćne kiseline. U razdoblju praćenja sudjelovalo je ukupno 869 ispitanika, s ukupno 5300 osoba-godina. Pri tome su među ispitanicima s otoka Visa zabilježena ukupno 33 nova slučaja gihta, u Korčuli 11, a u Splitu 12 novih slučajeva gihta (tablica 2.). Relativni rizik za cijelo razdoblje praćenja bio je od 4,96 do 11,14 (tablica 2.), dok je izračun otežanoga relativnog rizika (za omogućavanje izravne usporedbe svih triju poduzoraka) iznosio 6,92 [5,75 – 8,34].

Analiza genetskih biljega u poduzorcima upozorila je na postojanje statistički značajne razlike u učestalosti pojedinih genotipova, posebice izraženoj za gen SLC2A9. On je imao najveću učestalost rijetkih recesivnih genotipova u populaciji otoka Visa. Rezultati su govorili u prilog selektivnoj razlici genotipskih frekvencija, koja je bila najizraženija upravo u populaciji otoka Visa.

Rasprava

Rezultati istraživanja potvrđuju prijašnje djelomične rezultate koji su govorili u prilog izraženim populacijskim

razlikama učestalosti genotipskih frekvencija.⁵³ Te se razlike temelje na najmanje dva teorijska mehanizma nastanka genetskih razlika između otočnih i kopnenih populacija. Prvi takav mehanizam jest genetski pomak. Glavni je ishod ove pojave različita alelna (a onda i genotipska) frekvencija izolirane populacije, koja nastaje kao posljedica slučajnih promjena u populaciji konačne veličine. Kroz veći broj generacija genetski pomak može znatno izmijeniti opterećenje bolešću u izoliranim populacijama, što je već bilo opisano u mnogim otočnim istraživanjima i u Hrvatskoj.⁵ Drugi važan mehanizam jest učinak osnivača. On se temelji na alelnim frekvencijama populacije osnivača otoka. Ako su osnivači donijeli rijetke varijante za pojavu bolesti u populaciju konačne veličine, moguće je da je takva rijetka varijanta kroz generacije postala češća i uzrokuje veće opterećenje bolešću u izoliranoj populaciji. Oba mehanizma imaju nepovoljan neto učinak na otočne populacije, i to u raznolikim ishodima.

Hiperuricemija je bila još snažniji prediktor pojave incidentnoga gihta, što govori u prilog kontinuiranoj prirodi pojave simptoma gihta, povezanih s progresivno višim koncentracijama serumske mokraćne kiseline.

Vidljivo je da je mala razlika objašnjene varijance u zajedničkim modelima upućivala na barem marginalno značenje genetskih biljega u predikciji gihta. Poznato je da je metabolizam mokraćne kiseline pod utjecajem gena, od kojih su neki prvi put opisani baš u populaciji otoka Visa. Najvažniji od njih je SLC2A9, koji je i u ovom istraživanju bio najsnažniji genetski prediktor razine mokraćne kiseline. Značenje analiziranih gena već je prije ustanovljeno u nekoliko istraživanja, posebice za razinu mokraćne kiseline. Ne samo da su neki od tih gena bili važni za presječna istraživanja nego su i istraživanja s ponavljanim mjerenjima upućivala na važnost pojedinih gena. Isto tako je i genomski zbroj već otprije poznat kao važan prediktor razine mokraćne kiseline, no ne i gihta.²⁷

Jedno od najizglednijih objašnjenja ovog rezultata jest postojanje snažnije veze između pojedinih gena i kvantitativnih svojstava nego gena i bolesti. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je lakše naći gen za određivanje koncentracije mokraćne kiseline nego za konačni fenotip bolesti – giht. Najvjerojatnije objašnjenje krije se u multifaktorskoj prirodi gihta, koji očito nije izravna posljedica prekomjerne količine mokraćne kiseline, nego u podlozi ima i druge mehanizme. Moguće je da se radi o okolišnoj modifikaciji ili učinku koji je slabije statističke snage od povezanosti razine mokraćne kiseline i analiziranih gena. Kod muškaraca može upućivati na bolest koja je latentna (hiperuricemija) i u manjem postotku prelazi u manifestnu (giht); obrazac kod žena govori u prilog velikim promjenama metabolizma mokraćne kiseline vezanima uz menopauzu i stariju životnu dob. Dok se učestalost hiperuricemije povećava u dobi od 50-ak godina, osjetniji porast učestalosti gihta kod žena uočen je tek u vrlo starim dobnim skupinama. Incidencija gihta tijekom razdoblja praćenja bila je manja od incidencije novodijagnosticirane hiperuricemije, s izraženim razlikama u svakom od tri analizirana poduzorka. Kako se ni nakon deset godina praćenja u dijela ispitanika s potvrđenom hiperuricemijom nije razvio giht, čini se da hiperuricemija ne povećava rizik od nastanka gihta linearno, nego preko složenijeg obrasca promjena.

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su snažnu povezanost hiperuricemije s gihtom, ali i pridonijeli raspravi o stvarnoj prirodi mokraćne kiseline, za koju, čini se, ne postoji izravna ili jasna veza s pojavom gihta.

Istraživanja načina života i nasljednih osobina stanovništva naših otoka navode na razmatranje genetskog profila izoliranih otočnih populacija kao odrednice ustroja zdravstvenog sustava u tim sredinama. Kreiranje lokalne zdravstvene politike u budućnosti bi trebalo uključiti saznanja o genetskom profilu i lokalne uvjete, a ne stvoriti jednu zdravstvenu politiku za sve populacije. One mogu imati vrlo različite ishode i opterećenje bolestima koje je nemoguće predvidjeti.²⁸

Iako danas o ovoj bolesti znamo neusporedivo više nego u vrijeme Michelangela, Galilea Galileia ili Charlesa Darwina, koji su bolovali od gihta, ona je i danas važan medicinski problem kao najčešći artritis u muškaraca.

LITERATURA

1. Eggebeen AT. Gout: An Update. *Am Fam Phys* 2007;76:801–808.
2. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318–28.
3. Dirken-Heukensfeldt J, Van de Lisdonk EH. Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review. *Clin Rheumatol* 2010;29:575–82.
4. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine* 2011;78:35–40.
5. Kolčić I. Populacijsko-genetičke i okolišne odrednice metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa [Population-genetics and environmental determinants of metabolic syndrome in the population of island Vis] (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2009.
6. Riches PL, Wright AF, Ralston SH. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout. *Hum Mol Gen* 2009;18:177–184.
7. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791–1799.
8. Indraratna PL, Stocker SL, Williams KM, Graham GG, Jones G, Day RO. A proposal for identifying the low renal uric acid clearance phenotype. *Arthritis Res Ther* 2010;12:149. Dostupno na: <http://arthritis-research.com/content/12/6/149>. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
9. Choi HK, Zhu Y, Mount DB. Genetics of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:144–51.
10. Basseville A, Bates SE. Gout, genetics and ABC transporters. *F1000 Biology Reports* 2011;3:23. Dostupno na: <http://f1000.com/reports/b/3/23>. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
11. Primatesa P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:103.
12. Rudan D, Polašek O, Kolčić I, Rudan I. Uric Acid. The Past Decade. *Croat Med J* 2010;51:1–6.
13. Terkeltaub R. Difficult Gout. Dostupno na: http://www.the-rheumatologist.org/details/article/1304639/Difficult_Gout.html. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
14. Schwartz S. Disease of distinction. Dostupno na: http://www.stephanaschwartz.com/PDF/disease_of_distinction.pdf. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
15. Nuki G, Simkin P. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Dostupno na: <http://arthritis-research.com/content/8/S1/S1>. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
16. Zemunik T, Boban M, Lauc G i sur. Genome-wide association study of biochemical traits in Korcula Island, Croatia. *Croat Med J* 2009;1:23–33.
17. Čunović S. Urični artritis – giht: podagra – uložci. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 13–17.
18. Gritzalis KC, Karamanou M, Androutsos G. Gout in the writings of eminent ancient greek and byzantine physicians. *Acta Med-Hist Adriat* 2011;9:83–88.
19. Fornaciari G, Giuffra V, Giusiani S, Fornaciari A, Villari N, Vitiello A. The "gout" of the Medici, Grand Dukes of Florence: a palaeopathological study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:375–7.
20. Ackroyd H. Acid metabolism in dogs. *British Medical Association Research*. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1276360/>. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
21. Torres R, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphan J Rare Dis* 2007;2:48.
22. Rothenbacher D, Primatesa P, Ferreira A, Cea-Soriano L, Garcia Rodriguez L. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology* 2011;50:973–981.
23. Jerončić I, Mulić R, Klišmanić Z, Rudan D, Boban M, Zgaga L. Interactions Between Genetic variants in Glucose Transporter Type 9 (SLC2A9) and Dietary Habits in Serum Uric Acid Regulation. *Croat Med J* 2010;51:40–47.
24. Gunjača G, Boban M, Pehlić M i sur. Predictive value of 8 Genetic Loci for Serum Uric Acid Concentration. *Croat Med J* 2010;51:23–31.
25. Alcohol and gout. Dostupno na: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/gout/alcgout.html>. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
26. Sever S, Weinstein DA, Wolfsdorf JJ, Gedik R, Schaefer EJ. Glycogen storage disease type Ia: Linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. *J Clin Lipidol* 2012;6:596–600.
27. Boban M, Modun D. Uric acid and antioxidant effects of wine. *Croat Med J* 2010;51:16–22.
28. Van der Harst P, Bakker SJL, De Boer RA i sur. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Gen* 2010;19:387–395.
29. Miljković A, Pehlić M, Budimir D i sur. Can genetics aggravate the health of isolated and remote populations? The case of gout, hyperuricaemia and osteoarthritis in Dalmatia. *Rur Rem Health* 2013;13:2153.

