

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za reumatoidni artritis  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## KONVENCIONALNO LIJEČENJE URIČNOG ARTRITISA CONVENTIONAL TREATMENT OF GOUT

Božidar Ćurković

### Sažetak

Urični artritis je ozbiljna bolest koja vodi lošoj kvaliteti života, funkcionalnoj nesposobnosti s reperkusijama na fizičku aktivnost, emocionalni i socijalni status. S druge strane urični artritis je možda najbolje dijagnostički i terapijski definirana sistemska reumatska bolest.

Cilj liječenja uričnog artritisa je dvostruk: liječenje akutne atake i preveniranje sljedećih ataka i oštećenja zgloba. U akutnoj ataci preporuča se miro-

vanje, primjena leda i imedijatna primjena nesteroidnih antireumatika ili glukokortikoida. Kolhicin i inhibitori interleukina-1 kad su indicirani i dostupni mogu biti alternativa.

Prevenција novih ataka provodi se redukcijom i konstantnom kontrolom razine mokraćne kiseline lijekovima (u praksi najčešće alopurinolom), u bolesnika s rekurentnim atakama gihta, kroničnom artropatijom, tofima i bubrežnim kamencima.

### Ključne riječi

urični artritis, konvencionalno liječenje

### Summary

Gout is a severely disabling disorder, leading to poor quality of life, functional impairment with repercussion on physical activity, social functioning and emotional health. On the other hand, gout is probably the best understood and most manageable of all common systemic rheumatic diseases.

The treatment of gout is appropriately divided into treatment of the acute attack and prevention of further attacks and of joint damage. Standard management

of acute attacks of gout consists of rest, application of ice to the affected joint, and prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs, or glucocorticoids which should be started immediately to be most effective. Colchicin and interleukin-1 inhibitors can be used as alternative, when are indicated and available.

Urate lowering therapy (usually alopurinol) is indicated to treat recurrent gout attacks, chronic arthropathy, tophi and uric acid renal lithiasis.

### Keywords

gout, conventional treatment

### Uvod

Urični artritis je možda najbolje dijagnostički i terapijski definirana sistemska reumatska bolest. Najčešće se javlja s atakama akutnog artritisa koje mogu prijeći u kronični artritis s depozitima urata i lezijom bubrega (1). Prirodni tijek možemo podijeliti u 3 faze: asimptomatska hiperuricemija, epizode akutnih zglobnih ataka s asimptomatskim intervalima i kronični artritis (2). Akutni urični artritis najčešće počinje monoartikularno na donjim udovima (85-90%) obično na bazalnom zglobo palca (MTP) kao podagra, ali i na nožnom zglobo ili koljenu. U 3-14% slučajeva može početi i poliartikularno. Ako se ne liječi, spontano regredira unutar nekoliko dana ali

su sljedeće atake češće i dužeg trajanja i vode kroničnoj formi. Kronična forma karakterizirana je destruktivnim poliartikularnom afekcijom s malo upale ali deformacijama i tofima a razvije se unutar 5 godina od početnih simptoma u 30% neliječenih bolesnika (1).

Cilj liječenja uričnog artritisa je dvostruk: liječenje akutne atake i preveniranje sljedećih ataka i oštećenja zgloba. Prvo je suzbiti bolove i upalu a drugo je prevencija konstantnom redukcijom razine mokraćne kiseline. Urični artritis je liječiv ako se postojeći uratni depoziti mogu eliminirati i prevenirati formiranje novih (3).

### Asimptomatska hiperuricemija

Asimptomatska hiperuricemija nije neminovno urični artritis iako je razumno vjerovati da se mogu naći depoziti kristala u vezivnom tkivu koji mogu anticipirati simptomatsku bolest. Hiperuricemija može imati negativne učinke i na kardiovaskularni sustav i bubrege pa je za očekivati da smanjenje razine urata može smanjiti rizik (4). Vjerojatnost za nastanak uričnog artritisa povećava se ako je razina urata iznad 9 mg/dl (540  $\mu$ mol/l) što podržava primjenu lijekova za smanjenje razine urata u asimptomatskoj hiperuricemiji (5). Plauzibilno je da tretman asimptomatske hiperuricemije može prevenirati giht ali još nema studija koje bi to potvrdile a s druge strane treba uzeti u obzir i rizike dugotrajne takve profilakse. No suglasje je da u hiperuricemiji treba tražiti joj uzroke i sve pridružene bolesti koje se mogu liječiti liječiti i mijenjati životne navike (4).

### Akutna ataka

Standardni pristup akutnoj ataci uričnog artritisa je mirovanje, aplikacija leda i primjena nesteroidnih anti-reumatika (NSAR) i/ili kolhicina imedijatno (6,7,8,9).

Nesteroidni antireumatici s kratkim poluvremenom života u maksimalnoj dozi su lijekovi prvog izbora (7). U bolesnika s povećanim gastrointestinalnim rizikom preporuča se primjena inhibitora protonske crpke. NSAR su najmanje jednako djelotvorni kao kolhicin. Nema razlike u djelotvornosti pojedinih NSAR (9). Ipak, u nas je indometacin najčešće preporučivan lijek za akutnu ataku uričnog artritisa iako ta praksa nije temeljena na dokazima. Nesteroidni antireumatici moraju biti propisani u maksimalnoj dozi jer se propisuju zbog brzog protuupalnog učinka što će sekundarno voditi analgeziji. Najčešća pogreška, u praksi, je hipodoziranje NSAR što umanjuje njihovu učinkovitost u akutnoj ataci gihta. Što prije u akutnoj ataci primjenimo NSAR rezultat će biti bolji. NSAR pokazuju dobar analgetski učinak već nakon 4 sata od primjene a komparativne studije ne pokazuju, kao što je već rečeno, razlike u djelotvornosti između pojedinih NSAR (10). Primjena NSAR vezana je uz gastrointestinalne i kardiovaskularne nuspojave o čemu treba voditi računa. NSAR treba primjenjivati 7-10(-14) dana u akutnoj ataci, s brзом redukcijom doze (10,11). Opioidi i analgetici nisu djelotvorni u akutnoj ataci gihta ali se mogu u određenim situacijama primjeniti (napr. postoperativno) (10).

Ako su NSAR kontraindicirani (i kardiovaskularni rizik!) može se primjeniti kolhicin. Još uvijek nije jasan način djelovanja kolhicina ali svakako on nije samo analgetik. Kolhicin je lijek koji ima uzak terapijski toksični prozor i veliku varijabilnost u individualnoj raspoloživosti lijeka (12). U kontroliranoj studiji primjene kolhicina u akutnoj ataci gihta 2 trećine bolesnika na kolhicinu poboljšalo se unutar 48 sati ali su svi razvili dijareju nakon prosječno 24 sata primjene (13). Toksični

učinci (jaka dijareja često) su češći u starijih bolesnika, onih s renalnom ili hepatalnom disfunkcijom, ili u koprorekciji s nekim lijekovima (makrolidni antibiotici, ciklosporin etc). Kolhicin može biti slabo podnošljiv u visokoj dozi pa je EULARova preporuka (9) primjena malih doza, 3 x 0,5 mg dnevno. U novijoj sudiji kolhicina AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) procjenjivan je učinak na smanjenje boli kroz 24 sata u bolesnika randomiziranih u 3 ispitivane skupine: mala doza kolhicina (1,2 mg inicijalno i 0,6 mg sat kasnije); visoka doza (1,2 mg inicijalno i 0,6 mg svakih 6 sati, ukupno 4,8 mg) i placebo. Dobar odgovor definiran je kao 50% smanjenja boli nakon 24 sata, bez dodatne analgezije, i postignut je u 37,8% bolesnika na maloj dozi i 32,7% bolesnika na visokoj dozi naspram 15,5% onih na placebo. Studija je jasno dala prednost manjim dozama kolhicina, jer visoke nisu bile djelotvorne a vezane su uz ozbiljne toksičke učinke. Učinkovitost kolhicina pokazana u ovoj studiji je relativno slaba što implicira traženje efikasnijih lijekova (14).

Kortikosteroidi u različitim oblicima primjenjuju se u liječenju akutne atake gihta. Primjena glukokortikoida (GK) per os u dozi od 30 do 40 mg kroz 5-6 dana je djelotvorna. Način primjene nije definiran (brzina redukcije doze) a čini se da je učinak bolji ako se dnevna doza podijeli (10). Glukokortikoidi per os imaju dobar učinak kao i NSAR (15,16). Aspiracija zgloba i intraartikularna aplikacija kortikosteroida je jedan od najdjelotvornijih načina liječenja monoartikularne atake gihta (7,9,17). Terapija je lokalizirana smanjuje sistemske učinke, aspiracijom se smanjuje i intraartikularni tlak ali nije svaki zglob dostupan i nije svaka ataka monoartikularna (10).

Postavlja se pitanje je li važnije kako je rano terapija akutne atake gihta otpočeta nego koji je lijek odabran? (18)

Ukoliko su kontraindicirani navedeni lijekovi dolazi u obzir primjena inhibitora interleukina-1 (11,19).

### Smanjenje razine urata

Odluku o primjeni lijekova za smanjenje razine urata treba odvagati u odnosu na nuspojave takve terapije. Giht nije neminovno progresivna bolest pa primjena tih lijekova nakon prve atake nije razumna (preporučena). Dijeta, smanjenje konzumacije alkohola, smanjenje tjelesne težine, mogu smanjiti uricemiju. Razinu urata, lijekovima treba smanjivati u bolesnika s rekurentnim atakama gihta, kroničnom artropatijom, tofima i bubrežnim uričnim kamencima (7,9). Lijekovi se mogu uvesti u bolesnika s 2 ili više ataka godišnje i/ili u bolesnika s vrlo jakim prvom atakom ili poliartikularnim nastankom gihta (11,17).

Obično primjenjujemo lijekove za sniženje razine urata 1-2 tjedna nakon prestanka akutne upale da se izbjegne rizik nastanka akutne atake zbog otapanja intraartiku-

larnih kristalnih depozita. Prevenciju novih akutnih ataka tijekom prvih 3-6 mjeseci primjene lijekova koji smanjuju razinu urata možemo provesti malim dozama kolhicina (1 mg dnevno) ili malim dozama NSAR (20). U bolesnika s renalnom lezijom dozu kolhicina za profilaksu treba reducirati na 0,5 mg dnevno (21). Vrijeme potrebno za iščežavanje kristala to je duže što je teža bolest i dulje njeno trajanje (22). pa prevencija mora biti duža. Akutne nove atake se liječe bez prekida lijekova za smanjenje razine urata (7) kojih primjena bi prema nekima trebala biti doživotna jer giht rekurira i nekoliko godina po prekidu terapije (23). Cilj smanjenja razine urata je držati koncentraciju ispod točke saturacije za stvaranje uratnih kristala, i otapanje depozita. Hiperuricemija uz kritičnu ulogu u gihtu može biti patogenetski čimbenik u hipertenziji, metaboličkom sindromu i tipu 2 dijabetesa, bubrežnoj bolesti ili aterosklerozi i drugim vaskularnim bolestima (cerebrovaskularni infarkt, infarkt miokarda) (24).

EULARove preporuke (9) sugeriraju održavanje plazma koncentracije urata ispod 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l), a britanske (7) ispod 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/l). U teškom uričnom artritisu preporuke su i za manju razinu jer iščežavanje tofa je obrnuto povezano s uricemijom (25).

Alopurinol je lijek prvog izbora i najčešće korišteni lijek za smanjenje razine urata (7,9). Ksantin oksidaza generira iz hipoksantina uričnu kiselinu, kao zadnji produkt katabolizma purina. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol (koji ima puno duže poluvrijeme života od alopurinola i primarno se eliminira bubrežima) inhibira aktivnost ksantin oksidaze i suprimira produkciju urične kiseline (11). Uobičajeno se počinje s 100 mg alopurinola dnevno, doza se postupno povisuje do postizanja ciljane koncentracije urata ili do maksimalne doze lijeka. Treba li maksimalnu dozu alopurinola smanjiti u bolesnika s lezijom bubrega i postoji li direktna veza između toksičnosti alopurinola i smanjenog klirensa kreatinina (26) pa tako i prilagodbe doze u odnosu na klirens kreatinina nije sasvim jasno (27,28).

U bolesnika sa zdravim bubrežima dnevna doza može rasti do 300-800 mg dnevno, iako se maksimalne doze rijetko primjenjuju. Nuspojave su relativno rijetke. Kožne nuspojave se mogu javiti u oko 2% bolesnika, obično u prva 3 tjedna primjene. Primjena alopurinola, u manje od 2% bolesnika, može biti povezana s ozbiljnim toksičnim učincima, kao što je sindrom preosjetljivosti na alopurinol (AHS, eng. *allopurinol hypersensitivity syndrome*) koji mogu životno ugroziti bolesnika s mortalitetom od oko 20% (28). AHS je karakteriziran osipom (napr. Stevens Johnsonov sindrom), toksičnom epidermalnom nekrolizom, eozinofilijom, leukocitozom,

temperaturom, lezijom jetre i bubrega. Kako nema adekvatnog liječenja treba ga rano prepoznati i prekinuti terapiju alopurinolom. I ove ozbiljne nuspojave obično nastaju u početku terapije i češće su u bolesnika s lezijom bubrega, visokom dozom alopurinola, kopreskripcijom diuretika i nakon ponovnog uvođenja lijeka poslije kožnih nuspojava (29). Zato u bolesnika u kojih se javio jaki kožni osip nakon prve primjene alopurinola ne treba isti ponovo pokušavati već primjeniti druge opcije (urikozurike, febuksostat). Ako je kožna reakcija na alopurinol bila blaža može se pokušati desenzitizacija ako su nedostupni drugi lijekovi (9,30). Čini se da HLA B58 bi mogao u nekim rasama biti rizični čimbenik za kutane nuspojave (11). Prosječno vrijeme nastanka AHSa u jednoj retrospektivnoj studiji bilo je 30 dana (u 90% u prvih 180 dana) nakon početka primjene alopurinola. Autori preporučuju početnu dozu alopurinola od 1,5 po jedinici eGFR s mjesečnim povećanjem (31) što je kao vrlo konzervativno za uobičajenu praksu otpočinjanja terapije s 100 mg alopurinola i postupnog podizanja ("go low, go slow") za 100 mg svakih nekoliko tjedana do postizanja terapijskog cilja odnosno koncentracije urata od 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l) (3,9,11,32). Iako postoje dvojbe (26,27,28) o renalnoj funkciji i toksičnosti razumno je bubrežnu leziju uzeti u obzir i smanjiti dozu alopurinola, posebno u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min (3,26). Čimbenici koji vode AHSu nisu jasni a pretpostavlja se da su u pozadini genetski čimbenici, akumulacija lijeka i imunološki odgovor (31).

Urikozurici (probenecid, sulfinpirazon, benzbromaron) su druga terapijska linija poglavito u bolesnika s hipoekskrecijom mokraćne kiseline (7). Treba uzimati više tekućine i održavati pH iznad 6 da se spriječi stvaranje uratnih kamenaca. Probenecid i sulfinpirazon mogu se propisati bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom, djelotvorni su, ali inferiorni alopurinolu u smanjenju razine mokraćne kiseline u krvi (9). S druge strane benzbromaron u bolesnika s umjerenom bubrežnom lezijom može biti djelotvorniji od alopurinola (9,33). Standardna doza benzbromarona 100 mg dnevno može postići veći učinak od standardne doze alopurinola (300 mg/dan) ili probenecida (1000 mg/dan). Nuspojave benzbromarona nisu česte ali mogu biti vrlo ozbiljne (hepatotoksični učinci) pa je u nekim zemljama povučen a u nekim je i dalje dostupan (34).

Idealni bolesnik za terapiju urikozuricima je onaj s dobrom bubrežnom funkcijom, koji ne stvara prekomjerno mokraćne kiseline i može piti dovoljnu količinu tekućine za minimiziranje rizika za nastanak bubrežnih kamenaca (8 čaša) (32).

### Edukacija bolesnika

Edukacija bolesnika je važna za tijek i prognozu bolesti. Prehrana s malo purina može smanjiti razinu

urata za 10-15% (35), a liječenje komorbiditeta je važno zbog bolje kardiovaskularne prognoze (36).

Podaci ukazuju da je adherencija bolesnika za primjenu alopurinola neadekvatna i da bolesnici često prekinu uzimanje lijeka nakon 3 mjeseca ako nemaju simptoma, a

samo 30-60% bolesnika nakon godinu dana još uzima alopurinol (37,38,39). Od brzine smanjenja koncentracije urata važnije je konstantno održavanje ispod ciljne razine.

## Zaključak

Urični artritis je ozbiljna bolest koja vodi lošoj kvaliteti života, funkcionalnoj nesposobnosti s reperkusijama na fizičku aktivnost, emocionalni i socijalni status. Akutnu ataku gihta važno je brzo prepoznati i promptno otpočeti liječenje nesteroidnim antireumaticima, glukokortikoidima ili kolhicinom i inhibitorima interleukina-1 ako su indicirani i dostupni. Kronična terapija gihta predmnijeva prevenciju novih ataka redukcijom razine

urata. Zasad nema suglasja o liječenju asimptomatske hiperuricemije. Razinu urata lijekovima treba smanjivati u bolesnika s rekurentnim atakama gihta (2 ili više ataka godišnje), kroničnom artropatijom, tofima i bubrežnim kamencima. U praksi najčešće se koristi alopurinol a opcija u nekim zemljama je primjena urikozurika. Febuksostat i peglotikaza su novi lijekovi o kojima će biti govora drugdje.

## Literatura

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-328.
2. Richette P, Bardin T. Purine-rich foods: an innocent bystander of gout attacks? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1435-1436.
3. Tausche A-K, Jansen TL, Schröder H-E, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout - Current Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:549-555.
4. Chen LX, Schumacher HR. Gout: can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management? *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2006;20:673-684.
5. Champion EW, Glynn RJ, De Labry LO. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-426.
6. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK. et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:331-334.
7. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-1374.
8. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD006190.
9. Zhang W, Doherty M, Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324.
10. Mandell BF, Edwards NL, Sundry JS, Simkin PA, Pile JC. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: A roundtable discussion. *Clev Clin J Med* 2010;77(suppl.2):S2-S25.
11. Smith HS, Bracken D, Smith JM. Gout: Current Insights and Future Perspectives. *Journal of Pain* 2011;12:1113-1129.
12. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 38:411-419.
13. Ahern MJ, McCredie M, Reid C. et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1987;17:301-304.
14. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K. et al. High vs low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-1068.
15. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-1860.
16. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-677.
17. Rakieh C, Conaghan PG. Diagnosis and treatment of gout in primary care. *Practitioner* 2011;255(1746):17-20,2-3.
18. McGill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000;14:445-460.
19. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
20. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429-2432.
21. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kucel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991;18:264-269.
22. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after su-



successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1056-1058.

23. van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol* 1993;20:1383-1385.

24. Neogi T, George J, Rekhraj S, Struthers AD, Choi H, Terkeltaub RA. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? *Arthritis Rheum* 2012;64:327-338.

25. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:356-360.

26. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.

27. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001;60:981-983.

28. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M. et al Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011;63:412-421.

29. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-1655.

30. Bardin T. Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol. *Joint Bone Spine* 2004;71:481-485.

31. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-2536.

32. Schumacher HR, Chen LX. The practical management of gout. *Clev Clin J Med* 2008;75(suppl.5): S22-S25.

33. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis* 1998;57:545-549.

34. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf* 2008;31:643-665.

35. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-1103.

36. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:539-543.

37. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M. et al.: Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966.

38. Neogi T, Hunter DJ, Chaisson CE, Allensworth-Davies D, Zhang Y. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol* 2006;33:104-109.

39. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1490-1495.