

Caratteristiche cliniche della gotta in una coorte di pazienti Italiani

Clinical features of gout in a cohort of Italian patients

G. Zampogna, R. Andracco, M. Parodi, M.A. Cimmino

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

SUMMARY

Objective: To assess the clinical characteristics of gout and its diagnostic approach in a group of Italian patients.

Methods: In a retrospective analysis, we evaluated 72 consecutive gouty patients examined in the years 2000-2007. We recorded demographic data, family history, comorbidities and disease characteristics (seasonality of the attacks, joints affected, serum uric acid concentration, and treatment).

Result: 63/72 (87.5%) patients were men and 9 women, with mean age 61.9 ± 13.7 years. 8/72 (11.1%) patients reported a familial history of gout. The first attack occurred mainly in the months of June, July and December. The first metatarsophalangeal joint was affected in 59.7% of patients and the hand in 25%. Treatment changed over the follow-up period, with a decreased use of NSAIDs ($p < 0.0001$) and an increased use of colchicine ($p = 0.015$) and allopurinol ($p < 0.0001$). In 9 (12.5%) patients, joint aspiration was performed and monosodium urate crystals were found in synovial fluid or tophi. 42/72 (58.3%) patients fulfilled a minimum of 6 clinical criteria of the American College of Rheumatology, necessary for gout diagnosis. 47/72 (65.3%) patients, met the EULAR recommendations and had an 82% probability of being affected by gout.

Conclusions: The diagnosis of gout is not always easy because of its changing clinical spectrum. Identification of MSU crystals in joint aspirates was obtained only in a minority of patients. In this setting the diagnosis with gout was often based on the observation of an acute intermittent monoarthritis involving mainly the first metatarsophalangeal joint, associated with hyperuricaemia and responsive to colchicine.

Reumatismo, 2009; 61(1):41-47

INTRODUZIONE

La prevalenza della gotta nella popolazione italiana è dello 0,46% (1), un valore elevato paragonabile a quello dell'artrite reumatoide (AR). Nonostante questo, essa spesso non viene diagnosticata correttamente. Nella maggior parte dei casi è sovrastimata in quanto la presenza di una artrite che colpisce la I metatarsofalangea o il tarso, oppure di una artrite in presenza di iperuricemia, viene talora interpretata come gotta. Al contrario, varie possono essere le ipotesi diagnostiche: la psoriasi, ad esempio, una malattia spesso associata ad iperuricemia, può manifestarsi nel 30% dei casi anche con una artrite nella quale i cristalli di urato monosodico (UMS) non sono implicati (2). Altre volte si osservano pazienti con gotta cronica che coinvolge le mani che vengono diagnosticati come AR perché i tofi che presentano sono confusi con noduli reumatoidi (3).

Per queste ragioni (elevata prevalenza e diagnosi differenziale spesso problematica), può essere giustificato rivalutare le caratteristiche cliniche di pazienti italiani con gotta, alla luce delle nuove conoscenze su questa antica malattia. L'interesse per la gotta è attualmente molto vivo per svariate ragioni:

Per queste ragioni (elevata prevalenza e diagnosi differenziale spesso problematica), può essere giustificato rivalutare le caratteristiche cliniche di pazienti italiani con gotta, alla luce delle nuove conoscenze su questa antica malattia. L'interesse per la gotta è attualmente molto vivo per svariate ragioni:

- a) sono stati individuati recentemente nuovi meccanismi di infiammazione, quali l'inflammasoma, (4, 5);
- b) è stata provata l'efficacia nell'artrite gottosa di farmaci anticitochinici (6);

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Marco A. Cimmino
Clinica Reumatologica
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Genova
Viale Benedetto XV, 6
16129 Genova
E-mail: cimmino@unige.it

c) sono ormai in fase di lancio nuove classi di farmaci ipouricemizzanti (7, 8).

Inoltre sono state recentemente pubblicate le raccomandazioni dell'EULAR per la diagnosi e la terapia della gotta (9) che hanno implicato una revisione critica della letteratura. A ciò si aggiunge il fatto che l'artrite gottosa è un modello ideale di studio, essendo caratterizzata da un'artrite acuta che, se opportunamente trattata, scompare nel giro di pochi giorni. In ultimo, la gotta è una malattia completamente curabile: il non fare diagnosi e non iniziare tempestivamente il trattamento per ignoranza dei suoi aspetti clinici non è giustificabile. Questo lavoro ha preso in esame una serie consecutiva di pazienti con diagnosi di gotta visitati in un periodo di 7 anni.

METODI

In uno studio retrospettivo, sono stati esaminati i dati di pazienti consecutivi affetti da gotta estratti da cartelle e lettere di dimissioni di un reparto reumatologico. Le caratteristiche per l'inclusione dei pazienti nello studio prevedevano una diagnosi certa di gotta, o caratteristiche cliniche e strumentali suggestive per tale malattia.

I parametri ricercati nella documentazione clinica dei pazienti sono stati selezionati in base agli studi sui fattori di rischio per la gotta. Sono state studiate le caratteristiche demografiche del paziente, i fattori di rischio quali iperuricemia (10), familiarità, terapie croniche concomitanti con diuretici dell'ansa e acido acetilsalicilico a basse dosi (11), le comorbidità (diabete, ipertensione, calcolosi renale, calcolosi colecistica, insufficienza renale cronica, infarto miocardico acuto, ischemia cardiaca, eventi cerebrovascolari, dislipidemie, traumi articolari, altre patologie) (12, 13), le caratteristiche della malattia quali data del primo episodio, durata e numero degli attacchi acuti, durata del periodo intercritico, la presenza di tofi, il numero ed il tipo delle articolazioni colpite, la terapia utilizzata, e gli esami di laboratorio pertinenti.

Le caratteristiche cliniche sopra riportate sono state confrontate con quelle descritte nei criteri diagnostici dell'ACR (14) e nelle raccomandazioni formulate dall'EULAR (9), valutando quali e quanti criteri venivano soddisfatti nel singolo paziente. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software MedCalc® versione 9.6.4.0. Le medie sono state confrontate con il test t di Student quando parametriche e con il test di Wilcoxon in caso di di-

stribuzione non normale. Il confronto tra percentuali è stato effettuato con il test del χ^2 . Sono state applicate anche tecniche di regressione lineare.

RISULTATI

Caratteristiche demografiche dei pazienti

Sono stati studiati 72 pazienti ambulatoriali (n=65) o ricoverati (n=7) nel periodo 2000-2007. Di questi 63 (87,5%) erano uomini e 9 (12,5%) donne. L'età media era di 61,9±13,7 anni. L'età media degli uomini era di 60,5±13,3 anni e quella delle donne di 71±13,9 anni (p=0.013). Una familiarità per gotta è stata riferita da 8/72 (11,1%) pazienti. I pazienti con familiarità positiva erano tendenzialmente più giovani (54±12,8 anni vs. 63±18,1 anni; p=0.082).

Stagionalità degli attacchi acuti e delle visite

Il mese in cui si è verificato il primo attacco acuto di gotta è stato ricordato solo da 25/72 pazienti (34,7%). Nella figura 1 viene riportata la distribuzione del mese di esordio della gotta: sono evidenti due picchi nei periodi di giugno/luglio e dicembre. Il mese della prima visita era noto per 69/72 (95,8%) pazienti e, come dimostra la figura 2, è distribuito in modo piuttosto regolare con la sola eccezione di un picco nel mese di aprile.

Caratteristiche dell'attacco acuto

54 pazienti (75%) hanno presentato un'artrite monoarticolare. Essa era presente in 5/9, (55,6%) donne e 49/63, (77,8%) uomini (p=0.3). Le articolazioni interessate in occasione del primo attacco acuto sono riportate nella tabella I. 18 pazienti (25%) hanno presentato un'artrite di due (14 pazienti) o tre (4 pazienti) articolazioni. Nel corso del successivo follow-up sono state interessate: metatarsofalangee in 26 (36,1%) pazienti, ginocchia in 21 (29,2%), tibiotarsiche in 15 (20,8%), interfalangee in 15 (20,8%), polsi in 11 (15,3%), e gomiti in 6 (8,3%). In 56 pazienti (77,8%) l'attacco è stato acuto ed ha raggiunto l'apice in meno di 24 ore. Il numero di attacchi acuti per paziente è stato, come prevedibile, molto variabile con una mediana di 4 (range da 1 a 90). La maggior parte dei pazienti ha presentato da 2 a 4 attacchi acuti. Il numero degli attacchi acuti era predetto, in una regressione lineare, solo dalla presenza di tofi. Infatti i pazienti con tofi avevano una mediana di 8 attacchi (range 1-90) a confronto di 3 attacchi (range 1-30) in quelli senza tofi (p=0.013).

I tofi erano presenti in 21/72 pazienti (29,2%). La presenza di tofi non era predetta da nessuna delle altre variabili valutate. La dattilite, o “dito a salicciotto”, è descritta anche nella gotta (15). Nei nostri pazienti era presente in 6/72 (8,3%) casi e ha

colpito uno o più dita delle mani in 5 pazienti ed un dito del piede in un altro. Un paziente ha presentato dattilite nel quadro di un edema improntabile del dorso della mano (sindrome RS3PE) ed un altro era affetto da artrite gottosa cronica.

Figura 1 - Distribuzione del mese di esordio della gotta.

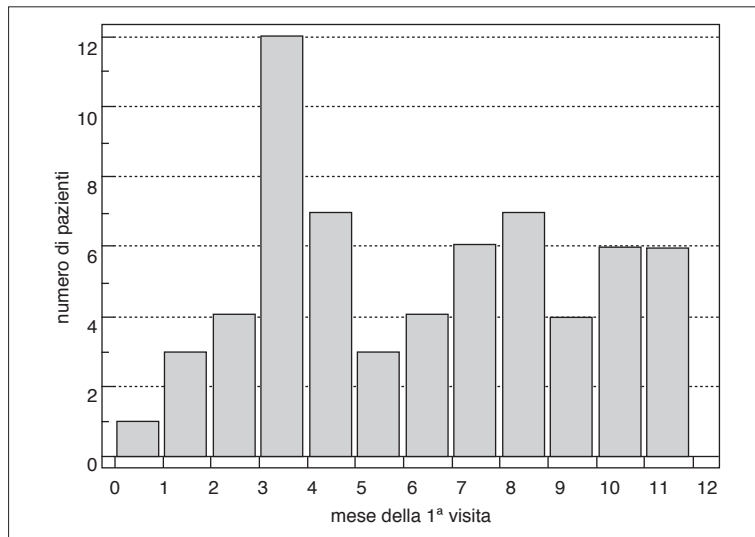
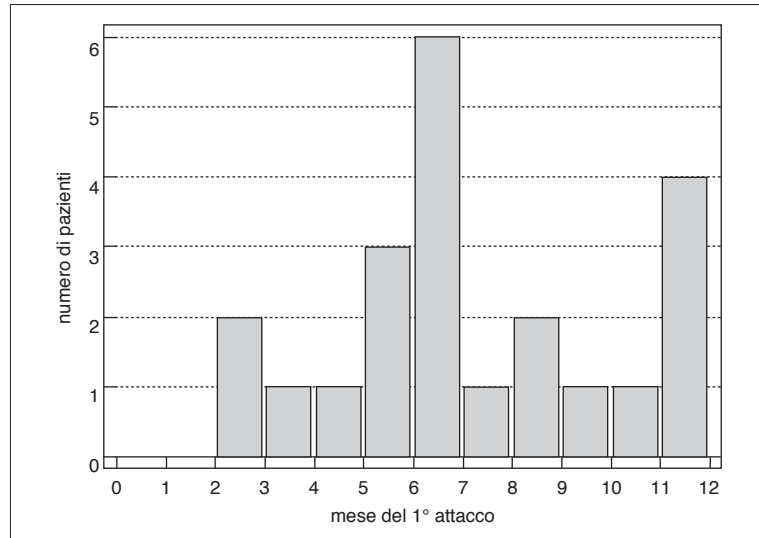


Figura 2 - Distribuzione del mese della prima visita.

Tabella I - Articolazioni interessate nel primo attacco di artrite.

Articolazione interessata	Maschi	Femmine	Totale	p
I metatarsofalangea	61,9%	44,4%	59,7%	0.5
tibiotarsica	19,0%	22,2%	19,4%	0.8
ginocchio	17,5%	22,2%	18%	0.9
mano-polso	20,7%	55,5%	24,9%	0.06
gomito	4,8%	11,1%	5,8%	1

Tabella II - Utilizzo di diverse classi di farmaci nei differenti periodi di follow-up.

	Anteriore alla nostra prima visita	In occasione della prima visita	In occasione dell'ultima visita	p
FANS	50%	29,2%	12,5%	p<0.0001
Steroide	11,1%	12,5%	0%	Ns
Colchicina	15,2%	31,9%	52,8%	p=0.015
Allopurinolo	34,7%	26,4%	76,4%	p<0.0001
Sulfipirazione	0%	0%	5,6%	Ns

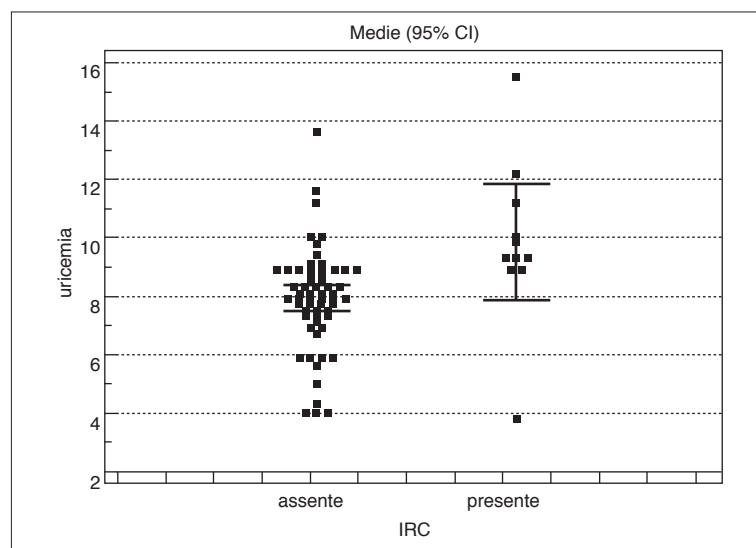
Trattamento

In occasione del primo attacco acuto, 36/72 pazienti (50%) sono stati trattati con FANS, 8 (11,1%) con steroidi, in 5 pazienti in aggiunta ai FANS, 11 (15,2%) con colchicina, e ben 25 (34,7%) con allopurinolo. Nel successivo follow-up in occasione degli ulteriori attacchi, le percentuali di utilizzo dei farmaci precedentemente citati è stato: FANS 21 pazienti (29,2%), steroidi 9 (12,5%), colchicina 23 (31,9%), allopurinolo 19 (26,4%). Al momento dell'ultima visita, 38/72 (52,8%) pazienti ricevevano una prescrizione di colchicina, 55 (76,4%) di allopurinolo, 4 (5,6%) di sulfipirazione, avendo presentato reazioni allergiche all'allopurinolo, e solo 9 (12,5%) di FANS (tab. II). Tra la prima e l'ultima visita è diminuito significativamente l'utilizzo di FANS (χ^2 21,8, $p<0.0001$), mentre è aumentato quello di colchicina (χ^2 5,9, $p=0.015$) e di allopurinolo (χ^2 24,3, $p<0.0001$). L'utilizzo di colchicina, in una analisi multivariata, era predetta solo dalla presenza di tofi ($p=0.02$); quello di allopurinolo non era predetto da nessuna variabile.

Uricemia e comorbidità

Una uricemia ≥ 7 mg/dL era presente in 59/72 pazienti (81,9%). L'uricemia media non era significativamente diversa nei 2 sessi (8,3 mg/dL nei maschi vs. 7,8 mg/dL nelle donne, $p=0.5$) e nei pazienti con o senza familiarità per gotta. Il valore medio di PCR era di $27\pm 56,4$ mg/dL (0-5 mg/dL), senza differenza tra sessi. L'uricemia correlava debolmente con la PCR ($p=0.05$).

Cinquantuno/72 (70,8%) pazienti presentavano comorbidità; 28 ne presentavano una, 11 ne presentavano 2, e 12 pazienti 3 o più comorbidità. Dodici/72 (16,7%) pazienti erano affetti da diabete mellito. La glicemia media nell'intero gruppo era di $113,8\pm 35,9$ mg/dL. Non vi erano correlazioni tra glicemia e uricemia, né con la diagnosi di gotta in accordo ai criteri ACR. Una dislipidemia era presente in 12/72 (16,7%) pazienti. Trentasei/72 (50%) pazienti erano ipertesi e 22 (30,6%) assumevano diuretici. L'uricemia non era significativamente diversa nei pazienti con e senza ipertensione, né in rapporto all'uso di diuretici (8,7 mg/dL vs. 7,9 mg/dL, $p=0.34$). Una calcolosi renale era

**Figura 3** - Concentrazioni sieriche di acido urico in pazienti con e senza insufficienza renale cronica ($p=0.002$).

presente in 10/72 pazienti (13,9%) ed una calcolosi colecistica in 5/72 (6,9%). Non vi erano correlazioni tra uricemia e presenza di calcoli.

Un'insufficienza renale cronica (IRC) era stata diagnosticata in 10/72 (13,9%) pazienti. La sua presenza si associava ad una uricemia significativamente più elevata (9,9 mg/dL vs. 7,9 mg/dL, $p=0.002$) (Fig. 3). Una analisi multivariata confermava il potere predittivo della sola IRC nel predire la concentrazione di acido urico ($p=0.005$).

Un'anamnesi positiva per infarto miocardico acuto (IMA) era riportata da 7/72 pazienti (9,7%). Nei pazienti con IMA l'uricemia non era significativamente più elevata (9,7 mg/dL vs 8 mg/dL). Un evento ischemico cerebrale era riportato da 4/72 (5,6%) pazienti, anche in questo caso senza correlazione con la concentrazione di acido urico. Psoriasi cutanea era presente in 4/72 (5,6%) pazienti.

Soddisfamento dei criteri diagnostici e classificativi

L'identificazione di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale ($n=4$) o nei tofi ($n=6$) è avvenuta in solo 9 (12,5%) dei pazienti esaminati. Quarantadue/72 (58,3%) pazienti soddisfacevano almeno 6 criteri diagnostici dell'ACR. Applicando il nomogramma di Fagan, secondo le raccomandazioni EULAR, 47/72 (65,3%) pazienti presentavano una probabilità di gotta superiore all'82%. Una discordanza tra i due criteri diagnostici era presente in 5 (6,9%) pazienti.

DISCUSSIONE

Come atteso, la maggior parte dei pazienti con gotta sono uomini. Tuttavia il 12,5% di essi erano donne e la loro età media era nettamente superiore a quella degli uomini. Le donne con gotta frequentemente hanno una artrosi nodale delle dita, che facilita la localizzazione di tofi, e fanno uso di diuretici (15). Come sempre esistono le eccezioni: una delle pazienti era una giovane di 38 anni con iperuricemia probabilmente indotta da un dimagrimento associato ad anoressia nervosa.

Il primo attacco acuto, nei pochi pazienti che ricordavano con esattezza la sua data, ha una preferenza per i mesi estivi ed un ulteriore picco a dicembre. Altri studi hanno dimostrato una maggiore frequenza di attacchi in primavera (16-19). La causa della concentrazione degli attacchi nei mesi primaverili-estivi è probabilmente imputabile a cambiamenti dietetici e alla temperatura più eleva-

ta che può contribuire alla disidratazione ed alla conseguente maggiore concentrazione di UMS. È suggestivo pensare che il picco a dicembre, non presente in altri studi, sia collegabile al maggior apporto alimentare di purine associato alle feste natalizie. Al contrario, la stagionalità della prima visita nei nostri pazienti era più concentrata nei mesi di aprile-maggio, confermando il pattern primaverile della malattia. La discrepanza tra i due dati può essere dovuta alla diversa percentuale di pazienti nei quali queste date potevano essere determinate con sicurezza. Pochi pazienti ricordavano la data del primo attacco mentre la data della prima visita era riportata nella cartella.

Il numero di attacchi acuti di gotta era, come atteso, molto variabile con una mediana di 4 attacchi per paziente. I pazienti con tofi avevano attacchi più frequenti, un aspetto facilmente spiegabile con la presenza depositi di UMS a rapido rilascio.

Per quanto anche nella nostra esperienza l'artrite gottosa sia una forma prevalentemente monoarticolare, un quarto dei pazienti presentava una artrite di 2 o 3 articolazioni.

La forma oligoarticolare era più frequente nelle donne. Il classico impegno della I metatarsofalangea è tipico della gotta e veniva confermato in circa il 60% dei nostri pazienti. Va tuttavia evidenziato che un quarto dei pazienti ha presentato impegno di mano e polso, ed un quinto impegno rispettivamente di tarso e ginocchio. L'artrite del polso e delle piccole articolazioni delle mani era più frequente nel sesso femminile, seppur in modo non statisticamente significativo (Tab. I). Questo fatto può contribuire a rendere più difficile la diagnosi differenziale poiché la localizzazione più atipica compare proprio nel sesso femminile che il medico di solito non associa alla gotta. In particolare modo, le donne non solo presentano più frequentemente una artrite non monoarticolare, ma hanno anche più spesso un impegno della mano. Il trattamento della gotta varia nella nostra esperienza a seconda del tipo di medico che segue il paziente.

Dei pazienti giunti alla nostra osservazione, la maggior parte dei quali era seguita dal proprio medico di medicina generale, il 50% assumeva FANS ed il 10% corticosteroidi al momento della I visita. Questa percentuale si è progressivamente ridotta durante il follow up con solo il 12,5% dei pazienti ancora in cura con FANS alla visita finale. A questa visita nessun paziente assumeva più corticosteroidi, che non rappresentano un trattamento a lungo termine indicato per la gotta se non in casi

eccezionali. Contemporaneamente aumentava l'utilizzo a scopo antiinfiammatorio della colchicina dal 15% a 52%. Questo farmaco ha il vantaggio addizionale di essere un valido criterio ex adjuvantibus in quanto efficace quasi esclusivamente nella gotta (20). L'utilizzo di allopurinolo è raddoppiato durante il follow up arrivando al 76% dei pazienti. Una minoranza (5,6%) dei pazienti assumeva sulfonpirazone in quanto allergica all'allopurinolo. Nel complesso, la terapia ipouricemizzante era correttamente assunta dall'82% dei pazienti dopo le visite reumatologiche, rispetto al 35% prime della stesse.

Nel campione esaminato nel nostro studio è stata confermata l'elevata frequenza di comorbidità (21), che contribuiscono in modo rilevante alla cattiva qualità della vita dei pazienti con gotta (22). Delle varie malattie associate, solo la presenza di insufficienza renale cronica si associava ad una uricemia significativamente più elevata.

L'importanza di una diagnosi corretta di gotta e le difficoltà ad essa connesse sono state evidenziate: ne deriva la potenziale utilità di criteri o raccomandazioni per la diagnosi che possano aiutare il clinico. Un primo set di criteri è stato proposto dall'American College of Rheumatology (9). A questi criteri rispondeva il 53% dei nostri pazienti

diagnosticati sulla base dell'esperienza clinica. In particolare, il gold standard della diagnosi di gotta, ovvero il riscontro di cristalli nel liquido sinoviale o nei tofi, era raggiunto in solo 9 pazienti (12,5%). È da notare che con l'aumento dell'interesse per la gotta, in tutti i nuovi pazienti del nostro ambulatorio viene tentata l'aspirazione di liquido sinoviale per confermare la diagnosi. Tuttavia, l'aspirazione di liquido sinoviale da articolazioni quiescenti ed asintomatiche, proposta da alcuni come utile per rinvenire i cristalli al di fuori degli attacchi acuti (24), non è in realtà così semplice come suggerito dalla letteratura. Le nuove raccomandazioni EULAR per la diagnosi di gotta contengono suggerimenti per una diagnosi basata su una flow chart. Applicandole alla nostra casistica, il 65% dei pazienti aveva una probabilità di malattia sufficientemente elevata per permetterne la diagnosi. Quindi le raccomandazioni EULAR sembrano più sensibili di quelle ACR.

In conclusione, nonostante la gotta abbia in parte modificato alcune delle sue tradizionali caratteristiche cliniche rendendo la diagnosi talvolta più problematica, una buona conoscenza delle manifestazioni della malattia ed una elevata attenzione aiutano ad inquadrare correttamente i pazienti ed a impostare un trattamento efficace.

RIASSUNTO

Sono state valutate le caratteristiche cliniche e l'approccio diagnostico alla gotta nella pratica clinica in una coorte di 72 pazienti italiani. Di questi 63/72 erano uomini e 9 donne con età media di $61,9 \pm 13,7$ anni. Otto pazienti presentavano familiarità per gotta. Il primo attacco è insorto prevalentemente nei mesi di giugno, luglio e dicembre. La I MTF era interessata nel 59,7% dei pazienti e la mano nel 25%. Tra la prima e l'ultima visita è diminuito l'utilizzo di FANS ($p < 0,0001$), e aumentato quello di colchicina ($p = 0,015$) e allopurinolo ($p < 0,0001$). In 9 pazienti si sono riscontrati cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale o nei tofi. 42/72 (58,3%) pazienti soddisfacevano 6 criteri ACR mentre 47/72 (65,3%) presentavano una probabilità di gotta dell'82% in accordo con le raccomandazioni EULAR. La presenza di una monoartrite acuta intermittente della I MTP responsiva alla colchicina e di iperuricemia erano la base della diagnosi nei pazienti studiati. L'analisi del liquido sinoviale si effettua raramente.

Parole chiave - Gotta, artrite gottosa, stagionalità, comorbidità.

Key words - Gout, gouty arthritis, seasonality, comorbidity.

BIBLIOGRAFIA

- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. MArche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28.
- Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni P, Cremonesi T, Rossi F, Mantovani W, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 1499-503.
- Schapira D, Stahl S, Izhak OB, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Chronic tophaceous gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 56-63.
- Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 615-22.
- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp

- J. Gout associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
6. 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.
 7. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-61.
 8. Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundy JS, Hershfield MS. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R12.
 9. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-11.
 10. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82: 421-26.
 11. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*. 2006; 33: 1341-5.
 12. Grodzicki T, Palmer A, Bulpitt CJ, for the General Practice Hypertension Study Group. Incidence of diabetes and gout in hypertensive patients during 8 years of follow-up. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 583-5.
 13. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA*. 1991; 266: 3004-7.
 14. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
 15. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 41-7.
 16. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Gout and nodal osteoarthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 732-3.
 17. Schlesinger N, Gowin KM, Baker DG, Beutler AM, Hoffman BI, Schumacher HR, Jr. Acute gouty arthritis is seasonal. *J Rheumatol* 1998; 25: 342-4.
 18. Arber N, Vaturi M, Schapiro JM, Jelin N, Weinberger A. Effect of weather conditions on acute gouty arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 22-4.
 19. Punzi L, Salvati GP, Gambari PF. Seasonal variations in the frequency and synovial fluid inflammation in acute gout and pseudogout. *J Rheumatol* 1999; 26: 1642.
 20. Gallerani M, Govoni M, Mucinelli M, Bigoni M, Trotta F, Manfredini R. Seasonal variation in the onset of acute microcrystalline arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 1003-6.
 21. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 218-27.
 22. Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 275-93, v-vi.
 23. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health related quality of life and higher health care utilization in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1310-6.
 24. Pascual E, Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research - indications, technique and success rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 3-7.