

Dnavá artritída: aktuálne poznatky o diagnostike a liečbe

Stela Kašperová¹, Lenka Tarabčáková^{2,3}, Daniela Šutovská¹, Emőke Šteňová¹

¹I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej nemocnice v Bratislave

²Klinika vnútorného lekárstva, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita

³Univerzitná nemocnica sv. Michala, Bratislava

Dna patrí medzi kryštálmi indukované artritídy a predstavuje najčastejšiu formu zápalovej artritídy v dospelosti. Klinický priebeh ochorenia zahŕňa akútne záchvaty striedané s asymptomatickými interkritickými obdobiami a pri dlhodobom neliečenej hyperurikémii môže progredovať do chronickej tofózne formy. Typickým znakom akútneho dnavého záchvatu je rýchly nástup zápalovej aktivity v priebehu niekoľkých hodín, čo pomáha odlíšiť dnu od väčšiny iných artritíd. Napriek tomu, že „choroba kráľov“ je všeobecne známa a liečba bežne dostupná, zostáva často poddiagnostikovaná a jej manažment v klinickej praxi nie je optimálny. Navyše prevalencia ochorenia v posledných dekádach celosvetovo narastá, čo vzbudzuje záujem o bližšie pochopenie etiopatogenézy a súvislostí s kardiometabolickými komorbiditami. Cieľom prehľadového článku je poskytnúť aktuálne poznatky o patogenéze, komorbiditách a terapeutických možnostiach dny.

Kľúčové slová: dna, hyperurikémia, NLRP3 inflamazóm, kardiovaskulárne komorbidity, kolchicín.

Gouty arthritis: current insights into diagnosis and treatment

Gout is a crystal-induced arthritis and represents the most common form of inflammatory arthritis in adulthood. The clinical course of the disease includes acute flares alternating with asymptomatic intercritical periods and, in the case of long-term untreated hyperuricaemia, it may progress to a chronic tophaceous form. A typical feature of an acute gout flare is the rapid onset of inflammatory activity within a few hours, which helps to distinguish gout from other forms of arthritis. Despite the fact that the „disease of kings“ is well-known and a treatment is commonly available, it remains frequently underdiagnosed, and its management in clinical practice is often suboptimal. Moreover, the prevalence of the disease has increased worldwide over recent decades, which has aroused interest in a better understanding of its etiopathogenesis and its association with cardiometabolic comorbidities. The aim of this review article is to provide current knowledge on the pathogenesis, comorbidities, and therapeutic options in gout.

Key words: gout, hyperuricaemia, NLRP3 inflammasome, cardiovascular comorbidities, colchicine.

Úvod

Dna je metabolické ochorenie spôsobené ukladaním urátových kryštálov do kĺbov, periartikulárnych tkanív, do interstícia obličiek a močových ciest, menej často aj do atypických lokalizácií (srdcové chlopne, oko), v dôsledku chronickej hyperurikémie. Skupina kryštálmi indukovaných artropatií vrátane dny je charakterizovaná intermitentnými akútnymi epizódami zápalu striedajúcimi sa s bezpríznakovým obdobím, prípadne môže prebiehať ako perzistentné ochorenie s rôznou úrovňou

aktivity s alebo bez záchvatov (1). Hyperurikémia sa považuje za silný rizikový faktor rozvoja dny, kryštalizácia kyseliny močovej (KM) závisí od genetických a environmentálnych faktorov. Vo väčšine prípadov je hyperurikémia dôsledkom poruchy exkrécie urátu.

V poslednom období je pozorovaný nárast asymptomatickej hyperurikémie a dny. Zatiaľ čo pri iných ochoreniach mortalita po zavedení nových liečiv v priebehu posledných rokov poklesla, pre diagnózu dny to neplatí. Tento stav sa dá čiastočne vysvetliť zmenou životného štýlu, zvý-

šeným výskytem obezity, starnutím populace, avšak zatiaľ nie sú úplne objasnené všetky procesy a súvislosti asociované s týmto ochorením.

Za aktuálne medzinárodné odporúčania pre manažment dny možno považovať odporúčania ACR (American College of Rheumatology) z roku 2020 a aktualizované EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) odporúčania z roku 2016. Obe zdôrazňujú stratégiu „treat-to-target“, preferenciu allopurinolu ako lieku prvej voľby v indikovaných prípadoch, potrebu jeho nízkej úvodnej dávky s následnou titráciou podľa sérovej urikémie (2, 3).

Epidemiológia

Dna postihuje celosvetovo 2 % populácie s rôznou prevalenciou v jednotlivých krajinách sveta. Častejšie sa vyskytuje u mužov ako u žien (4 : 1), zvyšuje sa s pribúdajúcim vekom, u žien incidencia narastá po menopauze pravdepodobne kvôli zníženému urikozurickému efektu estrogénov (4).

Systematická analýza 35 krajín z roku 2024 ukázala, že v roku 2020 malo dnu približne 55 miliónov ľudí, čo predstavuje nárast o 22,5 % v priebehu posledných 30 rokov. Prevalencia dny bola v roku 2020 3× častejšia u mužov a zvyšovala sa s vekom. Pri tejto tendencii nárastu incidence sa predpokladá, že v roku 2050 bude dnou trpieť 96 miliónov ľudí (5). Zo skúmaných krajín najvyšší nárast zaznamenali USA, Austrália, Kanada, najmenší Taliansko.

Prevalencia hyperurikémie je cca 15 %, v niektorých krajinách sa vyskytuje až u tretiny populácie (4).

Metabolizmus kyseliny močovej

Riziko vzniku dny závisí od sérovej hladiny KM, ktorá vzniká ako koncový produkt degradácie purínov. Rozhodujúcim enzýmom v tomto procese je xantinoxidáza, ktorá katalyzuje premenu hypoxantínu na xantín a následne xantínu na KM. Na rozdiel od väčšiny cicavcov, človek nemá urikázu, ktorá by ju konvertovala na lepšie rozpustný alantoin. Pri fyziologickom pH sa KM v plazme nachádza prevažne vo forme

monosodnej soli – urátu. Približne dve tretiny celkovej eliminácie urátu prebiehajú v obličkách a jedna tretina intestinálne. V obličkách je urát voľne filtrovaný v glomeruloch, následne podlieha komplexnému procesu tubulárnej reabsorpcie a sekrécie v proximálnom tubule. Kľúčovú úlohu v procese regulácie zohrávajú transportéry urátu, predovšetkým URAT1, GLUT9 a ABCG2. Hyperurikémia vzniká najčastejšie na podklade zníženej renálnej exkrécie urátu, menej často pri jeho nadprodukcii. K zníženej eliminácii prispievajú najmä chronické ochorenie obličiek, inzulínová rezistencia, diuretická liečba a geneticky podmienené poruchy transportu urátu. Príčiny zvýšených hladín KM uvádza tabuľka 1.

Sérová koncentrácia urátu cca 408 μmol/l predstavuje saturačný bod, keď dochádza k presýteniu extracelulárnych tekutín a k vzniku kryštálov KM. Ich tvorba závisí okrem lokálnej koncentrácie urátu aj od ďalších faktorov, napr. stavu hydratácie, lokálnej teploty kĺbu, pH, koncentrácie katiónov, prítomnosti extracelulárnych bielkovín. Pravdepodobne preto vzniká dnavý záchvat najčastejšie v oblasti metatarzofalangeálneho kĺbu I. (MTP I.), keďže ide o periférny kĺb s nižšou teplotou, vysokou biomechanickou záťažou, často postihnutý osteoartrózou so zníženým obsahom kolagénu (4).

Dna sa však nerozvinie u každého pacienta s hyperurikémiou. 15 – 22 % pacientov s asymptomatickou hyperurikémiou má asymptomatické depozity kryštálov KM, čo u niektorých podporuje koncept kontinuálneho prechodu z asymptomatickej hyperurikémie do štádia dny (7). Pri hladinách 420 – 470 μmol/l sa dna klinicky manifestuje u 2 % pacientov, pri hodnotách nad 540 μmol/l sa rozvinie u viac ako 20 % pacientov v priebehu piatich rokov (4). Naopak absencia hyperurikémie úplne nevylučuje diagnózu dny, avšak je menej pravdepodobná.

Aj keď nie je určená presná definícia hyperurikémie, hodnoty nad 360 μmol/l predstavujú zvýšené celoživotné riziko rozvoja dny (7).

Etiológia a patogenéza

Vo väčšine prípadov ide o primárnu (idiopatickú) dnu alebo hyperurikémiu, ak poznáme vyvolávajúcu príčinu, hovoríme o sekundárnej dne.

Tab. 1. Príčiny zvýšenej tvorby a zníženej exkrécie kyseliny močovej. Upravené podľa (4, 6)

Nadprodukcia KM	Zvýšený príjem purínov stravou	Vnútnosti, červené mäso, niektoré ryby a morské plody, pivo
	Hereditárne poruchy	Zvýšená aktivita PRPS Deficit HGPRT (Lesch-Nyhanov syndróm)
	Zvýšený obrat nukleových kyselín	Myelo- a lymfoproliferatívne ochorenia, hemolytické anémie, psoriáza
	Zvýšená degradácia ATP	Excesívny príjem alkoholu, fruktózy
Znížená exkrécia KM	Hereditárne nefropatie	FJHN MCKD
	Renálna insuficiencia	
	Intestinálna porucha	Defekt transportéra ABCG2
	Saturnská dna	Intoxikácia olovom
	Zvýšená hladina organických kyselín	Laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza
Lieky	Znížením renálnej exkrécie urátu	Cyklosporín, kyselina nikotínová, furosemid a slučkové diuretiká, thiazidové diuretiká, takrolimus, ethambutol, pyrazinamid, aspirín nízkodávkový
	Zvýšenou produkciou km	Cytostatiká (najmä pri syndróme lýzy tumoru)
	Iným mechanizmom	Levodopa, teofylín, didanozín
Endokrinné ochorenia	Hypotyreóza, hyperparatyreóza, diabetes insipidus	
Ďalšie stavy	Obezita, abúzus alkoholu, respiračná acidóza, Bartterov syndróm, pacienti po orgánovej transplantácii	

* KM – kyselina močová; PRPS – fosforibozylpyrofosfát syntetáza; HGPRT – hypoxantín-guanínfosforibozyltransferáza; ATP – adenozíntrifosfát; FJHN – familiárna juvenilná hyperurikemická nefropatia; MCKD – medulárna cystická choroba obličiek

Etiológia dny je multifaktoriálna. Napriek tomu, že hyperurikémia je nevyhnutným predpokladom vzniku dny, len časť pacientov s hyperurikémiou rozvinie klinické prejavy ochorenia. Na etiopatogenéze sa tak zúčastňujú viaceré faktory vrátane genetickej predispozície, metabolického prostredia, intenzity vrodenej imunitnej odpovede, environmentálnych faktorov a črevnej dysmikróbie.

Genetická predispozícia ovplyvňuje vznik hyperurikémie aj rozvoj dny. Najväčší význam majú polymorfizmy génov regulujúce renálny transport urátu, najmä SLC2A9, ABCG2, SLC22A12. Tieto genetické varianty vedú k poruche renálneho a intestinálneho vylučovania KM, čo predstavuje hlavný mechanizmus vzniku hyperurikémie u väčšiny pacientov. Genetické faktory neovplyvňujú iba hladinu sérového urátu, ale aj intenzitu zápalovej odpovede na urátové kryštály (8).

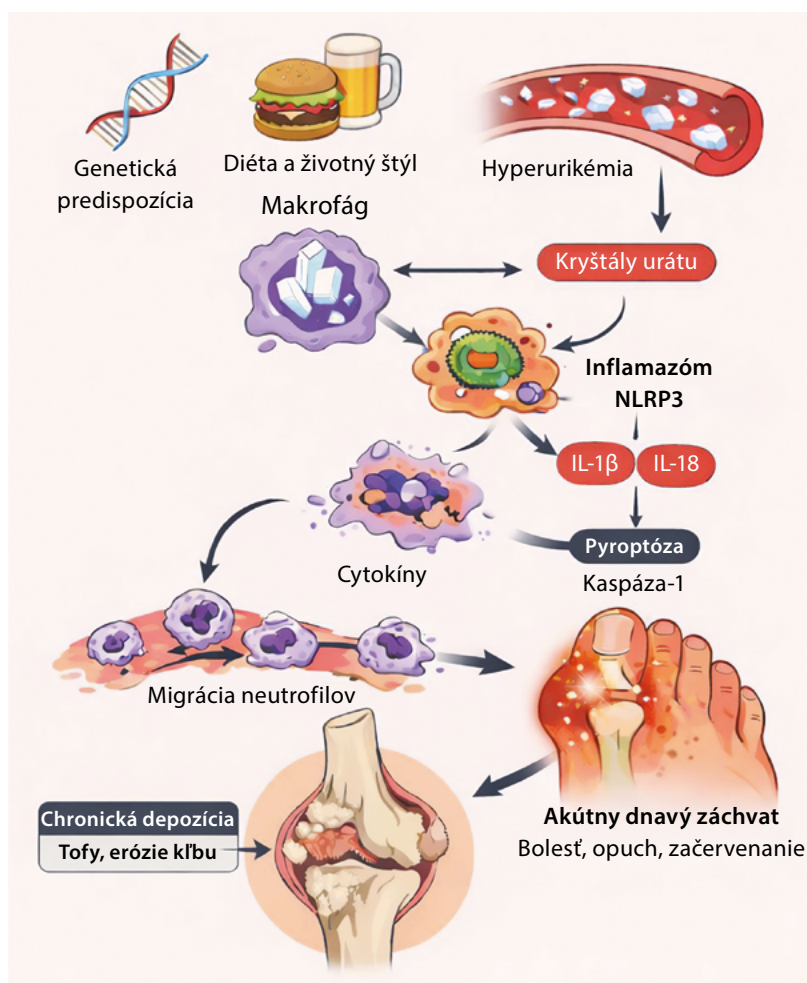
Dna patrí medzi autoinflamačné ochorenia, ktorých podstatou je dysregulácia na úrovni vrodenej imunity. Tieto mechanizmy sú nešpecifické, rýchle, s opakujúcim sa vzorcom ťažkostí. Urátové kryštály uvoľnené do kĺbového priestoru či burzy sú pohltené makrofágmi, v ktorých aktivujú inflamazóm NLRP3, čo vedie k uvoľneniu prozápalových cytokínov, najmä interleukínu 1 β (IL-1 β) a IL-18. Následne dochádza k produkcii chemokínov a ďalších prozápalových cytokínov, ktoré indukujú masívnu migráciu neutrofilov do synoviálneho priestoru a rozvoj mohutnej zápalovej odpovede (9). Neutrofily vytvárajú extracelulárne pasce (NETs – neutrofilné extracelulárne pasce), ktoré môžu na jednej

strane obmedzovať zápal zachytávaním kryštálov, na druhej strane pri nadmernej aktivácii podporujú jeho perzistenciu (10). K progresii procesu prispieva aj pyróptóza – forma bunkovej smrti sprostredkovaná inflamazómom prostredníctvom kaspázy-1, pretože pri rozpade bunky dôjde k ďalšiemu uvoľneniu prozápalových cytokínov a amplifikácii zápalovej odpovede (Obr. 1). Novšie práce ukazujú, že intenzita inflamačnej odpovede závisí aj od intracelulárneho metabolického stavu buniek, mitochondriálnej funkcie, energetického metabolizmu a oxidačného stresu (9).

Pretrvávajúca akumulácia urátových kryštálov môže okrem dlhotrvajúceho zápalu s nízkou aktivitou poškodiť chrupavku a kosť aj lokálne, mechanickým efektom.

V poslednom období sa skúma účasť mikrobiómu v patogenéze rôznych ochorení. Črevný mikrobióm môže ovplyvňovať vznik hyperurikémie a progresiu dny prostredníctvom modulácie purínového metabolizmu, intestinálnej exkrécie urátu a zápalovej odpovede. Približne tretina eliminácie KM prebieha intestinálne, kde zohráva kľúčovú úlohu transportér ABCG2 v enterocytoch (9). Zmeny črevného mikrobiómu môžu sekundárne modulovať aktiváciu inflamazómu NLRP3, a tým ovplyvňovať intenzitu zápalovej odpovede. V malej klinickej štúdii podanie *Lactobacillus paracasei* znížilo gastrointestinálnu toxicitu kolchicínu a zlepšilo protizápalovú odpoveď, čo naznačuje, že probiotiká by mohli mať adjuvantný efekt (11).

Obr. 1. Aktivácia zápalovej odpovede



Dna a kardiovaskulárne riziko

Dna a ateroskleróza zdieľajú viaceré spoločné zápalové mechanizmy, najmä aktiváciu inflamazómu NLRP3, produkciu IL-1 β a endotelovú dysfunkciu, čo podporuje súčasný pohľad na dnu ako na systémové zápalovo-metabolické ochorenie. Kryštály urátu pri dne a cholesterolové kryštály pri ateroskleróze aktivujú analogické mechanizmy vrodenej imunity, predovšetkým NLRP3 inflamazóm, čo môže vysvetľovať vaskulárne poškodenie a zvýšené kardiovaskulárne (KV) riziko pacientov s dnou (12). Zápalovej odpovede sa zúčastňuje aj IL-6, ktorý ešte zosilňuje systémový zápal, endotelovú dysfunkciu a urýchľuje aterogenézu. Aktivuje sa tiež tumor-nekrotizujúci faktor- α (TNF- α) signalizácia, ktorá býva pri synoviálnom zápale a taktiež pri destabilizácii aterosklerotického plátu. Chemokínové dráhy, ktoré pri dne privádzajú neutrofile do synovie, pri ateroskleróze podporujú infiltráciu zápalových buniek do plátu. Hyperurikémia znižuje dostupnosť oxidu dusnatého, zvyšuje oxidačný stres, podporuje vaskulárnu rigiditu, čím zvyšuje KV riziko (13). Uvedené mechanizmy pravdepodobne súvisia s účinkom kolchicínu, ktorý preukázal benefit v prevencii KV rizika (14).

Klinický obraz

Klinicky sa dna najčastejšie manifestuje ako náhle vzniknutá monoartritída charakterizovaná prudkým rozvojom intenzívnej bolesti, opuchu, erytému a zvýšenou teplotou nad postihnutým kĺbom. Zvyčajne vzniká počas nočných alebo skorých ranných hodín, maximálna intenzita ťažkostí sa rozvíja v priebehu 6 až 12 hodín. Typicky býva postihnutý MTP I. (podagra, Obr. 2), ale môžu byť zasiahnuté aj ďalšie periférne kĺby (členok, koleno, tarzálne kĺby, prípadne drobné kĺby nohy a ruky).

Asi 10 % prípadov má v úvode polyartikulárny charakter (4). Atypické manifestácie tiež nie sú zriedkavé (7). Postihnutý kĺb je výrazne citlivý na palpáciu, pričom aj minimálny dotyk alebo tlak býva pacientom vnímaný ako neznesiteľný. Koža nad kĺbom býva lesklá, napätá, hyperemická a môže pripomínať infekčný proces. Pri výraznej zápalovej

aktivite bývajú prítomné aj celkové prejavy, najmä subfebrility, zimnice, tachykardia a elevácia zápalových parametrov. Spúšťacím faktorom môže byť napríklad trauma, chirurgický zákrok, diétny exces, nárazová konzumácia alkoholu (najmä piva), mäsa, morských plodov, fruktózu sladených nápojov, zahájenie alebo prerušenie hypourikemickej liečby, zahájenie diuretickej terapie, akútne závažné ochorenie, dehydratácia, fyzická aktivita (4).

Neliečený záchvat zvyčajne spontánne ustupuje v priebehu niekoľkých dní až 1 – 2 týždňov, pričom medzi atakmi môže byť pacient dlho asymptomatický. Opakované záchvaty majú tendenciu vznikať častejšie, trvajú dlhšie a postihujú viacero kĺbov. V pokročilejších štádiách ochorenia sa môže rozvinúť chronická tofózna forma s trvalou synovitídou, deformitami kĺbov a prítomnosťou tofov v mäkkých tkanivách (Obr. 3).

Ako už bolo vysvetlené vyššie, akútny dnavý záchvat je v úvode sprevádzaný mohutnou zápalovou odpoveďou, čo koreluje s klinickým obrazom. Po niekoľkých hodinách dochádza k aktivácii protizápalových mechanizmov, klesajú hladiny prozápalových cytokínov, uvoľnené kryštály sa pokrývajú plazmatickými proteínmi, čím menej aktivujú inflamazóm. Preto dnavý záchvat po niekoľkých dňoch spontánne odznie.

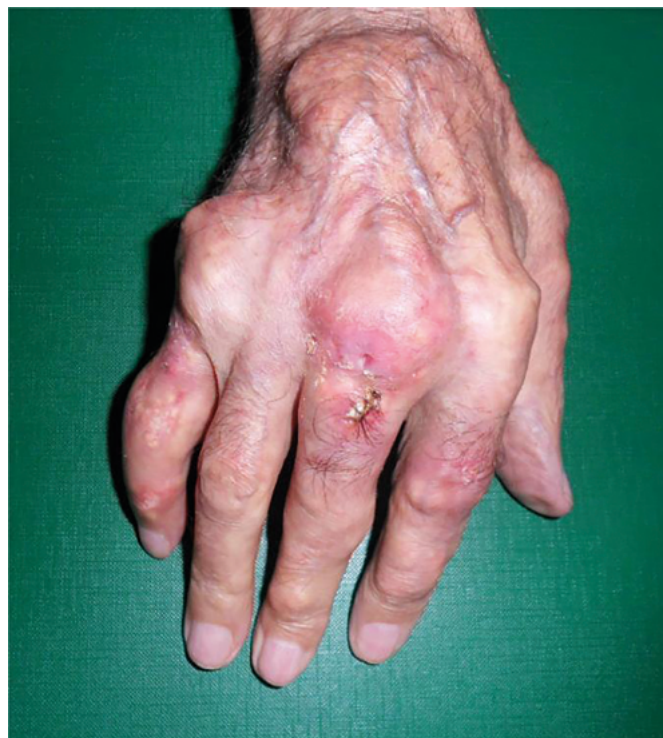
Diagnostika dny

Zlatým štandardom diagnostiky zostáva dôkaz kryštálov KM v synoviálnej tekutine alebo v aspiráte z tofov so 100 % špecificitou. Sú viditeľné v polarizovanom svetle ako dvojlomné kryštály buď v postihnutom kĺbe, ale aj v asymptomatickom kĺbe v interkritickom období. Aspirácia synoviálnej tekutiny by mala byť realizovaná u každého pacienta so suspektou dnavou artritídou, čo ale v reálnej praxi nie je vždy možné a senzitivita vyšetrenia klesá napríklad aj nesprávnym transportom vzorky do laboratória (7). Dostupnejšie sa

Obr. 2. Akútny dnavý záchvat



Obr. 3. Chronická tofózna dna



javia zobrazovacie vyšetrenia. Pri náleze charakteristických znakov na USG rozbor synoviálnej tekutiny nie je nevyhnutný na potvrdenie diagnózy u pacientov s typickými príznakmi dny. Vyšetrenie synoviálnej tekutiny je však niekedy potrebné na vylúčenie iných príčin akútnej artritídy, najčastejšie septickej artritídy. V zriedkavých prípadoch sa môžu tieto diagnózy vyskytovať súčasne (1).

Vzhľadom na uvedené je možné diagnózu stanoviť na základe typickej klinickej manifestácie s pomocou klasifikačných kritérií s uvádzanou senzitivitou a špecificitou vyše 80 %, ktoré uvádza tabuľka č. 2.

Diagnóza dny by mala byť zvažovaná u každého dospelého pacienta s akútnou artritídou. Podporujú ju uvedené znaky:

- monoartritída drobných kĺbov nohy – najmä MTP I. alebo členka,
- podobné ataky akútnej artritídy v minulosti,
- náhly začiatok silnej bolesti a opuchu, ktoré sú najvýraznejšie v prvých 24 hodinách od ich vzniku,
- prítomný erytém,
- mužské pohlavie,
- asociované kardiovaskulárne ochorenie,
- hyperurikémia (7).

Sérová hladina KM býva počas akútneho záchvatu v medziach referenčných intervalov, čo ale nevylučuje dnu, pretože vtedy býva často v norme, prípadne prechodne znížená v dôsledku urikozurického efektu IL-6 (6) a preto by mala byť hodnotená s dostatočným časovým odstupom.

Rutinné stanovenie 24-hodinovej exkrécie kyseliny močovej v moči sa podľa aktuálnych odporúčaní EULAR nevyžaduje u všetkých pacientov s dnou, avšak môže byť prínosné v individuálnych prípadoch, najmä pri recidivujúcej urátovej nefrolitiáze, pred indikáciou urikozurickej liečby, pri podozrení na genetickú poruchu metabolizmu purínov.

Diagnózy, ktoré zvažujeme v rámci diferenciálnej diagnostiky uvádza tabuľka č. 3.

Zobrazovacie metódy

Zobrazovacie vyšetrenia by sme mali indikovať v závislosti od klinického obrazu a štádia ochorenia, vždy je potrebné vyšetriť symptomatickú oblasť bilaterálne. Najviac využívaným a bežne dostupným je RTG, ktoré odhalí štrukturálne zmeny pri dlhšie trvajúcom ochorení vo forme ostro ohraničených erózií extraartikulárne podľ dlhej osi kosti, v anglickej literatúre opisované ako „rat bite“ (Obr. 4).

USG zobrazí synovitídu, začínajúce erózie, semikvantitatívne zhodnotí depozity kryštálov KM. Typickými znakmi viditeľnými v sonografickom obraze sú dvojité kontúry (Obr. 5) a nález tofov. Aj keď sú tieto znaky pre dnu typické, nie sú úplne špecifické, pretože obraz dvojkontúry sa môže vyskytovať aj pri chorobe z ukladania kryštálov kalciumpyrofosfátdihydrátu (CPPD) alebo pri asymptomatickej hyperurikémii (1). Preto je potrebné hodnotiť výsledky zobrazovacích vyšetrení vždy v kontexte s klinickým obrazom a laboratórnymi nálezmi.

DECT (CT s duálnou energiou) odhalí štrukturálne zmeny, kvantitatívne zhodnotí depozity kryštálov kyseliny močovej, avšak jeho využitie

Tab. 2. Klasifikačné kritériá pre dnu podľa ACR/EULAR 2015. Upravené podľa (4)

1. Vstupné kritérium	Minimálne jedna epizóda edému, bolesti alebo palpačnej citlivosti v periférnom kĺbe alebo burze		
2. Postačujúce kritérium	Dokázaná prítomnosť kryštálov urátu v symptomatickom kĺbe, burze (tzn. v synoviálnej tekutine) alebo v tofe		
3. Klinické, laboratórne a zobrazovacie kritériá	≥ 8 bodov (podľa tabuľky nižšie)		

Kritérium	Kategória	Hodnota	Skóre
KLINICKÉ KRITÉRIÁ			
Lokalizácia postihnutého kĺbu (mono/oligoartritída) alebo burzy	členok alebo priehlavok	áno	1
	1. metatarzofalangeálny kĺb	áno	2
Charakteristika symptomatickej epizódy	erytém nad postihnutým kĺbom	áno	1
	nezniesiteľný dotyk alebo tlak na kĺb	áno	1
	výrazné ťažkosti pri chôdzi alebo pohybe	áno	1
Časový priebeh epizódy (prítomnosť ≥ 2 príznakov bez ohľadu na liečbu)	čas do maxima bolesti < 24 hodín	0 epizód	0
	vymiznutie symptómov do ≤ 14 dní	1 epizóda	1
	úplné vymiznutie ťažkostí medzi epizódami	≥ 1 epizóda	2
Klinický obraz tofu	kriedovitý alebo secernujúci uzlík v typickej lokalite	áno	4
LABORÁTORNE A ZOBRAZOVACIE KRITÉRIÁ			
Sérová kyselina močová (ideálne meraná bez hypourikemickej liečby v interkritickej perióde > 4 týždne od vzniku epizódy)	< 240 μmol/l		-4
	240 – 360 μmol/l		0
	360 – 480 μmol/l		2
	480 – 600 μmol/l		3
	≥ 600 μmol/l		4
Synoviálna tekutina zo symptomatického kĺbu alebo burzy		nerealizovaná	0
		negatívny nález kryštálov	-2
Zobrazovacie metódy	USG príznak dvojitej kontúry	negatívny/nerealizovaný	0
	DECT pozitívny nález	aspoň jedna metóda +	4
Zobrazovacie známky poškodenia kĺbu dnou	typické RTG dnavé erózie	áno	4

*DECT – CT s duálnou energiou

Obr. 4. Erózie na RTG pri dnavej artropatii

je limitované v skorších fázach ochorenia, keď sú depozity ešte malé. Vzhľadom na dostupnosť a finančnú záťaž je DECT menej používané. MRI poskytuje dôležité informácie o zápalových a štrukturálnych zmenách vrátane edému kostnej drene, avšak nedokáže špecificky identifikovať urátové kryštály (1).

Nálezy patologických lézií získané pomocou zobrazovacích vyšetrení nie vždy korelujú s klinickým obrazom a nemusia spôsobovať klinické symptómy.

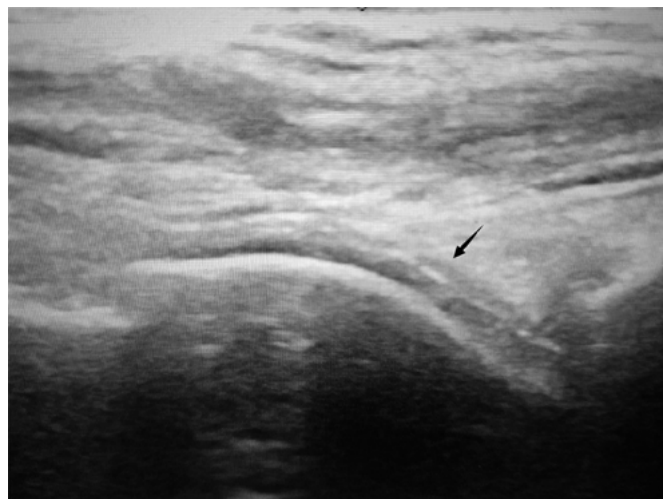
Terapia

Základné princípy liečby sú:

- čo najskôr ukončiť dnavý záchvat,

Tab. 3. Diferenciálna diagnostika akútneho dnavého záchvatu. Upravené podľa (15)

Bakteriálna infekcia mäkkých tkanív, celulitída	■ najčastejší pôvodca <i>Staphylococcus aureus</i>, ■ aspirácia kĺbu je riziková z dôvodu rizika šírenia infekcie
Septická artritída	■ klinická manifestácia podobná ako dna – náhly vznik intenzívnej bolesti, opuchu, erytému a obmedzenia hybnosti kĺbu, avšak febrilita nad 38 °C pri dnavej artritíde nebývajú prítomné ■ definitívne odlíšenie si vyžaduje synoviálnu analýzu s mikrobiálnou kultiváciou a cieľnú antibiotickú liečbu
CPPD (choroba z ukladania kryštálov kalciumpyrofosfátdihydrátu)	■ klinicky sa označuje ako pseudodna, pretože môže imitovať dnavý záchvat, avšak má iný vzorec kĺbového postihnutia ■ kryštály sú slabso pozitívne dvojomné a majú tvar kosoštvorca
Reumatoidná artritída	■ zvažujeme v prípade polyartritídy ■ tofy si môžeme zameniť za reumatoidné uzly
Akútna exacerbácia osteoartrózy	
Hemartros	■ napr. pri antikoagulačnej liečbe

Obr. 5. Dvojitá kontúra v USG obraze

- normalizácia sérovej hladiny KM,
- odstránenie depozitov urátov v tele,
- prevencia ďalších záchvatov,
- ovplyvnenie asociovaných ochorení a zabránenie ich komplikáciám (2).

V prípade akútneho dnavého záchvatu volíme liečbu s ohľadom na stav a komorbiditu pacienta, avšak platí, že čas je dôležitejší ako výber lieku. Liečbu je potrebné zahájiť ihneď po objavení sa príznakov. Pacient by mal zahájiť liečbu už pri prvých varovných príznakoch „pill in the pocket“. K dispozícii máme kolchicín, nesteroidové antiflogistiká (NSA) alebo glukokortikoidy. V prípade závažnej akútnej dny sa odporúča zvážiť kombináciu kolchicínu a NSA alebo kolchicínu a glukokortikoidov (2, 4).

Kolchicín

Kolchicín je liek získavaný z alkaloidov semena jesienky obyčajnej (*Colchicum autumnale* L.). Predstavuje mitotický jed, ktorý sa viaže na tubulínové štruktúry polymorfonukleárov a paralyzuje ich, inhibuje ich motilitu a fagocytárnu aktivitu, čiže aj ich schopnosť fagocytovať kryštály KM. Lepšia účinnosť sa dosiahne, ak je liek podaný včas (do 24 hodín je účinný u 2/3 pacientov), na rozdiel od NSA, keď účinok nezávisí od času medzi vznikom akútneho dnavého záchvatu a podaním lieku. Podľa najnovších informácií kolchicín priaznivo ovplyvňuje aj aktiváciu krvných doštičiek, adhéziu makrofágov, endotelovú expresiu a aktiváciu NLRP3 (9).

Podanie kolchicínu sa preferuje, ak sú NSA kontraindikované, u pacientov s diagnostickou neistotou, keď priaznivá klinická odpoveď môže podporiť diagnózu dny. Zároveň má význam v prevencii ďalších atakov (2, 4).

Dávkovanie

Úvodná dávka je 1 mg (2 tbl) do 12 hodín od vzniku záchvatu, najlepšie čo najskôr a o hodinu od užitia sa podá ešte 0,5 mg (1 tbl). Ďalej pokračujeme v podávaní profylaktickej dávky – 1 mg denne v dvoch rozdelených dávkach po dobu 3 – 6 mesiacov. Ak je kolchicín z nejakých dôvodov kontraindikovaný, pacient užíva za účelom profylaxie NSA v nízkej dávke.

Nežiaduce účinky

Medzi časté nežiaduce účinky (NÚ) patrí gastrointestinálny (GIT) diskomfort, najmä hnačky, ale aj nauzea, vracanie, bolesti brucha. Pri ich objavení sa najprv redukuje dávku kolchicínu. Pri podávaní v nižších dávkach je znášanlivosť lieku lepšia, výskyt hnačiek výrazne poklesol. Ďalšie NÚ sú leukopénia, agranulocytóza, aplastická anémia, preto sú dôležité pravidelné kontroly krvného obrazu. Príležitostne sa môže vyskytnúť myoneuropatia, kožné zmeny, alopecia. NÚ sú pomerne časté, vyskytujú sa až u 80 % pacientov pri vysokodávkovom režime.

Kontraindikácie

Medzi kontraindikácie patria poruchy krvotvorby, ťažšie pečeneové poruchy, poškodenie obličiek, tehotenstvo a dojčenie. Zvýšená opatrnosť je potrebná u starších pacientov a u pacientov s deficitom laktázy.

Liekové interakcie

Neodporúča sa kombinovať kolchicín s azitromycínom, klaritromycínom, pretože zvyšujú jeho koncentrácie v sére, neodporúča sa kombinácia s ketokonazolom, itraconazolom, cyklosporínom, verapamilom. Môže potencovať účinok myorelaxancií, zvyšuje riziko toxicity cytostatík, v kombinácii so statínmi je potenciálne neurotoxický a myotoxický (6).

Nesteroidové antiflogistiká

NSA sú v súčasnosti najviac používané v liečbe akútnej dny s vysokou účinnosťou a odznením záchvatu do 5 – 9 dní až u 90 % pacientov. Inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX), a tým ovplyvňujú tvorbu prostaglandínov, prostacyklínu a tromboxánu. Môžeme ich deliť z viacerých hľadísk, napríklad preparáty s preferenčnou inhibíciou izoformy COX-1 (ibuprofén, diklofenak, najvyšší pomer COX-1/COX-2 má indometacín, ketoprofén) alebo preparáty inhibujúce prevažne COX-2 (meloxicam, nimesulid, koxiby). Porovnávacie štúdie medzi jednotlivými preparátmi preukázali podobnú účinnosť, COX-2 selektívne lieky sú v prípade akútnej dnavej artritídy rovnako účinné. Vzhľadom na široké portfólio nežiaducich účinkov a rizík NSA, musíme ich indikáciu posúdiť individuálne s vysokou opatrnosťou u starších, polymorbídnych pacientov. Kyselina acetylsalicylová sa nemá používať, pretože pri bežne používanom dávkovaní znižuje vylučovanie KM.

Dávkovanie

V úvode zahajujeme liečbu NSA v plnej antiflogistickej dávke po dobu 1 – 2 dní s postupnou detrakciou. Uvádza tabuľka č. 4.

Nežiaduce účinky

Najvýznamnejšie sú GIT komplikácie, dyspepsie, gastropatie, peptické ulcerácie a krvácania do GIT, riziko stúpa pri súčasnem podávaní antikoagulačnej alebo antiagregačnej liečby. Pôsobia nefrotoxicky s možnosťou retencie sodíka, zhoršenia renálnych funkcií, môžu zvyšovať krvný tlak, podporovať retenciu tekutín a zhoršovať priebeh srdcového zlyhávania. Pri dlhšom alebo opakovanom podávaní treba zohľadniť aj zvýšené KV riziko. Menej často sa vyskytuje hepatopatia, hematologické komplikácie, hypersenzitívne reakcie, preto ich podávanie vyžaduje opatrnosť u pacientov s astmou. Niektoré z rizík sa neobjavujú pri používaní COX-2 inhibítorov.

Glukokortikoidy

Intraartikulárne podanie súčasne s aspiráciou a rozborom synoviálnej tekutiny má význam pre diagnostiku ochorenia. Odporúča sa u pacientov s monoartritídou, prípadne oligoartritídou, u pacientov s polyartritídou je možné aplikáciu zvážiť, ak sú ostatné skupiny liekov kontraindikované. Keďže ide väčšinou o monoartritídu, je potrebné vylúčiť septickú artritídu pred lokálnym podaním kortikoidu.

Systémové podanie glukokortikoidov, napríklad prednizónu 30 mg na 1 – 3 dni s postupnou detrakciou počas 1 – 2 týždňov (na zabránenie rebound fenoménu), je indikované u pacientov s ťažkou oligoartritídou až polyartritídou, ak sú ostatné skupiny liekov kontraindikované, prípadne, ak sú postihnuté kĺby ťažko prístupné intraartikulárnej aplikácii. Parenterálna aplikácia v tomto prípade nemá významnejšie benefity v porovnaní s perorálnou. Vzhľadom na zvýšený počet recidív dnavej záchvatov sa považujú za liek druhej voľby (4).

Inhibícia interleukínu 1

Vzhľadom na patomechanizmus vzniku akútneho dnavej záchvatu je ďalšou možnosťou liečby inhibícia interleukínu 1 prostredníctvom monoklonálnych protilátok (canakinumab, anakinra). Ich použitie je obmedzené pre pacientov s častými záchvatmi (najmenej 3 záchvaty počas 12 mesiacov), u ktorých sú kontraindikované alebo netolerované ostatné skupiny liekov. Limitáciou sú nežiaduce účinky a ich cena (4).

Dôležité zásady

Ďalšou dôležitou zásadou pri akútnom dnavej záchvate je neoplyňovanie hladiny KM. Ak pacient nebol liečený hypourikemickou terapiou, liečbu počas záchvatu nezahajujeme, ak bol liečený, liek neprerušíme ani neupravujeme dávku. Súčasne sa odporúča lokálna kryoterapia a pokojový režim na 1 – 2 dni, zmena životného štýlu. Doplnkom farmakologickej liečby je diéta s obmedzením potravín

Tab. 4. Nesteroidné antireumatiká v liečbe akútnej dnavej artritídy. Upravené podľa (4).

NSA	Iniciálne (1. – 2. deň)	Po čiastočnej úľave (2. – 4. deň)	Po odznení bolesti (5. deň – do ústupu záchvatu)
indometacín	4 × 50 mg	3 × 50 mg	1 – 3 × 25 mg
diklofenak	3 × 50 – 75 mg	3 × 25 mg	1 – 2 × 25 mg
ibuprofén	3 × 800 mg	3 × 600 mg	1 – 3 × 400 mg
naproxén	2 × 500 mg	2 × 250 mg	1 × 250 mg
celekoxib	2 × 400 mg	1 × 200 mg	1 × 100 – 200 mg
etorikoxib	1 × 120 mg	1 × 90 mg	1 × 60 mg

s vysokým obsahom purínov. Netreba zabúdať na edukáciu pacienta o povahe ochorenia (2).

Profylaxia záchvatov

Súčasne sa odporúča 6-mesačná (príp. aspoň 3-mesačná) profylaxia záchvatov, pretože po zahájení liečby allopurinolom dochádza k rýchlemu poklesu sérovej hladiny KM a môže dôjsť k prechodnému zvýšeniu frekvencie dnavých atakov. Z dôvodu kolísania hladiny KM je potrebné pravidelné monitorovanie sérovej hladiny KM, minimálne mesiac po odznení akútneho záchvatu.

Liečba hyperurikémie

Liečba je indikovaná u pacientov s:

- opakovanými dnavými záchvatmi ($\geq 2 \times$ /rok),
- tofóznou dnou, chronickou dnavou artritídou s poškodením kĺbov,
- urátovou nefrolitiázou,
- prvou manifestáciou záchvatu do 40 rokov, so zvýšenou hladinou KM (nad 480 $\mu\text{mol/l}$) alebo s komorbiditami (15),
- všeobecne sa odporúča liečiť pacientov s hyperurikémiou nad 540 $\mu\text{mol/l}$, keď je riziko rozvoja dny vyššie (podľa IDEA 2020 (Integrated Diabetes & Endocrine Academy) (16)),
- výnimku tvoria pacienti v riziku rozvoja syndrómu lýzy tumoru.

Allopurinol

Liekom prvej línie je allopurinol. Začína sa dávkou 100 mg denne s jej postupnou titráciou do dosiahnutia cieľových hodnôt. Odporúča sa pravidlo „go low, go slow“, dávka môže byť zvyšovaná o 100 mg každé 2 – 4 týždne (zvýšenie dávky allopurinolu

o 100 mg denne zníži urikémiu približne o 60 $\mu\text{mol/l}$). U pacientov s chronickým ochorením obličiek je potrebné upraviť dávku podľa obličkových funkcií. V prípade nedosiahnutia cieľových hladín napriek maximálnej tolerovanej dávke allopurinolu je potrebné zvážiť prechod na febuxostat alebo urikozurikum.

Febuxostat

Febuxostat podávame v iniciálnej dávke 80 mg denne, s prípadnou uptitráciou po 2 – 4 týždňoch na 120 mg denne. Môžu ho užívať

pacienti s klírensom kreatinínu nad 30 ml/min. Prehľad a dávkovanie týchto liekov znázorňuje tabuľka č. 5.

Ciele liečby

Snažíme sa znížiť hladinu KM < 360 $\mu\text{mol/l}$. U pacientov s tofóznou dnou je odporúčané udržiavanie hladín < 300 $\mu\text{mol/l}$ do úplného rozpustenia urátových kryštálov a vymiznutia príznakov dny. Dlhodobé udržiavanie hladiny KM pod 300 $\mu\text{mol/l}$ nie je odporúčané. Stratégiu liečby znázorňuje obrázok č. 6.

Aj napriek dostupnosti účinnej liečby zostáva manažment dny naďalej nedostatočne zvládnutý. Hlavným dôvodom sú pravdepodobne obavy z nežiaducich účinkov a liekových interakcií (9). Perspektívu do budúcnosti predstavujú nové urikozuriká ovplyvňujúce renálny transport urátu, najmä selektívne inhibítory transportéra URAT1 (napr. dotinurad). Tieto liečivá preukázali účinný pokles sérovej hladiny kyseliny močovej, avšak v súčasnosti nie sú na Slovensku ani v Českej republike bežne dostupné. Výskum sa zároveň zameriava na vývoj nových malých molekúl ovplyvňujúcich NLRP3 inflamazóm ako možný terapeutický cieľ. Prebiehajú viaceré klinické štúdie, napríklad preparát dapansutrile zatiaľ preukázal dobrý analgetický efekt bez závažnejších nežiaducich účinkov (17).

Racionalizácia ďalšej terapie

Významný klinický dosah pri manažmente hyperurikémie majú aj súbežne podávané lieky. K zvýšeniu sérovej koncentrácie kyseliny močovej najčastejšie prispievajú tiazidové a slučkové diuretiká (Tab. 1).

Naopak niektoré liečivá používané v internej medicíne môžu mať priaznivý urikozurický efekt. Losartan ako jediný blokátor receptora AT1 pre angiotenzín II vykazuje urikozurické vlastnosti, obdobný efekt bol opísaný aj pri dihydropyridínových blokátoroch kalciových kanálov. V posledných rokoch sa do popredia dostávajú inhibítory SGLT2 (sodík-glukózového kontransportéra 2), ktoré okrem KV a nefroprotektívneho účinku vedú aj k poklesu urikémie a redukcii frekvencie dnavých záchvatov (18). Napr. dapagliflozín oddialil liečbu hyperurikémie a vznik akútneho dnavého záchvatu, taktiež empagliflozín redukoval hladiny KM (9). Objavujú sa hypotézy, že SGLT2 inhibítory môžu mať aj protizápalové účinky (18). Lieky znižujúce hladiny KM sú uvedené v tabuľke 6.

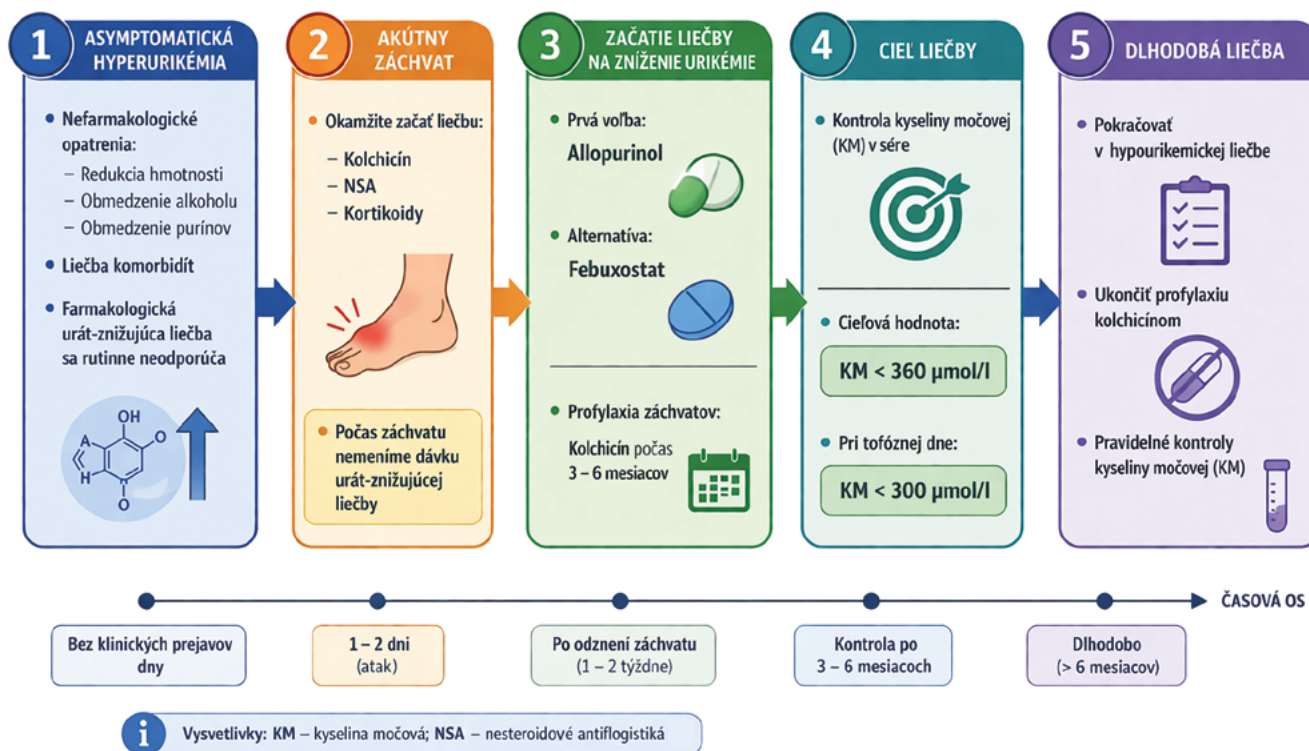
Tab. 5. Prehľad liekov používaných pri terapii dny. Upravené podľa (15)

	Allopurinol	Febuxostat	Kolchicín
Kontraindikácie	užívanie azathioprinu	opatrnosť u pacientov s významným KV ochorením, užívanie azathioprinu	poruchy krvotvorby, opatrnosť u starších, riziko liekových interakcií
Dávkovanie	100 mg 1x denne, max. dávka až 900 mg denne v rozdelených dávkach	80 mg 1x denne, max. dávka 120 mg 1x denne	dnavý záchvat: 1 mg ihneď, po hodine 0,5 mg profylaxia: 0,5 mg 2x denne, v prípade hnačiek 1x denne
Dávkovanie pri zníženej renálnej funkcii (GF)	> 20 ml/min: štand. dávka 10 – 20 ml/min: 100 – 200 mg/deň < 10 ml/min: ≤ 100 mg/deň alebo 100 mg obdeň u dialyzovaných: 300 – 400 mg po každej dialýze	> 30 ml/min: štand. dávka < 30 ml/min: neodporúča sa	30 – 50 ml/min: 0,5 mg denne alebo obdeň < 30 ml/min: neodporúča sa u dialyzovaných: iba 1 tbl na 1 dnavý záchvat
Dávkovanie pri poškodení pečene	zníženie dávky	mierne poškodenie: max. 80 mg, neodporúča sa pri závažnej hepatopatii	opatrnosť u pacientov s poškodením pečene, neodporúča sa pri závažnej hepatopatii

Obr. 6. Schéma liečby dny

SCHÉMA LIEČBY DNY

podľa ACR / EULAR odporúčaní



Komorbidity

Dna môže byť asociovaná s obezitou, kardiometabolickými komorbiditami a zvýšeným KV rizikom. Dokonca bolo preukázané, že epizóda dnavého záchvatu zvyšuje riziko závažných KV príhod vrátane smrti, obzvlášť u žien a mladších pacientov. Taktiež prispieva k rozvoju renálnej insuficiencie aj u pacientov bez predchádzajúceho obličkového poškodenia (9).

Asymptomatická hyperurikémia sa tiež považuje za nezávislý rizikový faktor celkovej i KV mortality, pretože pravdepodobne prispieva k endotelovej dysfunkcii a akcelerovanej ateroskleróze (15).

U všetkých pacientov s dnou by sme mali pravidelne hodnotiť prítomnosť asociovaných komorbidít, rizikových faktorov KV ochorení a rizikových faktorov rozvoja chronickej hyperurikémie a tieto ochorenia adekvátne liečiť:

- nadváha, obezita, fajčenie,
- artérová hypertenzia,
- ďalšie komponenty metabolického syndrómu – inzulínová rezistencia, dyslipidémia,
- ischemická choroba srdca, dolných končatín, srdcové zlyhávanie,
- poškodenie obličiek, nefrolitiáza.

Kolchicín vzhľadom na jeho pôsobenie v organizme hrá dôležitú úlohu v primárnej a sekundárnej KV prevencii. Viaceré štúdie preukázali jeho pozitívny efekt u pacientov s chronickou koronárnou chorobou, napr. redukciu výskytu infarktu myokardu, kardiálnej smrti, nutnosti revaskularizácie. Súčasne potvrdili jeho dobrú znášanlivosť u polymorbídnych pacientov (9).

Tab. 6. Lieky s miernym urikozurickým účinkom. Upravené podľa (6, 18)

Antihypertenzíva	amlodipín, losartan
Hypolipidemiká	atorvastatín, rosuvastatín, fenofibrát
Iné	gliflozíny, leflunomid, estrogén, kyselina acetylsalicylová – vysoké dávky

Čo sa týka hypourikemickej liečby a KV rizika, výsledky štúdií sa rôznia. V niektorých prácach nebol preukázaný ich efekt, iné práce naopak naznačujú, že táto liečba môže mať priaznivý vplyv na KV riziko. Napríklad štúdia pacientov s diabetes mellitus 2. typu a asymptomatickou hyperurikémiou liečených hypourikemicou terapiou potvrdila zníženie KV mortality. V experimentálnych podmienkach mala liečba pozitívny efekt na sekréciu inzulínu (19). U pacientov s chronickou renálnou insuficienciou užívajúcich allopurinol bolo pozorované zlepšenie glomerulárnej filtrácie, avšak s veľmi variabilnými výsledkami (20).

FDA (U.S. Food and Drug Administration) preto uznala účinky kolchicínu v rámci primárnej a sekundárnej prevencie KV príhod, užívanie allopurinolu a febuxostatu je stále predmetom diskusie.

Záver

Okrem akútnych artritických prejavov vedie dlhodobá hyperurikémia k štruktúrnemu poškodeniu pohybového aparátu, obmedzeniu jeho funkcie a k zhoršeniu kvality života. Základom liečby naďalej zostáva skoré zvládnutie akútneho dnavého záchvatu a následná dlhodobá hypourikemická liečba za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt kyseliny močovej. Dna však v internej medicíne predstavuje komplexné zápalovo-metabolické ochorenie s vysokou prevalenciou

kardiovaskulárnych, renálnych a metabolických komorbidít, ktoré významne ovplyvňujú celkovú prognózu pacienta. Úspešná liečba preto vyžaduje komplexný internistický manažment zahŕňajúci aktív-

ne vyhľadávanie a liečbu pridružených ochorení, dôslednú kontrolu rizikových faktorov, úpravu životného štýlu a podporu adherencie pacienta k dlhodobej terapii.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Mandl P, D'Agostino MA, Navarro-Compán V, et al. 2023 EULAR recommendations on imaging in diagnosis and management of crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:752-759.
2. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42.
3. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744-760.
4. Pavelka K, et al. *Revmatologie.* Praha: Maxdorf; 2018. 899 s.
5. Punjwani S, Jani C, Liu W, et al. Burden of gout among different WHO regions, 1990-2019: estimates from the Global Burden of Disease Study. *Sci Rep.* 2024;14(1):15953.
6. Sterling West S, Kolfenbach J. *Rheumatology Secrets.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. 672 s.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:31-38.
8. Major TJ, Takei R, Matsuo H, et al. A genome-wide association analysis reveals new pathogenic pathways in gout. *Nat Genet.* 2024;56(11):2392-2406.
9. Punzi L, Scagnellato L, Galozzi P, et al. Gout: one year in review 2025. *Clin Exp Rheumatol.* 2025;43(5):799-808.
10. Chen C, Wang J, Guo Y, et al. Monosodium urate crystal-induced pyroptotic cell death in neutrophil and macrophage facilitates the pathological progress of gout. *Small.* 2024;20(23):2308749.
11. Zeng J, Li Y, Zou Y, et al. Intestinal toxicity alleviation and efficacy potentiation through therapeutic administration of *Lactobacillus paracasei* GY-1 in the treatment of gout flares with colchicine. *Food Funct.* 2024;15(3):1671-1688.
12. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. Portrayal of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: current knowledge and therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7965.
13. Kuwabara M. Current updates and future perspectives in uric acid research focusing on cardiovascular disease, hypertension, and kidney disease. *Hypertens Res.* 2024;47:1-12.
14. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847.
15. Némec P, et al. *Revmatologie pro praxi.* Bratislava: Grada Slovakia; 2022. 834 s.
16. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy consensus statement. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(2):93-100.
17. Klück V, Jansen TLTA, Janssen M, et al. Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(5):e270-e280.
18. FitzGerald JD. Gout. *Ann Intern Med.* 2025;178(3):ITC33-ITC48.
19. Chen R, Nie S, Zhou S, et al. Association between urate-lowering therapy initiation and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;18(6):103043.
20. Casanova AG, Morales AI, Vicente-Vicente L, et al. Effect of uric acid reduction on chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1373258.