Pristup pacijentu s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom : znanje i stavovi liječnika obiteljske medicine i studenata medicine

Žužić Furlan, Sanja

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:579777

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

SANJA ŽUŽIĆ FURLAN, dr. med.

PRISTUP PACIJENTU S ASIMPTOMATSKOM HIPERURICEMIJOM I GIHTOM - ZNANJE I STAVOVI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE I STUDENATA MEDICINE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2023.

Mjesto provođenja istraživanja

Katedra za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Voditelj rada

Izv. prof. dr. sc. Marion Tomičić, dr.med.

Zahvale

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Marion Tomičić, na vodstvu, potpori i poticaju mom znanstvenom radu.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću, doc. dr. sc. Doris Rušić te prim. Marku Rađi, dr.med. na velikoj pomoći, savjetima i podršci.

Zahvaljujem svim kolegicama i kolegama liječnicima obiteljske medicine koji su sudjelovali u istraživanju.

Zahvaljujem svim studentima 5. i 6. godine Studija medicine, Sveučilišta u Splitu i Zagrebu koji su sudjelovali u istraživanju.

Veliko hvala mom suprugu Marku, kćerima Tini i Klari, na ljubavi i strpljenju tijekom pisanja doktorske disertacije.

SADRŽAJ

1.UVOD…….1

1.1. Metabolizam mokraćne kiseline……..2

1.2. Paradoks mokraćne kiseline (antioksidacijsko-prooksidacijski spoj)…….5

1.3. Genska povezanost……..6

1.4. Uzroci nastanka hiperuricemije……...7

1.5. Prehrana i lijekovi s utjecajem na mokraćnu kiselinu…….....7

1.6. Granica iznad koje uricemija postaje neprihvatljivo visoka……8

1.7. Hiperuricemija - samostalni čimbenik rizika ili marker rizika?.....10

1.8. Giht-najčešći upalni artritis……....11

1.8.1. Preporuke svjetskih smjernica za pristup gihtu i asimptomatskoj hiperuricemiji……12

1.8.2. Hipouricemična terapija……..13

1.9. Zašto je potrebno preispitivati znanja i stavove o liječenju asimptomatske hiperuricemije i gihta?.....16

1.10. Valjanost dokaza za uvođenje hipouricemika kod asimptomatske hiperuricemije……...17

1.11. Ispravnost pristupa pacijentu sa asimptomatskom hiperuricemijom i/ili gihtom……18

2. CILJEVI I HIPOTEZE……..20

2.1. Ciljevi ispitivanja……...21

2.2. Hipoteze……21

3. ISPITANICI I METODE…….....22

3.1. Ispitanici……....23

3.2. Anketni upitnik……..23

3.3. Statistički postupci…….28

3.4. Etička odobrenja……29

3.5. Plan i struktura istraživanja……30

4. REZULTATI……...31

4.1. Demografske karakteristike liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj.....32

4.2. Pacijenti sa gihtom i asimptomatskom hiperuricemijom u skrbi LOM……..33

4.3. Stavovi i znanja LOM o liječenju gihta i asimptomatske hiperuricemije……35

4.4. Demografske karakteristike i izvori učenja studenata završnih godina Studija medicine Sveučilišta u Splitu i Zagrebu……...41

4.5. Stavovi i znanja studenata o liječenju gihta i asimptomatske hiperuricemije……...43

5. RASPRAVA……49

5.1. Ograničenja rada……64

5.2. Koristi od istraživanja……65

6. ZAKLJUČAK……66

7. SAŽETAK……...68

8. SUMMARY……71

9. LITERATURA……...74

10. ŽIVOTOPIS……88

11. PRIVITCI……91

11.1. Anketni upitnik za liječnike obiteljske/opće medicine u Republici Hrvatskoj……92

11.2. Anketni upitnik za studente 5. i 6. godine Studija medicine Sveučilišta u Splitu i Zagrebu……...100

POPIS OZNAKA I KRATICA

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

RH - Republika Hrvatska

RI - referentni interval

CDLs - granica kliničkog odlučivanja (engl. clinical decision limit)

ACR – Američka reumatološka organizacija (engl. American College of Rheumatology)

EULAR – Europska reumatološka organizacija (engl. European League Against Rheumatism)

ITM – indeks tjelesne mase

DALYs - invalidnosti prilagođene godine života (engl. disabillity adjusted life years)

ULT - lijekovi za snižavanje urata (engl. urate lowering therapy)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

DRESS – sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom-osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

LOM - liječnik obiteljske medicine

HKMB - Hrvatska komora medicinskih biokemičara

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)

E-pošta - elektronska pošta

EURACT - Europska akademija nastavnika opće prakse i obiteljske medicine (engl. The European Academy of Teachers in General Practice and Family Medicine)

WONCA – Svjetska organizacija obiteljskih liječnika (engl. World Organization of National Colleges Academies (and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians))

TMI - trajna medicinska izobrazba

CPD – stalni profesionalni razvoj (eng. Continuing Professional Development)

1. UVOD

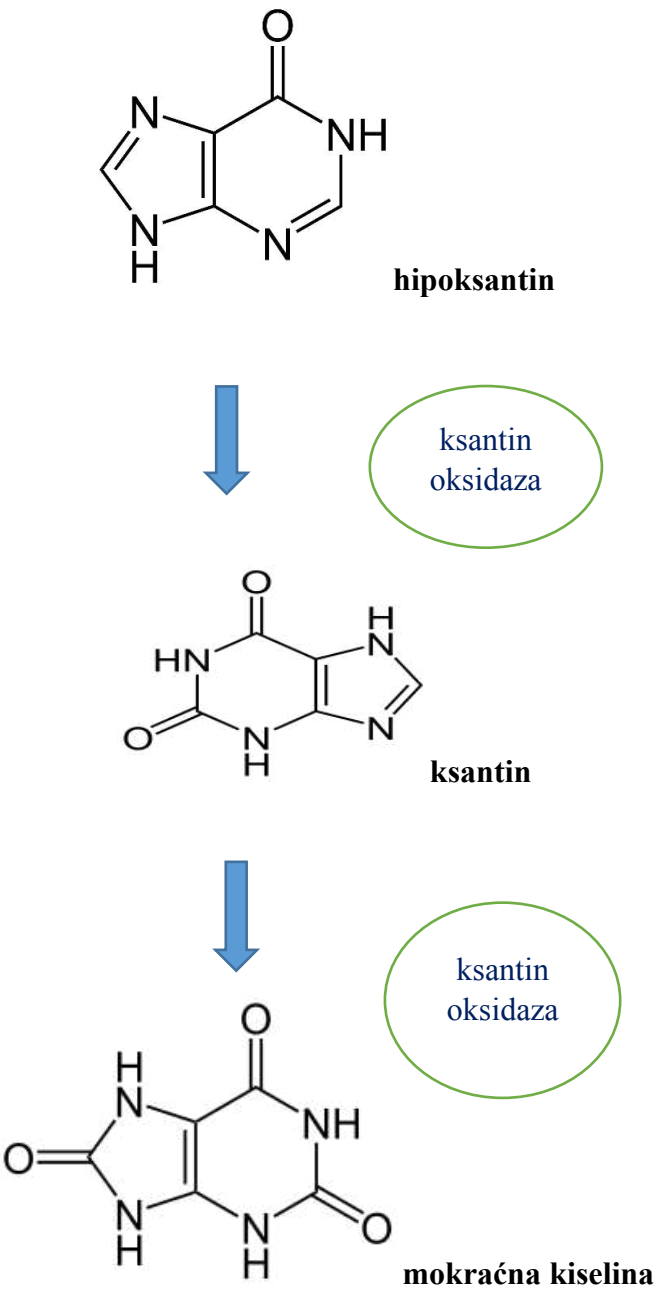
1.1. Metabolizam mokraćne kiseline

Mokraćna kiselina je završni razgradni proizvod purina (adenina i gvanina) koje su sastavni dio nukleinskih kiselina. Ima određenu koncentraciju u serumu i mokraći čovjeka ovisno o dobi, spolu, tjelesnoj površini i masi, etničkoj pripadnosti i geografskom položaju. Katabolizmom adenina i guanina nastaju purini hipoksantin, ksantin i mokraćna kiselina (1, 2).

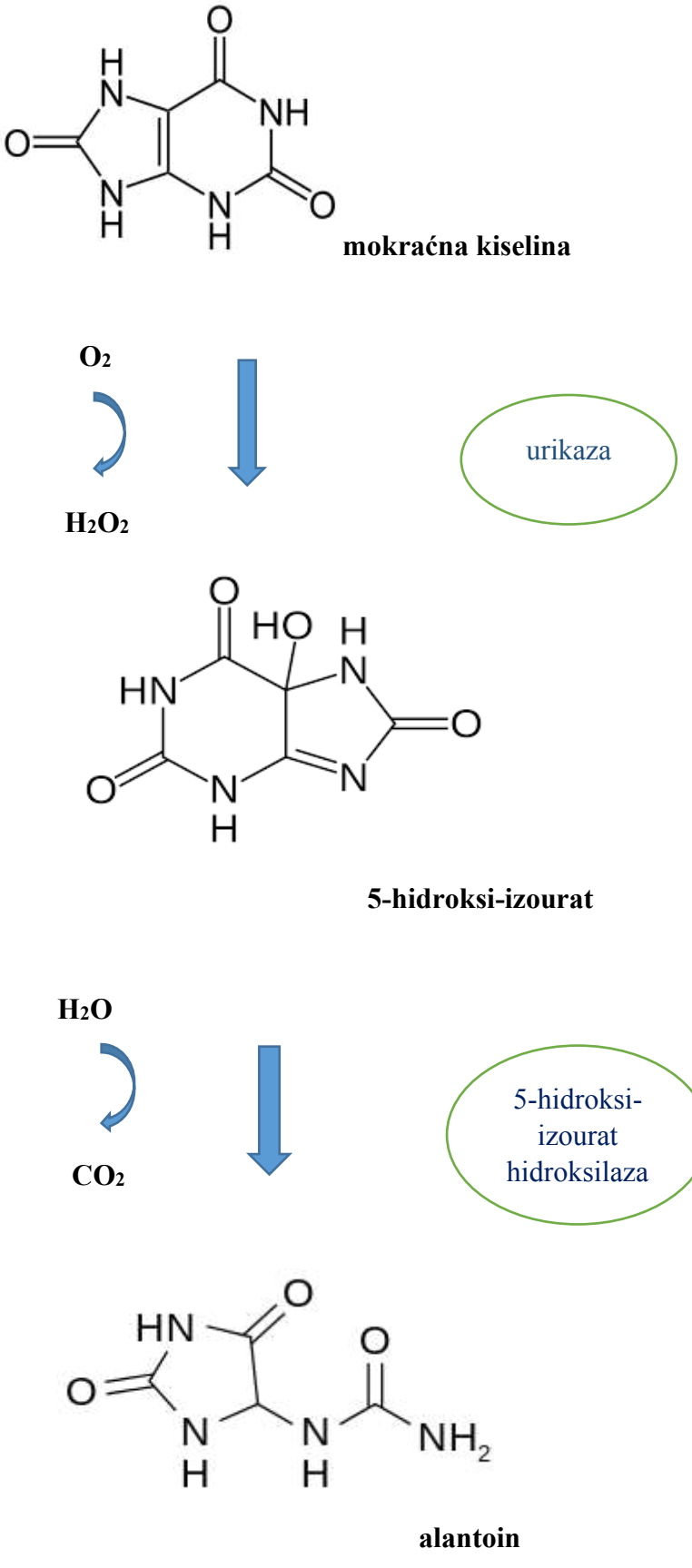
Uz jetru, kao glavno mjesto nastanka, mokraćna kiselina se stvara i u crijevima te u mikrožilnom endotelu (3). Nastaje oksidacijom ksantina, koju katalizira flavoprotein ksantin oksidaza (sl. 1). Većina purina je endogenog podrijetla pa dijetalni unos pridonosi dnevnom obratu tek s jednom trećinom. Oko 5% mokraćne kiseline je vezano o proteine plazme (albumine i globuline) dok je ostatak, u obliku natrijeva urata, slobodan u tjelesnim tekućinama (4). U nekih osoba s policitemijom verom mokraćna kiselina se jače veže o proteine plazme, što je moguće objašnjenje zašto ti pacijenti i s visokom razinom serumskih urata često ne razvijaju giht (5).

Dvije trećine dnevnog izlučivanja odvija se preko bubrega, dok se manji dio izlučuje procesom urikolize u crijevima. Filtrira se u glomerulima bubrega, zatim se reapsorpcijom vraća u krv, a tek 10% se aktivno izlučuje u mokraći (1, 2). Glavnu ekskretornu funkciju u slučaju bubrežne insuficijencije preuzima crijevo.

Tijekom evolucije čovjeka dolazi do negativne mutacije enzima urikaze (sl. 2), kojim niže životinjske vrste učinkovito oksidiraju i razgrađuju mokraćnu kiselinu u vodotopljivi alantoin i alantoinsku kiselinu, pa je uricemija u ljudi i 10 puta viša nego u nižih primata, što upućuje na znatnu, mada nejasnu ulogu mokraćne kiseline za razvoj Homo sapiensa (5, 6).



Slika 1. Nastajanje mokraćne kiseline iz hipoksantina i ksantina posredstvom enzima ksantin oksidaze



Slika 2. Nastajanje alantoina i negativna mutacija urikaze

1.2. Paradoks mokraćne kiseline (antioksidacijsko-prooksidacijski spoj)

Mokraćna kiselina je biološki aktivna molekula (3). Opisuje se kao hvatač slobodnih radikala kisika te je kao takva moćan antioksidans koji s 50% pridonosi varijabilnosti antioksidacijskog kapaciteta krvi (4,7). Međutim, u procesu aterogeneze ona paradoksalno postaje prooksidant, čak i kod vrijednosti koje su u gornjoj trećini fiziološkog raspona. Tom paradoksu pridonosi sredina koja pogoduje aterogenezi, poput lokalnog aciditeta ili izočnosti drugih antioksidansa. U akceleriranoj fazi ateroskleroze, kao i kod žilica oštećenih hipertenzijom i šećernom bolešću, pH intime je snižen te je smanjena razina dušičnog oksida uz izraženu disfunkciju endotela. Pretpostavka je da u kiselom mediju, u nestabilnom aterosklerotskom plaku, dolazi do apoptoze i nekroze što je izvor dodatnih purina potrebnih za sintezu mokraćne kiseline. Unutar plaka dolazi do krvarenja i oslobađanja metala (bakra i željeza) koji sudjeluju u reakcijama nakupljanja produkata oksidacijskog stresa. Ključnu ulogu u poticanju tih zbivanja ima i hiperinzulinemija, odnosno inzulinska rezistencija, koja snižava renalnu ekskreciju, a povećava tubularnu reapsorpciju mokraćne kiseline. Povećava se oksidacijska sposobnost enzima uključenih u pretvorbu purina u mokraćnu kiselinu koji zajedno s proinzulinom aktiviraju renin-angiotenzinski sustav, pa nizom kaskadnih reakcija povećavaju oksidacijsku sposobnost slobodnih kisikovih radikala i ubrzavaju pretvaranje preuratnih metabolita u mokraćnu kiselinu. Hiperinzulinemija, osim aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, pogoduje zadržavanju natrija (Na) i vode (H_2O), aktivira simpatikus te potiče proliferaciju glatkomišićnih stanica u žilama i povisuje njihov tonus (4). Dušični oksid i askorbinska kiselina usporavaju prooksidaciju i na taj način štite endotel žilja. Mehanizam prelaska glavnog antioksidansa u prooksidans samo je djelić kompliciranog poremećaja sustava u metaboličkom sindromu (hipertenzija, hiperinzulinemija, hiperglikemija, hiperlipidemija) (4). Za razliku od kronične hiperuricemije koja se smatra pokazateljem ili čimbenikom rizika za srčanožilne bolesti i metabolički sindrom, akutni porast uricemije štiti od hiperoksijom izazvanog oksidacijskog stresa i povećanja žilne krutosti u velikim perifernim arterijama (8). Kad su vrijednosti mokraćne kiseline preniske, smanjuje se antioksidacijsko djelovanje, što se odražava u „J“ ili „U“ obliku krivulje rizika, a opisano je npr. u PIUMA studiji (9). Ako se uricemija u hipertoničara spusti <268 μmol/l (<4,5 mg/dl , muškarci) i <190 μmol/l (<3,2 mg/dl, žene) opaža se opet značajni porast srčanožilnog rizika (9, 10). U istraživanju Lamacchia i sur. pacijenti sa šećernom bolesti tip 2 s razinom uricemije ≥433 μmol/l (≥7,28 mg/dl) i s razinom uricemije <247 μmol/l (<4,16 mg/dl) imali su veću smrtnost u usporedbi s pacijentima sa srednjim razinama uricemije 247-433 μmol/l (4,16–7,28 mg/dl), čime se pružaju

dodatni dokazi o odnosu u obliku slova J između razina uricemije i stope smrtnosti (11). Tu pojavu opisuju i druga istraživanja (12-14).

1.3. Genska povezanost

U posljednjem desetljeću često se istražuje genska podloga hiperuricemije i gihta. Najviše se spominju varijante dva gena: ABCG2 i SLC2A9 (15, 16). Utvrđena je povezanost s mnogim genskim lokusima (17-20). Gen ABCG2 kodira uratni transporter, koji igra ključnu ulogu u bubrežnom i crijevnom izlučivanju urata (21). Pokazalo se da genske varijante ABCG2, uobičajene ali rijetke, imaju jači učinak na rizik od hiperuricemije nego glavni čimbenici rizika iz okoliša, poput pretilosti i obilnog pijenja. Najčešća varijanta disfunkcije, rs2231142 (p.Q141K), povećava rizik od gihta i hiperuricemije, te značajno utječe na dob početka gihta (22-24). Nesinonimne alelne varijante ABCG2, imale su značajan učinak na raniju pojavu gihta i prisutnost obiteljske anamneze gihta, a disfunkcija ABCG2 prijavljena je kao snažan neovisni rizik za hiperuricemiju/giht s početkom u djece (21-25). Štoviše, opisana je značajna povezanost između rs2231142 i povećanog rizika lošeg odgovora na alopurinol. Uzeti zajedno, poznato je da je ABCG2 ključna genska determinanta u vezi s pojavom gihta; osim toga, ima ulogu u napredovanju i težini bolesti, a povezana je i sa slabim odgovorom na alopurinol (26-28).

Iako se mnogo zna o genskoj kontroli razine serumskih urata, malo se zna o nasljednoj sklonosti upalnom odgovoru na kristale mononatrij urata (29). Genski predodređena razina urata u serumu pogoduje hipotezama kako uricemija igra uzročnu ulogu u pozadini srčanožilnih i metaboličkih ishoda (30). Scheepers i sur. pokazali su da je stvaranje mokraćne kiseline preko aktivnosti ksantin okidoreduktaze zapravo povezano s arterijskom hipertenzijom, a ne hiperuricemijom per se (31). Genski su kodirana dva oblika enzima: ksantin dehidrogenaza i ksantin oksidaza. Iako prva forma prevladava u normalnim tkivima, ksantin oksidaza dominira u tkivima podvrgnutim ozljedi ili ishemiji i stvara veće količine vodikovog peroksida. Scheepers i sur. pretpostavljaju da genske varijante ksantin oksidoreduktaze utječu na serumsku razinu mokraćne kiseline, no ta hipoteza još nije potvrđena (3, 31).

1.4. Uzroci nastanka hiperuricemije

Razinu mokraćne kiseline u plazmi određuju četiri inačice: dijetni unos purina, endogeni metabolizam purina, urinarno izlučivanje urata i intestinalna urikoliza. Hiperuricemija može stoga biti posljedica kako intenzivnije proizvodnje, tako i smanjenog izlučivanja, što ovisi o nizu nasljednih čimbenika, o zdravstvenom stanju pojedine osobe, o prehrambenim navikama, kao i o uzimanju određenih lijekova (1, 2). Povećano stvaranje ili smanjeno izlučivanje mogu biti posljedica genskog poremećaja ili sekundarnih otklona (mijeloproliferacijske bolesti, bubrežno oštećenje, učinak lijekova) (6). Treba također spomenuti da mnoga stanja dovode do hiperuricemije, poput nasljednih metaboličkih bolesti (Lesch-Nyhan sindrom, Kelley-Seegmiller sindrom), Pagetove bolesti, psorijaze, hemolitičke anemije, limfoproliferacijskih i drugih malignih bolesti, alkoholne ciroze jetre, mišićne hipoksije, laktacidoze, ketonemije, kronične nefropatije, dehidracije i dijabetes insipidusa (1).

U oko 90% osoba s hiperuricemijom postoji nedovoljno izlučivanje urata u bubrezima što može ukazivati i na gensku predispoziciju (32,33). Razine mokraćne kiseline u serumu pokazuju vrlo značajnu nasljednu komponentu (16). Drugi uzroci uključuju povećanu proizvodnju endogenog purina i konzumaciju prehrane s visokim sadržajem purina (32).

1.5. Prehrana i lijekovi s utjecajem na mokraćnu kiselinu

Dobra anamneza hiperuricemije uključuje podatke o prehrani bogatoj purinima, kao što su iznutrice, plava riba, salame, kobasice, punomasni sirevi, gljive, mahunarke, špinat, karfiol, šparoge, crni, kukuruzni i raženi kruh, kukuruzni griz, med te napitke bogate fruktozom i alkoholna pića (1, 34). Suprotno, neke tvari su se pokazale učinkovitima u snižavanju hiperuricemije, kao što su trešnje, kava, nemasni mliječni proizvodi i folna kiselina. Dodatno se preporuča mršavljenje i umjerena, redovita tjelesna aktivnost (34). Neki lijekovi, npr. tijazidi i diuretici Henleove petlje, β-blokatori, niske doze acetilsalicilne kiseline, antivirotici (npr. ribavirin, ritonavir, darunavir, didanozin), ciklosporin, citostatici (npr. ciklofosfamid, cisplatin, fludarabin, vinkristin), etambutol, levodopa, pirazinamid, sildenafil, takrolimus, teofilin i teriparatid povisuju, dok amlodipin, atorvastatin, estrogeni, fenofibrat, losartan, nifedipin, rosuvastatin, sevelamer, trimetoprim-sulfametoksazol i visoke doze salicilata snižavaju uricemiju (2). Potrebno je poznavati učinke pojedinih lijekova na metabolizam mokraćne kiseline kako bi se ostvario terapijski dobitak ili izbjegle neočekivane nuspojave. Tako davanje lijekova s hipouricemičnim svojstvima, poput losartana ili fenofibrata, može olakšati kontrolu

hiperuricemije (2). Pokazano je da su hipertoničari liječeni blokatorima kalcijskih kanala i losartanom bili izloženi manjem riziku od gihta od onih koji su dobivali diuretike, β-blokatore, ACE inhibitore ili blokatore receptora za angiotenzin II, izuzev losartana (35). Pacijentima koji uzimaju prouricemične lijekove (npr. pirazinamid) treba rutinski pratiti koncentraciju serumske mokraćne kiseline (36).

U tablici 1 prikazani su lijekovi koji utječu na razinu urata u serumu, dostupni na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) (37).

Tablica 1. Lijekovi koji povisuju i snizuju uricemiju

LIJEKOVI KOJI POVISUJU URICEMIJU	*LIJEKOVI KOJI SNIZUJU URICEMIJU*
tijazidi i diuretici Henleove petlje	visoke doze salicilata
beta-blokatori	trimetoprim-sulfametoksazol
ACE inhibitori	losartan
niske doze acetilsalicilne kiseline	amlodipin
pirazinamid	nifedipin
etambutol	fenofibrat
ciklosporin	atorvastatin
takrolimus	rosuvastatin
levodopa	estrogeni
teofilin	sevelamer
antivirotici (ritonavir,darunavir)	metformin,
teriparatid	SGLT-2 inhibitori: empagliflozin
sildenafil	
mikofenolat	

1.6. Granica iznad koje uricemija postaje neprihvatljivo visoka

Gornja granica serumske koncentracije mokraćne kiseline u Republici Hrvatskoj (RH) za muškarce je 403 μmol/l (6,8 mg/dl) a za žene 337μmol/l (5,7 mg/dl) (38). Prema Zjačić-Rotkvić i sur. hiperuricemija je stanje u kojem vrijednosti mokraćne kiseline u plazmi muškaraca prelaze 450 μmol/l (7,6 mg/dl), odnosno 350 μmol/l (5,9 mg/dl) u žena (4). Bez

obzira na razlike u referentnim intervalima (RI) koje navode različiti izvori, teško rješivo pitanje predstavlja odnos između RI i granica kliničkog odlučivanja (engl. *clinical decision limit, krat. CDLs*) (39). Valja naime prosuditi na kojoj razini „abnormalnih" vrijednosti je klinička intervencija opravdana, tj. donosi više koristi nego štete (39). Mnogi istraživači pokušavaju pronaći „granicu štetnosti" međutim ta granica iznad koje uricemija postaje neprihvatljivo visoka još uvijek je sporna (40, 41). Dodatan problem predstavlja ne postojanje tzv. specifičnih RI npr. za stariju životnu dob, povećan indeks tjelesne mase, oštećenje bubrega (42).

Prema preporukama Američkog udruženja reumatologa (engl. *American College of Rheumatology,* krat. ACR*)* iz 2020.g. hiperuricemija je stanje s vrijednostima iznad 404μmol/l (6,8 mg/dl), odnosno iznad granice zasićenja (43). Japanske smjernice hiperuricemiju smatraju iznad 416μmol/l (7mg/dl), odnosno iznad granice topivosti (14). Prema preporukama Europske lige protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism,* krat. EULAR) za dijagnozu gihta iz 2018.g. ta granica široko varira u različitim studijama te se kreće između 356-416 μmol/l (6-7mg/dl) (44).

U akutnom napadu gihta gotovo trećina bolesnika ima "normalne" razine mokraćne kiseline u serumu, pa uricemiju treba provjeriti nekoliko puta, kako bi se ustanovile temeljne vrijednosti (45). Ipak, samo polovica onih s koncentracijom urata u serumu iznad ≥595 μmol/l (≥10mg/dl) razvije kliničku sliku gihta tijekom 15 godina, što implicira ulogu kronične hiperuricemije kao čimbenika u patogenezi gihta (46).

Li i sur. su pregledali 24 smjernice iz kliničke prakse (publicirane između 2003.g. i 2017.g.) te su pokazali kako niti jedan dokument ne pruža izravne dokaze koji podržavaju farmakološko liječenje asimptomatske hiperuricemije. Stoga su preporuke za farmakološko liječenje dali samo u vezi s pojavom gihta i rizikom od kardiovaskularnih događaja. Pet kliničkih smjernica izričito preporuča da nikakvo liječenje nije potrebno za liječenje asimptomatske hiperuricemije. Tri dokumenta preporučuju farmakološko liječenje u bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom s popratnim bolestima ili s vrlo visokom razinom serumske mokraćne kiseline, ali granična razina varirala je od 476 μmol/l (8,0 mg/dl) do 773 μmol/l (13,0 mg/dl) (47).

1.7. Hiperuricemija - samostalni čimbenik rizika ili marker rizika?

Hiperuricemija se povezuje s razvojem arterijske hipertenzije, glavnim čimbenikom srčanožilnog rizika, ali i s drugim konvencionalnim faktorima rizika (npr. pretilost, dislipidemija, šećerna bolest tipa 2) (7, 10). Postavlja se pitanje predstavlja li hiperuricemija samostalni čimbenik rizika? Odgovor komplicira uska povezanost mokraćne kiseline i drugih čimbenika rizika koji svojim utjecajem na bubreg povećavaju uricemiju, npr. inzulinska rezistencija, smanjena glomerulska filtracija, pa i davanje diuretika u liječenju arterijske hipertenzije. Framinghamska studija pokazuje da mokraćna kiselina može biti tek pokazatelj rizika zbog svoje neodvojive povezanosti s hipertenzijom, dislipidemijom i poremećenim metabolizmom glukoze (7, 48). Isto tako, istraživanje Elisabeth Lambert i sur. ukazuje na potencijalnu ulogu mokraćne kiseline kao ranog markera razvoja srčanožilne bolesti, ali samo u pretilih osoba (49).

Iako se čini da asimptomatska hiperuricemija nije samostalni čimbenik srčanožilnog rizika, mnogi radovi ukazuju na izravnu vezu s hipertenzijom i zatajenjem srca (50, 51). Nije međutim jasno sprječava li liječenje asimptomatske hiperuricemije pojavu hipertenzije odnosno poboljšava li srčanožilne ishode (50, 51). Postavlja se i pitanje treba li se asimptomatsku hiperuricemiju smatrati dijelom metaboličkog sindroma (52). Još nije jasno povisuje li asimptomatska hiperuricemija srčanožilni rizik izravno ili posredno, tj. ukazuje li tek na druge metaboličke otklone. Kada su uz hiperuricemiju prisutni i drugi srčanožilni čimbenici rizika, neka istraživanja ukazuju na potencijalnu efikasnost davanja hipouricemika, što dosad nije dokazano bez razumne sumnje (7, 51). Moguće bi od potencijalne koristi bila istraživanja davanja lijekova, koja bi za farmakološki cilj imala inhibiranje drugih dijelova metabolizma purina, izuzev inhibicije ksantin oksidaze (51). Dansko kohortno istraživanje gihta (53) nije pokazalo veći srčanožilni rizik u odnosu na skupinu bez taloženja uratnih kristala, što je navelo na zaključak da sami precipitati ne povećavaju taj rizik, pa davanje hipouricemika u tom smislu nije opravdano. Za sada ni europske niti američke smjernice za dijagnosticiranje i liječenje gihta ne preporučuju liječenje asimptomatske hiperuricemije (43, 44). Suzbijanjem drugih čimbenika rizika, poput debljine i hipertenzije, ostvaruje se i sniženje uricemije (54, 55). Dijeta sa smanjenim udjelom purina, prehrana sa smanjenim udjelom šećera, fruktoze i soli snižava unutarstaničnu koncentraciju mokraćne kiseline i indeks tjelesne mase (ITM) (54, 56).

1.8. Giht-najčešći upalni artritis

Giht se smatra najčešćim upalnim artritisom u svijetu (57). To je stanje koje se razvija kao posljedica taloženja kristala mononatrijevog urata u zglobovima te je često praćeno kroničnim povišenjem razine mokraćne kiseline. Iako su giht i hiperuricemija usko povezani, radi se o različitim entitetima. Zapravo, čak 90% bolesnika s hiperuricemijom nema kliničke značajke gihta (58).

Prevalencija i incidencija gihta udvostručila se od 1990. do 2017. godine (57). Distribucija gihta je neravnomjerna, a najveće opterećenje je u razvijenim zemljama, te se procjenjuje da je u 2017.godini bilo 41,2 milijuna slučajeva gihta (59, 60). Prema studiji objavljenoj u Lancetu, prevalencija gihta porasla je za 26,4% od 2005. do 2015. godine (61). U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija se procjenjuje na 3,9% (5,2% u muškaraca i 2,7% u žena) a u Europi se kreće od 0,9-2,5% (44, 62). Studija koja je istraživala epidemiologiju gihta u cijelom svijetu pokazala je da je incidencija gihta porasla za 37% od 1992. do 2017. godine, prevalencija za 41%, a specifične invalidnosti prilagođene godine života (engl. *disabillity adjusted life years*, krat. DALYs) za 99%. Utvrđeno je da su incidencija, prevalencija i DALYs značajno veće kod muškaraca u odnosu na žene (63). Prevalencija hiperuricemije u kontinentalnoj Kini procjenjuje se na oko 13%, među adolescentima je iznenađujuće visoka, ali prevalencija gihta je svega oko 1% (64, 65).

Giht pokazuje dvije kliničke faze: intermitentnu akutnu upalu, koja se kroz 7-10 dana čak i spontano povlači, te asimptomatska razdoblja između akutnih napadaja (66). Medikamentna terapija za snižavanje urata (engl. *urate lowering therapy,* krat. ULT) odnosno primjena hipouricemika može potaknuti ili pogoršati akutni giht zbog taloženja kristala mononatrij urata u tkiva, obično u zglobove i oko njih. Prevencija tog rizika nalaže odlaganje primjene ULT u akutnoj fazi ili započinjanje liječenja malim dozama uz dodatno uzimanje kolhicina, nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs,* krat. NSAID) ili kortikosteroida, s postupnim povećavanjem, sve do postizanja učinkovite doze ULT (43, 67). Započinjanje uzimanja ULT tijekom akutnog napada gihta ima prednost samo ako procijenimo da postoji rizik da se pacijent ne vrati na kontrolni pregled za započinjanje te terapije i ukoliko procijenimo da će motiviranost pacijenta za uzimanje ULT biti bolja zbog trenutne pojavnosti bolesti (43).

Taloženjem urata u zglobove s rekurentnom ili kroničnom upalnom reakcijom nastaju tofi. Bolesnici s gihtom koji imaju razvijene tofe u odnosu na one bez tofa, su stariji i podložniji

napadima gihta, uz više vrijednosti kreatinina, češće uzimaju kolhicin, nesteroidne protupalne lijekove i kortikosteroide, kao i hipouricemike (15).

Preporuka duljine trajanja sekundarne profilakse gihta s malim dozama kolhicina ili nesteroidnih protuupalnih lijekova je prema smjernicama EULAR-a iz 2016. godine 6 mjeseci, te barem 3-6 mjeseci sukladno smjernicama ACR iz 2020. godine (68).

1.8.1. Preporuke svjetskih smjernica za pristup gihtu i asimptomatskoj hiperuricemiji

Smjernice ACR za pristup gihtu iz 2020 g. pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom >404μmol/l (6,8 mg/dl) bez prijašnjih napadaja gihta i bez tofa ne preporučuju uzimanje ULT (alopurinol, febuksostat, probenecid) (43).

Pacijentima sa prvim napadom gihta ne preporučuju uzimanje ULT izuzev kod pacijenata trećeg ili višeg stadija kronične bubrežne bolesti ili kod urolitijaze. Pacijentima koji su iskusili dva ili više napada gihta u godini dana preporučuju započinjanje ULT kao i pacijentima sa tofima te radiološki dokazanim oštećenjima povezanim sa gihtom. Pacijentima koji pate od neučestalih napada gihta (<2 godišnje) uvjetno predlažu započinjanje ULT.

ULT se uvjetno preporučuje pacijentima s prvim napadom gita s umjerenom do teškom kroničnom bubrežnom bolesti (stadij ≥3), koncentracijom mokraćne kiseline >535 μmol/l (>9 mg/dl) ili urolitijazom.

Također preporuka jer da svima prvi lijek izbora kod započinjanja ULT-a bude alopurinol, pa čak i onima trećeg ili višeg stadija kronične bubrežne bolesti (43).

Prema smjernicama EULAR iz 2018. godine (44) treba poštovati osam sveobuhvatnih principa za dijagnozu gihta: kod svake sumnje na giht zlatni standard je punkcija i analiza zglobnog punktata te dokaz kristala mokraćne kiseline ili tofa u aspiratu. Ukoliko nije moguće izvesti ovaj dijagnostički postupak dozvoljena je klinička dijagnoza (zahvaćanje prvog MTP zgloba ili nožnog zgloba, ranije slične epizode, razvoj otoka, crvenila i boli unutar 24 sata, muški spol, pridružene kardiovaskularne bolesti i hiperuricemija). Kod nesigurne kliničke dijagnoze uputno je tražiti uzrok korištenjem drugih slikovnih pretraga, poput ultrazvuka ili radiografije. Pristup liječenju obuhvaća objašnjenje patofiziologije bolesti, otkrivanje pridruženih komorbiditeta, definiranje životnog stila i načina prehrane koje treba usvojiti, te provođenje probira na standardne srčanožilne čimbenike rizika. Dijagnoza gihta se ne bi smjela postaviti

u prisutnosti izolirane hiperuricemije. Kod serumskih vrijednosti mokraćne kiseline iznad 535 μmol/l (9 mg/dl) samo 22% pacijenata sa asimptomatskom hiperuricemijom će u petogodišnjem razdoblju razviti giht.

Kod svake osobe s gihtom treba tražiti čimbenike rizika za kroničnu hiperuricemiju kao što je kronična bolest bubrega, prekomjerna tjelesna težina, lijekovi (uključujući diuretike, niske doze aspirina, ciklosporina, takrolimusa) te konzumacija viška alkohola (osobito piva i žestokih pića), nedijetalnih gaziranih pića, mesa i školjki. Neki od navedenih su potencijalno promjenjivi. Također kod oboljelih od gihta preporučuju tražiti pridružene komorbiditete poput pretilosti, arterijske hipertenzije, oštećenja bubrega, ishemijske bolesti srca, zatajenja srca, šećerne bolesti i dislipidemije (43).

Prema EULAR 2016 ULT je indiciran u svih pacijenata s ponavljajućim napadima gihta, tofima, uratnom artropatijom i/ili bubrežnim kamencima. Farmakoterapiju hiperuricemije treba započeti prije u osoba mlađe dobi (<40 godina), pri vrijednostima >480 μmol/l (>8 mg/dl)) ili uz komorbiditet (smanjena bubrežna funkcija, hipertenzija, zatajenje srca ili koronarna bolest). Koncentracije urata u plazmi treba održavati <359 μmol/l (<6 mg/dl), za teže slučajeve <299 μmol/l (<5 mg/dl), svakako ne <178 μmol/l (<3 mg/dl) (69).

Japanske smjernice definiraju asimptomatsku hiperuricemiju kod vrijednosti >416μmol/l (7 mg/dl) (14). Sugeriraju da se uvođenje ULT treba razmotriti kod pacijenata koji imaju asimptomatsku hiperuricemiju sa mokraćnom kiselinom 476 μmol/l (8mg/dl) ili više u prisutnosti komorbiditeta kao što su smanjena bubrežna funkcija, urinarni kamenac, hipertenzija, ishemijska bolest srca, dijabetes, ili metabolički sindrom, kao i u bolesnika s gihtnim artritisom i/ili tofima (70).

1.8.2. Hipouricemična terapija

U ULT spadaju inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol i febuksostat) te urikozurici (benzobromaron, probenecid, sulfipirazon) (36).

Urikozurici u nas trenutno nisu registrirani (37) a češća im je nefrotoksičnost, osobito kod već oštećenih bubrega. Za razliku od benzbromarona, sulfinpirazon i probenecid su manje učinkoviti od alopurinola. Benzbromaron je povučen iz SAD-a i većine europskih zemalja zbog teške hepatotoksičnosti, ali se još uvijek ograničeno koristi u Aziji (68). Blaži urikozurični učinak imaju i losartan i fenofibrat pa se mogu koristiti kod ljudi s povišenim arterijskim tlakom

ili hiperlipidemijom (67). Uz losartan i fenofibrat urikozurični učinak imaju i atorvastatin, blokatori kalcijskih kanala, metformin, SGLT-2 inhibitori, sevelamer i angiotensin 2/neprilisin inhibitor (34).

Prvi lijek izbora kod započinjanja ULT-a treba biti alopurinol kojeg uobičajeno uvodimo u dozi od 100 mg dnevno, nakon čega slijedi povećanje od 100 mg svakih nekoliko tjedana do postizanja ciljne razine uricemije. Da bi je postigli mnogim odraslim osobama potrebna je doza od 300-500 mg alopurinola dnevno. Maksimalna doza alopurinola je 900 mg dnevno (43, 67).

Bubrežni klirens oksipurinola, glavnog metabolita alopurinola, izravno je proporcionalan bubrežnom klirensu kreatinina. Stoga, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, primjena alopurinola u standardnim dozama može uzrokovati progresiju zatajenja bubrega, te ga treba primjenjivati u smanjenim dozama (npr. početna doza 50 mg/dan) (68).

Kočenjem ksantin oksidaze, alopurinol prevenira stvaranje vodikovog peroksida pa može poboljšati endotelnu funkciju (3). Zaštitnu ulogu alopurinola spominju Maclsaac i sur. ukazujući na nižu stopu moždanih i srčanih udara u starijih hipertoničara, osobito uz visoke doze (71). S druge strane upotreba alopurinola značajno povećava rizik rijetkih, ali teških hipersenzitivnih reakcija, poput osipa s eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms,* krat. DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermioliza (72-74). Pogrešno propisivanje alopurinola može dovesti do ozbiljnih nuspojava bez jasnih povoljnih učinaka. Dwid i sur. smatraju prikladnim indikacijama za propisivanje alopurinola malignitet, hemolizu, potvrđeni gihtni artritis prema ACR kriterijima, hiperuricemiju s bubrežnim kamencima (građenim od mokraćne kiseline ili kalcijevog oksalata), asimptomatsku hiperuricemiju iznad 773 μmol/l (13 mg/dl) u muškaraca i 595 μmol/l (10 mg/dl) u žena te hiperurikozuriju (izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom iznad 1100 mg/dan) (75).

Povećani se rizik navodi kod ženskog spola, visokih početnih doza, u starijih od 60 godina, navlastito s kroničnim srčanožilnim ili bubrežnim bolestima, gdje ga valja propisivati s posebnim oprezom (74). Opisane su i teške reakcije preosjetljivosti gdje pacijentica unatoč primijenjenom liječenju umire par dana po primitku u bolnicu (76).

Autori američkih smjernica naglašavaju da u nekim populacijama podrijetlom iz jugoistočne Azije ili Afrike, prije terapije alopurinolom, treba razmotriti testiranje na alel HLA-B*5801. Testirati treba zbog povećanog rizika od reakcija preosjetljivosti izazvanih alopurinolom,

uključujući potencijalno po život opasnu reakciju na lijek s eozinofilijom i sindromom sistemskih simptoma- alopurinolom induciran DRESS sindrom (68).

Pillinger i Mandell smatraju kako pacijenti koji podnose alopurinol, a za koje je naknadno otkriveno da su pozitivni na HLA-B*5801 ili razviju novonastalu kroničnu bubrežnu bolest, vjerojatno mogu nastaviti uzimanje lijeka bez značajnog rizika (77).

Febuksostat dolazi u obzir kod ljudi koji ne podnose alopurinol ili im je kontraindiciran. On je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze. Dva inhibitora ksantin oksidaze ne smiju se koristiti istovremeno. Preporučena početna doza febuksostata je 40-80 mg/dan (68). U Republici Hrvatskoj (RH) dostupan je u dvije pojedinačne doze: 80 mg i 120 mg (37). Kod kronične bubrežne bolesti treba započeti nižom početnom dozom kako alopurinola (≤100 mg/dan) tako i febuksostata (<40 mg/dan) (43).

Febuksostat se ne preporuča kod ishemijske bolesti ili kongestivnog zatajenja srca te transplantiranim osobama ili onima koje uzimaju azatioprin (67). Velika studija White i sur. pokazala je veću smrtnost od svih uzroka i od kardiovaskularnih bolesti kod uzimanja febuksostata nego kod alopurinola (78). Oprečno, rezultati novije, velike FAST studije ukazuju da uzimanje febuksostat u usporedbi s alopurinolom ne dovodi do povećanja rizika od smrti ili ozbiljnih nuspojava kod pacijenata sa najmanje jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika (79). Najčešće nuspojave su napadi gihta, mučnina, dijareja, glavobolja, osip i oštećenja jetrenih funkcija (80). Metabolizira se uglavnom u jetri, stoga neki autori preporučuju provjeru jetrenih enzima prije započinjanja terapije i povremeno u tijeku uzimanja lijeka (80).

Iako se najčešće dobro podnosi febuksostat može uzrokovati klinički očita oštećenja jetrenih funkcija s kolestazom. Nagli prekid primjene uzimanja lijeka dovest će do brzog poboljšanja simptoma i normalizacije laboratorijskih vrijednosti (81). Opisane su i ozbiljnije hipersenzitivne reakcije (80).

Pacijentima s teškim iscrpljujućim kroničnim gihtom s tofima i lošom kvalitetom života, kod kojih se ne postižu ciljne vrijednosti uricemije niti jednim drugim dostupnim lijekom u maksimalnoj dozi, indicirana je peglotikaza (69).

1.9. Zašto je potrebno preispitivati znanja i stavove o liječenju asimptomatske hiperuricemije i gihta?

Prevalencija hiperuricemije je oko 20% i za muškarce i za žene i raste, osobito u zemljama u razvoju sa zapadnim stilom života (32, 70, 82, 83). Nedavna studija u Poljskoj provedena na osobama u dobi od 65 i više godina pokazala je da je hiperuricemija prisutna u 28,2% žena i 24,7% muškaraca (84). Nadalje, istraživanja pokazuju veći rizik od hiperuricemije kod muškaraca u odnosu na žene, ali kod žena taj rizik raste nakon menopauze (16, 70, 82).

Iznimno je važno da su liječnici obiteljske medicine (LOM) upoznati s liječenjem asimptomatske hiperuricemije i gihta, jer asimptomatska hiperuricemija predstavlja povećani rizik za razvoj metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti, a giht narušava kvalitetu života (85-87). Kardiovaskularne bolesti su među vodećim uzrocima smrti u razvijenim zemljama (88, 89). One kao i metaboličke bolesti značajno opterećuju zdravstvene sustave (90-92). Hiperuricemiju povezuju i s povećanom kardiovaskularnom smrtnošću u općoj populaciji (51, 93) te nakon akutnog infarkta miokarda (94, 95). Štoviše, u uvjetima akutnog infarkta miokarda, hiperuricemija je povezana s povećanim upalnim odgovorom (96).

U smislu javnog zdravlja, giht se percipira kao manje ozbiljan i važan od ishemijske bolesti srca, dijabetesa ili kronične bolesti bubrega. Iako je bolest nižeg prioriteta, giht pretežno pogađa muškarce u produktivnim godinama, dodatno produbljujući negativne učinke gihta na društvo općenito (97, 98). Prema jednoj australskoj studiji, prosječna dob kod postavljanja dijagnoze je 42 godine. Čak 76% pacijenata izjavilo je da ih je giht zahvatio na poslu a trećina ispitanika izjavila je da su zbog radne onesposobljenosti imali ekonomske poteškoće (98). Teret gihta možda je najbolje opisan u studiji Chua i sur. u kojem je više od 50% ispitanih pacijenata svoju bolest doživljavalo kao tešku ili vrlo tešku (97). Teret gihta za društvo je naglašen činjenicom da najviše pogađa radno sposobne pojedince (98). Čak 70% pacijenata može patiti od nekontroliranog gihta, koji negativno utječe na njihovu samopomoć, mobilnost i uobičajene aktivnosti. Pacijenti s adekvatno kontroliranim gihtom i oni s nekontroliranim gihtom su bili na bolovanju 3,6 % prema 4,5%. Oni s nekontroliranim gihtom imaju veće smetnje u radnoj produktivnosti zbog smanjene fizičke aktivnosti u usporedbi s bolesnicima s dobro kontroliranim gihtom (87). Očito je da giht može značajno povećati troškove zdravstvene zaštite, budući da je povezan s čestim hospitalizacijama i posjetima hitnoj pomoći, gubitkom produktivnosti i invalidnošću (57).

Većina bolesnika s dobro kontroliranim gihtom zbrinjava se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (97, 99). Osim specijalista obiteljske medicine liječe ih i doktori medicine bez specijalizacije, internisti-reumatolozi i ortopedi (100). Štoviše, u studiji koja je ispitivala liječenje gihta od strane reumatologa, u 58,7% slučajeva bolesnici s gihtom bili su upućeni od strane liječnika opće prakse, a oko 10% njih je prije konzultacije s reumatologom posjetilo dva druga liječnika (101). Imajući to u vidu, edukacija liječnika primarne zdravstvene zaštite i studenata medicine od iznimne je važnosti (57). Možemo očekivati da je niz liječnika, bez obzira na njihovu specijalnost, u svakodnevnoj praksi susreo bolesnika s gihtom. Štoviše, studije pokazuju da 40% pacijenata smatra da postoji potreba za većom svjesnošću o utjecaju i težini gihta (102).

1.10. Valjanost dokaza za uvođenje hipouricemika kod asimptomatske hiperuricemije

Radi sniženja povišenih koncentracija mokraćne kiseline, kao i radi promocije zdravlja, prva linija liječenja je uvijek provođenje nefarmakoloških mjera usmjerenih na edukaciju pacijenata o promjeni životnog stila (103).

Trenutno ne postoji jedinstveni dogovor treba li liječiti asimptomatsku hiperuricemiju kod zdravih osoba. Nema jedinstvenog dogovora na kojoj razini uricemije eventualno započeti liječenje prije nego hiperuricemija dosegne kritične vrijednosti. Vjerojatni izvor svih problema je nepostojanje dogovora o definiciji hiperuricemije, pa za sada ne postoji niti jedinstveni odgovor iznad koje razine uricemiju možemo smatrati apsolutno štetnom (34).

Bolesnike koji primaju kemoterapiju ili su podvrgnuti radioterapiji, bolesnike s nasljednim nedostatkom enzima, s ekstremnim vrijednostima mokraćne kiseline, te one s perzistirajućom asimptomatskom hiperuricemijom iznad kritičnih vrijednosti uvijek liječimo farmakološkim pristupom (34).

Ipak, asimptomatska hiperuricemija se farmakološki liječi u zemljama poput Japana, kako bi se spriječile bolesti koje nisu povezane s gihtom kao što su arterijska hipertenzija, koronarni događaji i kronična bubrežna bolest (34).

Istraživanje grupe talijanskih autora, navodi da se asimptomatska hiperuricemija treba liječiti samo u određenim okolnostima: u bolesnika s postojanim razinama uricemije većim od 773 μmol/l (13 mg/dl) u muškaraca ili 595 μmol/l (10 mg/dl) u žena; kada izlučivanje mokraćne kiseline u urinu prelazi 1100 mg dnevno i konačno prije početka zračenja ili kemoterapije (34, 104). Prema preporukama Hrvatske komore medicinskih biokemičara (HKMB) kritične

vrijednosti za urate su iznad 773 μmol/l (13 mg/dl). Naime, takve razine mogu uzrokovati akutnu uratnu nefropatiju s tubularnom blokadom i zatajenjem bubrega (105).

1.11. Ispravnost pristupa pacijentu sa asimptomatskom hiperuricemijom i/ili gihtom

Pitanja koje proizlaze iz svega navedenog su: što znamo o navedenim entitetima, kako liječimo pacijente sa asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom, uvodimo li neprimjereno urikostatike te činimo li time više štete nego koristi.

Da bi pristup LOM dijagnosticiranju i liječenju ovih entiteta bio ispravan potrebna su specifična znanja i vještine kao što su: poznavanje patofiziologije hiperuricemije, postavljanje dijagnoze asimptomatske hiperuricemije i gihta, provođenje nefarmakoloških mjera liječenja, utjecaj lijekova u kroničnoj terapiji te promjena i odabir novog lijeka koji ima sličan primarni cilj s dodatnim hipouricemičnim učincima (34).

Postavljanje dijagnoze gihta zahtjeva nedovoljno dostupnu dijagnostičku pretragu u našem zdravstvenom sustavu (analiza zglobnog punktata), pa bi trebali koristiti različite druge kriterije prema EULAR-ovim smjernicama (44). Liječnik koji se susreće s pacijentom koji ima napad gihta mora, prije svega, isključiti infekciju što se može definitivno isključiti samo aspiracijom za kulturu. Ukoliko je isključena infekcija, klinička slika može biti dovoljna za dijagnozu, a može se nadopuniti analizom zglobnog punktata za dokazivanje prisutnosti kristala mononatrijevog urata i isključenje prisutnosti kristala kalcijevog pirofosfata (pseudogiht). Slikovne pretrage (RTG, UZV mišićno-koštanog sustava ili CT) mogu pružiti dokaze za taloženje urata, što podupire dijagnozu gihta, ali ne isključuju istodobnu infekciju (77).

Liječenje akutnog napada treba primarno biti orijentirano isključivanju infekcije te smirivanju upale primjenom protuupalnih lijekova (kolhicina, NSAID ili kortikosteroida). Također se mogu davati inhibitori interleukina-1 (npr. anakinra, kanakinumab, rilonacept) koji nisu odobreni od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration,* krat. FDA) i nisu registrirani na listama lijekova u RH (37, 77). Dugotrajno liječenje gihta, uključuje odluku o primjeni ULT prema važećim smjernicama, uzimajući u obzir da je giht kronično stanje s dugotrajnim posljedicama. Započinjanje liječenja ULT-om može potaknuti napad gihta stoga je važno upozoriti pacijenta i osigurati mu profilaktičke strategije liječenja (67).

Rutinsko testiranje uricemije se preporuča kod obiteljske opterećenosti za giht, kod nefrolitijaze ili ranog kardiovakularnog oboljenja (68).

Kako nema usuglašenih stavova potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo za koje je pacijente sa asimptomastkom hiperuricemijom vjerojatno da će imati korist od farmakoterapije te minimalni prag razine mokraćne kiseline koji je potreban da bi se ostvarila klinička korist (47, 106).

U RH liječnici obiteljske medicine su liječnici prvog kontakta i „čuvari“ ulaza u zdravstveni sustav. Sukladno tome, razina njihovog znanja o ova dva entiteta utjecat će na ishode liječenja i stopu upućivanja na specijalističko-konzilijarne preglede u ustanove na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.

Nadalje, trenutno važeća zakonska regulativa omogućava doktorima medicine zapošljavanje na razini primarne zdravstvene zaštite, među ostalim i u djelatnosti obiteljske medicine. U praksi to znači da dio mladih liječnika, bez adekvatnog specijalističkog usavršavanja i bez prethodnog radnog iskustva, obavlja poslove liječnika obiteljske medicine.

Iz svega do sada navedenog je razvidno kako je područje koje istražuje pristup pacijentu s asimptomatskom hiperuricemijom nedorečeno, tj. da ne postoje konsenzusi unutar znanstveno-stručnog okruženja, a postojeće Europske smjernice su orijentirane pristupu pacijentu s gihtom i naglašavaju ulogu dijagnostike koja u ordinacijama LOM u RH nije moguća.

Stoga smo ovim istraživanjem željeli istražiti znanja i stavove o pristupu pacijentu s gihtom i asimptomatskom uricemijom liječnika obiteljske medicine zaposlenih u Republici Hrvatskoj te studenata završnih godina Studija medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Zagrebu, te ukoliko se pokaže potrebnim predložiti edukaciju koja će biti usklađena s potrebama liječnika i studenata medicine.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi ispitivanja

Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi znanja i stavove LOM u RH te znanja i stavove studenata 5. i 6. godine Studija medicine o dijagnosticiranju i liječenju asimptomatske hiperuricemije i gihta.

Specifični ciljevi:

- utvrditi zadovoljstvo studenata završnih godina studija medicine obrazovanjem o dijagnosticiranju i liječenju asimptomatske hiperuricemije i gihta
- predožiti preporuke za ishode učenja u izobrazbi liječnika obiteljske medicine iz područja dijagnosticiranja i liječenja asimptomatske hiperuricemije i gihta
- predožiti preporuke za ishode učenja u dodiplomskoj izobrazbi doktora medicine iz područja dijagnosticiranja i liječenja asimptomatske hiperuricemije i gihta

2.2. Hipoteze:

LOM u RH imaju nedovoljno znanja o postavljanju dijagnoze i liječenju bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom.

Studenti 5.i 6. godine Studija medicine imaju nedovoljno znanja o postavljanju dijagnoze i liječenju bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U prvom dijelu istraživanja elektronskom poštom (e-poštom) ispitanicima, liječnicima obiteljske medicine, distribuirana je poveznica na mrežnu stranicu Surveymonkey®, gdje su mogli anonimno pristupiti ispunjavanju anketnog upitnika. Poziv na sudjelovanje u istraživanju upućen je na službene adrese e-pošte svih LOM u RH. Nadalje, poslan je svim stručnim udrugama obiteljske medicine u RH, koje su poziv uputile prema svojim članovima.

Svi LOM u RH koji rade u privatnim ugovornim ordinacijama obiteljske medicine ili ordinacijama obiteljske medicine Doma zdravlja su bili prihvatljivi za uključivanje u ovo istraživanje.

U drugom dijelu istraživanja e-poštom ispitanicima studentima, distribuirana je poveznica na mrežnu stranicu Google obrasci, na kojoj su mogli anonimno pristupiti ispunjavanju anketnog upitnika.

E- pošta s pozivom za sudjelovanje u istraživanju je poslana svim studentima 5. i 6. godine Studija medicine, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Zagrebu.

Sudjelovanje u oba dijela istraživanja je dobrovoljno, stoga liječnici i studenti nisu dobili naknadu za sudjelovanje. Anketni upitnici korišteni u oba dijela istraživanja nisu prikupljali podatke koji bi se mogli koristiti za otkrivanje identiteta ispitanika. Anketni upitnik je bio dostupan u oba dijela istraživanja tijekom dva kalendarska mjeseca. Prvi dio istraživanja je proveden tijekom svibnja i lipnja 2020. godine. Drugi dio istraživanja je proveden tijekom listopada i studenog 2020.godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu te tijekom lipnja i srpnja 2021. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Anketni upitnik

Nakon opsežnog pregleda literature (2, 36, 44, 47, 69, 107-118) koji je obuhvatio radove s relevantnim informacijama o znanju, stavovima i pristupu LOM-a pacijentu sa hiperuricemijom i gihtom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti započelo se s izradom anketnog upitnika (tbl. 2). U izradi je sudjelovalo troje specijalista obiteljske medicine sa Katedre za Obiteljsku medicinu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Prva verzija anketnog upitnika sadržavala je 49 pitanja, od čega šest o sociodemografskim podatcima, šest o pristupu liječnika bolesniku sa gihtom i asimptomatskom hiperuricemijom,

24 pitanja kojima se procjenjivalo znanje te 13 pitanja kojima smo istražili stavove o asimptomatskoj hiperuricemiji i gihtu.

Potom su upitnik validirala dva nezavisna specijalista obiteljske medicine. Zbog nerazumljivosti ili potencijalno dvosmislenih odgovora uklonjeno je šest pitanja o znanju. Nadalje, uklonjeno je pet pitanja zbog niske razumljivosti i zbog potencijalne opasnosti od otkrivanja identiteta sudionika. Šest pitanja koja su se odnosila na prikupljanje demografskih podataka i šest pitanja o načinu pristupa liječnika bolesniku s gihtom i asimptomatskom hiperuricemijom nije promijenjeno na bilo koji način nakon ove dodatne procjene.

Završna verzija anketnog upitnika sadržavala je 38 čestica podijeljenih u četiri dijela.

Prvi dio anketnog upitnika sastojao se od osam čestica koje su se odnosile na demografske podatke, uključujući spol, dob, radno iskustvo, specijalizaciju, ukupan broj pacijenata u skrbi, zaposlenje (dom zdravlja, koncesionar, privatna praksa, drugo), veličinu mjesta u kojem rade po broju stanovnika, županiju u kojoj rade.

Drugi dio sastojao se od šest čestica, koje su se odnosile na sljedeće:

- procijenjeni ukupni broj bolesnika s hiperuricemijom koje imaju u skrbi
- procijenjeni prosječni broj bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom koji se jave u ordinaciju tijekom jednog mjeseca
- procijenjeni postotak bolesnika s hiperuricemijom koji se liječe lijekovima za snižavanje uricemije
- procijenjena stopa upućivanja bolesnika s uričnim artritisom na pregled reumatologa
- broj znanstvenih radova o hiperuricemiji pročitanih u protekloj godini.

Trećim dijelom anketnog upitnika koji je sadržavao 16 pitanja procjenjivalo se znanje ispitanika o hiperuricemiji i gihtu. Ta pitanja su obuhvatila pristup LOM pacijentu sa hiperuricemijom i gihtom, te o povezanosti ove dvije bolesti.

Navedena pitanja su imala višestruki izbor odgovora, sa samo jednim točnim odgovorom.

Posljednji, četvrti dio, sadržavao je osam izjava kojima smo ispitivali stavove liječnika o hiperuricemiji i gihtu. Odgovori na pitanja dati su na višestupanjskoj ljestvici Likertovog tipa s rasponom ocijenjivanja 1-5 (od 1- uopće se ne slažem do 5- potpuno se slažem).

Sadržajnu valjanost novonastalog anketnog upitnika procijenilo je 18 liječnika s višegodišnjim iskustvom rada u obiteljskoj medicini (s 10-20 godina radnog staža). Njihov zadatak bio je procijeniti jednoznačnost, jasnoću i duljinu tvrdnji.

U drugom dijelu istraživanja provedenom među studentima završnih godina studija medicine korišten je prilagođen anketni upitnik korišten u prvom kraku istraživanja.

Završna verzija anketnog upitnika sadržavala je 30 čestica, podijeljenih u u četiri dijela.

U prvom dijelu upitnika uklonjena su pitanja o edukaciji, broju pacijenata u skrbi i veličini mjesta prema broju stanovnika u kojem rade. U ovaj anketni upitnik dodano je pitanje o izvorima znanja o hiperuricemiji i gihtu, gdje je uz dodiplomsku nastavu ponuđena i mogućnost stjecanja ovih znanja putem interneta i medicinskih časopisa.

Drugi dio upitnika je izostavljen, pošto se u potpunosti odnosi na svakodnevni rad s pacijentima.

Treći dio anketnog upitnika bio je jednak upitniku primijenjenom u prvom dijelu istraživanja.

Posljednji četvrti dio sastojao se od devet tvrdnji kojima se istražilo stavove studenata o hiperuricemiji i gihtu. Deveta izjava odnosila se na dostatnosti znanja o ovoj temi u tijeku dodiplomske nastave u predkliničkim i kliničkim predmetima 1-5 godine studija koji bi prema svom kurikulumu trebali obrađivati ovu temu.

Odgovori na pitanja dati su na višestupanjskoj ljestvici Likertovog tipa s rasponom ocijenjivanja 1-5 (od 1- uopće se ne slažem do 5- potpuno se slažem).

Tablica 2. Korištena literatura za izradu dijela upitnika o procjeni znanja

1. Definicija asimptomatske hiperuricemije	• Hrvatska komora medicinskih biokemičara. Povjerenstvo za stručna pitanja. Kritične vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvještavanje o kritičnim vrijednostima. (Pristupljeno 27. travnja 2022). Dostupno na: http://www.hkmb.hr/dokumenti/povjerenstva/HKMB%20PPSP%208.pdf • Alqarni NA, Hassan AH. Knowledge and practice in the management of asymptomatic hyperuricemia among primary health care physicians in Jeddah, Western Region of Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018;39(12):1218-25. • Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia?. Joint Bone Spine. 2019;86(4):437-443.
2. Odnos asimptomatske hiperuricemije i gihta	• Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J i sur. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-8. • Rumboldt M. Hiperuricemija≠giht.U: Rumboldt M, Petric D, ur. Obiteljska medicina odabrana poglavlja, 2. izd. Split: Redak, 2015:361-5.
3. Zlatni standard za potvrdu dijagnoze gihta	• Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J i sur. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-8. • Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H i sur. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open. 2019;9(8).
4. Najčešći uzrok povišene razine urata	• Taniguchi A, Kamatani N. Control of renal uric acid excretion and gout. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(2):192-197. • Ramirez MEG, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy - A review. J Adv Res. 2017;8(5):551-554.
5. Asimptomatska hiperuricemija kao čimbenik rizika	• Hrvatska komora medicinskih biokemičara. Povjerenstvo za stručna pitanja. Kritične vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvještavanje o kritičnim vrijednostima. (Pristupljeno 27. travnja 2022). Dostupno na: http://www.hkmb.hr/dokumenti/povjerenstva/HKMB%20PPSP%208.pdf • Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-Induced Hyperuricemia. PT. 2014;39(10):695-715.
6. Skupina lijekova za liječenje hiperuricemije registrirane u Hrvatskoj	• Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. (Pristupljeno 26. travnja 2022.). Dostupno na: https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova.
7. Pristup liječenju asimptomatske hiperuricemije	• Alqarni NA, Hassan AH. Knowledge and practice in the management of asymptomatic hyperuricemia among primary health care physicians in Jeddah, Western Region of Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018;39(12):1218-25.
8. Granična vrijednost uricemije za početak farmakološkog liječenja	• Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Intern Med. 2020;74:8-17. • Hrvatska komora medicinskih biokemičara. Povjerenstvo za stručna pitanja. Kritične vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvještavanje o kritičnim vrijednostima. (Pristupljeno 27. travnja 2022). Dostupno na: http://www.hkmb.hr/dokumenti/povjerenstva/HKMB%20PPSP%208.pdf
9. Nefarmakološka intervencija kod hiperuricemije	• Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. Environ Health Prev Med. 2011;16(5):307-312. • Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. BMJ Journals. 2016;76:29-42.

10. Očekivani učinak higijensko-dijetetskih mjera za snižavanje hiperuricemije	• Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017;70(3):422-39.
11. Cilj liječenja asimptomatske hiperuricemije	• Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA i sur. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2018;71(6):851-65. • Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-Induced Hyperuricemia. PT. 2014;39(10):695-715. • Hrvatska komora medicinskih biokemičara. Povjerenstvo za stručna pitanja. Kritične vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvještavanje o kritičnim vrijednostima. (Pristupljeno 27. travnja 2022). Dostupno na: http://www.hkmb.hr/dokumenti/povjerenstva/HKMB%20PPSP%208.pdf
12. Lijekovi za snižavanje hiperuricemije registrirani u Hrvatskoj (obzirom na najvjerojatniji uzrok hiperuricemije u većine bolesnika)	• Rumboldt M. Hiperuricemija ≠giht.U: Rumboldt M, Petric D, ur. Obiteljska medicina odabrana poglavlja, 2. izd. Split: Redak, 2015:361-5. • Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. (Pristupljeno 26. travnja 2022.). Dostupno na: https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova.
13. Druga linija liječenja hiperuricemije	• Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. BMJ Journals. 2016;76:29-42.
14. Poznavanje lijekova koji podižu razinu mokraćne kiseline u serumu	• Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-Induced Hyperuricemia. PT. 2014;39(10):695-715. • Moriwaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. J Bioequiv Availab. 2014;6(1):10-7.
15. Poznavanje lijekova koji snizuju razinu mokraćne kiseline u serumu	• Moriwaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. J Bioequiv Availab. 2014;6(1):10-7. • Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension?. Reumatologia. 2018;56(2):106-110. • Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, Elizalde-Barrera CI, Suarez-Cuenca JA, Duran-Salgado MB. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(2):57-62
16. Liječenje akutnog gihta	• Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. BMJ Journals. 2016;76:29-42. • FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM i sur. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6):744-60.

3.3. Statistički postupci

Statistička analiza podataka prvog dijela istraživanja je provedena pomoću statističkog programa MedCalc (MedCalc Software Ltd, Mariakerke, Belgium, verzija 11.5.1.0).

Statistička analiza podataka drugog dijela istraživanja je provedena pomoću statističkog programa MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium verzija 19.1.2).

Za procjenu normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov – Smirnov test. Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon, IQR) dok su kategorijski podatci prikazani kao cijeli brojevi i postotci (%).

Studentov t-test i jednosmjerna analiza varijance korišteni su za utvrđivanje razlika u ocjenama znanja liječnika u odnosu na radno iskustvo, broj pacijenata i broj znanstvenih radova na temu hiperuricemije pročitanih u prošloj godini.

Višestruka regresijska analiza prilagođena dobi i spolu korištena je za procjenu neovisnih prediktora ukupnog rezultata znanja.

U drugom dijelu istraživanja u analizi kategorijskih podataka korišten je hi-kvadrat test i Fisherov egzaktni test.

Ukupni rezultat znanja je predstavljen kao medijan i interkvartilni raspon, a Mann-Whitney U test korišten je za mjerenje statističkih razlika između različitih sveučilišta, godina studija i izvora obrazovanja.

Statistička značajnost definirana je kao $P<0,05$.

3.4. Etička odobrenja

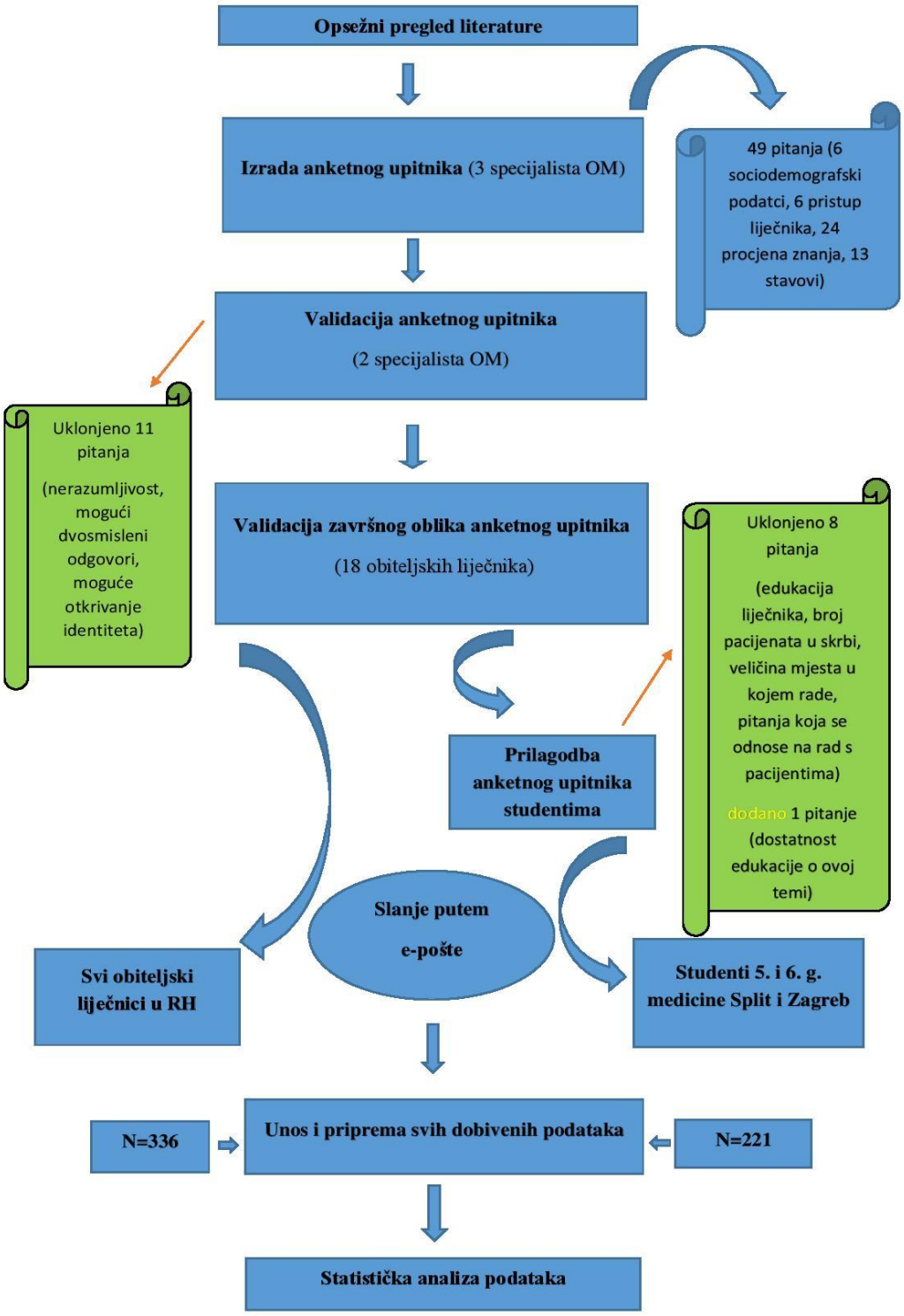
Rad je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, klasa: 003-08/20-03/0005.; Ur.br.:2181-198-03-04-20-0052.

Drugi dio istraživanja stavova i znanja studenata odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, klasa: 003-08/20-03/0005; Ur. br.: 2181-198-03-04-20-0085) i proširenje istraživanja na Zagreb, klasa: 003-08/21-03/003 Ur.br: 2181-198-03-04-21-0028

i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, klasa: 641-01/21-02/01 Ur.br.: 380-59-10106-21-111/125.

Obavijest za ispitanika nalazila se na početku anketnog upitnika te se ispunjavanje anketnog upitnika smatrala suglasnošću za sudjelovanje u ispitivanju.

3.5. Plan i struktura istraživanja



Slika 3. Hodogram istraživanja plana i strukture istraživanja

4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj

Prvim dijelom istraživanja obuhvaćeno je 336 ispitanika, liječnika obiteljske medicine. Prema podacima dostupnim na mrežnim stranicama HZZO-a, u RH u lipnju 2022. godine bilo je ugovoreno 2232 tima obiteljske medicine, pa je stopa odgovora 15,05%. Od ukupnog broja ispitanika 275 (81,8%) je žena, a većina ispitanika (50,9%) je u životnoj dobi od 31-54 godina. U ispitivanom uzorku bilo je 183 (54,5%) specijalista obiteljske medicine, te 47 (14,0%) specijalizanata obiteljske medicine. Gotovo polovica ispitanika (47,6%) skrbi za tim veličine 1500-2000 pacijenata, te rade u područjima s brojem stanovnika do 50 000 (tbl. 3).

Tablica 3. Demografske karakteristike liječnika obiteljske medicine

Ukupno	**336 (100%)**
Spol	**N (%)**
Muškarci	61 (18,2)
Žene	275 (81,8)
Dob	
<30	46 (13,7)
31-54	171 (50,9)
>55	119 (35,4)
Radno iskustvo	
<5	55 (16,4)
6-10	59 (17,6)
11-20	75 (22,3)
>20	147 (43,7)
Liječnik opće prakse	106 (31,5)
Specijalist obiteljske medicine	183 (54,5)
Specijalizant obiteljske medicine	47 (14,0)
Broj pacijenata u skrbi	
<500	5 (1,5)
501-1000	25 (7,4)
1001-1500	90 (26,8)
1501-2000	160 (47,6)
>2000	56 (16,7)
Broj stanovnika u mjestu rada	
<5000	103 (30,7)
5000-50000	88 (26,2)
50000-150000	36 (10,7)
150000-300000	51 (15,2)
>300000	58 (17,3)

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

4.2. Pacijenti sa gihtom i asimptomatskom hiperuricemijom u skrbi LOM

Većina ispitanika (N = 220, 65,5%) izjavila je da se u svom svakodnevnom radu, tijekom mjesec dana, prosječno susretne sa 5-10 pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom, te s jednim pacijentom s gihtom (N = 217, 64,6%). Oko 30% liječnika izjavilo je da farmakološki liječe manje od 5% pacijenata s hiperuricemijom.

Otprilike polovica LOM uključenih u studiju nije pročitala niti jedan znanstveni rad o asimptomatskoj hiperuricemiji ili gihtu u prethodnoj godini (N = 152, 45,2%), te nikad ne upućuju novo dijagnosticiranog pacijenta s uričnim artritisom reumatologu (N = 198, 58,9%) (tbl. 4).

Tablica 4. Procjena LOM-a o broju pacijenta sa gihtom i asimptomatskom hiperuricemijom u skrbi, načinu skrbi i dodatnoj edukaciji

Pacijenti s hiperuricemijom u skrbi	
<100	227 (67,6)
100-300	94 (28,0)
>300	15 (4,5)
Slučajevi asimptomatske hiperuricemije u svakodnevnoj praksi mjesečno (N)	
0	8 (2,4)
1	61 (18,2)
5-10	220 (65,5)
11-29	36 (10,7)
≥30	11 (3,3)
Slučajevi gihta u svakodnevnoj praksi mjesečno (N)	
0	32 (9,5)
1	217 (64,6)
5-10	83 (24,7)
11-29	4 (1,2)
≥30	0 (0,0)
Pacijenti s hiperuricemijom koji uzimaju farmakoterapiju	
≤5%	101 (30,1)
6%-10%	73 (21,7)
11%-30%	95 (28,3)
31%-60%	51 (15,2)
>60%	16 (4,8)
Znanstveni radovi o asimptomatskoj hiperuricemiji / gihtu pročitani u protekloj godini (N)	
0	152 (45,2)
1	126 (37,5)
2	40 (11,9)
3	9 (2,7)
4 i više	9 (2,7)
Koliko često upućujete novo dijagnosticiranog pacijenta s gihtom reumatologu?	
Nikad	198 (58,9)
U 10% slučajeva	119 (35,4)
U 11%-30% slučajeva	8 (2,4)
U 31%-50% slučajeva	6 (1,8)
redovito	5 (1,8)

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

4.3. Stavovi i znanja LOM o liječenju gihta i asimptomatske hiperuricemije

Većina ispitanika je pri ocjenjivanju vlastitog pristupa skrbi za bolesnike sa asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom izjavila da su zadovoljni. Međutim, značajan udio LOM (42,3%) nije bio upoznat s EULAR preporukama za liječenje gihta niti ih koriste u svakodnevnoj praksi, već 67,2% ispitanika svoj pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom temelji na vlastitom kliničkom iskustvu (tbl. 5).

Oko 60% ispitanika vjeruje da bi smjernice za pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom bile od velike pomoći u svakodnevnom radu. Nadalje, čak 69,6% LOM visoko je ocijenilo važnost postojanja nacionalnih referentnih vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, za donošenje odluke o započinjanju farmakoterapije u bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom.

Tablica 5. Stavovi LOM o liječenju gihta i asimptomatske hiperuricemije.

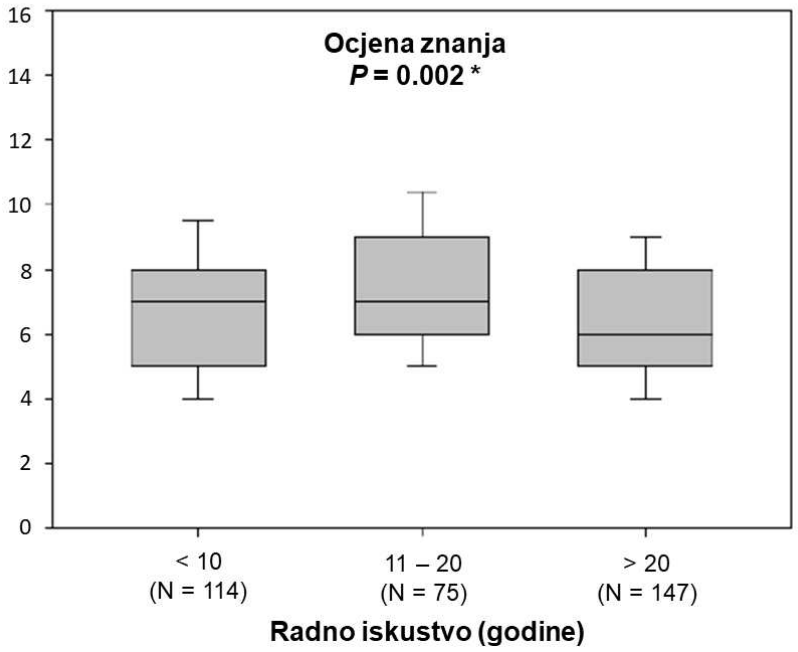
	Uopće se ne slažem	**Uglavnom se ne slažem**	**Niti se slažem niti se ne slažem**	**Uglavnom se slažem**	**Potpuno se slažem**
Zadovoljan/zadovoljna sam svojim pristupom zbrinjavanju pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom	2 (0,6)	41 (12,2)	128 (38,1)	147 (43,7)	18 (5,4)
Zadovoljan/zadovoljna sam svojim pristupom zbrinjavanju pacijenata oboljelih od gihta.	1 (0,3)	20 (6,0)	83 (24,7)	199 (59,2)	33 (9,8)
Zadovoljan/zadovoljna sam svojom uspješnosti u promjeni životnih navika mojih pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom.	25 (7,4)	110 (32,7)	123 (36,6)	74 (22,0)	4 (1,2)
Upoznat/upoznata sam sadržajem Europskih smjernica za pristup pacijentima oboljelih od gihta.	59 (17,6)	83 (24,7)	102 (30,4)	81 (24,1)	11 (3,3)
Svakodnevno u radu sa pacijentima koristim Europske smjernice za pristup oboljelima od gihta.	66 (19,6)	76 (22,6)	112 (33,3)	78 (23,2)	4 (1,2)
Pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom uglavnom pristupam prema vlastitom kliničkom iskustvu.	8 (2,4)	28 (8,3)	74 (22,0)	194 (57,7)	32 (9,5)
Smatram da bi mi svakodnevni rad olakšale jasne smjernice za pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom.	2 (0,6)	3 (0,9)	26 (7,7)	105 (31,2)	200 (59,5)
Nacionalne referentne vrijednosti urata su važne kao „cut off*“ vrijednosti u donošenju svakodnevnih odluka o uvođenju lijekova za snižavanje uricemije.	2 (0,6)	20 (6,0)	80 (6,0)	148 (44,0)	86 (25,6)

* najprihvatljivija granična vrijednost

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

LOM koji su pročitali barem jedan znanstveni rad iz područja hiperuricemije u protekloj godini postigli su statistički značajano veći rezultat u pitanjima znanja (N = 152, 6,5 ± 2,05 nasuprot N = 183, 7,04 ± 2,14, raspon 0-16).

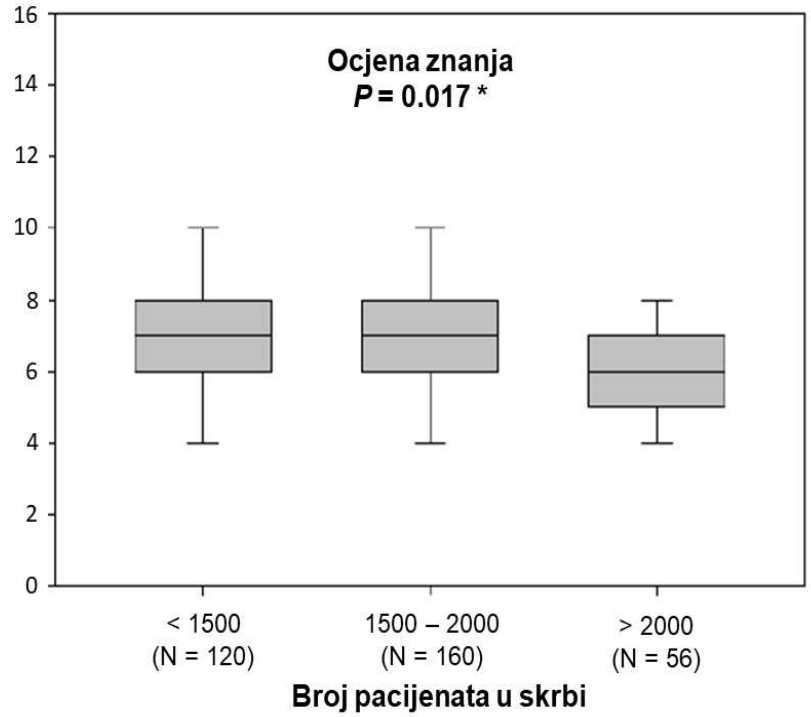
S obzirom na duljinu radnog iskustva, statistički značajano najbolje rezultate znanja pokazali su LOM s 11 do 20 godina radnog iskustva (medijan = 7, IQR 6-9, p = 0,002) (sl. 4).



Slika 4. Ocjena znanja LOM o hiperuricemiji u odnosu na radno iskustvo.

*Kruskal–Wallis s post-hoc Conover testom. Podaci su predstavljeni kao medijan (interkvartilni raspon).

Ukupna ocjena znanja LOM uključenih u istraživanje bila je 7 (IQR 5-8). S obzirom na broj pacijenata, statistički značajano najbolje rezultate postigli su liječnici koji skrbe za manji broj pacijenata (medijan = 7, IQR 6-8; p = 0,017) (sl. 5).



Slika 5. Ocjena znanja LOM u odnosu na broj pacijenata u skrbi.

*Kruskal – Wallis s post-hoc Conover testom. Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

Samo 3% LOM točno je odgovorilo na pitanje što je to asimptomastka hiperuricemija, ali su bili dobro informirani o nefarmakološkim intervencijama za hiperuricemiju i lijekovima izbora u liječenju gihta ili hiperuricemije. Većina ispitanika (62,8 %) je prepoznala lijekove koji podižu a samo 47% je prepoznalo lijekove koji snižavaju urate u serumu. Nadalje, analiza točnih odgovora na određena pitanja je pokazala loše razumijevanje patofiziologije hiperuricemije i mogućih čimbenika rizika (tbl. 6).

Tablica 6. Prikaz postotka LOM koji su točno odgovorili na pitanja u vezi s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom.

Pitanja (P)	**Broj (%) liječnika koji su točno odgovorili**
P1. Nefarmakološka intervencija kod hiperuricemije	296 (88,1)
P2. Skupina lijekova za liječenje hiperuricemije registrirane u Hrvatskoj	261 (77,7)
P3. Liječenje akutnog gihta	260 (77,4)
P4. Druga linija liječenja hiperuricemije	250 (74,4)
P5. Pristup liječenju asimptomatske hiperuricemije	233 (69,3)
P6. Poznavanje lijekova koji podižu razinu mokraćne kiseline u serumu	211 (62,8)
P7. Poznavanje lijekova koji snizuju razinu mokraćne kiseline u serumu	158 (47,0)
P8. Dijagnostički postupak za potvrdu dijagnoze gihta	122 (36,3)
P9. Odnos asimptomatske hiperuricemije i gihta	115 (34,2)
P10. Očekivani učinak higijensko-dijetetskih mjera za snižavanje hiperuricemije	100 (29,8)
P11. Lijekovi za snižavanje hiperuricemije registrirani u Hrvatskoj (s obzirom na najvjerojatniji uzrok hiperuricemije u većine bolesnika)	94 (28,0)
P12. Granična vrijednost uricemije za početak farmakološkog liječenja	71 (21,1)
P13. Asimptomatska hiperuricemija kao čimbenik rizika	46 (13,7)
P14. Najčešći uzrok povišene razine urata	44 (13,1)
P15. Cilj liječenja asimptomatske hiperuricemije	13 (3,9)
P16. Definicija asimptomatske hiperuricemije	10 (3)

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

Višestruka regresijska analiza pokazala je da su mlađi liječnici, s manje pacijenata u skrbi, imali statistički značajano bolji rezultat u odgovorima na pitanja o znanju (p = 0,002; tbl. 7).

Tablica 7. Čimbenici koji utječu na znanje LOM o asimptomatskoj hiperuricemiji i gihtu.

Čimbenik	**B**	**SP**	**t**	**p***
Dob (godine)	-0,667	0,224	-2,983	0,003
Radno iskustvo (razdioba)	0,133	0,172	0,772	0,440
Broj pacijenata u skrbi (razdioba)	-0,293	0,129	-2,261	0,024
Spol	0,198	0,293	0,499	0,499

* višestruka regresijska analiza; SP - standardna pogreška

4.4. Demografske karakteristike i izvori učenja studenata završnih godina Studija medicine Sveučilišta u Splitu i Zagrebu

Drugim dijelom istraživanja obuhvaćeno je 221 student medicine s dva najveća sveučilišta u Hrvatskoj. Bilo je 139 (62,9 %) žena i 82 (37,1 %) muškaraca. Studijom su obuhvaćeni studenti pete (47,1 %) i šeste godine (52,9 %) medicine. Većina studenata koristila je dodiplomsku nastavu (37,6 %) ili dodiplomsku nastavu i internet (38,9 %) kao izvore edukacije o gihtu. Za potrebe prikaza rezultata u odnosu na sveučilište, a zbog zaštite identiteta, u daljnjem tekstu označeni su kao sveučilište A i B.

Internet i mediji bili su preferiraniji na sveučilištu A (13,0 %) u odnosu na sveučilište B, a dodiplomska nastava, internet i medicinski časopisi bili su češći izvori informacija za studente sveučilišta B u odnosu na studente sa sveučilišta A (tbl.8).

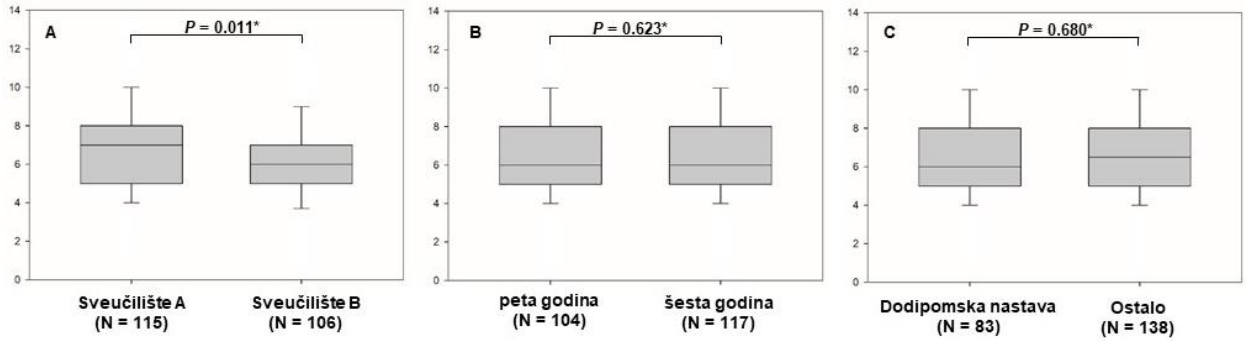
Tablica 8. Demografske karakteristike i izvori učenja studenata završnih godina Studija medicine Sveučilišta u Splitu i Zagrebu

	Sveučilište A (N 115)	**Sveučilište B (N 106)**	**p vrijednost***	**Ukupno (N 221)**
Spol (N)				
Muškarci	38 (33,0)	44 (41,5)	0,194	82 (37,1)
Žene	77 (67,0)	62 (58,5)		139 (62,9)
Godina studija				
5 godina studija	57 (49,6)	47 (44,3)	0,438	104 (47,1)
6 godina studija	58 (50,4)	59 (55,7)		117 (52,9)
Izvori učenja				
Fakultet	39 (33,9)	44 (41,5)	0,024	83 (37,6)
Internet i mediji	15 (13,0)	3 (2,8)		18 (8,1)
Medicinski časopisi	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Fakultet i internet	47 (40,9)	39 (36,8)		86 (38,9)
Fakultet i medicinski časopisi	1 (0,9)	3 (2,8)		4 (1,8)
Internet i medicinski časopisi	2 (1,7)	0 (0,0)		2 (0,9)
Fakultet, internet i medicinski časopisi	11 (9,6)	17 (16,0)		28 (12,7)

* Hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test; Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

4.5. Stavovi i znanja studenata o liječenju gihta i asimptomatske hiperuricemije

Srednja vrijednost bodova postignutih na testu znanja bila je statistički značajno veća među studentima sa sveučilišta A (7,00 IQR 5,25–8,00) u usporedbi sa studentima sa sveučilišta B (6,00, IQR 5,00–7,00, p = 0,011), kao što je prikazano na slici 6A. Nije bilo značajne razlike u znanju kada su studenti uspoređivani u odnosu na godinu studija (p = 0,623). Studenti šeste i pete godine postigli su medijan bodova od 6,00 (IQR 5,00–8,00) što je prikazano na slici 6B. Studenti koji su izjavili da im je fakultet jedini izvor obrazovanja o gihtu imali su medijan bodova 6,00 (IQR 5,00–8,00), dok su svi ostali studenti imali medijan 6,50 (IQR 5,00–8,00). Ova razlika nije bila značajna (p = 0,680) (sl. 6C)**.**



Slika 6. Ocjena znanja studenata o gihtu i asimptomatskoj hiperuricemiji u odnosu na sveučilište (**A**), godinu studija (**B**) i izvor obrazovanja (**C**).

* Mann-Whitney U test

Većina studenata dala je točne odgovore na pitanja o pristupu liječenju i nefarmakološkim intervencijama kod asimptomatske hiperuricemije (>80%). Oko 50% studenata ispravno je identificiralo liječenje gihta. Studenti su se uglavnom imali poteškoća s definicijom asimptomatske hiperuricemije i ciljevima liječenja (tbl. 9).

Tablica 9. Prikaz postotka studenata koji su točno odgovorili na pitanja u vezi s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom u odnosu na sveučilište.

Pitanje (P)	**Sveučilište A (N = 115)**	**Sveučilište B (N = 106)**	**p vrijednost***	**Ukupno (N = 221)**
P1. Pristup liječenju asimptomatske hiperuricemije	102 (88,7)	82 (77,4)	0,024	184 (83,3)
P2. Nefarmakološka intervencija kod hiperuricemije	95 (82,6)	83 (78,3)	0,420	178 (80,5)
P3. Skupina lijekova za liječenje hiperuricemije registrirane u Hrvatskoj	89 (77,4)	78 (73,6)	0,512	167 (75,6)
P4. Odnos asimptomatske hiperuricemije i gihta	72 (62,2)	64 (60,4)	0,734	136 (61,5)
P5. Liječenje akutnog gihta	68 (59,1)	42 (39,6)	0,004	110 (49,8)
P6. Dijagnostički postupak za potvrdu dijagnoze gihta	46 (40,0)	53 (50,0)	0,136	99 (44,8)
P7. Očekivani učinak higijensko-dijetetskih mjera za snižavanje hiperuricemije	43 (37,4)	36 (34,0)	0,596	79 (35,7)
P8. Lijek za snižavanje hiperuricemije registriran u Hrvatskoj (s obzirom na najvjerojatniji uzrok hiperuricemije u većine bolesnika)	47 (40,9)	32 (30,2)	0,099	79 (35,7)
P9. Poznavanje lijekova koji podižu razinu mokraćne kiseline u serumu	44 (38,3)	30 (28,3)	0,118	74 (33,5)
P10. Asimptomatska hiperuricemija kao čimbenik rizika	44 (38,3)	27 (25,5)	0,042	71 (32,1)
P11. Granična vrijednost uricemije za početak farmakološkog liječenja	32 (27,8)	39 (36,8)	0,155	71 (32,1)
P12. Najčešći uzrok povišenih razina urata	37 (32,2)	27 (25,5)	0,274	64 (29,0)
P13. Druga linija liječenja hiperuricemije	39 (33,9)	18 (17,0)	0,004	57 (25,8)
P14. Poznavanje lijekova koji snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu	27 (23,5)	26 (24,5)	0,855	53 (24,0)
P15. Cilj kod liječenja hiperuricemije	14 (12,2)	9 (8,5)	0,371	23 (10,4)
P16. Definicija asimptomatske hiperuricemije	6 (5,2)	9 (8,5)	0,335	15 (6,8)

* Hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test; Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

Statistički značajna razlika između studenata sa različitih sveučilišta primjećena je kod pitanja o pristupu liječenju asimptomatske hiperuricemije ($p = 0,024$), definiranju asimptomatske hiperuricemije kao čimbenika rizika ($p = 0,042$), liječenju napada gihta ($p = 0,004$) i druge linije liječenja za asimptomatsku hiperuricemiju ($p = 0,004$), pri čemu studenti sa sveučilišta A statistički značajno češće daju točan odgovor u odnosu na studente sa sveučilišta B (tbl. 9).

Promatrano u odnosu na godinu studija, statistički značajno više studenata šeste godine poznaje pristup liječenju asimptomatske hiperuricemije (89,7 prema 76,0%, $p = 0,006$). Međutim, statistički značajno više studenata pete godine poznavalo je skupinu lijekova za liječenje hiperuricemije u Hrvatskoj (84,6 prema 67,5%, $p = 0,003$) i identificiralo je asimptomatsku hiperuricemiju kao čimbenik rizika akutnog zatajenja bubrega (44,2 vs. 21,4%, $p < 0,001$) (tbl. 10).

Tablica 10. Prikaz postotka studenata koji su točno odgovorili na pitanja u vezi s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom u odnosu na godinu studija.

Pitanje (P)	**5.godina N (104)**	**6.godina N (117)**	**p vrijednost***
P1. Pristup liječenju asimptomatske hiperuricemije	79 (76,0)	105 (89,7)	0,006
P2. Nefarmakološka intervencija kod hiperuricemije	79 (76,0)	99 (84,6)	0,106
P3. Skupina lijekova za liječenje hiperuricemije registrirane u Hrvatskoj	88 (84,6)	79 (67,5)	0,003
P4. Odnos asimptomatske hiperuricemije i gihta	62 (59,6)	74 (63,2)	0,580
P5. Liječenje akutnog gihta	52 (50,0)	58 (49,6)	0,950
P6. Dijagnostički postupak za potvrdu dijagnoze gihta	44 (42,3)	55 (47,0)	0,484
P7. Očekivani učinak higijensko-dijetetskih mjera za snižavanje hiperuricemije	32 (30,8)	47 (40,2)	0,146
P8. Lijek za snižavanje hiperuricemije registriran u Hrvatskoj (s obzirom na najvjerojatniji uzrok hiperuricemije u većine bolesnika)	37 (35,6)	42 (35,9)	0,961
P9. Poznavanje lijekova koji podižu razinu mokraćne kiseline u serumu	37 (35,6)	37 (31,6)	0,535
P10. Asimptomatska hiperuricemija kao čimbenik rizika	46 (44,2)	25 (21,4)	<0,001
P11. Granična vrijednost uricemije za početak farmakološkog liječenja	30 (28,8)	41 (35,0)	0,326
P12. Najčešći uzrok povišenih razina urata	27 (26,0)	37 (31,6)	0,355
P13. Druga linija liječenja hiperuricemije	29 (27,9)	28 (23,9)	0,504
P14. Poznavanje lijekova koji snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu	23 (22,1)	30 (25,6)	0,541
P15. Cilj kod liječenja hiperuricemije	15 (14,4)	8 (6,8)	0,066
P16. Definicija asimptomatske hiperuricemije	8 (7,7)	7 (6,0)	0,615

* Hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test; Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

Manje od 3% svih studenata složilo se da znaju dovoljno o skrbi za pacijente s asimptomatskom hiperuricemijom, dok je gotovo 15% mislilo da je dobro upoznato sa skrbi o pacijenatima s gihtom. Manje od 8% studenata smatralo je svoje fakultetsko obrazovanje primjerenim za obje teme, a manje od 2% bilo je svjesno postojanja smjernica EULAR-a. Studenti su smatrali da LOM nisu uspješni u utjecanju na mijenjanje životnih navika svojih pacijenata.

Većina studenata smatra važnim korištenje smjernica u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao i nacionalne referentne vrijednosti za serumsku mokraćnu kiselinu kao „cut off“ vrijednost u donošenju svakodnevnih odluka o uvođenju ULT. Osobno kliničko iskustvo LOM za vođenje ovih pacijenata smatralo je važnim manje od 6% studenata (tbl. 11).

Tablica 11. Stavovi studenata o liječenju gihta i asimptomatske hiperuricemije.

	Uopće se ne slažem	**Uglavnom se ne slažem**	**Niti se slažem niti se ne slažem**	**Uglavnom se slažem**	**Potpuno se slažem**
Dovoljno znam o pristupu zbrinjavanja pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom.	68 (30,8)	92 (41,6)	55 (24,9)	4 (1,8)	2 (0,9)
Dovoljno znam o pristupu zbrinjavanja pacijenata oboljelih od gihta.	45 (20,4)	69 (31,2)	74 (33,5)	29 (13,1)	4 (1,8)
Liječnici su vrlo uspješni u promjeni životnih navika svojih pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom.	54 (24,4)	78 (35,3)	76 (34,4)	13 (5,9)	0 (0,0)
Upoznat/upoznata sam sadržajem EULAR smjernica za pristup pacijentima oboljelih od gihta.	154 (69,7)	56 (25,3)	8 (3,6)	2 (0,9)	1 (0,5)
Liječnici trebaju u svakodnevnom radu s pacijentima koristiti EULAR smjernice za pristup oboljelima od gihta.	5 (2,3)	2 (0,9)	17 (7,7)	82 (37,1)	115 (52,0)
Pacijentima s asimtomatskom hiperuricemijom/gihtom treba pristupati isključivo prema vlastitom kliničkom iskustvu liječnika.	50 (22,6)	92 (41,6)	66 (29,9)	13 (5,9)	0 (0,0)
Liječnicima bi svakodnevni rad olakšale jasne smjernice za pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom.	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (7,2)	35 (15,8)	170 (76,9)
Nacionalne referentne vrijednosti urata su važne kao „cut off*“ vrijednosti u donošenju svakodnevnih odluka o uvođenju lijekova za snižavanje uricemije.	5 (2,3)	11 (5,0)	60 (27,1)	94 (42,5)	51 (23,1)
Dosadašnja dodiplomska nastava dovoljna je edukacija o asimptomatskoj hiperuricemiji i gihtu.	67 (30,3)	81 (36,7)	56 (25,3)	14 (6,3)	3 (1,4)

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

* najprihvatljivija granična vrijednost

5. RASPRAVA

Studije pokazuju da je hiperuricemija važan element u patofiziologiji mnogih stanja i bolesti. Kako ovaj popis nastavlja rasti, sve značajnija je potreba za razumijevanjem koliko je dobro regulirana homeostaza mokraćne kiseline (16).

Prevalencija hiperuricemije ovisi o spolu, dobi i rasi te doseže vrhunac u dobi od oko 70 godina. Kod zdrave djece, prije puberteta uricemija obično ne prelazi 214,13μmol/l (3,6 mg/dl). U muškaraca je u prosjeku 297,4 ± 118,96 μmol/l (5 ± 2 mg/dl), a u žena u reproduktivnoj dobi u prosjeku je niža za 59,48μmol/l (1 mg/dl), te se povećava nakon menopauze zbog zaštitne uloge estrogena (119).

LOM su nerijetko jedini profil liječnika koji skrbi za pacijente sa asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom, te je stoga nužno da imaju adekvatno znanje o tim stanjima.

Unatoč tome, rezultati prvog dijela istraživanja ipak pokazuju skromno znanje LOM u RH o asimptomatskoj hiperuricemiji i liječenju gihta. Najbolje su poznavali dostupne mogućnosti liječenja asimptomatske hiperuricemije i gihta, ali su pokazali slabo razumijevanje osnove patofiziologije i čimbenika rizika. Slični rezultati dobiveni su u istraživanjima provedenim među liječnicima primarne zdravstvene zaštite u drugim državama. U istraživanju provedenom među liječnicima primarne zdravstvene zaštite u Saudijskoj Arabiji, rezultati znanja ukazuju na slabo razumijevanje patofiziologije (3%) a dobro poznavanje preporuka za prehranu (62,7%) (108). U ovoj je studiji 88,1% liječnika je poznavalo nefarmakološki pristup liječenju hiperuricemije, dok je samo 13,1% točno prepoznalo najčešće uzroke povišene razine mokraćne kiseline u serumu. U studiji Kostka-Jeziorny i sur., autori su pokazali da liječnici loše povezuju hiperuricemiju i ishemijsku bolest srca ili kroničnu bolest bubrega (119).

Naši su rezultati u skladu sa sličnim istraživanjima, jer studije pokazuju da liječnici imaju tendenciju podcjenjivati učinak hiperuricemije u bolesnika s visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (32).

Naše istraživanje pokazuje da je manje od 5% LOM točno definiralo asimptomatsku hiperuricemiju i uspjelo utvrditi cilj ili glavni razlog liječenja hiperuricemije. Također manje od 5% LOM izvijestilo je da farmakološki liječi više od 60% svojih pacijenata s hiperuricemijom. Slične rezultate pokazalo je nedavno istraživanje iz Poljske, gdje relativno mali dio liječnika poznaje preporuke za liječenje hiperuricemije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom (119).

Velika studija analize japanskih podataka dobivenih od osiguravatelja pokazala je da LOM samo oko 10% od svih slučajeva hiperuricemije zabilježe kao asimptomatsku hiperuricemiju (70). Većina naših LOM je rekla da ima 5-10 slučajeva asimptomatske hiperuricemije mjesečno u svojoj praksi. Moguće je da dio ovih pacijenata ostane nedijagnosticiran u primarnoj zdravstvenoj zaštiti pa bi bolje razumijevanje patofiziologije, mogućih uzroka, povezanih stanja i mogućih rizika od hiperuricemije podiglo svijest LOM o važnosti prepoznavanja i praćenja takvih bolesnika.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da LOM s manje pacijenata u skrbi imaju veće znanje o liječenju tih pacijenata. Razlog tome je vjerojatno manje dnevno opterećenje brojem kontakata, što liječnicima daje više vremena za temeljitiju procjenu pacijenta ali i za dodatnu edukaciju. Nadalje, najbolji ukupni rezultati o skrbi pacijenata sa hiperuricemijom uočeni su među liječnicima s 11–20 godina radnog iskustva. Ti su liječnici mladi stručnjaci, mahom specijalisti obiteljske medicine. Rezultati pokazuju veće znanje među liječnicima koji su u proteklih godinu dana pročitali barem jedan znanstveni rad na ovu temu, dodatno naglašavajući važnost kontinuirane medicinske edukacije među LOM.

Iako je većina LOM izjavila da bi im smjernice za liječenje pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom bile od velike pomoći u njihovoj svakodnevnoj praksi, mnogi su također bili zadovoljni svojim pristupom liječenju pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom ili gihtom. S obzirom na nedostatnu razinu znanja LOM, očita je potreba za smjernicama i dodatnom edukacijom u ovom području. Nije puno liječnika bilo upoznato sa EULAR-ovim preporukama za liječenje gihta koje se temelje na dokazima, pa ih zato mnogi nisu koristili u svakodnevnoj praksi. Ovi su rezultati u skladu s prethodno objavljenim istraživanjem (120). Zbog nedostatnog znanja mnogi liječnici giht doživljavaju kao akutnu bolest i nude pacijentima lijekove protiv bolova kad je to potrebno, a ne i dugotrajno liječenje (120). Pogrešna percepcija gihta može dovesti do kasne dijagnoze i većeg broja komorbiditeta povezanih s njim u populaciji.

Giht se najčešće liječi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti a stopa pridržavanja terapije za snižavanje urata je 50% ili manja, odnosno gora od većine ostalih kroničnih bolesti. Ta činjenica opravdava ideju da se pojačaju napori u obrazovanju LOM za učinkovito liječenje i dovoljnu izobrazbu svojih pacijenata sa gihtom (121).

Rezultati drugog dijela istraživanja među studentima 5. i 6. godine Studija medicine, Sveučilišta u Splitu i Zagrebu su pokazali da studenti nisu upoznati sa smjernicama za liječenje

gihta, a vrlo malo njih smatra da je njihovo školsko obrazovanje o hiperuricemiji i gihtu primjereno. Zanimljivo je primijetiti da iako je većina studenata ispravno identificirala pristupe liječenju asimptomatske hiperuricemije (83,3%), samo se oko 2% složilo da zna dovoljno o skrbi za bolesnike s asimptomatskom hiperuricemijom. Štoviše, u jednoj Nepalskoj studiji, studenti dodiplomskog studija (28,6%) radije su upućivali pacijente s gihtom reumatolozima, ali većina postdiplomaca (71,4%) preferiralo je sami liječiti pacijente s gihtom (100). Naši studenti se nisu značajno razlikovali po godinama studija ili izvorima obrazovanja u ocjenama znanja. Međutim, u prvom dijelu istraživanja LOM u RH koji su pročitali barem jedan znanstveni rad na temu gihta postigli su značajno veći rezultat od onih koji nisu.

Pogrešna percepcija gihta može dovesti do kasne dijagnoze i većeg broja komorbiditeta povezanih s njim u populaciji. Manje od 2% studenata u ovoj studiji je izjavilo da je upoznato sa EULAR smjernicama. Zanimljivo je da je gotovo 90% studenata navelo da bi smjernice trebalo koristiti u svakodnevnoj praksi. To ukazuje na činjenicu da je gihtu na medicinskim fakultetima posvećeno manje pažnje te da se smjernice za takva stanja premalo spominju kroz edukaciju. Manje od 10% studenata izrazilo je zadovoljstvo dosadašnjim obrazovanjem o ovoj temi. To je u skladu sa istraživanjem Terrilla i sur. o slabom zadovoljstvu obrazovanjem o gihtu među novim diplomiranim studentima medicine (122). Štoviše, studenti u ovom istraživanju nisu smatrali osobno iskustvo liječnika vrijednim u liječenju pacijenata s gihtom. To je potvrđeno u prvom dijelu istraživanja u kojem radno iskustvo LOM nije pratilo njihovo znanje o gihtu. Dodiplomska nastava bi trebala pokriti bolesti koje su u porastu u učestalosti, nedovoljno dijagnosticirane, slabo prepoznate i predstavljaju značajan teret za zdravstvene sustave, kao što je giht. Priprema budućih generacija može sažimati vrijeme za postavljanje dijagnoze za ove pacijente i poboljšati ishode, što rezultira manjim troškovima za zdravstvene sustave.

Više od 75% studenata poznavalo je lijekove za liječenje hiperuricemije registrirane u Hrvatskoj, a oko 50% studenata točno je identificiralo lijekove za liječenje gihta; međutim, samo 25,8% znalo je drugu liniju liječenja hiperuricemije. U istraživanju među LOM u RH čak 75% je lijekove točno identificiralo u sva tri slučaja. Na pitanja o patofiziologiji hiperuricemije bolje su odgovorili studenti nego liječnici.

U američkoj studiji, 14,4% internista i 9,6% obiteljskih liječnika izvijestilo je o svjesnosti o preporukama za liječenje gihta, a manje od 55% svih sudionika odabralo je optimalno liječenje lijekovima (123). U studiji među marokanskim reumatolozima, 40% ih je rutinski

primjenjivalo EULAR kriterije klasifikacije gihta, dok ih 12,4% nije poznavalo (59). U Nepalu je 65,8% kliničara bilo svjesno najnovijih smjernica (100). U Saudijskoj Arabiji manje od trećine liječnika primarne zdravstvene zaštite pokazalo je adekvatno znanje o asimptomatskoj hiperuricemiji (108).

Graničnu vrijednost serumske mokraćne kiseline točno je identificirala trećina studenata naše studije. Za usporedbu, u istraživanju Kalyagin i sur. provedenom u Rusiji, manje od polovice ispitanika znalo je točnu graničnu vrijednost urata i zlatni standard za dijagnozu gihta. Rezultati su bili bolji među reumatolozima, pri čemu je 90% njih identificiralo zlatni standard za dijagnozu gihta, a 50% je znalo najnovije preporuke za graničnu vrijednost urata (124).

EULAR, ACR ni Japanske smjernice (14, 43, 44) kao tri svjetska autoriteta u ovom području do danas nisu dali jedinstveni stav o graničnoj vrijednosti urata nakon koje ona postaje apsolutno štetna. Po njima vrijednosti se kreću između 356-416 μmol/l (6-7mg/dl) a dodatno je otežan odgovor pri kojim vrijednostima uključiti ULT.

Jasno je da asimptomatsku hiperuricemiju definitivno treba liječiti kod bolesnika koji primaju kemoterapiju ili radioterapiju, kod bolesnika s nasljednim nedostatkom enzima ili s ekstremnim vrijednostima mokraćne kiseline te kod perzistirajuće asimptomatske hiperuricemije iznad kritičnih vrijednosti (34, 105). No, postavlja se pitanje na kojoj točno razini, a prije kritičnih vrijednosti, započeti liječenje kod pacijenta koji ne pripadaju ovim jasnim kriterijima, a pogotovo kod onih s komorbiditetima i dugotrajnom hiperuricemijom. Još je dvojbenija takva intervencija radi poboljšanja prognoze možebitne srčanožilne, navlastito koronarne bolesti. Nije jasno predstavlja li „hiperuricemija“ nezavisni čimbenik rizika ateroskleroze ili tek jedan od pokazatelja uvećanog rizika. Naime, čak da je nepobitno utvrđena pozitivna korelacija između visokih razina mokraćne kiseline i komplikacija ateroskleroze, time se ne dokazuje i uzročno-posljedična veza između ova dva stanja. Dok epidemiološke studije sugeriraju povezanost hiperuricemije s kardiovaskularnim, bubrežnim i metaboličkim komorbiditetima, Mendelove studije randomizacije nisu pružile dokaz da su te veze uzročne (112). Čini se stoga da je preuranjeno poticati entuzijastičko razmišljanje o „zaštitnom“ propisivanju hipouricemičnih lijekova radi postizanja “normouricemije”. Postavlja se i pitanje zašto u nas nema registriranih urikozurika, poput sulfinpirazona ili probenecida, ako je poznato da hiperuricemija najčešće nastaje zbog smanjene eliminacije bubrezima. U RH registrirani lijekovi (alopurinol i febuksostat) (37) djeluje samo na stvaranje mokraćne kiseline, a poznato je da su hiperproduktori znatno niže zastupljeni od hipoekskretora. Dijeta sa smanjenim

unosom hrane bogate purinima može smanjiti razinu urata za otprilike 60 μmol/l (1mg/dl) (116). Međutim, učinci takvog pristupa su umjereni i ograničeni, jer većina bolesnika s hiperuricemijom ima genetski određeno nisko izlučivanje urata (83, 125). U ovom smo istraživanju utvrdili da je otprilike 88% liječnika i 80% studenata upoznato s nefarmakološkim pristupom liječenju hiperuricemije. Međutim, rezultati također impliciraju da liječnici imaju tendenciju pretjerano procjenjivati vjerojatni učinak ovih tretmana, sa samo 29,8% dajući točan odgovor na pitanje o učinku nefarmakoloških mogućnosti liječenja na smanjenje hiperuricemije. Oko 36% studenata koji su sudjelovali u ovoj studiji znalo je očekivane učinke intervencija u životnom stilu na smanjenje hiperuricemije.

U terapijskom pristupu ovim pacijentima, LOM trebaju biti svjesni lijekova koji mogu povisiti razinu urata (77). Često propisivani lijekovi koji mogu povisiti razinu urata su tiazidni diuretici te diuretici Henleove petlje, ali tu su još i niske doze aspirina, beta-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora izuzev losartana (126, 127). U ovoj studiji 62,8% liječnika je točno identificiralo lijekove koji mogu povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Budući da pacijenti s hiperuricemijom mogu imati niz popratnih bolesti (83), važno je da njihovi liječnici budu svjesni i da odaberu najbolji farmakološki pristup u liječenju komorbiditeta, koji neće dovesti do povišenja uricemije.

Za sada ni europske niti američke smjernice ne preporučuju liječenje asimptomatske hiperuricemije dok ne dosegne kritične vrijednosti. Prema HKMB-u, kritična vrijednost koja obvezuju laboratorije da liječnike neodgodivo obavijeste radi trenutnog djelovanja za mokraćnu kiselinu je >773 μmol/l (13mg/dl) a zbog moguće akutne uratne nefropatije s tubularnom blokadom i zatajenjem bubrega (105). RI koncentracija mokraćne kiseline u plazmi treba stoga shvatiti tek kao pomoć u kliničkom odlučivanju, a ne kao granicu između zdravlja i bolesti (128).

Još je teže rješivo pitanje odnosa između RI i granice kliničkog odlučivanja (CDLs), tj. na kojoj razini „abnormalnih“ vrijednosti je klinička intervencija opravdana jer donosi više koristi nego štete. Uložen je veliki trud brojnih istraživača da se odredi takva, najprihvatljivija granična vrijednost (engl. „cut-off value“) kako bi se olakšala svakodnevna praksa. Međutim do danas je otvorena debata na tu temu i nije postignut dogovor.

Nadalje, postoji nemala razlika između terapijske i profilaktičke intervencije. Liječenje utvrđenog napadaja gihta medicinski, etički i farmakoekonomski je neupitno (43, 69). Profilaktičko snižavanja određenih koncentracija mokraćne kiseline u plazmi kako bi se

preduhitrila možebitna pojava akutnog gihta u tom je smislu mnogo složenija. Pogotovo zato jer mnogi ljudi sa povišenom razinom mokraćne kiseline u serumu nikada ne razviju giht, odnosno samo 22% asimptomatskih pacijenata s razinama iznad 535μmol/l (9mg/dl) je razvilo incidentni giht u razdoblju od 5 godina (44).

U austrijskoj studiji provedenoj među liječnicima primarne zdravstvene zaštite, više od 90% prepoznalo je povećani kardiovaskularni rizik kod gihta, a više od 90% smatralo je prehranu i način života važnim čimbenicima u liječenju gihta. Međutim, manje od četvrtine dalo je točne odgovore o preporučenom liječenju, a oko 60% je donekle u skladu sa smjernicama (99). Povećanje tjelesne težine utvrđeno je kao značajan čimbenik rizika za pojavu gihta u istraživanju u kojem je sudjelovalo više od 11 000 ispitanika. Intervencije u načinu života, kao što je održavanje tjelesne težine, mogu smanjiti rizik od razvoja gihta (129). Samo 6% studenata iz ovog istraživanja smatra da su liječnici uspješni u mijenjanju navika svojih pacijenata. Loši odnosi između liječnika i pacijenata u liječenju gihta dobro su dokumentirani. Liječnici su skloni vjerovati da giht ima umjeren utjecaj na emocije i život, a samo nekolicina rutinski nudi savjete o načinu života pacijentima s gihtom (110). U Australiji, prevalencija gihta varira od 0,8% (samoprijavljeno) do 6,8% (samoprijavljeno od liječnika koji su postavili dijagnozu gihta), što pokazuje slabo razumijevanje stanja među pacijentima (130, 131). Štoviše, postoje studije koje izvještavaju o neslaganju između pacijenata i liječnika o prisutnosti gihta, sa stopom od čak 30%. Od ukupno 268 napadaja gihta koje su prijavili pacijent ili liječnik, u 187 procjena zabilježeno je slaganje o prisutnosti napadaja. Neslaganje između pacijenata i liječnika o prisutnosti napada gihta uočeno je u 81 slučaju. Većinom, kod 57 (70,4%) od 81 napade gihta su prijavili pacijenti, ali se liječnici nisu složili s tim, dok su 24 (29,6%) napada gihta prijavljena od strane liječnika, ali se pacijenti nisu složili (132). Nadalje, pacijenti su izjavili da imaju premalo kontrolnih pregleda u vidu praćenja stanja i opservacije bolesti od strane svojih liječnika. Prijavljuju i nedostatak rasprave sa svojim liječnicima o mogućnostima liječenja (102). Pacijenti zbog nedovoljne komunikacije sa svojim liječnicima imaju tendenciju da prolazno uzimaju propisane tretmane (97). Niska suradljivost pacijenta s liječenjem jedan je od najvećih izazova za postizanje ciljeva liječenja. Rezultati velike studije u Italiji ukazuju na nedostatak svijesti, među zdravstvenim radnicima, o sve većoj prevalenciji gihta. Štoviše, liječnicima opće prakse i specijalistima nedostajala su najnovija saznanja o patofiziologiji gihta, utjecaju načina života i genskim čimbenicima, što je ograničavalo njihovu sposobnost pravilnog liječenja gihta (133).

Istraživanja su pokazala da 71% pacijenata smatra svoj giht nekontroliranim, a 60% je prijavilo nedostatak znanja o gihtu. Više od polovice ispitanih pacijenata izjavilo je da giht utječe na njihovu sposobnost hodanja, 43% je prijavilo promjene u mentalnom zdravlju i raspoloženju, a četvrtina je prijavila poteškoće u odnosu s partnerom. Štetni učinci gihta na seksualne i osobne odnose bili su izraženiji među mlađim pacijentima. Nadalje, mlađi pacijenti imaju više vremena za postavljanje dijagnoze, a to može negativno utjecati na njihovo buduće zdravlje. Štoviše, 25% je izjavilo da je član obitelji otišao u mirovinu ili dobio otkaz zbog gihta (102). Bolest treba promatrati ne samo prema njezinoj ozbiljnosti i riziku od smrtnosti, već i njezin učinak na kvalitetu života, troškove za zdravstvene sustave i pojedince, te povezane komorbiditete i njihove učinke.

Prevalencija komorbiditeta raste s trajanjem dijagnoze gihta. Velike skupine pacijenata s gihtom pokazale su da kardiovaskularne bolesti čine više od polovice smrtnih slučajeva, te da kardiovaskularna smrtnost prati težinu gihta. Brojni lijekovi koji se koriste za liječenje komorbiditeta imaju različite učinke na hiperuricemiju i napade gihta (126, 127). Kardioprotektivni aspirin npr. povećava uricemiju, kao i neki antihipertenzivni lijekovi (beta-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora izuzev losartana, tiazidni diuretici i diuretici Henleove petlje (tbl 1.) povezani su s povećanim rizikom od gihta. Kod pacijenata sa gihtom treba preferirati blokatore kalcijskih kanala i losartan, zbog njihovih urikozuričnih svojstava. Diuretici Henleove petlje često su potrebni bolesnicima sa zatajenjem srca, ali ih treba držati u minimalnoj učinkovitoj dozi te ako je moguće koristiti spironolakton koji je bez učinka na uricemiju. Za liječenje dislipidemije, treba koristiti fenofibrat i atorvastatin jer imaju učinak na snižavanje urata (127). Metformin i empagliflozin koji se koriste u liječenju šećerne bolesti tipa 2 također ublažavaju hiperuricemiju (134-136).

Važno je osvijestiti LOM da niz uobičajenih komorbiditeta može ograničiti izbor liječenja za akutni i kronični giht te da prilikom donošenja odluke o liječenju treba kod pacijenta uraditi probir na renovaskularne bolesti, kardiovaskularne čimbenike rizika te druge komorbiditete koji mogu imati utjecaj na serumsko povišenje mokraćne kiseline te revidiranje već propisane kronične terapije (127).

U ovom smo istraživanju utvrdili da je 62,8% liječnika točno identificiralo lijekove koji podižu razinu mokraćne kiseline u serumu, a 47% točno identificiralo lijekove koji snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu. Uz to, rezultati impliciraju da liječnici nisu u mogućnosti pružiti točnu procjenu učinka nefarmakoloških intervencija u liječenju hiperuricemije i gihta.

Poznati filozof i kritičar medicinskog sustava Ivan Illich postavlja interesantno pitanje: “Čini li nas više lijekova zapravo bolesnijima?“ (137). Tek zbirom svih provjerenih podataka, a imajući na umu važeće smjernice za giht, treba donijeti odluku o eventualnoj farmakoterapiji, ukoliko je njena korist veća od mogućih šteta (npr. rijetke, ali izrazito opasne nuspojave, visoka cijena, dodatna medikalizacija društva).

Jedini ispravni način liječenja pacijenta je individualni pristup uz pravodobno konzultiranje specijalista drugih specijalnosti. Predanost zdravstvenih djelatnika bolesti i njezino liječenje utječe na njihovu percepciju tereta bolesti (110). Istraživanje Kalyagin i sur. provedenom u Rusiji pokazalo je nisku svijest o gihtu kod liječnika primarne zdravstvene zaštite. Slaba sposobnost prepoznavanja gihta u primarnoj skrbi može dodatno produljiti vrijeme do postavljanja dijagnoze (124). Priprema budućih generacija može skratiti vrijeme za postavljanje dijagnoze, posebno za “neočekivane” mlade pacijente (102). Inovativne strategije učenja, kao što su susreti s pacijentima uživo, mogu olakšati studentov proces učenja složenih bolesti (138). Bolja edukacija studenata i LOM, te ev. uključivanje dodatnog medicinskog osoblja koje bi se bavilo edukacijom pacijenata, može skratiti vrijeme do postavljanja dijagnoze i poboljšati skrb o pacijentima te kontrolu bolesti što rezultira postizanjem ali i održavanjem postignutog cilja liječenja. Svi ovi napori vjerojatno bi rezultirali smanjenjem hospitalizacija i poboljšanom kvalitetom života ovih pacijenata. Bolje znanje LOM značilo bi bolju skrb za pacijenta sa gihtom što bi smanjilo i rizik za komorbiditete a bolja skrb znači i manje bolovanja pacijenata što bi rezultiralo značajnim uštedama za društvo.

Asimptomatska kronična hiperuricemija i giht su zbog poboljšanja životnih uvjeta i produljenja životnog vijeka među najbrže rastućim nezaraznim stanjima (139). Ovo istraživanje, kao i brojna druga su pokazala kako su medicinski stručnjaci skloni podcjenjivati oba stanja.

Rezultati analize znanja ispitanika, liječnika obiteljske medicine i studenata, ukazuju na nedostatan nivo znanja, poglavito definicije asimptomatske hiperuricemije, metabolizma mokraćne kiseline te pristupa liječenju asimptomatske kronične hiperuricemije i gihta.

Sukladno svemu navedenom a temeljeno na informacijama iz dostupne, relevantne literature i rezultata ovog istraživanja, evidentna je potreba poboljšanja znanja liječnika obiteljske medicine i studenata medicine za pristup pacijentu s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom.

Slijedeći rezultate našeg istraživanja identificirali smo nekoliko točaka, na kojima se temelji plan dodatne, specifične izobrazbe. Usporedbom znanja o asimptomatskoj hiperuricemiji i

gihtu ispitanici su lošije poznavali asimptomatsku hiperuricemiju. Vjerojatni razlog ovakvih rezultata je dostupnost recentnih europskih smjernica za dijagnozu i liječenje gihta, za razliku od ne postojanja jasnih smjernica za pristup kroničnoj asimptomatskoj hiperuricemiji.

Stoga bi primarni edukacijski ciljevi bili:

1. Usvojiti definiciju asimptomatske hiperuricemije
2. Usvojiti osnove fiziološkog procesa metabolizma mokraćne kiseline iz čega proizlazi:
    - razumijevanje različitih uzroka povišenja mokraćne kiseline
    - razumijevanje važnosti poznavanja kritične vrijednosti serumske razine mokraćne kiseline
3. Liječenje asimptomatske hiperuricemije:
    - učinak higijensko-dijetetskih mjera
    - znanje o lijekovima s utjecajem na metabolizam mokraćne kiseline, koji podižu ili spuštaju njene vrijednosti
    - revidiranje kronične terapije-zamjena lijeka sa hiperuricemičnim svojstvima onim sa hipouricemičnim svojstvima
    - prva i druga linija lijekova za liječenja hiperuricemije
    - cilj liječenja hiperuricemije

Sekundarni edukacijski ciljevi bili bi:

1. Odnos asimptomatske hiperuricemije i gihta
2. Dijagnostički postupak za potvrdu dijagnoze gihta
3. Liječenje akutnog gihta
4. Liječenje kroničnog gihta

Ovim istraživanjem smo pokazali da studenti imaju nedovoljno znanje iz područja pristupa pacijentu sa asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom. Taj podatak je važan jer sukladno sadašnjoj zakonskoj regulativi doktori medicine se odmah po završetku studija mogu zaposliti na razini primarne zdravstvene zaštite, među ostalim i u djelatnosti obiteljske medicine. Kako dio mladih kolega započinje s radom u djelatnosti obiteljske medicine bez adekvatnog specijalističkog usavršavanja, mišljenja smo da edukacijske ciljeve o navedenim stanjima i bolestima treba inkorporirati već na najranijim etapama edukacijske rute. Područje istraživanja nije isključivo vezano za obiteljsku medicinu, već se s ovim entitetima i bolestima susreću i različiti profili drugih specijalista od internista, fizijatara, ortopeda i.t.d. Stoga bi kurikulum

mnogih pretkliničkih i kliničkih predmeta trebao obuhvaćati tematiku asimptomatske hiperuricemije i gihta. U nekim zemljama koje nisu okrenute obiteljskoj medicini postdiplomci obiteljsku medicinu neće moći odabrati kao svoju specijalnost te je i iz tog razloga bitno inkorporirati navedene edukacijske ciljeve u najraniju fazu edukacijske rute, odnosno već u dodiplomsku nastavu (140). I druga svjetska istraživanja zapažaju značajne nedostatke u formalnoj edukaciji o hiperuricemiji naglašavajući potrebu za pojačanom teoretskom i kliničkom obukom, te jasnim smjernicama kako bi se smanjio rizik od nesavjesnog liječenja, povezanog morbiditeta i posljedičnih troškova (108, 110).

Europska akademija nastavnika opće prakse i obiteljske medicine (engl. The European Academy of Teachers in General Practice and Family Medicine, krat. EURACT) obrazovna je mreža europskog ogranka Svjetske udruge obiteljskih liječnika (engl. World Organization of National Colleges Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians) (krat. WONCA Europe). WONCA Europe se zalaže za zajednički dodiplomski nastavni plan i program za LOM, poslijediplomsko specijalističko usavršavanje i trajnu medicinsku izobrazbu (TMI) LOM u svim Europskim zemljama (141-144).

Stav EURACT-a je da se u dodiplomskoj izobrazbi doktora medicine većina bitnih ciljeva učenja za svakog studenta medicine može učinkovito usvojiti kroz predmet Obiteljska medicina. U publikaciji Tandereta i autora definiran je tzv. „minimal core curriculum“ koji obuhvaća 15 osnovnih tema koje bi trebale biti obuhvaćene u dodiplomskoj nastavi predmeta Obiteljska medicina. Među njima se nalazi i pristup liječenju najčešćih kroničnih bolesti te zdravstvenih problema, kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija te kardiovaskularne bolesti (140).

Recentne publikacije EURACT-a vezane za dodiplomsku nastavu težište procesa učenja stavljaju na potrebu izlaganja studenata obiteljskoj medicini na što nižim godinama studija.

Metode podučavanja biraju se u odnosu na ono što podučavamo: znanja, vještine ili stavove. Za poučavanje mnogih temeljnih kompetencija doktora medicine najučinkovitije je kombinirano učenje. Predavanja i seminari su racionalna i prikladna opcija za vrlo važne i više teorijske i/ili kognitivne ciljeve učenja.

Praktična nastava je iznimno važna i provodi se u ordinaciji obiteljskog liječnika, tj. u kliničkom okruženju sa stvarnim pacijentima, te predstavlja puno više od opservacije mentora tijekom rada (141).

Korisna metoda podučavanja je tzv. pristup "preokrenute učionice" gdje student prije same nastave izrađuje plan liječenja za određenog pacijenta. Tijekom seminara se zatim raspravlja s nastavnikom o problemima s kojima se susreću tijekom procesa liječenja prikazanog u planu, te olakšavaju studentovo razumijevanje holističkog pristupa te osobi usmjerene skrbi te specifičnog procesa donošenja odluka u obiteljskoj medicini (141). Tema asimptomastke hiperuricemije i gihta stoga se može obraditi kroz seminare koji obuhvaća kardiovaskularni koontinuum. Uz to mentori/voditelji vježbi bi svojim primjerom dodatno trebali studentima prenjeti potrebno znanje iz ovog područja.

Ocjenjivanje ciljeva učenja studentu olakšava proces učenja, a najbolje rezultate postiže se korištenjem mješovite metode ocjenjivanja. Odabir metode ovisi o ciljevima učenja, vrsti ocjenjivanja (formativno i/ili sumativno) kojoj se teži, ali i o broju studenata i resursima. Sumativnim vrednovanjem procjenjujemo studentovo trenutačno znanje i vještine. To je vrednovanje jednostavno kad imamo definirane i jasne ispite, ako provjeravamo faktografiju ili kad u zadatcima od studenta tražimo da odgovore na pitanja koja imaju samo jedan točan odgovor. Ukoliko nemamo vrlo jasne, objektivne, mjerljive i studentima poznate kriterije za ocjenjivanje odgovora na npr. otvorena pitanja i pitanja esejskoga tipa, projekte i prezentacije, postoji opasnost da postane subjektivno procjenjivanje.

Formativno vrednovanje omogućava neprestano praćenje dinamike i kvalitete studentovog napredovanja tijekom kolegija. Korištenje ovog modela omogućava nastavniku da preciznom povratnom informacijom savjetuje i vodi studenta prema željenim ishodima učenja (141).

Formativno vrednovanje smatramo kvalitetnijim načinom praćenja postizanja ovih specifičnih ciljeva, naročito kad postoji suglasje između tema predavanja/seminara i obaveznih slučajeva koje mentor mora sa studentom prokomentirati tijekom kliničkih vježbi u ordinacijama koje sudjeluju u održavanju nastave. Kao dio formativnog vrednovanja novo težište trebalo bi biti usmjereno ka refleksiji na učinjeno korištenjem ALACT modela kroz prikaz kliničkih slučajeva u čijem je zbrinjavanju sudjelovao student pod mentorstvom voditelja vježbi (145).

Nedostatan nivo znanja zabilježen je i kod liječnika obiteljske medicine te je stoga potrebno poboljšati znanja za pristup pacijentu s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom.

EURACT prepoznaje širi koncept cjeloživotnog osobnog razvoja i sazrijevanja (eng. *Continuing Professional Development,* krat. CPD), koje se očituje ne samo u obrazovanju i profesionalizmu, već i u etičnosti, vrijednostima, stavovima ili komunikacijskim vještinama liječnika u odnosu s pacijentom, te prepoznaje TMI kao dio tog procesa (142, 143).

Prema definiciji TMI podrazumijeva svaku aktivnost kojom se održavaju, razvijaju ili poboljšavaju znanja i vještine, profesionalni rezultati i odnosi kojima se liječnik služi u pružanju skrbi pacijentima, suradnji s javnošću ili stručnom zajednicom. To je esencijalni dio profesionalnog života svih liječnika, jer znanja stečena na studiju nisu više dostatna zbog brzog tempa promjena i novih spoznaja u medicinskoj praksi (142, 146).

Obaveza je svih liječnika u RH da svako šest godina ishode od Hrvatske liječničke komore odobrenje za samostalni rad, temeljem broja bodova prikupljenih kroz razne oblike dostupne TMI (147). Postoje dobri dokazi da ovaj način edukacije može biti učinkovit, te da značanije utječe na rad liječnika nego na zdravstvene ishode pacijenata (148).

U procesu planiranja organizacije nekog od oblika TMI treba razumijeti motive i način na koji odrasle osobe uče. Izrazito su motivirani ukoliko se odabere relevantna tema o kojoj žele učiti i koja je primjenjiva u njihovom radnom okruženju (149).

Za razvoj plana i jasnoću ciljeva podučavanja važna je identifikacija potreba, zajedno s procjenom onoga što treba naučiti i zašto. Ciljevi trebaju biti jasni, sažeti i idealno mjerljivi. Međutim, također treba biti svjestan činjenice da se rješavanje najtežih kliničkih problema ne može uvijek lako sažeti unutar obrazovnog cilja (143).

Pri odabiru metode podučavanja važno je naglasiti da se učinkovitost povećava kada se koriste različite metode koje omogućuju interakciju, višestruko izlaganje i dulje programe, umjesto kraćih koji se usredotočuju na ishode koje liječnici smatraju važnima [149]. Iznimno je važno iskoristiti prilike za interakciju, bilo licem u lice i elektronički jer su tradicionalna predavanja i distribucija tiskanog materijala najmanje učinkovite metode TMI. Sudjelovanje u raspravama dovodi do razmišljanja o relevantnosti naučenog i kako se to može primijeniti u praksi - što je važna faza učenja kod odraslih. Također višestruko izlaganje temi prezentiranoj u različitim formama olakšava učenje te posljedično tome promjenu ponašanja [149].

Edukaciju bi bilo potrebno planirati da započne sa ciljanim skupinama liječnika, i to onima koji sudjeluju u edukacijskom procesu (nastavnici u dodiplomskoj izobrazbi doktora medicine te mentori u procesu specijalističkog usavršavanje iz obiteljske medicine). Korištenjem novih informatičkih tehnologija u proces se jednostavno mogu uključiti i liječnici koji žive i rade u ruralnim područjima RH.

Odabirom ove skupine liječnika omogućava se daljnji transfer znanja na studente i specijalizante, a širenjem ciljne skupine za TMI i na ostatak liječnika zaposlenih u djelatnosti obiteljske medicine.

Važno je napomenuti da je potrebno evaluirati učinke TMI. Jedan od najpoznatijih modela evaluacije osmislio je i opisao Donald Kirkpatric - najpoznatiji kao model procjene „četiri razine". Curran i Fleet prilagodili su ga 2005. godine za korištenje u sumativnoj evaluaciji TMI (150).

Tablica 12. Prilagođeni Kirkpatrikov model zbirne procjene (150)

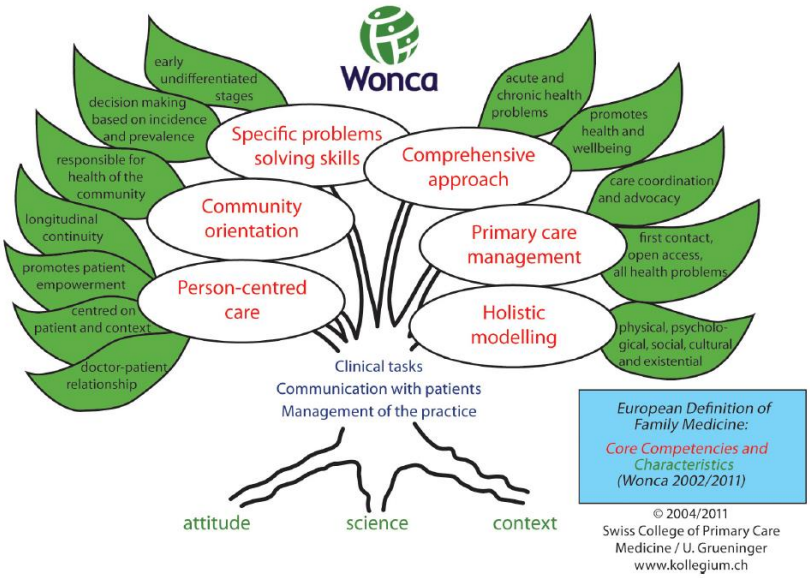
Nivo	Procjena ciljeva učenja	Definicija
1.	**Zadovoljstvo polaznika**	Procjenjuje koliko se polaznicima svidio program koristeći podatke o njihovu dojmu, zadovoljstvu ciljevima, sadržaju i uputama programa te instruktorima
2.	**Ishodi učenja**	Koristeći se prije i poslije testiranjem procjeniti promjene u vještinama, znanju ili stavovima polaznika
3.	**Poboljšanje kliničke prakse**	Informacije o tome u kojoj je mjeri učenje utjecalo na ponašanje ili izvedbu polaznika u njihovoj kliničkoj praksi
4.	**Zdravstveni ishodi pacijenta**	Mjeri opipljive rezultate (npr. poboljšanje zdravlja ili poboljšanje učinkovitosti) koji su pod utjecajem polaznikove izvedbe koja je rezultat sudjelovanja u TMI

Prema ovom modelu, evaluaciju treba započeti na prvoj razini i ispitati zadovoljstvo polaznika, a zatim sekvencijalno procjenjivati slijedeće razine: drugoj (promjena znanja i stava), trećoj (promjena kliničke prakse liječnika) i četvrtoj (ishodi pacijenata) (Tablica 12). Svaka prethodna razina služi kao osnova za evaluaciju sljedeće, a svaka sljedeća razina predstavlja precizniju mjeru učinkovitosti edukacije. Krajnji cilj TMI bio bi da se poboljša rad liječnika i

zdravstveni ishodi kod pacijenata. Međutim, evaluacija na četvrtoj razini je izazovna jer se polaznici susreću s nizom nekontroliranih varijabli, radeći u svojoj praksi nakon što napuste program TMI.

Stoga bi procjenu znanja trebalo promatrati kao kontinuum koji utvrđuje kojim se sadržajima treba pozabaviti u obrazovnoj aktivnosti, ispitati doprinosi li obrazovna aktivnost učenju tog sadržaja ili ne i utvrditi je li usvojen sadržaj.

Obiteljska medicina akademska je i znanstvena disciplina koja ima vlastitu edukaciju, istraživanja, na dokazima utemeljeno kliničko djelovanje te kliničku specijalizaciju usmjerenu na primarnu zdravstvenu zaštitu (141).



Slika 7. WONCA drvo

Definicija discipline opće/obiteljske medicine i liječnika specijaliste obiteljske preslikava temeljne kompetencije koje taj liječnik mora imati, neovisno o zdravstvenom sustavu u kojem je zaposlen (141).

Na sl.7 koja prikazuje tzv. WONCA drvo, prikazano je dvanaest temeljnih karakteristika koje su svrstane u šest temeljnih kompetencija:

1. Upravljanje primarnom zdravstvenom zaštitom

2. Bolesniku usmjerena skrb

3. Specifične vještine rješavanja problema

4. Sveobuhvatni pristup

5. Orijentacija prema zajednici

6. Holistički pristup

Kao znanstvena disciplina usmjerena prema osobi, tri su dodatne značajke ključne da bi se mogle primijeniti - kontekstualnost, stav i znanost. Prihvaćanje kritičkog pristupa svom svakodnevnom radu, zasnovanog na istraživanju rezultirati će održavanjem istog kroz proces TMI i posljedično tome poboljšanja kvalitete rada (141).

Interes svakog društva je imati obiteljske liječnike koji pružaju kvalitetnu, sveobuhvatnu i sigurnu zdravstvenu zaštitu. Jedan od osnovnih preduvjeta za to je dobro definiran i strukturiran edukacijski kontinuum koji obuvaća dodiplomsku izobrazbu, specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine te obiteljskoj medicini specifično usmjerenu TMI (151).

5.1. Ograničenja rada

Ova studija temeljila se na anonimnim anketnim upitnicima, međutim sudionici su možda dali socijalno željene odgovore na neka pitanja. Anonimni anketni upitnici korišteni u studiji nisu validirani u različitim populacijama. To treba uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata studije. Uz to, treba naglasiti da su liječnici samoprocjenjivali podatke o broju pacijenata, odnosno da nisu preuzeti iz službenih evidencija podataka.

Drugi dio istraživanja proveden je samo među studentima u Hrvatskoj i to može ograničiti ekstrapoliranje rezultata. Pronašli smo razlike u znanju studenata u odnosu na njihovo sveučilište ali to ne smatramo pokazateljem nesklada u nastavnim standardima između sveučilišta. Premda je medicina regulirana profesija u Europskoj uniji, između dva sveučilišta mogu postojati razlike u obuhvatu različitih tema u pojedinim kolegijima.

Unatoč navedenim ograničenjima smatramo da je naše istraživanje od velike vrijednosti za medicinsko obrazovanje.

5.2. Koristi od istraživanja

Asimptomatska kronična hiperuricemija i giht su stanja koja zahtijevaju doživotnu skrb, pa stoga isključivo individualni pristup pacijentu koji je u središtu skrbi može pridonijeti boljoj i dugotrajnijom reguliranosti bolesti, kvalitetnijoj zdravstvenoj skrbi te povećati kvalitetu i produljiti život tog pacijenta. Takav ispravan pristup odražava se i na zdravstveni sustav u cijelosti, povećanjem kvalitete pružanja skrbi, smanjenju troškova i boljim ishodima liječenja te prevenira hiperdijagnosticiranje uz neprimjerene intervencije ali i kliničku inertnost LOM.

Rezultati ovog istraživanja ukazali su na potrebnu dodatne usmjerene edukacije sažeto prikazanu u predloženim primarnim i sekundarnim edukacijskim ciljevima u dodiplomskoj izobrazbi studenata medicine i liječnika obiteljske medicine iz područja dijagnosticiranja i liječenja asimptomatske hiperuricemije i gihta.

6. ZAKLJUČAK

Ova studija identificirala je manjkavosti u znanju LOM i studenata završnih godina Studija medicine koje je neophodno za ispravan pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom. Liječnici primarne zdravstvene zaštite nisu svjesni rizika povezanih s povišenom razinom mokraćne kiseline u serumu i u velikom dijelu nisu u stanju pravilno prepoznati lijekove koji mogu dovesti do povišene razine mokraćne kiseline u serumu. Među liječnicima u Hrvatskoj, te studentima završnih godina Studija medicine malo je onih koji su upoznati sa smjernicama EULAR-a (44, 69) koje sadrže preporuke za dijagnosticiranje i pristup oboljelima od gihta.

Moderna medicina „traži“ bolest u pacijenata koji često nemaju kliničke kriterije za postavljanje dijagnoze. Zastrašivanje pacijenata a pogotovo uvođenje medikamenata u „pred“ fazi određene moguće buduće bolesti dovodi do pojačanja anksioznosti pacijenata. Ne smijemo zaboraviti da je jedan od glavnih Hipokratovih postulata „Primum non nocere“, jer određeni postotak ljudi ipak nikada neće razviti i patiti od te bolesti (152). Stoga je iznimno važno podići svijest o dostupnim smjernicama za pristup gihtu, poboljšati edukaciju o uzrocima, rizicima i liječenju asimptomatske hiperuricemije što će rezultirati smanjenjem razvoja drugih bolesti koje imaju hiperuricemiju u pozadini.

Rezultati ovog istraživanja pridonjeli su definiranju edukacijskih ciljeva iz područja dijagnosticiranja i liječenja asimptomatske hiperuricemije koji bi se trebali inkorporirati u edukacijsku rutu liječnika obiteljske medicine, od dodiplomske nastave do usmjerene TMI.

Za buduća istraživanja bilo bi od velikog interesa vidjeti postotak liječnika koji bi propisali različite terapijske mogućnosti (terapija za snižavanje urata, nesteroidni protuupalni lijekovi, kolhicin, kortikosteroidi) za pacijente s asimptomatskom hiperuricemijom a s obzirom na komorbiditete pacijenta.

7. SAŽETAK

Uvod: Mokraćna kiselina je moćan antioksidans koji s 50% pridonosi varijabilnosti antioksidacijskog kapaciteta krvi. Paradoksalno u procesu aterogeneze ona postaje prooksidant, čak i kod vrijednosti koje su u gornjoj trećini fiziološkog raspona. Hiperuricemija se povezuje s razvojem arterijske hipertenzije, glavnim čimbenikom srčanožilnog rizika, ali i s drugim konvencionalnim faktorima rizika (npr. pretilost, dislipidemija, šećerna bolest tipa 2). Postojeće Europske smjernice su orijentirane pristupu pacijentu s gihtom i naglašavaju ulogu dijagnostike koja u ordinacijama obiteljske medicine u Hrvatskoj nije moguća. No, liječnici obiteljske medicine su liječnici prvog kontakta i kao takvi moraju imati odgovarajuću edukaciju o navedenim temama. Ovim istraživanjem smo željeli istražiti znanja i stavove naših liječnika obiteljske medicine i studenata završnih godina Studija medicine o pristupu pacijentu sa asimptomatskom hiperuricemijom i gihtom.

Ispitanici i metode: Prvim dijelom istraživanja obuhvaćeno je ukupno 336 liječnika obiteljske medicine u Hrvatskoj, a drugi dio istraživanja obuhvatio je ukupno 221 studenta medicine s dva najveća sveučilišta u Hrvatskoj, iz Splita i Zagreba. Nakon opsežnog pregleda literature izrađen je i validiran anketni upitnik o asimptomatskoj hiperuricemiji i gihtu.

Elektronskom poštom ispitanicima je podijeljena poveznica na mrežnu stranicu Surveymonkey® (prvi dio) i Google obrasci (drugi dio), gdje su mogli anonimno pristupiti ispunjavanju anketnog upitnika.

Rezultati: LOM koji su pročitali barem jedan znanstveni rad koji je pokrivao temu hiperuricemije u protekloj godini postigli su znatno veći rezultat u pitanjima znanja (N = 152, 6,5 ± 2,05 nasuprot N = 183, 7,04 ± 2,14, p = 0,002, raspon 0-16).

S obzirom na radno iskustvo, najbolji su rezultati pronađeni među LOM s 11 do 20 godina radnog iskustva (medijan = 7, IQR 6-9) (slika 3). Ukupna ocjena znanja LOM uključenih u istraživanje bila je 7 (IQR 5-8). Višestruka regresijska analiza pokazala je da su mlađi liječnici s manje pacijenata u skrbi imali veću vjerojatnost da će postići veći rezultat u znanju (p = 0,002; tablica 7). Liječnici nisu bili sigurni što bi se trebalo smatrati asimptomatskom hiperuricemijom (3%), ali su bili dobro informirani o nefarmakološkim intervencijama za hiperuricemiju i lijekovima izbora u liječenju gihta ili hiperuricemije. Samo otprilike polovica je točno prepoznala lijekove koji bi mogli sniziti ili povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Nadalje, analiza točnih odgovora na određena pitanja je pokazala loše razumijevanje patofiziologije hiperuricemije i mogućih čimbenika rizika.

Srednja vrijednost za znanje bila je značajno veća među studentima sa sveučilišta A (7,00 IQR 5,25–8,00) u usporedbi sa studentima sa sveučilišta B (6,00, IQR 5,00–7,00, p = 0,011), kao što je prikazano na slici 5A. Nije bilo značajne razlike u znanju kada su studenti uspoređivani u odnosu na godinu studija (p = 0,623). Manje od 3% svih studenata složilo se da znaju dovoljno o skrbi za pacijente s asimptomatskom hiperuricemijom, dok je gotovo 15% mislilo da je dobro upoznato sa skrbi o pacijentima s gihtom. Manje od 8% studenata smatralo je svoje školsko obrazovanje primjerenim za obje teme, a manje od 2% bilo je svjesno postojanja smjernica EULAR-a.

Zaključak: Liječnici primarne zdravstvene zaštite nisu svjesni rizika povezanih s povišenom razinom mokraćne kiseline u serumu i u velikom dijelu nisu u stanju pravilno prepoznati lijekove koji mogu dovesti do povišene razine mokraćne kiseline u serumu. Među liječnicima u Hrvatskoj, te studentima završnih godina Studija medicine malo je onih koji su upoznati sa smjernicama EULAR-a koje sadrže preporuke za dijagnosticiranje i pristup oboljelima od gihta. Rezultati ovog istraživanja pridonjeli su definiranju edukacijskih ciljeva iz područja dijagnosticiranja i liječenja asimptomatske hiperuricemije koji bi se trebali inkorporirati u edukacijsku rutu liječnika obiteljske medicine, od dodiplomske nastave do usmjerene TMI.

8. SUMMARY

Introduction: Uric acid is a powerful antioxidant that contributes with 50% to the variability of the blood's antioxidant capacity. Paradoxically, in the process of atherogenesis, it becomes a pro-oxidant, even at values that are in the upper third of the physiological range. Hyperuricemia is associated with the development of arterial hypertension, the main cardiovascular risk factor, but also with other conventional risk factors (eg obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes). The existing European guidelines are oriented towards the approach to patients with gout and emphasize the role of diagnostics, which is not possible in family medicine offices in Croatia. However, family medicine doctors are doctors of first contact and as such must have adequate education on the mentioned topics. With this research, we wanted to investigate the knowledge and attitudes of our family medicine doctors and students of the final years of the Study of Medicine on the approach to patients with asymptomatic hyperuricemia and gout.

Respondents and methods: The first part of the research included a total of 336 family medicine doctors in Croatia, and the second part of the research included a total of 221 medical students from the two largest universities in Croatia. After an extensive review of the literature, a survey questionnaire on asymptomatic hyperuricemia and gout was created and validated.

Respondents were sent a link to the Surveymonkey® website (first part) and Google forms (second part) via email, where they could anonymously access the survey questionnaire.

Results: GPs who read at least one scientific paper covering the topic of hyperuricemia in the past year scored significantly higher on the knowledge questions (N = 152, 6.5 ± 2.05 vs. N = 183, 7.04 ± 2.14, p = 0.002, range 0-16).

Regarding work experience, the best results were found among GPs with 11 to 20 years of work experience (median = 7, IQR 6-9) (Figure 3). The overall knowledge score of GPs included in the study was 7 (IQR 5-8). Multiple regression analysis showed that younger physicians with fewer patients in care were more likely to score higher in knowledge (p = 0.002; Table 7). Physicians were not sure what should be considered asymptomatic hyperuricemia (3%), but were well informed about non-pharmacological interventions for hyperuricemia and drugs of choice in the treatment of gout or hyperuricemia. Only about half correctly identified drugs that could lower or raise serum uric acid levels. Furthermore, the analysis of correct answers to certain questions showed a poor understanding of the pathophysiology of hyperuricemia and possible risk factors.

The mean value for knowledge was significantly higher among students from University A (7.00 IQR 5.25–8.00) compared to students from University B (6.00, IQR 5.00–7.00, p = 0.011), as shown in Figure 5A. There was no significant difference in knowledge when students were compared in relation to the year of study (p = 0.623). Less than 3% of all students agreed that they knew enough about the care of patients with asymptomatic hyperuricemia, while almost 15% thought they were well informed about the care of patients with gout. Less than 8% of students considered their school education adequate for both subjects, and less than 2% were aware of the existence of the EULAR guidelines.

Conclusion: Primary care physicians are not aware of the risks associated with elevated serum uric acid levels and are largely unable to properly recognize medications that can lead to elevated serum uric acid levels. Among doctors in Croatia and students in their final years of medical studies, there are few who are familiar with the EULAR guidelines, which contain recommendations for diagnosing and treating gout patients. The obtained results contributed to the definition of educational goals in the field of diagnosing and treating asymptomatic hyperuricemia and gout, which would be incorporated in the earliest phase of the educational route.

9. LITERATURA

1. Pušeljić S, Milas V. Hiperuricemija i hipouricemija-klinički značaj, dijagnostički i terapijski postupci. Pediatr Croat. 2009;1(53):178-85.
2. Moriwaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. J Bioequiv Availab. 2014;6(1):10-7.
3. Schmitz B, Brand SM. Uric acid and essential hypertension: the endothelial connection. J Hypertens. 2016;34(11):2138-9.
4. Zjačić-Rotkvić V, Katalinić D, Berković M. Metabolička inzulinska rezistencija i metabolizam purina. Medicus. 2004;13(2):51-6.
5. Lentner C, Eggstein M. Interpretation of the serum uric acid level. U: Lentner C, Eggstein M,ur. Leading Symptoms: Laboratory Values Basle:Ciba-Geigy Limited, 1977:52-74.
6. Milas-Ahić J, Prus V, Višević R. Patofiziologija uričnog artritisa. Reumatizam. 2012;59(2):89-92.
7. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT i sur. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. J Hypertens. 2015;33(9):1729-41.
8. Vukovic J, Modun D, Budimir D, Sutlovic D, Salamunic I, Zaja I i sur. Acute, food-induced moderate elevation of plasma uric acid protects against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans. Atherosclerosis. 2009;207(1):255-60.
9. Verdecchia P , Schillaci G , Reboldi G, Santeusanio F, Porcellati C , Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension. 2000;36(6):1072–8.
10. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. Pulse (Basel). 2016;3(3-4):242-52.
11. Lamacchia O, Fontana A, Pacilli A, Copetti M, Fariello S, Garofolo M i sur. On the non-linear association between serum uric acid levels and all-cause mortality rate in patients with type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2017;260:20-6.
12. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension. 1999;34(1):144-50.
13. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non–insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke. 1998;29(3):635-9.

14. Hisatome I, Li P, Miake J, Taufiq F, Mahati E, Maharani N i sur. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease- Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. Circ J. 2021;85(2):130-8.
15. He W, Phipps-Green A, Stamp LK, Merriman TR, Dalbeth N. Population-specific association between ABCG2 variants and tophaceous disease in people with gout. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):43.
16. Halperin Kuhns VL, Woodward OM. Sex Differences in Urate Handling. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4269.
17. Nagy R, Boutin TS, Marten J, Huffman JE, Kerr SM, Campbell A i sur. Exploration of haplotype research consortium imputation for genome-wide association studies in 20,032 Generation Scotland participants. Genome Med. 2017;9(1):23.
18. Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C i sur. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. Nat Genet. 2013;45(2):145-54.
19. Boocock J, Leask M, Okada Y, Matsuo H, Kawamura Y, Shi Y i sur. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. Hum Mol Genet. 2020;29(6):923-43.
20. Zhang Y, Yang R, Dove A, Li X, Yang H, Li S i sur. Healthy lifestyle counteracts the risk effect of genetic factors on incident gout: a large population-based longitudinal study. BMC Med. 2022;20(1):138.
21. Toyoda Y, Pavelcová K, Bohatá J, Ješina P, Kubota Y, Suzuki H i sur. Identification of Two Dysfunctional Variants in the ABCG2 Urate Transporter Associated with Pediatric-Onset of Familial Hyperuricemia and Early-Onset Gout. Int J Mol Sci. 2021;22(4).
22. Yamagishi K, Tanigawa T, Kitamura A, Köttgen A, Folsom AR, Iso H. i sur. The rs2231142 variant of the ABCG2 gene is associated with uric acid levels and gout among Japanese people. Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1461-5.
23. Cheng ST, Wu S, Su CW, Teng MS, Hsu LA, Ko YL. Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population. J Formos Med Assoc. 2017;116(1):18-23.
24. Liu J, Yang W, Li Y, Wei Z, Dan X. ABCG2 rs2231142 variant in hyperuricemia is modified by SLC2A9 and SLC22A12 polymorphisms and cardiovascular risk factors in an elderly community-dwelling population. BMC Med Genet. 2020;21(1):54.

25. Stiburkova B, Pavelcova K, Pavlikova M, Ješina P, Pavelka K. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):77.
26. Eckenstaler R, Benndorf RA. The Role of ABCG2 in the Pathogenesis of Primary Hyperuricemia and Gout-An Update. Int J Mol Sci. 2021;22(13).
27. Roberts RL, Wallace MC, Phipps-Green AJ, Topless R, Drake JM, Tan P. i sur. ABCG2 loss-of-function polymorphism predicts poor response to allopurinol in patients with gout. Pharmacogenomics J. 2017;17(2):201-3.
28. Wen CC, Yee SW, Liang X, Hoffmann TJ, Kvale MN, Banda Y i sur. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(5):518-25.
29. Merriman TR, Choi HK, Dalbeth N. The genetic basis of gout. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(2):279-90.
30. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(10):610-21.
31. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Tikhonoff V, Thijs L i sur. Xantine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. J Hypertens 2016;34(11):2147-54.
32. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. Am J Transl Res. 2020;12(7):3167-81.
33. Zhao T, Lv X, Cao L, Guo M, Zheng S, Xue Y i sur. Renal excretion is a cause of decreased serum uric acid during acute gout. Int J Rheum Dis. 2018;21(9):1723-7.
34. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to treat? Ren Fail. 2020;42(1):978-86.
35. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ. 2012;344:d8190.
36. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-Induced Hyperuricemia. PT. 2014;39(10):695-715.
37. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. (Pristupljeno 26. travnja 2022.). Dostupno na: https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova.
38. Čvorišćec D, Flegar-Meštrić Z, Juretić D. Harmonizacija općih pretraga iz područja opće medicinske-biokemije. U: Stavljenić Rukavina A, Čvorišćec D, ur. Harmonizacija

laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Zagreb: Medicinska naklada, 2007:11-30.

39. Rumboldt Z. Arterijska hipertenzija. U: Kažić T, Rumboldt Z, ur. Klinička kardiovaskularna farmakologija, 2. izd. Beograd: Medicinske komunikacije, 1991:117-44.
40. Browne LD, Jaouimaa FZ, Walsh C, Perez-Ruiz F, Richette P, Burke K i sur. Serum uric acid and mortality thresholds among men and women in the Irish health system: A cohort study. Eur J Intern Med. 2021;84:46-55.
41. Zhang S, Liu L, Huang YQ, Lo K, Feng YQ. A U-shaped association between serum uric acid with all-cause mortality in normal-weight population. Postgrad Med. 2020;132(4):391-7.
42. Mold JW, Aspy CB, Blick KE, Lawler FH. The determination and interpretation of reference intervals for multichannel serum chemistry tests. J Fam Pract. 1998;46(3):233-41.
43. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM i sur. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6):744-60.
44. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J i sur. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-8.
45. Rumboldt M. Hiperuricemija ≠giht.U: Rumboldt M, Petric D, ur. Obiteljska medicina odabrana poglavlja, 2. izd. Split: Redak, 2015:361-5.
46. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(7):1048-52.
47. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H i sur. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open. 2019;9(8):e026677.
48. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131(1):7-13.
49. Lambert EA, Hachem M, Hemmes R, Straznicky NE, Eikelis N, Sari CI i sur. Serum uric acid and the relationship with subclinical organ damage in adults. J Hypertens. 2017;35(4):745-52.

50. Abeles AM Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. Curr Rheumatol Rep 2015;17(3):13.
51. Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2021;11(1):53.
52. Nejatinamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H i sur. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. J Diabetes Metab Disord 2015;14:70.
53. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard H, Hallas J Is urate crystal precipitation a predictor of cardiovascular risk in hyperuricemic patients? A Danish cohort study. Arthritis Res Ther. 2015;17:304.
54. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI i sur. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. Am J Hypertens. 2020;33(7):583-94.
55. Rayner BL, Trinder YA, Baines D, Isaacs S, Opie LH. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. Am J Hypertens. 2006;19(2):208-13.
56. Gao L, Jiang Y, Wang Y, Qu X, Li L, Lou X i sur. Male asymptomatic hyperuricemia patients display a lower number of NKG2D+ NK cells before and after a low-purine diet. Medicine (Baltimore). 2018;97(50):e13668.
57. Danve A, Neogi T. Rising Global Burden of Gout: Time to Act. Arthritis Rheumatol. 2020;72(11):1786-8.
58. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(2):186-91.
59. Safiri S, Kolahi A A, Cross M., Carson-Chahhoud K., Hoy D., Almasi-Hashiani A. i sur. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990-2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Arthritis Rheumatol. 2020;72(11):1916-27.
60. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(11):649-62.
61. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet.2016; 388(10053):1545-602.

62. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):991-9.
63. Mattiuzzi C, Lippi G. Recent updates on worldwide gout epidemiology. Clin Rheumatol. 2020;39(4):1061-3.
64. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H i sur. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2015;2015:762820.
65. Lu J, Sun W, Cui L, Li X, He Y, Liu Z i sur. A cross-sectional study on uric acid levels among Chinese adolescents. Pediatr Nephrol. 2020;35(3):441-6.
66. Neogi T. Gout. N Engl J Med. 2011;364(5):443-52.
67. Roddy E, Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout. Clin Med (Lond). 2013;13(4):400-3.
68. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. Reumatologia. 2020;58(5):312-23.
69. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. BMJ Journals. 2016;76:29-42.
70. Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study of Japanese health insurance claims data. Mod Rheumatol. 2021;31(1):261-9.
71. Maclsaac RL, Salatzki J, Higgins P, Walters MR, Padmanabhan S, Dominiczak AF i sur. Allpurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. Hypertension. 2016;67(3):535-40.
72. Yaylacı S, Demir MV, Temiz T, Tamer A, Uslan MI. Allopurinol-induced DRESS syndrome. Indian J Pharmacol. 2012;44(3):412-4.
73. Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. Isr Med Assoc J. 2005;7(10):656-60.
74. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ i sur. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. JAMA Intern Med. 2015;175(9):1550-7.

75. Dwid NA, Cheikh MM, Mandurah AS, Shikh-Souk KA, Al-Khatib KR, Ahmed AR. Allopurinol prescription patterns among patients in a Saudi tertiary care centre. J Taibah Univ Med Sci. 2020;15(3):185-9.
76. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol over use in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. JAMA Intern Med. 2014;174(7):1031-2.
77. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(3S):24-30.
78. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A i sur. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-10.
79. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J i sur. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020;396(10264):1745-57.
80. Waller A, Jordan KM. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(2):55-64.
81. Mancano MA. ISMP Adverse Drug Reactions: Sildenafil-Induced Erythema Multiforme Acute Liver Injury Due to Febuxostat Intravenous Acetaminophen-Induced Acute Hepatotoxicity Acute Transient Myopia Induced by Zanamivir Lidocaine-Induced Hoigne Syndrome. Hosp Pharm. 2016;51(11):884-7.
82. Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Factors associated with achieving target serum uric acid level and occurrence of gouty arthritis: A retrospective observational study of Japanese health insurance claims data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30(2):157-68.
83. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout - a guide for the general and acute physicians. Clin Med (Lond). 2017;17(1):54-9.
84. Winder M, Owczarek AJ, Mossakowska M, Broczek K, Grodzicki T, Wierucki Ł i sur. Prevalence of Hyperuricemia and the Use of Allopurinol in Older Poles-Results from a Population-Based PolSenior Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(2).
85. Keenan RT. The biology of urate. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(3S):2-10.
86. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricaemia in hypertensive patients. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9(9):CD008652.
87. Wood R, Fermer S, Ramachandran S, Baumgartner S, Morlock R. Patients with Gout Treated with Conventional Urate-lowering Therapy: Association with Disease Control,

Health-related Quality of Life, and Work Productivity. J Rheumatol. 2016;43(10):1897-903.

88. Miljković A, Pehlić M, Budimir D, Gunjača G, Mudnić I, Pavić A i sur. Can genetics aggravate the health of isolated and remote populations? The case of gout, hyperuricaemia and osteoarthritis in Dalmatia. Rural Remote Health. 2013;13(2):2153.
89. Vučak J, Katić M, Bielen I, Vrdoljak D, Lalić DI, Kranjčević K i sur. Association between hyperuricemia, prediabetes, and prehypertension in the Croatian adult population--a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2012;12:117.
90. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Value Health. 2018;21(7):881-90.
91. Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Petersen S, Rayner M. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. Heart. 2006;92(10):1384-9.
92. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2017;109(1):39-46.
93. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2016;54(1):7-15.
94. Kaya MG, Uyarel H, Akpek M, Kalay N, Ergelen M, Ayhan E i sur. Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;109(4):486-91.
95. Mandurino-Mirizzi A, Cornara S, Somaschini A, Demarchi A, Galazzi M, Puccio S i sur. Elevated serum uric acid is associated with a greater inflammatory response and with short- and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(2):608-14.
96. Mandurino-Mirizzi A, Demarchi A, Ruffinazzi M, Cornara S, Somaschini A, Crimi G i sur. Serum uric acid may modulate the inflammatory response after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(4):337-9.
97. Chua CKT, Cheung PP, Santosa A, Lim AYN, Teng GG. Burden and management of gout in a multi-ethnic Asian cohort. Rheumatol Int. 2020;40(7):1029-35.

98. Nathan N, Nguyen AD, Stocker S, Laba TL, Baysari MT, Day RO. Out-of-pocket spending among a cohort of Australians living with gout. Int J Rheum Dis. 2021;24(3):327-34.
99. Sautner J, Sautner T. Compliance of Primary Care Providers With Gout Treatment Recommendations-Lessons to Learn: Results of a Nationwide Survey. Front Med (Lausanne). 2020;7:244.
100. Vaidya B, Pudasaini K, Baral R, Nakarmi S. Diagnosis and management of gout by clinicians in Nepal: a web-based survey. Rheumatol Int. 2021;41(7):1311-9.
101. Moulay Berkchi J, Rkain H, Benbrahim L, Aktaou S, Lazrak N, Faiz S i sur. Management of gout by Moroccan rheumatologists: a Moroccan Society for Rheumatology National Survey. Rheumatol Int. 2020;40(9):1399-408.
102. De Meulemeester M, Mateus E, Wieberneit-Tolman H, Betteridge N, Ireland L, Petersen G i sur. Understanding the patient voice in gout: a quantitative study conducted in Europe. BJGP Open. 2020;4(1).
103. Grassi D, Pontremoli R, Bocale R, Ferri C, Desideri G. Therapeutic approaches to chronic hyperuricemia and gout. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014;21(4):243-50.
104. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Intern Med. 2020;74:8-17.
105. Hrvatska komora medicinskih biokemičara. Povjerenstvo za stručna pitanja. Kritične vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvještavanje o kritičnim vrijednostima. (Pristupljeno 27. travnja 2022). Dostupno na: http://www.hkmb.hr/dokumenti/povjerenstva/HKMB%20PPSP%208.pdf
106. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? Clin Rheumatol. 2017;36(12):2637-44.
107. Cha RH, Kim SH, Bae EH, Yu M, Choi BS, Choi HY i sur. Physicians' perceptions of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic kidney disease: A questionnaire survey. Kidney Res Clin Pract. 2019;38(3):373-81.
108. Alqarni NA, Hassan AH. Knowledge and practice in the management of asymptomatic hyperuricemia among primary health care physicians in Jeddah, Western Region of Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018;39(12):1218-25.
109. Harrold LR, Mazor KM, Peterson D, Naz N, Firneno C, Yood RA. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:180.

110. Spaetgens B, Pustjens T, Scheepers L, Janssens H, van der Linden S, Boonen A. Knowledge, illness perceptions and stated clinical practice behaviour in management of gout: a mixed methods study in general practice. Clin Rheumatol. 2016;35(8):2053-61.
111. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA i sur. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2018;71(6):851-65.
112. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? Joint Bone Spine. 2019;86(4):437-43.
113. Taniguchi A, Kamatani N. Control of renal uric acid excretion and gout. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(2):192-197.
114. Ramirez MEG, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy - A review. J Adv Res. 2017;8(5):551-4.
115. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. Environ Health Prev Med. 2011;16(5):307-12.
116. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017;70(3):422-39.
117. Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension? Reumatologia. 2018;56(2):106-10.
118. Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, Elizalde-Barrera CI, Suarez-Cuenca JA, Duran-Salgado MB. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(2):57-62.
119. Kostka-Jeziorny K, Widecka K, Tykarski A. Study of epidemiological aspects of hyperuricemia in Poland. Cardiol J. 2019;26(3):241-52.
120. Chia FL. Poorly controlled gout: who is doing poorly? Singapore Med J. 2016;57(8):412-4.
121. Day R, Nguyen A, Graham G, Aung E, Coleshill M, Stocker S. Better outcomes for patients with gout. Inflammopharmacology. 2020;28(5):1395-400.
122. Terrill M, Riordan J. A survey on the beliefs and knowledge of gout management in new medical graduates - New South Wales, Australia. Int J Rheum Dis. 2018;21(2):517-22.

123. Harrold LR, Mazor KM, Negron A, Ogarek J, Firneno C, Yood RA. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire. Rheumatology (Oxford). 2013;52(9):1623-9.
124. Kalyagin A, Karnakova M. Gout Management in Primary Health Care in Russian Federation. Prim Health Care 2016;6:3.
125. Dore RK. Gout: what primary care physicians want to know. J Clin Rheumatol. 2008;14:47-54.
126. Liu J, Chen L, Yuan H, Huang K, Li G, Sun N i sur. Survey on uric acid in Chinese subjects with essential hypertension (SUCCESS): a nationwide cross-sectional study. Ann Transl Med. 2021;9(1):27.
127. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. BMC Med. 2017;15(1):123.
128. Roberts WL, McMillin GA, Burtis CA, Bruns DE. Reference Information for the Clinical Laboratory. (Pristupljeno 16. svibnja 2022). Dostupno na: http://basicmedicalkey.com/reference-information-for-the-clinical-laboratory/
129. Bai L, Zhou JB, Zhou T, Newson RB, Cardoso MA. Incident gout and weight change patterns: a retrospective cohort study of US adults. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):69.
130. Keen HI, Robinson PC, Dalbeth N, Hill C. Time to recognise gout as a chronic disease. Med J Aust. 2020;212(6):285- e1.
131. Pathmanathan K, Robinson PC, Hill CL, Keen HI. The prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia: An updated systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(1):121-8.
132. Jagpal A, Rahn EJ, Mudano AS, Dalbeth N, Taylor W, Saag KG i sur. Which factors predict discordance between a patient and physician on a gout flare? Rheumatology (Oxford). 2021;60(2):773-9.
133. Punzi L, Medea G. Understanding and perceptions of gout: an interdisciplinary assessment among patients, physicians and pharmacists in Italy. Reumatismo. 2020;72(1):31-43.
134. Su M, Sun L, Li W, Liu H, Liu Y, Wei Y i sur. Metformin alleviates hyperuricaemia-induced serum FFA elevation and insulin resistance by inhibiting adipocyte hypertrophy and reversing suppressed white adipose tissue beiging. Clin Sci (Lond). 2020;134(12):1537-53.

135. Lu YH, Chang YP, Li T, Han F, Li CJ, Li XY i sur. Empagliflozin Attenuates Hyperuricemia by Upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Mice. Int J Biol Sci. 2020;16(3):529-42.
136. Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;172(3):186-94.
137. Russell C. Does more medicine make us sicker? Ivan Illich revisited. Gac Sanit. 2019;33(6):579-83.
138. Rohlfsen CJ, Sayles H, Moore GF, Mikuls TR, O'Dell JR, McBrien S i sur. Innovation in early medical education, no bells or whistles required. BMC Med Educ. 2020;20(1):39.
139. Zeng XJ, Zhang Y. [The interpretation of 2018 updated European League Against Rheumatism evidence based recommendations for the diagnosis of gout]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2019;58(10):745-50.
140. Tandeter H, Carelli F, Timonen M, Javashvili G, Basak O, Wilm S, Zarbailov N, Spiegel W, Brekke M. A 'minimal core curriculum' for Family Medicine in undergraduate medical education: a European Delphi survey among EURACT representatives. Eur J Gen Pract. 2011;17(4):217-20.
141. Simmenroth A, Carelli F, Vallersnes OM, Sammut MR, Zarbailov N, Cojić M i sur. European Education Requirements for the Undergraduate General Practice/Family Medicine Curriculum. European Academy of Teachers in GP/FM (EURACT), 2020.
142. Bednář J, Buchanan J, Michels NR, Kalda R, Vajer P, Miftode R i sur. Current state of the evidence-base for effective CME for GP/FM. European Academy of Teachers in GP/FM (EURACT), 2021.
143. Bednář J, Buchanan J, Michels NR, Kalda R, Vajer P, Miftode R i sur. European Requirements for GP/FM Continuous Medical education. European Academy of Teachers in GP/FM (EURACT), 2020.
144. Michels NRM, Maagaard R, Buchanan J, Scherpbier N. Educational training requirements for general practice/family medicine specialty training: recommendations for trainees, trainers and training institutions. Educ Prim Care. 2018;29(6):322-326.
145. Korthagen FAJ, Kessels J, Koster B, Lagerwerf B, Wubbels T. Linking theory and practice: the pedagogy o realistic teacher education. Mahwah, NY: Lawrence Erlbaum Associates; 2001.

146. Davis N, Davis D, Bloch R. Continuing medical education: AMEE Education Guide No 35. Med Teach. 2008;30(7):652-666.
147. Hrvatska liječnička komora. Pravilnik o trajnoj medicinskoj izobrazbi. (Pristupljeno 8. prosinca 2022.). Dostupno na: https://www.hlk.hr/EasyEdit/UserFiles/pravilnik-o-trajnoj-medicinskoj-izobrazbi-14112014.pdf
148. Cervero RM, Gaines JK. The impact of CME on physician performance and patient health outcomes: an updated synthesis of systematic reviews. J Contin Educ Health Prof. 2015;35(2):131-8.
149. VanNieuwenborg L, Goossens M, De Lepeleire J, Schoenmakers B. Continuing medical education for general practitioners: a practice format. Postgrad Med J. 2016;92(1086):217-222.
150. Kalda R. Assessment of the effectiveness of educational interventions. U: Bednář J., Buchanan J., Michels NR., Kalda R., Vajer P., Miftode R. i sur. Current state of the evidence-base for effective continuous medical education for family medicine and general practice. European Academy of Teachers in GP/FM (EURACT), 2021.
151. Cerovečki V, Tomičić M, Lisica I D, Majnarić Trtica Lj i Tiljak H. Kontinuum u stjecanju kompetencija za rad u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj. Liječnički vjesnik. 2020;142(9-10):348-354.
152. Moynihan R, Brodersen J, Heath I, Johansson M, Kuehlein T, Minué-Lorenzo S i sur. Reforming disease definitions: a new primary care led, people-centred approach. BMJ Evid Based Med. 2019;24(5):170-3.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Sanja Žužić Furlan

Datum rođenja: 24.12.1982.

E-mail: sanjazuzic@yahoo.co.uk

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE:

2008. doktor medicine, Medicinski fakultet u Rijeci

2014. specijalist obiteljske medicine, Medicinski fakultet u Zagrebu

2011.-danas polaznica poslijediplomskog doktorskog studija „ Klinička medicina utemeljena na dokazima“

RADNO ISKUSTVO:

2014.- danas nositelj tima obiteljske medicine ordinacije Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije u Splitu

2018.-2020. vanjski suradnik Katedre za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

2020.-danas naslovni asistent Katedre za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

NASTAVNA AKTIVNOST:

2018.- danas sudjelujem u nastavi na hrvatskom i engleskom jeziku kolegija „Obiteljska medicina“ i „Family medicine“ na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

ČLANSTVA U ORGANIZACIJAMA, KATEDRI I POVJERENSTVIMA:

2008.- danas članica Hrvatske liječničke komore

2017.- danas rizničarka i aktivni član Hrvatske udružbe obiteljske medicine (HUOM)

2018.- danas tajnica Katedre za Obiteljsku medicinu u Splitu

2019.- danas predsjednica Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

11. PRIVITCI

11.1. Anketni upitnik za liječnike obiteljske/opće medicine u Republici Hrvatskoj

Sociodemografski podaci:

1. Spol: a) Ž b) M
2. Dob: a) <30 b) 31-54 c) >55
3. Duljina radnog staža: a) <5 b) 5-10 c) 11-20 d) >20 godina
4. Stručna sprema: a) LOM b) specijalist OM c) specijalizant OM d) druga specijalnost
5. Broj pacijenata u skrbi: a) <500, b) 500-1000, c) 1000-1500, d) 1500-2000,
   e) >2000
6. Zaposlenje: a) dom zdravlja b) koncesionar c) privatna praksa d) drugo
7. Veličina mjesta u kojem radite po broju stanovnika: a) do 5000 b) 5000-50 000
   c) 50 000-150 000 d) 150 000-300 000 e) >300 000
8. Županija (padajući izbornik): sve županije u Republici Hrvatskoj
9. Prema Vašoj procjeni koliko sveukupno hiperuricemičara imate u skrbi:
   a) do 100 b) 100-300 c) >300
10. Prema Vašoj procjeni koliko mjesečno slučajeva asimptomatske hiperuricemije imate u dnevnoj praksi:
    a) 1 b) 5 c) 10 d) 20 e) 30 i više
11. Prema Vašoj procjeni koliko mjesečno slučajeva gihta imate u dnevnoj praksi:
    a) 1 b) 5 c) 10 d) 20 e) 30 i više
12. Prema Vašoj procjeni koliko hiperuricemičara u Vašoj ordinaciji uzima lijekove za snižavanje uricemije:
    a) do 5% b) 6-10% c) 11-30% d) 31-60% e) više od 61%

13. Koliko ste znanstvenih radova o asimptomatskoj hiperuricemiji/gihtu pročitali u zadnjih godinu dana:

    a) 0 b) 1 c) 2 d) 3 e) 4 i više

14. Koliko često konzultirate reumatologa zbog pacijenta koji boluje od gihta:

    a) nikad b) u 10 % slučajeva c) u 20-30% slučajeva d) u 50% slučajeva e) uvijek

Znanje i stavovi (jedan je točan odgovor):

15. Koja je najbolja definicija asimptomatske hiperuricemije:

a) uricemija iznad gornje referentne granice (Ž 338, M 404 μmol/l), bez znakova gihta

b) uricemija iznad prosječne topivosti u plazmi (oko 405 μmol/l)

c) uricemija iznad 500 μmol/l

d) uricemija iznad kritičnih vrijednosti (>773 μmol/L), bez znakova gihta

e) uricemija iznad 500 μmol/l sa znakovima gihta

16. Asimptomatska hiperuricemija i giht:

a) su potpuno dva različita entiteta međusobno ne povezana

b) asimptomatska hiperuricemija je sigurni pretkazatelj gihta

c) što su vrijednosti više to je veća vjerojatnost napadaja gihta

d) asimptomatska hiperuricemija je uvijek predstadij gihta

e) su dva stadija iste bolesti

17. Zlatni standard za potvrdu dijagnoze gihta je:

a) ultrazvučno dokazane promjene hrskavice zahvaćenog zgloba

b) analiza aspirata sinovijalne tekućine

c) kronična hiperuricemija

d) klinička slika

e) radiološki dokazano odlaganje kristala Na urata

18. Koji je najčešći mogući mehanizam porasta uricemije:

a) povećana proizvodnja urata

b) snižena proizvodnja urata

c) smanjeno izlučivanje urata

d) povećano izlučivanje urata

e) povećana proizvodnja urata u kombinaciji sa smanjenim izlučivanjem

19. Asimptomatska hiperuricemija je:

a) pouzdan pretkazatelj gihta

b) dokazani čimbenik rizika niza srčanožilnih bolesti

c) dokazani čimbenik rizika akutnog zatajenja bubrega

d) što su vrijednosti niže to je veća vjerojatnost napadaja gihta

e) uredne vrijednosti uricemije isključuju postojanje gihta

20. U Hrvatskoj su za suzbijanje hiperuricemije registrirane ove skupine lijekova:

a) inhibitori kolinesteraze

b) nesteroidni antireumatici

c) inhibitori ksantin-oksidaze

d) bifosfonati

e) probenecid

21. U liječenju asimptomatske hiperuricemije najvažnije je:

a) preporučiti higijensko-dijetetske mjere

b) propisati lijekove za snižavanje uricemije

c) propisati nesteroidne antireumatike

d) suzbijati nepovoljne učinke eventualnog multimorbiditeta

e) propisati paracetamol

22. Na kojoj razini vrijednosti urata kod **asimptomatske** hiperuricemije preporučujete farmakoterapiju:

a) svima s uricemijom iznad granice topivosti (≥405 μmol/l)

b) svima s vrijednostima urata iznad granice prezasićenosti (≥416 μmol/l)

c) svima s nalazom iznad gornje granice referentnih vrijednosti (Ž >338 μmol/l, M >404 μmol/l)

d) svima s vrijednostima urata iznad kritične vrijednosti (>773 μmol/L)

e) takvim pacijentima ne propisujem hipouricemične lijekove

23. Koje higijensko-dijetetske mjere preporučujete za snižavanje hiperuricemije?

a) smanjiti unos namirnica bogatih purinima, ugljikohidratima i prestanak pušenja

b) smanjiti unos namirnica bogatih pirimidinima, ugljikohidratima i smanjiti unos alkohola

c) smanjiti unos namirnica bogatih pirimidinima, smanjiti unos alkohola i prestanak pušenja

d) smanjiti unos namirnica bogatih purinima, smanjiti unos alkohola i prestanak pušenja

e) ne preporučujem higijensko-dijetetske mjere

24. Dijetetske mjere mogu sniziti hiperuricemiju za otprilike:

a) 10-20 μmol/l

b) 30-40 μmol/l

c) 50-60 μmol/l

d) 100-110 μmol/l

e) 150-160 μmol/l

25. Koji je glavni cilj liječenja asimptomatske hiperuricemije:

a) prevencija razvoja tofa i nefrolitijaze

b) prevencija akutnog napadaja gihta

c) zaštita globalne bubrežne funkcije

d) prevencija aterosklerotske bolesti srca i žila

e) prevencija akutnog zatajenja bubrega

26. Lijekovi za snižavanje uricemije registrirani u Hrvatskoj su:

a) urikostatici iako većinom hiperuricemija nastaje zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja urata

b) urikostatici iako većinom hiperuricemija nastaje zbog povišenog bubrežnog izlučivanja urata

c) urikozurici iako većinom hiperuricemija nastaje kao posljedica povećane proizvodnje urata

d) urikozurici iako većinom hiperuricemija nastaje kao posljedica smanjene proizvodnje urata

e) ništa od navedenog nije točno

27. Koje lijekove propisujete u **drugoj** liniji u svrhu snižavanja hiperuricemije:

a) alopurinol

b) benzbromaron

c) febuksostat

d) sulfinpirazon

e) diklofenak

28. Odaberite lijek koji **povisuje** razinu urata u plazmi:

a) ampicilin

b) fenofibrat

c) atorvastatin

d) losartan

e) furosemid

29. Odaberite lijek koji **snizuje** razinu urata u plazmi:

a) azitromicin

b) losartan

c) furosemid

d) klortalidon

e) sildenafil

30. U akutnoj fazi gihta propisujem:

a) samo opće mjere (hladni oblozi, noga na povišenom)

b) indometacin i opće mjere

c) indometacin, alopurinol i opće mjere

d) alopurinol i opće mjere

e) febuksostat i opće mjere

Za kraj Vas molimo uz pomoć Likertove skale ocijenite koliko se slažete sa navedenim tvrdnjama:

1. uopće se ne slažem
2. uglavnom se ne slažem
3. niti se slažem, niti se ne slažem
4. uglavnom se slažem
5. potpuno se slažem

1.	Zadovoljan/zadovoljna sam svojim pristupom zbrinjavanju pacijenata sa asimptomatskom hiperuricemijom.	1	2	3	4	5
2.	Zadovoljan/zadovoljna sam svojim pristupom zbrinjavanju pacijenata oboljelih od gihta.	1	2	3	4	5
3.	Zadovoljan/zadovoljna sam svojom uspješnosti u promjeni životnih navika mojih pacijenata sa asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom.	1	2	3	4	5
4.	Upoznat/upoznata sam sadržajem Europskih smjernica za pristup pacijentima oboljelih od gihta.	1	2	3	4	5
5.	Svakodnevno u radu sa pacijentima koristim Europske smjernice za pristup oboljelima od gihta.	1	2	3	4	5
6.	Pacijentima sa asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom uglavnom pristupam prema vlastitom kliničkom iskustvu.	1	2	3	4	5
7.	Smatram da bi mi svakodnevni rad olakšale jasne smjernice za pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom.	1	2	3	4	5
8.	Nacionalne referente vrijednosti urata su važne kao „cut off„ vrijednost u donošenju svakodnevnih odluka o uvođenju lijekova za snižavanje uricemije.	1	2	3	4	5

11.2. Anketni upitnik za studente 5 i 6 godine Studija medicine Sveučilišta u Splitu i Zagrebu

1. Spol: a) Ž b) M

2. Inicijali i godina rođenja Vaše majke:

3. Dob:

4. Godina studija: a) 5.godina b) 6.godina

5. Vaša edukacija uključuje (dozvoljeno je više od jednog odgovora ali SAMO na ovom pitanju): a) dodiplomsku nastavu na Fakultetu b) putem interneta (platforme medija) c) putem medicinskih časopisa

Znanja i stavovi (jedan točan odgovor)

6. Koja je najbolja definicija asimptomatske hiperuricemije:

a) uricemija iznad gornje referentne granice (Ž 338, M 404 μmol/l), bez znakova gihta

b) uricemija iznad prosječne topivosti u plazmi (oko 405 μmol/l)

c) uricemija iznad 500 μmol/l

d) uricemija iznad kritičnih vrijednosti (>773 μmol/L), bez znakova gihta

e) uricemija iznad 500 μmol/l sa znakovima gihta

7. Asimptomatska hiperuricemija i giht:

a) su potpuno dva različita entiteta međusobno ne povezana

b) asimptomatska hiperuricemija je sigurni pretkazatelj gihta

c) što su vrijednosti više to je veća vjerojatnost napadaja gihta

d) asimptomatska hiperuricemija je uvijek predstadij gihta

e) su dva stadija iste bolesti

8. Zlatni standard za dijagnozu gihta je:

a) ultrazvučno dokazane promjene hrskavice zahvaćenog zgloba

b) analiza aspirata sinovijalne tekućine

c) kronična hiperuricemija

d) klinička slika

e) radiološki dokazano odlaganje kristala Na urata

9. Koji je najčešći mogući mehanizam porasta uricemije:

a) povećana proizvodnja urata

b) snižena proizvodnja urata

c) smanjeno izlučivanje urata

d) povećano izlučivanje urata

e) povećana proizvodnja urata u kombinaciji sa smanjenim izlučivanjem

10. Asimptomatska hiperuricemija je:

a) pouzdan pretkazatelj gihta

b) dokazani čimbenik rizika niza srčanožilnih bolesti

c) dokazani čimbenik rizika akutnog zatajenja bubrega

d) što su vrijednosti niže to je veća vjerojatnost napadaja gihta

e) uredne vrijednosti uricemije isključuju postojanje gihta

11. U Hrvatskoj su za suzbijanje hiperuricemije registrirane ove skupine lijekova:

a) inhibitori kolinesteraze

b) nesteroidni antireumatici

c) inhibitori ksantin-oksidaze

d) bifosfonati

e) probenecid

12. U liječenju asimptomatske hiperuricemije najvažnije je:

a) preporučiti higijensko-dijetetske mjere

b) propisati lijekove za snižavanje uricemije

c) propisati nesteroidne antireumatike

d) suzbijati nepovoljne učinke eventualnog multimorbiditeta

e) propisati paracetamol

13. Na kojoj razini vrijednosti urata kod ASIMPTOMATSKE hiperuricemije bi preporučili farmakoterapiju?

a) svima s uricemijom iznad granice topivosti (≥405 μmol/l)

b) svima s vrijednostima urata iznad granice prezasićenosti (≥416 μmol/l)

c) svima s nalazom iznad gornje granice referentnih vrijednosti (Ž >338 μmol/l, M >404 μmol/l)

d) svima s vrijednostima urata iznad kritične vrijednosti (>773 μmol/L)

e) takvim pacijentima ne bih preporučio/la hipouricemične lijekove

14. Koje higijensko-dijetetske mjere se preporučuju za snižavanje hiperuricemije?

a) smanjiti unos namirnica bogatih purinima, ugljikohidratima i prestanak pušenja

b) smanjiti unos namirnica bogatih pirimidinima, ugljikohidratima i smanjiti unos alkohola

c) smanjiti unos namirnica bogatih pirimidinima, smanjiti unos alkohola i prestanak pušenja

d) smanjiti unos namirnica bogatih purinima, smanjiti unos alkohola i prestanak pušenja

e) ne preporučujem higijensko-dijetetske mjere

15. Dijetetske mjere mogu sniziti hiperuricemiju za otprilike:

a) 10-20 μmol/l

b) 30-40 μmol/l

c) 50-60 μmol/l

d) 100-110 μmol/l

e) 150-160 μmol/l

16. Koji je glavni cilj liječenja asimptomatske hiperuricemije:

a) prevencija razvoja tofa i nefrolitijaze

b) prevencija akutnog napadaja gihta

c) zaštita globalne bubrežne funkcije

d) prevencija aterosklerotske bolesti srca i žila

e) prevencija akutnog zatajenja bubrega

17. Lijekovi za snižavanje uricemije registrirani u Hrvatskoj su:

a) urikostatici iako većinom hiperuricemija nastaje zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja urata

b) urikostatici iako većinom hiperuricemija nastaje zbog povišenog bubrežnog izlučivanja urata

c) urikozurici iako većinom hiperuricemija nastaje kao posljedica povećane proizvodnje urata

d) urikozurici iako većinom hiperuricemija nastaje kao posljedica smanjene proizvodnje urata

e) ništa od navedenog nije točno

18. Koje lijekovi se propisuju u DRUGOJ liniji u svrhu snižavanja hiperuricemije:

a) alopurinol

b) benzbromaron

c) febuksostat

d) sulfinpirazon

e) diklofenak

19. Odaberite lijek koji POVISUJE razinu urata u plazmi:

a) ampicilin

b) fenofibrat

c) atorvastatin

d) losartan

e) furosemid

20. Odaberite lijek koji SNIZUJE razinu urata u plazmi:

a) azitromicin

b) losartan

c) furosemid

d) klortalidon

e) sildenafil

21. U akutnoj fazi gihta se propisuje:

a) samo opće mjere (hladni oblozi, noga na povišenom)

b) indometacin i opće mjere

c) indometacin, alopurinol i opće mjere

d) alopurinol i opće mjere

e) febuksostat i opće mjere

Za kraj Vas molimo uz pomoć Likertove skale ocijenite koliko se slažete sa navedenim tvrdnjama:

1. uopće se ne slažem
2. uglavnom se ne slažem
3. niti se slažem, niti se ne slažem
4. uglavnom se slažem
5. potpuno se slažem

1.	Dovoljno znam o pristupu zbrinjavanja pacijenata sa asimptomatskom hiperuricemijom.	1	2	3	4	5
2.	Dovoljno znam o pristupu zbrinjavanja pacijenata oboljelih od gihta.	1	2	3	4	5
3.	Liječnici su vrlo uspješni u promjeni životnih navika svojih pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom.	1	2	3	4	5
4.	Upoznat/upoznata sam sa sadržajem Europskih smjernica za pristup pacijentima oboljelih od gihta.	1	2	3	4	5
5.	Liječnici trebaju u svakodnevnom radu s pacijentima koristiti Europske smjernice za pristup oboljelima od gihta.	1	2	3	4	5
6.	Pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom/gihtom treba pristupati isključivo prema vlastitom kliničkom iskustvu liječnika.	1	2	3	4	5

7.	Liječnicima bi svakodnevni rad olakšale jasne smjernice za pristup pacijentima s asimptomatskom hiperuricemijom.	1	2	3	4	5
8.	Nacionalne referente vrijednosti urata su važne kao „cut off" vrijednost u donošenju svakodnevnih odluka o uvođenju lijekova za snižavanje uricemije.	1	2	3	4	5
9.	Dosadašnja dodiplomska nastava dovoljna je edukacija o asimptomatskoj hiperuricemiji i gihtu.	1	2	3	4	5