


# Gut Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerin ve Komorbiditelerin Önemi

## The Importance of Biochemical Parameters and Comorbidity in Gut Patients

Muhammet LIMON<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Gut hastalığı uzun süreli hiperüriseminin sonucu olarak eklem ve dokularda monosodyum urat kristallerinin birikimi sonucu ortaya çıkan, akut artrit atakları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışma ile gut tanısı konulan hastaların demografik verileri ve komorbid hastalıkları retrospektif olarak araştırılmıştır.

**Materyal ve metod:** Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2020-Aralık 2021 arasında Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri göre 2015 EULAR/ACR sınıflama kriterlerine göre gut tanısı alan hastalar dahil edildi.

**Bulgular:** Kliniğimizde değerlendirilen 110 hastanın 77 tanesi erkek (%70), 33 tanesi kadını (%30). Hastaların yaş ortalaması 60.3 olarak bulundu. Eklem tutulumu en sık birinci metatars 89 hastada (%80.9) gözlemlendi. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde en sık Diabetes mellitus 77 hastada (%70) gözlemlendi. Diğer komorbid hastalıklar Hipertansiyon 59 hastada (% 53.6), Kronik böbrek yetmezliği 49 hastada (%44.5), Hiperlipidemi 42 hastada (%38.2), Koroner arter hastalığı 35 hasta (%31.8), Serebrovasküler olay iki hastada (%1.8) gözlemlendi. Laboratuvar parametreleri ortalaması wbc:8268,Hgb:14,17 gr /dl, ürik asit: 7,79 mg/dl, sedimantasyon:19.7 mm/saat,CRP:8,5mg/l, Üre:41 mg/dl, kreatinin:1.2mg/dl bulundu. Medikal tedavi olarak kolşisin 80 hastada (%72.7), allopürinol 104 hastada (%94.5), feboksostat iki hastada (%1.8) kullanıldığı gözlemlendi. Ürik asit değeri 80 hastada (%72.7) hedef değerde olmadığı, 30 hastada hedef değerde (%27.3) gözlemlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmada gut hastalarının demografik verileri, komorbid hastalıkları ve medikal tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur. Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Kronik böbrek yetmezliği, obezite ve beslenme tarzı hastalık için başlıca risk faktörüdür. Gut hastalığının tedavisinde metabolik hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Gut, Artrit, Komorbidite

### Abstract

**Background:** Gout is an inflammatory disease characterized by acute arthritis attacks, which occurs as a result of the accumulation of monosodium urate crystals in the joints and tissues as a result of long-term hyperuricemia. In this study, demographic data and comorbid diseases of patients diagnosed with gout were investigated retrospectively.

**Materials and Methods:** This study was performed retrospectively in Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital Rheumatology Clinic between January 2020 and December 2021. Patients over the age of 18 who were diagnosed with gout according to the 2015 EULAR/ACR classification criteria were included in the study.

**Results:** In totals, 110 patients who diagnosed gout were included, 77 of whom males (70%), 33 of whom females (30%). The mean age of the patients was 60.3. The most common joint involvement was observed in the first metatarsal and in 89 patients (80.9%). The most common comorbidity in patients with gout was Diabetes mellitus and evaluated in 77 patients (70%). The other comorbidities, Hypertension in 59 patients (53.6%), Chronic renal failure in 49 patients (44.5%), Hyperlipidemia in 42 patients (38.2%), coronary artery disease in 35 patients (31.8%), Cerebrovascular events was observed in two patients (1.8%). Mean laboratory parameters are as follows: wbc: 8268, Hgb: 14.17 g / dl, uric acid: 7.79 mg / dl, sedimentation: 19.7 mm / hour, CRP: 8.5 mg / l, Urea: 41 mg / dl, creatinine :1.2mg/dl. As medical treatment, colchicine was used in 80 patients (72.7%), allopurinol was used in 104 patients (94.5%), and febuxostat was used in two patients (1.8%). The uric acid level was observed to be within the target value in 30 patients (27.3%) and not at the target value in 80 patients (72.7%).

**Conclusions:** In this study, demographic data, comorbid diseases and medical treatment responses of gout patients were evaluated. These findings were found to be compatible with the literature. Diabetes mellitus, Hypertension, Coronary artery disease, Chronic renal failure, Obesity and diet are the main risk factors for the disease. Metabolic diseases should also be considered in the treatment of gout.

**Keywords:** Gout, Arthritis, Comorbidity

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Muhammet LIMON**

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji Anabilim Dalı Dulkadiroğlu/ Kahramanmaraş, TÜRKİYE

E-mail: dr\_mlimon@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 18.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 25.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1089861

## Giriş

Gut hastalığı uzun süreli hiperüriseminin sonucu olarak eklem ve dokularda monosodyum urat kristallerinin birikimi sonucu ortaya çıkan, akut artrit atakları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Ortaçağda aşırı beslenme ve alkol alımı ile ilgisinin fark edilmesi ile kralların hastalığı olarak tanımlanmıştır(1). Toplumda prevalansı %0.09-2.5 arasında değişir(2-4). Gut sıklığı 60 yaş altında erkek kadın oranı 5/1 iken, 60 yaş sonrasında kadınların menapoz durumu ile birlikte erkek ve kadınlarda gut sıklığı birbirine yakındır. Gut hastalığının sıklığı toplumun yaşlanması ve hareketsiz yaşam tarzının artması ile birlikte artmaktadır(5). Hiperüriseminin nedenleri primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hiperürisemi %90 atılım azlığı, %10 yapım fazlalığı (HGPRT eksikliği, PRPP sentetaz aktivitesi) ile ilişkilidir. Sekonder hiperürisemide ürik asit yapım fazlalığı (diyet, hematolojik hastalıklar, glikojen depo hastalıkları, ağır egzersiz, alkol, früktoz alımı) ya da ürik asitin atılım azlığına bağlı (böbrek yetmezliği, laktik asidoz, dehidratasyon, diüretik ilaçlar, hipertansiyon, hiperparatroidi, siklosporin, düşük doz asetilsalisilik asit, takrolimus) gelişir. Bu çalışma ile merkezimizde takip edilen gut hastalarının demografik yapısı, komorbid hastalıkları ve tedavi cevabı retrospektif olarak araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2020-Aralık 2021 arasında Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri göre 2015 EULAR/ACR sınıflama kriterlerine göre gut tanısı konulan 110 hasta dahil edildi. Gut tanısı konulan hastaların demografik verileri ve komorbid hastalıkları retrospektif olarak araştırıldı. Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan oturum 2022/02, Karar no: 01 sayılı onay alınmıştır.

## Bulgular

Kliniğimizde retrospektif olarak değerlendirilen 110 tane gut hastası çalışmaya alındı. Bu hastaların 77 tanesi erkek (%70), 33 tanesi kadındı (%30). Hastaların yaş ortalaması 60.3 olarak bulundu (minimum hasta yaşı 26, maksimum hasta yaşı 87). Kadınların yaş ortalaması 64.2, erkeklerin yaş ortalaması 58.7 bulundu. Eklem tutulumu birinci metatars 89 hastada (%80.9), ayak bileği 11 hastada (%10), diz eklemi dört hastada (%3.6), dirsek eklemi bir hastada (%0.9), metakarpofalangial eklem bir hastada (%0.9), distal interfalangial eklem bir hastada (%0.9) gözlemlendi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gut hastalığında en sık görülen eklem tutulumları

Tutulan eklem	Sıklık(%)
1.metatars	%80.9
Ayak bileği	%10
Diz eklemi	%3.6
Dirsek eklemi	%0.9
Metakarpofalangial eklem	%0.9
Distal interfalangial eklem	%0.9

Hastaların eklem muayenesinde dört hastada (%3.6) tofus gözlemlendi. Hastaların 91 tanesinin (%82) en az bir tane komorbid hastalığı vardı. Komorbid hastalıklar olarak bakıldığında en sık diabetes mellitus 77 hastada (%70) olmak üzere hipertansiyon 59 hastada (% 53.6), kronik böbrek yetmezliği 49 hastada (%44.5), hiperlipidemi 42 hastada (%38.2), koroner arter hastalığı 35 hasta (%31.8), serebrovasküler olay iki hastada (%1.8), romatizmal hastalık iki hastada (bir ankilozan spondilit, bir psöriatik artrit), malignite olarak bir hastada (%0.9) böbrek malignitesi gözlemlendi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gut hastalığına eşlik eden komorbiditeler

Komorbidite	Sıklık(%)
Diabetes mellitus	%70
Hipertansiyon	%53.6
Kronik böbrek yetmezliği	%44.5
Hiperlipidemi	%38.2
Koroner arter hastalığı	%31.8
Serebrovasküler olay	%1.8
Romatizmal hastalık	%1.8
Malignite	%0.9

Laboratuvar parametreleri ortalaması WBC:8268,Hgb:14,17 gr /dl, ürik asit: 7,79 mg/dl, sedimantasyon:19.7 mm/saat, CRP:8,5mg/l, Üre:41 mg/dl, kreatinin:1.2mg/dl bulundu. Medikal tedavi olarak kolşisin 80 hastada (%72.7), allopürinol 104 hastada (%94,5), febüksostat iki hastada (%1.8) kullanıldığı gözlemlendi. Ürik asit değeri 80 hastada (%72.7) hedef değerde olmadığı, 30 hastada hedef değerde (%27.3) gözlemlendi. Ürik asit hedef değerde olan 30 hastanın 26 tanesinin(% 86) komorbid hastalığı yoktu (Tablo-3).

**Tablo 3.** Gut hastalığında komorbidite ve ürik asit hedef değeri

Komorbid hastalık sıklığı ve ürik asit hedef değeri(n)		
Evet	91	4
Hayır	19	26

## Tartışma

Kliniğimizde retrospektif olarak değerlendirilen 110 tane gut hastası çalışmaya alındı. Bu hastaların 77 tanesi erkek (%70), 33 tanesi kadındı (%30). Hastaların yaş ortalaması 60.3 olarak bulundu (minimum hasta yaşı 26, maksimum hasta yaşı 87). Kadınların yaş ortalaması 64.2, erkeklerin yaş ortalaması 58.7 olarak bulundu. Gut hastalığının toplumda prevalansı %0.09-2.5 arasında değişir(2-4). Gut sıklığı 60 yaş altında erkek kadın oranı 5/1 iken, 60 yaş sonrasında kadınların menapoz durumu ile birlikte erkek ve kadınlarda gut sıklığı birbirine yakındır. Bizim çalışmamızda erkeklerde daha sık olarak gözlenerek kadınlara göre 2.3 kat fazla bulundu. Çalışmamızda erkeklerin yaş ortalaması kadınlara göre 5.5 yıl daha az olup daha erken gut tanısı almışlardı. Farklı epidemiyolojik çalışmalarda gut erkeklerde en sık gözlenen inflamatuvar artrit olarak bulunmuştur. Gut hastalığının sıklığı toplumun yaşlanması ve hareketsiz yaşam tarzının artması ile birlikte artmaktadır(5). Amerika Birleşik Devletlerinde

1988-1994 ve 2004-2008 yıllarında yapılan çalışmalarda gut sıklığı %2.7'den % 3.9'a çıktığı gözlenmiştir(6).

Ürik asit pürin nükleotidlerinin fizyolojik son ürünüdür. Ürik asit düzeyinin 6.8 mg/dl ve üzerinde olması hiperürisemi olarak adlandırılır. Ortalama ürik asit seviyesi östrojenin urat klirensinin artırıcı etkisine ikincil olarak kadınlarda erkeklerden 1 mg/dl daha düşüktür. Diyet serum ürik asit düzeyini etkiler. Et ve deniz ürünlerinin fazla tüketimi serum ürik asit düzeyini artırırken süt ürünlerinin tüketilmesi ürik asit düzeyini azaltır(7-8). Hiperüriseminin nedenleri primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hiperürisemi %90 atılım azlığı, %10 yapım fazlalığı (HGPRT eksikliği, PRPP sentetaz aktivitesi) ile ilişkilidir. Sekonder hiperürisemide ürik asit yapım fazlalığı (diyet, hematolojik hastalıklar, glikojen depo hastalıkları, ağır ekzersiz, alkol, früktoz alımı) ya da ürik asitin atılım azlığına bağlı (böbrek yetmezliği, laktik asidoz, dehidratasyon, diüretik ilaçlar, hipertansiyon, hiperparatroidi, siklosporin, düşük doz asetilsalisilik asit, takrolimus) gelişir. Obezite, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, psöriazis, diüretikler, düşük doz aspirin hiperürisemi ile ilişkilidir(9-10). Endonezya'da 190 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada gutlu hastalarda renal fonksiyon azalması %86.3 ve hiperürisemi ise %92 oranlarında bulunmuştur (11-12). Kore'de yapılan bir çalışmada gutlu hastalarda metabolik sendrom prevalansı %43.6 iken kontrollerde %5.2 saptanmıştır (13). Çalışmamızda komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde en sık diabetes mellitus 77 hastada (%70) olmak üzere hipertansiyon 59 hastada (% 53.6), kronik böbrek yetmezliği 49 hastada (%44.5), hiperlipidemi 42 hastada (%38.2), koroner arter hastalığı 35 hasta (%31.8), serebrovasküler olay iki hastada (%1.8), romatizmal hastalık iki hastada (bir ankilozan spondilit, bir psöriatik artrit), malignite olarak bir hastada (%0.9) böbrek malignitesi gözlemlendi.

Gut hastalığında klinik bulgular eklem aralığında ve bursalarda monosodyum urat kristallerinin çökmesi ile oluşur. Monosodyum urat kristalleri eklem aralığındaki makrofajlarca fagosite edilir ve fagolizozomal membran oluşur. Kristaller bu membranı hasarlar ve tüm içerik konak hücreye zarar vererek hücrenin parçalanmasına neden olur. Hasarlı hücreden salınan kristaller immün sistemi uyarır. Makrofaj, kondrosit, mast hücre ve dendritik hücreler devreye girerek kompleman yolu aktive olur. Fagositler sinovyal hücrelerden ve diğer hücrelerden araziidonik asit metabolitleri, lizozomal proteazlar, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi sitokin ve mediatörlerin yapım ve salınımını artırır. Nötrofil kemotaksisi olur ve inflamasyonun devamlılığı sağlanır. IL-8, lökötien B4, IL-1 ve C5A kristalle indüklenen inflamasyona karışan kemotaktik moleküllerdir.

Gut hastalığı asemptomatik hiperürisemi, akut gut artriti, ara dönem ve kronik gut artriti olarak dört aşamada gelişir. Her aşamanın süresi bireysel olarak eşlik eden endojen ve ekzojen faktörlere bağlı değişir. Asemptomatik hiperürisemi serum ürik asit seviyesinin 6.8 mg/dl nin üzerinde olduğu ve klinik olarak gut artritinin olmadığı durumdur. Toplumda yaklaşık %5 oranında görülür ve bunların yaklaşık %20-25'inde gut hastalığı gelişir.

Akut gut artritinde ilk atak erkeklerde 4-6. dekatlarda, kadınlarda postmenapozal dönemde gelişir. Etkilenen eklemde şişlik kızarıklık, hassasiyet, şiddetli ağrı görülür. Artrit genellikle monoartiküler olup en sık ayak birinci metatars eklemde görülür. Daha az sıklıkla tarsal, ayak bileği, diz, el bileği, el parmakları ve omuz eklemine de tutulum görülebilir. Çalışmamızda eklem tutulumu olarak en sık 1. metatars 89 hastada (%80.9), ayak bileği 11 hastada (%10), diz eklemi dört hastada (%3.6), dirsek eklemi bir hastada (%0.9), metakarpofalangial eklem bir hastada (%0.9), distal interfalangial eklem bir hastada (%0.9) gözlemlendi. Gut artritinde ara dönem atağın olmadığı dönemdir. Birkaç aydan birkaç yıla kadar sürebilir. Hastalık tedavi edilmezse ataklar arası dönem kısalar, atak süresi uzar ve oligo-poliartiküler ataklar gelişir. Kronik gut artritinde önemli bulgu tofus olsa da her zaman görülmeyebilir. Ürat kristallerinin birikimi ile oluşan tofus, hiperürisemi süresi ve derecesi ile ilişkilidir. En sık parmaklarda, el bileğinde, kulak kepçesinde, olekranon bursada görülür. Tofüslere bağlı eklem deformiteler görülür ve eklem hareket kısıtlılığına yol açabilir. Endonezya'da 190 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kronik gut hastalarında tofus sıklığı % 91 bulunmuştur(11). Bizim çalışmamızda ise tofus dört hastada (%3.6) gözlemlendi.

Gut hastalığının tanısında serum ürik asit seviyesi ölçülür. Hastaların %11-49'unda atak sırasında normal bulunmaktadır. Genç yaşta enzim eksikliği hastalarda idrarda ürik asit seviyesi bakılabilir. Metabolik durumu değerlendirmek için kan şekeri, lipid profili bakılabilir. Atak esnasında lökositoz, CRP, sedimantasyon değerinde artış gözlenir.

Kesin tanı eklem sıvısında monosodyum urat kristallerinin gösterilmesi ile tanı konur(14). Kristaller polarize ışıkta çift kırıcı özellikte ve iğne şeklindedir. Çalışmamızda laboratuvar parametreleri incelendiğinde ortalama wbc:8268 K/uL, Hgb:14,17 gr /dl, ürik asit: 7.79 mg/dl, sedimantasyon:19.7 mm/saat, CRP:8,5 mg/l, Üre:41 mg/dl, kreatinin:1.2 mg/dl bulundu. Romatolojik hastalıklarda kronik inflamatuvar hastalığa bağlı kronik hastalık anemisi görülse de gut hastalarında ortalama Hgb seviyesi normal bulundu.

Gut hastalığının erken dönemde eklem radyolojisi genellikle normaldir. Karakteristik görüntü kronik tofuslu gut dönemde görülür. Eklemdeki tofuslara bağlı erozyon görülür. Ultrasonografik görüntüleme akut gut artritinde eklem çevresinde yumuşak doku ödemi ve vaskülarizasyon artışı gözlenir. Kronik dönem gut artritinde eklem kırırdağının yüzey kenarında ekojenite artmış, düzensiz bir bant görülür. Gut hastalığı tedavi edilebilir bir hastalıktır. Gut tanısı etkin tedavisi olmasına rağmen hale tanı ve tedavide hatalar gözlenmektedir. Alkol alımının kesilmesi, düzenli egzersiz, kilo kontrolü, diyet uyumu konusunda hastalar uyarılmalıdır(15-16-17). Akut gut artriti tedavisinde ilk amaç artriti tedavi ederek ağrıyı azaltmaktır. Daha sonra ürik asit yapımını artıran faktörlerin ortadan kaldırılması için araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

Akut gut atağı tedavisinde NSAİİ ve kolşisin ilk tercih edilen ilaçlardır. NSAİİ kullanamayan hastalarda intraartiküler veya sistemik steroidler verilir. Kolşisin tedavisine 6-12 ay devam

edilmelidir. Dirençli gut artritinde IL-1R antagonistleri kullanılabilir. Nüksleri önlemek ve dokularda ürat birikimini azaltmak için ürat düşürücü tedaviler verilmelidir. Son çalışmalarda ürik asit düşürücü tedaviyi gut hastalarının sıklıkla almadığı gözlenmiştir(18). Ayrıca pürinden fakir diyet, kilo kontrolü, alkol alımı ve ürik asiti artıracak ilaçlardan kaçınılmalıdır. Ürik asit düzeyini düşüren ilaçlar ürik asit yapımını azaltan ve ürik asit atılımını artıran ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Allopürinol ksantin oksidaz inhibitörü olup ürik asit yapımını azaltır. Allopürinol intoleransı veya etkisizliği olan hastalarda selektif ksantin oksidaz inhibitörü febüksostat 80-120 mg /gün dozda kullanılabilir. Ürikozürik ajanlar(probenesit veya benzbromarone) proksimal tübülü etkileyerek ürikozürik etki gösterir. Peptoglicase, kombine rekombinan ürikaz enzimidir. Konvansiyonel tedavilere dirençli gut artritinde kullanılabilir.

Çalışmamızda medikal tedavi olarak kolşisin 80 hastada (%72.7), allopürinol 104 hastada (%94,5), febüksostat iki hastada (%1.8) kullanıldığı gözlemlendi. Gut tedavisinde hedef ürik asit düzeyi 6 mg/dl dir. Tofüs varlığında 5 mg/dl altında hedeflenmelidir. Ürik asit değeri 30 hastada hedef değerde (%27.3), 80 hastada (%72.7) hedef değerde olmadığı gözlemlendi. Ürik asit hedef değerde olan 30 hastanın 26 tanesinin(% 86) komorbid hastalığı yoktu. Komorbiditesi olan hastaların takibinde ürik asit değerlerinin hedef değere ulaşmadığı gözlemlendi.

## Sonuç

Gut hastalığı metabolik bir hastalık olup toplumun yaşlanması ve hareketsiz yaşam tarzının artması ile birlikte sıklığı artmaktadır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve beslenme tarzı hastalık için başlıca risk faktörüdür. Gut hastalığının tedavi ve takibinde metabolik hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Gut hastaları diyet, tedavi uyumu ve komorbid hastalıklar için bilgilendirilmelidir.

**Etik onam:** Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (oturum 2022/02, Karar no: 01 sayılı) onay alınmıştır.

### Yazar Katkıları:

Konsept: M.L.

Literatür Tarama: M.L.

Tasarım: M.L.

Veri toplama: M.L.

Analiz ve yorum: M.L.

Makale yazımı: M.L.

Eleştirel incelenmesi: M.L.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

**Finansal Destek:** Bu çalışmada herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet—insights into the epidemic of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1071-3.

2. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):694-700.
3. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis care & research*. 2016;68(2):261-6.
4. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):661-7.
5. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews rheumatology*. 2015;11(11):649.
6. A. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136–41.
7. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1990;16(3):539-50.
8. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1093-103.
9. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang K-Y, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *Jama*. 1991;266(21):3004-7.
10. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(7):742-8.
11. Padang C, Muirden KD, Schumacher HR, Darmawan J, Nasution AR. Characteristics of chronic gout in Northem Sulawesi, Indonesia. *J Rheumatol*. 2006 :33 (9); 1813-7.
12. Riedel AA, Nelson M, Wallace K, Joseph- Ridge N, Cleary M, Fam AG. Prevalance of comorbid conditions and among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting. *J Clin. Rheumatol*. 2004 :10 (6); 308-314.
13. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, Chung SH, Kim CG, Choe JY, Lee SW, Chung WT, Song GG. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005; 20 (6): 1029-33.
14. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(7):742-8.
15. Chen J-H, Wen CP, Wu SB, Lan J-L, Tsai MK, Tai Y-P, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(11):2034-42.
16. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(5):1480-7.
17. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis & rheumatism*. 2010;62(4):1069-76.
18. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA*. 2014;312(24):2684-6.