

Urički artritis

Hoteit, Nadia

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:086789>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-10-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nadia Hoteit

Urički artritis

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nadia Hoteit

Urički artritis

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KORIŠTENIH KRATICA

ACR – Američki koledž za reumatologiju (engl. American College of Rheumatology)

CPPD - kalcij pirofosfat dehidrogenaza (engl. calcium pyrophosphate dihydrate)

DECT – dvostruko-energetska kompjutorizirana tomografija (engl. dual-energy computed tomography)

EULAR – Europska liga za borbu protiv reumatizma (engl. European League against Rheumatism)

HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza

MSU - mononatrij urat (engl. monosodium urate)

NO – dušićni oksid

PRPPS – fosforibozil pirofosfat sintetaza

RAAS – renin-angiotenzin aldosteron sustav

RANKL – receptor aktivator nuklearnog faktora kapa-B ligand

SUA - urička kiselina u krvi (engl. serum uric acid)

UA - urička kiselina (engl. uric acid)

UZV – ultrazvuk

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
3. PATOGENEZA.....	2
3.1. ENDOGENI IZVORI.....	3
3.2. EGZOGENI IZVORI.....	3
3.3. POVEĆANA PROIZVODNJA URIČKE KISELINE.....	4
3.4. IZLUČIVANJE URATA.....	4
3.5. PATOGENEZA AKUTNOG URIČKOG ARTRITISA.....	5
3.6. PATOGENEZA KRONIČNOG URIČKOG ARTRITISA.....	6
4. UTJECAJ SISTEMSKIH BOLESTI NA RAZINU URATA.....	7
5. KLINIČKE ZNAČAJKE.....	8
5.1. ASIMPTOMATSKA HIPERURICEMIJA.....	8
5.2. AKUTNI NAPAD GIHTA.....	8
5.3. INTERKRITIČKO RAZDOBLJE.....	9
5.4. KRONIČNA FAZA.....	9
6. DIJAGNOSTIKA.....	11
6.1. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	12
6.2. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA.....	13
6.2.1. DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK.....	13
6.2.2. KONVENCIONALNA RADIOGRAFIJA (RTG).....	15
6.2.3. KONVENCIONALNA KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CCT)	15
6.2.4. DUAL ENERGY CT (DECT).....	16
6.2.5. MAGNETSKA REZONANCIJA (MR).....	16

7. ACR/EULAR KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI	17
8. LIJEČENJE URIČKOG ARTRITISA	19
8.1. LIJEČENJE AKUTNOG URIČKOG ARTRITISA	20
8.1.1. KOLHICIN.....	20
8.1.2. Nesteroidni antireumatici – NSAR	21
8.1.3. KORTIKOSTEROIDI	21
8.1.4. BLOKATORI IL-1	22
8.2. LIJEČENJE KRONIČNOG URIČKOG ARTRITISA I PREVENCIJA NAPADA	23
8.2.1. PREHRANA I ŽIVOTNI STIL	24
8.2.2. LIJEKOVI KOJI SNIŽAVAJU RAZINU URATA – ULDs.....	24
8.2.3. ALOPURINOL	25
8.2.4. FEBUKSOSTAT	26
8.2.5. URIKOZURICI	27
ZAHVALE	28
LITERATURA	29
ŽIVOTOPIS	32

SAŽETAK

URIČKI ARTRITIS

Nadia Hoteit

Urički artritis ili giht je sistemska bolest koja se očituje nakupljanjem kristala mononatrij urata (skr. MSU; engl. monosodium urate) u sinovijalnoj tekućini, na hijalinoj hrskavici zglobova, u tetivama i okolnim mekim tkivima što uzrokuje upalnu reakciju. Prema učestalosti je najčešća upalna artropatija i zahvaća oko 1% opće populacije. Prevalencija gihta iz godine u godinu raste zbog promijenjenih prehrambenih i životnih navika. Muškarci oboljevaju 4 do 10 puta češće od žena. Različiti faktori dovode do stvaranja MSU kristala. Glavni čimbenik rizika je hiperuricemija, koja može biti posljedica ili povećane proizvodnje uričke kiseline ili njenog smanjenog izlučivanja. Klinički razlikujemo 4 faze gihta. Prva faza je asimptomatska hiperuricemija, tijekom kojeg nema simptoma niti znakova. Druga faza je akutni oblik gihta koji se očituje akutnom upalom jednog ili više zglobova. Predilekcijska mjesta za giht nalaze se na donjim ekstremitetima, a najčešće zahvaćen zglob je prvi metatarzofalangelani zglob. Akutni napad najčešće spontano prolazi za 5 do 10 dana, nakon čega slijedi faza remisije, tj. interkričko razdoblje. Interkričko razdoblje je treća faza karakterizirana odsutnošću simptoma te može trajati nekoliko godina. U neliječenih pacijenata bolest može progredirati i dovesti do destrukcije zglobova uz stvaranje palpabilnih tofa. Kronični oblik često dovodi do deformacije zglobova i smanjenja njegova funkcije.

U dijagnostici gihta najčešće se koristi aspirat zglobne tekućine, koji se analizira pod polarizirajućim mikroskopom. Prisutnost patognomičnih MSU kristala potvrđuje dijagnozu. U liječenju akutnih napada najčešće se koriste NSAR i kolhicin, dok je za dugoročno liječenje važno održavati serumsku razinu urata unutar referentnih vrijednosti.

Ključne riječi: giht, patofiziologija, dijagnostika, liječenje

SUMMARY

GOUT

Nadia Hoteit

Gout is a crystal-induced deposition disease caused by the saturation and precipitation of monosodium urate (MSU) crystals in the synovial fluid, surface of the hyaline cartilage, tendons and soft tissue. This common condition affects up to 1% of the population. The prevalence is increasing every year due to different eating habits and lifestyle changes. Men are affected 4 to 10 times more often than women. Several factors are required for MSU crystals to form. The main underlying factor is hyperuricemia, which is a consequence of either excessive production of uric acid or lack of its clearance. Gout undergoes four stages during its course, starting with asymptomatic hyperuricemia. In this stage patients have no symptoms or signs. The second stage is an acute gouty attack characterized by acute inflammation of one or multiple joints. Gout has a predilection for lower extremities such as the first metatarsophalangeal joint, which is the most commonly affected place. Acute flares usually resolve spontaneously in 5 to 10 days. When the acute attack subsides, patients enter into a remission phase known as the intercritical period. This is the third stage and is characterized by the absence of symptoms and can last for many years. Untreated disease progresses into destruction of joints with formation of palpable tophi. This chronic tophaceous gout can lead to severe loss of function.

Gout is mainly diagnosed by identification of the pathognomonic MSU crystals obtained by joint fluid aspiration and detected under polarized microscopy. NSAIDs and colchicine are used in the management of acute flares. In the long term it is important to keep serum uric acid levels below the deposition threshold, either by dietary modification or using serum uric acid lowering drugs.

Key words: gout, pathophysiology, diagnostics, treatment

1. UVOD

Urički artritis ili giht je sistemska bolest koja se očituje nakupljanjem kristala mononatrij urata (skr. MSU; engl. monosodium urate) u sinovijalnoj tekućini, na hijalinoj hrskavici zglobova, u tetivama i okolnim mekim tkivima što uzrokuje upalnu reakciju. Kao posljedica taloženja i upale nastaju ireverzibilne strukturne promjene zglobova i trajne smetnje, tj. sekundarni osteoartritis, a epizode akutizacije tegoba u uznapredovaloj bolesti postaju sve teže i mogu biti poliartrikularne pa govorimo o kroničnom gihtu. Tada obično postoje tofi.

Prema učestalosti je najčešća upalna artropatija i zahvaća oko 1% opće populacije. Prevalencija raste iz godine u godinu zbog promjene životnog stila, ali i prehrambenih navika. Učestalost je 4 do 10 puta veća u muškaraca u odnosu na žene i povećava se s dobi. Glavni patogenteski faktor za razvoj gihta je hiperuricemija (1). Hiperuricemijom smatramo seumske razine urata iznad referentnih vrijednosti od 360 $\mu\text{mol/L}$ (2.3-6.1 mg/dL) u žena i 428 $\mu\text{mol/L}$ (3.6-7.2 mg/dL) u muškaraca (2). Ona može nastati zbog povećane proizvodnje ili smanjenog izlučivanja uričke kiseline.

Povećana proizvodnja može biti posljedica povećanog unosa hrane i pića bogatih purinima, kao što su meso, riba i alkohol. Drugi važan čimbenik je povećana endogena proizvodnja urata, što vidimo u pacijenata koji su na kemoterapiji ili boluju od neke mijeloproliferativne bolesti. Genetske bolesti u kojima je defektan enzim u ciklusu metabolizma purina također mogu biti uzrok povećane razine urata. Smanjeno izlučivanje urata najčešće je posljedica bubrežne insuficijencije ili genetske predispozicije. Neki lijekovi također mogu interferirati s izlučivanjem urata i zato treba biti opazan.

Klinički se giht očituje ponavljajućim epizodama artritisa, koje mogu obuhvaćati samo jedan zglob ili više njih. Najčešće je zahvaćen prvi metatarzofalangealni zglob. Akutni napad nastaje zbog taloženja MSU kristala u sinovijalnoj tekućini što dovodi do aktivacije upalnih stanica i lučenja upalnih citokina. Upala se najčešće spontano smiri nakon 5 do 10 dana, nakon čega slijedi asimptomatski period. On može trajati nakoliko mjeseci pa i godina, sve dok ponovne ne dođe do akutizacije. Vrlo je važno rano prepoznati i započeti liječenje kako bismo prevenirali razvoj kroničnih komplikacija, u prvom redu sekundarni osteoartritis (1).

2. EPIDEMIOLOGIJA

Učestalost hiperuricemije u općoj populaciji iznosi oko 10-20%, s time da je omjer između muškaraca i žena 3.5:1. Prevalencija uričkog artritisa je 1-4%, dok u nekim zemljama raste i do 10%. Čimbenici koje moramo uzet u obzir su dob i spol. Učestalost gihta u muškaraca je 2-6 puta veća nego u žena i raste s dobi. U muškaraca u dobi od 35-44 godine prevalencija je oko 1% i raste na 7% za muškarce iznad 65 godina (2). U žena prevalencija raste nakon menopauze, no nikad ne dostigne onu u muškaraca. U djece se do puberteta giht jako rijetko javlja radi fiziološki niske razine urata u krvi. Do puberteta javlja se uglavnom u dječaka kao posljedica genetskog poremećaja ili se razvija sekundarno kao posljedica malignih bolesti. Općenito godišnja incidencija iznosi 2.68/1000 osoba. Diljem svijeta incidencija svake godine raste zbog loših životnih i prehrambenih navika. Ljudi su skloniji brzoj hrani i manje se kreću, što posljedično dovodi do razvoja pretilosti i pridruženog metaboličkog sindroma (3). Novija istraživanja govore kako je giht neovisan faktor rizika za povećanu kardiovaskularnu smrtnost. Još uvijek je nepoznata razina serumskih urata iznad koje se taj rizik javlja, ali postoje dokazi da lijekovi koji smanjuju serumsku razinu urata smanjuju kardiovaskularni rizik i krvni tlak. Predisponirajući faktori za razvoj gihta su trauma ili ponavljajuće mikrotraume, osteoartritis, infekcija, smanjena perfuzija tkiva ili niske temperature tkiva (2).

3. PATOGENEZA

Urička kiselina je završni produkt metabolizma purina i njena fiziološka uloga u čovjeka nije do kraja poznata, no poznato je da su urati snažni antioksidansi. Sisavci, za razliku od čovjeka, posjeduju enzim urikazu koja je odgovorna za pretvorbu uričke kiseline u allantoin, koji je 10 do 100 topljiviji (4). Urička kiselina je slaba kiselina s pH 5.8, a u tijelu se nalazi i u ioniziranom obliku koji nazivamo urati. Uratni kristali počinju se nakupljati u tkivu kada njihova razina poraste iznad 400 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dl) u krvi, jer pri toj koncentraciji nastupa puna zasićenost plazme na 37°C (5). Topljivost uričke kiseline u zglobovima ovisi o nekoliko faktora. To su koncentracija vode i razina elektrolita, pH sinovijalne tekućine te razina proteoglikana i kolagena u sinoviji. Razina SUA određena je ravnotežom između egzogenog unosa i endogene

proizvodnje te izlučivanja. Povećana endogena proizvodnja UA odgovorna je za samo 10% svih uričkih urtritisa, dok je preostalih 90% posljedica smanjene bubrežne sekrecije (6).

Koncentracija urične kiseline u krvi (skr. SUA; engl. serum uric acid) ovisi o spolu i dobi. U djece je koncentracija SUA snižena, te se nakon puberteta normalizira. Žene imaju manju razinu od muškaraca, sve do postmenopauze kada se njihove koncentracije izjednačavaju. Najveća incidencija pojave hiperurcemije je u muškaraca srednje i starije dobi te postmenopauzalnih žena. U djece se javlja vrlo rijetko i najčešće je povezano uz urođeni poremećaj metabolizma purina (7).

3.1. ENDOGENI IZVORI

Normalno se dnevno proizvede 17800-23800 $\mu\text{mol/L}$ (300-400 mg/dl) urične kiseline (skr. UA; engl. uric acid) *de novo* sintezom i katabolizmom u tkivu. Abnormalno visoke razine UA sintetiziraju se kod uričkog artritisa, mijeloproliferativnih poremećaja, kongenitalnih metaboličkih poremećaja, te u pacijenata s psorijazom radi ubrzanog stvaranja i raspada stanica u koži i pacijenata na kemoterapiji, jer kemoterapija dovodi do ubrzanog raspada stanica. Pretilost također povećava rizik, s obzirom da hormon leptin povećava serumsku koncentraciju urata. Gubitak tjelesne težine i povećana tjelesna aktivnost doprinose smanjenju razine urata i time smanjuju rizik za razvoj uričkog artritisa (4).

3.2. EGZOGENI IZVORI

Prehrana bogata purinima važan je izvor prekursora uričke kiseline. Hrana koja sadrži veću količinu purina i može dovesti do razvoja uričkog artritisa uključuje meso i mesne proizvode te ribu i riblje proizvode. Mliječni proizvodi i povrće poput leće, graška, graha i gljiva također sadrže veće količine purina, ali ne povisuju rizik za razvoj hiperuricemije i uričkog artritisa. Hrana koja je bogata vitaminom C, biljna ulja poput maslinovog i suncokretovog te mliječni proizvodi s manje masti, smanjuju rizik za razvoj hiperuricemije i uričkog artritisa. Vitamin C se ponekad koristi i kao dodatak prehrani u pacijenta kod kojih se sumnja na urički artritis, zbog toga što povećava bubrežnu sekreciju uričke kiseline. Konzumacija alkohola također je jedan od faktora koji povećava rizik za razvoj uričkog artritisa. Najveći rizik povezan je uz pivo, a najmanji uz vino (8).

3.3. POVEĆANA PROIZVODNJA URIČKE KISELINE

Povećana proizvodnja uričke kiseline posljedica je poremećene funkcije jednog od enzima koji sudjeluje u metabolizmu purina. To su najčešće urođeni defekt, pa se simptomi jave već u dječjoj dobi. U Lesch-Nyhan sindromu prisutan je defekt enzima hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (skr. HGPRT). Radi se o X-vezano recesivnoj bolesti koja se očituje promjenama na zglobovima tipičnim za urički artritis, bubrežnim kamencima i neurološkim poremećajima, kao što su distonija, koreja, kognitivni poremećaji, poremećajima ponašanjima itd. Težina kliničke slike je različita i ovisi o tipu mutacije. Važno je pravovremenom započeti liječenje kako bi se sprječilo ili odgodio nastanak tofa te bubrežnog zatajenja. Drugi važan enzimatski poremećaj vezan je uz povećanu aktivnost enzima fosforibozil pirofosfat sintetaze (skr. PRPPS). Radi se o X-vezano dominantnom poremećaju koji se očituje neurološkim poremećajima, kao što su hipotonija, ataksija te sensorineuralni gubitak sluha, a kasnije se razvija i artritis (9).

3.4. IZLUČIVANJE URATA

Gotovo 2/3 UA izlučuje se putem bubrega. Ostala trećina izlučuje se putem probavnog sustava, kože, kose, sline i noktiju. U probavnom sustavu nalaze se bakterije koje razgrađuju uričku kiselinu do amonijaka i ugljikovog dioksida, koji se odstranjuju flatulencijom. Smanjena funkcija ABCG2 transportera dovodi do smanjene ekskrecije uričke kiseline u probavnom sustavu i posljedično povećanja serumske koncentracije.

Urati nisu liposolubilni, zato im je potreban specifični membranski transporter URAT1 za prijenos kroz staničnu membranu. U glomerulima se urati 100% filtriraju, no nakon glomerularne filtracije, urati se gotovo u potpunosti reapsorbiraju u proksimalnim tubulima, zatim dolazi do aktivne sekrecije i u konačnici se izluči samo 10% primarno filtriranog urata putem urina. Neke osobe zbog mutacije u genu za uromodulin mogu imati smanjenu ekskreciju urata. Uromodulin stvaraju stanice debelog kraka Henleove petlje te je on odgovoran u regulaciji propusnosti vode. Mutacija u genu za uromodulin dovodi do smanjenog izlučivanja urata, a posljedično i povećanja koncentracije urata u cirkulaciji (10). Važnu ulogu ima i OAT-4 transporter koji se nalazi u lumenu tubula. Tiazidni diuretici povećavaju njegovu aktivnost, što doprinosi povećanoj reapsorpciji urata u bubrezima (2).

URAT-1 transporter je odgovoran za aktivni prijenos urata iz lumena u stanice proksimalnog kanalića. Lijekovi kao što su sulfipirazon, probenicid i benzbromaron smanjuju aktivnost URAT-1 transportera i posljedično smanjuju reapsorpciju urata u proksimalnim kanalićima pa se stoga koriste kao urikozurici. S druge strane, lijekovi kao što su pirazinamid, laktat i nikotinat povećavaju aktivnost URAT-1 transportera te time pospješuju prijenos urata iz lumena u stanice proksimalnih kanalića i dovode do porasta njegove serumske koncentracije. Neki lijekovi ostvarit će svoj učinak ovisno o njihovoj dozi. Niske doze acetilsalicilne kiseline djelovat će antiurikozurično, tj. smanjit će izlučivanje urata, dok će visoke doze imati suprotan učinak, odnosno povećat će izlučivanje urata (11).

U 6% osoba s hiperuricemijom u podlozi se nalazi genska mutacija. Geni koji kodiraju za URAT-1 i GLUT-2 transporter su SLC2A9 i SCL22A12. Njihova mutacija dovodi do povećanog izlučivanja urata u urinu što za posljedicu može imati stvaranje bubrežnih kamenaca i razvoj bubrežne insuficijencije (2).

Povećana konzumacija alkohola, oko 10-14.9 g svakodnevno povećava rizik za razvoj gihta. Metabolizmom etanola stvara se acetat koji je u kompeticiji sa uratima za URAT-1/OAT-4 transportere u proksimalnim tubulima. To za posljedicu ima smanjeno izlučivanje urata putem urina. S druge strane razgradnjom etanola stvaraju se veće količine acetyl-CoA, koji u svojoj strukturi sadrži ATP. Purini su sastavni dijelovi ATP molekule što objašnjava povećanje serumske koncentracije urata (2).

3.5. PATOGENEZA AKUTNOG URIČKOG ARTRITISA

Za razvoj uričkog artritisa ključno je taloženje kristala urata u zglobnoj šupljini. Sinovijalne fagocitne stanice fagocitiraju čestice kristala, otpuštaju različite upalne kemokine i lizosomalne enzime te dovode do razvoja upalne reakcije. Kristali također dovode do promjene stabilnosti stanične membrane fagocita. Oni se direktno vežu na membranske lipide i glikoproteine i tako povećavaju produkciju IL-8 unutar fagocita što rezultira aktivacijom neutrofila (12).

Prvi korak u patogenezi je aktivacija monocita i mastocita, praćena aktivacijom neutrofila. Dobro diferencirani makrofazi imaju sposobnost fagocitirati kristale bez da izazovu upalnu reakciju. S druge strane slabije diferencirani monociti otpuštaju velike količine proupalnih citokina kao što su TNF, IL-1, IL-6 i IL-8 zajedno sa čimbenikom

aktivacije endotela. Mastociti su ključne stanice u indukciji akutnog napada, s obzirom da oni proizvode i otpuštaju histamin i IL-1 koji su odgovorni za vazodilataciju i povećenu vaskularnu permeabilnost. Kemokini koje su oslobodili monociti i mastociti zajedno s vazodilatacijom dovode do kemotaksije neutrofila. Tome dodatno pridonose i aktivirane stanice endotela, koje pospješuju migraciju neutrofila (12).

Velike količine kemokina, kao što su leukotrijeni, čimbenici aktivacije trombocita i interleukini, s naglaskom na IL-8, nalaze se unutar sinovije i odgovorni su za aktivaciju više od 90% neutrofila i egzacerbaciju akutne upale. To objašnjava i težnju da se otkriju lijekovi koji će djelovati na IL-8 kako bi se zaustavili akutni napadi (12).

Akutni napadi su najčešće samo-limitirajući i traju svega par sati do nekoliko dana. Trajanje napada ovisi o vremenu potrebnom da makrofagi fagocitiraju kristale i stanični debris. Makrofazi proizvode i protuupalni citokin TGF- β faktor koji suprimira funkciju IL-1 i time dodatno pridonosi smanjenju upale. Ostali mehanizmi koji pridonose smanjenju upalne reakcije uključuju pretolizu proupalnih citokina, smanjenje ekspresije receptora za TNF i interleukina na površini leukocita. Važnu ulogu ima i lokalna vazodilatacija koja omogućuje ekstravazaciju makrofaga u sinovijalnu tekućinu (13).

3.6. PATOGENEZA KRONIČNOG URIČKOG ARTRITISA

Kronična upala razvija se nakon ponavljajućih napada uričkog artritisa, u prosjeku desetak godina od početka neliječene bolesti. Očituje se koštanim erozijama, oštećenjem hrskavice, kroničnim sinovitisom i formiranjem tofa. Prisutnost uratnih kristala u sinoviji dovodi do aktivacije hondrocita, koji potom otpuštaju upalne citokine, dušični oksid (skr. NO) i matriks metaloproteinaze i tako dovode do oštećenja hrskavice. Koštane erozije posljedica su aktivacije osteoklasta putem IL-1 β i receptor aktivator nuklearnog faktora kapa-B liganda (skr. RANKL) i osteoblasta koji otpuštaju proupalne citokine. Erozijske kosti karakterizirane su nasvođenim i sklerotičnim rubovima. Niska koncentracija upalnih citokina prisutna je unutar zgloba i između dvaju napada. Važno je naglasiti da se kronična upala može razviti i u pacijenata koji su na odgovarajućoj terapiji, ali je incidencija mnogo manja u odnosu na pacijente koji ne uzimaju lijekove za snižavanje serumske koncentracije urata i ne liječe akutne napadaje ili se nepravilno liječe. Razvoj kroničnog gihta se može

spriječiti dugoročnim uzimanjem lijekova koji snižavaju serumsku koncentraciju urata na razinu manju od 350 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL), a tegobe u kroničnom gihtu se mogu umanjiti uzimanjem protupalnih lijekova, kao što su kolhicin i nesteroidni antireumatici (NSAR) (14).

Unatoč tome što hiperuricemija dovodi do razvoja uričkog artritisa, urička kiselina je vrlo važan antioksidans koji djeluje protektivno na vaskularni endotel. Ima važnu ulogu u održavanju vaskularnog integriteta i homeostaze. Kada njena koncentracija poraste iznad granične, tada do izražaja dolazi njen negativan učinak. Također su napravljena istraživanja koja potvrđuju da lijekovi koji se primjenjuju u terapiji uričkog artritisa, alopurinol i inhibitori ksantin oksidaze, smanjuju kardiovaskularni rizik tako što djeluju protektivno na vaskularni endotel (15).

4. UTJECAJ SISTEMSKIH BOLESTI NA RAZINU URATA

Hipertenzija je poznat čimbenik rizika za razvoj hiperuricemije i gihta. U osoba koje imaju dugi niz godina povišen krvni tlak, dolazi do smanjenja minutne glomerularne filtracije što posljedično dovodi do smanjene glomerularne cirkulacije i smanjenog izlučivanja urata. S druge strane, novija istraživanja pokazuju da zapravo hiperuricemija dovodi do porasta krvnog tlaka tako što aktivira renin-angiotenzin aldosteron sustav (skr. RAAS) i inhibira sintezu NO. Urička kiselina jedan je od čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze. Odgovarajućim liječenjem hiperuricemije indirektno djelujemo na krvni tlak te tako smanjujemo kardiovaskularni rizik (16).

Dijabetes melitus je također važan rizični faktor za razvoj hiperuricemije i gihta. S obzirom da u dijabetesu dolazi do smanjenja oksidativne fosforilacije unutar stanica, razina adenzina će porasti, a posljedično tome i razina urata. Osobe koje su na inzulinu, imat će povećanu bubrežnu reapsorpciju urata i posljedično će razviti hiperuricemiju (16).

Učestalost pojave gihta veća je u prethodno osteoartrotski promijenjenom zglobu. Oštećenja hrskavice koja su prisutna kod osteoartritisa potiču formiranje MSU kristala unutar zgloba. Treba napomenuti da je u patogenezi gihta važniji obrnuti slijed, tj. da upala i taloženje kristala dovode do sekundarnog osteoartritisa. Zanimljivo je da se kristali urata talože na hrskavicu izvana tj. na njenu površinu, dok suprotno njima

kristali kalcijevog pirofosfata se talože unutar hrskavice. Do nakupljanja kristala dolazi zbog smanjene vaskularizacije sinovijalne membrane čime je onemogućen prolazak kristala iz zgloba. Najčešće je zahvaćen prvi metatarzalni zglob (17).

5. KLINIČKE ZNAČAJKE

5.1. ASIMPTOMATSKA HIPERURICEMIJA

Urički artritis sastoji se od četiri stadija. Prvi stadij je asimptomatska hiperuricemija tijekom koje pacijent nema nikakvih simptoma ni znakova bolesti, no dolazi postepeno do taloženja kristala urata u tkiva. Povišene serumske vrijednosti urata najčešće se slučajno nađu tijekom pretraga. Primjenom modernih dijagnostički pretraga, kao što je DECT (engl. dual-energy CT), potvrđena je prisutnost uratnih kristala u tkivu već i u asimptomatskoj fazi. Dio tih pacijenata u budućnosti će razviti urički artritis, a rizik korelira s težinom hiperuricemije. Smjernice kažu da u ovom stadiju terapija nije potrebna. Asimptomatska hiperuricemija prestaje s prvom atakom akutnog uričkog artritisa.

5.2. AKUTNI NAPAD GIHTA

Akutni napad je u 90% slučajeva monoartikularan. Najčešće se javlja noću, pri čemu jaka i neizdrživa bol budi pacijenta iz sna. Često i sam pokrivač izaziva nelagodu. Simptomi i znakovi su varijabilni. Klasični znakovi upale javljaju se nakon nekoliko sati kada upala dođe do vrhunca. Zahvaćeni zglob je crven, otečen, topao, bolan i smanjene pokretljivosti. Upala kod zahvaćenosti velikih, dublje smještenih zglobova kožne promjene nisu nužno vidljive. Prvi napadi najčešće su samo-limitirajući i prolaze za 7-10 dana i bez terapije.

Napad najčešće nastaje zbog porasta zasićenosti sinovijalne tekućine MSU kristalima. Predilekcijska mjesta za razvoj gihta su zglobovi na donjim udovima. Najčešće je zahvaćen je prvi metatarzofalangealni (MTP) zglob poznat i pod nazivom „podagra“. Ostali zglobovi koji su često zahvaćeni su tarzalni i metatarzalni zglobovi, gležanj, koljeno, ručni zglob, metakarpalni zglobovi i interfalangealni zglobovi šake. U rijetkim slučajevima mogu biti zahvaćeni rameni zglob ili kuk, dok je kralježnica vrlo rijetko zahvaćena. Upala često zahvaća i meka tkiva koja se nalaze u blizini zgloba te

stoga oteklina i crvenilo kože najčešće nisu ograničeni samo na upaljeni zglob, a može doći i do razvoja burzitisa (najčešće u području olekranona) ili tenosinovitisa. Nerijetko artritis zahvaća više zglobova istovremeno. To najčešće vidimo u postmenopausalnim ženama te u osobama koje nisu pravilno liječene. Uz klasične znakove upale pacijent može razviti i glavobolju, vrućicu te slabost (posebice kod oligo ili poliartrikularnog zahvaćanja zglobova). Radi uobičajenog crvenila kože poviše zgloba, a posebice u slučaju pojave općih simptoma potrebno je isključiti septički artritis (18).



Slika 1. Akutni napad gihta na 1. metatarzofalangealanom zglobu. (Preuzeto s interneta: <https://www.physio-pedia.com/Gout>) (19)

5.3. INTERKRITIČKO RAZDOBLJE

Nakon što je nastupio akutni napad i provedena odgovarajuća terapija, pacijent ulazi u fazu remisije. Ovo razdoblje karakterizirano je odsutnošću simptoma te može trajati par mjeseci do nekoliko godina. Uratni kristali i dalje perzistiraju u sinovijalnoj tekućini, sinovijalnoj membrani i periartikularnom tkivu te su predilekcijsko mjesto za sljedeći napad. Cilj je pacijenta što duže održati u ovoj fazi, a to možemo postići jedino odgovarajućim liječenjem s ciljem snižavanja koncentracije urata u krvi. Ukoliko terapija nije zadovoljavajuća, napadi će postati sve češći i ozbiljniji (20).

5.4. KRONIČNA FAZA

U neliječenim pacijentima dolazi do progresivnog oštećenja zgloba i formiranja tofa. Tofi su tvrde nakupine kristala mokraćne kiseline koji se pojavljuju u kroničnoj fazi gihta.

Nalazimo ih u zglobu na površini hrskavice, ispod kože u mekom tkivu oko zgloba (najčešće oko 1. MTP, malih zglobova šake, u olekranonskoj i prepatelarnoj burzi, oko Ahilove tetive), a mogu nastati i ispod kože uha, u bubrezima i drugim organima. Prisutnost tofa pokazatelj je kroničnosti i neadekvatnog liječenja. Makroskopski su bijele boje i izgledom podsjećaju na kredu. Prisutnost tofa može dovesti do razaranja i deformacije zgloba te oštećenja kostiju. Diferencijalno dijagnostički trebamo pomisliti i na reumatoidne čvoriće u reumatoidnom artritisu, Heberdenove i Bouchardove čvoriće u osteoartritisu, te na lipom. Ponekad je potrebno učiniti biopsiju čvora kako bismo potvrdili da se radi o MSU kristalima koji su karakteristični za giht (21). Trajnim održavanjem niske serumske koncentracije urata (manje do 300 $\mu\text{mol/L}$) može dovesti i do rastapanja tofa. Bolesnici s kroničnim gihtom trajno imaju tegobe u smislu bolova u zglobovima i ograničenja funkcije zglobova radi sekundarnog osteoartritisa uz najčešće poliartrikularno zahvaćanje, te povremenu akutizaciju upale zglobova, a određeni stupanj upale (sinovitis) može biti i trajno prisutan pa bolest može nalikovati kroničnom reumatoidnom artritisu.



Slika 2. Kronički urički artritis - lijevi nožni zglob s izraženim supkutanim tofima.
(Preuzeto od Ragab G, i sur. J Adv Res. 2017;8(5):495-511)



Slika 3. Kronično promijenjeni i deformirani PIP zglobovi na šakama.
(Preuzeto od Ragab G, i sur. J Adv Res. 2017;8(5):495-511.) (22)

PROMJENE NA BUBREZIMA

U 20% pacijenata s uričkim artritismom razvit će se patološke promjene na bubrezima. Najčešće se radi o uratnoj nefrolitijazi, pri čemu zbog povišene razine urata u urinu dolazi do stvaranja kamenaca. Povišene razine urata također povećavaju rizik i za razvoj kalcij-fosfatnih kamenaca. U nešto manjeg broja pacijenata doći će do razvoja uratne nefropatije, koja se očituje smanjenom bubrežnom funkcijom zbog intersticijske fibroze i arterioskleroze. Najteža i najrjeđa komplikacija je opstruktivna uratna nefropatija koju nalazimo u pacijenata s akutnom leukemijom i pacijenata na citostaticima. Očituje se opstrukcijom bubrežnih kanalića i uretera zbog vrlo visoke razine urične kiseline u glomerularnom filtratu i u urinu (20).

6. DIJAGNOSTIKA

U većini zemalja svijeta, dijagnoza gihta temelji se na kliničkom nalazu. Napravljena su istraživanja koja uspoređuju osjetljivost i specifičnost kliničke dijagnoze u odnosu na mikroskopsku dijagnozu te je potvrđeno da klinička dijagnostika ima vrlo nisku osjetljivost i specifičnost. Povišene serumske razine urata u osoba s tipičnom zglobnom patologijom gotovo su siguran dokaz bolesti. Kod atipičnih oblika gihta, kada je zahvaćen veći broj zglobova ili je distribucija nespecifična, potrebno je

dokazati prisutnost MSU kristala unutar zgloba pretragom sinovijalne tekućine u polarizacijskom mikroskopu. Smjernice Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) preporučaju analizu sinovijalne tekućine prije postavljanja definitivne dijagnoze kako bismo mogli isključiti septički artritis (23).

6.1. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Hiperuricemija je u većine bolesnika asimptomatska i kao takva nije dovoljna za dijagnozu gihta. Istraživanja pokazuje da incidencija gihta ovisi o serumskoj razini urata. U pacijenta sa 415-469 $\mu\text{mol/L}$ (7-7.9 mg/dL), samo njih 0.09% razvit će giht, u pacijenta sa 470-529 $\mu\text{mol/L}$ (8-8.9 mg/dL) giht će razviti njih 0.4%, dok će u onih sa koncentracijom urata iznad 530 $\mu\text{mol/L}$ (9 mg/dL) njih 0.5% razviti giht tijekom života (24).

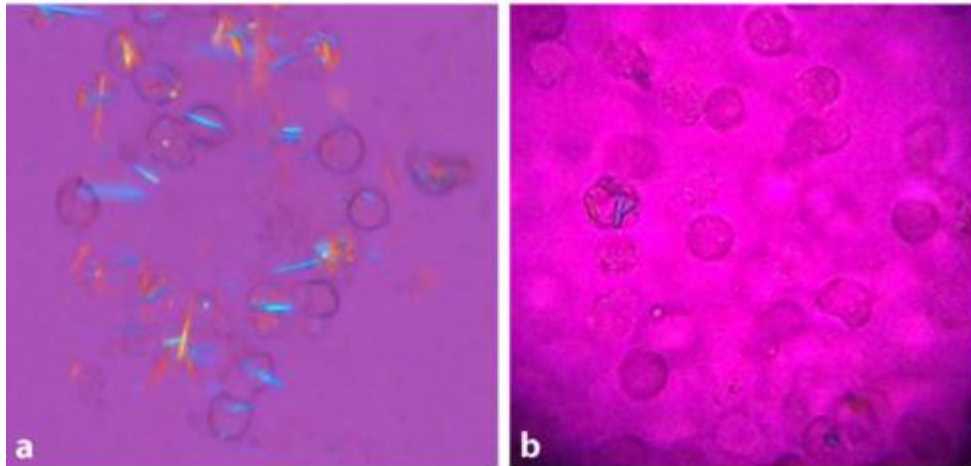
Iako je hiperuricemija jedna od karakteristika gihta, važno je naglasiti da tijekom akutnog napada najčešće dolazi do pada serumske razine urata na normalnu razinu. Zbog toga se u dijela pacijenta dijagnoza gihta postavlja uz normalne serumske koncentracije urata.

Tijekom akutnog napada u krvnoj slici nalazimo povišene vrijednosti leukocita, a koncentracija C-reaktivnog proteina može biti vrlo visoka i do $>500 \text{ mg/L}$ što dodatno može otežati diferencijalnu dijagnozu prema septičkom artritisu (20).

Zlatni standard u dijagnostici je dokaz MSU kristala u aspiratu sinovijalne tekućine pomoću mikroskopa s polarizirajućim svjetlom. Običan mikroskop također može poslužiti u prepoznavanju MSU kristala i razlikovanju od ostalih vrsta kristala. MSU kristali se mogu pronaći u sinovijalnoj tekućini tijekom svih faza uričkog artiritisa, tijekom akutne i kronične faze, pa čak i u interkritičkom razdoblju. U fazi akutne upale nalaze se tipično unutar leukocita. Uzorak sinovijalne tekućine najbolje je analizirati unutar prvih 6 sati od uzimanja, ili unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 4°C . Time ćemo spriječiti raspad stanica i izlazak kristala iz stanice (25).

Na običnom mikroskopu, pri povećanju od 600x, MSU kristali imaju oblik poput iglica te mogu biti različitih veličina. Ako upotrijebimo veće uvećanje, moći ćemo razlikovati MSU kristale od kristala kalcijevog pirofosfat dihidrata (skr. CPPD) u pseudohtu prema njihovom obliku; CPPD kristali imaju romboidni oblik.

Polarizirajući svjetlosni mikroskop omogućuje nam bolje razlikovanje MSU od CPPD kristala na temelju dvostruke refrakcije; MSU kristali svjetle žuto, s jakim negativnim dvostrukim lomom svjetla, dok CPPD kristali svjetle plavo zbog pozitivnog dvostrukog loma svjetla (25).



Slika 4. Intracelularni i ekstracelularni urički kristali oblika poput igle (a) te intracelularni i ekstracelularni CPPD kristali romboidnog oblika (b).
(Preuzeto od Schlee S, i sur. *Z Gerontol Geriatr.* 2017. doi: 10.1007/s00391-017-1198-2.) (20)

Prije postavljanja dijagnoze važno nam je isključiti septički artritis. Provodimo dodatne pretege sinovijalne tekućine koje uključuju određivanje broja leukocita, kemijsku analizu i kulturu tekućine. Povišene razine leukocita nisu specifične, jer se mogu naći i u septičkom i kristaloidnom artritisu (20). U akutnom gihtu, sinovijalna tekućina nerjetko sadrži i više od 50 000 stanica/ μ L. Razina glukoze je u granicama normale, za razliku od septičkog artritisa gdje je glukoza niska zbog bakterijske infekcije. Kultura tekućine i ispitivanje osjetljivosti na antibiotike važni su za potvrdu dijagnoze (25).

6.2 RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Radiološka dijagnostika ima važnu ulogu u postavljanju dijagnoze i daljnjem praćenju bolesnika. Napretkom tehnologije omogućena je klasifikacija i stupnjevanje uričkog artritisa.

6.2.1. DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK

Napretkom ultrazvučne tehnologije, primjena dijagnostičkog ultrazvuka je postala sve češća u dijagnostici i praćenju pacijenata s uričkim artritisom. Nestrova i Foder

odredili su glavne indikacije za primjenu ultrazvuka i one uključuju pregled hrskavica i tetiva, detekciju zglobnog izljeva i/ili sinovitisa, razlikovanje aktivnog od neaktivnog sinovitisa, opis koštanih kontura radi mogućih erozija i osteofita te provođenje dijagnostičkih ili terapijskih postupaka pod kontrolom ultrazvuka. Ultrazvučni nalaz u pacijenata sa uričkim artritismom može biti nespecifičan ili specifičan (26).

Nespecifičan ultrazvučni nalaz opisuje :

- SINOVIJALNU TEKUĆINU – može biti potpuno anehogena ili sadržavati depozite različite ehogenosti. Depoziti MSU kristala prikazuju se hiperehogeno te obično plutaju u zglobnom prostoru. Pri blagom pritisku na površinu kože, nastaje fenomen snježne mećave (27).
- SINOVIJALNU PROLIFERACIJU I HIPERVASKULARIZACIJU – primjenom doplera imamo uvid u vaskularizaciju tkiva i tako možemo razlikovati aktivno od neaktivnog sinovijalnog tkiva. Ima važnu ulogu u dijagnostici, praćenju bolesti i odgovora na terapiju (26).
- KOŠTANE EROZIJE – prikazuju se kao intraartikularne ili ekstraartikularne nepravilnosti koštane površine. Predstavljaju prekid kontinuiteta površine kosti širine od najmanje 1 mm koji se prikazuje u dvije okomite projekcije i ima dno. Češće se nađu u pacijenata s učestalim napadima i dugogodišnjom bolesti. Unutar erozije može biti smješten intraosealni tof. Osjetljivost ultrazvuka za detekciju erozija < 2 mm je trostruko veća nego u konvencionalne radiografije (26).

Specifični ultrazvučni nalaz opisuje :

- ZGLOBNU HRSKAVICU - „znak dvostruke konture“ vidljiv je kao linerani hiperehogeni depozit kristala na površini hijaline hrskavice koji prati ehogenu liniju površine kosti i specifičan je za giht, tj. ne nalazi se u drugim bolestima. Prisutan je u pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom i tijekom akutnog napada (28).
- TOFI – organske, hiperehogene i/ili hipoehogene, nehomogene formacije, ovalna ili nepravilna oblika, koje mogu dati dorzalnu akustičnu sjenu (29). Uz pomoć doplera možemo razlikovati aktivne od neaktivnih tofa. Najčešće se nalaze intrartikularno, ali ih možemo naći i subkutano te unutar burza (26).

6.2.2. KONVENCIONALNA RADIOGRAFIJA (RTG)

Konvencionalna radiografija najčešće je korištena pretraga u kliničkoj praksi zbog svoje jednostavnosti, brzine provođenja i niske cijene. U početnim fazama bolesti, radiološki nalaz je normalan ili su prisutni nespecifični znakovi upale; edem mekog tkiva ili zglobne kapsule (20). U većine bolesnika prođe i više od deset godina od prvog napada do pojave prvih radioloških promjena. Karakteristične promjene vidljive su u pacijenata sa kroničnim oblikom uričkog artritisa (1). One uključuju :

- MSU depoziti na površini hrskavice i unutar zgloba.
- Gusti čvorovi mekog tkiva unutar zgloba ili u periartikularnom području – tofi
- Sužavanje zglobnog prostora u uznapredovaloj fazi.
- Koštane erozije. Intraartikularne lezije su dobro ograničene, a jukstartikularne lezije prelaze granicu. Tipično su erozije sklerotičnog ruba, koštano nadsvođene i ponekad se nalaze jedna nasuprot drugoj na oba zglobna tijela. Vidljive su u blizini tofa, s obzirom da nastaju kao posljedica urastanja tofa u unutrašnjost kosti.
- Prisutnost nepravilnih šiljaka - osteofita u okolici zgloba upućuje na koštanu proliferaciju (1).
- Očuvana pariartikularna mineralizacija kosti.

Na temelju nalaza konvencionalne radiografije napravljena je Sharp-van de Hejde klasifikacija za urički artritis, koja je preuzeta i modificirana prema klasifikaciji za reumatoidni artritis. Klasifikacija za urički artritis temelji se na bodovanju za koštane erozije, suženje zglobnog prostora i zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova (30).

6.2.3. KONVENCIONALNA KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CCT)

Konvencionalna CT-a (CCT) je zbog svoje visoke kontrastne osjetljivosti i rezolucije najbolja radiološka pretraga u dijagnostici i procjeni kristalnih artropatija. Negativna strana je što u ranim fazama gihta ne može detektirati mekotkivne upalne promjene, poput sinovitisa ili tenosinovitisa za razliku od dijagnostičkog UZV i MR. CT u kroničnom gihtu ima važnu ulogu, te pomoću njega možemo dobro uočiti koštane erozije i tofe. Koštene erozije prikazuju se kao rupičaste litičke lezije s jasno definiranim rubovima uz okolnu sklerotičnu kost. Intraartikularni i intraosealni tofi

prikazuju se kao mekotivne mase s naglašenom atenuacijom i time olakšavaju razlikovanje tofa od drugih mekotivnih lezija. U oba slučaja CT je superiorniji u odnosu na ultrazvuk i MR zbog svoje visoke specifičnosti. Uloga CT-a u dijagnostici i terapiji uričkog artritisa je velika, ali ima negativnu stranu zbog zračenja (31).

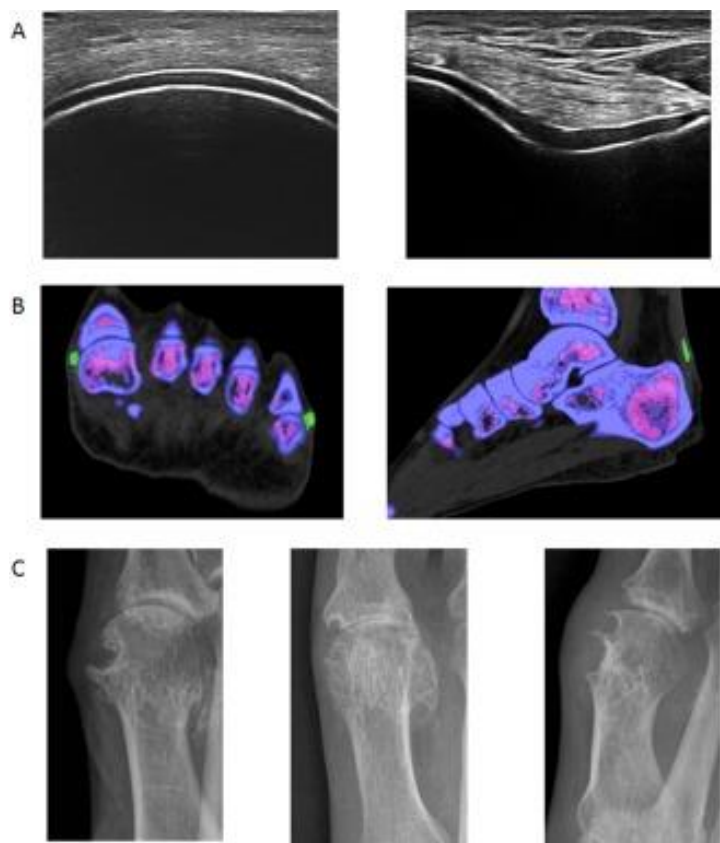
6.2.4. DUAL ENERGY CT (DECT)

DECT je novija slikovna metoda koja se koristi u dijagnostici uričkog artritisa. Radi se o neinvazivnoj i brznoj metodi koja može identificirati MSU depozite na temelju njihovog karakterističnog atomskog broja, gustoće i energije fotona (31). Superiorniji je od CT i MR zbog toga što vrlo rano može detektirati patološke promjene u zglobu i vizualizirati MSU kristale. To nam pomaže u diferencijalnoj dijagnozi uričkog artritisa od septičkog artritisa, psorijaze i pigmentiranog vilo-noduolarnog sinovitisa koji se mogu klinički isto prezentirati (32).

DECT ima visoku specifičnost u detekciji MSU kristala unutar zgloba, tetiva, ligamenata i mekog tkiva, ali mu je nedostatak što ne prikazuje depozite kristala na površini hrskavice. U nekim slučajevima nalaz može biti lažno negativan; tofi ili kristali manji od 2mm, tofi smanjene gustoće. Također može doći i do lažno pozitivnog nalaza, kao npr. kod uznapredovalog osteoartritisa ili ukoliko se u području snimanja nalazi metalni predmet (31).

6.2.5. MAGNETSKA REZONANCIJA (MR)

MR je vrlo korisna u prikazu mekotivne patologije, ali zbog visoke cijene nema široku primjenu. Ono što možemo uočiti na MR u pacijenata sa gihtom su nespecifične upalne promjene, sinovitis, koštane erozije, zglobni izljev, tofe te edem koštane srži. Tofi se na T1 snimici prikazuju kao homogene strukture niskog signala, a na T2 kao heterogene, intermedijarnog do visokog signala. MR je najčešće indiciran kod artritisa atipične lokalizacije. Opisuje se primjene u pacijenata koji imaju zahvaćenu kralježnicu, karpalni kanal, zubnu krunu, itd (31).



Slika 5. Radiološka dijagnostika Gihta. UZV – znak dvostruke konture na hijalinoj hrskavici koljena u području interkondilarne udubine suprapatelarnim pristupom (A). DECT – prikaz uratnih depozita fluorescentno zeleno. Lijeva slika prikazuje uratne depozite oko prvog i petog metatarzofalangealnog zgloba, a desna u području Ahilove tetive (B). Standardni RTG – tipične eozivne promjene glavica metatarzalnih kostiju i baze proksimalne falange uz pridružene sekundarne degenerativne promjene (C).

(Preuzeto od Neogi T, i sur. ACR/EULAR 2015. klasifikacijski kriteriji za giht. *Arthritis Rheumatol.* 2015;74(10):1789-98.) (33).

7. ACR/EULAR KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI

ACR i EULAR navode 3 glavne grupe kriterija za klasifikaciji gihta. To su ulazni kriterij, dostatni kriterij i dodatni kriteriji. Ulazni kriteriji uključuju barem jednu tipičnu epizodu koja se očituje oteklinom, bolnošću ili povećanom osjetljivošću perifernog zgloba ili burze. U slučaju zadovoljenog ulaznog kriterija za dijagnozu gihta dostatno je utvrditi prisutnost MSU kristala u aspiratu sinovijalne tekućine zgloba/burze ili tofa što predstavlja tzv. dostatni kriterij. U slučaju da dostatni kriterij nije zadovoljen (nisu dokazani kristali) uz obavezan ulazni kriterij za potvrdu dijagnoze potrebno je skupiti

određeni broj bodova na kliničkim karakteristikama, laboratorijskim pretragama i metodama oslikavanja (Tablica 1). Prema istraživanjima, ultrazvuk i DECT su najbolje slikovne metode u dijagnostici uratnih depozita u tkivima (33).

Tablica 1. Kriteriji za klasifikaciju uričkog artritisa. Prilagođeno prema: Neogi T et al. (2015) 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative (33)

<p>Prvi korak</p> <p>ULAZNI KRITERIJ (obavezno pozitivan)</p> <p>Barem jedna tipična epizoda koja se očituje oteklinom, bolnošću ili povećanom osjetljivosti perifernog zgloba ili burze.</p>
<p>Drugi korak</p> <p>DOSTATNI KRITERIJ</p> <p>Utvrđena prisutnost MSU kristala u aspiratu sinovijalne tekućine zgloba/burze ili tofa.</p>
<p>Treći korak</p> <p>Zglobovi koji su zahvaćeni (zglobni uzorak): <i>gležanj ili tarzum stopala (1) 1. MTP (2)</i></p> <p>Karakteristika akutnog napada:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eritem zahvaćenog zgloba (1)• Osjetljiv na dodir ili pritisak (1)• Otežan hod/pokretljivost zgloba (1) <p>Tipičan vremenski tijek akutnog napada: <i>jedna tipična epizoda (1) ponavljajuće epizode (2)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Najintenzivnija bol unutar prvih 24h• Nestanak simptoma u manje od 14 dana• Potpuni oporavak između 2 napada <p>Klinički potvrđena prisutnost tofa: <i>prisutnost tofa (4)</i></p> <p>Serumska razina urične kiseline:</p> <ul style="list-style-type: none">• < 240 mmol/L (< 4 mg/dL) (-4)• 360 – 480 umol/L (6 – 8 mg/dL) (2)• 480 – 600 umol/L (8 – 10 mg/dL) (3)

- > 600 umol/L (>10 mg/dL) (4)

Analiza sinovijalne tekućine: MSU negativno (-2)

Slikovne metode:

- UZV (znak dvostruke konture) ili DECT (depoziti urata) (4)
- RTG šaka i stopala (najmanje 1 koštana erozija) (4)

Dijagnoza gihta:

ulazni kriterij + dostatni kriterij ili ulazni kriterij + barem 8 bodova

Osjetljivost 0.92%; specifičnost 0.89%

MSU – kristali urata, MTP – metatarzofalangealni zglob, UZV – dijagnostički ultrazvuk, RTG – standardni radiogrami, DECT – *dual-energy* CT

Maksimalni broj bodova iznosi 23, ali je za dijagnozu gihta dovoljno 8 ili više bodova. Kao što se vidi u tablici, 2 kriterija nose negativne bodove zbog toga što njihovo odsustvo uvelike smanjuje vjerojatnost za dijagnozu uričkog artritisa. Svaka od navedenih domena ocjenjuje se s 0 bodova ukoliko nisu zadovoljeni navedeni kriteriji. U slučaju da neka od slikovnih metoda nije učinjena, također će se za tu domenu dati 0 bodova. Navedeni kriteriji imaju visoku specifičnost i osjetljivost (33).

8. LIJEČENJE URIČKOG ARTRITISA

Terapijski pristup u liječenju uričkog artritisa ovisi o kliničkoj slici i težini simptoma koji se pojavljuju. Osnovni principi liječenja su da se u akutnoj ataci artritisa nastoji stišati upala i umanjiti bol protuupalnim lijekovima (NSAR, kolhicin, kortikosteroidi), a ne utječe se lijekovima na uricemiju. Navedeno znači da se lijekovi za regulaciju serumske koncentracije urata (alopurinol, febuksostat) uvode tek po smirivanju akutne atake gihta, a ako ih je bolesnik uzimao od ranije tj. prije nastupa akutne atake gihta nastavlja se liječenje bez promjene doze lijeka. Doza lijeka se modificira tek po smirivanju akutne atake gihta i uzima se trajno s ciljem prevencije novih ataka i razvoja kroničnog gihta.

Kod laboratorijskog nalaza hiperuricemije važno je tragati za uzrokom i liječiti stanje koje ju je izazvalo. Pretilim osobama, važno je naglasiti da trebaju smanjiti tjelesnu težinu, a ostali trebaju smanjiti unos hrane bogate purinima, kao što je meso, te izbjegavati alkohol. Trebaju piti veće količine vode i izbjegavati lijekove koji smanjuju lučenje urata iz organizma, kao što su ciklosporin, levodopa, tijazidski diuretici, itd. U pravilu medikamentozno liječenje treba započeti tek kada hiperuricemija prijeđe iz asimptomatske u simptomatsku fazu (34).

8.1. LIJČENJE AKUTNOG URIČKOG ARTRITISA

Lijekovi koji se najčešće koriste u terapiji akutnog uričnog artritisa su kolhicin, nesteroidni antireumtici i kortikosteroidi. Započinje se kao monoterapija, a u težim slučajevima se mogu kombinirati. Najbolji učinak ostvaruju ako se uzimaju već pri pojavi prvih simptoma i znakova. Iz tog razloga EULAR preporuča da se pacijente dobro educira o bolesti kako bi sami prepoznali znakove akutizacije. Izbor lijeka u akutnom napadu ovisi o tome dali pacijent ima neku od kontraindikacija za određeni lijek, koliko vremena je prošlo od nastupa simptoma, broju zahvaćenih zglobova, koji su zglobovi zahvaćeni i je li je već prije uzimao neku terapiju. Jedno istraživanje pokazalo je da više od 90% pacijenata ima barem jednu kontraindikaciju za uzimanje NSAR i otprilike 1/3 za kolhicin (34).

8.1.1. KOLHICIN

Kolhicin predstavlja alkaloid šafrana, ulazi u neutrofile, mijenja njihov motilitet i adhezivne sposobnosti, inhibira fosfolipazu A2 i fagocitozu. Kolhicin je nekoć bio lijek izbora za suzbijanje akutnog gihta, ali danas se rjeđe koristi. Ima dobar učinak ukoliko se uzme unutar 12 sati od izbijanja simptoma. Nove preporuke govore da je doza od 1.8 mg (1.2 mg odmah i 0.6 mg nakon 1 sata) jednako učinkovita kao i prije primjenjivane više doze. U Europi se kolhicin proizvodi u tabletama od 1 mg pa su preporuke da se u tom slučaju uzime 1 mg kolhicina odmah i 0.5 mg nakon 1 sat. Ukoliko simptomi traju duže od 12 sati, učinkovitost kolhicina je mnogo manja. EULAR i ACR su dali smjernice kojima se ograničava primjena kolhicina u pacijenata u kojih simptomi traju duže od 12 i 24 sata (34).

Nuspojave uz primjenu kolhicina dosta su česte i većinom potječu od gastrointestinalnog sustava. Najčešće se radi o proljevu, povraćanju i mučnini. Zbog

uske terapijske širine, pojava neke od nuspojava upućuje na povišene sistemske koncentracije kolhicina, te zahtjeva smanjenje doze ili potpuni prekid. Ozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti uključuju neutropeniju i višeorgansko zatajenje, što može završiti smrtnim ishodom. Najčešće je dovoljno 1-2 mg kolhicina da se smiri napadaj, no koji puta se potrebne i veće doze, ovisno o bolesnikovoj dobi. U pacijenata sa umjerenim bubrežnim zatajenjem, potrebno je smanjiti dozu na 0.5-0.6 mg/dan, dok je u pacijenta u završnoj fazi zatajenja kontraindiciran. Dozu bi također trebalo smanjiti u pacijenta sa zatajenjem jetre. Lijekovi koji inhibiraju citokrom P450 3A4 povećavaju plazmatske koncentracije kolhicina i time povećavaju njegovu toksičnost. Ukoliko se kolhicin uzima zajedno sa ciklosporinom, ketokonazolom ili klaritromicinom također je potrebno reducirati dozu na 0.3 mg svaka 3 dana (35). Primjena kolhicina uz statine može se očitovati mišičnom toksičnošću i dovesti do rabdomiolize, osobito u pacijenata sa bubrežnim zatajenjem (36).

8.1.2. Nesteroidni antireumatici – NSAR

Nesteroidni antireumatici najčešće su prvi izbor u terapiji akutnog uričnog artritisa radi svog snažnog protuupalnog djelovanja koje se ostvaruje blokiranjem enzima ciklooksigenaze i posljedično sinteze prostaglandina. Vrlo su djelotvorni i u većine bolesnika dovode do poboljšanja. Važno ih je primjeniti što prije po nastupu simptoma kako bi ukupna doza bila što niža. Uvijek ih je potrebno uzimati uz obrok i po potrebi uzeti inhibitor protonske pumpe radi gastroprotekcije. U prva dva do tri dana daju se u maksimalnoj dozi, a potom se liječenje nastavlja u protuupalnoj dozi, odnosno dozu lijeka treba smanjivati sukladno smanjenju intenziteta simptoma. Prednost imaju lijekovi s kraćim poluvremenom života koji se višekratno dnevno doziraju. Najčešće se daje indometacin (3x50 mg maksimalna doza, 2x50 mg protuupalna doza), ibuprofen (3x800 mg maksmana doza, 3x600 mg protuupalna doza) ili diklofenak-natrij (3x50 mg maksimalna i protuupalna doza). U pacijenata sa srčanom patologijom treba biti oprezan, jer mogu pogoršati dekompenzaciju, pa će u takvih pacijenata prvi izbor ipak biti kolhicin ili kortikosteroidi (34).

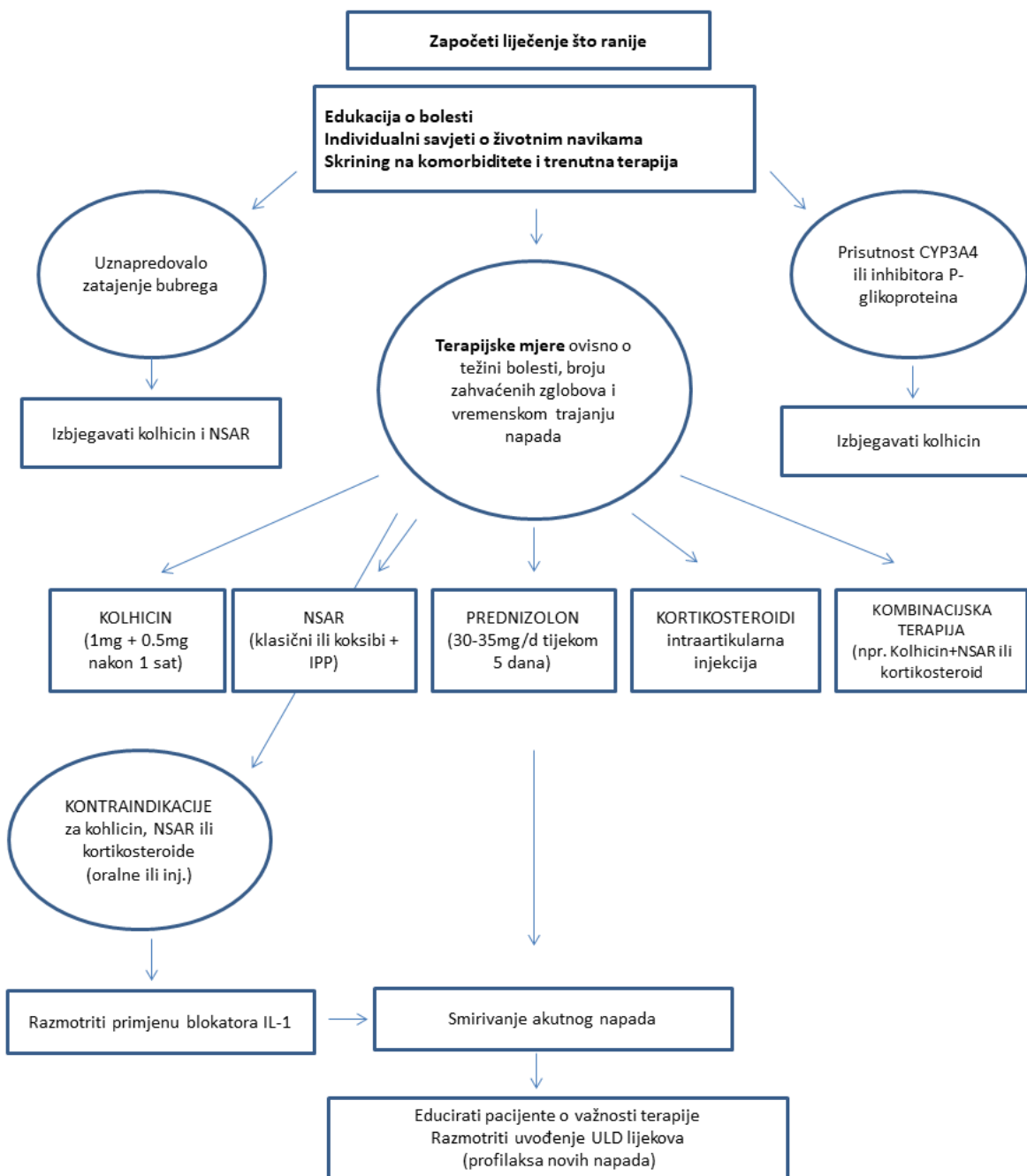
8.1.3. KORTIKOSTEROIDI

EULAR i ACR smjernice preporučaju prednizolon u oralnom obliku kao potencijalnu prvu liniju u liječenju akutnog uričnog artritisa ukoliko su NSAR kontraindicirani. Dnevne doze prednizolona prema smjernicama iznose 30-35 mg/dan (oko 0.5 mg/kg

tjelesne mase) kroz 5 dana uz potom brzu redukciju doze i ukidanje nakon ukupno 10-tak dana i vrlo su učinkovite. Unatoč tome, loša strana kortikosteroida je što u pacijenata koji imaju hipertenziju ili šećernu bolest mogu dovesti do njihova pogoršanja. Zbog toga ih je najbolje primjeniti u pacijenta koji imaju bubrežno zatajenje, tj. imaju kontraindikaciju za kolhicin ili NSAR. Uz oralni prednizolon, možemo dati i intraartikularno 7mg betametazona. Bolesnicima koji ne smiju uzimati kolhicin ili NSAR ili imaju na terapiju rezistentni urički artritis koji zahvaća više zglobova, možemo intramuskularno dati 40-80 i.j. ACTH svakih 12 sati tijekom 1-2 dana (34).

8.1.4. BLOKATORI IL-1

EULAR smjernice preporučuju primjenu IL-1 blokatora u terapiji akutnog napada za pacijente koji imaju učestale napade i kontraindikacije za kolhicin, NSAR ili kortikosteroide. Europska medicinska agencija (EMA) na temelju kliničkih istraživanja odobrila je primjenu canakinumaba, dugodjelujućeg monoklonoalnog protutijela na IL-1 β u terapiji akutnog napada uričkog artritisa. Canakinumab se primjenjuje u jednoj dozi od 150mg u obliku injekcije za subkutanu primjenu. Neki radovi navode da je i anakinra (antagonist IL-1 receptora) učinkovita u smanjenju boli kod akutnih napada ukoliko se primjenjuje subkutano u dozi od 100mg tijekom 3 dana, ali nema još dovoljno istraživanja koji bi to potvrdili. Prema smjernicama IL-1 blokatori su kontraindicirani u osoba sa akutnom infekcijom, zbog povećanog rizika za razvoj sepse (34).



Slika 6 Prevedene i prilagođene EULAR smjernice za liječenje akutnog napada gihta iz 2016. Godine (34).

8.2. LIJEČENJE KRONIČNOG URIČKOG ARTRITISA I PREVENCIJA NAPADA

U bolesnika s kroničnim oblikom uričnog artritisa važno je održavati serumsku razinu urata u normalnom koncentracijskom intervalu kako bi se održala topivost i spriječila kristalizacija i taloženje MSU kristala. Većina kliničkih istraživanja potvrđuje da je u dugoročnoj kontroli simptoma i prevenciji novih napada, najbolje i najučinkovitije

održavanje serumskih urata u granicama normale. ACR/EULAR smjernice preporučaju održavanje serumskih urata ispod 350 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) u svih pacijenata sa uričkim artritismom te ispod 300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL) u pacijenata sa teškim oblikom uričnog artritisa (34).

Edukacija i informiranost pacijenata bitan je faktor za uspješni ishod terapije. Bolesniku je potrebno objasniti da je lijekove za snižavanje koncentracije urata potrebno uzimati kontinuirano kao kroničnu terapiju u svrhu prevencije akutnih ataka gihta i razvoja kroničnog gihta. Svaka nagla promjena koncentracije urata, bilo da naglo poraste (neumjerenost u jelu i piću) ili se smanji (gladovanje, uvođenje lijekova koji smanjuju koncentraciju urata), smanjuje topljivost urata i može dovesti do provokacije atake gihta. Sa svakim pacijentom trebalo bi porazgovarati o potrebi profilaktične terapije jatrogene atake gihta pri uvođenju lijekova koji smanjuju razinu urata u serumu. ACR/EULAR-ove smjernice ukazuju na potrebu provođenja navedene profilaktičke terapije kroz 6 mjeseci (ili barem dok se ne odredi stabilna doza lijeka za snižavanje koncentracije urata u serumu). Istraživanja su pokazala da niske doze kolhicina (0.6 mg/dan) ili niske doze NSAR (naproksen 250 mg 2xdan) tijekom 6 mjeseci imaju bolji učinak u profilaksi jatrogene atake gihta nego profilaksa tijekom samo 8 tjedana (34).

8.2.1. PREHRANA I ŽIVOTNI STIL

Hrana koja uključuje veće količine purina (posebice životinjskog porijekla) trebala bi se izbjegavati. ACR/EULAR smjernice preporučuju smanjenje tjelesne težine u pretilih osoba, ograničen unos mesa i morskih proizvoda, izbjegavanje alkohola i gaziranih pića, povećan unos mliječnih proizvoda s malo masti i umjerenu fizičku aktivnost. Učinkovitost tih mjera mnogo je manja od lijekova u kontroli hiperuricemije, ali je jednako važna u liječenju pacijenata sa kroničnim uričkim artritismom (34).

8.2.2. LIJEKOVI KOJI SNIŽAVAJU RAZINU URATA – ULDS

Prema najnovijim EULAR smjernicama, indikacije za primjenu lijekova koji snižavaju razinu urata su: hiperuricemija iznad 475 $\mu\text{mol/L}$ (8 mg/dl), uznapredovali giht, giht uz uričke kamence, pacijenti s pridruženim kardiovaskularnim i/ili bubrežnim bolestima, te osobe mlađe od 40 godina s obzirom da su u njih češći napadaji. EULAR preporuča da se već kod postavljanja dijagnoze gihta porazgovara s pacijentom o mogućnosti uvođenja tih lijekova. To su lijekovi koji djeluju na način da mobiliziraju

čestice kristala unutar depozita. Dio kristala može proći (ostati) u zglobnoj šupljini i dovesti do upale, tj. novog napada. Kod uvođenja tih lijekova u terapiju, trebamo biti oprezni te titrirati dozu. Uz njih se dodatno pripisuju i niske doze kolhicina (0.5-1 mg/d) ili NSAR (npr. naproksen 250 mg/d) kao profilaksa ULDs induciranih napadaja gihta. Profilaksa je najčešće indicirana prvih šest mjeseci tijekom primjene ULD, a po potrebi može i više. Osobama s formiranim tofima potrebno je duže vrijeme da se depoziti potpuno otope, tako da i profilaksa treba biti kroz duži period. Pozitivna strana profilaktičnog uzimanja kolhicina je što ima kardioprotektivno djelovanje, a poznato je da su pacijenti s gihtom pod povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata (34).

Za pacijente s uznapredovalim gihtom, kroničnom artropatijom ili učestalim napadima preporuča se da razina SUA bude ispod 300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL). Nakon što je postignuto otapanje svih kristalnih depozita, vrlo je važno održavanje uricemije u granicama normale, preporučeno je da to bude ispod 350 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL), što je ispod saturacijske točke za MSU kristale. Ne preporučje se SUA niža od 180 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL), zbog toga što po nekim istraživanjima urička kiselina ima neuroprotektivan učinak. Pacijente je potrebno pratiti svakih 6 mjeseci nakon uspostavljanja normalne serumske razine urata. Važno je da se terapija ne prekine, već nastavi uzimati zbog rizika od pojave novih akutnih napada (34).

Najčešći razlog neuspješnog liječenja i ponovne pojave akutnih napada je neredovito uzimanje lijekova ili prekid uzimanja. Dugoročno gledano giht je kronična bolest koja ima najlošiji odgovor na terapiju upravo iz tih razloga. Do toga najvjerojatnije dolazi zbog nedovoljne edukacije pacijenata i loše prevencije ULD induciranih, jatrogenih napada. Zbog toga je ključni korak u uspješnom liječenju razgovor i dobra edukacija pacijenta (34).

48.2.3. ALOPURINOL

Alopurinol je prvi lijek izbora za pacijente s urednom bubrežnom funkcijom. Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze, odnosno urikostatik. Nakon oralnog unosa, brzo prelazi u aktivni oblik, oksipurinol pomoću enzima ksantin oksidaze. Oksipurinol djelujući na enzime hipoksantin gvanin fosforibozil transferazu i fosforibozil pirofosfat sintetazu inhibira sintezu purina. Izlučivanje oksipurinola je većinom putem bubrega, te je potrebno dobro titriranje u pacijenata sa bubrežnom disfunkcijom. Uz primjenu tog

lijeka nužno je piti puno tekućine kako bi se spriječilo taloženje ksantina i stvaranje kamenaca u urinarnom traktu. Zbog dugog poluživota, dovoljno je jednom dnevno uzimati Alopurinol. Prema smjernicama iz 2006. godine preporučena doza je bila 300 mg/dan (tj. 1x300 mg) alopurinola za postizanje serumske koncentracije urata < 350 umol/L (6 mg/dL). Danas je stvar drugačija zbog promjene životnih navika pa se i kontrola uricemije teže postiže. Doza od 300 mg/dan najčešće nije dovoljna, te je u većine bolesnika potrebno povećati do maksimalno 800-900 mg/dan u pacijenata sa urednom bubrežnom funkcijom. Prema nekim epidemiološkim studijama, alopurinol smanjuje rizik za infarkt miokarda za 20%. Pacijenti koji u terapiji imaju azatioprin ili 6-merkaptopurin nebi smijeli uzimati alopurinol ili ostale inhibitore ksantin oksidaze zbog interakcije s metabolizmom lijeka. Većina pacijenata dobro podnosi lijek. Nuspojave koje su dosta rijetke, ali moguće, su mučnina, proljev, jetrena toksičnost, koštana toksičnost i akutni intersticijski nefritis. U nekih pacijenata može doći do preosjetljivosti na alopurinol što se najčešće očituje kožnim promjenama. One uključuju makulopapularni osip, koji se javlja u 2-4% pacijenata, pa sve do ozbiljnih, po život opasnih manifestacija, kao što je Steven-Johnson sindrom, koji se javlja u 0,7/1000 pacijenata. Predisponirajući faktori za njihovu pojavu uključuju: HLA B-5801 haplotip, ženski spol, visoke početne doze alopurinola, primjena alopurinola u asimptomatskih pacijenata itd. (34).

Prema EULAR smjernicama važno je započeti terapiju niskim dozama alopurinola od 50-100 mg/dan te potom postepeno povećavati za 100 mg svakih 2-4 tjedna dok se ne postigne ciljana uricemija. EULAR smjernice preporučaju prilagodbu doze u pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, ovisno o klirensu kreatinina. Suprotno tomu, ACR smjernice u bubrežnih bolesnika preporučaju primjenu maksimalnih doza alopurinola sve dok se ne postigne ciljana vrijednosti uricemije neovisno o klirensu kreatinina (34).

8.2.4. FEBUKSOSTAT

Febuxostat je nepurinski inhibitor ksantin oksidaze, urkostatik. Ima veću potentnost od alopurinola, a izlučuje se putem bubrega i dijelom putem jetre i stolice. Njegova prednost je što se može u punoj dozi primjenjivati i u osoba sa kroničnom bubrežnom insuficijencijom, no potreban je oprez kod kardiopata. Kao i alopurinol, ne smije se uzimati zajedno sa azatioprinom ili 6-merkaptopurinom. Nuspojave su rijetke

i uključuju bubrežnu ili jetrenu reakciju preosjetljivosti te blaže kožne osipe. Ozbiljnije kožne manifestacije, poput toksične epidermolize i Steven-Johnson sindroma su vrlo rijetke. Prema ACR smjernicama febuksostat je lijek prvog izbora iz skupine lijekova koji snižavaju razinu urata (ULD), dok je prema EULAR smjernicama on indiciran za pacijente koji razvijaju nuspojave na alopurinol ili su refraktorni na alopurinol. Primjenjuje se u početnoj dozi od 80 mg/dan i po potrebi se doza može povisiti na najviše 120 mg/dan, a dozira se jednom dnevno (34).

8.2.5. URIKOZURICI

Urikozurici su lijekovi koji smanjuju serumsku razinu urata tako što povećavaju izlučivanje urične kiseline putem bubrega. Njihova mana je što povećavaju rizik za razvoj uratnih kamenaca pa nije preporučljiva u bolesnika koji bazalno imaju visoku urikozuriju. Rizik je najveći na početku terapije sve dok se uricemija ne normalizira. Kad se uricemija normalizira i razina urata u urinu postane manja, tada je rizik za razvoj kamenaca mnogo manji. Vrlo je važno pacijente educirati o važnosti unosa velike količine tekućine kako bi se spriječilo stvaranje bubrežnih kamenaca. Prije same primjene lijeka treba iskontrolirati pH urina i nastojati ga održavati iznad 6 kako bismo poboljšali topljivost uričke kiseline u urinu. Oni se danas najčešće primjenjuju u kombinaciji sa inhibitorima ksantin oksidaze. Najstariji urikozurik je probenecid i on se danas koristi u pacijenata koji ne reagiraju dobro na alopurinol. Primjenjuje se u inicijalnoj dozi od 250 mg dva puta na dan te se može povećati do maksimalno 1 g dva puta na dan. Kod primjene većih doza postoji rizik od neurotoksičnosti. Benzbromaron je dosta učinkoviti urikozurik, ali je zbog svoje hepatotoksičnosti izbačen sa europskog tržišta. Lezinurad je selektivni inhibitor URAT1 koji se primjenjuje u kombinaciji sa inhibitorima ksantin oksidaze. ACE inhibitor losartan i atorvastatin iz grupe statina također imaju u manjoj mjeri urikozurični učinak, pa je njihova primjena vrlo korisna u pacijenta koji imaju komorbiditete uz giht (34).

Za pacijente s uznapredovalim kroničnim gihtom koji je refraktoran na svu postojeću terapiju, zadnja opcija je peglotikaza. Peglotikaza je pegilirana urikaza proizvedena iz genetički modificiranih E. Coli bakterija. Djeluje tako što oksidira uričku kiselinu u alantion, koji je dobro topljiv i lakše se izlučuje bubrezima (34).

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru doc.dr.sc. Nadici Laktašić Žerjavić na strpljenju, pomoći i vodstvu u izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i svim profesorima, docentima i asistentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu na prenesenom znanju te kolegama i prijateljima koji su učinili ovih šest godina studija lakšim i ljepšim. Najveće hvala mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima Bachiru i Jasminki koji su oduvijek bili moja najveća podrška i inspiracija u životu i kroz čitav studij. Hvala mojoj sestri, a ujedno i cimerici Sari, koja je oduvijek bila uz mene kada mi je bilo najteže i kada nisam vjerovala u sebe. Na kraju hvala i mom Jeffriju koji mi je uljepšao zadnje dvije godine studija.

LITERATURA

1. Jacques T, Michelin P, Badr S, Nasuto M, Lefebvre G, Larkman N, i sur. Conventional Radiology in Crystal Arthritis: Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition, and Basic Calcium Phosphate Crystals. *Radiol Clin North Am.* 2017; 55(5):967-84.
2. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Harle P. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. *Z Gerontol Geriatr.* 2017 Feb 23. Doi: 10.1007/s00391-017-1197-3. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28233117.
3. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649–62.
4. Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology and management of uric acid urolithiasis: A narrative review. *J Adv Res.* 2017;8(5):513-527.
5. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961;54:452–60.
6. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:323–45.
7. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, i sur. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol, Dialysis, Transplant: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2014;29(12):2286–92.
8. Kanbara A, Seyama I. Effect of urine pH on uric acid excretion by manipulating food materials. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1066–71.
9. Reginato AM, Olsen BR. Genetics and experimental models of crystal-induced arthritis. Lessons learned from mice and men: is it crystal clear *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):134–45.
10. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, i sur. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature Commun.* 2012;3:764.
11. Cho SK, Kim S, Chung JY, Jee SH. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1. *BMJ Open.* 2015 Nov 24;5(11):e009360. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009360.
12. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol: Practical Rep Rheumat Musculoskelet Dis.* 2013;19(1):19–29.

13. Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(1):392.
14. Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):13–21.
15. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatol (Oxford, England).* 2009;48(7):804–6.
16. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(10):60.
17. Yokose C, Chen M, Berhanu A, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Gout and Osteoarthritis: Associations, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(10):65.
18. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(2):193–206.
19. Slika s interneta (pristupljeno 22.05.2018). Dostupno na: <https://www.physio-pedia.com/Gout>
20. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Z Gerontol Geriatr.* 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s00391-017-1198-2. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28233118.
21. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(3):19.
22. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new persepective – A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):495-511.
23. Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J Clin Rheumatol: Practical Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2009;15(1):22–4.
24. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Clevel Clin J Med.* 2002;69(8):594, 597, 600-2 passim.
25. Pascual E, Tovar J, Ruiz MT. The ordinary light microscope: an appropriate tool for provisional detection and identification of crystals in synovial fluid. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(12):983–5.
26. Nestorova R, Fodor D. Crystal-induced arthritis. In: El Miedany Y, editor. *Musculoskeletal ultrasonography in rheumatic diseases.* Cham: Springer

International Publishing; 2015. p. 137–67.

27. Grassi W, Gutierrez M, Filippucci E. Chapter 16 - crystal-associated synovitis A2 – Wakefield, Richard J. In: D'Agostino MA, editor. Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Philadelphia: Content Repository Only!; 2010. p. 187–97.

28. Gutierrez M, Smith W, Thiele R, Keen H, Kaeley G, Naredo E, i sur. Defining elementary ultrasound lesions in gout. Preliminary results of Delphi consensus and web-exercise reliability. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):S302.

29. Naredo E, Iagnocco A. One year in review 2017: ultrasound in crystal arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):362-7.

30. Dalbeth N, Clark B, McQueen F, Doyle A, Taylor W. Validation of a radiographic damage index in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1067–73.

31. Buckens CF, Terra MP, Maas M. Computed Tomography and MR Imaging in Crystalline-Induced Arthropathies. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(5):1023-34.

32. Nicolaou S. Invited commentary. *Radio Graph.* 2011;31(5):1376–7.

33. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, i sur. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789-98. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):473.

34. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1)

35. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidencebased colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2226–37.

36. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Suwankesawong W, Pokhagul P, Teerawattanapong N, i sur. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Saf.* 2013;36(9):779–87.

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Nadia Hoteit

Datum i mjesto rođenja: 23.kolovoza 1994., Karlovac

Adresa: Trg hrvatskih mučenika 1, Duga Resa

Telefon: 0994443179

e-mail: nadiahoteit94@gmail.com

OBRAZOVANJE

2012.- 2018. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2008.-2012. Opća gimnazija Duga Resa

2000.- 2008. Osnovna škola „Vladimir Nazor“

AKTIVNOSTI

Rad u knjižnici Medicinskog fakulteta

Bolničar u sklopu sveučilišnog sportskog natjecanja

VJEŠTINE

Poznavanje rada na računalu

Poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu