

Gikt – en känd och vanlig sjukdom

PREVALENS OCH INCIDENS ÖKAR – FRAMFÖR ALLT I VÄSTVÄRLDEN

Valgerdur Sigurdardóttir, specialistläkare, Falu lasarett; Centrum för klinisk forskning Dalarna, Uppsala universitet; institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
 ● valgerdur.sigurdardottir@regiondalarna.se

Anna Svärd, med dr, överläkare, Falu lasarett; Centrum för klinisk forskning Dalarna, Uppsala universitet

Kristina Bengtsson Boström, adjungerad professor, distriktsläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Per Wändell, senior professor, distriktsläkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet

Lennart Jacobsson, professor, överläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, reumatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Helena Forsblad d'Elia, professor, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; reumatologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Meliha Kapetanovic, adjungerad professor, överläkare, sektion för reumatologi, Skånes universitetssjukhus; institution för kliniska vetenskaper, Lunds universitet

Mats Dehlin, docent, överläkare, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; reumatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Gikt är en kronisk sjukdom som orsakas av inlagringar av uratkristaller i leder och mjukdelar. Patogenesen är känd i stora drag: en förhöjd nivå av urat i blodet leder hos vissa individer till kristallisering av urat. Uratkristaller ansamlas då i leder och mjukdelar, där de episodvis utlöser ett immunsvär i leden som kliniskt presenterar sig som en akut giktattack. I avsaknad av effektiv uratsänkande behandling ligger uratinlagringarna kvar i den giktdrabbade leden/vävnaden även under den asymtomatiska perioden mellan giktattacker och kan då på sikt utlösa nya giktattacker. De intracellulära mekanismer som ligger bakom inflammationen vid den akuta giktattacken är delvis kända. Den viktigaste komponenten anses vara aktivering av NLRP3-inflammasomen [1]. För inflammasomaktivering krävs en interaktion mellan makrofager och uratkristaller. Vid aktivering av NLRP3-inflammasomet aktiveras sedan enzymet kaspas-1, som i sin tur klyver pro-interleukin (IL)-1 β till aktivt IL-1 β . Det uppstår då en inflammationskaskad med produktion av IL-1 och andra proinflammatoriska cytokiner (se Figur 1).

Den klassiska kliniska bilden vid en giktattack är en hastigt påkommen, smärtsam monoartrit där stortåns grundled oftast är engagerad vid det första anfallet. Att giktattacker drabbar mellanfotens leder, fotled eller knä är heller inte ovanligt, medan giktartriter i övre extremiteter är mindre vanliga vid sjukdomsdebut. Förhöjda inflammationsparametrar i blodet är vanliga vid en giktattack, och subfebrilitet kan förekomma. Karakteristiskt för inflammationen vid en akut giktattack är att den ebbar ut på 1–2 veckor.

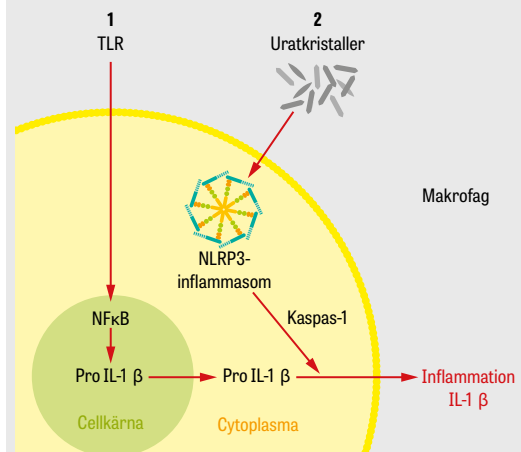
Cirka en femtedel av patienterna utvecklar med tiden en svårare giktssjukdom med allt tätare och ofta polyartikulära giktattacker som då kan engagera både övre och nedre extremiteter. De besvärsfria intervallen mellan attacker tenderar då att till sist i stort sett upphöra, varvid en mera kronisk polyartritbild uppträder. Detta sjukdomsstadium kännetecknas av genom huden synbara tofi, det vill säga utfällningar av uratkristaller i mjukdelar och kring leder.

Hyperurikemi och gikt

Förhöjda uratnivåer är en förutsättning för att uratkristallisering ska ske och leda till klinisk gikt, men långt ifrån alla individer med hyperurikemi får gikt. I en svensk kohortstudie visades att endast 13 procent av män och 18 procent av kvinnor med förhöjda uratnivåer under en uppföljningstid på knappt 30 år utvecklade gikt, då förhöjd uratkoncentration var definierad som över nivån för löslighet av urat in vivo (405 $\mu\text{mol/l}$) [2]. Risken för att utveckla klinisk gikt ökade linjärt med stigande uratnivåer.

Urat är slutsteget i purinmetabolismen, där de puriner som bryts ned till urat har sitt ursprung dels från cellsönderfall, dels från intag av purininnehållande

FIGUR 1. Inflammasomaktivering



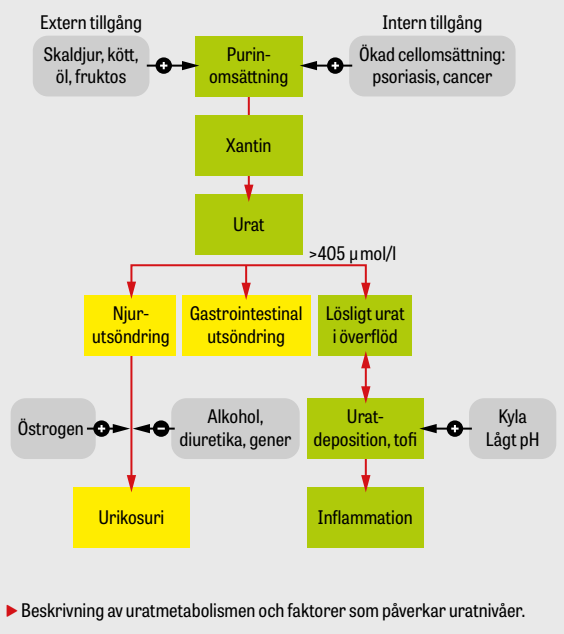
► Inflammasomaktivering av uratkristaller leder till interleukin (IL)-1-driven inflammation i två steg. I första steget aktiveras så kallade Toll-lika receptorer (TLR), vilket leder till produktion av pro-IL-1. I andra steget interagerar uratkristaller med makrofagens cellmembran, vilket leder till aktivering av NLRP3-inflammasomet och produktion av enzymet kaspas-1 som klyver pro-IL-1 till aktivt IL-1.

»Förhöjda uratnivåer är en förutsättning för att uratkristallisering ska ske och leda till klinisk gikt, men långt ifrån alla individer med hyperurikemi får gikt.«

HUVUDBUDSKAP

- Gikt är en kronisk inflammatorisk sjukdom som orsakas av förhöjda uratnivåer, vilket leder till klinisk gikt, det vill säga utfällningar av uratkristaller i mjukdelar och ledinflammationer.
- Överkonsumtion av puriner eller endogen överproduktion av urat bidrar i liten utsträckning till förhöjda uratnivåer – genetiska faktorer som styr njurutsöndring av urat är viktigare. Ändrad kosthållning ger därför i allmänhet inte någon betydelsefull sänkning av uratnivåer.
- Guldstandarden vid diagnostik är påvisande av uratkristaller i ledvätska, men nya radiologiska metoder som muskuloskeletalt ultraljud och datortomografi med dubbelenergiteknik har god sensitivitet och specificitet.
- Gikt är vanligt – prevalens och incidens ökar i västvärlden.

FIGUR 2. Uratmetabolismen



TABELL 1. Gikt-kalkylatorn – ett kliniskt poängbaserat diagnosstöd för gikt. Totalpoäng < 4 utesluter gikt; > 8 talar starkt för gikt; vid 4–8 rekommenderas vidare utredning med i första hand ledvätskeanalys. Från Janssens HJ, et al [11].

Manifestation	Poäng
Tofi	13
Urat (P/S-urat) > 350 µmol/l	3,5
Max inflammation inom 24 timmar	0,5
Rodnad över leder	1
Mono-/oligoartritattack	2
Manligt kön	2
¹ MTP 1-engagemang	2,5
Hypertoni eller > 1 hjärt-kärlsjukdom ²	1,5

¹MTP = metatarsofalangeal; ²Kärlkramp, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, stroke, TIA eller perifer kärlsjukdom

livsmedel, se Figur 2. Förhöjda uratnivåer uppstår dock främst på grund av otillräcklig utsöndring av slutprodukten urat via njurarna, där nedsatt njurfunktion i sig ger hyperurikemi, men där även genetisk variation i gener som kodar för urattransportörer har visat sig ha en avgörande roll. Överkonsumtion av puriner eller endogen överproduktion av urat är således sällan huvudsaken till höga uratvärden. Detta innebär att enbart ändrad kosthållning sällan är framgångsrik som giktbehandling. Däremot är det tänkbart att man kan få relevanta effekter på uratnivåer av att minska en hög alkoholkonsumtion, då alkohol (speciellt öl) såväl kan ha en lätt urathöjande effekt som vara en utlösande faktor för giktattacker.

Resultat från tvillingstudier talar för att ärftlighet förklarar 45–73 procent av variationen i uratnivåer [3–5]. Genetiska studier har de senaste åren identifierat ett flertal lokus som influerar uratnivåer. De största effekterna på uratnivåer ses vid variationer i gener som kodar för urattransportörer i njure och tarm [6].

URAT-1 är en viktig urattransportör i proximala tubuli. Tiaziddiuretika och även looperdiuretika ökar aktiviteten av URAT-1, vilket leder till ökad reabsorption av urat i tubuli och därmed förhöjda nivåer av serum-urat. Omvänt fungerar urikosuriska läkemedel som probenecid genom att hämma aktiviteten av URAT-1.

Den kemiska löslighetsgränsen för urat in vitro vid pH 7,4 och 37 °C är 405 µmol/l [7]. Löslighetsnivån sjunker kraftigt vid lägre temperaturer [7], vilket förklarar att uratkristallisering kan ske även vid lägre nivåer av urat, framför allt i perifera leder och i mjukdelar där temperaturen är lägre än 37 °C. Uratkristallisering kan ske vid uratkoncentrationer ner till 360 µmol/l, vilket är det allmänt accepterade gränsvärdet för hyperurikemi hos patienter med gikt. Att denna kliniskt relevanta gräns är lägre än laboratoriernas övre referens-

intervall (kvinnor > 50 år: 400 µmol/l och män ≥ 18 år: 480 µmol/l) leder troligtvis till att hyperurikemi vid gikt ofta underbehandlas.

Det har noterats att uratkristaller inlagras i senor i kollagenfibrernas längdriktning [8]. Kollagenfibrer antas kunna fungera som ett slags ramverk för kristallbildning och på så sätt underlätta denna. Vid artros exponeras ytliga kollagenfibrer på ledbrokets yta på ett sätt som verkar främja inlagring av uratkristaller [8]. Detta antas kunna förklara den kliniska observationen att giktattacker i hög utsträckning drabbar leder där artros föreligger [9].

Diagnostik

Guldstandarden vid diagnostik av gikt är påvisande av uratkristaller i ledvätska från engagerad led eller från misstänkta tofi. I praktiken är det dock vanligast att diagnosen ställs utifrån klinisk bild. Vid genomgång av patientjournaler i Västra Götalandsregionen noterades att ledpunktion för diagnos endast gjordes i cirka 1 procent av fallen [10].

Poängbaserade klassifikationskriterier för gikt togs fram gemensamt av de europeiska och amerikanska reumatologorganisationerna EULAR (European League Against Rheumatism) och ACR (American College of Rheumatology) 2015 och kan utgöra ett stöd vid diagnostik (se webb-kalkylator på <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/>).

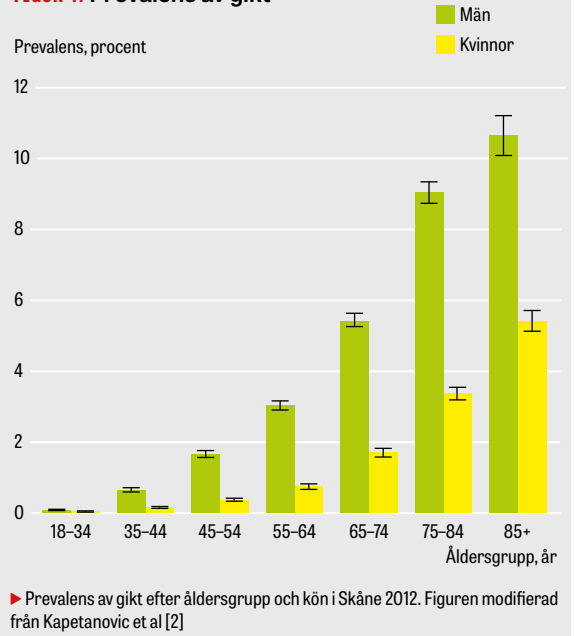
Ett mer lättanvänt kliniskt diagnosstöd som är framtaget för att användas när ledvätskeanalys inte har genomförts togs fram av holländska primärvårdsläkare 2010 [11] och validerades i en studie några år senare [12], se Tabell 1.

Konventionell slätröntgen är inte av något värde vid diagnostik av akut gikt, men vid kronisk tofös gikt kan lederna uppvisa typiska erosiva förändringar, ofta belägna en bit utanför ledkapselns fäste (Figur 3A), och

Figur 3. Radiologisk diagnostik vid gikt. A. Konventionell slätröntgen (pilen markerar cysta/erosion utanför själva leden). B. DECT (datortomografi med dubbelenergiteknik). Lednära inlagringar av uratkristaller framträder tydligt i vitt (pil). C. Ultraljudsbild där inlagrade uratkristaller vid ledbrösket i stortåns grundled syns som en dubbelkontur (pil).



FIGUR 4. Prevalens av gikt



► Prevalens av gikt efter åldersgrupp och kön i Skåne 2012. Figuren modifierad från Kapetanovic et al [2]

»Gikt är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen, och prevalens och incidens ökar såväl i Sverige som i övriga västvärlden.«

vid långt gånget sjukdom ses sublaxationer och ankylos.

Under det senaste decenniet har nya användbara bilddiagnostiska metoder för gikt utvecklats. Datortomografi med dubbelenergiteknik, DECT, kan vara användbar för diagnostik i oklara fall (Figur 3B). Dubbelenergitekniken möjliggör distinktion mellan olika kemiska substanser, vilket kan nyttjas till att bildmässigt påvisa uratkristallinlagringar som då tydligt kan skiljas från kalkinnehållande material. Undersökning med DECT har 81 procent sensitivitet och 91 procent specificitet för gikt jämfört med den diagnostiska guldstandarden, det vill säga påvisande av uratkristaller i ledvätska [13]. Muskuloskeletalt ultraljud kan användas som stöd vid diagnostik av gikt. Inlagringar av uratkristaller på ledbröskets yta visualiseras med ultraljud som en dubbelkontur (Figur 3C).

Epidemiologi

Gikt är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen, och prevalens och incidens ökar såväl i Sverige [14] som i övriga västvärlden.

Prevalensen ökar med stigande ålder och är högre hos män än kvinnor i alla åldersgrupper (se Figur 4). Prevalensen av gikt utifrån ICD-10-kodad gikt diagnos

i register har i Sverige studerats i Västra Götaland, där den befanns vara 1,8 procent [14]; i Skåne 1,7 procent [15]; i Dalarna 2,1 procent [opubl data; 2018] och i Stockholm 0,9 procent hos män och 0,3 procent hos kvinnor [16]. De lägre prevalenssiffrorna i studien från Stockholm förklaras utifrån en kortare »fångstperiod« i den studien; då diagnoser från tidigare år inkluderades var den totala prevalensen i Stockholm 1,4 procent. Hos män över 70 års ålder är prevalensen över 10 procent, vilket med hänsyn till sjukdomens vanlighet förmodligen innebär att gikt är en av de sämst behandlade sjukdomarna i sjukvården (se nästa artikel i temat).

Prevalens och incidens av gikt ter sig ha ökat globalt de senaste 50 åren [17], men olika falldefinitioner och metoder för prevalens- och incidensskattning försvårar till viss del jämförelse mellan länder och världsdelar. I de flesta västländer har prevalensen beräknats vara > 1 procent. Generellt verkar prevalensen av gikt vara lägre i utvecklingsländer, med reservation för att gikt epidemiologi inte är studerad i lika stor utsträckning i dessa länder. Genetiska faktorer/etnisk bakgrund anses förklara en stor del av de skillnader i giktprevalens man ser globalt, tillsammans med omgivningsfaktorer som blyexponering, kost och alko-

holkonsumtion [17]. Den högsta rapporterade prevalensen av gikt i världen återfinns hos maori-befolkningen i Australien och Nya Zeeland, där prevalensen beräknats vara 3,4 procent bland vuxna maorier [17]. Maori-befolkningen tenderar dessutom i större utsträckning att ha en svårare gikt med tofi jämfört med befolkning av europeiskt ursprung.

Incidensen av gikt i den vuxna befolkningen beräknades i Västra Götalandsregionen år 2012 vara 190 fall per 100 000 invånare och år, i Skåne 238 per 100 000 och i Dalarna 248 per 100 000 invånare.

Utifrån tillgängliga prevalens- och incidensdata kan man beräkna att 150 000 personer lever med gikt

och att totalt kring 15 000 individer årligen i Sverige insjuknar i gikt.

Sammanfattningsvis är gikt en sjukdom med i stort känd patofysiologi och tillgänglig men sällan använd effektiv behandling (se nästa artikel). Sjukdomen blir allt vanligare och borde uppmärksammas mer i dagens sjukvård. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Valgerdur Sigurdardottir, Per Wändell, Mats Dehlin och Lennart Jacobsson har erhållit konsultarvode från Grünenthal.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:F3M3

REFERENSER

- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
- Kapetanovic MC, Nilsson P, Turesson C, et al. The risk of clinically diagnosed gout by serum urate levels: results from 30 years follow-up of the Malmö Preventive Project cohort in southern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):190.
- Krishnan E, Lessov-Schlaggar CN, Krasnow RE, et al. Nature versus nurture in gout: a twin study. *Am J Med*. 2012;125(5):499-504.
- Kalousdian S, Fabsitz R, Havlik R, et al. Heritability of clinical chemistries in an older twin cohort: the NHLBI Twin Study. *Genet Epidemiol*. 1987;4(1):1-11.
- Whitfield JB, Martin NG. Inheritance and alcohol as factors influencing plasma uric acid levels. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1983;32(2):117-26.
- Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53.
- Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum*. 1972;15(2):189-92.
- Pascual E, Addadi L, Andres M, et al. Mechanisms of crystal formation in gout - a structural approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):725-30.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1374-7.
- Dehlin M, Stasinopoulou K, Jacobsson L. Validity of gout diagnosis in Swedish primary and secondary care - a validation study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:149.
- Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1120-6.
- Kienhorst LB, Janssens HJ, Fransen J, et al. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):609-14.
- Gamala M, Jacobs JWG, van Laar JM. The diagnostic performance of dual energy CT for diagnosing gout: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2117-21.
- Dehlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, et al. Incidence and prevalence of gout in Western Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:164.
- Kapetanovic MC, Hameed M, Turkiewicz A, et al. Prevalence and incidence of gout in southern Sweden from the socioeconomic perspective. *RMD Open*. 2016;2(2):e000326.
- Wändell P, Carlsson AC, Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev Med*. 2015;81:387-91.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.

SUMMARY

Gout – a common and well known disease

Hyperuricemia is defined by a blood urate level $> 405 \mu\text{mol/L}$, the cut-off value at which urate forms crystals in vivo. In 15-20% these individuals develop gout, clinically characterized by attacks of acute arthritis, initially and most commonly affecting MTP 1 or other joints, tendons and soft tissues of the foot. These attacks usually subside within 1 to 2 weeks. Over time attacks occur more frequently and can transform into chronic arthritis characterized by tophi. The gold standard for diagnosis relies on identification of urate crystals by polarization microscopy in aspirated joint fluid. This procedure is rarely performed in primary care where the majority of patients are seen, and gout is usually diagnosed by clinical criteria. New imaging technologies (ultrasound, dual-energy CT) can be helpful when aspiration is not available and when the diagnosis is unclear. Gout has a prevalence of 1.7% and incidence rate of approximately 200 per 100000 person-years in Sweden, figures that increase over time.