
ROTARU LARISA

GUTA:
NOI PROGRESE ÎN DIAGNOSTICUL
ȘI MANAGEMENTUL UNEI AFEȚIUNI VECHI

INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA de STAT
de MEDICINĂ și FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
din REPUBLICA MOLDOVA

ROTARU LARISA

G U T A:
NOI PROGRESE ÎN DIAGNOSTICUL
ȘI MANAGEMENTUL UNEI AFECȚIUNI VECHI

MONOGRAFIE



CHIȘINĂU, 2022

Monografia a fost aprobată la
Consiliul Științific al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
proces-verbal nr. 3/11 din 24.03.2022.

Autor:

Rotaru Larisa, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

Recenzenți:

Istrati Valeriu, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

Sasu Boris, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

Această publicație apare cu suportul financiar al Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare, în cadrul „Programelor de Posdoctorat”, proiectului „Comorbidități în gută: studiu polimorfizmului clinic, diagnosticului, strategii de tratament și prognostic” cu cifrul nr. 22.00208.807.02/PDI.

Machetare: editura Garomont-Studio

Redactare: Victoria Vântu

Tehnoredactare: Roșca Cristina

Pre-press: tipografia Garomont Studio

Editura: Garomont-Studio, SRL

Str. Ion Creangă, 39. Tel.: 067 228 277;

e-mail: garomont_print@promovare.md

Tipografia: SC Garomont Studio, SRL

Str. Alba Iulia, 75. Tel.: 076 706 287;

e-mail: garomont@promovare.md; garomont_print@promovare.md

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Rotaru, Larisa.

Guta: noi progrese în diagnosticul și managementul unei afecțiuni vechi : Monografie / Rotaru Larisa ; Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova. – Chișinău : Garomont-Studio, 2022. – 184 p. : fig., tab.

Bibliogr.: p. 163-184 (235 tit.). – Apare cu suportul financiar al Agenției Naț. pentru Cercet. și Dezvoltare. – 100 ex.

ISBN 978-9975-162-16-6.

CZU 616.72-002.78-07-08

R 82

© Rotaru Larisa

© CEP Medicina

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	7
INTRODUCERE	8
CAPITOLUL I. UNELE ASPECTE EPIDEMIOLOGICE	11
CAPITOLUL II. CRITERII DE CLASIFICARE A GUTEI	19
CAPITOLUL III. ETIOPATOGENIE	24
3.1. ALTERĂRILE METABOLISMULUI PURINELOR.....	24
3.2. ȚESUTUL OSOS	44
3.3. ȚESUTUL CONJUNCTIV	60
3.4. COLAGENUL.....	61
3.5. CAUZELE HIPERURICEMIEI.....	73
3.6. FACTORI PROVOCATORI AI HIPERURICEMIEI.....	74
3.7. PROCESELE ESENȚIALE ÎN PATOGENIA GUTEI.....	74
CAPITOLUL IV. GENETICA HIPERURICEMIEI ȘI GUTEI: DESCOPERIRI RECENTE	81
CAPITOLUL V. CLASIFICAREA GUTEI	86
CAPITOLUL VI. TABLOUL CLINIC	88
6.1. HIPERURICEMIA ASIMPTOMATICĂ.....	88
6.2. ATACUL ACUT DE GUTĂ.....	88
6.3. GUTA INTERCRITICĂ	90
6.4. GUTA CRONICĂ TOFACEE	90
6.5. VISCEROPATIILE GUTOASE	92
7.1. DATE MORFOPATOLOGICE	100
7.2. EXPLORĂRI PARACLINICE	105
7.3. INVESTIGAȚII INSTRUMENTALE	111
CAPITOLUL VIII. MANAGEMENTUL MALADIEI	118
8.1. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI	118
8.2. INTERVENȚII VIZATE DE STILUL DE VIAȚĂ	121

8.3. REGIMUL ALIMENTAR ECHILIBRAT	122
8.4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS	123
8.5. PREZICEREA RĂSPUNSULUI LA ULT.....	140
8.6. TRATAMENTUL GUTEI ACUTE	143
8.7. GUTA CRONICĂ ȘI TERAPIA DE REDUCERE A URAȚILOR...	147
8.8. CALITATEA ÎNGRIJIRII ÎN GUTĂ	150
CAPITOLUL IX. PROFILAXIA ATACURILOR DE GUTĂ	152
CAPITOLUL X. EVALUAREA PERSONALIZATĂ A PROGNOȘTICULUI	154
CAPITOLUL XI. CONCLUZII	156
CAPITOLUL XII. RECOMANDĂRI PENTRU DIAGNOSTICUL DE GUTĂ ȘI TRATAMENT	158
BIBLIOGRAFIE	163

LISTA ABREVIERILOR

ACR	Colegiul American de Reumatologie
ARIC	riscul de ateroscleroză în comunități
AU	acid uric
BCR	boala cronică de rinichi
CV	cardiovascular
HbA1c	hemoglobina glicată
HDL	lipoproteina cu densitate joasă
LDL	lipoproteina cu densitate înaltă
HGRPT	hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza
HTA	hipertensiunea arterială
HU	hiperuricemie
EULAR	Liga Europeană Împotriva Reumatismului (<i>European League Against Rheumatism</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
MUS	microcristale ale uratului monosodic
OA	osteoartrită
PRPP	fosforibozil pirofosfat
SCD	semnul conturului dublu
SM	sindrom metabolic
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor
NHANES	Studiul Național de Sănătate și Nutriție
FRPF	fosforibozilpirofosfat

INTRODUCERE

Guta este o boală ce constă în acumularea de microcristale ale uratului monosodic (MUS), ca urmare a hiperuricemiei. De remarcat faptul că formarea cristalelor reprezintă un proces reversibil, acestea dizolvându-se încet când nivelul seric al acidului uric devine normal, deci boala poate fi considerată tratabilă. Identificarea cristalelor de urat din lichidul sinovial permite un diagnostic simplu și exact. Diagnosticul bazat pe trăsături clinice și hiperuricemie este adesea inexact, chiar dacă pacienții corespund criteriilor de clasificare ale Colegiului American de Reumatologie. Conform unor publicații recente, guta este adesea diagnosticată greșit, iar managementul de multe ori nu se încadrează în standarde rezonabile [1, 11, 188].

Scopul principal al tratamentului este dizolvarea cristalelor depuse și, respectiv, vindecarea pacientului. Medicamentul utilizat este, de obicei, alopurinol, altele noi fiind disponibile în curând. Depozitul de cristale este silențios, dar poate fi semnalat de apariția atacurilor de gută. În aceste cazuri, tratamentul este eficient și, urmând o profilaxie adecvată, aceste atacuri pot fi evitate. Alterările asociate cu așa-numitul sindrom metabolic (cum ar fi hipertensiunea arterială, rezistența la insulină, dislipidemia, obezitatea abdominală și predispoziția la ateroscleroză) sunt adesea semnalate de gută și necesită o atenție corespunzătoare [2-4, 188].

În cadrul studiului de cohortă, au fost urmăriile 6.120 de cazuri de gută diagnosticate între 2006 și 2012, în Suedia au fost obținute următoarele date: între expunerea profesională la praf și gută există o asociație semnificativă – riscul de a dezvolta gută în aceste condiții este cu 10% mai ridicat. În cazul femeilor, posibilitatea este și mai mare: expunerea la praf crește riscul de a dezvolta această maladie cu 27%. Obezitatea și consumul de alcool sunt și în acest studiu factori majori, care cresc riscul de a dezvolta gută: de două ori mai mare printre consumatorii de alcool (OR:2.26, 95% CI:1.94-2.62); de aproape patru ori – în caz de obezitate (OR:3.75, 95% CI:3.36-4.19) [8-10, 188].

Termenul ”guta” este atribuit celor mai evidente manifestări ale depunerii microcristalelor uratului monosodic, inflamația articulară, inițial episodică, apoi persistentă și tofii gutoși, recunoscute încă în antichitate. Termenul a persistat până astăzi, o atenție tot mai sporită acordându-se ideii fundamentale a depunerii cristalului, și a obținut o poziție relevantă pentru modul de percepere a bolii, inflamația articulară fiind doar o consecință. Deși pare rezonabil ca termenul ”gută” să includă toate depunerile de microcristale ale uratului monosodic – chiar dacă nu s-a produs încă inflamația articulară, rămâne nesigur dacă trebuie să restricționăm termenul la semnificația sa inițială, pentru a ne referi la manifestările artritei și tofii gutoși vizibili/palpabili sau să extindem sensul pentru a acoperi ideea de bază a depunerii MUS cu manifestările sale diferite [2-5].

În monografia de față vom lua în considerare această definiție mai largă a gutei. Ghidurile privind diagnosticul și managementul gutei, publicate recent de către Liga Europeană Împotriva Reumatismului – European League Against Rheumatism (EULAR) [1, 2] și indicatorii de calitate a îngrijirii din SUA [3] evidențiază interesul actual pentru gută. Cele mai multe progrese în diagnosticul și managementul gutei au fost realizate înainte de epoca modernă a medicinei bazate pe dovezi. Însă, în pofida experienței acumulate în diagnosticul și tratamentul gutei, numărul de studii randomizate este foarte mic. Cu toate acestea, majoritatea experților ar fi de acord că în prezent, boala este bine cunoscută și înțeleasă, iar tratamentele disponibile sunt foarte eficiente. O astfel de concluzie ne sugerează, cu câteva excepții, că gută nu mai este o problemă, iar pacienții diagnosticați cu această maladie pot fi siguri că starea lor va fi ușor de monitorizat. În mod surprinzător, practica clinică în gută rămâne mult în spatele obiectivelor ușor realizabile [4]. Această lacună se explică prin lipsa de interes manifestată de specialiștii în domeniu. În ultimii ani, sporește interesul pentru evaluarea modului de monitorizare a gutei în comunitate; această cercetare a arătat că un diagnostic necorespunzător bazat pe interpretarea caracteristicilor clinice și a hiperuricemiei [5, 6] (un mod foarte tradițional, dar inexact de abordare a diagnosticului de gută) și utilizarea medicamentelor disponibile fără suficientă atenție [5, 7–9], adițional

monitorizării slabe a pacienților [7, 10, 11], au transformat guta pentru mulți pacienți în ceea ce nu ar trebui să fie niciodată: o sursă cronică și persistentă de durere și slăbiciune. În multe țări, tratarea pacienților cu gută este realizată în cadrul îngrijirii primare, calitatea îngrijirii ameliorându-se atunci când este supravegheată de reumatologi, chiar dacă rezultatele, nu corespund așteptărilor [6, 10].

În articolele recente, a fost abordată problema gestionării nesatisfăcătoare a maladiei și necesitatea întreprinderii unor acțiuni [4, 12–14], însă fără a fi propuse planuri concrete. Se pare că reumatologii nu iau în seamă semnele îngrijirii proaste a pacienților cu gută, cauza fiind lipsa de interes față de o boală percepută de mulți drept una minoră (chiar dacă orice medic care are grijă de bolnavi cu gută știe cât de severă poate fi această boală). O întrebare stringentă adresată reumatologilor vizează interesul pentru îngrijirea pacienților cu gută. Dacă suntem interesați, atunci trebuie obligatoriu să acționăm imediat, iar primul pas necesar este să aplicăm aceleași standarde de nivel înalt în îngrijirea gutei, pe care le solicităm în multe alte boli. Implementarea tehnicilor de analiză a cristalelor în secțiile de reumatologie pentru a garanta un diagnostic corect și respectarea ghidurilor de tratament disponibile (sau dezvoltarea altora noi) sunt acțiuni la fel de importante. De fapt, dacă suntem de părere că nu reumatologii ar trebui să fie medicii care tratează guta, atunci trebuie găsită o soluție alternativă pentru pacienții cu gută din întreaga lume [5, 6, 188].

CAPITOLUL I.

UNELE ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Au fost înregistrate progrese semnificative în urma numeroaselor studii recente axate pe examinarea epidemiologiei gutei, incluzând investigații fundamentale ale frecvenței apariției gutei, ale factorilor de risc ai acesteia și ale relației dintre hiperuricemie și gută, inclusiv comorbiditatea și mortalitatea asociate cu boala [21, 34].

Incidență și prevalență

Conform rezultatelor unui studiu pan-european care a inclus 14 țări, prezentat în cadrul Congresului Ligii Europene de Combatere a Reumatismului (EULAR 2019), incidența și prevalența gutei rămâne o premisă importantă. Proiectul a început în 2018 și a utilizat un chestionar online de 15 minute, dezvoltat împreună cu pacienți și experți medicali. Au fost înregistrate mai mult de 1.100 de răspunsuri de la pacienți cu gută (cu o medie de 2,9 atacuri în anul precedent) din Austria, Belgia, Franța, Danemarca, Germania, Italia, Irlanda, Malta, Olanda, Norvegia, Portugalia, Spania, Suedia și Elveția. Chestionarele a peste 1.000 de pacienți au arătat că un sfert dintre aceștia au fost diagnosticați doar după 4 sau mai multe atacuri de gută. Mai mult, peste 70% dintre pacienți au avut atacuri în ultimul an, o treime dintre aceștia având peste 3 atacuri. Mai puțin de jumătate dintre pacienți sunt monitorizați prin dozări multiple periodice ale acidului uric seric, iar 59% nu au vizite medicale periodice de urmărire. Cu toate acestea, 8 din 10 pacienți declară că sunt mulțumiți de tratament și nu se așteaptă la o mai bună gestionare a bolii. Rezultatele chestionarului arată că medicii de familie sunt cei care stabilesc cel mai des diagnosticul de gută (73% vs. 8% diagnosticați de către reumatolog), cei care discută cu pacientul despre această boală (68% vs. 15%) și cei care au tratat cel mai recent atac (59% vs. 11%). Mai mult de 3 pacienți din 4 au comorbidități precum: hipertensiune arterială (52%), hipercolesterolemie (41%) și diabet zaharat de tip 2 (23%). În ceea ce privește tratamentul, 58% primesc

medicație pentru reducerea nivelului de AU, 43% – antialgice, 25% – colchicină, 13% – analgezie non-medicală și 12% – corticosteroizi [27-30].

Datele Studiului Național de Sănătate și Nutriție (NHANES) III au estimat prevalența gutei de 2,7% în SUA, cu cele mai mari rate observate la bărbații vârstnici (11% - la bărbații cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani) (*figura 1*) [24]. O frecvență ușor scăzută a cazurilor de gută a fost atestată folosind baza de date națională generală de cercetare a Regatului Unit (GPRD), cu o prevalență de 1,4% în 1999 [3].

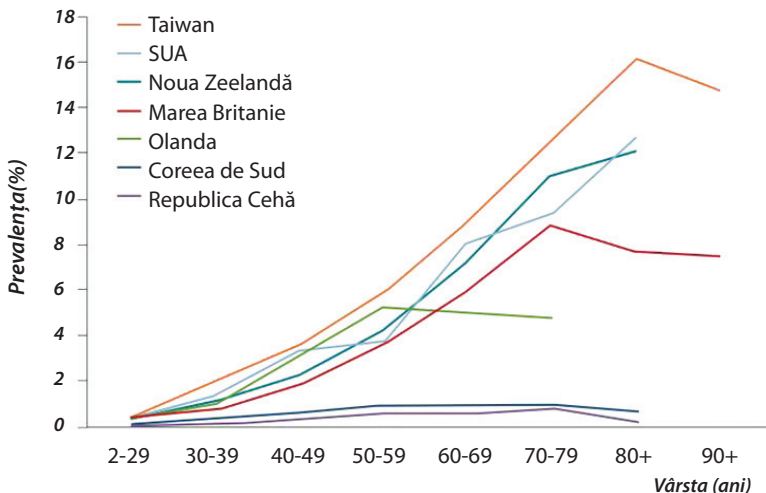


Figura 1.

Prevalența procentuală a gutei la diferite etape de vârstă, în diferite țări [24]

Similar cu rezultatele oferite de NHANES-III, gută a fost înregistrată mai frecvent la bărbații în vârstă, cu o prevalență de aproximativ 7% la bărbații cu vârsta de peste 65 de ani [3].

Aceste studii confirmă, de asemenea, o predominanță izbitoare a gutei, cu raporturi între bărbați și femei ce se apropie de 4:1, raporturi care scad dramatic în grupele de vârstă mai mari, deoarece incidența gutei (care este extrem de scăzută la femeile mai tinere) crește la femeile aflate în postmenopauză (*figura 2*) [24].

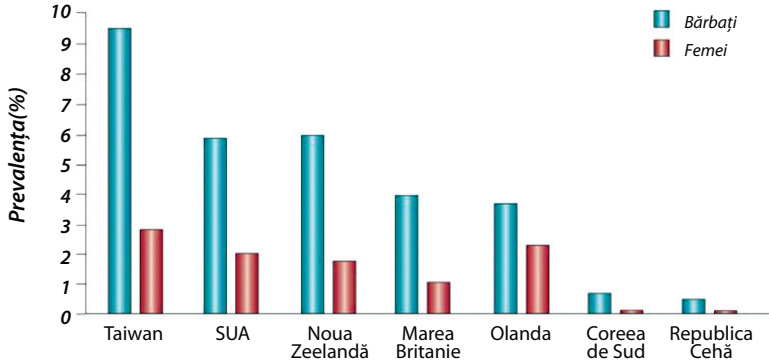


Figura 2.

Prevalența procentuală în dependență de sex, în diferite țări [24]

De remarcat că atât incidența, cât și prevalența gutei au crescut în întreaga lume în ultimele decenii [4–6]. Savații din Proiectul de Epidemiologie de la Rochester (MN, SUA) au observat o creștere de două ori mai mare a incidenței gutei primare (pacienți fără expunere diuretică) pe o perioadă de 20 de ani, care s-a încheiat în 1996 [4]. Creșteri similare ale frecvenței gutei au fost raportate atât în Noua Zeelandă [6], cât și în Marea Britanie [5]. Deși nu sunt cunoscute motivele dezvoltării complicațiilor gutei, există o supoziție că acest lucru reflectă tendințele în selectarea factorului prevalent ce cauzează guta, inclusiv rata crescută de obezitate și SM (vezi mai jos) [7–9].

Incidența și prevalența gutei au fost dificil de definit cu precizie din cauza incertitudinii de diagnosticare și a dependenței frecvente de boală sau a codurilor de diagnostic autoraportate în studiile epidemiologice [3–6, 9], care sunt metode asociate cu clasificarea greșită. Criteriile de clasificare a gutei, elaborate pentru astfel de studii, sunt adesea confuze și imposibil de aplicat în practica de cercetare. Nu putem utiliza criteriile de evaluare a reumatologului ca „standard de aur”, acestea oferind doar valori predictive modeste pentru identificarea gutei [10, 11].

Pentru a defini cu exactitate adevărata povară a sănătății publice provocată de gută în prezent, este necesară o documentare definitivă a

formării de tofi sau a MUS în lichidul sinovial, fapt adesea considerat imposibil. De exemplu, printre pacienții cu incidente de gută, identificați în cadrul proiectului de epidemiologie Rochester, mai puțin de o treime au fost supuși artrocentezei diagnostice [4]. În plus față de cuantificarea frecvenței gutei, diagnosticul precoce al gutei este important pentru a optimiza rezultatele de sănătate pe termen lung [22].

Problemele legate de clasificarea sau diagnosticul hiperuricemiei și al gutei sunt agravate în continuare de lipsa de standardizare a analizei cristalelor și a măsurărilor de urat seric. Multe laboratoare clinice, de exemplu, consideră că nivelurile de acid uric seric mai mari de 6,8 mg/dL (360 μ mol/l) sunt „în limite normale”, bazate exclusiv pe normele populației și nu pe știința biologică. Astfel, stabilirea unei căi eficiente de a facilita identificarea precoce și exactă a acestor pacienți un imperativ primordial în îngrijirea gutei [23].

În majoritatea studiilor, prevalența gutei este de cel puțin 1%. În unele țări este mult mai mare, de exemplu, 3,6% la europenii din Noua Zeelandă și 6,4% la populația indigenă polineziană maori din Noua Zeelandă. Guta este mult mai frecventă la bărbați decât la femei; este rară înaintea menopauzei și mai frecventă la bătrânețe (figura 3) [22, 41].

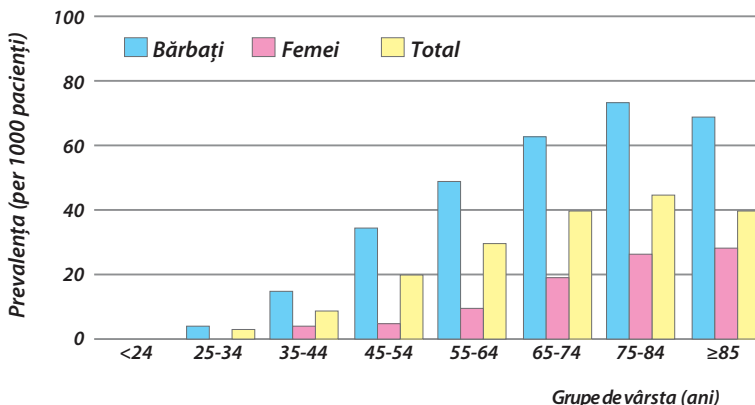


Figura 3.

**Prevalența atacului acut de gută la 1000 de pacienți,
după sex și vârstă [41]**

FACTORIILE CARE AFECTEAZĂ CONCENTRAȚIA DE URAT SERIC [24].***Factorii care reduc concentrația de urat seric***

- dieta: produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi;
- medicamente: inhibitori de xantin oxidază (alopurinol, febuxostat), medicamente uricosurice (sulfipirazonă), medicamente uricazice (rasburicază), anticoagulante cumarinice și estrogeni.

Factorii care cresc concentrația de urat seric

- dieta: carne, pește, alcool (în special bere și băuturi spirtoase), obezitatea și creșterea în greutate;
- medicamente: diuretice, salicilați în doză mică, pirazinamidă, etambutol, citotoxice; intoxicații cu plumb;
- maladii: creșterea nivelului de purine – în tulburări mieloproliferative și limfoproliferative, anemie hemolitică cronică, hemoglobinopatii, policitemie secundară, talasemie; sinteză crescută de purină – deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, sindromul Lesch-Nyhan; excreție renală redusă – hipertensiune arterială, hipotiroidie, anemie cu celule în seceră, hiperparatiroidism, boală renală cronică.

Guta apare numai atunci când serul este saturat cu urat, adică la o concentrație mai mare de 0,42 mmol/L. Multe laboratoare indică valoarea dată drept normală în cazul bărbaților; intervalul normal este mai mic pentru femeile aflate în perioada premenopauză [13-15]. Hiperuricemia asimptomatică este frecventă; 9,4% dintre bărbații europeni din Noua Zeelandă au o concentrație de urat seric mai mare de 0,42 mmol/L și 2,2% au o concentrație de urat seric mai mare de 0,54 mmol/L. Doar un număr redus de persoane cu hiperuricemie dezvoltă gută. Chiar și atunci când concentrația de urat este de 0,6 mmol/L sau mai mare, incidența anuală a gutei este de doar 6% (*figura 4*) [17, 36].

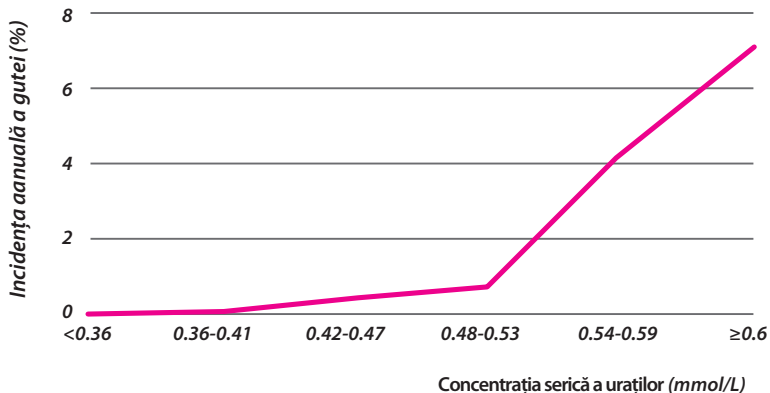


Figura 4.

Incidența anuală a gutei în dependență de concentrația serică a uraților [17]

Factorii stilului de viață au un efect important asupra incidenței gutei. Acest lucru a fost confirmat de profesioniștii din domeniul sănătății masculine, autori ai unui studiu de cohortă de 12 ani, efectuat pe 47150 de cazuri de gută. Incidența a fost mai mare la cei obezi (*figura 6*) [17], la consumatorii de alcool sau în ambele cazuri. Este relevant faptul că aportul de bere, dar nu și vinul, a crescut incidența gutei, probabil pentru că purina conținută de bere are un efect independent de alcool (*figura 5*) [17]. Incidența a fost, de asemenea, sporită la cei cu un aport mai mare de carne sau pește, legumele bogate în purine nu au avut niciun efect, în timp ce produsele lactate cu conținut scăzut de grăsimi au fost benefice, posibil din cauza unui uricosuric, efectului cazeinei și al lactalbuminei [25, 26, 37]. Hiperuricemia este asociată cu un risc cardiovascular crescut. Pentru unii pacienți hiperuricemia poate deveni mai mult un factor de risc cardiovascular independent, decât o asocieră. În timpul screeningului, la pacienții care se prezintă cu gută, merită de analizat minuțios factorii de risc cardiovascular. Un studiu olandez a constatat că la pacienții cu gută, despre care nu se știa că au boli cardiovasculare, prevalența hipertensiunii arteriale, a hipercolesterolemiei și a asocierii lor au fost de 39%, 8%, respectiv 5% [17, 23].

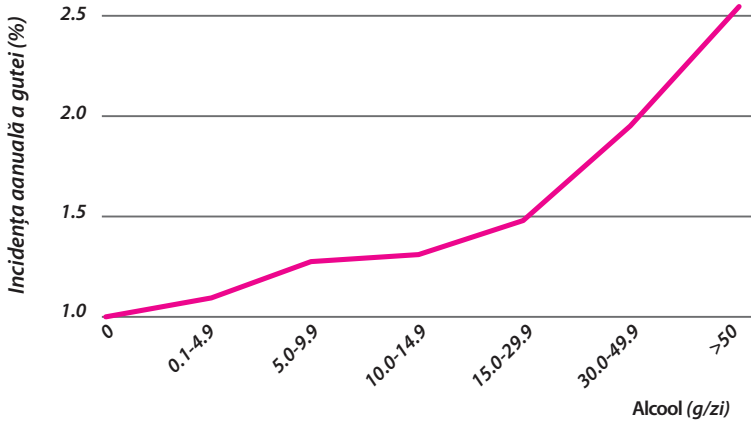


Figura 5.

Riscul relativ al gutei în dependență de consumul de alcool, g/zi [17]

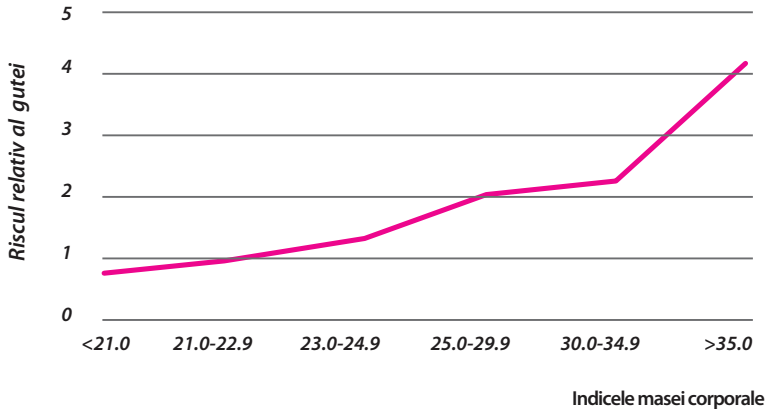


Figura 6.

Riscul relativ al gutei în dependență de indicele masei corporale a pacienților [17]

Predispoziția nu este un factor cauzal. În studiile normative, 22% dintre bărbații care au avut concentrații de urat seric mai mari de 9 mg/dL au dezvoltat gută pe parcursul unei perioade de 5 ani, o rată mult mai mare decât printre bărbații cu un nivel de urat seric mai mic de 9 mg/dL. Cu toate acestea, un total de 78% dintre bărbații din acest studiu, cu nivel de urat seric mai mare de 9 mg/dL, nu au dezvoltat gută pe parcursul unei perioade de 5 ani, demonstrând că hiperuricemia predispoziționează la gută, dar nu provoacă gută [31, 35].

Alți factori, atunci când sunt combinați cu hiperuricemie, contribuie la depunerea de cristal și dezvoltarea gutei. Exemple elocvente sunt traumatismele și iritațiile. Pacienții cu hiperuricemie au tendința de a avea depuneri de MUS în zona traumată sau iritare. Adesea este afectată prima articulație metatarsofalangiană, cel puțin parțial, fiind un loc de stres mecanic. De asemenea, iritarea mecanică a cotului poate cauza depozitarea cristalelor în bursa olecranonului. Temperaturile scăzute favorizează depunerea cristalelor, ceea ce poate explica de ce pavilionul urechii și piciorul sunt adesea locurile de depunere a cristalelor și ale dezvoltării de tofi. De asemenea, cristalele se depun cu o incidență crescută în articulațiile anterior bolnave. Nodulii Heberden sunt un bun exemplu. Un pacient cu artroză la nivelul degetelor poate prezenta creșterea dramatică a durerii și tumefacție din cauza unei acutizări de gută suprapusă pe osteoartrită [32, 38].

CAPITOLUL II.

CRITERII DE CLASIFICARE A GUTEI

Guta este o boală cronică sistemică tofacee, caracterizată prin depuneri tisulare importante de MUS și, ca urmare, dezvoltarea inflamației la pacienții cu hiperuricemie, cauzate de factorii de mediu și/sau genetici [16, 198].

Guta este una dintre cele mai bine înțelese dintre afecțiunile reumatologice și una dintre cele mai ușor tratabile. Chiar și nespecialiștii ar trebui să poată diagnostica și trata majoritatea pacienților, cu condiția ca unele principii importante să fie respectate. Managementul unei minorități de pacienți, inclusiv al celor cu insuficiență renală, este dificil și deseori nesatisfăcător din cauza opțiunilor de tratament restrânse. În această lucrare, sunt analizate, în primul rând, principiile esențiale care stau la baza diagnosticului și a managementului gutei, urmate de abordări practice [15, 19, 198].

Denumirea de *gută* este de origine latină (*gutta* – picătură; în secolul al XIII-lea se credea că otrava care cade în picături în articulația afectată provoacă gută). În prezent știm că gută rezultă din răspunsuri inflamatorii la depunerea microcristalelor uratului monosodic (MUS), derivate din fluidele corporale saturate cu urați. Există trei condiții prealabile pentru dezvoltarea gutei [17, 18, 198]:

1. dezvoltarea hiperuricemiei care duce la saturația cu urați;
2. formarea cristalelor MUS;
3. interacțiuni între cristale MUS și leucocite.

Episoadele recurente de artrită gutoasă acută apar la pacienții care progresează prin aceste etape. Unii pacienți cu gută acută recurentă, în special cei cu hiperuricemie necontrolată, dezvoltă gută tofacee cronică caracterizată prin tofi (agregate macroscopice ale MUS) în țesuturile moi [4-6].

1963 Criterii de Roma [4-6]:

- tumifierea dureroasă a articulațiilor, debut brusc, remisie în 1-2 săptămâni;
- acid uric seric: 7 mg sau mai mult la bărbați, 6 mg sau mai mult la femei;
- prezența tofilor;
- prezența cristalelor de urat în lichidul sinovial.

1966 Criterii de New York [4-6]:

- două atacuri de tumifiere dureroasă a articulațiilor, debut brusc, remisie în 1-2 săptămâni;
- un atac care implică un deget mare – așa cum este descris în punctul de mai sus;
- prezența tofilor;
- răspuns la colchicină – reducerea majoră a inflamației în 48 de ore.

1977 Criterii ale Colegiului American de Reumatologie (S.L.Wallace et al.) [4-6]:

- A. prezența cristalelor caracteristice de AU în lichidul sinovial;
- B. prezența tofilor, ce conțin microcristale ale AU (confirmată microscopic);
- C. prezența a 6 din următoarele 12 semne enumerate mai jos:
 1. mai mult de 1 acces de artrită acută în anamneză;
 2. inflamație articulară care atinge apogeul într-o singură zi;
 3. monoartrită acută;
 4. hiperemie deasupra articulației afectate;
 5. afectarea unilaterală a tarsului;
 6. afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene I;
 7. tumefierea asimetrică a unei articulații;
 8. tumefiere și dureri în articulația metatarsofalangiană I;
 9. suspexție de tofi gutoși;
 10. imagini chistice subcondrale fără eroziuni la examinarea radiologică;
 11. hiperuricemie;
 12. culturi negative pentru bacterii în lichidul sinovial.

N.B! La 95,5% bolnavi cu gută în stadiile incipiente se depistează nu mai puțin de 5 semne de boală dată.

2015 Criteriile ACR și EULAR [4-6]

Tabelul 1.

Criteriile de diagnostic pentru gută după ACR/EULAR 2015

Domeniu/Criteriu	Categorii	Punctaj
CLINIC		
Modelul de implicare a articulației/bursei în timpul episodului (simptomaticele) vreodată	Glezna sau mijlocul piciorului, ca parte a episodului monoarticular sau oligoarticular, fără implicarea primei articulații metatarsofangiene	3
	Implicarea primei articulații metatarsofangiene (ca parte a episodului monoarticular sau oligoarticular)	2
Caracteristicile episodului clinic: • eritemul articulației afectate (raportată la pacient sau observată de medic); • nu poate suporta atingerea sau presiunea asupra articulației afectate; • dificultate mare la mers sau incapacitate de a folosi articulația afectată.	1 caracteristică clinică	1
	2 caracteristici clinice	2
	3 caracteristici clinice	3
Evoluția episodului acut în timp: • prezență (mereu) de ≥ 2 , indiferent de tratamentul antiinflamator; • timp de durere maximă < 24 ore; • rezolvarea simptomelor ≤ 14 zile; rezoluție completă (până la nivelul de bază) între episoadele simptomatice.	1 episod acut tipic	1
	Episoade tipice recurente	2
Tof gutos	Prezent	4
LABORATOR		
Acid uric seric (trebuie marcată cea mai înaltă valoare indiferent de moment)	6 – 8 mg/dL (0.36 – 0.48 mmol/L)	2
	8 – 10 mg/dL (0.48 – 0.60 mmol/L)	3
	≥ 10 mg/dL (≥ 0.60 mmol/L)	4

IMAGISTICĂ		
Depunere de urat	Semnul conturului dublu la USG sau dovadă a depozitelor de urați la DECT (tomografie computerizată cu energie duală)	4
Afectarea articulară în gută (măinile și picioarele)	Leziuni gutoase radiografice	4
≥8 puncte = GUTA	<4 mg/dL (<0.24 mmol/L)	-4
Scorul maximal = 28 puncte	Absența cristalelor monourat de sodiu	-2

Mai multe lucrări recente au oferit o perspectivă asupra factorilor de risc epidemiologic pentru dezvoltarea hiperuricemiei și a gutei, fundamentată pe rezultatele studiului de urmărire profesională în sănătate (HPFS), conștientizând relația dintre factorii dietetici/nutriționali și riscul de gută. În comparație cu cei cu un aport zilnic scăzut, persoanele care utilizează în alimentație produse cu conținut sporit de purine, precum carnea și fructele de mare, au manifestat un risc cu aproximativ 40-50% mai crescut de gută [12]. În mod similar, aportul de băuturi alcoolice a fost asociat pozitiv cu riscul de gută, un risc care pare a fi dependent de doză și, cel mai surprinzător, sporit pentru consumatorii de bere [13]. În schimb, autorii studiilor sus-menționate au descoperit că un consum crescut de produse lactate a redus semnificativ riscul de gută [12]. Cercetările recente, relevă că atât vitamina C, cât și aportul de cafea au dovedit a fi factori de protecție împotriva dezvoltării gutei [14, 15]. Rămâne de definit modul în care diverșii factori alimentari influențează sinteza și/sau excreția uratului seric și riscul de gută. O mai bună cunoaștere a mecanismelor de acțiune care stau la baza acestor influențe dietetice va fi esențială pentru stabilirea viitoarelor tratamente și prevenirea gutei. Dintre numeroșii factori dietetici examinați în riscul apariției gutei, posibil niciunul nu a atras mai mult atenția decât aportul de sirop de porumb cu nivel ridicat de fructoză, factor care a determinat, de asemenea, incidența rapidă a obezității și a diabetului zaharat de tip 2, fiind introdus ca „supliment” alimentar la sfârșitul anilor 1960 [7, 8, 16, 17]. S-a sugerat că fructoza duce direct la hiperuricemie prin descompunerea ATP

dependentă de fructokinază și că hiperuricemia indusă de fructoză joacă un rol cauzal în epidemia de obezitate și în SM [18]. În plus, s-a demonstrat că ingestia ridicată de fructoză crește tensiunea arterială, ceea ce determină caracteristicile sindromului metabolic la bărbații adulți sănătoși [19]. Este relevant că această creștere a tensiunii arteriale a fost atenuată prin administrarea de alopurinol, diminuându-se numărul cazurilor noi de SM la această populație [19].

Conform HPFS, cercetarea denotă că aportul mare de fructoză sporește probabilitatea de a dezvolta gută (HR: 2,02; IC 95%: 1,49-2,75). Nu sunt excluși nici alți factori de risc, precum consumul de alcool [8]. În acest studiu, consumul a două sau mai multe băuturi răcoritoare pe zi (o sursă comună de fructoză dietetică) a fost asociat cu un risc de apariție a gutei cu aproximativ 80% mai mare. Studiile ulterioare vor fi direcționate spre examinarea impactului pe care modificările dietetice axate pe reducerea aportului de fructoză l-ar putea avea asupra diminuării complicațiilor gutei. Apariția gutei este influențată și de factorii genetici redați în rapoartele despre antecedente familiale și observații de gută „precoce” la pacienții cu tulburări genetice rare, inclusiv boala Lesch-Nyhan (deficiență legată de cromosomul X în hipoxantină guanină fosforibosiltransferază) și nefropatia hiperuricemică juvenilă familială (moștenire autosomală dominantă a unei mutații în uromodulină). Recent, în baza studiilor de asociere la nivelul genomului, cercetătorii au identificat loci genetici asociați cu creșterea nivelului de acid uric și dezvoltarea gutei atât la afro-americani, cât și la cei cu strămoși europeni [20]. În mod specific, polimorfismele cu un singur nucleotid în SLC2A9, SLC17A3 și ABCG2 au fost asociate cu creșteri modeste, dar semnificative ale riscului de gută. Aceste descoperiri subliniază din nou importanța manipulării renale a uratului, deoarece genele date codifică proteine exprimate în tubii renali. Studiile genetice asupra hiperuricemiei și a susceptibilității gutei nu cunosc progresul celor efectuate în alte boli reumatice mai puțin obișnuite. De exemplu, în cazul artritei reumatoide și al lupusului, datele sunt furnizate de studiile de asociere la nivelul genomului, reliefându-se pregnant patogeniza și intervențiile potențiale pentru aceste condiții. Actual, progrese similare sunt urmărite și în cazul gutei [27-30].

CAPITOLUL III.

ETIOPATOGENIE

3.1. ALTERĂRILE METABOLISMULUI PURINELOR

Acizii nucleici sunt compuși macromoleculari cu o structură extrem de complexă, ce se găsesc în toate celulele vii, inclusiv virusuri. Ei formează, în asociație cu proteinele, nucleoproteide deosebit de importante din punct de vedere biologic. Pe lângă transmiterea eredității de la o generație la alta, acizii nucleici sunt responsabili și pentru natura, structura și controlul formării proteinelor specifice. Deci rolul esențial al acizilor nucleici constă în înmagazinarea, transmiterea și transcrierea informației genetice în biosinteza tuturor proteinelor din organisme [33, 41].

Cum realizează acizii nucleici aceste sarcini reprezintă, în prezent, subiectul unora dintre cele mai intense și promițătoare cercetări. Acizii nucleici au fost izolați pentru prima dată, în 1868, ca nucleoproteide din „puroi chirurgical” de către anatomistul elvețian Friedrich Miescher. El a stabilit că materialul izolat conține o cantitate ridicată de fosfor și azot care conferă materialului analizat un caracter acid și l-a denumit nuclein [39, 45, 197].

Ulterior, aceste substanțe complexe au fost izolate și studiate, de către diferiți cercetători, din nucleee ale celulelor vii. Un important pas în studierea acizilor nucleici a fost făcut de către biochimistul german Albrecht Kossel, care arată, în 1879, că nucleinele sunt formate dintr-o componentă proteică și una non-proteică. Pentru această componentă non-proteică Richard Altmann propune, pentru prima dată, în 1889, denumirea de acid nucleic [40, 78, 197].

Astăzi se știe că acești compuși se găsesc și în alte părți ale celulei, nu numai în nucleu. Ulterior, au fost obținuți numeroși acizi nucleici din țesuturi animale, vegetale și microorganisme. S-a observat că celulele cu nucleu mare sunt cele mai bune surse de acizi nucleici. Din acest motiv, pentru studiul acizilor nucleici a fost utilizat, în mod deosebit, timusul,

glanda limfoidă responsabilă de medierea imunității celulare, locul unde se dezvoltă celulele albe, limfocitele. Biochimistul german Albrecht Kossel descoperă, de asemenea, cele 5 baze majore, componente ale acizilor nucleici (adenina, citozina, guanina, timina și uracilul). Pentru studiile sale asupra acizilor nucleici și proteinelor i se acordă, în 1910, Premiul Nobel [42, 47, 197].

Până în anii 1940 oamenii de știință credeau că acizii nucleici sunt prea simpli pentru a servi ca material genetic, considerând că acesta reprezintă o proteină. În anul 1944, bacteriologul canadiano-american Oswald T. Avery (1877–1955) și colegii săi de la Institutul Rockefeller pentru Cercetări Medicale au demonstrat că ADN-ul este material genetic de bază. În 1953 biofizicianul englez Francis Crick și biochimistul american James Dewey Watson au construit un model al ADN-ului care a revoluționat biologia, a determinat înțelegerea a numeroase procese genetice și celulare și aplicarea acestora în diferite domenii cum sunt medicina sau criminalistica. Pentru aceste descoperiri Crick, Watson și Wilkins au primit Premiul Nobel în anul 1962 [43, 52, 197].

Acizii nucleici sau polinucleotidele sunt cele mai mari biomolecule, având în medie greutatea moleculară de până la ordinul 10^{11} . Masa moleculară a ADN-ului depinde de complexitatea biologică a organismului viu. De exemplu, la bacterii este de ordinul 2×10^9 , în timp ce la oameni și animale, aceasta este în jurul valorii 10^{11} . Masa moleculară a ARN-ului este semnificativ inferioară celei a ADN-ului. Monomerii din care se formează sunt reprezentați de mononucleotide interconectate prin legături 3', 5' fosfodiesterice. Acizii nucleici sunt de două tipuri: ADN – acizi dezoxiribonucleici și ARN – acizi ribonucleici [44, 56, 197].

Cantitățile de ADN, respectiv ARN, în celule depind de natura organismului și respectiv a celulei. De exemplu, în spermatozoizi concentrația de acizi nucleici reprezintă până la 60% din greutatea uscată; în majoritatea celulelor variază între 1 și 10%, în timp ce în fibrele musculare este în jur de 0,2%. Cantitatea de ARN este de regulă de 5-10 ori mai mare decât cea de ADN în țesuturile unde au loc sinteze active de proteine (ficat, pancreas, embrioni etc.), în timp ce în țesuturile cu sinteze moderate de proteine acest raport scade la 0,3-2,5 [45, 58, 197].

Compozenții acizilor nucleici

Hidroliza acizilor nucleici. Prin clivajul legăturilor fosfodiesterice din acizii nucleici se obțin monomerii constituenți și anume: nucleotidele. Hidroliza ulterioară succesivă, indiferent de metoda utilizată (cu acizi, baze, enzime sau alte metode), arată că acizii nucleici conțin trei categorii de componenți: acidul fosforic, baze azotate – baze purinice (adenina, guanina), baze pirimidinice (citozina, timina, uracil) și pentoze (riboza și dezoxiriboza). O parte dintre acești compuși sunt comuni celor două tipuri de acizi nucleici, alții se află doar în ADN, respectiv doar în ARN [46, 48, 197]:

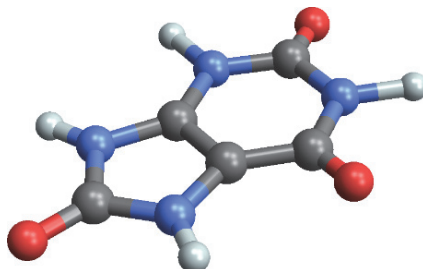
Tip de componenți		Tipul de acid nucleic	
Fosfat	Fosfat (P)	ADN	ARN
Baze purinice	Adenina (A)	ADN	ARN
	Guanina (G)	ADN	ARN
Baze pirimidinice	Citozina (C)	ADN	ARN
	Tiamina (T)	ADN	–
	Uracil (U)	–	ARN
Pentoză	Dezoxiriboza (dR)	ADN	–
	Riboza (Rib)	–	ARN

Au fost izolate din unii acizi nucleici și alte baze azotate, în afară de cele 5 principale menționate, în cantități mici – circa 30, numite baze azotate minore [197].

Sinteza acidului uric

Figura 7.

Formula acidului uric [19]



Acidul uric se formează în urma oxidării bazelor purinice – fosforibozilpirofosfatului (FRPF) și a glutaminei (figura 7) [19]. Mai întâi se formează predecesorul nucleozidelor purinice – *acidul inozinic*. Metabolismul acidului inozinic decurge printr-o reacție de scindare

consecutivă în hipoxantină, xantină și acid uric. Această reacție este catalizată de xantinoxidază [50, 63, 197].

Producția de acid uric și metabolismul său sunt procese complexe, care implică diferiți factori ce reglează producția hepatică, precum și excreția renală și intestinală a acestui compus. Acidul uric este produsul final al unui bazin exogen de purine și al metabolismului endogen purinic. Sursa exogenă variază semnificativ în funcție de dietă, iar proteinele animale condiționează acest bazin purinic. Sinteza endogenă de acid uric are loc la nivelul ficatului, al intestinelor și al altor țesuturi, cum ar fi mușchii, rinichii și endoteliul vascular [49, 197].

Acidul uric este un compus organic heterociclic $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihidro-1H-purină-2,6,8(3H)-trionă) cu o greutate moleculară de 168 Da. Multe enzime sunt implicate în conversia celor doi acizi nucleici purinici, adenina și guanina, în acid uric. Inițial, adenzin monofosfatul (AMP) este transformat în inozină prin două mecanisme diferite: îndepărtarea unui grup „amino” prin deaminaze pentru a forma inozin monofosfat (IMP), urmată de defosforilare cu nucleotidază pentru producerea de inozin sau îndepărtarea unui grup de fosfat de nucleotidază pentru a forma adenzină, urmată de deaminare cu producerea inozinei [61, 64, 65, 197].

Guanin monofosfatul (GMP) este transformat în guanozină de nucleotidază. Nucleozidele, inozina și guanozina sunt convertite în continuare în hipoxantină de bază purină și guanină, respectiv, prin nucleozidă purină fosforilază (PNP). Hipoxantina este apoi oxidată pentru a forma xantină prin xantin-oxidază (XO), iar guanina este deaminată pentru a forma xantină prin deaminază guanină. Xantina este din nou oxidată de xantin-oxidază pentru a forma produsul final, acidul uric. Figura 8 prezintă calea enzimatică de degradare a purinelor. La pH-ul fiziologic, acidul uric este un acid slab cu un pK_a de 5,8. Acidul uric există în majoritatea sa ca urat, sarea acidului uric. Pe măsură ce concentrația uraților în sânge se mărește, formarea cristalelor de acid uric crește. Intervalul normal de referință al acidului uric din sângele uman variază între 1,5 și 6,0 mg/dL la femei și între 2,5 și 7,0 mg/dL la bărbați (figura 8) [51, 68, 197].

Solubilitatea acidului uric în apă este scăzută, iar la om concentrația medie de acid uric în sânge este apropiată de limita solubilității (6,8 mg/dL). Când nivelul acidului uric este mai mare de 6,8 mg/dL,

cristalele de acid uric se formează sub formă de MUS. Oamenii nu pot oxida acidul uric la alantoină, compus mai solubil, din cauza lipsei de urat oxidază. În mod normal, cea mai mare eliminare zilnică a acidului uric are loc prin rinichi [53, 69, 197].

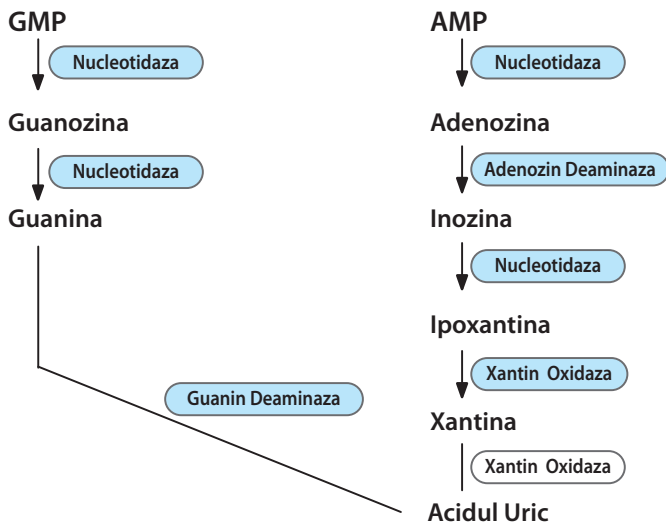


Figura 8.

Degradarea enzimatică a purinelor la om [69]

Concentrația acidului uric poate fi măsurată în ser, plasmă, urină și în condensul expirat al respirației. Determinarea acesteia include metode de acid fosfotungistic (PTA), metode de scindare prin uricaze, metode de cromatografie lichidă de înaltă performanță, sisteme de chimie uscată și metode de biosenzori. Înainte de identificarea uratului în urină, ar putea fi necesară alcalinizarea urinei, din cauza cristalizării uratului la pH mai mic de 5,75. Producția și catabolismul purinelor sunt relativ constante între 300 și 400 mg pe zi. Rinichii elimină aproximativ două treimi din cantitatea de AU, pe când tractul gastro-intestinal – o treime. Aproape tot volumul de AU este supus filtrării glomerulare, iar reabsorbția și secreția post-glomerulară reglează cantitatea de excreție a acestuia. Tubul proximal este locul de reabsorbție și secreție a acidului uric, iar aproxi-

mativ 90% este reabsorbit în sânge. Acest lucru se realizează, în primul rând, la nivelul tubului proximal de către transportatorii care schimbă anionii intracelulari pentru AU. Procesul de reabsorbție a acidului uric se desfășoară cu precădere, în segmentul S1 al tubului proximal. În segmentul S2 al tubului proximal, volumul acidului uric secretat îl depășește pe cel reabsorbit. Reabsorbția post-secretorie are loc în porțiunea distală a tubului proximal și aproximativ 10% din acidul uric filtrat apare în urină. Hiperuricemia este un factor-cheie de risc pentru dezvoltarea gutei, a disfuncției renale, a hipertensiunii arteriale, a hiperlipidemiei, a diabetului zaharat și obezității. Hiperuricemia apare ca urmare a creșterii producției de acid uric, a excreției renale de acid uric mai joase sau a unei combinații a celor două [55, 67]. Se caracterizează printr-un nivel ridicat de acid uric în sânge, provocând depunerea cristalelor de uree în articulații și rinichi. În general, hiperuricemia la adulți este definită ca o concentrație de acid uric din sânge mai mare de 7,0 mg/dL la bărbați și de 6,0 mg/dL la femei. În mod normal, acidul uric este excretat în urină. Cu toate acestea, excreția acidului uric poate fi afectată de boli renale, ceea ce duce la hiperuricemie [78,79, 197].

Trei transportatori de urați, URAT1/SLC22A12, GLUT9/ SLC2A9 și ABCG2/BCRP, au fost raportați că joacă un rol important în reglarea acidului uric seric (SAU), iar disfuncțiile lor provoacă tulburări ale transportului de urați. Printre acestea, disfuncția comună a exportatorului ABCG2 s-a dovedit a fi o cauză majoră a hiperuricemiei și gutei. În plus, hipouricemia renală este provocată de excreția crescută a uraților renali. Identificarea moleculară a URAT1, ca schimbător de urat apical dominantă a tubului proximal uman, a fost un eveniment de referință în fiziologia homeostaziei urate. Proteina URAT1 este codificată de gena SLC22A12, parte a mării familii SLC22 de transportatori de ioni organici. URAT1 este un membru al ramurii transportorului de anion organic (OAT) din această familie de gene. Expresia heterologă în ovocitele *Xenopus* indică faptul că URAT1 uman poate transporta urații (absorbție de urați etichetați 14C) cu un Km de $371 \pm 28 \mu\text{M}$. Pătunderea bazolaterală a uratului în celulele tubilor proximali renali este determinată, cel puțin parțial, de gradientul direcționat spre exterior pentru dicarboxilați, cum ar fi α -ketoglutarat (α -KG), la rândul său, generat de absorbția

dependentă de Na⁺ prin SLC13A1. Astfel, în veziculele membranei bazolaterale renale, schimbul de uree este semnificativ trans-stimulat de α -KG. OAT1 și OAT3 influențează transportul de uree cu anioni divalenți, cum ar fi α -KG, sugerând că sunt potrivite pentru intrarea bazolaterală a uratului, condus de α -KG intracelulare, în timpul secreției de uree. Variația genetică a ABCG2 umane, o pompă de eflux acționată de ATP, constituie un factor major în hiperuricemia umană. O pierdere sau o reducere a secreției de urat renal mediată ABCG2 ar duce la creșterea reabsorbției uraților renali, având în vedere că excreția renală redusă a uratului este considerată a fi mecanismul hiperuricemic subiacent la marea majoritate a pacienților cu gută [54, 57, 197].

Transportorul cu membrană GLUT9 (SLC2A9) este distinct printre alți membri ai familiei transportatorilor de glucoză (GLUT sau SLC2) datorită specificității substratului și identității secvențiale. În timp ce majoritatea celor 14 membri ai superfamiliei GLUT transportă glucoză sau alte monozaharide, GLUT9 s-a dovedit a transporta, în esență, uree. Polimorfismele nucleotidice unice în genele SLC2A9 au fost, de asemenea, asociate cu gută, boala coronariană și infarctul miocardic. Toți cei 14 membri GLUT manifestă caracteristici structurale comune, cum ar fi 12 transmembrane helice, aminoacizi citoplasmatici și carboxiterminali și un site de glicozilare legat de N, deși site-ul de glicozilare variază de la o familie la alta. În ceea ce privește GLUT9, au fost descrise două izoforme, SLC2A9a și SLC2A9b, care codifică cele două proteine hGLUT9a și b, distincte doar de primele 29 de reziduuri ale domeniilor N-terminal. GLUT9a este exprimat omniprezent, în timp ce GLUT9b este limitat la principalele organe implicate în transportul uraților, cum ar fi ficatul și rinichii. A fost caracterizat transportul uraților mediat de GLUT9, relevându-se independența acestuia de sodiu, clorură și anioni, dependența de tensiune, curenții fiind înregistrați la pH-ul fiziologic. În total, datele furnizate până în prezent sunt compatibile cu un model de transport în care GLUT9 este un neportat, fără a fi excluse și alte posibilități [59, 60, 197].

Hiperuricemia poate fi cauzată nu doar de dereglări ale excreției de AU provocate de disfuncții renale, dar și de generarea crescută de acid uric. Diete bogate în purină sau fructoză; expunerea la plumb pot contribui, de asemenea, la ridicarea nivelului de acid uric. Fructoza este o

moleculă unică de zahăr ce epuizează rapid ATP și crește cantitățile de AU. La anumiți oameni, o deficiență a enzimelor cauzată de mutații genetice poate provoca, de asemenea, niveluri crescute de acid uric în sânge. De exemplu, hipoxantina-guanina fosforibosil transferaza (HGPRT) catalizează formarea DE PMI și GMP pentru reciclarea bazelor purine cu 5-fosforibosyl-alfa-pirofosfat (PRPP) ca un co-substrat [62, 66, 197].

Sindromul Lesch-Nyhan, o tulburare genetică rară, cu transmitere X-lincată cauzată de deficiența HGRPP, duce la acumularea de purină și PRPP, utilizate în depozitarea hipoxantinei și a guaninei. Defectul HGPRT duce la acumularea de hipoxantină și guanină, ceea ce determină hiperproducția de AU. PRPP (fosforibosil pirofosfat) în exces crește, de asemenea, rata de sinteză de novo a purinei și, în consecință, promovează formarea produsului său final de degradare, acidul uric. Sindromul Lesch-Nyhan este rezultatul acumulării de niveluri ridicate de acid uric în organism începând cu vârsta copilăriei, ceea ce duce la gută severă, disfuncție renală, retard mental, disfuncție neurologică și comportamente automutilante [27, 39, 197].

Nivelurile ridicate de AU în sânge au fost mult timp asociate cu guta. Bărbații manifestă un risc mai mare de a dezvolta guta decât femeile din cauza hiperuricemiei mai pronunțate. Patologic, guta este cauzată de o creștere a nivelului de acid uric din sânge, ceea ce duce la depuneri de cristale în articulații, tendoane și alte țesuturi, la calculi renali din AU. Recent, guta a fost asociată cu boli cardiovasculare. În plus, mai multe studii au asociat, de asemenea, hiperuricemia cu precursorii bolilor cardiovasculare, inclusiv HTA, SM și boala coronariană, precum și cu boli vasculare interconectate, cum ar fi: bolile cerebrovasculare, demența vasculară, preeclampsia și bolile de rinichi [70, 71, 197].

Studiile clinice au demonstrat că hiperuricemia se referă la activitatea plasmatică crescută a reninei plasmatice la pacienții cu HTA. Un model de hiperuricemie ușoară tratată cu diuretic a dezvoltat hipertensiune arterială după câteva săptămâni, din cauza vasoconstricției renale mediate de acidul uric cu o activare a sistemului renin-angiotensină (RAS). Un studiu clinic recent raportează că nivelul ridicat de AU, este un predictor prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Studiile in vitro arată că acidul uric induce expresia genică a chemokinelor, a

factorilor de creștere, cum ar fi proteina chemoattractant monocite-1 (MCP-1), a factorului de creștere derivat din trombocite și stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare. În plus, expresia MCP-1 indusă de AU în celulele musculare netede vasculare a fost atenuată de antioxidanți, sugerând o implicare a mecanismului dependent de redox. În celulele musculare netede vasculare, acidul uric activează căile proinflamatorii critice și stimulează proliferarea celulară. În celulele endoteliale, acidul uric scade biodisponibilitatea oxidului nitric și inhibă migrarea și proliferarea celulelor, mediate parțial prin expresia proteinei C reactive. În adipocite, efectele dependente de redox ale AU sunt mediate prin activarea producției de oxidanți intracelulari prin NADPH oxidază. Activarea ERK, ca răspuns la AU, a fost urmărită în celulele musculare netede vasculare și în adipocite. Spre deosebire de hiperuricemia cronică, creșterea acută a AU poate induce diverse efecte benefice subiecților umani. Administrarea AU crește capacitatea antioxidantă plasmatică, reduce stresul oxidativ asociat exercițiilor fizice la subiecții sănătoși și restabilește funcția endotelială la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și la fumătorii obișnuiți. AU, cel mai frecvent antioxidant, cu o capacitate antioxidantă plasmatică de până la 60%, poate implica diferite mecanisme de acțiune [70, 71, 197, 235].

Stabilizează vitamina C în ser, mai ales datorită proprietăților sale de chelatare a fierului și stinge peroxinitritul, un oxidant potențial dăunător, ducând la formarea unui donator stabil de oxid nitric (NO) in vitro. În concentrații apropiate de nivelurile fiziologice la om, AU previne inactivarea indusă de peroxid de hidrogen a superoxidului extracelular-dismutază (ecSOD), o enzimă care înlătură anionii superoxidați (O_2^-). De asemenea, s-a sugerat că AU contracarează daunele oxidative legate de ateroscleroză și îmbătrânire la om [58, 197].

Constatările menționate vizează rolul benefic al AU, cum ar fi păstrarea funcției vasculare, în cazul provocărilor fiziologice sau patologice. Acțiunile pro-oxidante și pro-inflamatorii atribuite AU ar putea fi în mare parte rezultatul conversiei xantinei dehidrogenazei în xantină oxidază și al acumulării ulterioare a speciilor reactive de oxigen (ROS) în paralel cu producția de AU, ca efect al degradării ATP în condiții ischemice. În acest caz, producția secundară de SRO ar putea provoca reacția

inflamatorie și deteriorarea peretelui arterial care au fost atribuite excesului de AU [72, 73, 197].

Hiperuricemia are un efect protector în boli neurodegenerative, inclusiv boala Parkinson (PD), scleroză multiplă și boala Alzheimer/demență. De exemplu, nivelurile mai ridicate de acid uric reduc riscul de PD și de progresie a bolii. Deși mecanismele asociate sunt probabil eterogene, majoritatea teoriilor subliniază rolul specific de antioxidant al AU [74, 75, 197].

5'-Nucleotidaza

Enzima 5'-Nucleotidaza hidrolizează nucleotide monofosfați sau monofosfați deoxinucleotidil la nucleotide și deoxinucleotide mai mult fosfat anorganic. Această enzimă, împreună cu nucleotid kinaza, reglează sursa nucleotidelor din celule. Au fost identificate și descrise șapte izoforme ale enzimei 5-Nucleotidaza urmărindu-se o nomenclură diferită în funcție de localizarea subcelulară. Cinci izoforme sunt citosolice, una este situată în matricea mitocondrială și una este legată de membrana plasmatică exterioară [76, 197].

Prima izoformă citosolică (cN-I) este exprimată în special în mușchii scheletici și cardiaci. cN-I a fost izolat și caracterizat din inima multor animale, inclusiv a omului. Activitatea acestei izoforme citosolice este foarte afectată de pH, care, la diferite specii, ar trebui să fie între 6,5 și 7,0 și cationi divalenți Mg^{2+} , Mn^{2+} și Co^{2+} . Omul deține două gene NT5C1A și NT5C1B care codifică pentru produsele sale înrudite cN-IA și cN-IB. Gena NT5C1A este localizată pe cromozomul 1, iar produsul său proteic înrudit, cN-IA, este descris ca o enzimă care preferă AMP ca substrat. La om, ARN-ul acestei izoforme este prezent în mușchiul scheletic, dar și în inimă, în creier, în pancreas, în ficat, în testicule și uter. cN-IA uman are o relevanță deosebită în protecția inimii; de fapt, în condiții normale, formarea AMP este mai intensă, în timp ce în condiții de ischemie sau hipoxie se acumulează adenina, care urmează să fie produsă în cantități mari. Creșterea producției de adenină, în acest caz, este rezultatul inhibării activității adenozinokinazei și al activității crescute a cN-IA. Din punct de vedere structural, enzima cN-IA pare a fi un tetramer. cN-IA preferă AMP ca substrat, iar forma umană are un K_m între 1,46 și 1,9 mM. Gena

NT5C1B codifică pentru cN-IB și este localizată pe cromozomul 2. Din punct de vedere funcțional, cN-IB diferă puțin de cN-IA, iar substratul său de excelență este AMP. La om, cN-IB este omniprezent, iar expresia ARNm este deosebit de mare în testicul și cea mai mică – în creier și în mușchiul scheletic; cN-IB există ca un dimer [77, 197].

A doua izoformă citosolică (cN-II) a fost prima nucleotidază descrisă și purificată. Prin activitățile sale, aceasta hidrolizează de preferință 5'-IMP, 5'-GMP, 5'-deoxy-IMP și 5'-deoxy-GMP, cu ajustarea concentrației celulare de IMP și GMP. Gena cN-II este localizată pe cromozomul 10. ARNm-ul său este exprimat într-un mod omniprezent, cu o expresie mai mare în pancreas, în mușchiul scheletic și în inimă. Din punct de vedere structural, cN-II se manifestă ca un tetramer capabil să formeze oligomeri cu greutate moleculară mai mare la adăugarea de ATP. Enzima funcționează optim la o valoare a pH-ului de 6,5, dar în cazul în care este analizată o reacție de transfer a grupului fosfat, rezultatul optim al pH-ului pare să fie de 7,0. În plus, activitatea sa depinde de prezența cationului Mg^{2+} . Când Mg^{2+} este înlocuit cu Co^{2+} și Zn^{2+} cN-II activitatea se reduce esențial. S-a demonstrat o corelație între activitatea ridicată a acestei enzime citosolice și dezvoltarea tulburărilor neurologice [80, 197].

Gena pentru a treia citosolic 5'-Nucleotidază (cN-III) este localizată pe cromozomul 7 și această izoformă este singura compusă dintr-un monomer. CN-III catalizează defosforilarea nucleofosfaților monofosfați pirimidină nucleozidică și nu are activitate pe substraturile purinei. Enzima este exprimată în multe părți al corpului, precum: cordul, măduva osoasă, ficatul, testiculele, colonul, stomacul și creierul. Deficiența acestei enzime este asociată cu o formă de anemie hemolitică. În special pacienții homozigoți cu mutații ale genei pentru cN-III dezvoltă anemie și acumulare masivă de citidină și fosfat uridin care interferează cu eritrocitele de glicoliză. În general, mutațiile care afectează această genă provoacă îmbinarea aberantă și codonii stop prematuri care întrerup brusc secvența normală de aminoacizi a proteinei relative. Chiar și activitatea acestei izoforme, citosolicul I și II 5'-Nucleotidază, este influențată de ionul Mg^{2+} , pH-ul său optim fiind de 7,5 [81, 82, 197].

Gena pentru a patra izoformă citosolică (cN-IV) este localizată pe cromozomul 17, iar enzima sa activă este o deoxiribonucleotidază dimerică. Secvența ADN este formată din 5 exoni și 4 introni [83-85, 197].

Funcția mitocondrială 5'(3')-deoxiribonucleotidază (mdN) este de a proteja mitocondriile de nivelurile excesive de dTTP. Gena sa cN-IV este localizată pe cromozomul 17 și este formată din 5 exoni și 4 introni, sugerând o origine comună cu o omologie de 52%. Enzimele umane și de șobolan recombinante prezintă o activitate scăzută cu purin monofosfat și niciuna cu citidină monofosfat. Pe lângă mdN, se necesită Mg^{2+} ion și un pH optim cu valori între 5,0 și 5,5 [83-85, 197].

În cele din urmă, trebuie să luăm în considerare ultima izoformă a celei nucleotidază localizate la suprafață (ectonucleotidaze, eN). Principalul rol funcțional al ecto-nucleotidazelor este de a hidroliza ribo- și deoxiribonucleozid 5'-monofosfați, inclusiv AMP, CMP, UMP, IMP și GMP, chiar dacă AMP este, în general, nucleotida cea mai eficient hidrolizată. De fapt, producția de adenzină extracelulară din AMP extracelular este considerată a fi o funcție majoră a eN. Modificările în exprimarea acestor enzime sunt responsabile pentru disponibilitatea adenozinei. Funcțiile suplimentare ale eN sunt de a menține cantitatea exactă de adenzină pentru recaptarea celulară și salvarea purinei și de a asigura calea majoră de comunicare intercelulară [83-85, 197].

Adenozin deaminaza

Adenozin deaminaza (ADA) este o enzimă importantă în metabolismul purinei care catalizează deaminarea atât adenozină, cât și 2'-deoxiadenozină la inozină și 2'-deoxiinozină și, respectiv, amoniac. Adenozina este o nucleozidă purină endogenă care acționează ca un regulator de rețea homeostatică în toate sistemele vii prin mai multe căi dependente de AR și AR-independente (unde AR este receptorul adenozinei). În interiorul celulelor, adenozina este implicată în energia celulară și metabolismul purinei, fiind, de asemenea, eliberată sau produsă în mediul extracelular în care se leagă de RUP; membrana celulară și acțiunea sa sunt determinate de receptorul de care se leagă [83-85, 197].

Adenozina contribuie la ameliorarea diferitor condiții metabolice și patologice, cum ar fi reglarea metabolică intrarenală a funcției renale,

în astm și hipoxie, în ischemie cardiacă și în reglarea severității inflamației în timpul unui răspuns imun. Există un acord general că adenzina este un neuromodulator important în sistemul nervos central, jucând un rol crucial în excitabilitatea neuronală și transmiterea sinaptică/nonsinaptică în hipocampus și în ganglionii bazali. Adenzina este, de asemenea, asociată cu boala Alzheimer, boala Parkinson, schizofrenia, boala Huntington, epilepsia, dependența de droguri și somnul [83-85, 197].

ADA există în toate țesuturile umane, dar cele mai înalte niveluri și activitate se atestă în sistemul limfoid, cum ar fi ganglionii limfatici, splina și timusul. De asemenea, este esențial pentru proliferarea, maturarea și funcția celulelor limfocitelor T. Se presupune că ADA deține un rol esențial în dezvoltarea sistemului imunitar, în timp ce deficiența sa înăscută provoacă imunodeficiență combinată severă (SCID). În plus, activitatea ADA se schimbă într-o varietate de alte boli, inclusiv sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), anemia, diverse limfoame, tuberculoza și leucemia. Pe de altă parte, ADA reglează nivelurile de adenzină endogenă, ceea ce duce la suprimarea sistemului imunitar prin inhibarea celulelor limfoide sau mieloide, inclusiv neutrofile, macrofage, limfocite și trombocite [83-85, 197].

ADA este o enzimă care conține zinc (β/α)₈. Triozin fosfat izomeraza (TIM), formată din opt β -fire centrale paralele și opt α -helice periferice, este unul dintre cele mai frecvent observate pliuri proteice. În toate enzimele (β/α)₈, în ciuda diversificării reziduurilor catalitice și a specificităților substratului, locurile active sunt buzunare în formă de pânne formate din capetele C-terminale ale celor opt fire β și bucelele $\beta\alpha$ care leagă firele β cu α -helicele ulterioare. În schimb, se consideră că bucelele, care se află în partea din spate a butoiului și leagă α -helice cu β -fire ulterioare, sunt implicate în stabilitatea proteinelor. Separarea spațială a regiunilor importante pentru activitate și pentru stabilitate este considerată a fi importantă pentru enzime, ceea ce permite modificări conformaționale în timpul legării ligandului/substratului, catalizei și menține structura nativă stabilă globală a unei proteine [83-85, 197].

ADA poate adopta două conformații foarte diferite: formele închise și deschise. În absența substratului, ADA adoptă forma deschisă. Forma închisă a enzimei este de obicei observată în complexe cu analogi

de substrat care posedă cadrul adeninei, indicând faptul că este atinsă după legarea substratului. Forma închisă constă dintr-un subsite hidrofob (F0) și o zonă hidrofilă (S0) perfect închisă într-o poartă structurală formată din coloana vertebrală peptidică a unui β -strand (L1822-D185) și două lanțuri laterale leucina (Leu 58 și Leu 62) dintr-un α -helix (T57-A73). Când se deschide poarta structurală, site-ul activ se modifică în formă deschisă care conservă subsite-urile S0 și F0 și prezintă două subsite-uri hidrofobe suplimentare în jurul porții, definite ca F1 și F2. Îndepărtarea unei molecule de apă specifice care se leagă în partea de jos a locului activ ar putea fi un declanșator al schimbării conformaționale de la forma deschisă la cea închisă. Adenozina sau compușii ce imită legarea substratului de locul activ interferează cu molecula de „apă declanșatoare”, care se îndepărtează. În consecință, se promovează tranziția la forma închisă și interacțiunea dintre substrat și enzimă este crescută [83-85, 197].

Există două tipuri diferite de AAS: ADA1 și ADA2. Ambele enzime au fost identificate în organismul uman împreună cu o genă pentru proteina asemănătoare ADA (ADAL sau ADA3) cu funcție necunoscută. Deși ADA1 nu exprimă nicio secvență de semnal necesară în mod normal pentru secreția de proteine de către celule, enzima a fost găsită în fluidele extracelulare. Greutatea moleculară și parametrii catalitici reprezintă caracteristicile diferențiate ale ADA2 și ADA1. La om, izoenzima ADA1 este codificată de gena ADA de 32 kb pe cromozomul 20q și apare ca un monomer solubil de 41-kDa cu 363 aminoacizi. ADA2 este codificată de gena regiunii critice a sindromului „cat eye” 1 (CECR1), o genă localizată pe cromozomul 22, membră a unei noi familii de ADGFs (factori de creștere legați de ADA). ADA2 are o masă moleculară de aproximativ 100 kDa. Este o enzimă mai abundentă în plasmă decât în ADA1; are o constantă Michaelis-Menten $K_m = 2$ mM, de câteva ori mai mare decât concentrația de adenzină în plasmă (0,1 μ M), sugerând că rata de deaminare a adenzinei catalizate de ADA2 este aproape de zero la concentrații fiziologice de adenzină. Numai anumite tipuri de celule exprimă ADA2 la om, în timp ce ADA1 este prezent în toate celulele. PH-ul optim pentru activitatea ADA2 este diferit de ADA1 (pH 6,5 și 7,5 pentru ADA2 și, respectiv, ADA1); ADA2 afișează o sensibilitate mai scăzută la mulți inhibitori specifici ai ADA1 și este mai stabilă la

temperaturi ridicate decât ADA1. Acest lucru sugerează că ADA2 își exprimă activitatea numai la niveluri ridicate de adenzină și pH scăzut, condiții care sunt asociate cu creșterea tumorii, hipoxie și inflamație. Cu toate acestea, la concentrații fiziologice de adenzină, ADA2 are o activitate ADA extrem de scăzută și, prin urmare, poate funcționa diferit de forma sa catalitică. Această activitate suplimentară independentă de ADA poate explica existența a două AAA cu aceleași acțiuni catalitice la om. ADA2 este un homodimer simetric în contrast cu ADA1 monomeric. Compararea locurilor catalitice ale ambelor izoenzime a evidențiat diferențe mari în aranjarea buzunarelor de legare, ceea ce explică diferențele dintre aceste proteine și substraturile și inhibitorii lor. Glicozilarea extensivă și prezența unei legături disulfide conservate și a unei peptide de semnal în molecula enzimatică denotă elocvent că ADA2, spre deosebire de ADA1, este conceput pentru a acționa în mediul extracelular, în funcție de prezența sa în ser [86-89, 197].

ADA1 joacă un rol metabolic nu numai ca o enzimă citosolică cheie în calea purină, dar și ca o ectoenzimă prin reglarea nivelurilor extracelulare de adenzină. De fapt, deși locația ADA este în principal citosolică, a fost găsită pe suprafața celulară a multor tipuri de celule, inclusiv neuroni; prin urmare, poate fi considerată ca o ectoenzimă. ADA este o proteină a membranei periferice, deci are nevoie de proteinele integrale ale membranei pentru a fi ancorate în membrană. În afară de A1Rs și A2BRs, o altă clasă de proteine de legare ecto-ADA este CD26, o glicoproteină transmembranară multifuncțională, care acționează ca un receptor și o enzimă proteolitică. S-a demonstrat că ADA ancorată pe suprafața celulei dendritice, probabil de către A2BR, se leagă de CD26 exprimată pe suprafața celulelor T, declanșând co-stimularea și permițând un răspuns imun îmbunătățit [86-89, 197].

Fiind cel mai abundent tip de celule albe din sânge care răspunde la infecții și atacuri ale invadatorilor străini, neutrofilele ar putea poseda mai mult un tip de receptor de adenzină, iar aceasta reglează funcția neutrofilelor într-un mod opus prin ligaturarea receptorilor ADA1 (imunostimulatori) și ADA2 (imunosupresoare). A fost raportat un număr de inhibitori ai ADA cu diferite grade de potență. Într-un studiu au fost investigate efectele imunosupresoare și antiinflamatorii ale FR234938, ca

inhibitor non-nucleozidic al ADA. Mai mult decât atât, a fost cercetat rolul deoxicoformicinei, un alt inhibitor al ADA, în tratamentul celulelor carcinoamelor de colon și al neoplasmelor hematologice. Prin contrast, au fost raportate efecte ale ibuprofenului și ale medazepamului asupra deficitului imunitar. Astfel, s-a constatat că purina poate acționa ca activator ADA, care fiind o proteină cu un singur lanț, îndeplinește mai multe funcții, în concordanță cu definiția unei proteine moonlighting [86-89, 197].

Fenomenul *moonlighting* devine recunoscut ca unul comun, cu implicații importante pentru biologia sistemelor și sănătatea umană. ADA poate fi considerat un exemplu clasic al acestei familii particulare de proteine multifuncționale, fiind, independent, o enzimă care degradează adenzina, un stimulator care promovează proliferarea și diferențierea celulelor T, în principal prin interacțiunea cu clusterul de diferențiere CD26, și un modulator aosteric al RUP, care sunt membri ai familiei GPCR [86-89, 197].

Xantin oxidaza

Rolul fiziologic al enzimei oxidoreductaza xantinei (XOR) este de a cataliza cele două reacții terminale de catabolism purin la om. XOR catalizează, în special, oxidarea de la hipoxantina la xantină și de la xantină la acid uric, cu reducerea simultană a NAD^+ sau O_2 . XOR este o enzimă de limitare a ratei în catabolismul purin. Această enzimă există în două forme: xantina dehidrogenază (XDH), care preferă NAD^+ ca acceptor de electroni, și xantin oxidază (XO), care preferă O_2 . Când oxigenul este electronul final acceptor, electronii se leagă în mod infailibil de oxigen, care formează peroxid de hidrogen (H_2O_2) și anion superoxid (O^-). Aceste specii reactive de oxigen (ROS) produse de XOR sunt responsabile pentru citotoxicitate în condiții fiziologice și patologice. Cu toate acestea, este important să se înțeleagă că, în anumite condiții, XDH reduce O_2 pentru a genera ROS. Acest lucru se întâmplă atunci când nivelurile NAD^+ sunt scăzute. Molecula XOR aparține familiei flavoproteinelor metalole și este un homodimer de 145-150 kDa subunități, în care fiecare subunitate corespunde unui centru catalitic compus din trei domenii redox. Primul și cel mai mare domeniu conține molibdenul cofactor, domeniul intermediar conține cofactor flavin adenină dinucleotidă (FAD), iar

ultimul și cel mai mic domeniu conține cele două centre de sulf. În fiecare reacție are loc o hidroxilare oxidativă cu transfer de electroni de la molibden la alte centre de reacție. Centrul de molibden este locul oxidării purinelor, în timp ce reducerea NAD^+ sau O_2 continuă la FAD. Cele două clustere Fe/S asigură conducta pentru fluxul de electroni între centrul molibdenului și FAD [90-94, 197].

Figura 9 conține un model reprezentativ al XDH și XOR. Gena umană pentru XOR este localizată pe brațul scurt al cromozomului 2 și conține 36 de exoni. Multe studii au demonstrat, fără echivoc, că expresia sa este strict controlată de proteine represoare care limitează expresia XOR. Prima reglare a XOR are loc la nivel transcripțional, iar expresia sa genică poate fi reglementată de factori nutriționali, hormoni steroizi, factori de creștere, citokine și insulină. Scăderea expresiei XOR a fost observată după aportul de wolfram care antagonizează molibdenul sau după o dietă săracă în proteine. În caz contrar, lipsa vitaminei E a crescut expresia proteică (*figura 9*) [90-94, 197].

Există, de asemenea, un control post-transcripțional al activității XOR constând într-o conversie între formele active și cele inactive. La mamifere, XOR este distribuit în unele organe: ficat, intestin și sânge, unde nivelurile sale sunt foarte ridicate și a fost purificat din fracțiuni citosolice, ca peroxizomi și membrană celulară. Pe baza expresiei proteinelor, cele mai înalte niveluri de activitate ale XOR umane sunt prezente în intestin și ficat, în timp ce o activitate foarte scăzută a fost detectată în alte organe umane. De remarcat că celulele endoteliale umane au fost identificate ca având un nivel ridicat în activitatea XOR. Studii recente au arătat că activitatea XOR este nedetectabilă în serul uman, creier, inimă și țesuturile musculare scheletice. Inhibitorii XOR sunt utilizați ca medicamente anti-gută. Alopurinolul și alți compuși pot inhiba această enzimă, deoarece acționează ca inhibitori care se leagă de centrul de molibden respectiv într-un grad competitiv cu xantina. De exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și expresie crescută a XOR sunt tratați cu alopurinol și acest tratament a dus la îmbunătățirea eficienței miocardice. Cu toate acestea, este important să subliniem faptul că ROS generat de XOR sunt responsabile pentru multe activități biologice, inclusiv apărarea împotriva infecției [90-94, 197].

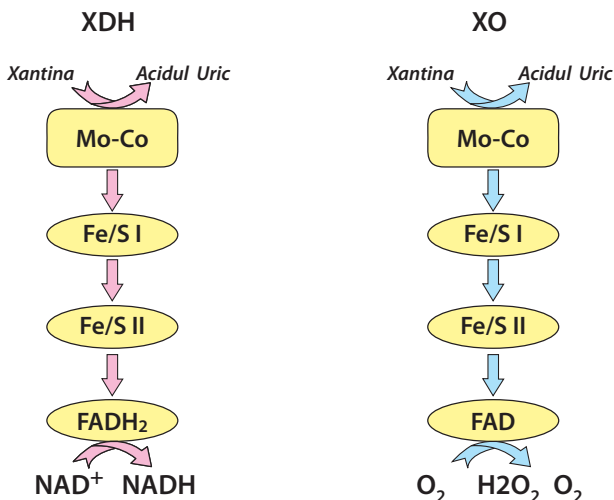


Figura 9.

În panoul din stânga pentru XDH, xantina este oxidată în acid uric și electroni transferați prin centre fe/S către FAD, unde NAD⁺ este redus la NADH. În panoul din dreapta pentru XO, xantina este oxidată în acid uric, iar electronii sunt transferați în FAD, unde O₂ este redus la O⁻ și H₂O₂ [94]

XOR are proprietăți antimicrobiene care inhibă creșterea bacteriilor in vitro și in vivo. Activitatea bactericidă a XOR poate fi potențată de capacitatea de a produce peroxinitrit. Când activitatea XOR produce radical superoxid, această moleculă reactivă se poate combina cu oxid nitric (ON) și poate forma peroxinitrit (ONOO⁻), o specie oxidantă non-radicală puternică. ON este, în mod normal, generat de oxid nitric sintetază, dar XOR poate contribui, de asemenea, la producerea ON, în special, în condiții hipoxice. Cu toate acestea, ON este implicat și în nitrarea reziduurilor de tirozină sau disfuncția proteinelor din cauza nitrării, legate de boli cardiovasculare, leziuni ischemice, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. În plus, s-a observat că funcția contractilă miocardică scade odată cu creșterea activității XOR și a generației ONOO⁻. În concluzie, xantina dehidrogenază/xantina oxidază (XDH/XO) este responsabilă pentru producerea de acid uric și SRO cu consecințe fiziopatologice.

Creșterea activității XOR este legată de HTA, dislipidemie, diabet zaharat și ateroscleroză [90-94, 197].

S-a demonstrat că nivelurile serice crescute de acid uric dețin un rol important în multe stări de boală, inclusiv în gută și tulburările degenerative articulare, precum și în inflamația vasculară și ateroscleroză. Echilibrul dintre formarea și excreția acidului uric este determinat de mai multe căi enzimatice care apar prin diferite izoforme definite genetic, fiind, de asemenea, bine reglementate de factori fiziopatologici, inclusiv produse metabolice și specii de radicali liberi. XOR reprezintă cea mai relevantă cale implicată în supraproducția de acid uric și oferă perspective semnificative pentru o mai bună abordare farmacologică în tratarea tulburărilor vasculare și non-vasculare legate de hiperuricemie [90-94, 197].

Metabolismul nucleotidelor purinice

Nucleotidele purinice (AMP, GMP, IMP) provin din 3 surse [95-97]:

- Aport exogen.
- Turnover-ul normal al acizilor nucleici cu reutilizarea bazelor purinice („calea de salvare”).
- Biosinteza de novo din riboză-5-P.

Produsul final al catabolismului este acidul uric, cu următoarele valori de referință: 1,5-6 mg% la femei și 2,5-7,5 mg% la bărbați. Acidul uric este produsul final al metabolismului purinelor. Biosinteza de novo include:

- formarea de 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) din ribozo-5-fosfat și ATP, reacție catalizată de PRPP sintetază;
- sinteza fosforibozilaminei, catalizată de amido-fosforiboziltransferază (locul de reglare a vitezei sintezei purinelor, prin efectul feed-back negativ al IMP, GMP și AMP).

„**Calea de salvare**” (figura 10) [97]:

- 90% din cantitatea de adenină, guanină, hipoxantină sunt reutilizate, contribuind la sinteza de AMP, IMP și GMP, prin intervenția adenin-fosforibozil-transferazei și hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferazei;
- restul de 10% sunt convertite în xantină și, ulterior, în acid uric de către xantin-oxidază 2.

Scăderea [AMP, GMP] i.c. scăderea inhibiției feedback a enzimei amidofosoriboziltransferazei; în glicogenoza de tip 1: hipoglicemia → activarea glicogenolizei, glicolizei, consumului de nucleotide.

Scăderea reutilizării bazelor purinice pe „calea de salvare” prin:

- deficit de hipoxantinguaninfosforiboziltransferază;
- deficitul genetic X-linkat caracterizat prin lipsa completă a enzimei în sindromul Lesch-Nyhan (hiperuricemie+tulburări neurologice+automutilare).

Creșterea turnover-ului acizilor nucleici determină hiperuricemiile secundare din:

- carcinoame, afecțiuni limfo- și mieloproliferative (sindromul de liză tumorală);
- anemii hemolitice;
- policitemii.

Hiperuricemia renală [95-97]

La nivel renal, acidul uric este:

- filtrat glomerular;
- reabsorbit în TP (reabsorbție presecretorie);
- secretat în TP;
- reabsorbit în TD (reabsorbție postsecretorie).

Patogeneza: Hiperuricemia renală poate să apară prin:

- ↓ FG: rinichi polichistic, diuretice, insuficiență corticosuprarenală, diabet insipid nefrogen;
- ↑ reabsorbției tubulare: diuretice, ICSR, DI nefrogen;
- ↓ secreției: cetoacidoza diabetică, acidoza lactică (excesul de acizi organici produce o inhibiție competitivă a excreției de AU).

3.2. ȚESUTUL OSOS

Caracteristica generală a țesutului osos

Osul reprezintă o varietate a țesutului conjunctiv cu componență chimică complexă și proprietăți fizice specifice – rezistență mecanică

pronunțată și elasticitate apreciabilă. Morfologic, oasele sunt formate din fibre de colagen dispersate într-o matrice organică și din săruri minerale cristalizate. Ca rezultat al asocierii acestor componente, se formează lacune în care sunt amplasate celulele osoase: osteoclastele, osteoblastele și osteocitele. La tratarea osului cu soluții diluate de acid, componentele minerale se dizolvă și rămâne un reziduu organic elastic, semitransparent, care păstrează forma inițială a osului, numit osteoid. Astfel, în țesutul osos se diferențiază două componente structurale principale: minerală, inclusiv apa, și matricea organică [98-100].

Componenta minerală anorganică reprezintă 65-70% din greutatea uscată a osului. Compusul primordial anorganic (95%) îl reprezintă sărurile fosfocalcice. Acestea se disting printr-o formă asemănătoare cu hidroxiapatita (mineral răspândit în natură) și sunt considerate a fi săruri de tipul hidroxiapatită (*hydroxiapatite like salts*). Acești compuși determină forma fixă a calciului osos, relativ stabilă din punct de vedere metabolic și legată de matricea proteică [98].

Componenta organică a osului constituie 30-35% din masa uscată, dintre care 90-95% o reprezintă matricea extracelulară formată din colagen fibros.

Ceilalți compuși organici sunt proteinele necolagenice, proteinopolizaharidele (PPZ), fosfoproteinele și fosfolipidele osoase (*tabelul 2*) [98-100].

Tabelul 2.

Compoziția generală a țesutului osos [98]

Componenta organică (30%)		Componenta anorganică (70%)
Celule (2%)	Matricea (98%)	
Osteocite	Colagen (95%)	Hidroxiapatită (95%) -
Osteoblaste	Proteine necolagenice	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Osteoclaste	Proteoglicani	Magneziu
Alte tipuri de celule	Lipide	Hidrocarbonat de sodiu
	Acizi organici	Fluor
	Enzime	Cloruri

Celulele osoase. În țesutul osos distingem trei tipuri principale de celule: osteoclastele, osteoblastele și osteocitele. Interacțiunea acestor celule asigură procesul continuu de creștere, dezvoltare și reînnoire a

țesutului osos. Celulele osoase sunt implicate semnificativ atât în procesele de formare a țesutului osos, cât și în resorbția osoasă. Osteoliza (resorbția) se desfășoară mai repede și este cantitativ mai evidentă decât formarea osului, deoarece activitatea unui singur osteoclast, într-o unitate de timp, corespunde celei a 100-150 de osteoblaste [98-100].

Osteoblastele (osteoblast; din limba greacă: *osteon* – os, *blastos* – primordiu) sunt celulele osoase responsabile de producerea constituenților matricei osoase a colagenului și a substanței fundamentale [98-100].

Embriologic, osteoblastele (schema 1) [99] provin din aceleași celule stem pluripotente ca și celulele cartilajului, ale mușchilor, țesutului adipos și, posibil, ale tendoanelor și ale țesutului fibros. Se presupune că asemenea celule pluripotente sunt prezente în măduva osoasă și că numărul lor scade cu vârsta, fapt ce explică vindecarea lentă și dificilă a fracturilor la persoanele în etate [99].

Aceste celule nu sunt solitare și nu funcționează individual. De obicei, ele formează clustere ce includ cca 100 – 400 de celule la un site de formare osoasă.

Funcția fundamentală a osteoblastelor este producerea matricei organice osoase și mineralizarea ei. Matricea organică este structural organizată extrem de strict, organizarea și menținerea acestei ordini fiind o altă funcție cardinală a osteoblastelor. Fenotipic, specifică pentru osteoblaste, este producerea coordonată a fosfatazei alcaline osoase, a colagenului tip I, a osteocalcinei și a sialoproteinei osoase [98-100].



Schema 1.

Proveniența embriologică a celulelor osoase [99]

Sinteza compușilor matriceali este dependentă de stimulii mecanici, exercitați de efortul fizic asupra matricei și transmiși osteoblastelor prin intermediul integrinelor ($\alpha_v\beta_5$ -integrine) ce conectează celulele cu elementele matricei extracelulare. De asemenea, procesele biosintetice

sunt reglate de un număr considerabil de factori locali și sistemici, cum sunt hormonii sexuali și glucocorticoizi, steroizii anabolizanți, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH, interleukinele (IL-1,-3,-4,-6,-8 și -11), prostaglandinele (PGE și $\text{PGF}_{2\alpha}$), diverși factori de creștere (IGF-I și II, TGF- α și b, TNF- α etc.) [98-100].

Osteoblastele sunt apte de a recepționa și a transmite variate semnale altor osteoblaste și celulelor de altă natură (osteoclaste). Astfel, osteoblastele sunt implicate direct în formarea osului și indirect în resorbția lui, fiind reglatori importanți ai remodelării osoase [98-100].

Osteocitele (din limba greacă: *osteon* – os, *cytus* – celulă) sunt cele mai numeroase celule osoase, dar mai puțin active din punct de vedere metabolic. Ele sunt celule complet diferențiate, definitive ale țesutului osos ce nu se divid. Osteocitele provin din osteoblaste, captate în matricea osoasă pe care o produc și care s-a mineralizat [98-100].

Funcția osteocitelor în prezent nu este elucidată definitiv. Se consideră că osteocitele sunt celule mecanosenzoriale osoase, proprietate mediată de structura lacuno-canaliculară, poroasă a osului. Prin intermediul acestui sistem, fluxul lichidului interstițial generat de sarcină activează mecanic osteocitele și asigură transportul moleculelor, semnal al nutrienților și al deșeurilor metabolice. Mecanismul dat este implicat în formarea și pierderea osoasă locală, în remodelarea osului ca răspuns la deteriorarea de uzură și în alte procese supravegheate de osteocite mecanosenzoriale. Osteocitele exprimă un șir de markeri osteoblastici – osteocalcina, osteopontina, osteonectina și markerul osteocitelor – E11. Rolul osteocitelor este de a fi fagocitate și digerate împreună cu alte componente ale osului în procesul resorbției osului de către osteoclaste [98-100].

Osteoclastele sunt celule osoase cu funcție resorbtivă a țesutului osos, legată de producerea proteinazelor cisteinice lizozomale și a enzimelor nelizozomale (colagenaza), a ionilor de hidrogen și a radicalilor liberi ai oxigenului [98-100].

Osteoclastele conțin enzime și proteine necesare resorbției osului. Cele mai importante sunt H^+ -ATPaza, H^+ , K^+ -ATPaza, Na^+ , K^+ -ATPaza, canalele pentru Ca^{2+} , K^+ , Cl^- și $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, precum și anhidraza carbonică II. Funcționarea lor asociată asigură acidularea mediului dintre suprafața

osului și membrana gofrată a osteoclastelor la pH 3,5-4,0, condiție indispensabilă demineralizării. Osteoclastele degradează și matricea organică prin secreția hidrolazelor. Dintre acestea, pot fi menționate colagenaza, cistein-proteazele lizozomale, metaloproteinazele matriceale (MMP), fosfataza acidă tartrat-rezistentă (FATR) etc. Formarea și activitatea osteoclastelor este dependentă de calcitonină, PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PGE_1 și PGE_2 , IL-1, TNF, hormonii tiroidieni etc [98-100].

Macrofagele și monocitele au aceeași origine ca și osteoclastele, fapt ce detremină multiplele similitudini structurale, compoziționale și funcționale cu ele. Atât macrofagele, cât și monocitele posedă proprietatea de a disloca osul. Ele se fixează la suprafața osului și fagocitează diverse particule și compuși rezultați din resorbția osului. Astfel, macrofagele și monocitele pot fi considerate drept asanatori ai resorbției osoase. Totodată, ele produc TNF- α , IL-1 α și IL-1 β , GMCSF, ce intervin în remodelarea osului [98-100].

Limfocitele participă la remodelarea osoasă prin intermediul TNF- β și interferonului- γ , care influențează resorbția osoasă [100].

MATRICEA EXTRACELULARĂ ȘI PROTEINELE ȚESUTULUI OSOS

Matricea extracelulară a țesutului osos se deosebește cardinal de cea a altor organe și țesuturi, deoarece în ea predomină substanțele minerale. Cota lor constituie cca 70% în țesutul osos nativ și poate atinge 95% în smalțul dentar [98-100].

FAZA ORGANICĂ A MATRICEI EXTRACELULARE a țesutului osos conține colagen (95%), proteine necolagenice, proteoglicani, lipide, acizi organici, enzime etc [98-100].

Colagenul este principala proteină a țesutului osos. El constituie cca 95% din matricea organică a osului. Componenta colagenică a osului este omogenă, fiind reprezentată practic numai din colagen de tip I - $[\alpha 1(\text{I})]_2\alpha 2$. În cantități infime sunt detectate tipurile V, XI și XII ale colagenului și formele FACIT (*Fibrils Associated Collagens with Interrupted Triple helices*), asociate cu fibrele de colagen de diametru mare [98-100].

Proteinele noncolagenice ale matricei extracelulare însumează 5% din masa acesteia [98-100].

Gla-proteinele sunt proteinele ce conțin acidul γ -carboxigluta-mic (Gla), format în procesul maturizării lanțurilor polipeptidice prin carboxilare. Carboxilarea proteinelor este dependentă de vitamina K, coenzima carboxilazei specifice. Grupa include osteocalcina, Gla-proteina matriceală, Gas-6 și proteina S [98-100].

Osteocalcina posedă capacitatea de a interacționa specific cu cristalele hidroxiapatitei și cu ionii de Ca^{2+} , fiind un reglator major al mineralizării și remodelării osoase. De asemenea, proteina intervine în maturizarea, migrarea și realizarea funcțiilor celulelor osoase. Gla-proteina matriceală este o formă ancestrală a osteoclastelor. Ea interacționează cu hidroxiapatita și cu alte proteine ale matricei extracelulare a osului (osteopontina, osteonectina și colagenul) prin intermediul radicalilor încărcăți din catenă. Abilitatea de a interacționa concomitent cu elemente ale fazei minerale și ale celei organice a osului determină funcția de reglator (inhibitor) al mineralizării osoase. Gas-6 (produsul Growth arrest specific genei 6) este aptă de a induce, prin intermediul receptorilor tirozinkinazici, modificări metabolice intracelulare în osteoclaste, ceea ce determină creșterea activității resorbtive a celulei. De asemenea, Gas-6 și proteina S asigură legătura dintre osteoblaste și osteoclaste, precum și funcționarea lor coordonată [98-100].

Glicoproteinele matricei extracelulare a țesutului osos sunt reprezentate de osteonectină, cunoscută ca BM-40 sau SPARC. Osteonectina este deosebit de abundentă în țesuturile mineralizate. Proteina este prezentă în osteoblaste, odontoblaste și, în cantități mai mici, în condrocite. Ea modulează diviziunea și migrarea celulară, dar nu afectează procesele de fixare a celulelor de elementele matricei extracelulare [98-100].

RGD-proteinele posedă secvența standard RGD (Arg-Gli-Asp), care determină funcțiile proteinei. Grupul include osteopontina, sialoproteina osoasă, trombospondina, fibronectina și vintronectina. Osteopontina este o proteină a matricei extracelulare ce posedă succesiuni aminoacidice specifice, responsabile de fixarea celulelor și a hidroxiapatitei. Interacțiunea

osteopontină-integrină $\alpha_v\beta_3$ asigură fixarea osteoclastelor de situsul de resorbție osoasă și sigilarea zonei de resorbție. Sialoproteina osoasă este o proteină specifică numai pentru țesuturile mineralizate, fiind identificată în oase, dentină și cement. Cantitățile cele mai mari sunt înregistrate în linia de cimentare. Compusul este responsabil de fixarea celulelor în situații specifice ale matricei și de mineralizare. Trombospondina este o proteină produsă de osteoblaste și localizată în osteoid, ce are capacitatea de a interacționa și lega diferite proteine matriceale – collagenii I și V, proteoglicanii ce conțin heparan-sulfat, osteonectina, fibronectina, laminina etc. De asemenea, trombospondina conține 2 succesiuni de fixare a celulelor. Rolul trombospondinei este de a media, în complex cu alți factori, adeziunea celulelor osoase și aplatizarea lor. Fibronectina contribuie la fixarea osteoblastelor de matricea extracelulară, iar vitronectina – de osteoclaste [98-100].

Proteoglicanii în țesutul osos constituie cca 0,1% din masa țesutului și 4% din matricea extracelulară. Ei conțin preponderent condroitinsulfat. Reprezentanții principali sunt proteoglicanul major, care include condroitin-sulfat, decorinul și biglicanul. Proteoglicanul major ce conține condroitin-sulfat este o macromoleculă cu masa extrem de mare (1 mln Da), de a cărei „cor”-proteină se fixează cca 40 mii de catene polizaharidice, formate din condroitin-4- și -6-sulfat. Acesta este compusul care ocupă și, respectiv, marchează spațiul ce trebuie să fie osificat. Decorinul și biglicanul sunt reprezentanții familiei proteoglicanilor de dimensiuni mici, bogați în leucină. Se consideră că acești compuși sunt rezultatul duplicării genice. Decorinul este un proteoglican cu masa medie de 90-140 kDa. „Cor”-proteina compusului cuprinde un număr foarte mare de radicali ai lucinei. Catena polizaharidică a decorinului este formată din condroitinsulfat sau dermatansulfat. Decorinul poate fi amplasat atât intracelular, cât și pericelular. Acest compus interacționează cu fibrele de collagen și reglează fibrilogeneza. De asemenea, compusul poate interacționa cu fibronectina, trombospondina, reprezentantul familiei complementului C1q, receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) și TGF- β (*figura 11a*) [98-100].

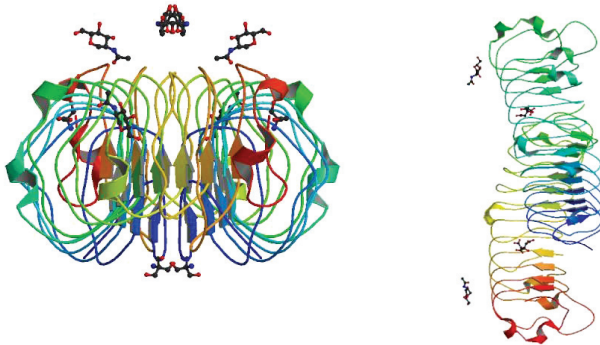


Figura 11.

Structura decorinului (a) și a biglicanului (b) [45]

Biglicanul este similar, sub aspect structural, cu decorinul, având masa moleculară de 270 kDa și un număr mai mare de resturi glicozaminoglicanice în cele două catene polizaharidice specifice compusului. Biglicanul interacționează cu colagenul tip I și tip II și concurează cu decorinul pentru situsul de legare. Biglicanul reglează mineralizarea, posibil, prin modularea activității BMP-4, ce exercită acțiune stimulatorie asupra osteoblastelor (figura 11b) [98-100].

Lipidele constituie cca 0,1% din compușii organici ai țesutului osos. Ele sunt reprezentate de lipide neutre – acizi grași liberi, trigliceride și polare – fosfolipide, preponderent fosfatidilcolina (lecitina) și colesterol. Lipidele, în special, fosfolipidele sunt compuși indispensabili ai inițierii mineralizării, intervenind la etapa incipientă a formării cristalelor de apatit [98-100].

Acizii organici. O particularitate a compoziției țesutului osos este prezența, în cantități considerabile, a acizilor citric și lactic. Acizii organici nominalizați se găsesc în țesutul osos în două forme: solubilă, accesibilă, activă metabolic și neactivă, fixată de structura cristalelor fazei mineralizate a osului [98-100].

În cantități nesemnificative se depistează în os acizii aconitic, succinic, fumaric, α -cetoglutaric etc. Ei se găsesc preponderent în formă

dizolvată, liberă. Citratul este implicat direct și activ în mineralizarea matricei organice a osului. De asemenea, citratul contribuie la mobilizarea calciului din țesutul osos în sânge. Acidul lactic se acumulează în țesutul osos în procesul resorbției osului. Rolul lui în mecanismul resorbției nu este stabilit definitiv [98-100].

Alți compuși organici ai matricei extracelulare osoase. În țesutul osos sunt prezenți numeroși compuși bioactivi, reglatori locali, cum ar fi factorii de creștere, icosanoizii, citokinele, integrinele etc. Următorii factori de creștere sunt prezenți și influențează starea țesutului osos:

- IGF I și II – factorul de creștere asemănător insulinei;
- TGF β – factorul de creștere și transformare – beta;
- FGF 1 și 2 – factorul de creștere a fibroblastelor;
- PDGF – factorul de creștere derivat din trombocite;
- EGF – factorul de creștere epidermal;
- TGF α – factorul de creștere și transformare – alfa;
- VEGF – factorul de creștere endotelial vascular;
- BMP – proteine morfogenetice osoase [98-100].

Celulele liniei osteoblastice sunt responsabile de producerea prostaglandinelor endogene ale scheletului (PGE₁, PGE₂, PGA₁ și PGF_{1 α}) prin mecanismul ciclooxigenazic (COX-2), care accelerează resorbția, formarea osului, și, respectiv, turnoverul osos. Leucotrienele (LTB₄, LTC₄, LTD₄, 5-HETE și 12-HETE) sunt produse pe cale 5-lipooxigenazică (LOX-5). Ele stimulează local resorbția și inhibă formarea osului, prin mărirea numărului osteoclastelor și sporirea activității lor, inhibarea proliferării și dereglarea capacității sintetice a osteoblastelor. Citokinele (IL-1, IL-4, IL-6, IL-11, TNF α și β) posedă potente efecte resorbtive asupra țesutului osos [98-100].

Enzimele țesutului osos. Setul enzimatic al țesutului osos include atât fermenții, ce asigură funcțiile biosintetice și de mineralizare specifice numai osului, cât și catalizatorii, necesari menținerii viabilității celulelor și generării metaboliților-precursori utilizați în procesele de biosinteză specifică. Enzime organospecifice ale țesutului osos sunt considerate fosfatazele acidă și alcalină, activitățile lor fiind markeri ai remodelării osoase, frecvent utilizați în diagnostic și cercetare [98-100].

Fosfatasa acidă este o enzimă cu multiple forme moleculare. În țesutul osos este detectată forma tartrat rezistentă a enzimei. Se consideră că enzima intervine în resorbția osului prin mai multe mecanisme [98-100]:

- defosforilează anumite proteine ale matricei extracelulare (osteopontina, osteonectina și sialoproteina osoasă), ce eliberează osteoclaste și permite migrarea lor spre zona de resorbție;
- în procesul catalizei FATR, generează radicali liberi ce asigură solubilizarea fazei minerale a osului;
- asigură defosforilarea radicalilor tirozinei, treoninei și serinei din anumite proteine; modulează activitatea sistemelor celulare de transmitere a mesajelor.

Fosfatasa alcalină este prezentă în organismul omului în mai multe forme specifice diferitor țesuturi – osoasă, hepatică, renală, intestinală, placentară etc. Forma osoasă a fosfatasei alcaline este localizată preponderent în osteoblaste și mai puțin în osteocite. Cantitatea enzimei în țesut depinde de activitatea osteoblastelor. Fosfatasa alcalină intervine în mineralizarea țesutului osos, participând la formarea nucleilor de cristalizare a osului, prin transferul grupelor PO_4^{3-} de la esterii la acceptorii matricei organice. Enzima posedă abilitatea de scindare a pirofosfatului (similar pirofosforilazei), care nu numai crește concentrația locală a fosfatului, dar și micșorează cantitatea pirofosfatului – inhibitor potent al formării osoase. Fosfatasa osoasă este termolabilă și poate fi inhibată specific, fapt ce permite determinarea corespunzătoare a formei osoase a enzimei [98-100].

Pirofosfatasa este o enzimă cu un aport esențial în mineralizarea osului, deoarece înlătură acțiunea inhibantă a pirofosfatului anorganic. Pirofosfatasa substanței intercelulare a osului este foarte sensibilă la variațiile concentrației ionilor de calciu și magneziu [98-100].

ATP-aza intervine activ în procesele de defosforilare a nucleotidelor. Nivelul funcțional al ATP-azei în țesutul osos reflectă intensitatea proceselor metabolice. Activitatea acesteia poate fi urmărită gradual, fiind pronunțată în osteoclaste, moderată – în osteoblaste și foarte redusă – în osteocite [98-100].

Proteinazele matriceale intervin în proteoliza elementelor matricei extracelulare osoase din cadrul remodelării țesutului. Proteoliza compușilor matricei extracelulare este asociată atât unor procese fiziologice – morfogenezei, creșterii și vindecării rănilor, cât și patologice – proliferării și metastazării tumorilor, bolii artrozice, osteoporozei și bolilor parodontiului [98-100].

Endopeptidazele sunt enzimele-cheie ale degradării matricei, reprezentanți ai tuturor claselor fiind implicați în acest proces [98-100].

Glicozidazele lizomale participă în procesele de resorbție. Deosebit de active sunt hidrolazele acide: β -glucuronidaza, β -hialuronidaza, β -galactozidaza, β -glucozidaza, β -N-acetilglucozaminidaza. Hormonul paratiroid induce eliberarea din osteoclaste a acizilor organici și a enzimelor lizomale, care participă la degradarea proteinelor și proteoglicanilor țesutului osos [98-100].

Enzimele țesutului osos se deosebesc după localizare atât în celule, cât și, propriu-zis, în țesut. Setul enzimatic al osteoclastelor se caracterizează prin activitatea semnificativă a fosfatazei acide, a dehidrogenazelor, aminopeptidazelor, esterazei nespecifice și prin absența fosfatazei alcaline, ultima cu o activitate mai pronunțată în osteoblaste. În zonele de creștere ale osului este mărită activitatea fosfotransferazelor, a piruvatkinazei, a adenilatkinazei, a lactatdehidrogenazei etc. Adenilatkinaza este localizată numai în periost, fiind absentă în diafize, epifize și în partea spongioasă a metafizei [98-100].

FAZA MINERALĂ A MATRICEI EXTRACELULARE A ȚESUTULUI OSOS

Componenta minerală a osului predomină cantitativ. Ea constituie 70% din greutatea osului, conținutul apei fiind de 2-10%. Compușii minerali majori sunt calciul, fosfatul și carbonații, a căror cantitate sumară reprezintă 95% din substanțele minerale totale ale țesutului osos. Combinațiile majore rezultante sunt fosfatul tricalcic și carbonatul de calciu, asociate în apatituri microcristaline, numite hidroxiapatituri cu compoziția sumară – $[\text{Ca}(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)_3]^{2+} \cdot 2\text{OH}^-$ sau $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. În cantități mai mici sunt prezenți fosfatul octacalcic, fosfatul β -tricalcic și brușita. Acești

compuși reprezintă forma fixă a calciului osos, relativ stabilă din punct de vedere metabolic și legată de matricea proteică (tabelul 3) [98-100].

Tabelul 3.

Formele fosfatului de calciu prezente în țesuturile mineralizate [99]

Compusul	Formula
Hidroxiapatită	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$
Fosfat octacalcic	$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Fosfat β -tricalcic (whitlockite)	$\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$
Brușita	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Cristalele de hidroxiapatită au forma de plăci sau baghete cu grosimea de 8-15Å, lățimea de 20-40Å și lungimea de 200-400Å (figura 12) [99]. În rețelele cristaline există puncte de nesaturare în care adesea pot fi fixați prin chemosorbție și alți ioni (Na, Pb, U, Ra, Sr etc.). Numărul elementelor prezente în țesutul osos în cantități mici este semnificativ, cca 30 de microelemente fiind considerate osteotrope. Acestea includ: fluorul, zincul, magneziul, manganul, cuprul, bariul, aluminiul, beriliul etc. În țesutul osos se acumulează cea mai mare cantitate a majorității substanțelor minerale din organismul uman. El conține cca 99% din totalul de calciu, 87% de fosfat, 58% de magneziu, 46% de sodiu și cca 20% din microelemente. Macro- și microelementele fazei minerale a țesutului osos pot fi: (a) părți integrale ale cristalelor de apatit, (b) solubilizate în membrana hidrică a cristalelor de apatit și (c) adsorbite pe suprafața lor sau (d) depozitate în matricea extracelulară, prin atașarea de proteoglicani [98-100].

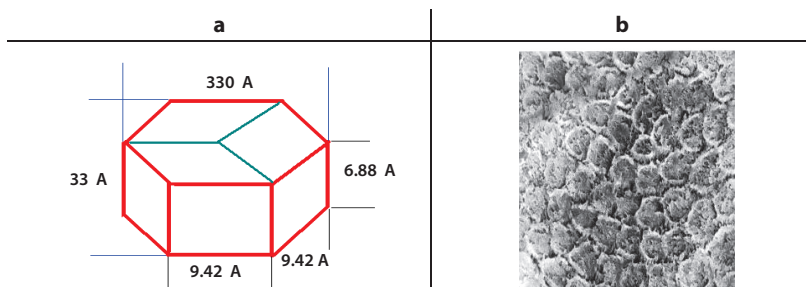


Figura 12.

Structura cristalului de apatit (a) și imaginea lui la microscopul electronic (b) [99]

S-a stabilit că cca 25 – 68% din cantitatea osoasă de sodiu în țesutul osos se schimbă timp de 4 ore; este solubilizat într-un volum mai mare în membrana hidrică a cristalelor de apatit și reprezintă o formă de depozitare labilă a acestui element. În această membrană are loc difuzarea ionilor de potasiu, clor și fluor. În același timp, ionii de fluor și sodiu pot fi integrați cristalelor de apatit, substituind în rețeaua cristalină ionul hidroxil și, respectiv, de calciu, fapt ce determină modificări ale proprietăților fizico-chimice ale apatitului [98-100].

Astfel, compoziția minerală a țesutului osos este labilă și variază în limite restrânse în funcție de numeroși factori – condițiile de viață, profesie, vârstă, sex etc. Modificările semnificative sunt condiționate de vârstă și sex. Studiile experimentale atestă diferențe semnificative dependente de sex ale conținutului elementelor cardinale ale hidroxiapatitului doar la șobolanii tineri, nivelul calciului și fosfaților fiind mai mare la femele (*tabelul 4*) [98-100].

Tabelul 4.

Conținutul substanțelor minerale în țesutul osos [100]

Lotul	Sexul	Calciul (mg/L)	Fosfații (mg/L)	Magneziul (mg/L)	Clorul (mmol/L)	Potasiul (mg/L)	Sodiul (mg/L)
Tineri	♀	5,88±0,85	4,016±0,70	1,99±0,35	4,50±0,30	0,123±0,02	3,64±0,86
	♂	5,03±0,55	3,013±0,3	0,92±0,12	2,56±0,14	0,134±0,02	1,04±0,13
	Total	5,45±0,83	3,515±0,74	1,46±0,94	3,53±0,28	0,115±0,02	2,34±0,50
Adulți	♀	4,87±0,41	3,66±0,21	0,71±0,13	1,99±0,06	0,070±0,002	0,79±0,15
	♂	4,86±0,40	3,21±0,30	0,60±0,08	2,49±0,11	0,065±0,002	1,51±0,05
	Total	4,86±0,39	3,44±0,34	0,66±0,12	2,24±0,09	0,068±0,002	1,15±0,10
Vârstici	♀	6,20±0,44	4,33±0,42	0,64±0,09	0,15±0,03	0,069±0,01	2,83±0,19
	♂	4,45±0,42	2,18±0,31	0,69±0,09	0,17±0,02	0,079±0,01	3,29±0,36
	Total	5,41±0,40	3,35±0,42	0,66±0,06	0,07±0,01	0,073±0,007	3,04±0,20
Senili	♀	4,87±0,11	3,97±0,07	0,77±0,04	0,41±0,04	0,0697±0,004	0,71±0,08
	♂	5,15±0,14	3,94±0,07	0,54±0,02	0,76±0,04	0,089±0,007	0,90±0,07
	Total	5,02±0,09	3,97±0,05	0,65±0,03	0,58±0,04	0,080±0,004	0,80±0,10

La animalele adulte, genul este un criteriu de referință în determinarea conținutului de fosfați (14%), de sodiu (91%) și de clor (25%). La

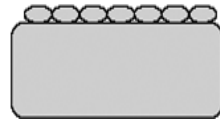
animalele bătrâne și senile, diferă semnificativ (la masculi și femele) conținutul de zinc (10% – la bătrâni), clor (13% și 85% – la bătrâni și senili respectiv) și potasiu (28% – la senili) [98-100].

REMODELAREA ȚESUTULUI OSOS

Osul este un țesut dinamic, în permanentă resorbție și formare, fapt ce asigură integritatea țesutului, repararea porțiunilor deteriorate și menținerea homeostaziei fosfocalcice în organism. Cca 5-10% din masa osoasă se reînnoiește anual. La nivel microscopic, remodelarea se produce în arii mici de os, cunoscute drept unități multicelulare de bază (BMU – Basic Multicellular Units). Scheletul uman conține cca 35 mln BMU și cca 3-4 mln sunt activate în fiecare an, astfel scheletul se reînnoiește complet timp de 10 ani. Teoria remodelării osoase, propusă de H. Frost, sugerează că procesul de remodelare osoasă include mai multe etape consecutive: repaus → activare → resorbție → formare → mineralizare → repaus. Ulterior fazele se repetă (*figura 13*) [100-103].

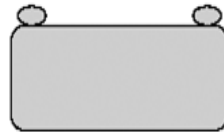
FAZA DE REPAUS

Suprafața osului este acoperită cu un strat de osteoblaste aplatizate, puțin active, osul nu se reînnoiește.



FAZA DE ACTIVARE

Debutează prin retragerea celulelor bordante și digerarea membranei endostale de către colagenază. Se expune suprafața mineralizată ce atrage celulele mononucleare hematopietice, parțial diferențiate (preosteoclaste) la suprafața osoasă. Preosteoclastele fuzionează și dau naștere osteoclastelor – celule mari, multinucleate.



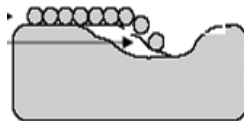
RESORBȚIA OSOASĂ

Osteoclastele fixate pe suprafața osoasă determină solubilizarea substanței minerale și hidroliza compușilor matricei organice osoase de la nivelul suprafeței trabeculare sau în corticala osului. Procesul este secundat de macrofage și este însoțit de eliminarea factorilor de creștere (TGF- β , PDGF, IGF I și II), care inițiază faza următoare.



FORMAREA OSULUI

Datorită acțiunii chemotactice și proliferative a factorilor de creștere, preosteoblastele se atașează linear pe suprafața osoasă și formează un strat bogat în glicoproteine peste zona reabsorbită („linia de ciment”) unde sunt detectate proteine osoase morfogenice, responsabile de diferențiere. Ulterior, osteoblastele diferențiate produc osteoidul ce umple ariile resorbite.



MINERALIZAREA

Începe la cca 30 de zile de la depunerea osteoidului și finalizează la 90 de zile în osul trabecular și la 130 de zile – în cel cortical.

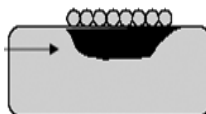


Figura13.

Mecanismul remodelării osoase [100]

Remodelarea este reglată de factori genetici, mecanici, vasculari, nutriționali, hormonal și locali (tabelul 5) [100]. În faza de repaus, suprafața osului este acoperită cu un strat de osteoblaste aplatizate, puțin active; osul nu se reînnoiește. Faza de activare debutează prin retragerea celulelor bordante și digerarea membranei endostale de către colagenază [100-103, 105].

Tabelul 5.

Factorii sistemici și locali ce reglează remodelarea țesutului osos [100]

Factorii	Formarea osului	Resorbția osului
Stimulatori	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrogenii ▪ Androgenii ▪ Hormonii tiroizi (T₃, T₄) în cantități fiziologice ▪ Insulina ▪ Calcitonina ▪ TGF-β ▪ Vitamina D ▪ IGF I și II ▪ PDGF ▪ Somatomedinele 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PTH ▪ Glucocorticoizii ▪ Hormonii tiroizi (T₃, T₄) în cantități mărite ▪ Prostaglandinele ▪ Interleukinele (IL-1, IL-6) ▪ TNF
Inhibitori	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PTH ▪ Glucocorticoizii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrogenii ▪ Androgenii ▪ Calcitonina ▪ TGF-β ▪ Interferonii ▪ Somatomedinele

Se expune suprafața mineralizată care atrage celulele mononucleare hematopoietice, parțial diferențiate (preosteoclaste) la suprafața osoasă. Preosteoclastele fuzionează și dau naștere osteoclastelor (multi-nucleate). În faza de resorbție osoasă, osteoclastele fixate pe suprafața osoasă determină solubilizarea substanței minerale și hidroliza compușilor matricei organice osoase de la nivelul suprafeței trabeculare sau în corticala osului. Procesul este secundat de macrofage și este însoțit de eliminarea factorilor de creștere (TGF- β , PDGF, IGF I și II), ce inițiază faza următoare. La etapa de formare a osului, datorită acțiunii chemotactice și proliferative a factorilor de creștere, preosteoblastele se dispun linear pe suprafața osoasă și formează un strat bogat în glicoproteine pe zona reabsorbită („linia de ciment”) care exprimă proteine osoase morfogenice responsabile de diferențiere. Ulterior osteoblastele diferențiate produc osteoidul ce umple ariile resorbite. Mineralizarea începe la cca 30 de zile de la depunerea osteoidului și se termină la 90 de zile în osul trabecular și la 130 de zile în cel cortical [100-103, 105].

MARKERII BIOCHIMICI AI METABOLISMULUI OSOS

Au fost descriși markeri ai metabolismului osos, sensibili la cele mai nesemnificative modificări în echilibrul remodelării osoase (*tabelul 6*) [100-103].

Tabelul 6.

Markerii metabolismului țesutului osos [100]		
Substratul	Formarea osului	Resorbția osului
PLASMA	<ol style="list-style-type: none"> 1. OC - Osteocalcina 2. PICIP- Propeptidul C-terminal al colagenului tip I 3. Fosfataza alcalină 4. Calciul/creatinina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. FATR – Fosfataza acidă tartrat rezistentă 2. ICTP–Telopectida C-terminală a procolagenului tip I
URINA		<ol style="list-style-type: none"> 1. Calciul 2. Hyp - Hidroxiprolina 3. Hyl - Hidroxilizina 4. Pyr - Piridinolinele 5. INTP-Telopectida N-terminală a procolagenului tip I

3.3. ȚESUTUL CONJUNCTIV

Țesutul conjunctiv constituie cca 50% din masa corpului, formând carcasa organismului (scheletul) și învelișul lui extern (pielea) etc. Țesutul conjunctiv reprezintă o cantitate sporită în fascii, ligamente, tendoane, cartilaje, vase, piele, țesutul adipos și una redusă, dar semnificativă, în organele parenchimotoase ca ficatul, rinichii, pulmonii etc [104-106].

Țesutul conjunctiv include:

1. țesutul conjunctiv fibros lax – țesutul adipos subcutanat, fasciile, stroma etc.;
2. țesutul conjunctiv fibros compact – ligamentele, tendoanele, oasele, cartilajele, valvele cordului, vasele sangvine etc.;
3. forme speciale ale țesutului conjunctiv – corneea, corpul vitros, pereții interni ai organelor cavitare, dentina, pulpa.

Țesutul conjunctiv îndeplinește un șir de funcții importante în organismul uman, printre care pot fi evidențiate [104-106]:

1. funcția biomecanică – constituie carcasa organismului (scheletul), care împreună cu mușchii asigură mișcarea;
2. funcția trofică – formează mediul intern al organismului și împreună cu vasele sangvine asigură troficitatea (alimentarea) organismului;
3. funcția de depozitare – asigură rezerve de lipide, pigmenți, apă, compuși minerali etc.;
4. funcția de protecție – barieră în fața infecției (pielea, capsulele, mucoasele);
5. funcția de reparație – poate completa unele defecte tisulare (cicatrizare).

Din punct de vedere structural, țesutul conjunctiv este format din celule și matricea extracelulară. Deosebim următoarele tipuri de celule în țesutul conjunctiv [104-106]:

1. fibroblastele, condroblastele sau osteoblastele sunt celule fixe de origine locală, care sintetizează elementele constitutive ale matriței extracelulare, în special elastina și colagenul;
2. macrofagele sunt celule fixe, care provin din monocitele sangvine, al căror număr se mărește semnificativ în procesele inflamatorii infecțioase;

3. granulocitele (neutrofile, bazofile, eozinofile) și limfocitele – celulele mobile de proveniență sangvină, care se înmulțesc în infecțiile acute și cronice.

Matricea extracelulară este formată din proteine fibrilare incluse într-un gel polizaharidic hidratat. Proteinele și polizaharidele interacționează și se asamblează în structuri tridimensionale. Celulele și matricea extracelulară se află în strânsă legătură, deoarece unele elemente intracelulare direcționează disponerea macromoleculilor matriceale pe suprafețele celulelor, deci, organizarea matricei extracelulare, iar o matrice extracelulară ordonată influențează organizarea și funcționarea celulelor pe care le conține. Compoziția țesutului conjunctiv se caracterizează printr-o varietate semnificativă. Compușii principali ai matricei extracelulare sunt proteinele și proteoglicanii. Proteinele esențiale ale țesutului conjunctiv sunt colagenul și elastina [104-106].

3.4. COLAGENUL

Colagenul constituie cea mai abundentă proteină a organismului uman: 25% din totalul proteinelor și 6% din masa corpului. Colagenul este repartizat proporțional diferit în țesuturi și organe. Astfel, cantitatea lui este foarte mică în organele parenchimotoase (ficat – 3,9%; pulmon – 10% etc.); iar în cantități considerabile se conține în țesuturile sistemului locomotor (în oasele demineralizate – 88%; în oasele native – 23%, tendoane – 86%). Colagenul menține integritatea structurală a organismului și conferă rezistență la tracțiune [107-109].

BIOSINTEZA COLAGENULUI

Biosinteza colagenului are loc în 10 etape, care se desfășoară atât în celulele țesutului conjunctiv, cât și în matricea extracelulară [107-109]:

1. asamblarea aminoacizilor (AA) în catenele polipeptidice primare alfa;
2. hidroxilarea unor resturi de prolină și lizină;
3. glicozilarea radicalilor hidroxilizinei;
4. formarea protropocolagenului;
5. expulzarea protropocolagenului din celulă;
6. transportul la fibrila în creștere;

7. transformarea protropocolagenului în tropocolagen;
8. formarea aldehydelor lizinei și hidroxilizinei;
9. stabilirea legăturilor încrucișate cu formarea microfibrilelor de colagen;
10. asamblarea din microfibrile a fibrilelor și a fibrei de colagen.

Sinteza catenelor polipeptidice primare alfa din aminoacizi are loc în ribozomii celulelor proprii ale țesutului conjunctiv prin mecanismul clasic al translației (biosinteza proteinelor). Se sintetizează cca 40 de catene omoloage, la a căror asamblare se formează cca 27 de tipuri diferite de colagen. Lanțurile primare alfa colagenice sunt semnificativ mai lungi comparativ cu alte proteine (1000-1100 radicali ai aminoacizilor). Succesiunea primară a aminoacizilor este standardă – (Gli-X-Y)_n, unde X și Y sunt de cele mai multe ori prolina sau hidroxiprolina. Astfel, în componența colagenului glicina constituie cca 30%, prolina și hidroxiprolina – cca 25%, alanina – 10%. De asemenea, pot fi detectați alți derivați ai aminoacizilor cum ar fi: hidroxilizina, alizina, acidul γ -carboxiglutamic, care contribuie la formarea structurii specifice a proteinei și îi conferă anumite proprietăți [107-109].

Hidroxiprolina și hidroxilizina se formează concomitent cu sinteza catenelor polipeptidice, prin hidroxilarea radicalilor prolinei și ai lizinei. Reacțiile sunt catalizate de prolilhidroxilază și lizil-hidroxilază, care activează doar în prezența α -cetoglutaratului, a oxigenului molecular, Fe²⁺ și a acidului ascorbic (vit. C). Grupele hidroxile ale hidroxiprolinei și hidroxilizinei contribuie la stabilizarea structurii colagenului. Carențele de vit. C dereglează hidroxilarea acestor aminoacizi, ceea ce se soldează cu formarea unor fibre de colagen mai puțin stabile și rezistente. Unii radicali ai hidroxilizinei sunt supuși glicozilării sub acțiunea glicoziltransferazelor specifice. La gruparea hidroxil se atașează, prin legături O-glicozidice, galactoza sau dizaharidul galactozilglucoza. Carența ereditară a lizilhidroxilazei (sindromul Ehlers-Danlos tipul VI) determină scăderea numărului radicalilor hidroxilați ai lizinei și reducerea gradului de glicozilare, care afectează proprietățile mecanice ale pielii și ale ligamentelor. Lanțurile polipeptidice primare alfa iau conformația unei elice alfa specifice, numite α -elicea colagenică. Ea se deosebește de elicea alfa

clasică, caracteristică altor proteine, prin faptul că este răsucită spre stânga și este mai laxă, o spiră conținând doar 3,3 radicali de aminoacizi. Această aranjare spațială se datorează numeroaselor resturi de prolină, care împiedică formarea unei elice mai strânse. Lanțurile polipeptidice se asociază câte trei într-un helix triplu, formând precursorul unității structurale a collagenului – protropocolagenul. Compusul are forma unui filament lung (300 nm) și subțire (1,4 nm). Fiecare moleculă de protropocolagen posedă fragmente peptidice nesprializate la capetele N- și C-terminale, ce conțin, respectiv, 100 și 250 radicali de aminoacizi. De asemenea, aceste propeptide includ radicali de cisteină ce contribuie la formarea legăturilor disulfurice intra- și intercatenare. Absența propeptidelor N- și a C-terminale afectează formarea helixului triplu al protropocolagenului. Protropocolagenul glicozilat este expulzat din celulă prin exocitoză. În spațiul extracelular, compusul pierde propeptidele N- și C-terminale sub acțiunea procologen-N-peptidazei și a procologen-C-peptidazei, transformându-se în tropocolagen. Procesul este caracteristic formelor fibrilare ale collagenului (tipurile I, II și III), pe când la cele nefibrilare propeptidele se pot păstra în componența moleculei (de ex., la tipurile IV, VIII, X). Carența procologenpeptidazelor (sindromul Ehlers-Danlos de tipul VII) afectează maturizarea protropocolagenului și formarea fibrelor de collagen, ce se soldează cu dezorganizarea totală a sistemului osteoarticular [107-109].

În matricea extracelulară are loc ϵ -dezaminarea oxidativă a unor radicali ai lizinei la aldehida corespunzătoare – alizina. Reacția este catalizată de enzima liziloxidaza, dependentă de accesibilitatea oxigenului molecular, a ionilor de cupru și a vitaminelor PP și B₆. Radicalii alizinei participă în procesul de autoasamblare a unităților tropocolagenului în microfibrile prin formarea legăturilor covalente încrucișate la [107-109]:

1. condensarea aldehydelor lizinei și hidroxilizinei cu resturi de lizină (se formează baze Schiff);
2. condensarea aldolică și crotonică a 2 resturi de aldehydă;
3. condensarea aldehidei de tip crotonic cu resturi de his.

Inhibiția liziloxidazei poate avea loc în osteolatrism – intoxicarea cu β -aminopropionitrit din *Lathyrus odoratus* sau în carențele cuprului (terapia cu D-penicilamină, care este un chelator al metalelor grele, inclusiv al cuprului) și se soldează cu dereglarea formării legăturilor

covalente încrucișate, dezorganizarea structurală a collagenului și micșorarea rezistenței lui (figura 14) [107-109].

Etapa intracelulară de formare a fibrelor de collagen:

- sinteza lanțurilor polipeptidice primare alfa;
- modificările posttranslaționale – hidroxilarea radicalilor Pro și Liz, carboxilarea radicalilor Glu, glicozilarea radicalilor hidroxilizinei;
- formarea triplului helix al protropocolagenului.

Etapa extracelulară de formare a fibrelor de collagen:

- scindarea propeptidelor N- și C-terminale;
- oxidarea radicalilor lizinei și ai hidroxilizinei;
- formarea legăturilor covalente încrucișate între unitățile tropocolagenice cu formarea microfibrilelor de collagen;
- asamblarea din microfibrile a fibrelor și fibrei de collagen.

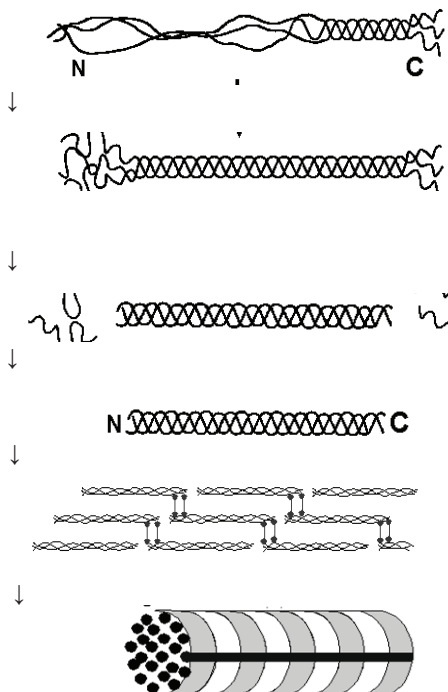


Figura 14.

Biosinteza collagenului [108]

În procesul formării microfibrilelor de collagen, moleculele tropocolagenului se dispun paralel, fiecare fiind deplasată față de cea alăturată cu $\frac{1}{4}$ din lungimea ei. Mai multe microfibrile de collagen se asociază, constituind fibrilele de collagen, iar la reunirea mai multor fibrile rezultă fibra de collagen (figura 15) [108]. Polimorfismul catenelor primare alfa este fundamentul molecular al formării unui număr considerabil de forme de collagen, care se deosebesc semnificativ după organizarea structurală superioară și proprietăți. Distingem, astfel, următoarele tipuri de collagen [107-109]:

1. fibrilare – tipurile I, II, III, V și XI;
2. asociate cu cele fibrilare – IX, XII, XIV, XVI;
3. ce formează rețele – IV, VIII, X;
4. ce formează microfibrile – VI;
5. „ancorate” – VII;
6. ce formează domenii transmembranare – XIII, XVIII;

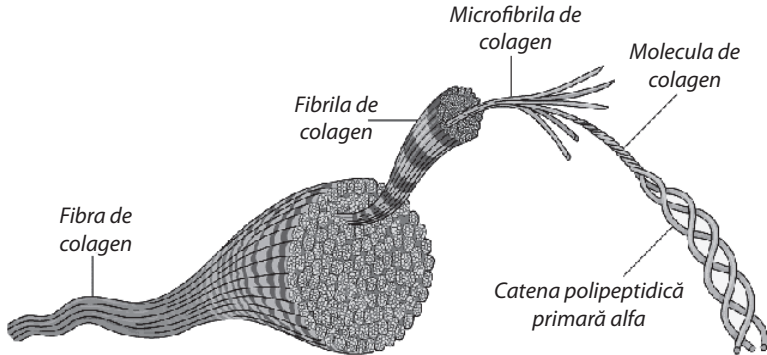


Figura 15.

Ierarhia structurală a collagenului [108]

Principalele tipuri fibrilare constituie cca 95% din cantitatea totală de collagen din organism. Ele predomină în țesuturile de sprijin, supuse permanent efortului mecanic – oase, tendoane, cartilaj, discurile intervertebrale, vasele sangvine etc. La aceste tipuri se fixează formele de collagen asociate fibrilelor. Ele nu formează fibrele de sine stătător, dar posedă capacitatea de a se atașa nemijlocit la fibrele de tip I și II și a regla grosimea lor, aranjarea în matricea extracelulară, interacțiunea cu proteoglicanii etc. În aceeași ordine de idei, menționăm tipul VI (microfibrilar) ce, de asemenea, nu formează fibre de collagen. Acest tip are o moleculă scurtă, ce se intercalează între fibrele collagenului de tip fibrilar în cartilaj și discurile intervertebrale (constituie cca 20% în *nucleus pulposus*) [107-109].

Tipurile de collagen ce formează rețele și cele „ancorate” se întâlnesc în structuri specifice ale organelor și țesuturilor. Astfel, collagenul

de tip IV și tip VIII își păstrează propeptidele N- și C-terminale, ce determină formarea unor rețele hexagonale în membranele bazale și, respectiv, în membranele lui Descemet din cornee. Tipurile VII și XVII ale colagenului contribuie la fixarea epiteliului de straturile mai profunde (tabelul 7) [107-109]. Colagenul tip VII asigură fixarea epidermei la straturile mai profunde ale pielii prin formarea legăturii dintre *lamina densa* a epidermei și plăcile de ancorare a straturilor subepidermale profunde. Există numeroase afecțiuni ereditare determinate de dereglarea sintezei și a maturizării colagenului [107-109].

Tabelul 7.

Dereglările ereditare ale biosintezei și maturizării colagenului [107]

Tipul colagenului	Gena	Afecțiunea	Manifestările
I	COL1A1 COL1A2	<i>Osteogenesis imperfecta</i>	Fragilitate sporită a oaselor, anomalii scheletice și dentare, hipermobilitate articulară, colorația albastră a sclerelor etc. (în dependență de forma afecțiunii)
II	COL2A1	Displaziile Chech și Kniest	Anomalii ale membrilor, kifoscolioză, rigiditatea articulațiilor, miopie progresivă etc.
III	<u>ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, PLOD1, TNXB</u>	Sindromul Ehlers-Danlos	Sunt foarte variate și depind de tipul sindromului, fiind cunoscute 8 forme principale
IV	COL4A3, COL4A4, COL4A5,	Sindromul Alport, sindromul Goodpasture	Afectarea predominantă a rinichilor cu evoluție spre insuficiență renală
VII	COL7A1	Epidermoliza buloasă	Fragilitate sporită a pielii cu detașarea frecventă a epidermei de dermă

Colagenoliza este procesul de degradare a colagenului, care asigură reînnoirea lui. Ritmul de reînnoire variază în diferite organe (piele – 200 de zile, mușchi – 60 de zile, ficat – 30 de zile). De asemenea, el depinde de vârstă, fiind semnificativ mai intens la persoanele tinere comparativ cu cele de vârsta a treia [107-109].

Degradarea collagenului are loc sub acțiunea collagenazelor, atât endogene, tisulare, cât și bacteriene (*Clostridium histoliticum*). Collagenaza tisulară este o metaloproteinază ce conține Zn^{2+} și posedă patru forme izozimatiche. Activitatea ei este dependentă de prezența reglatorilor în matricea extracelulară. Cei mai importanți activatori sunt [107-109]:

- a. plasmina;
- b. kalikreina;
- c. catepsina B.

Collagenaza scindează catenele collagenului în fragmente mai mici, hidrosolubile, care la temperatura corpului se denaturează și, astfel, devin accesibile acțiunii degradative a altor enzime proteolitice. Unul din produșii finali ai degradării collagenului este hidroxiprolina, un marker fidel și specific al catabolismului acestei proteine. Dozarea hidroxiprolinei în plasmă și în urină are valoare diagnostică atât în fibroze, cât și în afecțiunile cu degradare accelerată a țesutului conjunctiv [107-109].

Elastina este proteina principală din fibrele elastice care se găsește în cantități importante în matricea extracelulară a țesuturilor și a organelor ce posedă elasticitate marcantă, deci, au abilitatea de a se extinde semnificativ și a reveni la dimensiunile inițiale în faza de relaxare. Astfel, cantități mari de elastină sunt prezente în aortă (30-57 % din greutatea uscată) și în alte vase sangvine, pulmonii, ligamente etc [107-109].

Elastina se formează din tropoelastină. Ea conține cca 760 de resturi de aminoacizi, din care cca 30% o constituie glicina, 20% – alanina, 10% – prolina și cca ¼ – aminoacizii nepolari, hidrofobi. Structura primară a elastinei reprezintă succesiuni repetitive (Pro-Gli-Val-Gli-Val)_n, hidrofobe, care alternează cu unele hidrophile ce conțin un număr mare de radicali ai lizinei. O parte semnificativă este ε-dezaminată oxidativ cu formare de alizină, indispensabilă pentru sinteza structurii specifice a proteinei [107-109].

Elastina este sintetizată de către fibroblaste în forma unui precursor imatur – proelastina, care se transformă în elastină după secreția în mediul extracelular. Ulterior, are loc formarea unor agregate unite prin legături covalente stabile ce se constituie între resturile de lizină și alizină din 2, 3 sau 4 lanțuri polipeptidice diferite. Rezultă doi compuși analogi: desmozina și izodesmozina (figura 16) [107-109].

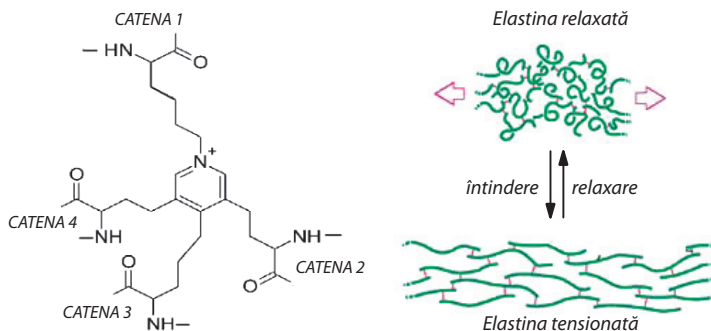


Figura 16.

Structura desmozinei (a) și a elastinei în formele relaxată și tensionată (b) [108]

Compușii menționați posedă elasticitate deosebită, deci, capacitatea de alungire și scurtare semnificativă în direcții diferite. Datorită acestei proprietăți structura elastinei se mai numește structură de tip „plasă de trambulină”. Elastina este degradată prin hidroliză enzimatică sub acțiunea elastazei neutrofilelor. Activitatea acestei enzime este echilibrată prin acțiunea α_1 -antitripsinei, produsă de hepatocite, de macrofagele pulmonare etc. Carențele de α_1 -antitripsină cauzează degradarea elastinei din pulmoni, cu dezvoltarea emfizemului pulmonar [107-109].

Proteoglicanii matricei extracelulare reprezintă complexe gluco-proteice în care predomină elementul glucidic. Specificul structurii și proprietățile fizico-chimice determină numeroasele funcții ale proteoglicanilor în organismul uman, dintre care pot fi menționate [107-109]:

- fiind polianioni, ei pot fixa și depozita cantități semnificative de apă și cationi (Na^+ , K^+ , Ca^{2+});
- acidul hialuronic și proteoglicanii articulari sunt lubrefianți ce previn distrugerea cartilajului;
- proteoglicanii ce conțin heparansulfat contribuie la formarea barierei de filtrare în rinichi;
- keratansulfatații și dermatansulfatații asigură transparența corneei;
- heparina este anticoagulantul sangvin major;

- heparansulfatii intră în componența membranelor celulare, îndeplinind funcțiile de receptori, molecule de adeziune celulară etc.

Proteoglicanii sunt constituiți din glicozaminoglicani (90-95%) și proteine (5-10%). Glicozaminoglicanii sunt polimeri lineari, ai căror monomerii sunt unități dizaharidice. În componența proteoglicanilor deosebim șase tipuri principale de glicozaminoglicani: acidul hialuronic (AH), condroitin-4-sulfatul (C4S), condroitin-6-sulfatul (C6S), dermatansulfatul (DS), keratansulfatul (KS), heparina și heparansulfatul (*figura 17*) [107-109].

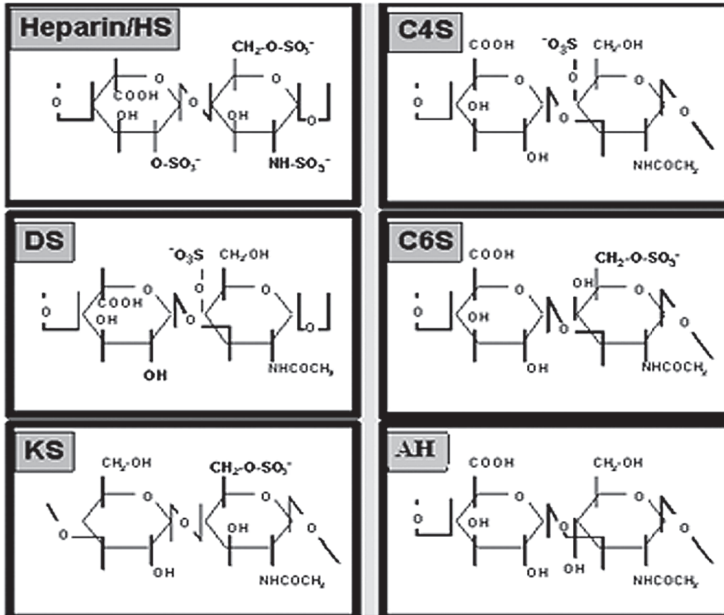


Figura 17.

Structura glicozaminoglicanilor [109]

Proteoglicanii se caracterizează printr-o organizare structurală bine definită (*figura 18*). Partea proteică este formată din „cor”-proteină, care conține un anumit număr de radicali ai serinei, treoninei și ai asparaginei la care se atașează trizaharidul de legătură – xiloza-galactoza-galactoza [107-109].

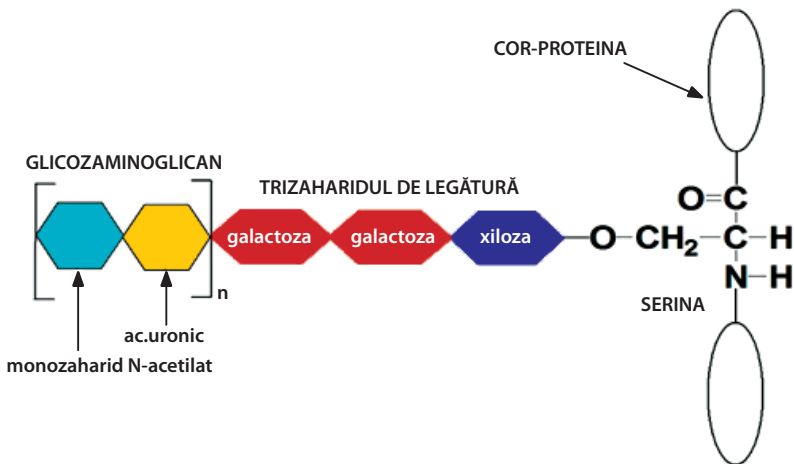


Figura 18.

Structura schematică a proteoglicanilor [109]

Atașarea are loc prin legături covalente O-glicozidice sau N-glicozidice. Ulterior, la trizaharidul de legătură se fixează unitățile repetitive dizaharidice ale glicozaminoglicanilor. Numărul lanțurilor glicanice fixate la „cor”-proteină variază între 2 și 60, în funcție de numărul resturilor de serină, treonină și asparagină din proteină. Lungimea catenei polizaharidice, de asemenea, variază. Spre exemplu, în decorin și biglican se conțin cca 45 mii unități de condroitin sulfat [107-109].

Biosinteza proteoglicanilor are loc în fibroblastele țesutului conjunctiv din aminoacizi, glucoză și anioni sulfat. După încheierea sintezei lanțului „cor”-proteinei sau chiar în procesul sintezei acesteia pe ribozomi, are loc fixarea trizaharidului de legătură (XIL-GAL-GAL) la radicalii serinei sau treoninei prin legături O-glicozidice și la cei ai asparaginei prin legătură N-glicozilamidică. Procesul e urmat de atașarea resturilor glucidice din unitatea repetitivă specifică. Se atașează consecutiv monozaharidele corespunzătoare, în calitate de donor fiind forma lor activă – UDP-monozaharidul. Reacțiile sunt catalizate de glucoziltransferaze cu specificitate absolută de substrat, ce garantează exactitatea sintezei. Adăugarea resturilor sulfat, în pozițiile caracteristice, are loc cu ajutorul sulfotransferazelor, sulfatul fiind furnizat de PAPS (fosfoadenozilfosulfat) – forma activă a sulfatului [107-109].

Macromoleculele proteoglicanilor se asociază cu fibrilele de colagen, generând formațiuni ce constituie o barieră pentru trecerea substanțelor macromoleculare și reglează transportul substanțelor micromoleculare. Degradarea proteoglicanilor se desfășoară relativ repede, timpul de înjumătățire a majorității lor fiind de 3-10 zile. O excepție îl constituie keratansulfatul, pentru care $T_{1/2}$ este de 120 de zile [107-109].

Glicozaminoglicanii sunt detașați de „cor”-proteină de către proteoglicanază. Ulterior enzimele hidrolitice lizozomale – endo- și exoglicozidazele, scindează legăturile glicozidice, iar sulfatazele – legăturile estersulfurice. Cele mai importante glicozidaze ce participă la catabolismul glicozaminoglicanilor sunt [107-109]:

1. β -glucuronidaza – scindează legătura β -glicozidică formată de acizii glucuronic sau iduronic aflat la capetele lanțului polizaharidic din dermatansulfat, condroitinsulfat și heparansulfat;
2. α -iduronidaza – hidrolizează acidul iduronic aflat la capetele nereducătoare ale lanțului polizaharidic;
3. β -acetil-hexozaminidaza – hidrolizează legăturile β -glicozidice ale N-acetilglucozei și N-acetilgalactozaminei de la capetele nereducătoare ale lanțului polizaharidic din acidul hialuronic dermatansulfat, condroitinsulfat și keratansulfat;
4. β -galactozidaza – hidrolizează legăturile β -galactozidice;
5. arilsulfatazele – hidrolizează legăturile sulfatesterice din dermatansulfat, condroitinsulfat și keratansulfat.

Principalii proteoglicani individuali ai țesutului conjunctiv sunt agrecanul, decorinul, biglicanul, fibromodulinul etc. Agrecanul este proteoglicanul predominant al matricei extracelulare a cartilajului, constituind cca 10% din masa cartilajului. El reprezintă o macromoleculă de dimensiuni mari care posedă capacitatea de a forma agregate. Catena „cor”-proteinei agrecanului conține 2316 aminoacizi. La ea sunt atașate cca 100 de catene polizaharidice formate din condroitinsulfat și cca 30 de catene polizaharidice formate din keratansulfat. În cartilaj, mai multe molecule de agrecan (cca 100) interacționează cu acidul hialuronic, complexul rezultat fiind stabilizat de o proteină de legătură (*figura 19*) [107-109].

Agregatul supramolecular final are masa moleculară de peste 200 mln Da și asigură proprietățile fizico-chimice ale cartilajului articular în complex cu fibrele de collagen tip II și unele glicoproteine specifice [107-109].

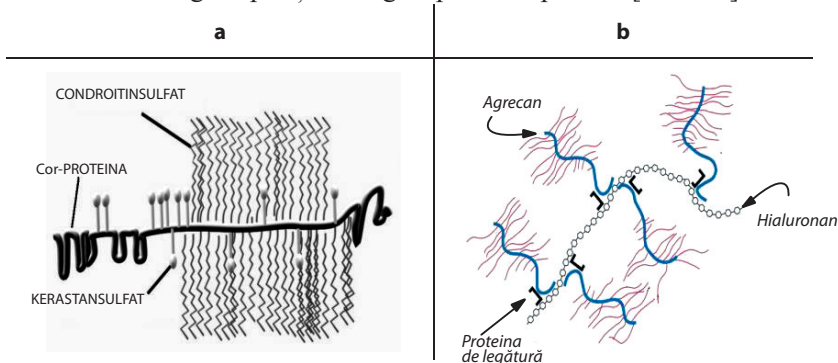


Figura 19.

Structura schematică a agrecanului (a) și a agregatului supramolecular al compusului cu acidul hialuronic și proteina de legătură (b) [109]

Proteoglicanii cu masă moleculară mică – decorinul, biglicanul, fibromodulinul etc. au o „cor”-proteină relativ mică (de ex., în decorin și biglican – cca 38 kDa), la care sunt atașate 1-2 catene polizaharidice. Acești proteoglicani sunt macromolecule multifuncționale. Astfel, decorinul și fibromodulina interacționează cu collagenul tip II și reglează dimensiunile fibrei; decorinul și biglicanul atașându-se la fibronectină inhibă adeziunea celulară, iar fixându-se de TNF- β , inhibă acțiunea lui mitogenă etc. Dereglarea catabolismului proteoglicanilor se soldează cu acumularea lor în țesuturi, fenomen specific mucopolizaharidozelor. Mucopolizaharidozele se caracterizează prin depozitare în țesuturi și excreție urinară excesivă de glicozaminoglicani ca urmare a incapacității organismelor respective de a sintetiza unele enzime lizozomale implicate în degradarea glicozaminoglicanilor din țesutul conjunctiv. Ele se manifestă clinic prin schimbări în structura scheletului, dezvoltarea întârziată a organelor interne, diminuarea auzului și a vederii, hepatosplenomegalie, tulburări cardiopulmonare, retard mental evident etc. Deosebim următoarele mucopolizaharidoze (MPS) [107-109]:

1. MPS I, Hurler – acumularea dermatansulfatului și heparansulfatului determinată de carența α -L- iduronidazei;
2. MPS II, Hunter – acumularea dermatansulfatului determinată de carența iduronatsulfatazei;
3. MPS III – se acumulează heparansulfat din cauza carenței de:
 - a) Sanfilippo A – heparansulfatază;
 - b) Sanfilippo B – N-acetil- α -D-glucozaminidază;
 - c) Sanfilippo C – acetiltransferază;
4. MPS IV, Morquio – acumularea keratansulfatului și a condroinin-6-sulfatului determinată de carența N-acetilgalactozamin-6-sulfatazei;
5. MPS V, Morteaux-Lamy – acumularea dermatansulfatului din cauza deficitului de N-acetilglucozamin-4-sulfatază (arilsulfataza B).

3.5. CAUZELE HIPERURICEMIEI

- I. Dereglarea congenitală (guta primară). Se depistează la 90% din pacienți pe fond de dereglare a metabolismului acidului uric, fiind determinată de:
 - defect enzimatic la nivel tubular;
 - defect al sistemelor enzimatice antrenate în metabolismul purinelor.
- II. Dereglarea dobândită (guta secundară). Se depistează la 10% din pacienți:
 - pe fundalul unei producții excesive de acid uric în caz de:
 1. tumori maligne și afecțiuni mieloproliferative;
 2. tratament cu citostatice și iradiere;
 3. anemii hemolitice și pernicioase;
 4. hipertensiune arterială;
 5. dereglări metabolice (obezitate, dizlipoproteinemii, \uparrow trigliceridelor);
 6. endocrinopatii (hipotireoză, hiperparatireoză, diabet zaharat);
 7. psoriazis generalizat, artrită reumatoidă;
 8. sarcoidoză.

- pe fundalul deprimării renale tubulare a eliminării acidului uric în:
 1. intoxicații cronice cu plumb, cupru;
 2. insuficiența renală cronică [186, 187].

3.6. FACTORI PROVOCATORI AI HIPERURICEMIEI

1. alimentație cu exces de purine (drojdie, produse de mare, carne, inclusiv de pasăre);
2. abuz de alcool (în special berea și băuturile alcoolice tari, mai rar – vinurile roșii);
3. administrarea unor medicamente (diuretice tiazidice, acid acetilsalicilic în doze mici, warfarină, vitamina B₁₂, citostatice, acid nicotinic);
4. suprasolicitări fizice considerabile;
5. stări patologice, asociate cu acidoză sau hipercalcemie;
6. suprarăcirea organismului;
7. infecții acute;
8. traume, stres;
9. pierdere ponderală rapidă → la hipoalbuminemie;
10. deshidratare la expunerea la t⁰ înalte [186, 187].

3.7. PROCESELE ESENȚIALE ÎN PATOGENIA GUTEI

În patogenia gutei se evidențiază 3 faze:

1. Hiperuricemia și acumularea de urați în organism.
2. Depunerea uraților în țesuturi.
3. Artrita gutoasă acută.

Dereglarea metabolismului acidului uric reprezintă mecanismul principal în patogeneza gutei. Ca răspuns la mărirea cantității de urați în sânge, se activează mecanisme compensatorii, îndreptate spre scăderea nivelului acidului uric în sânge și creșterea eliminării de către rinichi a acidului uric, depozitarea în țesuturi a uraților (organelor-țintă) și formarea tofusurilor (*figura 20*) [186, 187].

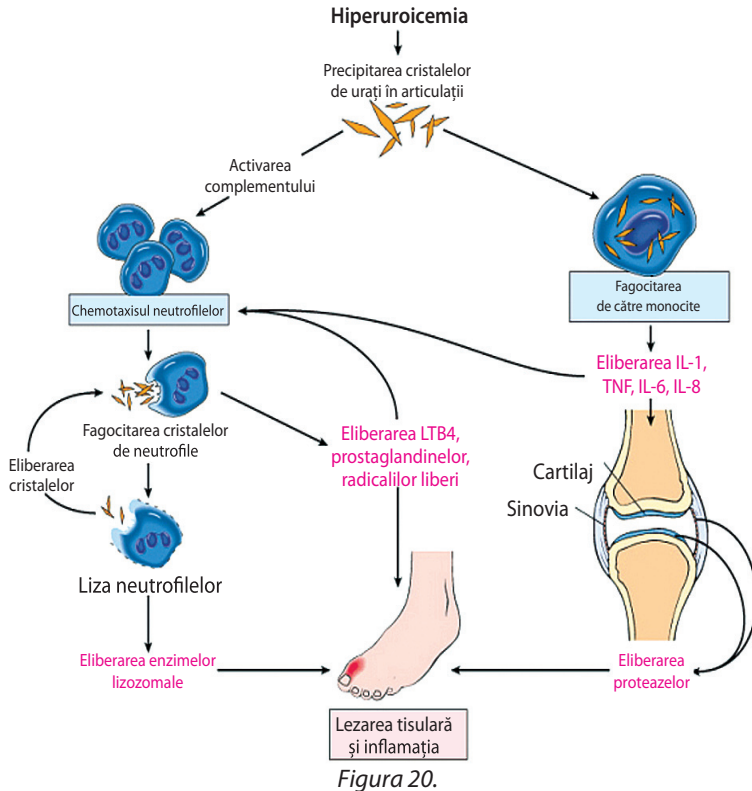


Figura 20.

Schema dezvoltării procesului inflamator în atacul acut de gută [186]

În caz de hiperuricemie se mărește concentrația acidului uric în lichidul sinovial, are loc cristalizarea lui și pătrunderea în cartilaj și în membrana sinovială, unde se depune sub formă de cristale de urat monosodic. Ca rezultat al modificării concentrației acidului uric în sânge sau în lichidul sinovial, al traumelor, al măririi temperaturii corpului și al altor factori, microtofușii se distrug, iar cristalele ajung în spațiul articular [186, 187].

Prin defectele cartilajului, microcristalele pătrund până în zonele subcondrale ale osului, unde, formând tofuși, duc la distrucția țesutului osos, determinat radiologic în formă de defecte ovale (eroziuni: geode – „punched-out”). În același timp, în membrana sinovială se declanșează inflamația cu hiperemie indusă de cristalele acidului uric, proliferarea

sinoviocitelor și infiltrația limfoidă [186, 187]. Celulele sinoviale produc citochine (interleuchine 1, -6, -8, factorul necrozei tumorale), care sunt activatori ai neutrofilelor. Imunoglobulinele și componentele complementului opsonizează (acoperă) urații, stimulând activitatea fagocitară a neutrofilelor. Cristalele distrug neutrofilele, iar fermenții lisosomalii, care se eliberează în spațiul sinovial, induc inflamația. Lipoproteinele sunt capabile să pătrundă prin membrana inflamată, să interacționeze cu cristalele și să moduleze inflamația. Cristalele de urat pot activa factorul Hageman din lichidul sinovial, care provoacă eliberarea de kalikreină și plasmină, precum și activarea kininelor din precursorii lor. Aceste substanțe antrenează, printre altele, vasodilatația și hiperpermeabilitatea vasculară, care favorizează aflusul crescut al leucocitelor polimorfonucleare. Acest aflus este deja amorsat de către factorul chemotactic provenit probabil, conform celor menționate anterior, din celulele sinoviale bordante. În condiții experimentale, însă, atacul de gută apare și în lipsa factorului Hageman sau dacă bradikinina este inactivată [186, 187].

Toxicitatea soluțiilor de acid uric nu a fost demonstrată. Reacția organismului este generată de cristalele de acid uric, a căror apariție este influențată de pH sangvin și temperatura corpului. La temperaturi mai joase de 37°C solubilitatea uraților scade. De exemplu, la pH de 7,4 și temperatura de 37°C solubilitatea uratului în plasmă este de 6,4-6,8 mg/dL; la temperaturi mai joase (32 °C la nivelul genunchiului și 29 °C la nivelul gleznei), limita de solubilitate este de 4,5 mg/dL. Din acest motiv, cristalele de urat se depun mai frecvent în țesuturile articulare, în special în cele periferice. De remarcat că, la temperatura de 37 °C, concentrația-limită de solubilitate în plasmă a acidului uric este de 7 mg/dL, dacă 0,4 mg/dL sunt cuplate cu proteinele plasmatice ($\alpha 1$ și $\alpha 2$ -globuline). De obicei, pacienții cu gută prezintă valori serice ale AU peste 7 mg/dL [186, 187].

Hiperuricemia este condiționată de:

1. creșterea producției de acid uric (defecte enzimatice congenitale, boli cu hiperproducție de purine, unele medicamente);
2. reducerea eliminării acidului uric (BCR, obezitatea, diabetul zaharat, hiperparatireoidismul sau hipotireoidismul, deshidratarea, acidoza, diureticele, citostaticele, etanolul, etambutolul).

Atunci când excreția nictemerală de AU depășește 600 mg, are loc o accelerare a biosintezei de purine determinată de o hiperproducție de acid uric, în urma unui deficit enzimatic specific sau a unor boli proliferative [186, 187].

La unii bolnavi cu gută se constată un deficit de hipoxantinguanin-fosforiboziltransferază, care condiționează reducerea consumului și acumulara de FRPF (5-fosforibozie-1-pirofosfat), o enzimă stimulare a biosintezei de purine și, respectiv, a acidului uric. Această patologie este transmisă „X-lincat”, femeile fiind purtătoare de gene, iar bărbații afectați [186, 187].

Fosforibozilpirofosfatsintetaza este o altă enzimă, care prin mutație (X – lincat) induce creșterea concentrației serice de FRPF și, drept rezultat, a sintezei purinice și a hiperuricemiei. Există hiperuricemii secundare, produse pe diverse căi și din diverse cauze. Unele dintre ele, cum ar fi glicogenoza tip-1 von Gierke (deficit de glucozo-6-fosfatază), sunt caracterizate prin concentrații crescute de FRPF, care, după cum s-a relatat mai sus, este responsabilă de hiperproducția acidului uric [186, 187].

Hiperuricemiile secundare sunt declanșate de un turnover celular accelerat al acizilor nucleici. Astfel de situații sunt urmărite în bolile mieloid- și limfoproliferative, mielomul multiplu, anemia megaloblastică, anemiile hemolitice, hemoglobinopatii, policitemii, talasemie, unele neoplasme [186, 187].

Reducerea eliminării acidului uric are o importanță deosebită. Ea poate apărea din cauza reducerii filtrării glomerulare, a secreției tubulare sau a creșterii reabsorbției acidului uric. Hiperuricemia secundară se poate întâlni la unii pacienți cu boli renale din cauza reducerii filtrării glomerulare de urat, iar în polichistoza renală sau nefropatia saturnină – din cauza reducerii secreției de acid uric. Hiperuricemia secundară este diagnosticată și după tratamentul cu diuretice de ansă prin creșterea reabsorbției tubulare. Fenomenul de hiperuricemie se atestă uneori după administrarea unor medicamente (acid acetilsalicilic, etambutol, etanol, pirazinamidă), însă mecanismele nu sunt elucidate definitiv, posibil pe căi renale. Uneori depleția volumică, provocată de insuficiența cortico-suprarenală, urmărită și după tratamentul cu diuretice de ansă, poate conduce la hiperuricemie prin reducerea excreției renale a AU [186, 187].

Dezvoltarea hiperuricemiei

Hiperuricemia se bazează pe limita de solubilitate a uratului în ser. O concentrație de $>416 \mu\text{mol/l}$ (la ambele sexe) este de referință în hiperuricemie, reprezentând valoarea la care apare saturația cu urat. Depășire a acestei valori crește riscul de gută și o concentrație serică de $>535 \mu\text{mol/l}$ corespunde unei incidențe anuale de aproximativ 5 %. Concentrațiile de urat în ser cresc brusc la momentul pubertății la bărbați și după menopauză la femei. Aproximativ 95% dintre femeile aflate în perioada pre-menopauză au concentrații serice de urat $<357 \mu\text{mol/l}$, cu mult sub limita de solubilitate, deoarece estrogenii cresc clearance-ul uratului. Astfel, guta este mai puțin frecventă la femeile aflate în perioada pre-menopauză, prevalența sa fiind însă evidentă la bărbați de toate vârstele. Hiperuricemia rezultă din excreția renală insuficientă sau supraproducția de urat din purine sau din ambele cauze. Majoritatea pacienților cu hiperuricemie prezintă o afectare primară a clearance-ului uratului renal, posibil mediat prin predispoziție genetică. Cu toate acestea, subexcreția renală poate provoca gută, doar în îmbinare cu factori precum: alimente bogate în purine, consum de alcool în exces, obezitate și rezistența la insulină (insulina crește reabsorbția tubulară renală a uratului). Timp de secole, guta a fost o boală a clasei sociale superioare („Gout *n* – A physician’s name for the rheumatism of a rich patient” în Devil’s Dictionary, 1911), dar această tendință pare să se fi inversat, posibil din cauza disponibilității răspândite a fast food-ului ieftin, a consumului crescut de alcool și a efortului fizic redus. Astfel, se explică și rezultatele sondajelor recente din SUA și Marea Britanie, care au constatat o prevalență globală a gutei de aproximativ 1% din populația totală – de peste trei ori mai mare decât estimările anterioare [186, 187, 197].

Cauzele secundare ale hiperuricemiei includ insuficiența renală cronică și ingestia de medicamente care concurează cu uratul pentru excreția renală, inclusiv diureticele de ansă sau tiazidice, acid acetilsalicilic în doze mici sau ciclosporina. Tulburările mieloproliferative și limfoproliferative duc la hiperuricemie prin creșterea turnover-ului celulelor. Anumite defecte enzimactice rare¹⁶ (deficiența de hipoxantin-guanin-fosforibosil-transferază, deficiența de fosforibosil-pirofosfat-sintetază, deficiența de glucoză-6-fosfatază și deficiența de fructoză-1-fosfaldolază)

pot cauza hiperuricemie persistentă și ar trebui suspectate la pacienții cu debut precoce (până la vârsta de 30 de ani) [186, 187, 197].

Hiperuricemia este adesea asociată cu boli cardiovasculare și cu sindromul metabolic (hipertensiune arterială, diabet zaharat, hipertrigliceridemie și obezitate), probabil mediată de rezistența la insulină și creșterea concentrației serice de leptină. Nu este încă sigur dacă hiperuricemia este un predictor independent de boli cardiovasculare, dar un diagnostic de hiperuricemie sau gută ar trebui asociat cu afecțiunile cardiovasculare [186, 187, 197].

Formarea cristalelor de MUS

Formarea de cristale MUS din fluidele corporale saturate cu urat este favorizată de o combinație de diverși factori, cum ar fi: concentrații crescute de urat, temperatura locală redusă, acidoză și dezechilibru între activatorii și inhibitorii formării cristalelor de urat. Majoritatea pacienților cu hiperuricemie persistentă rămân asimptomatici, deoarece riscul de gută depinde de capacitatea organismului de a forma cristale. Cristalizarea este lentă și necesită mulți ani. Acest lucru poate explica de ce incidența maximă a gutei apare la bărbați după vârsta de 35 de ani, iar la femei – după vârsta de 65 de ani, la câțiva ani după momentul în care apare creșterea nivelului de urat. În plus, modificările degenerative evolutive pot provoca vulnerabilitatea articulațiilor îmbătrânite, fragmentele de cartilaj acționând ca „semințe” pentru formarea cristalelor. Astfel, guta afectează, cel mai frecvent, mai întâi articulația metatarsofalangiană, deoarece modificările degenerative sunt cele mai frecvente în această articulație și cristalizarea este posibil încurajată de temperatura scăzută la nivelul piciorului [186, 187, 197].

Interacțiuni între cristalele MUS și leucocite

Biopsia sinovială a evidențiat prezența microtofilor în guta acută. S-a presupus că cristalele de MUS eliberate intermitent au inițiat episoade acute, dar acestea sunt identificate în articulațiile asimptomatice și anterior afectate ale pacienților care nu primesc terapie hipouricemică. Niveluri mai mari de leucocite polimorfonucleare sunt prezente în lichidele sinoviale cu prezența cristalelor, ceea ce sugerează că inflamația cronică de grad scăzut este menținută în articulațiile cu cristale MUS.

Episoadele acute sunt apoi suprapuse acestei inflamații de fond. Mecanismele de inițiere sunt evazive. Se crede că eliminarea stratului lor de apolipoproteină permite fagocitarea cristalelor de urat de către macrofage, mastocite și fibroblaste. Procesul este urmat de eliberarea de mediatori inflamatori, cum ar fi IL1 și TNF α și fluxul de neutrofile. Fagocitoza cristalelor de urat de către neutrofile determină apoi fuziunea lizozomală, ruperea fagolizozomilor și eliberarea suplimentară a mediatorilor inflamatori. Mecanismele din spatele rezoluției unui episod acut sunt, de asemenea, obscure și pot fi cauzate de atașarea apolipoproteinei de cristale de urat, de apoptoza neutrofilă și de fagocitoza cristalelor de urat prin macrofage bine diferențiate care duc la diminuarea inflamației articulare [110, 111, 197].

CAPITOLUL IV.

GENETICA HIPERURICEMIEI ȘI GUTEI: DESCOPERIRI RECENTE

Noile descoperiri cu privire la genetică, la hiperuricemie și gută, la interacțiunile gena-mediului ambiant și farmacogenetica terapiei de reducere a uratului (ULT) au sporit posibilitățile de abordare a managementului individualizat pentru a fi, ulterior, aplicate în tratament. Astfel, testarea genetică este costisitoare și se efectuează numai în cazuri de eșec în diagnostic și tratament [189]. Abordările viitoare de asistență medicală pot include disponibilitatea unei secvențe electronice a întregului genom, astfel încât un rezultat genetic să poată fi disponibil. În acest capitol vom aborda experiențele actuale oferite de studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS) și vom discuta potențialul pentru utilizarea acestor descoperiri în medicină personalizată în cadrul hiperuricemiei și gutei [112-115, 189].

Nivelurile de AU seric și riscul de gută sunt influențate de o combinație de variante genetice și de mediu. Heritabilitatea este definită ca rată a fenotipului, explicată de variantele genetice, care poate fi estimată prin analiza corelațiilor fenotipice între indivizii înrudiți. Astfel de studii au demonstrat că heritabilitatea AU este în mediu 65% [1-3, 189]. Pentru a caracteriza genetică gutei au fost utilizate GWAS. Un GWAS evaluează, în mod sistematic, genomul pentru variantele genetice comune (>1% prevalență), implicate în etiologia gutei. Aceste variante au de obicei un efect redus, activitatea lor fiind determinată de reglarea expresiei genelor, a stabilității transcrierii și a procesării transcripturilor (*figura 21*) [112-115, 189].

Studiile axate pe cercetarea gutei oferă rezultate concludente și de perspectivă numai dacă este implicat uratul seric. Cel mai amplu GWAS european a implicat 110.000 de indivizi și a descoperit 28 de loci asociați AU [5], dintre care 10 au fost raportați anterior în GWAS mai mici [71-80, 189]. Acești loci sunt dominați de gene care codifică transportorii de AU renal și intestinal (SLC2A9/GLUT9, ABCG2, SLC22A11/OAT4,

SLC22A12/URAT1, SLC17A1/NPT1 și molecula auxiliară PDZK1). Rezultatele statistice convingătoare, după criteriul de sex, relevă că SLC2A9 au un efect la femei și ABCG2 – la bărbați [115, 189]. Efectele celor 28 de polimorfisme cu un singur nucleotid (SNP) au fost similare față de mai multe grupuri de populație (europene, afro-americane, indiene, japoneze) [5]. Un GWAS de aproximativ 33.000 de indivizi din estul asiatic a identificat patru loci (SLC2A9, ABCG2, SLC22A12 și MAF) [12], toate se suprapun cu loci identificați la europeni. GWAS considerabil mai mici au fost efectuate pe eșantioane afro-americane [13, 14], cu studiul mai mare, cel de Tin et al. [8], detectând, de asemenea, SLC22A12 și un locus nou conținând genele SLC2A12 și SGK1 care codifică GLUT12 și, respectiv, SGK1 [189].

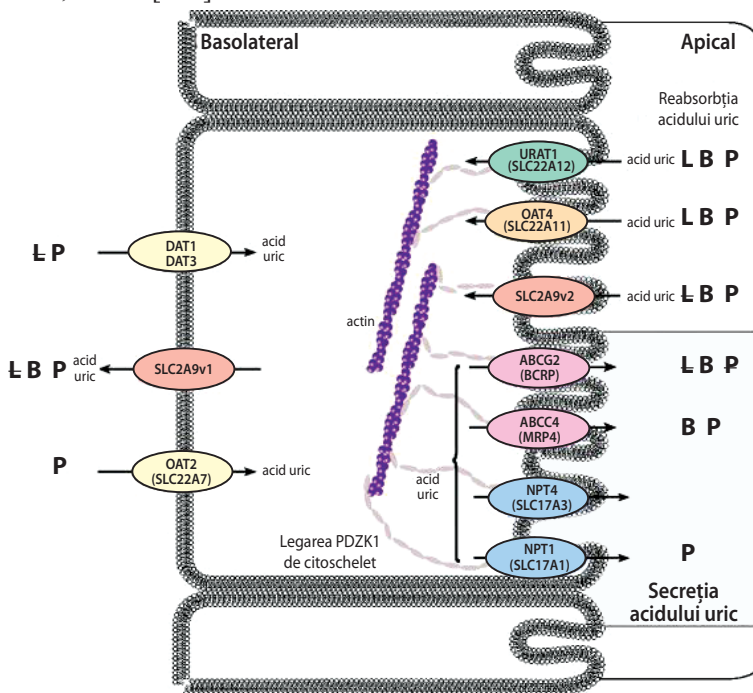


Figura 21.

Influența agenților uricosurici lesinurad (L), benzbromarone (B) și probenecid (P) asupra activității transportorilor de acid uric renal [80, 189]

În afară de transportorul de AU care conține loci, căile influențate de ceilalți loci rămân în mare măsură speculative. Locus GCKR, care conține codificarea proteinelor regulatorii a glucokinazei poate avea un rol în producția de AU prin glicoliză (AU este produs ca rezultat al epuizării ATP în timpul glicolizei hepatice). În special, niciunul dintre cei 18 loci, recent identificați de Köttgen et al. [5, 189], nu codifică factorii cunoscuți implicați în transportul acidului uric. Mai mulți dintre acești loci recent identificați au fost în apropierea genelor care codifică factorii de transcriere și factorii de creștere, ar fi genele de inhibiție al activinei – INHBB și ACVR2A. Unul dintre cei 18 loci nou identificați include PRPSAP1, care codifică un regulator de sinteză a purinelor. Analiza căii a relevat faptul că mulți dintre cei 18 loci conțineau gene conectate la căile metabolismului glucidic. Hiperuricemia este cauza primordială a gutei, astfel majoritatea (24/28) locilor asociați cu AU au fost, respectiv, asociați cu gută, la diverse populații [116, 117, 189]. Cei cu asociații sunt mai probabil un rezultat al testelor de putere insuficientă față de o reală lipsă de asociere, adică sunt fals negativ [11]. SLC2A9, care codifică proteina GLUT9, explică aproximativ 3% din variația nivelurilor de AU, un efect foarte mare în comparație cu alte boli complexe. De exemplu, cel mai puternic efect în controlul greutateii în Europa (proteina asociată cu obezitatea FTO) explică o rată minimală din variația de fenotip [19]. Principalul efect genetic SLC2A9 se asociază cu expresia izoformă, prin care varianta genetică de sensibilizare se asociază cu o expresie crescută a unui izoform SLC2A9, care are o porțiune de 28 de reziduuri ce lipsește din N-Terminus [7, 8]. Această izoformă este exprimată pe partea apicală a canalului de colectare renală, unde probabil crește reabsorbția AU secretat, în timp ce versiunea completă (SLC2A9-L) este exprimată pe partea bazolaterală, unde se află cea mai importantă cale de excreție bazolaterală a AU în ser [118]. Până în prezent au înregistrat progrese limitate în identificarea variantelor etiologice funcționale ale pacientului [21, 189].

Spre deosebire de marea majoritate, locusul asociat cu AU, varianta rs2231142 (Q141K) din gena ABCG2 poate cauza o variantă de 141K care reduce capacitatea ABCG2 de a secreta acidul uric cu aproximativ 50% [119]. Expresia majorității transportorilor de AU este relativ mare la rinichi sau, pentru SLC22A12/URAT1, limitată la rinichi. Cu

toate acestea, expresia ABCG2 este relativ mare în intestin [23]. Matsuo et al. [24] a creat clase de disfuncție ABCG2 pe baza Q141K și Q126X (o a doua variantă etiologică în ABCG2), combinații de genotip, cu persoane pozitive pentru variantele disfuncționale 126X și 141K, având cel mai înalt nivel de AU seric și cel mai mare risc de gută. Prezența alelelor de 141K (și 126X) reduce excreția AU prin intestin și se adaugă la cei circulanți, supraîncărcarea sistemului de excreție renală și ducând la creșterea nivelurilor de AU urinar [120, 189].

Variante mai rare, care contribuie la etiologia gutei, nu există. Cu toate acestea, din cauza deficitului lor, sunt statistic dificil de detectat, cu excepția cazului în care au un efect foarte puternic asupra riscului de boală. Variantele rare de knock-out în genele SLC2A9 și SLC22A12, care blochează reabsorbția AU filtrat urinar, cauzează hipouricemie și insuficiență renală indusă de exercițiu [121–124]. Exemple mai puțin frecvente (1–2%), dar nu rare, de variante genetice asociate cu gută sunt: o variantă de codificare în gena ALDH16A1 în populația islandeză [30], precum și varianta de knock-out menționate anterior în gena ABCG2, în populația japoneză [24, 189]. Varianta ABCG2 126X dezactivează funcția de export a AU din ABCG2; cu toate acestea, baza moleculară patogenă a variantei ALDH16A1 este necunoscută. În următorii ani, poate fi evaluată contribuția posibilă a variantelor funcționale de penetrante rare din ABCG2 la gută [31]. Identificarea unor variante mai puțin frecvente și rare specifice populației va fi posibilă, fără îndoială, studiind secvențele întregi de genom, deși confirmarea statistică va necesita seturi de eșantioane foarte mari, care cuprind zeci de mii de oameni cu gută [125]. GWAS în gută au fost efectuate numai în seturi de eșantioane relativ mici [5, 30, 32, 33, 189], cu singurul locus raportat în China și Japonia GWAS. GWAS chinez depistat prin controale hiperuricemice, în testare, pentru a demonstra că locii noi descoperiți (BCAS3, RFX3 și KCNQ1) sunt susceptibili de a fi implicați în căile spre proliferarea gutei, la persoanele cu hiperuricemie [126]. Rolul potențial al genelor candidate, situate la acești noi loci în gută, nu este încă clar, deși Asociația KCNQ1 este notabilă. KCNQ1 este o acțiune asupra canalelor de potasiu și s-a stabilit o susceptibilitate pentru DZ tip 2. GWAS japonez a restricționat controalele la persoanele cu normouricemie [33], ceea ce denotă că noul

locus raportat (MYL2-CUX2 și CNIH2) contribuie la hiperuricemie. Un studiu din GWAS japonez a identificat NIPAL1 (un transportator de magneziu) și FAM35A (funcție necunoscută) [34]. Ambele sunt exprimate în tubulii distali ai rinichilor, sugerând implicarea în manipularea AU [127, 189]. Studiile genetice ale persoanelor au identificat unele gene asociate cu guta. Cele mai proeminente sunt gena TLR4 și gena componentei inflammasomului NLRP3, ambele implicate în declanșarea de molecule de semnalizare [35–37]. Este relevant că non-aditiv (epistatic) gena – gena interacțiunii între inflammasomul CARD8 varianta C10X și o variantă în IL-1 β asociate cu expresia IL-1 β este în concordanță cu o etiologie în cazul în care o mai mare activitate inflammasomică de la reducerea expresiei CARD8, combinată cu niveluri ridicate de expresie al pre-IL-1 β , duce la creșterea producției de IL-1 β și un răspuns imun amplificat [37]. Pentru a dezvolta cunoștințele obținute, subliniem că o altă asociație unică de gena reproducă de persoană pentru gută, dar nu nivelurile serice de AU, este cu apolipoproteina a1-C3-A4 ca și genă cluster [128, 189].

CAPITOLUL V.

CLASIFICAREA GUTEI

Clasificarea gutei după etiopatogenie:

1. primară;
2. secundară.

Clasificarea gutei după mecanismul de acumulare a acidului uric:

1. tip metabolic;
2. tip hipoexcretor;
3. tip mixt.

Clasificarea gutei după evoluția clinică (ARA):

1. hiperuricemie asimptomatică;
2. artrită acută gutoasă;
3. gută intercritică;
4. gută cronică tofacee.

Clasificarea nefrolitiazei urice (după Gutman și Yu, 1968):

1. nefrolitiază urică idiopatică;
2. nefrolitiază urică asociată cu hiperuricemie;
3. nefrolitiază urică asociată cu deshidratarea extrarenală excesivă;
4. nefrolitiază urică asociată cu hiperuricozuria, fără hiperuricemie semnificativă [186, 187].

Au fost descrise următoarele tipuri de afectare a metabolismului purinic (*tabelul 8*) [186].

Tabelul 8.

Tipuri de afectare a metabolismului purinic [186]

Semn clinic	Tipul metabolic (gută hiperproductivă)	Tipul renal (gută hipoexcretorie)
Mecanismul patogenetic esențial	Producere excesivă de acid uric în organism	Eliminarea insuficientă a acidului uric cu urina
Incidența	Se întâlnește frecvent	Se întâlnește rar
Excreția acidului uric cu urina	Uricozurie înaltă (↑ 3,6 mmol/24 ore)	Sub valori normale (↓ 1,8 mmol/24 ore)
Nivelul acidului uric în sânge	Nivel foarte înalt, poate ajunge până la 0,8 – 0,9 mmol/L	Creștere moderată
Clearance-ul acidului uric	Nemodificat	Redus (3,0-3,5 ml/min.)
Riscul de precipitare a urașilor în tubii colectorii renali	Înalt	Moderat
Particularități terapeutice	Sunt indicate uricodepresantele	Sunt indicate uricozuricele

CAPITOLUL VI.

TABLOUL CLINIC

6.1. HIPERURICEMIA ASIMPTOMATICĂ

Hiperuricemia asimptomatică nu reprezintă obligatoriu o boală. Ea este o stare premorbidă a unui individ cu nivelul seric de urat crescut, dar lipsită de tofi, artropatie gutoasă sau litiază renală. Starea de sănătate este bună. Faza de hiperuricemie asimptomatică poate dura 20-30 de ani. Hiperuricemia este definită ca o stare când concentrația de urat în plasmă este mai mare de 420 $\mu\text{mol/l}$, ce determină riscul de a dezvolta guta [186, 187].

6.2. ATACUL ACUT DE GUTĂ

Atacul acut de gută debutează exploziv, fiind reprezentat de un atac acut de artrită monoarticulară extrem de dureroasă, cu puține semne generale și o durată variabilă (ore sau zile), care descrește timp de 7-10 zile. Sydenham (1683), care însuși suferea de gută, descrie în felul următor atacul acut de gută: „Pacientul se culcă sănătos și doarme liniștit până la ora două de noapte, când este trezit de o durere, ce afectează cel mai adesea halucele, mai rar călcâiul, glezna. Această durere este asemănătoare cu cea a unei entorse sau ca senzație că stropește regiunea cu apă rece. Ulterior apare o senzație de frig, frison și o mică ascensiune febrilă. Durerea, care la început era moderată, crește treptat, din oră în oră, atingând maximum la sfârșitul nopții. Sensibilitatea zonei afectate crește atât de mult, încât bolnavul nu suportă nici atingerea lenjeriei de noapte sau pașii unei persoane care trece prin cameră”. Afectarea monoarticulară apare la debut în 85-90% de cazuri și, de obicei, este localizată la articulația metatarsofalangiană a halucelui (în 50% din cazuri). Pot fi afectate inițial și alte articulații, de obicei, localizate mai distal (talocrurale, călcâiul, genunchii, radiocubitocarpiane, interfalangiene, coatele; cu mult mai rar umerii, coxofemorale, sacroileace, coloana vertebrală) (*figura 22*) [145, 186, 187].



Figura 22.

Afectarea articulațiilor tipice în cadrul gutei [145]

Afectarea poliarticulară la debut nu este caracteristică și se întâlnește rar (3-10%). Debutul poliarticular este mai caracteristic pentru femei.



Figura 23.

Articulațiile IFP III și MTF I și articulațiile tarsiene afectate de un atac acut de gută [79]

Articulația afectată prezintă semne de inflamație acută: edem tisular, eritem, temperatură crescută locală, sensibilitate exagerată. Afectarea clasică în criza de gută este reprezentată de artrita gutoasă a degetului mare al piciorului (*figura 23*) [79, 186, 187].

Criza unui atac acut de gută de gravitate medie poate ceda în câteva ore sau 1-2 zile, cele severe – timp de câteva zile sau săptămâni, dacă nu sunt tratate. După criză, inflamația acută a articulației dispare, rămâne numai o descuamare tegumentară. Încetarea episodului acut de gută este urmată de-o fază asimptomatică (perioada intercritică). Atacurile de gută se pot repeta, devenind tot mai frecvente, instalându-se o artropatie gutoasă cronică [129].

Factorii declanșatori ai gutei pot fi: munca fizică intensă, abuzurile de alcool și alimente (în special de carne, boboase, tomate ș.a.), traumatismele (inclusiv articulare), intervențiile chirurgicale, bolile infecțioase și de rinichi, unele medicamente (alopurinolul, diureticele), scăderea bruscă în greutate, foamea, stresul. Apa se elimină din spațiul articular mai ușor decât uratul ce condiționează suprasaturarea lichidului sinovial cu urați, formarea cristalelor și atacul de artrită gutoasă [130].

6.3. GUTA INTERCRITICĂ

Guta intercritică se caracterizează printr-un interval complet asimptomatic, care se instalează după un atac acut de artrită gutoasă. Totuși, guta are o evoluție recurentă, atacurile repetându-se la un interval de 6 luni sau 2 ani după primul atac. Cu timpul, în special la persoanele netratate, atacurile de gută devin mai frecvente, mai severe, de o durată mai lungă, cu implicarea în proces a unui număr tot mai mare de articulații și structuri periarticulare (burse, tendoane). Chiar dacă semnele de artrită dispar, ulterior pot apărea leziuni osoase erozive [186, 187].

6.4. GUTA CRONICĂ TOFACEE

Guta cronică tofacee reprezintă manifestarea tardivă a bolii, de obicei netratată, cu hiperuricemie, crize frecvente, afectări poliarticulare,

inclusiv ale extremităților superioare. Artrita are o evoluție cronică, semnele articulare nu dispar complet. În guta tofacee, producerea uratului predomină asupra proceselor de metabolizare. În consecință, apare hiperuricemia cronică cu depozitarea cristalelor de urat în țesuturi (cartilaj, sinovie, tendoane, țesutul cutanat) (*figura 24*) [79, 186, 187].



Figura 24.

Prezența tofilor la IFD II și IFD V din dreapta și la articulația MTF II din stânga, la pacientul cu gută cronică tofacee [79]

Localizarea tipică a tofilor este pe pavilionul urechii și al articulațiilor mâinilor, cotului, genunchilor, tendonul lui Achile. Tofii, de obicei, sunt nedureroși, dar produc o redoare la nivelul articulațiilor afectate. Tofii subcutani, uneori, au dimensiuni destul de mari, deformând articulația și generând o redoare dureroasă și chiar invaliditate. Pielea ce acoperă tofii devine lucioasă, se subțiază și se ulcerează, eliminând un material alb, cretos, alcătuit din cristale de urat. Depozitele de urat pot fi identificate și în alte țesuturi și organe: miocard, valvele mitrale, sistemul cardiac de conducere, aortă, ochi, limbă, epiglotă, corpii cavernoși ai penisului ș.a [186, 187].

Au fost descrise cazuri de asociere a artritei gutoase cu artrita reumatoidă sau spondiloartrita anchilozantă idiopatică.

Există mai multe forme clinice de gută [186, 187]:

- forma monoarticulară, caracterizată prin afectarea tipică metatarsofalangiană a primului deget al piciorului sau a altei articulații;

- forma poliarticulară, caracterizată prin afectare poliarticulară chiar de la debut (se întâlnește mai rar);
- forma discretă (evoluează cu semne clinice inflamatorii ne semnificative);
- forma pseudoflegmonoasă cu manifestări articulare severe, simulând o inflamație supurativă;
- forma pseudoreumatoidă caracterizată prin afectare poliarticulară cu prezența factorului reumatoid;
- forma abarticulată cu predominarea semnelor clinice extraarticulare.

6.5. VISCEROPATIILE GUTOASE

Nefropatia gutoasă este o formă comună de visceropatie gutoasă (30-75% cazuri). Riscul nefropatiei gutoase este direct proporțional cu gradul și durata hiperuricemiei. În cele mai frecvente cazuri, nefropatia gutoasă precedă sindromul articular. Afectarea renală în gută poartă denumirea de „rinichi gutos”. Această noțiune include o gamă de semne: existența tofusurilor în parenchimul renal și a calculilor gutoși, nefrita interstițială, glomeruloscleroza și arterioscleroza cu producerea nefrosclerozei. Prognosticul gutei, în mare măsură, depinde de severitatea nefropatiei. Excreția masivă de acid uric afectează mai întâi aparatul tubulointerstițial și mai apoi al glomerulilor. Clearance-ul acidului uric este de 8 mg/min. La nivel renal se parcurg 4 procese succesive [131-137]:

1. Filtrarea glomerulară – acidul uric plasmatic este filtrat în porție de 90-95%.
2. Reabsorbția tubulară – procesul are loc în porțiunea inițială a tubulului contort proximal, printr-un mecanism de transport activ, și are ca rezultat readucerea în circulație a 98-99% a uratului filtrat.
3. Secreția tubulară – are un rol important pentru excreția urinară efectivă și este apreciată ca fiind 50% din cantitatea filtrată.
4. Reabsorbția postsecretorie – acest proces readuce în circulație 80% din acidul uric eliminat, în rezultat – doar 6-10% din uratul filtrat la nivel glomerular ajunge în urină [41].

Afectarea renală în cadrul hiperuricemiei a fost depistată în cazul prezenței unor factori de risc (figura 25) [131].

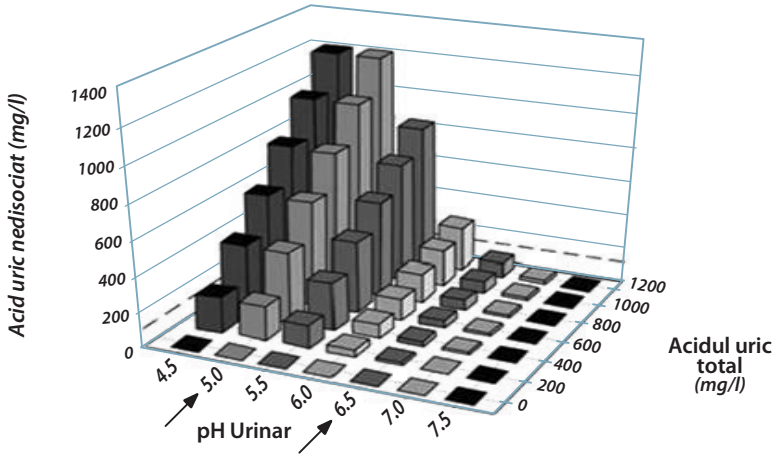


Figura 25.

Efectul pH-ului urinei asupra cantității relative de urați și acid uric nedisociat [131]

Aceștia includ:

- pH urinar scăzut;
- hiperuricozuria;
- hiperuricemia;
- volum urinar redus [125].

Aciditatea urinei este semnificativă în formarea calculilor renali, deoarece pH-ul acid favorizează excreția acidului uric insolubil, în contrast cu uratul care este mai solubil. Solubilitatea acidului uric este în strânsă corelație cu pH-ul urinar. La un pH urinar mai mare de 6,5, concentrațiile crescute de AU vor rămâne solubile, solubilitatea lui reducându-se semnificativ dacă pH-ul scade sub 6,0. În acest punct, chiar și o mică cantitate de acid uric urinar va depăși pragul solubilității și va duce la un risc marcat de calculogeneză [131-137].

Hiperuricozuria poate fi secundară producției excesive de AU, cu o suprasolicitare a excreției sau, în alternativă, poate apărea în urma

eliminării exagerate a AU, în absența hiperuricemiei [56]. Uratul monosodic, în concentrații suficient de înalte, precipită în afara soluției și determină cristalizarea calciului oxalat prin nucleație heterogenă, ceea ce ar produce leziuni renale și apariția nefrocalcinozei [38, 58]. Diureza diminuată induce, în mod direct, creșterea concentrației soluției litogenice în urină. Din cauza solubilității limitate a AU, nivelurile destul de înalte ale uratului pot cauza precipitarea atât a acidului uric, cât și a uratului monosodic [44]. Această situație este comună pentru bolnavii cu pierderi persistente de lichide și la persoanele care traiesc și își desfășoară activitatea într-o zonă climaterică cu temperaturi excesive [41].

Numeroase studii au evidențiat corelația dintre nivelul de acid uric seric și prevalența bolilor renale. Astfel, în populația generală la cei cu nivelul de uricemie în limitele normale, incidența bolilor renale este de 9,9%, în comparație cu 53% – printre cei ce prezintă hiperuricemie [39, 40, 45]. Hiperuricozuria poate fi atât de severă în unele circumstanțe, încât să ducă la cristalizare chiar și în condițiile unui pH urinar normal [41].

Cel mai important sediu visceral al depunerii de acid uric și urat este rinichiul. Uratul sedimentat în interstițiu declanșează reacții inflamatoare de tip gigantocelular cu formare de fibroză și favorizează infecțiile renale, iar acidul uric acumulat în tubi blochează, la nivelul acestora, fluxul urinar. Astfel, se descriu o serie de afecțiuni renale:

1. Litiaza renoureterală urică.
2. Nefropatia gutoasă cronică.
3. Nefropatia urică acută sau tubulopatia urică acută [41].

Morfologic, rinichiul gutos se caracterizează prin depunerea cristalelor de acid uric în interstițiul medularei și al piramidelor, provocând o reacție gigantocelulară în jurul lor. Sărurile de urat se depun în tubii colectori ce duc la dilatație, atrofie, necroză și fibroză; au loc modificări capilare glomerulare (hialinizarea glomerulilor) și a vaselor de calibru mai mare (hipertrofia intimei). Semnul cel mai frecvent al nefropatiei gutoase este proteinuria neînsemnată (20-40% dintre cazuri) și instabilă, scăderea filtrației glomerulare și a capacității de concentrație a urinei [131-137].

Pe acest fundal se dezvoltă pielonefrita secundară. Toate aceste modificări se finalizează printr-o nefroscleroză, care treptat conduce la o insuficiență renală cronică cu deces (fiecare al 5-lea pacient cu gută) [131-137].

Clinic, deosebim nefropatia prin urat monosodic și nefropatia prin acid uric. În primul caz, leziunile renale apar în urma depunerii sărurilor de urat în tubii colectori cu necroză tubulară și fibroză, manifestându-se inițial prin reducerea capacității de concentrație a urinei. Nefropatia prin AU rezultă din precipitarea masivă a cristalelor de acid uric în tubii colectori și uretere în urma eliminării urinare sporite a AU cu blocarea mecanică secundară a acestora. Această variantă de hiperuricemie se întâlnește la pacienții cu leucemie, limfoame agresive și reprezintă o creștere a turnoverului celular și a producției de AU [131-137].

Litiaza renoureterală urică este diagnosticată în 5-10% din numărul total de pacienți cu litiază urică. În majoritatea cazurilor (80%), la pacienții gutoși, calculii sunt alcătuiți din acid uric. Aproape în ½ cazuri, litiaza renală precedă manifestările artritei gutoase [131-137].

Rinichiul gutos reprezintă cea mai frecventă visceropatie gutoasă, dar poate fi afectat și ficatul (hepatopatia gutoasă), foarte rar se întâlnesc manifestări alergice (exem sau sindrom bronhospastic), irita, iridociclita, conjunctivita, flebite, migrene. Depunerile de urat pot fi identificate în măduva spinării, valvulele cardiace, ficat, articulațiile intervertebrale [131-137].

Acidul uric contribuie la creșterea riscului de nefrolitiază prin mai multe moduri. Calculii urici, în formă pură, apar la pacienții cu hiperuricozurie, în particular la cei cu urina acidă [131-137].

Hiperuricozuria, de asemenea, provoacă formarea de calculi produși din oxalat de calciu, printr-un mecanism de nucleație heterogenă prezentată de către microcristalele de acid uric [42]. Frecvența urolitiazii corelează pozitiv cu gradul hiperuricemiei. Apariția calculilor poate preceda artrita gutoasă cu cel puțin 10 ani, în 14% cazuri [56]. Probabilitatea că pacienții cu gută sau hiperuricemie asimptomatică vor dezvolta urolitiază este de cel puțin 1000 de ori mai mare decât pentru cei care nu suferă de această boală [34]. Clasificarea patogenetică a litiazii renale urice este redată în *figura 26* (Gutman și Yu, 1968) [34].

Nefropatia gutoasă este o formă a BCR și este rezultatul depunerii progresive de urat monosodic monohidrat sub formă de cristale la nivelul ductului colector distal, în interstițiul renal și al inflamației pe care acesta o declanșează (*figura 27*) [136].

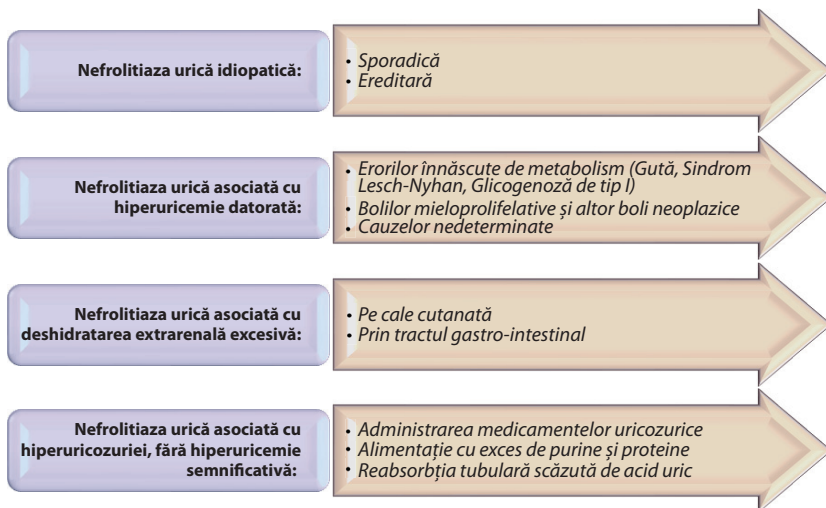


Figura 26.

Clasificarea nefrolitiizei urice [34]

Nefropatia gutoasă cronică (NGC)

Depunerile sunt favorizate de pH-ul urinar acid, în condițiile eliminării renale crescute. Examenul morfopatologic determină prezența de cristale de acid uric și de urat monosodic în parenchimul renal, infiltrat inflamator interstițial cronic cu prezența, uneori, a unor celule gigante. Fibroza interstițială se instalează odată cu progresia bolii. Tubii distali și colectori sunt dilatați și pot prezenta, în lumenul lor: cristale, concrețiuni calcare sau cilindri hialini cu obstrucții, dilatări, atrofie, participând la inflamația interstițială; uneori se asociază cu ateroscleroză și glomeruloscleroză [138]. Deteriorarea continuă și permanentă a funcției renale poate induce BCR, cu necesitatea aplicării dializei sau a transplantului renal. Talbott și Terplan au determinat că aproximativ 100% dintre pacienții cu gută au prezentat, în cadrul examenului morfopatologic, semne de NGC în diferite stadii de avansare (ateroscleroză, glomeruloscleroză sau fibroză interstițială) [26, 50].

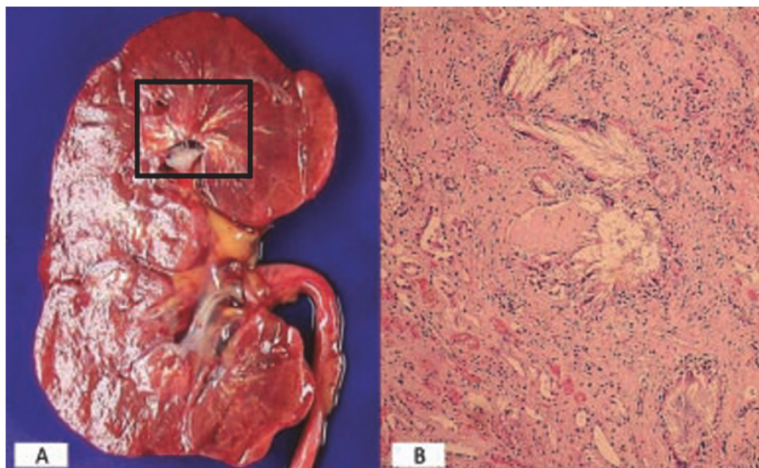


Figura 27.

Rinichiul prezintă atrofie corticală cu multiple cicatrici și depuneri liniare numeroase, de culoare gălbuie, cu cristale în stratul medular (A). Histopatologic, la microscop (HE x 200), se prezintă depozite de cristale de urați înconjurate de celule gigante și fibroză în medulara renală (B) [136]

Nefropatia urică acută (NUA)

Afecțiunea dată este caracterizată prin insuficiență renală acută oligurică drept rezultat al creșterii bruște a nivelului de acid uric în sânge, asociată, în majoritatea cazurilor, de precipitarea lui în tubii colectori (figura 28) [33].

Fenomenul apare la persoane hiperproducătoare și hiperexcretoare de acid uric [52]. NUA, de obicei, nu se asociază cu supraproducerea de acid uric, ce determină un turnover crescut de acizi nucleici și formarea concentrațiilor mari de AU [17, 33].

Nivelurile serice de acid uric pot depăși 0,850 mmol/L, ducând la o creștere semnificativă a excreției urinare de urați peste nivelul de solubilitate. Din cauza suprasaturației rapide a urinei cu acid uric, acesta precipită sub formă de cristale sau de sludge în tubii și ducturile colectoare. Aceste precipitate cauzează obstrucție tubulară și insuficiență renală acută. Fibroza interstițială sau formarea tofilor nu este, în general, întâlnită [139].

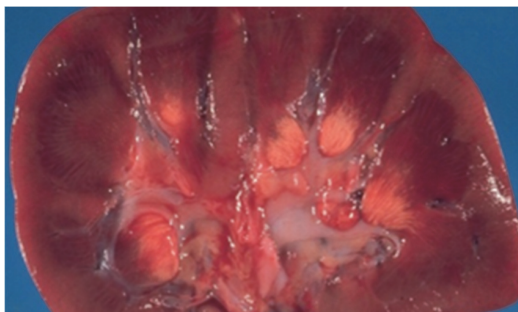


Figura 28a.

Modificări de culoare gălbuie a medulei și a papilelor din cauza precipitării urașilor în ductele colectoare, în cadrul nefropatiei urice acute (A) [33]

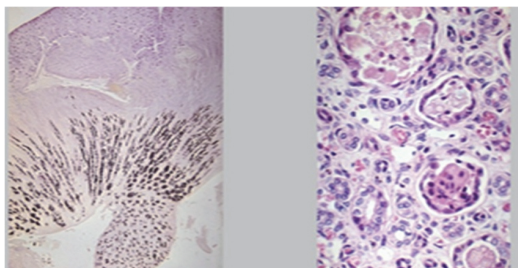


Figura 28b.

Precipitare masivă a urașilor în medulară și papile. Deteriorări epiteliale minore în ductele colectoare (B) [33]

Depozitarea cristalelor cauzează creșterea presiunii în tubi, intrarenală și cu compresia extrinsecă a vaselor de mic calibru. Aceasta crează rezistență vasculară și o scădere a fluxului renal. Presiunea ridicată tubulară și fluxul renal diminuat determină declinul filtrației glomerulare și dezvoltarea insuficienței renale (*figura 29*) [140].

Cresterea gradului de conștientizare a funcției AU în boala cardio-renală, a dus la reanimarea interesului pentru această problemă, în ultimii ani. Studiile epidemiologice au arătat că nivelul AU prezice progresia bolii renale cronice [7], dezvoltarea de accident vascular cerebral [5], iar o recentă metaanaliză a raportat că acidul uric este asociat cu prezența HTA [3, 9], a diabetului zaharat [4] și a SM [15]. Relația dintre bolile coronariene și acidul uric rămâne, totuși, controversată. Cu toate acestea, dezbateră nu poate fi completă, deoarece informațiile contradictorii au demonstrat că AU ar putea fi un marker prognostic de cazuri cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic, insuficiență cardiacă cronică, accident vascular cerebral și moarte subită [16, 224].

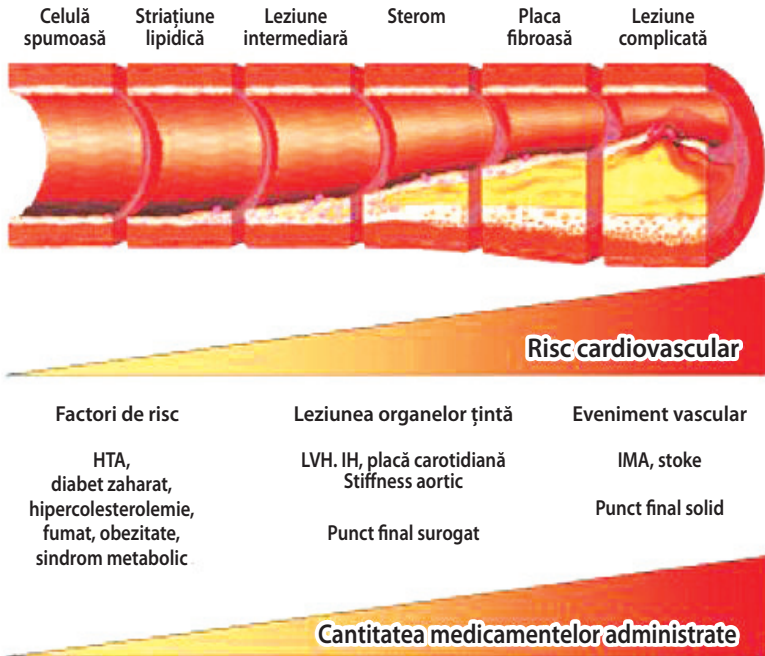


Figura 29.

Ateroscleroza în proces și evoluție [140]

Așadar, la pacienții cu insuficiență cardiacă, atât acută, cât și cronică, se confirmă faptul că nivelurile ridicate de acid uric prezic o creștere a morbidității și a mortalității [141, 223].

Studiile recente au probat că AU este un factor inflamator care joacă, de asemenea, un rol în disfuncții endoteliale. Astfel, acidul uric poate induce schimbări proinflamatorii în adipocite, care sunt similare cu cele observate la subiectul prediabetic [8]. În urma cercetărilor efectuate s-a evidențiat corelația dintre efectele cardio-renale și cele intracelulare ale AU [142].

CAPITOLUL VII.

DIAGNOSTICAREA GUTEI

Istoric, diagnosticul de gută s-a concentrat asupra artritei acute și nu a avut potențialul de cronicizare. Criteriile de clasificare propuse au demonstrat sensibilitate și specificitate insuficientă, nu au fost niciodată validate și nu au prezentat progrese în imagistică [143, 144].

În 2015, Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană Împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism – EULAR) au publicat, în comun, criteriile de clasificare validate, care cuprind aspecte acute și cronice ale gutei, metode imagistice moderne și ponderare pentru a maximiza sensibilitatea și specificitatea [143, 144].

Aceste criterii permit înscrierea îmbunătățită a pacienților cu gută în studii și oferă o structură care poate informa diagnosticul clinic. Conform noului algoritm, prezența simptomatică a cristalelor de urat monosodic într-o articulație sau tofus este un criteriu suficient pentru clasificarea gutei. Dacă aceste criterii nu sunt îndeplinite, se aplică un sistem de notare care reflectă caracteristicile gutei acute și cronice, incluzând progresele recente ale imagisticii. Un scor de cel puțin 8 indică guta. Universitatea din Auckland, Noua Zeelandă, a lansat un „calculator de clasificare a gutei”, bazat pe aceste criterii [143, 144].

7.1. DATE MORFOPATOLOGICE

Modificările morfologice rezultă din depozitarea cristalelor de urați în structurile articulare, subcutane, rinichi. În articulații, aceste cristale se depozitează la nivelul cartilajelor, al epifizelor, al structurilor periarticulare. Cristalele de urat produc o reacție de corp străin, cu necroză locală și proliferarea țesutului fibros [145-147].

Tofii gutoși sunt cele mai caracteristice leziuni patognomonice ale gutei, reprezentând un depozit de cristale de acid uric, cu o reacție inflama-

torie perifocală cu celule mononucleare, celule epitelioide și gigante. Examenul microscopic la lumină polarizantă evidențiază cristale strălucitoare anizotropice, aranjate radiar. Tofii gutoși se localizează în structurile cartilajelor, sinoviei, tecelor tendinoase, epifizelor osoase, în stratul subcutanat și rinichi [145-147].

Morfologic, în articulații, se remarcă degenerescența cartilajului și proliferarea sinovială, proliferarea osului marginal, distracția osului subcondral, anchiloza osoasă și fibroasă. Leziunile osoase, inclusiv ale corpiilor vertebrali, reprezintă depozite medulare de urat, care afectează medulara și discurile intervertebrale [145-147].

Rinichiul gutos se caracterizează prin depuneri de cristale de urat la nivelul medularii și al piramidelor, cu reacție perifocală inflamatorie gigantocelulară, fibroză, scleroză glomerulară și atrofie tubulară, finalizându-se cu o nefroscleroză arteriolară. La unii pacienți, cristalele de urat monosodic depuse sunt eliberate în spațiul articular și cauzează răspuns inflamator acut al artritei gutoase [145-147].

Există supoziția că cristalele sunt eliberate fie de unele modificări metabolice, cum ar fi o creștere sau o scădere la nivelul uraturii serice, fie prin traumatisme mecanice. În spațiul articular, celulele sinoviale primele fagocitează cristalele. Procesul declanșează formarea unui complex numit inflammasome, care lansează IL-1 beta, unul dintre cei mai importanți mediatori ai atacului acut. Stimulează eliberarea de chemokine, alte citokine, prostaglandine și o varietate de molecule proinflamatorii. Chemokinele atrag neutrofilele în țesutul sinovial și în lichidul sinovial. Fluxul de neutrofile în articulație este o cheie caracteristică a unui atac acut de gută (*figura 30*) [145-147].

Atacurile de gută se pot rezolva spontan, iar clinicienii ar trebui să fie conștienți de acest fapt. Evaluarea eficienței tratamentului împotriva atacurilor acute prezintă dificultate, deoarece acestea, îndeosebi în faza incipientă a bolii, se rezolvă cu sau fără tratament (*figura 31*) [145-147].

O serie de factori au fost identificați pentru a explica cum inflamația în atacurile acute poate fi spontan suprimată. Cristalele se pot dizolva sau sechestra în țesut. Monocitele se maturizează în macrofage, schimbându-și receptivitatea la cristale de urat și pot începe să producă citokine antiinflamatorii. În plus, unele proteine care se emană în spațiul articular în

timpul atacului, cum ar fi apolipoproteina B, pot acoperi cristalele și pot reduce proprietățile inflamatorii [145-147].

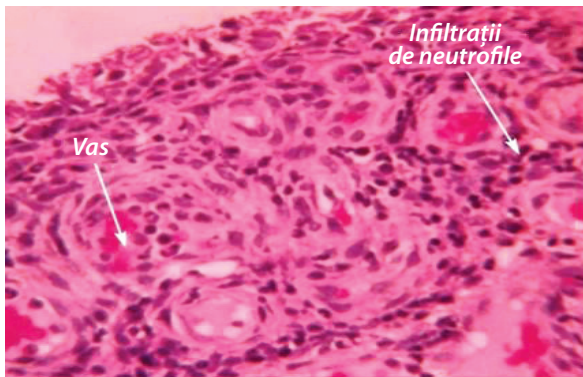


Figura 30.

Țesutul sinovial al unui pacient cu gută acută. Vase dilatate, reprezentând articulația palpitantă, fierbinte, eritematoasă și un număr mare de neutrofile [145]

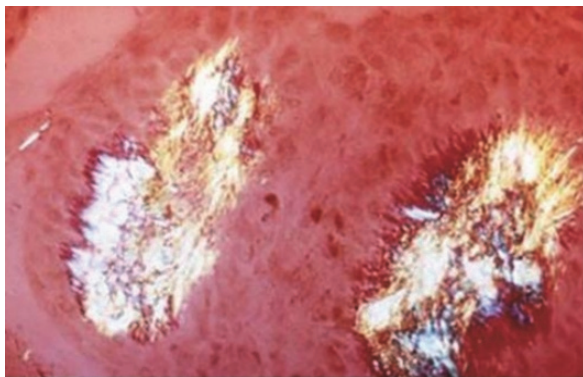


Figura 31.

Sinoviala între atacurile acute de gută, vizualizate sub lumină polarizată (două celule microtofi mononucleare sunt prezente, dar nu există un răspuns inflamator acut) [146]

Cristalele persistă și în perioadele intercritice. În urma unui atac acut, simptomele artritei gutoase pot să dispară, cristalele, însă, se mențin în articulație. Prin urmare, pacientul rămâne în pericol de a suferi accese și dureri progresive. Cristalele care rămân în articulație sunt adesea asociate cu un grad scăzut persistent de inflamație. Este necunoscută cauza menținerii acestor cristale în fluidul articular între atacuri, dintre care unele sunt fagocitate de celule albe, și nu inițiază cascada de inflamație. Motivul poate fi numărul de cristale prezente, acoperirea proteică a acestora sau natura celulelor sinoviale rezidente. De asemenea, în sinoviu, pot persista cristale de

tipul microtofilor. Relevantă este menținerea inflamației de grad scăzut și a cristalelor în articulație, ceea ce poate duce la progresarea bolii [145-147].

Relația hiperuricemiei și a gutei cu morbiditatea și mortalitatea

Cercetările actuale AU concentrat, din ce în ce mai mult, pe asocierea dintre hiperuricemie și gută cu afecțiuni comorbide, incluzând sindromul metabolic, obezitatea, hipertensiunea și bolile cardiovasculare [21, 22]. Krishnan și colaboratorii au demonstrat că pacienții cu gută prezintă un risc semnificativ mai mare atât pentru infarct miocardic, cât și pentru mortalitatea cardio-vasculară, comparativ cu cei fără gută, risc care nu este observat la indivizii cu hiperuricemie asimptomatică [23]. Rezultate similare au fost raportate recent de Kuo și colaboratorii într-un studiu longitudinal al pacienților din Taiwan [24]. Într-o cercetare retrospectivă și temerară a medicilor din SUA, terapia de reducere a uratului cu alopurinol a fost asociată cu beneficii semnificative de supraviețuire (HR: 0,78; IC 95%: 0,67–0,91) în rândul pacienților cu hiperuricemie [148, 149].

Sunt urmărite efectele directe ale uratului seric asupra altor factori de risc cardiovascular, ținând cont că hiperuricemia a contribuit la dezvoltarea hipertensiunii arteriale la animalele de laborator [150], iar alopurinolul duce la o modificare semnificativă, deși reduce tensiunea arterială în rândul copiilor cu hipertensiune arterială esențială [27]. Studiile realizate de Krishnan [23] și Kuo [151] ar sugera că gută și inflamația secundară pot juca un rol cauzal mai direct în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară decât creșterile uratului seric. Studiile care examinează legăturile dintre hiperuricemie și gută cu morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea au un aport esențial în reducerea complicațiilor bolii în rândul bolnavilor de gută [152].

McCarty și Hollander au depistat prezența regulată a cristalelor de MUS în probele de lichid sinovial (LS) din articulațiile inflamate în gută, aceasta stabilind, astfel, standardul de aur în diagnosticul bolii [16, 17]. Artrita gutoasă este descrisă în prezența cristalelor de MUS, iar în alte condiții patologice acestea nu au fost depistate. Tehnica analizei lichidului sinovial este simplă și după o perioadă scurtă de pregătire, oferă rezultate consistente și exacte [153]. Identificarea cristalelor în lichidul sinovial este considerată o parte a majorității programelor de bază în reumatologie [201, 202], dar acest studiu este ignorat frecvent. Rapoartele din cadrul

Congresului EULAR, privind indentificarea cristalelelor, au fost desfășurate în mod regulat din 2002. Deși cristalele de MUS pot fi detectate cu ajutorul unui microscop obișnuit, acestea sunt puternic birefringente și sunt mai ușor de identificat cu un microscop polarizant. Pentru a nu le confunda cu cristalele de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD) des întâlnite, un compensator roșu de primă ordine permite o distincție bazată pe birefringența puternic negativă a cristalelelor de MUS și birefringența slab pozitivă a cristalelelor CPPD [154-156].

Cei experimentați în analiza cristalelelor tind să susțină că cristalele MUS, mereu aciculare, și CPPD, de formă romboidală, paralelepipedică și aciculară sunt greu de confundat. Principala problemă de identificare apare atunci când ambele cristale sunt prezente, o situație neobișnuită, rar întâmpinată în practică. Cu toate acestea, cunoașterea cristalelelor și utilizarea filtrelor polarizate și a compensatorului facilitează identificarea. În plus, birefringența foarte puternică a cristalelelor MUS contrastează intens cu birefringența adesea absentă sau slabă a CPPD [19, 157]. Se consideră importantă analiza cristalelelor colectate din lichidul sinovial din cadrul tuturor artropatiilor nediatectate [158], deoarece formele mai puțin „tipice” de gută (și, de asemenea, artropatia CPPD) nu sunt rare și altfel pot trece neobservate sau confundate cu o altă condiție. Chiar și diagnosticul pacienților cu gută „tipică” ar trebui să se bazeze pe identificarea cristalelelor, cel puțin până la apariția a noi dovezi care să demonstreze că putem accepta astfel de caracteristici clinice „tipice” ca fiind indiscutabile. De cele mai dese ori pacienții cu gută sunt asimptomatici, dar dacă aceștia nu au primit tratament pentru normalizarea nivelului seric de AU pentru o perioadă îndelungată de timp, este posibil de stabilit un diagnostic definitiv prin atestarea cristalelelor de MUS în fluidul sinovial al articulațiilor asimptomatice anterior inflamate [159-161]; aspirația din articulația genunchilor și a primelor articulații MTF este o procedură simplă și bine tolerată [24, 25]. Absența repetată a cristalelelor poate fi utilizată pentru a exclude guta la pacienții cu artrită și hiperuricemie, iar prezența cristalelelor în alte artrite poate indica fie ambele boli, fie un diagnostic greșit. După inițierea unei terapii eficiente de normalizare a nivelului seric de AU, cristalele de MUS mai pot fi găsite, dar acestea dispar în cele din urmă, mai repede în guta de durată mai mică [22]. Probele de cristale

de MUS pot fi obținute cu ușurință prin puncția tofilor palpabili. Doar rareori cristalele de MUS sunt căutate în probele de țesut; formalina dizolvă cristalele [26], astfel dacă se efectuează o biopsie pentru a detecta cristalele de MUS, materialul trebuie să fie fixat în alcool sau prelucrat prin congelare [162].

7.2. EXPLORĂRI PARACLINICE

Criza acută de artrită gutoasă se manifestă prin: o leucocitoză moderată, crește VSH (uneori până la 60 mm/h), cresc α_2 și γ -globulinele, proteina C-reactivă și seromucoïdul în ser. Au fost detectate, de asemenea, unele modificări nespecifice, precum: activarea enzimelor lizozomale (fosfataza acidă, hialuronidaza acidă, dezoxiribonucleaza, proteinaza). Esențiale sunt: aprecierea nivelului sangvin și a AU în urină, examenul lichidului sinovial, examenul radiologic al articulațiilor [163-165]. Nivelul normal de acid uric în ser este în medie de 0,42 mmol/L pentru bărbați și de 0,36 mmol/L pentru femei. În timpul crizei de gută, valorile AU în ser pot crește până la 0,9-1,0 mmol/L. În urină, valorile AU constituie 300-600 mg (1,8-36 mmol/L) în 24 ore și se evidențiază, de asemenea, cristale de AU și albumine în cantități mici [163-165].

Lichidul sinovial, dobândit prin puncție articulară, este gălbui sau ușor lăptos, turbure, conține cheaguri de mucină, vâscozitatea lichidului este scăzută (*figura 32*) [187].

Numărul de leucocite este mai mare de 50000/ml, cu predominarea polimorfonuclearelor (60-70%). Sunt detectate cristale de urat de sodiu în formă de ace, localizate în interiorul leucocitelor sau liber în lichidul sinovial [186, 187].

Limitările diagnosticului clinic

Un diagnostic precis este primul pas spre tratamentul eficient al unei boli. După cum am subliniat mai sus, un diagnostic fără echivoc este ușor de realizat prin identificarea cristalelor de MUS; cu toate acestea, este o practică obișnuită când diagnosticul gutei este bazat pe constatările clinice și hiperuricemie. Este o abordare dubioasă și inacceptabilă în cazul altor boli. Episoadele recurente de artrită acută a primei articulații

metatarsofalangiene (condiție denumită în mod obișnuit drept podagră) sunt considerate definitorii pentru gută, dar podagra poate avea și alte cauze, precum infecții [27, 28], artrită psoriazică [24] sau alte artropatii cristaline [166].

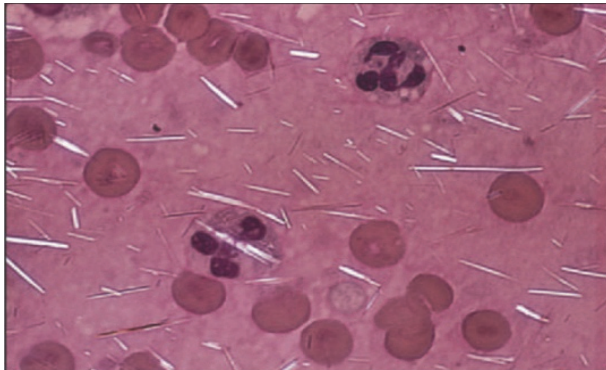


Figura 32.

Lichidul sinovial – prezența microcristalelor de urat monosodic
[187]

Medicii primari sau neexperimentați pot confunda podagra cu alte probleme care implică prima articulație metatarsofalangiană sau țesuturile din jur. Pe de altă parte, peste jumătate din totalul pacienților au avut primul atac de gută într-o zonă mai puțin tipică [167] – tars, gleznă, genunchi, inducând în eroare medicii care nu sunt conștienți de varietatea prezentărilor clinice ale gutei. Analiza varietății de manifestări clinice ale gutei, implică și descrierea conform localizării – artrita articulației temporo-mandibulare [31], articulația acromioclaviculară [32], sternoclaviculară [33], manubriosternală [34], sacroiliacă [35], simfiza pubiană [36] sau articulațiile șoldului [37], coloana vertebrală lombară [38] sau tenosinovita flexorului cu sindromul canalului carpian [39] – multe dintre ele pot trece neobservate chiar și de cei mai experimentați clinicieni. Manifestările poliarticulare, cumulative sau mai puțin acute și mai persistente nu sunt rare; toate aceste prezentări pot fi ușor confundate cu alte probleme sau, pur și simplu, pot fi ignorate. În aceste cazuri, investigarea sistematică a cristalelor de MUS în probele de lichid sinovial, obținute din toate articulațiile afectate de condiții nediate diagnosticate, este esențială pentru a diagnostica întregul spectru de artrită gutoasă [168, 169].

Hiperuricemia, de asemenea, poate crea confuzii. Aceasta este asociată – la fel ca și guta – cu caracteristicile așa-numitului sindrom metabolic (hipertensiune arterială, rezistență la insulină, dislipidemie, obezitate abdominală) și de cele mai dese ori este asimptomatică [40]. Doar 0,5% dintre bărbații cu nivelul seric al AU între 7 și 8,9 mg/dL (0,42–0,53 mmol/L) vor dezvolta guta în termen de 1 an; această proporție crește la 4,9% dacă acidul uric depășește 9 mg/dL (0,54 mmol/L) [41]. La indivizii cu hiperuricemie, orice manifestare articulară poate fi confundată cu ușurință cu guta [42]. În schimb, absența nivelurilor ridicate de urat seric poate determina erori de diagnostic, medicii ignorând posibilitatea gutei. Cu toate acestea, nivelul seric de acid uric poate scădea în timpul atacurilor acute, ajungând chiar la valori normale la mulți pacienți, din cauza creșterii excreției renale [170].

Atacurile de gută sunt frecvente în faza inițială a terapiei de reducere a uratului sau se pot declanșa în orice moment pe parcursul tratamentului înainte de dizolvarea cristalelor – îndeosebi dacă nu se administrează nicio profilaxie cu colchicină. În aceste circumstanțe, suprapunerea uricemiei normale cu o monoartrită acută poate dezorienta medicul care se bazează pe hiperuricemie pentru a diagnostica guta [171].

Criteriile ACR, publicate în 1977, sub formă preliminară, drept criterii de clasificare pentru guta primară acută [46], au fost utilizate în mod repetat pentru a susține abordarea clinică a diagnosticării gutei; criteriile recunosc valoarea incontestabilă a detectării cristalelor MUS pentru diagnostic, dar oferă o alternativă bazată pe o combinație dintre datele clinice analitice și cele imagistice. Standardul de aur de diagnostic al gutei, în lucrarea lui Wallace, a fost desemnat cel clinic și doar 50% dintre pacienții cu gută au fost diagnosticați în baza analizei cristalelor. Validarea acestor criterii a fost întreprinsă abia recent. Valabilitatea criteriilor ACR – precum și criteriile din Roma și New York, alte două seturi de criterii bazate pe rezultatele clinice – a fost comparată cu identificarea cristalelor de MUS în lichidul sinovial [172]. Toate seturile de criterii au dat dovadă de rezultate slabe. De fapt, criteriile ACR au avut o sensibilitate de 68% și o specificitate de 78%, astfel, atât subdiagnosticul, cât și supradiagnosticul necesitând abordare; capacitatea de apreciere a fost deosebit de slabă în artropatia pirofosfatului de calciu, dar și în artrita reumatoidă sau

osteoartrită. Deoarece guta în evoluția sa naturală se manifestă prin inflamație continuă și depunere de cristale, iar un diagnostic eronat al gutei presupune o terapie de reducere a uratului pe tot parcursul vieții; această eroare este inacceptabilă. Cei care au grijă regulat de pacienți cu gută ar trebui să ia în considerare necesitatea unei abordări cât mai riguroase a diagnosticului. Precizia oricărui diagnostic clinic depinde direct de cunoștințele și experiența individuală și, prin urmare, de gradul de pregătire a medicului, de interesul personal și de expertiza clinică [173-175].

Dacă reumatologii permit diagnosticarea gutei bazate pe manifestări clinice, recunoscând, în același timp, inexactitatea acesteia, ei autorizează astfel alți medici, cu mai puțină experiență clinică în domeniul bolilor musculo-scheletice, să abordeze diagnosticul în mod similar, crescând probabilitatea de a confunda alte maladii articulare cu guta. În ultimii 5 ani, au fost publicate cazuri în care diagnosticul clinic al gutei a fost confundat cu artrita septică [48], spondilodiscita [49], artrita reumatoidă [50] sau tumorile [51].

Noua genetică pentru screening

Antigenul leucocitar uman B (HLA-B), o proteină de suprafață celulară implicată în recunoașterea și prezentarea de antigeni străini, este esențial pentru apărarea imună. O variantă a acestei gene, alela HLA-B*5801, a fost conjugată de riscul crescut (>100 de ori) pentru reacții adverse cutanate și sistemice severe la tratamentul cu alopurinol. HLA-B*5801 a fost asociat, cel mai frecvent, cu populația asiatică. Într-un eșantion de 50 de persoane de origine chineză și 51 de persoane de origine thailandeză, alela a fost detectată la 100% dintre pacienții cu reacții de hipersensibilitate la alopurinol. La 52 de pacienți coreeni, alela a fost prezentă și în 80% din reacțiile de hipersensibilitate la alopurinol, un număr mult mai mare decât 12%, observat la în cadrul controalelor de rutină [176].

Prin urmare, ghidurile actuale de administrare a gutei ACR recomandă testarea tuturor pacienților de origine ancestrală chineză și thailandeză și tuturor pacienților de origine coreeană diagnosticați cu cel puțin insuficiență renală în stadiul III. Analizele farmaceutice ale genotipării HLA-B*5801 la pacienții cu risc ridicat sugerează că o astfel de strategie de testare este rentabilă [176].

Studiile recente efectuate de Lu et al. au relevat că, la fel ca unele populații asiatice, afro-americanii pot avea o prevalență mai mare de HLA-B*5801. În una dintre cercetări, efectuate în mai multe centre, riscurile reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol în subpopulațiile asiatice și afro-americane au fost de 12, respectiv de 5 ori mai mari comparativ cu caucazienii. Aceste cifre sunt în concordanță cu incidența observată ale alelei HLA-B*5801 în populațiile particulare de pacienți (7,4% în cohorte asiatice, 4% în cohorte afro-americane și 1% în cohorte caucaziene). Numărul de afro-americani, potențial predispuși genetic la hipersensibilitate la alopurinol asociată cu gena HLA-B*5801, ridică problema dacă testarea pe scară largă a acestei populații este justificată [176].

Datele recente au insinuat o potențială reducere a riscului în sindromul de hipersensibilitate la alopurinol cu introducerea gradată a dozei de ULT [56]. Drept urmare, recomandările de tratament ACR recomandă începerea tratamentului tuturor pacienților cu alopurinol la o doză mică și titrarea treptată până la atingerea unui nivel seric de AU-țintă. Dacă gradul de reducere a riscului obținut, folosind această strategie, este suficient pentru a permite practicienilor să omită testarea universală HLA-B*5801, în cazul populațiilor cu risc ridicat de hipersensibilitate la alopurinol acesta nu a fost studiat în mod direct [176].

Noi riscuri și beneficii în hiperuricemie

Se insistă pe recunoașterea unei relații potențial cauzale dintre hiperuricemie și bolile cardiovasculare, aceasta constituind obiectul a numeroase studii. În ciuda diferențelor dintre populațiile incluse în studiu și concluziile diferite, a fost confirmată ipoteza că HU este un factor de risc independent pentru efecte cardiovasculare adverse. Un efect advers similar potențial al hiperuricemiei a fost examinat riguros în legătură cu boala renală cronică. Studiile sugerează că concentrațiile mari de nivel seric de AU au impact asupra leziunilor renale și sunt, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de hipertensiune arterială secundară. O serie de studii mici de intervenție și studii mari pe populație, vizând hiperuricemia sau guta, sugerează că tratamentul cu ULT poate reduce riscul acestor rezultate adverse. Studiile clinice pivotale vor fi necesare pentru a determina dacă tratamentul cu ULT este justificat să scadă riscul de comorbiditate la persoanele hiperuricemice, cu sau fără gută [177].

În timp ce reumatologii și pacienții lor consideră un nivel ridicat de AU și atacurile acute pe care le aduc ca fiind inerent indezirabile, unii neurologi remarcă proprietățile antioxidante ale nivelului seric de AU cu beneficii neuroprotectoare împotriva bolii Alzheimer și, eventual, a altor boli neurodegenerative. În fluxul sangvin – și probabil în interiorul sistemului nervos central – AU oferă cea mai mare contribuție extracelulară la anti-oxidare. Folosind informațiile obținute din rețeaua de îmbunătățire a sănătății, o bază de date electronice a registrelor medicale reprezentative ale populației Regatului Unit, Lu et al. au studiat relația dintre gută/hiperuricemie și boala Alzheimer. În studiul lor de cohortă în funcție de vârstă, de sex, asociat cu indicele de masă corporală și de intrare în timp, guta a fost asociată invers cu riscul de a dezvolta boala Alzheimer. Raporturile de risc univariate și multi-variate pentru boala Alzheimer diagnosticate la pacienții cu gută au fost 0,71 (interval de încredere 95% [CI] 0,62 până la 0,80) și 0,76 (IC 95% 0,66 până la 0,87), respectiv. În mod similar, nivelurile de AU la pacienții cu scleroză multiplă sunt semnificativ mai mici decât cele ale pușinelor controale de rutină, dacă au fost raportate cazuri de gută comorbidă și scleroză multiplă. Alte studii au identificat relații similare între gută și AU, bolile Parkinson și Huntington. Cu toate acestea, nu toate studiile au recunoscut acest posibil efect benefic. Deoarece relația neuroprotectoare putativă între acidul uric și tulburările sistemului nervos central este un concept relativ nou, în prezent nu există îndrumări cu privire la ce nivel specific de AU, dacă este cazul, ar putea reprezenta un echilibru adecvat între beneficiul neuroprotector și co-morbiditatea gută/gută risc [177].

Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma faptul că nivelurile mai mari de AU oferă, de fapt, un beneficiu neurologic și pentru a reevalua ceea ce constituie un nivel de AU „sănătos” atât la pacienții cu gută, cât și la cei fără gută. Important este, în prezent, că nu există date care să sugereze că scăderea uratului la pacienții cu hiperuricemie crește probabilitatea de a dezvolta o boală neurodegenerativă sau de a agrava un astfel de proces, dacă este deja prezent [177].

Corelarea descoperirilor genetice în practica clinică: spre medicina personalizată pentru gestionarea gutei

În practica clinică actuală există câteva situații în care testarea genetică poate contribui la stabilirea diagnosticului și la luarea deciziilor legate de management. Sindroamele monogene precum deficitul parțial de hipoxantină-guanină fosforibosiltransferază (sindromul Kelley-Seegmiller), hiperactivitatea fosforibosil pirofosfat sintetazei sau o boală renală dominantă autosomală tubulointerstițială cauzată de variante patogene ale UMOD sunt rare și testarea de rutină pentru aceste variante de mutații nu este necesară persoanelor cu gută [178-180, 189].

Persoanele cu deficiență de glucoză-6-fosfat dehidrogenază sunt expuse riscului de hemoliză severă și methemoglobinemie atunci când sunt tratate cu pegloticază, recomandându-se screeningul pentru această afecțiune (de obicei, mai puțin prin activitate enzimatică decât genotipare) înainte de administrarea pegloticazei. În plus, varianta HLA-B*5801 este un factor de risc important pentru sindromul de hipersensibilitate severă la alopurinol [40] și, prin urmare, testele pentru această variantă au fost recomandate populațiilor cu risc înainte de începerea administrării alopurinolului [178-180, 189].

Aceste exemple sunt izolate și specifice, iar practica clinică actuală nu integrează în mod obișnuit testarea genetică în managementul gutei. O întrebare-cheie este modul în care noile descoperiri din hiperuricemie și gută pot avea impact asupra managementului clinic al gutei. În afară de identificarea noilor ținte terapeutice potențiale, abordările genomice pot permite evaluarea personalizată a prognosticului, a modificărilor cu privire la stilul de viață, predicția răspunsului la ULT și predicția evenimentelor adverse la medicamentele utilizate în gută [178-180, 189].

7.3. INVESTIGAȚII INSTRUMENTALE

Scopul investigațiilor este de a confirma sau a sugera gută, de a exclude diagnostice alternative (în special artrita septică), de a ghida tratamentul pe termen lung sau de a identifica afecțiunile asociate. Aspirația articulară cu analiza lichidului sinovial trebuie luată în considerare dacă artrita septică este o posibilitate sau dacă nu a fost confirmat anterior un

diagnostic de bună. Dacă aspirația este considerată necesară, dar nu reușește, trebuie luată în considerare aspirația ghidată cu ultrasunete. Cristalele de urat au formă de ac și sunt negativ birefringente la microscopia polarizantă. Prezența cristalelor nu dovedește că guta este acută. La pacienții cu tofi, detectarea de cristale MUS în materialul asemănător pastei de dinți aspirat de la nivelul tofului este criteriu de diagnostic pentru gută. Concentrațiile de urat seric sunt deseori (49% dintr-o serie) normale în timpul gutei acute și mulți pacienți cu hiperuricemie nu dezvoltă nicio dată gută acută. Astfel, o concentrație crescută de urat seric favorizează guta, dar nu este criteriu de diagnostic [181-183, 197].

Radiografiile obișnuite sunt inutile la pacienții cu gută acută și pot arăta doar tumefierea țesuturilor moi (*figura 33*) [182].

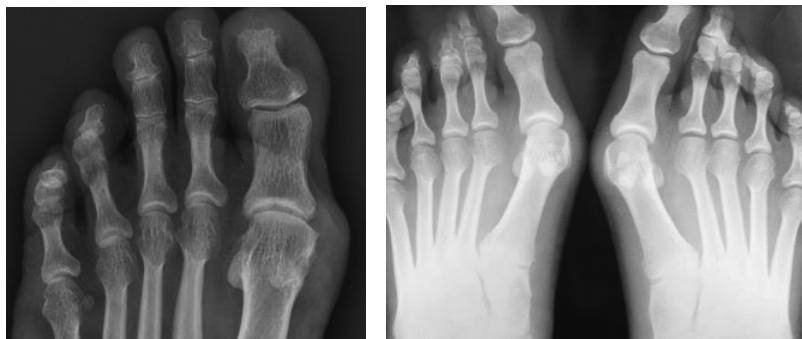


Figura 33.

Radiografie simplă a piciorului cu gută cronică, care prezintă tumefieri asimetrice de țesuturi moi în jurul primei și celei de a cincea articulații metatarsofalangiene [182]

La pacienții cu episoade recurente sunt probabile dovezi de osteodistrucție sau modificări erozive ale articulației (*figura 34*) [183]. Peste un timp, chiar și în absența unor accese, cristalele depuse și inflamația pot duce la dezvoltarea clinică a afectării articulare evidente și eroziuni care pot fi văzute pe radiografii sau imagini prin rezonanță magnetică. În cadrul afectării organelor-țintă, la radiografie panoramică putem să vizualizăm prezența calculilor renali în sistemul reno-urinar (*figura 35*) [181, 197].

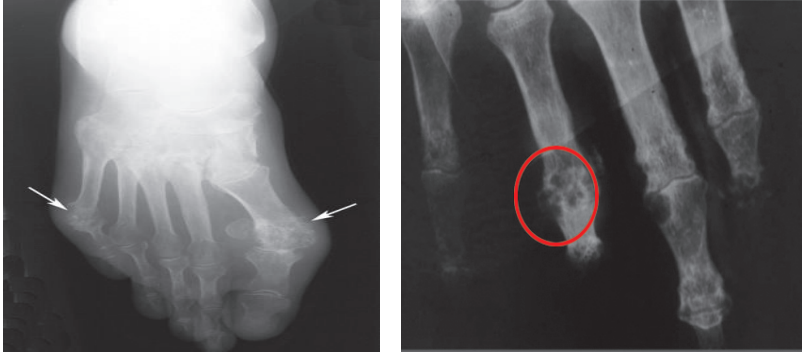


Figura 34.

Radiografie simplă a piciorului cu gută tofacee cronică, care prezintă eroziuni mari, chistice ale articulațiilor, producând o schimbare la margine (zona încercuită) caracteristică artritei gutoase cronice în jurul articulațiilor IFD și MTF I, V (săgeți) [183]

Ecografia articulațiilor

1. În prima zi a atacului acut – semne de sinovită acută (lărgirea spațiului articular, îngroșarea țesuturilor moi periarticulare) (figura 36) [181, 197].
2. La 7 zile de la atacul acut – în condițiile unei remisiuni complete, semnele ecografice sunt atenuate, comparativ cu prima zi.
3. La 12 zile de la atacul acut – modificările de mai sus nu mai sunt detectabile [181].

Figura 35.

Radiografia panoramică a abdomenului cu calcul renal (mixt după structură) în rinichiul stâng [181]



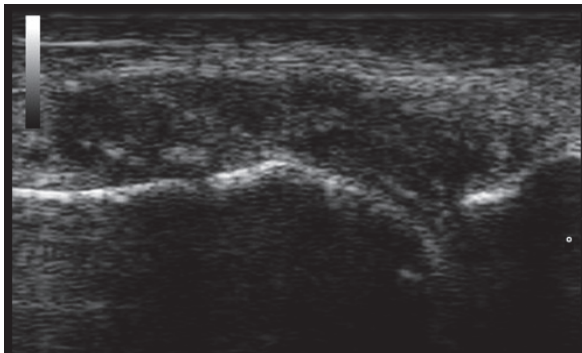


Figura 36.

Ecografia articulațiilor în artrita gutoasă cronică [181]

Scintigrafia cu pirofosfat de tehneciū are o importanță considerabilă în diagnosticul diferențial al artritei gutoase (figura 37) [186, 187, 197].

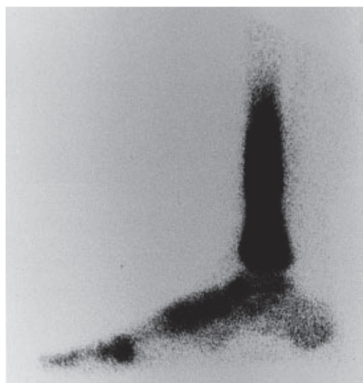


Figura 37.

Scintigrafia articulațiilor în artrita gutoasă cronică [187]

În gută crește captarea radionuclidului (Tc^{99m}) în articulații (modificări inflamatoare, conglomerate de compuși urici de diferite dimensiuni), în rinichi (depistarea conglomeratelor de urați) și în coloana vertebrală (depistarea focarelor inflamatorii – acumularea cristalelor de acid uric) [186, 187, 197].

Tomografia computerizată permite afirmarea naturii uratice a depunerii prin aprecierea densității imaginii care este în jur de 160 de unități. Poate fi utilă în evaluarea și urmărirea anumitor cazuri de gută [186, 187, 197].

Vizualizări imagistice noi

Progresele recente în tehnologie, împreună cu o mai bună înțelegere a fiziopatologiei gutei, au condus la investigații neinvazive care facilitează diagnosticul și gestionarea gutei. Utilizarea tot mai largă a

tomografiei cu ultrasunete și a energiei duble (DECT) contribuie la îmbunătățirea diagnosticului, a studiului și a managementului gutei. Combinația adecvată a simptomelor de sorginte istorică deopotrivă cu descoperirea de tofi, efuzii cu „aspect de furtună de zăpadă” și semnul patognomic „contur dublu” (depunerea pe suprafața cartilajului articular) poate aborda sensibilitatea și specificitatea cristalelor examinate și poate preveni intervenția invazivă la unii pacienți cu gută. Deși utilizarea sa este în prezent limitată de costuri și disponibilități, DECT poate oferi o cuantificare exactă a prezenței cristalelor MUS atât în articulații, cât și în țesuturile moi și permite identificarea depozitelor care nu pot fi depistate prin examen clinic. În viitor, DECT va permite atât recunoașterea depozitelor oculte (sarcina corporală totală), cât și monitorizarea terapiei, pentru a stabili puncte finale bazate pe rezoluția de sarcină a uratului (*figura 38*) [186, 197].

Cea mai actuală tehnologie DECT (CT cu energie dublă) are ca rezultat o expunere la radiații, nu mai mare decât cea a CT 19 convențional, cu un singur studiu al unei extremități care asigură expunerea la radiații aproximativ echivalentă cu 4 luni de radiații de fond natural [186, 187, 197].

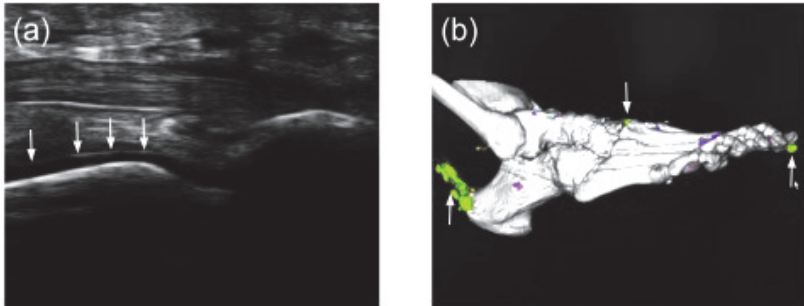


Figura 38.

Noi modalități imagistice pentru demonstrarea depunerii de urat seric

(A) Ecografia musculo-scheletică a primei articulații falangiene metatarsiene (vedere longitudinală plantară) demonstrând un „semn de contur dublu” clasic (săgeți), care indică depunerea de cristale de urat monosodic (MUS) pe suprafața cartilajului capului metatarsian. (B) Tomografia computerizată cu energie dublă a unui picior. Zonele verzi indică depunerea MUS, iar săgețile indică prezența depunerii MUS la articulația interfalangiană distală, la articulația metacarpală și de-a lungul tendonului Achile [186].

Totuși, acest nivel de expunere la radiații poate limita utilizarea DECT în mod repetat, așa cum ar fi necesar la monitorizarea terapiei. CT obișnuit, medicina nucleară și imagistică prin RMN au demonstrat utilitate în asistarea diagnosticului de gută, în special în prezentări sau cazuri atipice gestionate de furnizori neexperimentați. Aplicarea acestor modalități imagistice a dus la o schimbare în paradigma evoluției gutei. În trecut, majoritatea practicienilor presupuneau că primul atac acut de gută este precedat de HU și va fi urmat de depunerea de cristale MUS tisulare. Cu toate acestea, atât USG, cât și DECT au demonstrat prezența depunerii de MUS la pacienții cu HU, chiar înainte de primul atac de gută. Aceste observații sugerează că până la primul atac de gută, la el sau ea cristalele MUS s-au depus deja în articulații și țesuturi care urmează să se epuizeze în procesul cronicizării gutei [186, 187, 197].

Pentru a exclude diagnosticile alternative

Cristalele MUS din lichidul sinovial nu exclud artrita septică coincidentă, numărul de leucocite cu lichid sinovial (predominant polimorfe), fiind crescute atât în gută, cât și în artrita septică. Mai rău, leucocitoza din sângele periferic, neutrofilia, VSH și PCR sunt detectate în ambele afecțiuni și nu există un nivel absolut de diferențiere. Lichidele sinoviale și culturile de sânge sunt obligatorii la pacienții suspecți de artrită septică, deoarece colorația Gram a lichidului sinovial ar depista un organism la doar 60% dintre pacienții cu artrită septică. Dacă aceasta este suspectată, pacientul trebuie tratat cu antibiotice până la raportarea culturilor negative. Radiografiile obișnuite sunt utile pentru diferențierea gutei tofăce cronice de artrită reumatoidă. Eroziunile provocate de gută sunt perforate caracteristic și cu margini sclerotice, fiind situate departe de marginile articulare, uneori în afara capsulei articulare. Artrita gutoasă provoacă eroziuni marginale, întotdeauna în limitele capsulei articulare. Absența osteopeniei periarticulare și păstrarea spațiului articular în gută ajută, de asemenea, la diferențierea celor două afecțiuni [181-183, 197].

Pentru a ghida tratamentul pe termen lung

Concentrațiile de urat seric pot ajuta la monitorizarea terapiei profilactice pe termen lung [184, 185, 197].

Puncte-cheie de învățare în diagnosticul gutei

- Diagnosticul de hiperuricemie sau gută trebuie să determine o căutare a factorilor de risc cardiovasculari.

- Terapia diuretică și alcoolismul sunt factori de risc importanți pentru dezvoltarea gutei.
- Caracteristicile clinice și de laborator ale gutei acute și ale artritei septice sunt adesea greu de diferențiat.
- Esențială pentru diagnosticarea gutei este detectarea cristalelor de urat în lichidul sinovial, ceea ce nu ar exclude artrita septică.
- Concentrațiile de urat seric și radiografiile simple nu sunt eficiente în diagnosticul gutei acute.

Pentru identificarea condițiilor asociate

Dacă există o insuficiență renală, guta poate să apară, iar insuficiența renală complică managementul ei. În sfârșit, este bine-venit să identificați factorii de risc cardiovascular (lipide și glucoză) al pacientului [188, 197].

Diagnosticarea gutei: perspective de viitor

Chiar dacă în prezent nu poate fi recomandată o tehnică alternativă aspirației lichidului sinovial, ultrasonografia oferă rapid dovezi cu privire la capacitatea sa de vizualizare a depozitelor de cristale și alte descoperiri caracteristice artropatiei gutoase, iar cercetătorii susțin că aceasta va reprezenta tehnica de diagnosticare a gutei în viitor. Mai multe lucrări recente au descris caracteristici definitorii ale articulațiilor în gută: hiperecogenitate sporită a suprafeței exterioare a cartilajului hialin [52,189] (așa-numitul semn de contur dublu), tofi „moi” și „duri” [53–55] și pete hiperecogene din lichidul sinovial [56]. Dacă ultrasunetele ar putea identifica pacienții cu gută, ar putea fi stabilită o metodă alternativă pentru diagnosticarea gutei, în unele cazuri chiar renunțând la analiza lichidului sinovial. Cu toate acestea, studiile AU bazat, în general, pe pacienți cu gută de lungă durată, cu răspândire largă; exactitatea ultrasonografiei la cei cu un prim atac de gută și depuneri limitate și performanța acesteia în comparație cu standardul de aur de identificare a cristalelor rămân a fi stabilite înainte ca utilizarea sa să poată fi confirmată în practica clinică [190, 197].

CAPITOLUL VIII.

MANAGEMENTUL MALADIEI

Primul pas în procesul de dirijare corectă a evoluției gutei este stabilirea unui diagnostic incontestabil. Recunoașterea incorectă a gutei din cauza evaluării necorespunzătoare sau a tratamentului altor afecțiuni decât guta sunt foarte ușor de evitat dacă pacienții sunt diagnosticați prin identificarea cristalelor de MUS [191].

În prezent, comunitatea medicală consideră problematică supravegherea corectă a gutei, după cum arată numărul de standarde și recomandări publicate recent [1, 16, 192].

8.1. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

Atunci când planificăm tratamentul unui pacient cu gută, vom lua în considerare mai multe obiective. Guta este o boală reversibilă a depozitului de cristale de MUS; normalizarea nivelului seric de acid uric rezultă din dizolvarea cristalelor. Scopul principal al tratamentului gutei este eliminarea cristalelor de urat care sunt cauza bolii, căci, odată cu înlăturarea lor, dispare și inflamația articulară, iar boala poate fi considerată vindecată (deși nivelul seric al acidului uric trebuie menținut în intervalul normal pe termen nelimitat, pentru a evita formarea de noi cristale și revenirea gutei). Un obiectiv important este tratarea episoadelor de inflamație articulară, care pot apărea în timp ce cristalele de MUS mai persistă în articulație. Accesele de artrită se declanșează la prezentarea clinică a bolii, după începerea terapiei până la dizolvarea cristalelor, pe termen nelimitat la pacienții tratați necorespunzător (la care nivelul seric de acid uric nu rămâne persistent sub 6 mg/dL) sau în accesele lăsate netratate. Profilaxia episoadelor inflamatorii la nivelul articulațiilor care încă mai conțin cristale de MUS este un alt obiectiv important (*figura 39*) [45, 86, 145, 193].

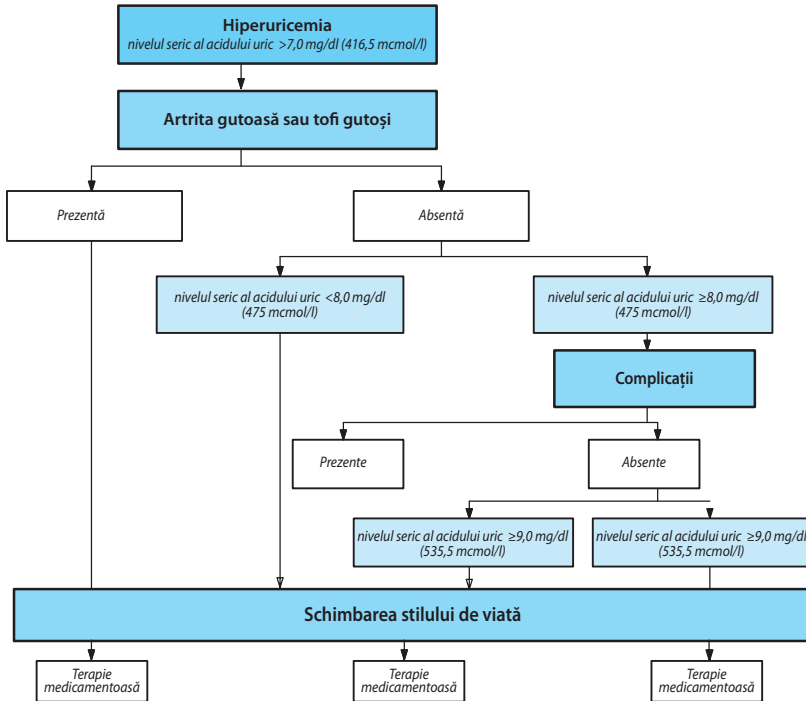


Figura 39.

Algoritm de conduită la pacienți cu gută [145]

În aceste episoade sunt evitate medicamentele care reduc inflamația subclinică ușoară legată de prezența cristalelor de MUS în articulațiile asimptomatice. Totodată, printre cauzele gutei trebuie evaluate și alte condiții asociate cu aceasta, dintre care cea mai frecventă este SM sau componentele sale: HTA, hiperlipidemia, obezitatea sau intoleranța la glucoză, ce trebuie identificate și tratate. Nerespectarea algoritmului este o cauză comună a eșecului tratamentului la pacienții cu gută. O parte esențială a managementului gutei este explicația adecvată oferită pacientului privind scopurile tratamentului. Pacienții trebuie să înțeleagă că dizolvarea cristalelor de urat este obiectivul principal al tratamentului și că riscul atacurilor de gută va dispărea complet dacă se vor conforma totalmente tratamentului [88, 113, 167].

Guta a fost supusă unei reactualizări în urma progreselor recente în tratarea atât a gutei acute, cât și a celei cronice. Cu toate acestea, este discutabil faptul că furnizorii de servicii medicale au avut la dispoziție opțiuni extrem de eficiente timp de mai mulți ani, guta continuând să fie caracterizată de o calitate suboptimă a îngrijirii medicale [28–32]. Opțiunile curente de tratament al gutei acute și cronice sunt rezumate în această secțiune, subliniind progresele recente în îngrijirea gutei și în domeniile acesteia [194].

Recomandările recente ale EULAR ne reamintesc că strategiile de tratament non-farmacologice și farmacologice ar trebui optimizate la pacienții cu gută [33]. Fiecare acces de gută acută oferă o oportunitate excelentă pentru a aborda modificările stilului de viață (de exemplu, reducerea greutății, moderarea consumului de alcool și dieta scăzută în purine) și a consilia medicamentele cu scopul de a optimiza respectarea tratamentului [101, 179].

Multe studii anterioare care au comparat diferite tratamente ale gutei au utilizat rezultate care nu au fost nici validate, nici standardizate, limitând acțiunile care ar putea fi întreprinse cu privire la utilitatea intervențiilor specifice și care fac comparații între studiile inutile. Grupul de interes special pentru gută (OMERACT) a fost instruit în implementarea timpurie a eforturilor de îmbunătățire a măsurării rezultatelor gutei în studiile clinice. Acest grup de experți în gută a identificat măsurile-cheie ale rezultatelor studiilor clinice care examinează intervențiile de tratament atât în guta acută, cât și la nivelul gutei cronice [34, 35]. Într-o încercare comună, Taylor și colegii formulează o definiție a accesului de gută [36], subliniind că acesta prezintă interes fundamental în tentativele de tratament al gutei. Până în prezent, am obținut un rezultat slab înțeles, studiile clinice anterioare bazându-se pe rapoartele de acces ale pacientului sau ale investigatorului [194].

În timp ce identificarea rezultatelor este un prim pas important în îmbunătățirea studiilor clinice în gută, validarea și implementarea lor în proiectarea studiilor clinice reprezintă o cerință nesatisfăcută [195].

8.2. INTERVENȚII VIZATE DE STILUL DE VIAȚĂ

Schimbările de stil de viață sunt adesea promovate în scopul prevenirii și gestionării gutei [48]. Sunt recomandate variate schimbări alimentare, cum ar fi: reducerea consumului de bere, al băuturi îndulcite cu zahăr și al alimente bogate în purine, precum: carne, organe și fructe de mare. De asemenea, este recomandat un aport crescut de cireșe, acizi grași omega-3, lapte cu conținut scăzut de grăsimi și cafea. În prezent, recomandările dietetice sunt largi, generice și dificil de întreținut pe termen lung. Mai mult decât atât, există puține dovezi că acestea influențează, de fapt, nivelurile de urat seric la persoanele cu gută [189, 196].

Unele studii recente au raportat interacțiuni gen-mediu în reglarea nivelului de urat seric sau riscul de gută. Exemplele includ dovezi pentru o interacțiune a consumului de băuturi îndulcite cu o variantă asociată AU de SLC2A9, în determinarea riscului de gută [49] și aportul de alcool cu LRP2, în determinarea riscului de hiperuricemie și gută [49-51]. Un scor genetic de risc incluzând ABCG2, SLC2A9, SLC22A12, SLC22A11 și SLC17A3 a demonstrat interacțiunea cu alcool pentru riscul de gută [52]. O interacțiune între alcool și alela T-LRP2 rs2544390 a fost descrisă inițial pentru nivelurile de AU seric dintr-o cohortă japoneză cu cel mai mare risc de hiperuricemie la bărbații cu T-LRP care au consumat cinci sau mai multe băuturi pe săptămână [51]. Într-un studiu ulterior, realizat în Noua Zeelandă [52], alela T-rs2544390 a fost asociată și cu un risc crescut de gută într-o cohortă polineziană, și cu unul redus – într-o cohortă europeană. A existat o interacțiune non-aditivă între orice aport de alcool și riscul de gută în cohorta polineziană; orice aport de alcool a fost asociat cu un risc crescut de 4,18 ori în grupul genotipului CsC, comparativ cu un risc crescut de 1,14 ori în grupul genotipului CsC/TsT. Aceste efecte nu au fost observate în cohorta europeană [52, 189].

8.3. REGIMUL ALIMENTAR ECHILIBRAT

- **Alimente foarte bogate în purine (150-1000 mg/100 g):** drojdie (570-990), icre de hering (484), extracte de carne – răciturii (236-256), hering (172), midii (154) – sunt contraindicate pacienților cu gută și hiperuricemie.
- **Alimente bogate în purine (75-150 mg/100 g):** bacon (slănină), ficat, rinichi, curcan, găscă, fazan, potârniche, porumbel, pulpă de berbec, vițel, carne cerb și căprioară, moluște, macrou, somon, păstrăv, anșoa (anchois) – sunt contraindicate pacienților cu gută și hiperuricemie.
- **Alimente cu conținut mediu de purine (15-75 mg/100 g):**
 - **de origine animală** – porc, vită, pui, șuncă, iepure, oaie, limbă, creier, măruntaie, bulion de carne, pate de ficat, creveți, crabi, homari, țipari, biban, icre, stridii – sunt recomandate pentru pacienți cu gută și hiperuricemie numai în perioada de remisie;
 - **de origine vegetală** – ciuperci, spanac, fasole, mazăre, linte, sparanghel (în cantități mici) – sunt recomandate pentru pacienți cu gută și hiperuricemie.
- **Alimente sărace în purine sau fără purine (0-15 mg/100 g):** băuturi (cafea, ceai, cacao, sucuri), unt și grăsimi, pâine, cereale, făinoase, ouă, lapte și produse lactate, inclusiv brânzeturi, fructe vegetale (altele decât cele menționate), nuci și alune, zahăr și dulciuri – sunt recomandate pentru pacienți cu gută și hiperuricemie [186, 187].

Efectele specifice populației pentru interacțiunea T-LRP2-alcool sunt instructive, deoarece demonstrează că rezultatele gen-mediului dintr-o populație nu pot fi transpuse în alte populații. O altă problemă fundamentală este că gestionarea stilului de viață (cum ar fi evitarea băuturilor îndulcite cu zahăr sau reducerea aportului periculos de alcool) poate avea beneficii pentru sănătate dincolo de riscul de gută la persoanele cu factori de risc genetic pentru gută. Sfaturile personalizate privind stilul de viață bazat pe date genetice vor aborda cu atenție această problemă, ele vizând atât guta, cât și alte afecțiuni comorbide [189, 197, 199].

8.4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, în special indometacina, sunt cel mai popular tratament pentru guta acută în Regatul Unit. Un singur studiu controlat cu placebo, de calitate scăzută, a fost efectuat pe medicamente antiinflamatoare nesteroidiene pentru gută. Multe studii slabe nu au reușit să arate o diferență între rezultatele vizând diferite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene convenționale. Două cercetări ample de non-inferioritate au arătat că rezultatele clinice ale indometacinei și ale etoricoxibului, un inhibitor al ciclooxigenazei-2, erau similare. Riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare potențiale ale acestor medicamente sunt bine documentate și nu depășesc sfera acestei analize. Totuși, persoanele care dezvoltă gută pot avea cel mai mare risc de efecte secundare, fie din cauza antiinflamatoarelor nesteroidiene tradiționale, fie din cea a inhibitorilor ciclooxigenazei-2 [186, 187, 198, 200].

Colchicina

Colchicina este cel mai popular tratament pentru guta acută în unele țări cum ar fi Franța. Deși un studiu randomizat controlat a arătat că colchicina este mai eficientă decât placebo, toți participanții la brațul colchicinei au dezvoltat diaree și vărsături, mulți înainte de debutul calmării durerii. Doza mare de colchicină, de până la 6 mg, recomandată de obicei pentru tratamentul gutei, poate provoca toxicitate inutilă; poate fi mai potrivită o doză mai mică de 0,5 mg la fiecare opt ore. Toxicitatea colchicinei intravenoase este prea mare pentru a justifica utilizarea acesteia [24, 67, 203].

Steroizi și hormon adrenocorticotropic

Steroizii orali, parenterali și intraarticulari și hormonul adrenocorticotropic sunt folosiți pentru a trata guta acută. Niciun studiu controlat cu placebo nu a evaluat efectul steroizilor sau hormonului adrenocorticotropic asupra gutei acute. Curele scurte ocazionale de steroizi orali pot fi de preferat fie antiinflamatoarelor nesteroidiene, fie colchicinei, din cauza incidenței mai mici a evenimentelor adverse [35, 75, 204].

Reducerea uricemiei pentru eliminarea cristalelor de urat

Obiectivul principal al terapiei de reducere a nivelului seric de acid uric este eliminarea cristalelor de urat din articulații și din alte țesuturi. Dispariția tofilor și încetarea atacurilor de gută ca urmare a normalizării nivelului seric de acid uric au fost observate în urmă cu mai bine de 50 de ani [61]. Datele recente au relevat că cristalele de MUS dispar din articulațiile afectate anterior după o terapie adecvată de reducere a nivelului seric de acid uric. Pe parcurs, au fost prezentate diferite valori ale limitei superioare normale a nivelului seric de acid uric; în final s-a demonstrat că reducerea nivelului seric de acid uric sub 6 mg/dL (0,36 mmol/L) duce la dispariția cristalelor din articulații [63], iar nivelul seric de acid uric mai mic duce la reducerea mai rapidă a mărimii tofilor [64, 65], cum se întâmplă, probabil, și cu cristalele depuse în articulații și țesuturi. Conform acestor date, nivelul seric de acid uric trebuie redus cel puțin sub 6 mg/dL, astfel, odată cu reducerea nivelurilor vor dispărea și cristalele [29, 47, 83].

Timpul dispariției cristalelor de MUS din articulații corelează cu durata totală a gutei măsurate de la primul atac. Deja după 1 an de terapie de reducere a nivelului seric de AU, nouă din zece articulații afectate ale pacienților cu gută cu o durată mai mică de 10 ani au fost eliberate de cristale, iar celelalte rămase au fost eliberate în 18 luni. De notat că pacienții incluși în acest studiu au atins niveluri foarte mici de AU, ceea ce denotă un efect pozitiv. Cu toate acestea, nu există un acord general asupra timpului potrivit de inițiere a terapiei de reducere a nivelului de acid uric după primul atac de gută. Recomandările variază de la inițierea timpurie până la acutizarea bolii, luând în considerare numărul de atacuri sau prezența artritei cronice, a tofilor, leziunilor radiologice sau a calculilor renali urici [13, 62, 56].

Atunci când se decide momentul oportun pentru inițierea terapiei de reducere a nivelului acidului uric, merită luat în considerare faptul că cristalele pot fi găsite în probele de lichid sinovial obținute din articulațiile care nu au fost niciodată inflamate la pacienții cu gută [23], iar depozitele de cristale au fost descrise recent în structurile periarticulare ale pacienților cu hiperuricemie asimptomatică [66]. Ne lipsește un mod practic de estimare a mărimii depozitelor de cristal în momentul primului atac de gută. La unii pacienți primul atac poate apărea la scurt timp după

începerea depunerii cristalelor, la alții depozitul de cristale este dezvoltat mai târziu prin prezența tofilor sau prin gută cu un început poliarticular [67], care poate fi mai frecvent la femei [68], ambele indicând niște depuneri destul de semnificative la momentul prezentării clinice inițiale. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că recomandarea privind amânarea tratamentului poate fi făcută în cazul în care depunerea de cristale în articulații și în țesuturi este inofensivă atât pentru articulație, cât și pentru pacient [67].

Cristalele de MUS se depun pe suprafața cartilajului [55] cu o deteriorare aparent mică; eroziunile articulare rezultă din tofii intraosoși [69] care indică un depozit foarte mic de cristale. Cristalele de MUS din articulații interacționează destul de puternic cu celulele în perioadele asimptomatice [70], ceea ce duce la o inflamație modestă persistentă [23, 71] cu consecințe locale limitate. Mai îngrijorătoare este identificarea recentă a gutei ca factor de risc independent pentru infarct miocardic [72, 73], nivelul asocierii date crescând odată cu severitatea gutei [74]. Aceasta se poate referi la inflamația asociată cu cristalele de MUS, atât în timpul atacurilor, cât și al inflamației articulare persistente subclinice în perioadele intercritice [23, 71]. Ateroscleroza, în acest cadru, poate fi favorizată de inflamația persistentă [75, 76], așa cum apare în artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic, unde riscul de boli cardiovasculare arterosclerotice este, de asemenea, crescut. Au fost propuse și alte legături posibile între gută și boala cardiovasculară arterosclerotică [77]. Guta este o boală cu depozit reversibil; cu cât mai devreme va începe tratamentul, cu atât mai curând cristalele vor dispărea [22]; relația dintre gută și infarct miocardic poate fi un motiv suplimentar pentru a lua în considerare un tratament mai precoce, cel puțin la pacienții cu risc. În pofida acestor argumente, momentul oportun pentru a începe tratamentul de reducere a nivelului de acid uric rămâne incert. După ce cristalele au dispărut din articulații, nivelul acidului uric trebuie menținut în intervalul normal, pentru a evita formarea noilor cristale de urat și, odată cu ele, posibilitatea reapariției atacurilor de gută [78–80, 199].

Cea mai bună metodă de a stabili dacă cristalele de MUS au dispărut din articulații rămâne nedeterminată. Măsurarea uratului total prin intermediul medicinei nucleare sau analiza lichidului sinovial din

articulațiile afectate până la dispariția cristalului [22] au fost cele două metode luate în considerare. USG poate detecta dispariția depozitelor masive din articulație. Oricum, întrucât nivelul de acid uric la pacienții cu gută trebuie menținut permanent în limita valorilor normale, necesitatea de a stabili dispariția cristalelor are o valoare mai mare ca punct final pentru studiile clinice controlate decât pentru atenția pacienților individuali. Privind medicamentele care scad nivelul seric de acid uric este o recomandare adesea acceptată: să nu se inițieze tratamentul decât atunci când atacul de gută s-a recuperat pe deplin, deoarece reducerea nivelului seric de acid uric de către medicamente este un declanșator bine recunoscut pentru atacul de gută, căci inițierea sau creșterea dozei unei terapii de scădere a nivelului seric de acid uric la pacienții cu gută are ca rezultat frecvent un atac de gută, dacă nu este administrată concomitent colchicina drept profilaxie [200].

La pacienții cărora li se administrează medicamente care reduc foarte activ nivelul seric de acid uric, cum ar fi uricaza, accesul de gută indus de medicament poate fi deosebit de intens și poliarticular [81]. Rămâne neînțeles ce rupe echilibrul dintre celule și cristalele de MUS, urmărit în perioadele intercritice: inițierea terapiei de scădere a uratului poate duce la dizolvarea cristalelor localizate superficial, care pătrund în cavitatea articulară, dar o altă posibilitate este formarea de noi cristale din cauza creșterii nivelului seric de acid uric secundar suprasolicitării dietetice, pe care pacienții le recunosc adesea drept declanșatoare [205].

Alopurinolul

Alopurinolul este în prezent principalul medicament care reduce nivelul seric de acid uric. Este disponibil pe scară largă, a fost intens utilizat, este ieftin, iar pentru majoritatea pacienților cu gută reprezintă opțiunea sigură și eficientă. Este un analog purinic care inhibă competitiv xantin oxidaza, enzima care degradează hipoxantina și xantina în acidul uric, reducând cantitatea de acid uric produs de degradarea purinei. Alopurinolul este metabolizat rapid și extensiv în oxipurinol, iar eficacitatea sa hipouricemică se datorează în mare parte acestui metabolit [82]. Se raportează că medicamentul adesea nu reușește să atingă nivelul seric de acid uric sub ținta de 6 mg/dL (0,36 mmol/L), necesară pentru a dizolva cristalele de MUS și a epuiza depozitele, iar acești pacienți pot fi

considerați rezistenți la alopurinol. Cu toate acestea, cel mai adesea, eșecul se datorează unei doze slabe, fiind frecvent utilizate 300 mg/zi sub formă de doză fixă, chiar dacă aceasta se poate ridica până la maximum 900 mg/zi conform prospectului medicamentului [83]. O doză de 400–600 mg este necesară pentru o reducere suficientă a nivelului de urat la un număr substanțial de pacienți. Această doză fixă de 300 mg (sau chiar mai mică în insuficiența renală) a fost utilizată drept una de referință pentru compararea medicamentelor nou-introduse în studiile randomizate și controlate [84–86].

Într-un studiu controlat, o doză de alopurinol de 300 mg/zi a dus la un nivel de acid uric sub 5 mg/dL (0,3 mmol/L) la doar 21% dintre pacienți, dar includerea a fost limitată la cei cu niveluri de acid uric de bază peste 8 mg/dL (0,48 mmol/L) [87].

O altă cercetare a evidențiat: nivelurile de acid uric sub 6 mg/dL au fost atinse de 53% dintre subiecți; când doza a fost crescută la 450 sau 600 mg/zi, toți pacienții au atins nivelurile-țintă [87]. În această lucrare, doza medie de alopurinol pentru a atinge controlul uratului a fost de aproape 400 mg/zi per general.

Rezultatele următorului studiu relevă: 300 mg de alopurinol zilnic au dus la niveluri de AU sub 6 mg/dL la doar 23% dintre pacienți, iar această cifră a crescut la 78% când AU administrat 600 mg [88].

Într-un alt studiu, doza de 300 mg/zi de alopurinol a condus la o reducere a valorilor de acid uric sub 5 mg/dL (o țintă rezonabilă, ținând cont că scopul administrării de alopurinol este de a elimina depunerile de cristale de urat și că eliminarea pare mai rapidă dacă sunt atinse valori ale acidului uric mai mici) la numai 24% dintre pacienți [89].

O viziune exhaustivă asupra rezultatelor obținute în urma investigațiilor menționate denotă că doza de 300 mg/zi de alopurinol este frecvent insuficientă pentru a reduce în mod adecvat nivelul de acid uric, iar dozarea corectă a alopurinolului poate duce la niveluri de acid uric sub 6 mg/dL la majoritatea pacienților. Sunt încă necesare încercări care să adapteze doza de alopurinol până la atingerea nivelului dorit de AU (sau eșecul adecvât); acest lucru pare deosebit de important datorită introducerii iminente a medicamentelor mai noi vizate, inclusiv, și la acei pacienți ale căror niveluri crescute de AU par necontrolabile de alopurinol și ar trebui să ne asigurăm că această lipsă de control nu se datorează unei doze insuficiente [167].

O cauză comună a eșecului alopurinolului este nerespectarea tratamentului de către pacienți [90–93], care poate rezulta din lipsa de înțelegere a scopului urmărit de acest medicament, adică dizolvarea cristalelor de MUS și eliminarea bolii. Doza de alopurinol necesită corecție în conformitate cu funcția renală, deoarece nivelurile de oxipurinol, principalul metabolit al alopurinolului, se referă la rata de filtrare glomerulară [94]. Standardele publicate recent pentru îngrijirea de calitate recomandă reducerea dozei de alopurinol și evitarea AINS la pacienții cu creatinină plasmatică peste 2 mg/dL (177 μmol/l) sau clearance-ul creatininei sub 50 ml/min [3]. Adaptarea dozei de alopurinol la funcția renală este, de asemenea, recomandată de ghidurile recente ale EULAR pentru evitarea toxicității [1]. Procesul se poate baza pe clearance-ul creatininei [95] sau pe estimarea filtrării glomerulare prin ecuația Cockcroft-Gault (*tabelul 9*) [96].

Tabelul 9.

**Doza generală de întreținere a alopurinolului,
adaptată la funcția renală [96]**

Clearance-ul creatininei (ml/min.)	Doza de alopurinol (mg)
140	400 zilnic
120	350 zilnic
100	300 zilnic
80	250 zilnic
60	200 zilnic
40	150 zilnic
20	100 zilnic
10	100 fiecare 2 zile
0	100 fiecare 3 zile
Hemodializa (dializa de 2–3 ori pe săptămână)	300 la scurt timp după fiecare procedură de dializă

Acestea sunt doze de întreținere. Creșteri precaute pot fi evidențiate la pacienții care nu ating nivelurile-țintă ale acidului uric și tolerează bine doza actuală [97, 98]. Pot fi utilizate maximum 800 mg zilnic conform prospectului medicamentului [83], cel puțin la pacienții cu funcție renală normală [98].

Există ghiduri care nu sunt bazate pe dovezi pentru dozele de întreținere estimate de alopurinol în raport cu clearance-ul creatininei. Cu

toate acestea, adaptarea alopurinolului conform acestor ghiduri nu oferă un control adecvat al hiperuricemiei la mulți pacienți cu gută. În plus, nu a fost observată nicio creștere a reacțiilor adverse la alopurinol la pacienții care au primit doze de întreținere mai mari decât cele recomandate în funcție de clearance-ul creatininei [97, 99, 206].

Prin urmare, pentru acest grup de pacienți pot fi necesare doze mai mari și s-a sugerat o titrare a dozei peste cele recomandate de ghiduri, cu monitorizarea atentă a beneficiilor și riscurilor terapiei [97].

O importanță deosebită prezintă constatarea că reducerea nivelului seric de acid uric îmbunătățește funcția renală atât la pacienții fără gută [100], cât și la cei cu gută cu insuficiență renală [101, 102], reducând, totodată, tensiunea arterială la adolescenții cu hipertensiune arterială [103].

Toxicitatea alopurinolului nu este rară, iar sindromul de hipersensibilitate rămâne un pericol grav și potențial letal [104]. Termenul de erupție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) a fost recent utilizat pentru a descrie o entitate care prezintă probleme similare [105]. Alopurinolul a fost, de asemenea, raportat ca fiind cea mai frecventă cauză a sindromului Stevens-Johnson [106]. Pentru cazurile ușoare ale sindromului de hipersensibilitate la alopurinol, desensibilizarea este o opțiune [107], deși schema de desensibilizare nu a fost evaluată în mod critic. Azatioprina este, de asemenea, metabolizată de xantin oxidază. Alopurinolul intervine în metabolismul său, iar administrarea concomitentă a acestora determină un nivel mai mare de azatioprină, ceea ce poate duce la toxicitate. Abordarea generală a hipersensibilității la alopurinol și a refractarității necesită în general utilizarea de medicamente alternative [207].

Febuxostatul

Noi medicamente pentru a reduce nivelurile acidului uric seric vor fi disponibile în curând: Febuxostatul este un inhibitor selectiv non-puric al xantin oxidazei, administrat pe cale orală și implicat în metabolismul hepatic, cu aproximativ jumătate din medicamentul administrat excretat în scaun și restul care apare în urină (*figura 40*) [116, 137].

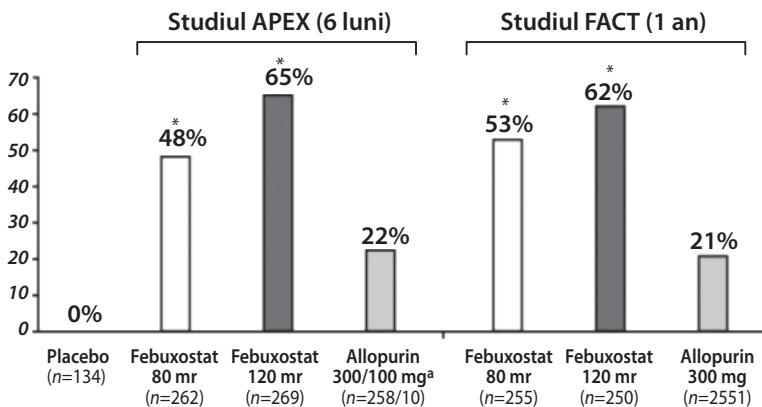


Figura 40.

Datele studiilor APEX și FACT [137]

Studiile farmacocinetice pe termen scurt, efectuate la subiecți cu funcție renală ușor afectată [117], sugerează că nu este mereu necesară ajustarea dozei în aceste cazuri. Nu sunt suficiente date privind administrarea acestora pacienților cu disfuncție renală mai severă sau în dializă. Febuxostat în doze de 120 mg/zi, reduce nivelurile AU seric sub 6 mg/dL (0,36 mmol/L) la 62% dintre pacienți (53% la cei care primesc 80 mg/zi) [85, 189].

Nivelurile ridicate de AU necesare pentru administrare parțială explică rezultatele insuficiente. Într-un studiu recent, în care criteriile de includere au solicitat niveluri ale acidului uric seric peste 8 mg/dL, un procent mai mare de subiecți tratați cu febuxostat 80 mg (48%), 120 mg (65%) și 240 mg (69%) a atins punctul final principal cu un nivel, în ultimele 3 luni, de urat seric sub 6,0 mg/dL în comparație cu alopurinol 300 mg/zi (22%) sau placebo (0%) [86]. Dozele mici stabilite de alopurinol, cu rol de comparator în aceste studii, nu ne permit să tragem concluzii privind avantajele febuxostatului față de alopurinol [208].

Este posibil că dozele corect titrate de alopurinol ar putea oferi rezultate similare cu cele de febuxostat titrat. Siguranța febuxostatului rămâne a fi o problemă, acesta produce mai multe efecte adverse decât alopurinolul, în special din cauza erupțiilor cutanate și funcției anormale

a ficatului, confirmate în unul din teste, ce a raportat patru decese la subiecți care au administrat febuxostat față de niciun decedat la subiecții ce iau alopurinol, deși diferența statistică nu a fost semnificativă. Într-un studiu mult mai recent, rata efectelor adverse a fost practic similară pentru ambele preparate. Febuxostatul rămâne a fi un medicament eficient pentru pacienții cu rezistență la alopurinol și probabil pentru cei cu insuficiență renală [208].

Medicamentele uricozurice

Așa-numitele medicamente uricozurice (care funcționează prin inhibarea transportorului de URAT1 la nivelul tubilor, crescând astfel clearance-ul renal al uratului) sunt opțiuni valabile, dacă alopurinolul nu oferă rezultatele scontate. Deoarece hiperuricemia în majoritatea cazurilor bolnavilor de gută se datorează eliminării renale de AU [108], utilizarea medicamentelor uricozurice este atractivă. În 2003, benzbramarona a fost retrasă de Sanofi-Synthelabo, după ce a raportat o hepatotoxicitate gravă, cu toate acestea, ea rămâne pe piață în unele țări, distribuită de alte companii ce produc medicamente, iar în Europa rămâne disponibilă pentru utilizare restricționată în câteva țări. Retragerea a determinat o revizuire a literaturii care a constatat că benzbramarona nu are mai multă toxicitate decât alopurinolul sau colchicina [109], iar retragerea este posibil să nu fie în favoarea pacienților.

Tratamentul pacienților refractari sau intoleranți la alopurinol rămâne principala indicație [111]. Poate fi utilizată la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-uri de creatinină peste 20 ml/min/1,73m²) [112] și a fost o opțiune de succes pentru transplant, în cazul bolnavilor gutăți [113, 114]. Într-o cohortă mai mare de pacienți cu transplant de rinichi tratați cu benziodaronă – un medicament foarte similar cu benzbramarona, acum retras de pe piață – medicamentul s-a dovedit a fi superior alopurinolului în această circumstanță [115]. O doză inițială tipică de benzbramaronă ar fi 50 mg pe zi, care trebuie să crească câte 50 mg, ca să ajungă la doza necesară de întreținere (50-200 mg zilnic). Într-un studiu recent, bolnavii cu gută care nu au atins nivelurile acidului uric seric sub 5 mg/dL (0,3 mmol/L), după ce au primit 300 mg/zi alopurinol, au fost tratați cu 200 mg pe zi de benzbramaronă și țința

acidului uric seric sub 5 mg/dL a fost atinsă la 22/24 de pacienți (92%). O altă direcție a aceluiași studiu a constat în tratarea similară a pacienților care nu au administrat 300 mg/zi de alopurinol cu probenecid 2000 mg/zi, nivelurile-țintă fiind atinse la 20/31 de pacienți (65%) [89]. Dintre medicamentele hipouricemice mai vechi, probenecidul sau sulfinpirazona pot fi utilizate la acești pacienți, dacă sunt disponibile. La pacienții cu calculi renali în antecedentă, medicamentele uricozurice trebuie utilizate cu precauție, urmărindu-se alcalinizarea urinei și creșterea consumului de lichide, numai dacă nu există altă opțiune rațională disponibilă. La pacienții cu o toleranță puternică la alopurinol, folosirea combinată a alopurinolului, care scade cantitatea totală formată de uree, cu un medicament uricozuric, care prin creșterea clearance-ului renal, continuă să reducă nivelurile AU seric, este adesea eficientă și merită încercată [89, 115].

Alte medicamente

Atât losartanul, cât și clofibrate au un efect atât modest, cât și tranzitoriu, pentru a fi în stare să reducă nivelurile AU. Acestea pot fi coadjuvanți utili în managementul pacienților gutăți, care pot beneficia de reducerea tensiunii arteriale și coborârea nivelului lipidelor [123, 167].

Domeniul terapiei gutei a unoscuit un declin în a doua jumătate a secolului XX, ulterior nefiind aprobate noi medicamente pentru uz clinic. În schimb, începutul secolului XXI a coincis cu renașterea terapiei gutei, pornind de la dezvoltarea febuxostatului, inhibitorul de xantină oxidază (XOI). Este o marcă a evoluției în îngrijirea gutei în ultimul deceniu, însă, în această revizuire, vom considera febuxostatul drept un „avans vechi” și vom încheia acest subiect [45].

Noi strategii antiinflamatorii

Interleukina-1 beta (IL-1 β) este sintetizată de ribozomi precum pro-IL-1 β , o moleculă inactivă, a cărei expresie poate fi reglată de mai mulți stimuli inflamatori, când este transformat în forma sa activă de receptorul inflamator NOD-like protein 3 (NLRP3), care ghidează o mare parte din răspunsul inflamator indus de cristale, observat în guta acută. NLRP3 este un complex multimolecular compus din NLRP3, pro-caspaza-1 și adaptorul ASC (proteină asociată cu speck, care conține un domeniu de recrutare a caspazei) (*figura 41*) [52, 88, 92].

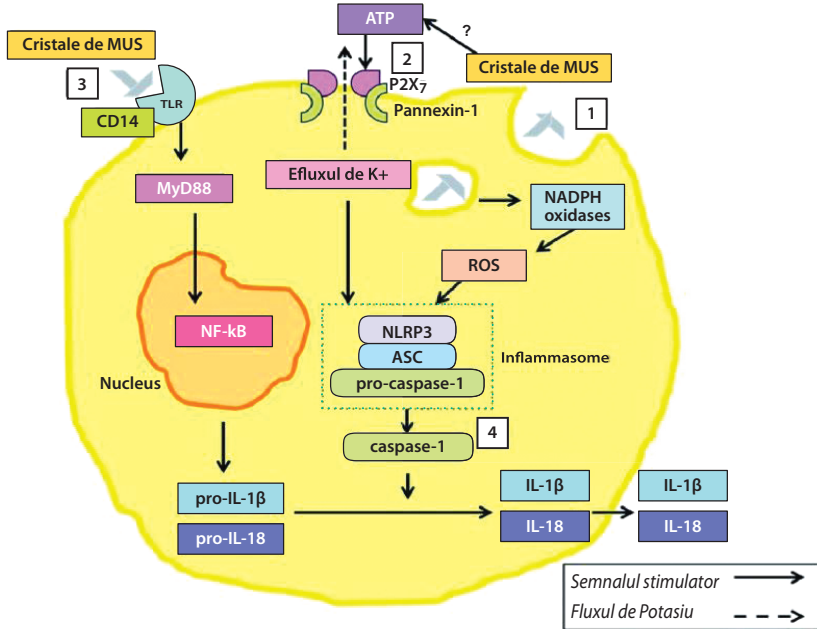


Figura 41.

Activarea receptorului inflamator NLRP3 și a producției IL-1β [52]

(1) Fagocitoza cristalină a uratului de monosodiu (MUS) stimulează oxidarea NADPH, pentru a genera specii reactive de oxigen care, la rândul lor, pot activa NLRP3. (2) Cristalele MUS, de asemenea, stimulează secreția de ATP, care poate angaja și activa receptorul purinergic P2X7, rezultând recrutarea canalelor pannexin-1. Efectul rapid cauzat de efluxul de potasiu și scăderea potasiului intracelular pot determina, de asemenea, activarea receptorului inflamator. (3) În același timp, interacțiunea cristalelor MUS cu receptorii Toll-like (TLRs) de pe suprafața celulelor stimulează producerea pro-IL-1β prin transcripția genei MyD88 și NF-κB. (4) Odată stimulat, efectul enzimatic al caspazei-1 a NLRP3 separă pro-IL-1β de IL-1β biologic activ. IL-1β este apoi secretat din celulă în fluidul extracelular al locului inflamației [52].

Semnalele de pericol emise de patogen, sau pericolul intern activează receptorul inflamator NLRP3, ceea ce duce la activarea caspazei-1 și a secreției IL-1β 24, 25. Rolul esențial al receptorului inflamator NLRP3 în atacurile de gută acută a fost recunoscut în urmă cu mai puțin de un

deceniu și mecanismele prin care cristalele MUS activează NLRP3 sunt încă în studiu. Aprecierea rolului central al IL-1 β în gută a dus la utilizarea neoficială a terapiilor anti-IL-1 β pentru pacienții care nu răspund în mod adecvat sau nu pot tolera medicamentele tradiționale în gută [52, 73].

Canakinumab

Canakinumab este un anticorp monoclonal, care neutralizează IL-1 β pentru a suprima inflamația. Canakinumab este aprobat de SUA Food and Drug Administration (FDA) pentru sindroame de febră periodică asociate cu criopirina, sindromul Muckle-Wells, sindromul autoinflamator rece și artrita juvenilă idiopatică sistemică. Studiile efectuate de Schlesinger et al. privind faza 3 a canakinumab au demonstrat eficacitatea acestuia în guta acută și în profilaxie în timpul terapiei cu scopul de a reduce AU. FDA a refuzat să aprobe canakinumab pentru terapia gutei acute, invocând îngrijorări cu privire la utilizarea unui imunosupresor cu acțiune îndelungată pentru manifestări de scurt timp. În schimb, Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat canakinumab pentru aceeași indicație [126, 209].

Anakinra

Anakinra este un antagonist al receptorului IL-1 β uman recombinant, aprobat de FDA pentru artrita reumatoidă și boala inflamatorie de sistem cu debut neonatal. Până în prezent, lipsesc studiile controlate randomizate care evaluează eficacitatea anakinrei în gestionarea gutei, dar seriile de cazuri și studiile necontrolate susțin eficacitatea acestui medicament. În practică, anakinra a fost utilizată ca un medicament anti-IL-1 β , utilizarea fiind neoficială, dar preferată de cei mai experimentați „Goutologi”, datorită timpului de înjumătățire relativ scurt și costului mai mic comparativ cu cel al canakinumabului [4, 67].

Noi abordări pentru scăderea uratului seric

Deoarece hiperuricemia este condiția care stă la baza promovării gutei, tratamentul pe termen lung implică, de obicei, scăderea terapeutică a nivelurilor de AU din ser și țesuturi. Mai multe ULT își găsesc locul în farmacoterapie [49, 82].

Pegloticaza

Pegloticaza este o uricază recombinantă, pegilată, care degradează acidul uric. Aprobată de FDA în 2010, pegloticaza este indicată pentru tratamentul hiperuricemiei la adulți cu gută cronică sau topică, care nu răspunde la ULT obișnuite. Pegloticaza se administrează intravenos la fiecare 2 săptămâni. Studiile confirmă capacitatea pegloticazei de a scădea rapid și dramatic AU și de a promova rezoluția adesea dramatică a tofilor [156, 210].

În perioada testărilor randomizate cu aplicarea pegloticazei, întrebarea stringentă survenită a fost siguranța. În ceea ce privește toate ULT-urile, administrarea de pegloticază sporește, în mod tranzitoriu, riscul de acutizare a gutei. Prin urmare, este recomandată monitorizarea gutei acute pentru cel puțin primele 6 luni de terapie cu pegloticază. Pegloticaza trebuie evitată la pacienții cu deficiență de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), deoarece acțiunea sa generează oxidanți care pot crește riscul de hemoliză și methemoglobinemie la astfel de indivizi. Din cauza încărcăturilor de volum asociate perfuziei, pegloticaza trebuie, de asemenea, evitată la pacienții cu insuficiență cardiacă necompensată. Cea mai mare problemă de siguranță și cea mai recurentă cauză de întrerupere a studiilor este riscul reacțiilor de hipersensibilitate. Aceste reacții sunt în general ușoare, dar pot fi severe și necesită premedicație cu glucocorticoizi. Deoarece atât pierderea eficacității medicamentului, cât și cea mai mare parte a reacțiilor reflectă dezvoltarea anticorpilor anti-pegloticază (direcționat în principal la porțiunea de polietilenglicol, însăși modificarea adăugată pentru a preveni astfel de reacții), riscul reacțiilor poate fi redus foarte mult prin întreruperea terapiei cu pegloticază la pacienții a căror AU depășește 6,0 mg/dL înainte de perfuzie. ULT-urile orale sunt contraindicate în timpul utilizării pegloticazei, pentru a preveni mascarea oricărei pierderi a eficacității pegloticazei. Deși extrem de eficiente, o astfel de strategie de siguranță nu rezolvă în general problema tratamentului pentru pacienții cu gută severă care au nevoie, dar nu pot tolera medicamentul; astfel, sunt în curs de desfășurare investigații pentru a se încerca identificarea strategiilor de reducere a riscului de intoleranță la pegloticază [124, 168, 211].

Lesinurad

Lesinuradul este un inhibitor selectiv, puternic, de reabsorbție a acidului uric. Acesta reduce AU prin inhibarea atât a transportorului 1 de schimbător de anioni AU (URAT1), cât și a transportorului anionic 4 organic (OAT4), care sunt implicați în reabsorbția AU pe tubul proximal renal. Spre deosebire de probenecidul uricosuric mai vechi, lesinurad este mai puternic și rămâne eficient chiar și în insuficiența renală moderată. În 2015, lesinurad a obținut aprobarea FDA ca tratament de a doua linie pentru pacienții cu gută care nu au reușit să atingă AU țintă, în ciuda tratamentului cu un XOI ULT tradițional (adică alopurinol sau febuxostat) (*tabelul 10*) [38, 164].

Tabelul 10.

Procentul pacienților care au obținut valorile-țintă plasmatice ale acidului uric (<6 mg/dL) cu lesinurad în combinație cu alopurinol. Date cumulate din studiile CLEAR1 și CLEAR2 [164]

Moment	Procentul pacienților care au atins ținta acidului uric plasmatic (<6,0 mg/dL) N (%)		RR 95% ÎI
	placebo + alopurinol N=407	lesinurad 200 mg + alopurinol N=405	lesinurad 200 mg vs placebo
Lunile 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Luna 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Luna 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Studiul combinat al lesinurad în standardul de îngrijire cu alopurinol și răspunsuri inadecvate (CLEAR 1 și CLEAR 2) a evaluat eficacitatea lesinuradului (200 sau 400 mg pe zi) ca ULT (*tabelul 10*) [164]. Adăugarea de lesinurad la tratamentul standard cu alopurinol a crescut proporția de pacienți care au atins cu succes țintele AU de până la 2,5 ori [159].

În mod similar, studiul CRYSTAL a comparat terapia combinată cu lesinurad și febuxostat cu monoterapia cu febuxostat în tratamentul hiperuricemiei și rezolvarea tofilor. Terapia combinată a mărit numărul de pacienți care au atins AU sub 5 mg/dL comparativ cu febuxostat singur și a dus la o rezoluție îmbunătățită de tofus (*tabelul 11*) [159].

Tabelul 11.

Procentul pacienților cu valoare inițială a acidului uric $\geq 5,0$ mg/dL care au obținut valorile țintă plasmatic de acid uric (< 5 mg/dL) cu lesinurad în combinație cu febusostat [159]

Moment	Procentul pacienților care au atins ținta acidului uric plasmatic ($< 5,0$ mg/dL) N (%)		RR 95% ÎI
	Placebo + febusostat 80 mg N=51	lesinurad 200 mg + febusostat 80 mg N=59	lesinurad 200 mg vs placebo
Lunile 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12; 0,42)
Luna 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03; 0,38)
Luna 12	12 (24%)	27 (46%)	0.22 (0,05; 0,39)

În ambele studii, doza de 400 mg de lesinurad a fost asociată cu o frecvență sporită a creșterilor serice de creatinină în comparație cu doza de 200 mg sau doar cu XOI. Un alt studiu, LIGHT (monoterapia cu lesinurad la pacienții cu gută intoleranți la XOIs), a demonstrat, de asemenea, un potențial de creștere a creatininei atunci când se utilizează doza de 400 mg ca monoterapie [137].

Din acest motiv, lesinurad este aprobat doar la doza de 200 mg și numai în conjuncție cu un XOI. Evaluarea inițială și testarea periodică a funcției renale sunt necesare în special pentru pacienții cu clearance-ul creatininei sub 60 ml/min [128].

Arhalofenatul

Arhalofenatul este un medicament la stadiul de producere și dezvoltare cu un mecanism de acțiune dublu (*figura 42*) [105].

Pacienților care inițiază ULT li se recomandă în mod regulat profilaxie antiinflamatoare concomitentă, pentru a reduce riscul de atacuri de gută precipitate de procesul propriu de scădere a AU. Istoric, toate medicamentele utilizate în tratarea gutei au fost fie antiinflamatoare, fie reducătoare AU. În schimb, arhalofenatul, un agonist parțial de receptor-gamma proliferator peroxisomic activat (PPAR- γ), demonstrează efecte duale ULT și antiinflamatoare. În mod specific, arhalofenatul inhibă expresia IL-1 β odată cu reabsorbția renală a acidului uric la transportorii URAT1, OAT4 și OAT10 [105].

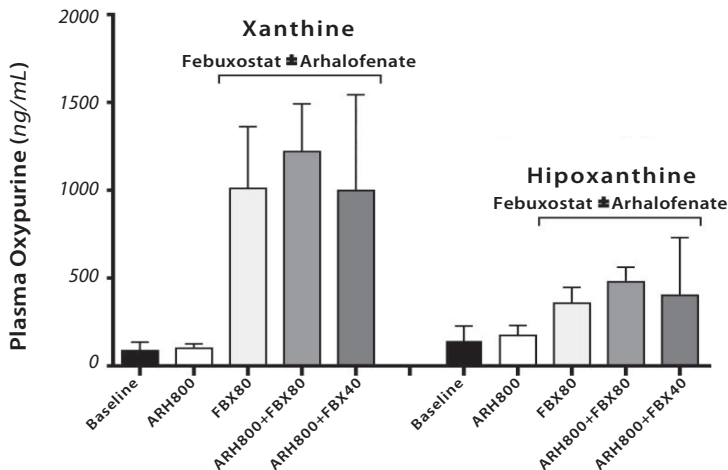


Figura 42.

Concentrațiile medii de xantină și hipoxantină în plasmă. Concentrațiile plasmatice medii de xantină și hipoxantină sunt prezentate la momentul inițial și după tratamentul cu arhalofenat (ARH), febuxostat (FBX) și combinația acestora [105]

Inhibarea in vivo a xantin oxidazei crește concentrațiile substraturilor sale xantină și hipoxantină. Acest lucru pregnant conturat în timpul tratamentului cu FBX ca monoterapie și în combinație cu ARH (*figura 42*) [105]. Tratamentul cu FBX a dus la creșteri dependente de doză ale xantinei (de până la 11,5 ori singur și de 12 ori în combinație cu ARH) și hipoxantină (de până la 2,5 ori singur și de 2,7 ori în combinație cu ARH). Monoterapia cu ARH (600 mg și 800 mg) nu a crescut xantina sau hipoxantina. Rezultate similare au fost observate la administrarea guaninei. Studiul nostru a demonstrat că pacienții cu gută tratați cu combinații de ARH (600 mg sau 800 mg) și FBX (40 mg sau 80 mg) au prezentat reduceri puternice ale s-AU, permițând tuturor pacienților să atingă obiectivul recomandat de <6 mg/dL. Combinația de ARH 800 mg și FBX 80 mg a fost deosebit de eficientă, permițând ca marea majoritate a pacienților să își reducă AU sub 5 mg/dL, obiectiv recomandat pacienților cu gută topacee. Combinația a fost bine tolerată și a apărut în siguranță [105].

Un studiu randomizat controlat a evaluat eficacitatea arhalofenatului comparativ cu alopurinolul și placebo. Deși a demonstrat o capacitate mai mare de scădere a AU decât placebo, nu a arătat beneficii față de alopurinol. În mod similar, arhalofenatul nu pare să fie la fel de eficient ca antiinflamatoarele utilizate în mod tradițional. Cu toate acestea, posibilitatea ca dubla acțiune a arhalofenatului să permită regimuri cu un singur medicament pentru cel puțin unii pacienți cu gută ar putea ameliora evoluția acestei boli în care pacienții – și medicii lor – nu au respectat cu strictețe tratamentul [154].

În 2012, ACR a publicat primele sale ghiduri privind tratamentul gutei. Aceste ghiduri au reabordat necesitatea tratamentului cronic în guta cronică și au integrat problemele anti-inflamație, ULT și ale gestionării riscului de stil de viață. Cu accent pe monitorizarea precoce a gutei, ghidurile promovează cele mai bune practici bazate pe dovezi care îmbunătățesc calitatea terapiei și sporesc siguranța pacientului [162].

Recomandările au fost primite după o procedură de revizuire formală de către o echipă internațională multicentru de medici specialiști în gută. Inovațiile includ îndrumări cu privire la momentul adecvat pentru inițierea ULT (în stabilirea a două atacuri în același an sau după un atac la pacienții cu stadiul 2 sau mai mare de boală renală, tofi sau pietre la rinichi), cu accent pe tratarea la strategii de țintă (o țintă inițială mai mică de 6,0 mg/dL și mai mică în funcție de necesități pentru a controla atacurile sau a rezolva tofii sau ambele), utilizarea agenților uricosurici și ai peglotazei ca ULT-uri din a doua și a treia linie și o aprobare de sine stătătoare a produselor biologice anti-IL-1 neaprobată oficial, atunci când strategiile antiinflamatorii convenționale nu reușesc [174].

Odată cu introducerea de noi medicamente împotriva gutei și a noilor informații cu privire la terapia tradițională a pacienților cu gută, EULAR a publicat recent propriile sale ghiduri de gestionare a gutei. Spre deosebire de ACR, EULAR recomandă luarea în considerare a inițierii ULT la fiecare pacient cu un diagnostic definit de gută la prima prezentare. Această recomandare avansează inițierea ULT la un stadiu precoce al bolii, reflectând conștientizarea faptului că până la momentul apariției primului atac al pacientului, se va considera că acesta are deja o boală cronică, potențial cu depuneri oculte de cristale MUS, iar clearance-ul de cristale

MUS poate fi mai dificil odată ce s-a stabilit o sarcină cristalină mai mare. Într-adevăr, studiile imagistice recente sugerează că depunerea MUS poate fi identificată la un procent semnificativ de pacienți cu hiperuricemie, chiar înainte de primul atac de gută [162].

În timp ce dovezile privind intervenția precoce a ULT continuă să evolueze, studiile recente sugerează că inițierea cu întârziere a ULT poate crește riscul cardiovascular și renal asociat cu o expunere mai mare la stări hiperuricemice (a se vedea noi riscuri – și beneficii? – de hiperuricemie, mai jos) și faptul că ULT prompt și cuprinzător poate reduce riscul de morbiditate cardiovasculară și renală asociată. Cu toate acestea, studiile actuale sunt fie retrospective, fie prea mici pentru a fi considerate pivotante, iar noțiunea de intervenție precoce a ULT rămâne oarecum controversată, în special în afara comunității de reumatologi [124].

Recomandarea EULAR de a lua în considerare inițierea ULT chiar și după un singur atac de gută se bazează în primul rând pe opinia experților, iar controversele au izbucnit recent odată cu apariția ghidului de tratament al Colegiului American al Medicilor, care nu recomandă utilizarea cronică a ULT sau strategiile de tratare a uratului seric la pacienții cu gută cronică [177].

8.5. PREZICEREA RĂSPUNSULUI LA ULT

Identificarea variațiilor genetice care prognozează non-răspunsul la alopurinol și uricosurice face posibilă testarea genetică pentru a personaliza selecția ULT. ABCG2 este deocamdată singura genă asociată cu non-răspuns la alopurinol, cel mai utilizat agent ULT. În 2015, un GWAS a identificat o asociere între alela ABCG2 și răspunsul slab la alopurinol, definit prin modificarea uratului seric [53]. Această asociere a fost replicată într-un studiu ulterior, cu o definiție strictă a răspunsului slab, și anume niveluri de urat seric $\geq 0,36$ mmol/L, în ciuda alopurinolului >300 mg pe zi, cu aderență confirmată de nivelurile plasmatiche de oxipurinol [54, 189, 212].

Frecvența alelei 141K variază în funcție de etnie, de la 1% în Africa până la 29% în populațiile din Asia. Totodată, rămâne de determinat dacă screeningul pentru 141K și alegerea ULT alternativă la cei cu 141K determină realizarea mai rapidă a AU-țintă. Mai mult, mecanismul prin care

141K afectează răspunsul la alopurinol rămâne neclar, deși au fost sugerate modificări în transportul alopurinolului și al oxipurinolului [53, 189].

Au fost cercetate variații genetice în aldehida oxidază (AOX1), care codifică enzima responsabilă pentru conversia alopurinolului, de asemenea, implicat în conversie. Alela minoră a AOX1 duce la o eficacitate AOX1 de la 2 până la 4 ori mai mare decât AOX1 de tip sălbatic, conferind astfel un fenotip metabolizant rapid [55]. Cu toate acestea, nu a fost detectată nicio asociere între AOX1 și concentrațiile plasmatice de oxipurinol sau doza de alopurinol necesare pentru a obține AU-țintă [56]. Alte variante genetice din AOX1 au fost, de asemenea, raportate ca fiind asociate cu doza de alopurinol și modificarea uratului seric [57]. Totuși, sunt necesare studii mai ample, cu o definiție mai robustă a răspunsului la alopurinol și corectarea testelor multiple [137, 189].

Febuxostatul este un medicament ULT care acționează și prin inhibarea xantinei oxidazei. Acesta este metabolizat în ficat prin conjugare prin enzime difuzate de uridină glucuronosiltransferază și oxidare prin enzime citocrom P450 (CYP), inclusiv CYP1A2, CYP2C8 și CYP2C9. Până în prezent, nu există studii genetice care să examineze răspunsul la febuxostat. Febuxostat a fost identificat ca un inhibitor al ABCG2 [58]. Rămâne de determinat dacă acest lucru contribuie la scăderea uraților și efectele SNPs ABCG2 asupra eficacității scăderii uratului cu febuxostat [72, 189].

URAT1 care mediază reabsorbția uratului pe membrana apicală a tubului proximal în rinichi, este inhibată de probeecidul urozuric, benzbro-marona și lesinurad, ceea ce duce la normalizarea excreției renale a uratului [59, 60]. În plus, transportorii renali de urat OAT1, OAT3, OAT4 (SLC22A11) și GLUT9 sunt variat inhibați de acești agenți [71, 98, 189].

Există unele dovezi că la persoanele cu hipouricemie renală o pierdere a mutației funcționale în URAT1 este asociată cu răspunsul afectat la probenecid și benzbro-marona [61]. Astfel, variantele genetice asociate cu hiperuricemie și gută pot avea, de asemenea, relevanță farmacogenetică [71, 98, 189].

Predicția de efecte adverse la medicamente asociate gutei frecvent utilizate

Identificarea HLA-B*5801 ca un factor de risc major pentru AHS a fost un avans considerabil în prescrierea în condiții de siguranță a acestui

medicament. Acest test este acum stabilit în practica clinică în populații cu risc ridicat, iar punerea în aplicare a screeningului a dus la o reducere a prevalenței acestei complicații care pune viața în pericol [62, 189].

În Europa, HLA-B*5801 este un factor de risc puternic pentru AHS, dar nu este suficient sau necesar pentru a explica boala, spre deosebire de Han chinez și alte populații asiatice [63]. Un număr mare de cazuri europene AHS a identificat un haplotip SNP șase, care a fost semnificativ asociat cu AHS [64]. SNPs în acest haplotip sunt situate în cadrul Locus HLA pe cromozomi 6, dar sunt doar în dezechilibru parțial articulat cu HLA-B*5801. Într-un studiu care a urmărit o cohortă mare în Noua Zeelandă, haplotip a apărut la o frecvență mai mare la pacienții europeni care au experimentat ușoare (non-AHS) evenimente adverse legate de alopurinol, dar nu a fost asociată cu evenimente adverse legate de alopurinol la polinezieni [65]. Aceste date evidențiază utilitatea potențială a testelor genetice pentru a prezice, de asemenea, efectele adverse mai ușoare la pacienții tratați cu ULT [189].

Un alt exemplu de testare genetică, cu potențialul de a evalua riscul de efecte adverse la ULT este testarea citocromului CYP2C9 slab metabolizator alele CYP2C9*2-3. Homozigoții CYP2C9*3 necesită un interval de înjumătățire plasmatică mai mare de eliminare a benzbramaronei decât alte genotipuri CYP2C9, ceea ce poate crește riscul de hepatotoxicitate indusă de benzbramaronă [66]. Frecvența alelelor de metaboliți săraci CYP2C9 este substanțial mai mare la europeni comparativ cu polinezienii [67]. Rolul CYP2C9 în metabolismul febuxostatului, determină riscul de efecte adverse pentru cei cu alelă redusă de metabolizatori. Acest lucru impune necesitatea unor investigații suplimentare [189].

Testarea genetică ar putea ghida, de asemenea, alegerea medicamentelor antiinflamatoare pentru gestionarea crizelor de gută. CYP2C9 metabolizează, de asemenea, multe medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen și piroxicam. Într-un studiu, s-a constatat că la pacienții utilizatori înrăiți de AINS, leziunile hemoragice gastroduodenale asociate cu AINS au fost urmărite mai frecvent la cei cu alelele metabolizante slabe [68, 189].

8.6. TRATAMENTUL GUTEI ACUTE

Tratamentul farmacologic al atacurilor acute de gută s-a concentrat, conform datelor istorice, pe utilizarea AINS, colchicină sau corticosteroizi. Recomandările pertinente pentru utilizarea lor sunt în mare măsură empirice, iar studiile adecvate privind eficacitatea și rentabilitatea diferitor strategii de tratament lipsesc cu desăvârșire. Deși AINS sunt deseori considerate a fi agenți de primă linie pentru gută acută, a existat un singur studiu controlat placebo, randomizat, care a evaluat utilizarea AINS în gută acută. În cercetarea dată, s-a demonstrat că, tenoxicamul asigură controlul superior al durerii în ziua întâi față de placebo, dar ambele grupuri au fost egale cu ziua 4 [37]. Multe alte studii (în principal studii deschise și serii de cazuri) au comparat diferite AINS și au demonstrat eficacitate egală [38-40], indicând-o pe cea a clasei. Indometacina, la origini, a fost AINS opțional, cu toate acestea, indometacina și toate AINS neselective au numeroase efecte secundare grave, adesea fiind nerecomandate pentru administrare în populația cea mai afectată de gută, inclusiv în cazul pacienților vârstnici și al celor cu boală comorbidă semnificativă [213].

Opinia potrivit căreia inhibitorii selectivi ai COX-2 (de exemplu, rofecoxib și celecoxib) ar fi mai siguri decât AINS non-selective tradiționale a fost dezmințită în urma observațiilor privind evenimentele cardiovasculare toxice asociate cu utilizarea lor [41, 213], o problemă deja cronică în contextul gutei [213].

Colchicina este recunoscută drept un medicament eficient în tratarea și prevenirea gutei acute, cu raportări ale utilizării acesteia până acum 2000 de ani [1]. În ciuda istoriei sale lungi și venerabile în îngrijirea gutei, primul studiu controlat al colchicinei nu a fost publicat decât în 1987 [42]. În acest studiu mic, 43 de pacienți cu gută acută au primit fie placebo, fie colchicină cu doze mari (1 mg urmat inițial de 0,5 mg la fiecare 2 ore până la toxicitatea sau rezolvarea simptomelor), cu grupul de colchicină care demonstrează semnificativ reducerea durerii la 48 h față de placebo. Surprinzătoare a fost constatarea că toți pacienții care au primit colchicină au suferit evenimente adverse gastro-intestinale, care au inclus vărsături sau diaree [42]. Tolerabilitatea slabă la colchicină în doze mari i-a determinat frecvent pe furnizorii de servicii medicale să încerce

programe alternative de doză, în speranța de a reduce efectele secundare. Cercetătorii au evaluat recent utilizarea în doze mici (1,8 mg administrate ca 1,2 mg inițial urmate de 0,6 mg în 1 h) și doze mari (4,8 mg administrate ca 1,2 mg, urmate de 0,6 mg pe oră pentru 6 ore) a colchicinei cu placebo în tratamentul gutei acute. Autorii studiului au raportat eficacitatea comparabilă în ambele grupuri de colchicină, grupul cu doze mici prezentând rate similare de diaree la grupul placebo (23 vs 14%; OR: 1,86; IC 95%: 0,74-4,69) [43]. Tratamentul cu doze mici, studiat de Terkeltaub și colegii, corespunde strategiei de dozare recomandate EULAR de 0,5 mg de trei ori pe zi [45].

Corticosteroidii au fost, de asemenea, administrați cu succes în tratamentul gutei acute, în special de către pacienții cu complicații sau contraindicații ale administrării AINS și/sau a colchicinei. Ca și în cazul tuturor strategiilor de tratament în gută acută, aplicarea corticosteroidilor a fost slab studiată. Nicio cercetare nu a evaluat utilizarea steroizilor versus placebo în tratamentul gutei. Doar un studiu mic a comparat steroizii cu AINS și hormonul adrenocorticotrop [44, 214], dar nu au existat dovezi care să recomande corticosteroidii ca terapie de primă linie, până de curând.

Într-un studiu recent randomizat controlat, investigatorii au comparat utilizarea de prednisolon 35 mg zilnic timp de 5 zile cu naproxen 500 mg de două ori pe zi (b.i.d.) la pacienții cu gută acută cu cristale [45]. La 90 de ore, reducerea durerii, evaluată folosind o scală analogică vizuală de 100 mm, a fost echivalentă pentru cele două grupuri. Autorii au ajuns la concluzia că prednisolonul ar trebui considerat o „terapie de primă linie” pentru guta acută, bazată pe un profil de efect secundar mai sigur pe termen scurt decât naproxenul și potențiale economii de costuri cu prednisolonul. Corticosteroidii au beneficiul suplimentar al unei căi de administrare intra-articulară, limitând riscul de toxicitate sistemică. Un studiu a evaluat utilizarea triamcinolonei intraarticulare cu doze mici (10 mg) la 19 pacienți cu artrită gutoasă confirmată de cristale. Toți cei 19 pacienți (20 de accese acute ale gutei) au prezentat o rezoluție completă a durerii și inflamației în 48 de ore [46]. Recunoscând că studiile care compară corticosteroidii intraarticulări cu alte terapii sistemice lipsesc, primul pare a fi sigur și bine tolerat, în special la pacienții cu artrită monoarticulară [45].

Pe măsură ce tratamentul gutei acute continuă să evolueze, terapiile mai noi, inclusiv antagonistul IL-1, se vor dovedi probabil benefice la pacienții cu gută acută dificil de tratat sau refractară. Progresele recente în înțelegerea patogenezei au probat rolul esențial al componentei NALP3 a inflammasomului în gută acută; aceasta mediază eliberarea IL-1 și provoacă inflamația acută. Antagoniștii IL-1, incluzând anakinra și rilonaceptul, au fost descriși în rapoartele de caz [47, 48] și cel puțin două studii minore [49, 50] pentru a îmbunătăți simptomele gutei refractare. Un studiu minor cu rilonacept (IL-1 Trap) a demonstrat scăderi semnificative ale scorurilor de durere autoraportate și ale nivelurilor de PCR de sensibilitate ridicată la pacienții cu artrită gutoasă cronică [50]. Experiența în artrita reumatoidă și în bolile autoinflamatorii a demonstrat că antagonismul IL-1 este tolerat relativ bine, reacțiile la locul injecției și infecția fiind cele mai frecvente reacții adverse (*figura 43*) [157].

Pacienții cu gută refractară severă au adesea mai multe comorbidități, iar siguranța și eficiența din punctul de vedere al costurilor antagonismului IL-1 necesită un studiu suplimentar, în special în funcție de costurile mai mari asociate tratamentelor biologice decât abordării anti-inflamatoarelor tradiționale utilizate în gută acută. Terapia anti-IL-1 va juca, probabil, un rol din ce în ce mai important în viitorul tratamentului cu gută [157].

Este oarecum surprinzător faptul că o boală cu o prevalență și un impact cum este gută a fost supusă unui singur studiu științific riguros. Drept urmare, studiile sunt strict necesare pentru a determina strategiile optime de tratament în gută acută, investigațiile abordând [157]:

- eficiența comparativă și rentabilitatea opțiunilor de tratament disponibile;
- siguranța relativă a terapiilor disponibile la pacienții cu comorbiditate legată de gută, în special la pacienții cu BCR, HTA și boli cardiovasculare;
- rolul „terapiilor combinate”;
- rolul noilor terapii;
- momentul optim pentru inițierea terapiei de reducere a AU.

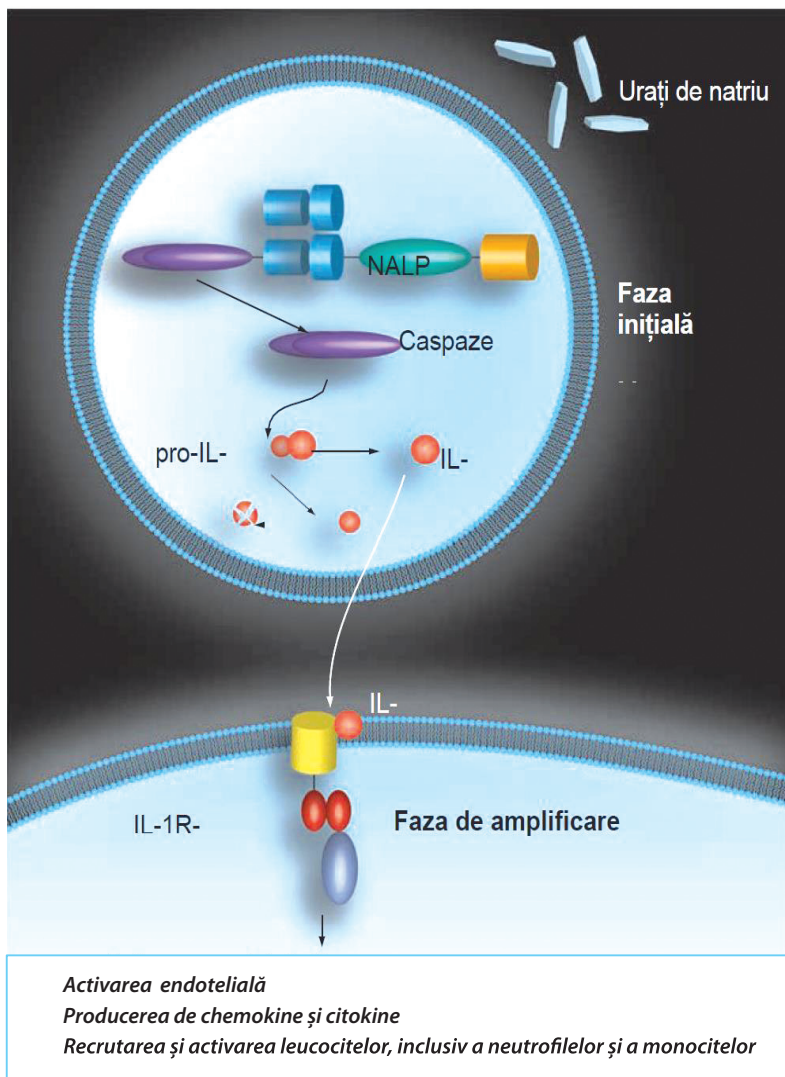


Figura 43.

Activarea endotelială și producerea citokinelor [157]

8.7. GUTA CRONICĂ ȘI TERAPIA DE REDUCERE A URAȚILOR

Devine evident faptul că succesul terapiei de reducere a uraților depinde de adoptarea unui obiectiv terapeutic clar și standardizat. Pe baza recomandărilor EULAR, furnizorii de servicii medicale ar trebui să scadă și să mențină nivelurile de urat seric sub 6,0 mg/dL (360 μmol/l) pentru a reduce sau chiar a elimina accesele de gută pe termen lung, înțelegând că unii pacienți pot necesita niveluri chiar mai scăzute de urat seric pentru dizolvarea tofilor [33]. Accesul de gută „Rebound” rămâne cel mai frecvent „efect advers” asociat tratamentelor de scădere a uratului [51, 52], subliniind necesitatea profilaxiei antiinflamatorii odată cu inițierea acestor terapii. Studiile clinice recente din faza a III-a au arătat că colchicina în doze mici (de obicei 0,6 mg în fiecare zi la b.i.d.) sau naproxenul (250 mg b.i.d.) sunt eficiente în reducerea acceselor de gută în timpul inițierii unei terapii de scădere a uratului [53, 54].

Într-un studiu controlat cu placebo la 43 de pacienți cu gută, Borstad și colegii au descoperit că colchicina în doze mici a fost superioară efectului placebo în reducerea acceselor de gută cu inițierea alopurinolului, beneficiu care s-a extins pe toată durata studiului de 6 luni [55]. Eficacitatea potențială a altor agenți antiinflamatori (de exemplu, corticosteroizi sau AINS alternative) și durata optimă a profilaxiei nu sunt cunoscute, aspecte importante care urmează să fie studiate în continuare. Alopurinolul și agenții uricosurici au fost mult timp principalul tratament al gutei cronice. În raport cu uricosuricele, alopurinolul continuă să fie primul agent de reducere a uraților, bazat pe eficacitatea sa atât în cazul supraproducătorilor de urați, cât și al hipoexcreției de urați, bazat pe facilitatea administrării, cu dozare o dată pe zi, și pe potențialul său de utilizare la pacienții cu insuficiență renală. Deși a fost aprobat pentru prima dată în anii '60, interesul pentru alopurinol a crescut în ultimii 10 ani datorită dezvoltării noilor medicamente de scădere a uratului, inclusiv datorită recente aprobări a febuxostatului. Alopurinolul, un analog de hipoxantină și metabolitul său activ oxipurinol, inhibă xantina oxidazei și duc astfel la scăderea nivelului de ser și urați în urină. Alopurinolul este aprobat în doze de până la 900 mg pe zi, dar, în ciuda recomandărilor

prealabile de dozare și a faptului că doar un număr limitat de pacienți cu doze zilnice ce nu depășesc 300 mg ating niveluri adecvate de urat seric [53, 54], alopurinolul continuă să fie subdozat în rutină, cu o doză medie zilnică mai mică de 300 mg [56]. Impactul „subdozării” alopurinolului este prezentat în studiile clinice recente, care examinează eficacitatea dozelor „standard” fixe de 300 mg/zi. Analiza studiilor febuxostatice din faza a II-a a relevat că doar 21–22% dintre pacienții care administrează alopurinol 300 mg pe zi au atins nivelul de urat seric recomandat de EULAR sub 6,0 mg/dL (360 μ mol/l) [53, 54], o proporție care a scăzut la 13% dacă AU aplicat recomandările stricte britanice sub doza de 5 mg/dL (300 μ mol/l) [53]. Un studiu care evaluează efectele alopurinolului față de benzbrofona (un agent uricosuric) evidențiază eficacitatea potențială asociată cu dozele de alopurinol care depășesc 300 mg pe zi. În acest studiu, mărirea dozei de alopurinol la 600 mg zilnic, la pacienții cu funcție renală relativ conservată (clearance-ul creatininei >50 ml/min/1,73m²), a crescut semnificativ procentul pacienților care au avut o concentrație de urat seric mai mică de 6,0 mg/dL (360 μ mol/l) la 85%, 78% dintre pacienți obținând urat seric mai mic de 5,0 mg/dL (300 μ mol/l) [57]. Tolerabilitatea la alopurinol, profilul său de efect secundar potențial și aderarea suboptimă a pacientului, toate au un impact negativ asupra capacității de a atinge niveluri terapeutice de urat seric. Un studiu administrativ bazat pe revendicări a raportat o insuficiență a conformității la pacienții cărora li s-a prescris alopurinol [31], constatare care a fost pusă la îndoială de alții [58]. Importanța sindromului de hipersensibilitate la alopurinol (AHS) la pacienții cu insuficiență renală limitează și utilizarea adecvată a acestuia. AHS este caracterizat prin erupții cutanate, eozinofilie, febră, hepatită, agravarea funcției renale și leucocitoză [59], cu o incidență cumulativă de 0,41–0,72% la pacienții cu insuficiență renală [60]. Factorii de risc pentru AHS, raportați într-o serie de cazuri, au inclus inițierea alopurinolului în contextul insuficienței renale și al terapiei diuretice concurente [59]. Deși nu se cunoaște cauza precisă a AHS, se estimează că nivelurile ridicate de oxipurinol pot contribui la AHS [59]. Articolele publicate în 1984 au propus o dozare optimă de alopurinol, monitorizând funcția renală, cu scopul de a reduce riscul de AHS. Este important să recunoaștem că aceste orientări se bazează, în principal, pe date farmacocinetice [59]

mai degrabă decât pe rezultatele pacientului sau pe apariția efectelor adverse provocate de medicamente. Nu se cunoaște dacă dozarea renală de alopurinol reduce riscul de AHS [59].

Într-o investigație recentă, raportată sub formă de rezumat, escaladarea dozei de alopurinol peste cele recomandate nu a fost asociată cu o prezență crescută de AHS [61]. În absența unor orientări bazate pe dovezi, studiile ulterioare sunt, în mod clar, justificate pentru a stabili strategii optime de dozare a alopurinolului în gută, complicată de boala renală cronică. Febuxostatul este un puternic inhibitor selectiv al xantin-oxidazei non-purinice, recent aprobat pentru utilizare în hiperuricemia cronică și, respectiv, guta, primul agent comercializat pentru tratamentul gutei cronice de-a lungul deceniilor [215].

Studiile din faza a III-a comparativ cu doza standard de alopurinol (300 mg) cu febuxostat (80, 120 sau 240 mg) au constatat că febuxostatul este superior față de alopurinol în reducerea concentrațiilor serice de AU [53, 54]. Datele limitate din aceste studii au sugerat, de asemenea, eficiență febuxostatului în cazul pacienților cu intoleranță sau rezistență la alopurinol. Febuxostatul este metabolizat în principal de ficat, cu mai puțin de 5% excretat neschimbat de rinichi [62], cu date farmacocinetice și clinice care sugerează că medicamentul este bine tolerat în insuficiența renală ușoară până la moderată. Ținând cont de numărul limitat de pacienți cu insuficiență renală înscrși în studiile de febuxostat în faza a III-a (niciunul cu concentrații plasmatice de creatinină care depășesc 2 mg/dL), concluziile privind siguranța medicamentului în această populație sunt premature [62].

Este important de menționat că aceste studii au comparat doze fixe de febuxostat și alopurinol, o practică ce contravine strategiilor de prescriere a tratamentului „din viața reală”, care sunt implementate cu escaladarea în doză adecvată a terapiei de diminuare a uratului cu scopul de a reduce uratul seric. Testele care compară strategiile de tratament care utilizează escaladarea dozei de alopurinol față de febuxostat la pacienții cu gută (inclusiv cei cu comorbiditate gravă) sunt necesare. Punctele finale, incluzând proporția de pacienți care ating niveluri de urat seric, accesele de gută, efectele cardiovasculare de protecție, evenimentele adverse severe, mortalitatea și rentabilitatea, ar susține în continuare managementul bolnavilor cronici (*figura 44*) [64, 72, 78].

Luni pentru a Dizolva Cristale de Acid Uric

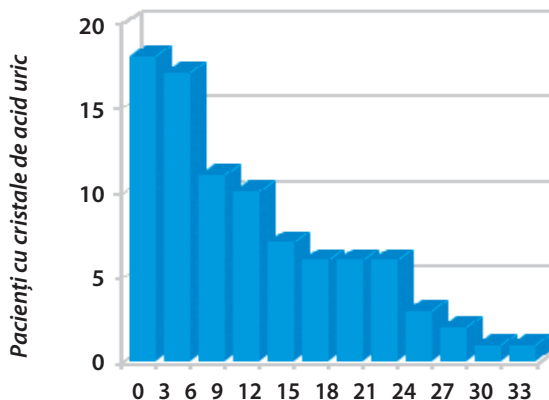


Figura 44.

Dizolvarea cristalelor acidului uric pe fond de tratament de bază [72]

Gestionarea gutei rezultată dintr-un tratament ineficient facilitează reîntoarcerea la terapiile disponibile în prezent, continuând să pună la încercare furnizorii de servicii medicale. Pegloticaza, o uricază pegilată de la mamifere recombinată genetic, oferă efecte potențiale importante de modificare a bolii. Obținând statutul de medicament orfan în 2001, pegloticaza a fost introdusă în studiile de fază II/III pentru a reduce semnificativ nivelul de urat seric față de placebo [63, 64]. Punctele finale secundare, inclusiv dispariția completă a tofilor și îmbunătățirea evaluării globale a medicamentului, au fost, de asemenea, diferențiate semnificativ în comparație cu placebo. Urmează a fi analizat rolul pe care îl va juca acest agent, fie de terapie de „salvare” în gută cu insuficiență de tratament, fie de terapie de inducție la pacienții cu boală severă [215].

8.8. CALITATEA ÎNGRIJIRII ÎN GUTĂ

Guta este unică printre bolile cronice, deoarece principiile sale de bază sunt bine înțelese. Au fost disponibile tratamente adecvate și eficiente aproape jumătate de secol, iar medicii raportează un nivel ridicat de

confort în tratarea pacienților cu gută. Poate este contraintuitiv că guta continuă să fie caracterizată prin îngrijire suboptimală. Eforturile recente care vizează îmbunătățirea îngrijirii gutei AU concentrat pe elaborarea ghidurilor bazate pe dovezi și consens, indicatori de calitate a asistenței și implementarea intervențiilor care vizează atât pacienții, cât și furnizorii, în scopul ameliorării algoritmului de tratare a gutei [216].

CAPITOLUL IX.

PROFILAXIA ATACURILOR DE GUTĂ

Pacienții gutoși pot fi victimele unor atacuri de gută, astfel, rolul profilaxiei este de a evita asemenea incidente. Atacurile, în faza inițială a bolii, tind a fi rare. În absența tratamentului, acestea tind să devină mai dese, deseori mai severe și se pot răspândi la articulațiile anterior neafectate. Momentul cel mai potrivit pentru a începe profilaxia nu a fost încă stabilit cu certitudine. Se consideră că acesta ar trebui să coincidă cu începutul administrării unui medicament care produce Urate-lowering, pentru a evita atacul acut de gută care deseori însoțește acest tratament. Uneori, primul atac nu poate fi urmat de atacuri ulterioare pentru o perioadă îndelungată de timp și dacă nu începe tratamentul hipouricemic, profilaxia poate fi reținută după discutarea problemei cu pacientul. Un studiu precoce, incluzând pacienții care primesc 1,5 mg/zi de colchicină pe parcursul terapiei cu probenecid, a demonstrat o scădere semnificativă a crizelor de gută în comparație cu cei care administrează doar probenecid. O analiză retrospectivă sugerează, de asemenea, că administrarea zilnică de 0,5-1,5 mg de colchicină, în cele mai multe cazuri, elimină atacurile de inflamație. Colchicina funcționează, cel puțin parțial, prin stabilirea liniei de bază a inflamației articulațiilor gutoase la un nivel mult mai scăzut, de asemenea, prin inhibarea aderenței neutrofilelor, prin diminuarea expresiei de E-selectină pe endoteliu. Durata optimă a tratamentului profilactic după inițierea terapiei hipouricemice rămâne nedefinită [142, 176].

Un raport recent sugerează că profilaxia ar trebui să dureze cel puțin 6 luni (durata totală a acestui studiu) [143]; în acest proces pacienții au primit 1,2 mg zilnic și în cazul a 40% din ei doza a fost redusă din cauza diareii. Datele unui alt studiu demonstrează că 2 luni de profilaxie este un termen prea mic. După inițierea procesului de scădere a acidului uric, atacurile de gută apar în continuare până în momentul când articulația este eliberată de cristale și se consideră că pentru evitarea completă

a atacurilor, profilaxia trebuie menținută până la dispariția definitivă a cristalelor. Pe de altă parte, s-a remarcat faptul că după o terapie de reducere a nivelului seric de acid uric, atacurile de gută au devenit mai rare; fapt ce denotă scăderea concentrației de cristale MUS în SM, drept consecință a terapiei de reducere a nivelului seric de acid uric. Aceste caracteristici ar justifica o profilaxie scurtă și rezonabilă după stabilizarea și instituirea unei proceduri de reducere a acidului uric. În practica noastră, am descoperit că, pentru puțini pacienți care sunt intoleranți chiar și la micile doze zilnice de colchicină, un program zilnic poate fi încercat [217].

CAPITOLUL X.

EVALUAREA PERSONALIZATĂ A PROGNOSTICULUI

Un aspect clinic important în cazul pacienților cu HU este posibilitatea de a dezvolta accesul, iar pentru cei care se prezintă cu gută, dacă există riscul apariției unor atacuri viitoare și a altor consecințe severe ale gutei, cum ar fi tofii și afectările articulare [42, 222]. O serie de variabile contribuie la riscul unei boli progresive, nivelurile serice a AU fiind cea mai importantă variabilă până în prezent [43]. Cu toate acestea, concentrațiile serice ale AU nu prezic în mod fiabil evoluția bolii. Stratificarea riscului care include testarea genetică poate permite luarea de decizii mai direcționate la un individ, de exemplu, dacă ULT ar trebui inițiată imediat după prima prezentare a gutei. O constatare consistentă a GWAS a fost observația că, în timp ce variantele SLC2A9 sunt asociate cel mai mult cu hiperuricemia, variantele ABCG2 sunt mai mult asociate cu guta [5]. În combinație cu dovezile că ABCG2 se asociază cu guta exemplul persoanelor cu hiperuricemie asimptomatică, chiar și după ajustarea nivelurilor inițiale de AU seric [44], poate sugera că, pe lângă efectele asupra AU seric, variantele genice pot influența și alte puncte de control din patogeneza gutei, cum ar fi formarea cristalelor și răspunsul inflamator la cristalele depuse [189, 217].

Posibilitatea ca testarea genetică să prezică evaluarea riscului de gută la persoanele cu hiperuricemie este în continuare susținută de observațiile din recente GWAS chineze, care raportează trei SNP-uri suplimentare asociate cu gută, în comparație cu controalele hiperuricemice asimptomatice [32]. Unele studii au implicat, de asemenea, variante genetice în dezvoltarea manifestărilor severe ale bolii la cei cu gută toficee. Un studiu de la Aotearoa Noua Zeelandă a raportat că o variantă non-sinonimă SLC2A9 este cea asociată cu tofii în gută [45]. Două studii, unul din Taiwan [42] și unul din Aotearoa Noua Zeelandă [46, 47], au implicat ABCG2 în dezvoltarea tofilor la persoanele cu gută. În studiul Aotearoa Noua Zeelandă [47] au fost observate efecte specifice, cu

mai multe SNP ABCG2 asociate cu tofi la persoanele polineziene cu gută, independent de AU și de durata bolii [67, 189].

Importanța acestor constatări pentru practica clinică, este relevată de cohorte mari, bine conturate, în diferite populații care urmează prin etapele bolii, de la hiperuricemie la depunerea de cristale, până la prima prezentare, cel mai adesea, cu acat, la boala avansată cu tofi și artrită cronică. În mod specific, un imperativ al acestor studii este abordarea întrebării vizând beneficiile suplimentare oferite de evaluarea clinică standard, inclusiv nivelul AU, evaluarea imagistică a depunerii de MUS și alți factori de risc cunoscuți, cum ar fi funcția renală [189, 218].

CAPITOLUL XI.

CONCLUZII

Guta marchează o filă aparte a medicinei: în timp ce în alte condiții considerate severe căutarea soluțiilor este constantă, odată găsite, sunt și aplicate, în gută recomandările există deja, dar, în mod surprinzător, practica de zi cu zi devine un impediment în aplicarea acestora. Guta este rezultatul depunerilor cristalelor în articulații și tesuturi, o consecință a hiperuricemiei [233, 234]. Depozitarea cristalelor este totalmente recuperabilă în cazurile în care suntem capabili să reducem nivelul seric al acidului uric la valorile normale, deseori fiind necesar un tratament de lungă durată. Caracteristicile menționate impun un diagnostic absolut, posibil prin identificarea cristalelor în lichidul sinovial, o tehnică ce necesită practică anterioară în tehnici de artrocenteză. În plus, pentru a evalua cu mai multă exactitate impactul depozitelor de cristale și al gutei asupra stării de sănătate în general, mai exact în ateroscleroză, și repercusiunile sale în sistemul cardiovascular, sunt necesare cercetări continue. Odată cu progresele recente în înțelegerea fiziopatologiei hiperuricemiei și a inflamației cristaline, guta a ajuns din nou în prim-plan ca o boală cu implicații grave, ce necesită terapie complexă. Noua apreciere a centralității IL-1 β și a vizionării inflamatorii mai aprofundate a transportatorilor cruciali pentru manipularea renală a AU a deschis calea pentru introducerea de noi medicamente în gută, cu diverse moduri de acțiune. În mod similar, înțelegerea adecvată a aspectului genetic al gutei și a funcțiilor multiple ale AU, a devenit un imbold pentru evoluția și perfecționarea recomandărilor vizând gestionarea bolii. Odată cu o mai bună înțelegere a aspectelor gutei de către pacient și medic – boală acută debilitantă, dar și una cronică – odată cu evoluția farmacologiei gutei și cercetările continue în biologia bolii, comunitatea reumatologică face progrese semnificative în producerea unui control adecvat al AU și prevenirea acceselor acute ale gutei [219, 222].

În ciuda numeroaselor progrese în înțelegerea și tratamentul gutei, această boală cu rădăcini istorice continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică. Cu o incidență și o prevalență din ce în ce mai mare, sarcina pe care o reprezintă guta și „compania pe care o ține” este probabil să crească în viitorul apropiat. Au fost remarcate succese importante în tratamentul gutei acute și cronice în ultimii ani, inclusiv aprobarea recentă a primului agent pentru tratarea gutei în mai mult de 40 de ani. Alte tratamente, incluzând pegloticaza (în gută cronică) și agenți care vizează IL-1 (în guta acută), păstrează un avans substanțial [220, 225].

Studiile viitoare vor fi necesare pentru a defini rolul precis pe care acești agenți și alții îl vor avea în tratamentul gutei. Recunoscând aceste progrese și disponibilitatea tratamentelor extrem de eficiente, calitatea îngrijirii gutei continuă să fie caracterizată ca suboptimă. Sunt necesare eforturi suplimentare de cercetare, care să le permită furnizorilor de servicii medicale să se individualizeze și să optimizeze strategiile de tratament în gută, asigurând că pacienții cu gută primesc îngrijiri eficiente, sigure și de înaltă calitate [221, 232].

CAPITOLUL XII.

RECOMANDĂRI PENTRU DIAGNOSTICUL DE GUTĂ ȘI TRATAMENT

Ca răspuns la un număr tot mai mare de rapoarte, conform cărora managementul de gută este sub nivel optim, grupul operativ EULAR al gutei a fost format cu scopul de a dezvolta recomandări bazate pe dovezi privind aspectele relevante pentru diagnosticul și tratamentul gutei. Rezultatele acestui important efort internațional colaborativ au fost lansate în 2006 în rapoartele însoțitoare ale grupului operativ pentru gută, o inițiativă amplă care a implicat 20 de experți din 13 națiuni europene [33, 65]. De remarcat impactul activității EULAR asupra dezvoltării unor propuneri-cheie sau a unor recomandări relevante pentru diagnosticarea și gestionarea gutei, fundamentate pe fuziunea celor mai bune dovezi disponibile (pe baza unei revizuri sistematice a literaturii rapoartelor anterioare de 50 de ani) și consens de experți [219, 231].

Măsurarea calității îngrijirii în gută

Indicatorii de calitate ai gutei (Qis) au fost publicați din necesitatea unui mijloc valid de asigurare a calității în îngrijirea bolii. Similar cu recomandările EULAR, promovarea lor a presupus o combinație de cele mai bune dovezi și un consens expert [66]. Aceste QIs abordează aspecte pertinente pentru aplicarea terapiilor de diminuare a nivelului de urat, utilizarea agenților antiinflamatori și necesitatea consilierii pacienților cu gută în ceea ce privește modificările comportamentale și ale stilului de viață. Folosind aceste QIs ca un instrument de măsurare, mai multe grupuri independente au calificat măsurile de îngrijire în gută ca suboptimale. Într-un studiu al Bazei de Date Generale de Cercetare a Regatului Unit se observă că ratele de neaderență a medicamentului pentru trei dintre cele zece QIs aprobate au variat de la 25 la 57% [30]. Într-o analiză retrospectivă separată solicitărilor unei baze ample de date privind îngrijirea gestionată regional, Sarawate și colaboratorii au raportat că marea

majoritate a pacienților cu gută care au inițiat administrarea alopurinolului nu au avut nivelurile serice de urați măsurate în primele 6 luni de tratament, contra QI-ul corespunzător [56, 226, 230].

Recomandări bazate pe dovezi pentru diagnosticul de gută propuse de EULAR, adresate grupului de lucru al gutei:

- În atacurile acute, dezvoltarea rapidă a durerii, a inflamației și a sensibilității severe, ajunse la nivel maxim în doar 6-12 ore, în special în cazul eritemului suprapus, este foarte sugestivă pentru inflamația cristalină, deși nu este specifică pentru gută.
- Pentru prezentările tipice de gută (de exemplu, podagra recurentă cu hiperuricemie), se proliferază un singur diagnostic clinic precis, nefiind însă definitiv fără confirmarea cristalului.
- Demonstrarea prezenței cristalelor de urat monosodic în lichidul sinovial sau aspiratul de tofi permite un diagnostic definitiv de gută.
- Se recomandă o căutare de rutină a cristalelor de urat monosodic în toate probele de lichid sinovial obținute din articulațiile inflamate nediagnosticsate.
- Identificarea cristalelor de urat monosodic în articulațiile asimptomatice poate permite diagnosticul definitiv în perioadele intercritice.
- Guta și sepsisul pot coexista, astfel încât atunci când este suspectată poliartrita septică, colorația Gram și cultura lichidului sinovial trebuie să fie efectuate chiar dacă sunt identificate cristale de urat monosodic.
- Deși sunt cel mai important factor de risc pentru gută, nivelurile serice de acid uric nu confirmă sau exclud guta, multe persoane cu hiperuricemie nu dezvoltă guta, iar în timpul atacurilor acute, nivelurile serice pot fi normale.
- Excreția renală a acidului uric trebuie determinată la pacienții cu gută selectați, în special la cei cu antecedente familiale de gută cu debut tânăr, debut cu gută sub vârsta de 25 de ani sau cu calculi renali.

- Deși radiografiile pot fi utile pentru diagnosticul diferențial și pot prezenta caracteristici tipice în guta cronică, acestea nu sunt eficiente în confirmarea diagnosticului de gută precoce sau acută.
- Necesită o evaluare minuțioasă: factorii de risc pentru gută, comorbiditatea asociată și caracteristicile SM (de exemplu, obezitatea, hiperglicemia, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială) [114, 159, 229].

Recomandări bazate pe dovezi pentru gestionarea diagnosticului de gută de la Grupul de gută al EULAR:

- Tratamentul optim al gutei necesită modalități atât non-farmacologice, cât și farmacologice și trebuie adoptat în funcție de:
 - factorii de risc specifici (de exemplu, nivelurile de urat seric, atacuri anterioare și semne radiografice);
 - faza clinică (de exemplu, gută acută/recurentă, gută intercritică și gută cronică tofică);
 - factorii generali de risc (de exemplu, vârsta, sexul, obezitatea, consumul de alcool, medicamentele care cresc uratul, interacțiunile medicamentoase și comorbiditatea).
- Educația pacienților și sfaturile adecvate pentru stilul de viață în ceea ce privește pierderea în greutate (în obezitate), dieta și alcoolul redus (în special berea) sunt aspecte fundamentale ale managementului.
- Comorbiditatea și factorii de risc asociați, cum ar fi hiperlipidemia, hipertensiunea, hiperglicemia, obezitatea și fumatul, trebuie abordați ca o parte importantă a managementului gutei.
- Colchicina orală și/sau AINS sunt agenți de primă linie pentru tratamentul sistemic al atacurilor acute; în absența contraindicațiilor, AINS sunt o opțiune convenabilă și bine acceptată.
- Dozele mari de colchicină duc la reacții adverse, iar dozele mici (de exemplu, 0,5 mg de trei ori pe zi) pot fi suficiente pentru unii pacienți cu gută acută.
- Aspirația și injecția intraarticulară de steroizi cu acțiune prelungită este un tratament eficient și sigur pentru un atac acut.
- Scopul terapeutic al curei de reducere a uratului este de a promova dizolvarea cristalelor și de a preveni formarea acestora, fapt obținut

prin menținerea AU seric sub punctul de saturație al uratului monosodic (360 $\mu\text{mol/l}$).

- Alopurinolul este un medicament adecvat pentru reducerea urațiilor pe termen lung; administrarea trebuie începută cu o doză mică (de exemplu, 100 mg pe zi) ce va crește cu 100 mg la 2–4 săptămâni, în caz de necesitate; doza trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală; dacă apar simptome de toxicitate la alopurinol, opțiunile includ alți inhibitori ai xantinei oxidazei, un agent uricosuric sau desensibilizarea alopurinolului (ultimul numai în cazurile de erupție ușoară).
- Agenții uricosurici, cum ar fi probenecidul și sulfiniprazona, pot fi folosiți ca alternativă a alopurinolului la pacienții cu funcție renală normală, dar sunt relativ contraindicați pacienților cu urolitiază; benzbromarona poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată, prezentând un risc mic de hepatotoxicitate.
- Profilaxia împotriva atacurilor acute în primele luni de terapie pentru reducerea uratului poate fi realizată prin colchicină (0,5-1 mg zilnic) și/sau AINS (cu gastroprotecție, dacă este indicat).
- Când guta se asociază cu terapia diuretică, excludeți diureticul dacă este posibil; pentru hipertensiune arterială și hiperlipidemie, luați în considerare utilizarea losartanului și respectiv fenofibratului (ambele au efecte uricosurice modeste) [128, 168, 227].

Intervenții pentru îmbunătățirea calității îngrijirii în gută

Un imperativ nerealizat în monitorizarea și tratamentul gutei rămâne nevoia critică de mijloace noi și eficiente de optimizare a îngrijirii primare a bolii, esențiale pentru majoritatea cazurilor de gută. Participanții au fost identificați într-o întâlnire din 2007, care a implicat medici și reumatologi specialiști în îngrijirea primară din mai multe domenii-cheie, de necesitate în ceea ce privește facilitarea diagnosticului și a gestionării gutei. Au fost abordate mai multe domenii care necesită „bază educațională”, incluzând obiective de tratament adecvate ale terapiei de reducere a uratului, utilizarea corespunzătoare a profilaxiei antiinflamatorii cu inițierea tratamentelor de scădere a nivelului de urat și adminis-

trarea nepotrivită a alopurinolului în timpul acceselor acute de gută. În toate cazurile, proporția furnizorilor de îngrijiri primare care iau decizii de tratament adecvate în îngrijirea gutei a crescut la niveluri „acceptabile” în urma acestei „intervenții” educaționale [67, 220]. Rezultatele obținute că educația furnizorului ar putea reprezenta un mijloc important de ameliorare a îngrijirii, iar evoluția educației va rezolva actuala criză a gutei. Trebuie dezvoltate și testate noile tehnici care vizează îmbunătățirea procesului de îngrijire a gutei atât în clinică, cât și în comunitate [43, 221, 228].

BIBLIOGRAFIE

1. Chen-Xu M., Yokose C., Rai SK. et al. 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;71:991–999.
2. Rashid N., Coburn BW., Wu YL. et al. Modifiable factors associated with allopurinol adherence and outcomes among patients with gout in an integrated healthcare system. *J. Rheumatol.* 2015;42:504–512.
3. Sarawate CA., Brewer KK., Yang W. et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo. Clin. Proc.* 2006;81:925–934.
4. Singh JA., Hodges JS., Toscano JP., Asch SM. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007;57:822–829.
5. Khanna D., Fitzgerald JD., Khanna PP. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1. Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1431–1446.
6. Khanna D., Khanna PP., Fitzgerald JD. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2. Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1447–1461.
7. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II. Management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65:1312–1324.
8. Jordan KM., Cameron JS., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:1372–1374.

9. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:29–42.
10. Kuo CF., Grainge MJ., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:661–667.
11. Briesacher BA., Andrade SE., Fouayzi H., Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008;28:437–443.
12. Duarte-Garcia A., Zamore R., Wong JB. The evidence basis for the American College of Rheumatology practice guidelines. *JAMA Intern. Med.* 2018;178:146–148.
13. McLean RM. The long and winding road to clinical guidelines on the diagnosis and management of gout. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166: 73–74.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–926.
15. Hultcrantz M., Rind D., Akl EA. et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2017;87:4–13.
16. Alper BS., Oettgen P., Kunnamo I. et al. Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ. Open.* 2019;9(6):e027445.
17. De Lautour H., Dalbeth N., Taylor WJ. Outcome measures for gout clinical trials: a summary of progress. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* 2015;1:156–166.
18. Taylor WJ., Brown M., Aati O. et al. Do patient preferences for core outcome domains for chronic gout studies support the validity of composite response criteria? *Arthritis Care Res.* 2013;65:1259–1264.
19. Schunemann HJ., Mustafa RA., Brozek J. et al. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies—from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J. Clin. Epidemiol.* 2019;111:69–82.
20. Baraf HS., Becker MA., Gutierrez-Urena SR. et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and

- open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis. Res. Ther.* 2013;15:R137.
21. Strand V., Khanna D., Singh JA. et al. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* 2012;39:1450–1457.
 22. Sundry JS., Baraf HS., Yood RA. et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011; 306:711–720.
 23. Tausche AK., Alten R., Dalbeth N. et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6-month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56:2170–2178.
 24. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1903–1913.
 25. Dalbeth N., Saag KG., Palmer WE. et al. Effects of febuxostat in early gout: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2386–2395.
 26. Levy GD., Rashid N., Niu F., Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J. Rheumatol.* 2014;41:955–962.
 27. Lu CC., Wu SK., Chen HY. et al. Clinical characteristics of and relationship between metabolic components and renal function among patients with early-onset juvenile tophaceous gout. *J. Rheumatol.* 2014; 41:1878–1883.
 28. Dalbeth N., House ME., Horne A., Taylor WJ. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:363.
 29. Kanji T., Gandhi M., Clase CM., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:58.
 30. Goldfarb DS., MacDonald PA., Gunawardhana L. et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in

- individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8:1960–1967.
31. Liu P., Wang H., Zhang F. et al. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern. Med.* 2015;54:2129–2137.
 32. Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am. J. Kidney. Dis.* 2018;72:798–810.
 33. Perez-Ruiz F., Herrero-Beites AM., Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the “dirty dish” hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:4002–4006.
 34. Stamp LK., Taylor WJ., Jones PB. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2529–2536.
 35. Stamp LK., Chapman PT., Barclay ML. et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1522–1528.
 36. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:270–276.
 37. Doherty M., Jenkins W., Richardson H. et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1403–1412.
 38. Wright DF., Duffull SB., Merriman TR. et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;81:277–289.
 39. Stamp LK., Chapman PT., Barclay M. et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:2065–2070.
 40. Mitha E., Schumacher HR., Fouche L. et al. Riloncept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from

- the PRESURGE- 2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1285–1292.
41. Pooley J., Steinberg AS., Choi YJ. et al. A randomized, double-blind, active-and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68:2027–2034.
 42. Schlesinger N., Mysler E., Lin HY. et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70:1264–1271.
 43. Schumacher HR. Jr, Evans RR., Saag KG. et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. *Arthritis Care. Res*. 2012;64: 1462–1470.
 44. Sundry JS., Schumacher HR., Kivitz A. et al. Rilonacept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J. Rheumatol*. 2014;41:1703–1711.
 45. Solomon DH., Liu CC., Kuo IH. et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann. Rheum. Dis*. 2016;75:1674–1679.
 46. Yu J., Qiu Q., Liang L. et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod. Rheumatol*. 2018;28:339–344.
 47. Schumacher HR. Jr, Becker MA., Wortmann RL. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:1540–1548.
 48. Hill EM., Sky K., Sit M. et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J. Clin. Rheumatol*. 2015; 21:120–125.

49. Taylor TH., Mecchella JN., Larson RJ. et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am. J. Med.* 2012;125:1126–1134.e7.
50. Feng X., Li Y., Gao W. Significance of the initiation time of urate-lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine.* 2015;82:428–431.
51. Goldfien R., Pressman A., Jacobson A. et al. A pharmacist-staffed, virtual gout management clinic for achieving target serum uric acid levels: a randomized clinical trial. *Perm. J.* 2016;20:215–234.
52. Mikuls TR., Cheetham TC., Levy GD. et al. Adherence and outcomes with urate-lowering therapy: a site-randomized trial. *Am. J. Med.* 2019;132:354–361.
53. De Lautour H., Taylor WJ., Adebajo A. et al. Development of preliminary remission criteria for gout using Delphi and 1000Minds consensus exercises. *Arthritis Care Res.* 2016;68:667–672.
54. Tassaneeyakul W., Jantararungtong T., Chen P. et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19:704–709.
55. Gonzalez-Galarza FF., Takeshita LY., Santos EJ. et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids. Res* 2015; 43(Database issue):D784–788.
56. Jutkowitz E., Dubreuil M., Lu N. et al. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017;46:594–600.
57. Keller SF., Lu N., Blumenthal KG. et al. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1187–1193.
58. Soares J., Caiado J., Lopes A., Pereira BM. Allopurinol desensitization: a fast or slow protocol? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25:295–297.
59. White WB., Saag KG., Becker MA. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378:1200–1210.

60. Zhang M., Solomon DH., Desai RJ. et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol. *Circulation*. 2018;138:1116–1126.
61. Foody J., Turpin RS., Tidwell BA. et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor. *Am. Health Drug. Benefits*. 2017;10:393–401.
62. Perez-Ruiz F., Hernandez-Baldizon S., Herrero-Beites AM., Gonzalez-Gay MA. Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout. *Arthritis Care. Res*. 2010;62:1299–1305.
63. Saag KG., Fitz-Patrick D., Kopicko J. et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:203–212.
64. Becker MA., Baraf HS., Yood RA. et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann. Rheum. Dis*. 2013;72:1469–1474.
65. Man CY., Cheung IT., Cameron PA., Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Emerg. Med*. 2007;49:670–677.
66. Janssens HJ., Janssen M., van de Lisdonk EH. et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854–1860.
67. So A., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3064–3076.
68. Schumacher HR., Berger MF., Li-Yu J. et al. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J. Rheumatol*. 2012;39:1859–1866.
69. Terkeltaub RA., Schumacher HR., Carter JD. et al. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial

- using indomethacin as the active comparator. *Arthritis. Res. Ther.* 2013;15:R25.
70. Zhang YK., Yang H., Zhang JY. et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int. J. Clin. Pract.* 2014;68:633–638.
71. Hirsch JD., Gnanasakthy A., Lale R. et al. Efficacy of canakinumab vs. triamcinolone acetonide according to multiple gouty arthritis-related health outcomes measures. *Int. J. Clin. Pract.* 2014;68:1503–1507.
72. Schlesinger N., Alten RE., Bardin T. et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1839–1848.
73. Schlesinger N., De Meulemeester M., Pikhlak A. et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13:R53.
74. Becker MA., Schumacher HR., Espinoza LR. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12:R63.
75. Becker MA., Schumacher HR., Jr, Wortmann RL. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:916-923.
76. Major TJ., Topless RK., Dalbeth N., Merriman TR. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population-based cohorts. *BMJ.* 2018;363:k3951.
77. Kottgen A., Albrecht E., Teumer A. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat. Genet.* 2013;45:145–154.
78. Spencer K., Carr A., Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1490–1495.

79. Neogi T., Chen C., Niu J. et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am. J. Med.* 2014;127:311–318.
80. Krishnan E., Baker JF., Furst DE., Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2688–2696.
81. Krishnan E., Baker JF., Furst DE. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2688–2696.
82. Zhang Y., Chen C., Choi H. et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1448–1453.
83. Holland R., McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern. Med. J.* 2015;45:189–194.
84. Choi JW., Ford ES., Gao X., Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59:109–116.
85. Choi HK., Willett W., Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA.* 2010;304:2270–2278.
86. Nielsen SM., Bartels EM., Henriksen M. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1870–1882.
87. Annemans L., Spaepen E., Nash C. et al. Medical management of chronic gout in the UK and Germany. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(S2):430.
88. Annemans L., Spaepen E., Nash C. et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:960–966.
89. Nguyen UD., Zhang Y., Louie-Gao Q. et al. Obesity paradox in recurrent attacks of gout in observational studies: clarification and remedy. *Arthritis Care Res.* 2017;69:561–566.
90. Dalbeth N., Chen P., White M. et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:797–802.
91. Romero-Talamas H., Daigle CR., Aminian A. et al. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2014;10:1161–1165.

92. Stamp LK., O'Donnell JL., Frampton C. et al. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1636–1642.
93. Miao Y., Ottenbros SA., Laverman GD. et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension.* 2011;58:2–7.
94. Janssens HJEM., Lucassen PLBJ., Van de Laar FA. et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Review Cochrane Syst. Rev.* 2008; 16(2):CD005521.
95. Janssens HJ., Janssen M., van de Lisdonk EH. et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1854–1860.
96. Waldman B., Ansquer JC., Sullivan DR. et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:310–318.
97. Fitzgerald JD., Mikuls TR., Neogi T. et al. Development of the American College of Rheumatology electronic clinical quality measures for gout. *Arthritis Care Res.* 2018;70:659–671.
98. Khan AA., Quinn TJ., Hewitt J. et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Age (Dordr).* 2016;38:16.
99. Levy G., Shi JM., Cheetham TC., Rashid N. Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *Perm. J.* 2018;22:17–142.
100. Abeles AM., Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019;31:118–124.
101. Doherty M., Jansen TL., Nuki G. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1765–1770.
102. Alderman MH. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2007;116:880–883.
103. Lee MH., Graham GG., Williams KM., Ray RO. A benefit–risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug. Saf.* 2008; 31:643–665.

104. Lee SJ., Terkeltaub RA., Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006;18:193–198.
105. Altman A., Szyper-Kravitz M., Shoenfeld Y. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Clin. Rheumatol.* 2007;26:2197–2199.
106. Baraf HS., Matsumoto AK., Maroli AN., Waltrip RW. Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3632–3634.
107. Choi JW., Ford ES., Gao X., Choi H.K. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59:109–116.
108. Choi HK., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;336:309–312.
109. Choi HK., Willett W., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2049–2055.
110. Choi YJ., Larroca V., Lucman A. et al. Arhalofenate is a novel dual-acting agent with uricosuric and anti-inflammatory properties [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(S10):1632.
111. Choi HK., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116:894–900.
112. Choi HK., Ford ES., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109–115.
113. Choi HK., Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am. J. Med.* 2007;120(5):442–447.
114. Dalbeth N., Clark B., Gregory K. et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;23:700–716.
115. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J. Rheumatol.* 2006;33:1646–1650.
116. Dalbeth N., Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin. Dial.* 2007;20:391–395.

117. Edwards NL. Treatment-failure gout: a moving target. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2587–2590.
118. Feig DI., Soletsky B., Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:924–932.
119. Filippucci E., Riveros MG., Georgescu D. et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Ostoarthr. Cartil.* 2009;17(2):178–181.
120. Grasi W., Meenagh G., Pascual E., Filippucci E. “Crystal Clear”-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36(3):197–202.
121. Pascual E., Perdiguero M. Gout, diuretics and the kidney. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:981–982.
122. Hunter DJ., York M., Chaisson CE. et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J. Rheumatol.* 2006;33:1341–1345.
123. Mikuls TR., Curtis JR., Allison JJ. et al. Medication errors with the use of allopurinol and colchicine: a retrospective study of a national, anonymous internetaccessible error reporting system. *J. Rheumatol.* 2006;33:562–566.
124. Cammalleri L., Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *Int. J. Med. Sci.* 2007;4:83–93.
125. Janssens HJ., van de Lisdonk EH., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case–control study from primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(8):1080–1083.
126. Jordan KM., Cameron JS., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Profesionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG) British Society for Rheumatology and British Health Profesionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology.* 2007;46:1372–1374.
127. Day RO., Graham GG., Hicks M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin. Pharmacokinet.* 2007;46:623–644.

128. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1431-1446.
129. Perez-Ruiz F., Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum.* 2007;57:1324-1328.
130. Perez-Ruiz F., Pascual E., Carmona L. et al. Diagnosis of gout in the rheumatology, hospital-based setting lies far from that recommended: results from the GEMA (gout evaluation of management) study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(S2):246.
131. Kuo CF., Grainge MJ., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum. Dis.* 2015;74:661-667.
132. Keith MP., Gilliland WR. Updates in the management of gout. *Am. J. Med.* 2007;120:221-224.
133. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol. Rev.* 2010;233:218-32.
134. Reinders MK., Haagsma C., Jansen TL. et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose-escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;22:293–298.
135. Reinders MK., van Roon EN., Jansen TL. et al. Efficacy and tolerability of urate lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(1):51–56.
136. Keenan RT., O'Brien WR., Lee KH. et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am. J. Med.* 2011;124:155-163.
137. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J. Rheumatol.* 2007;34:2093-2098.
138. Chen SY., Chen CL., Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale, cross-sectional study. *Clin. Rheumatol.* 2007;26:308–313.

139. Chen LX., Schumacher HR. Current trends in crystal identification. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006;18(2):171–173.
140. Khosravan R., Grabowski BA., Wu JT. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2006;45:821–841.
141. Lavan BE., McWherter C., Choi YJ. FRI0403 Arhalofenate, a novel uricosuric agent, is an inhibitor of human uric acid transporters. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(S3):450–451.
142. Halevy S., Ghislain PD., Mockenhaupt M. et al. EuroSCAR Study Group: Allopurinol is the most common cause of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:25–32.
143. Li TJ., Lue KH., Lin ZI., Lu KH. Arthroscopic treatment for gouty tophi mimicking an intra-articular synovial tumor of the knee. *Arthroscopy.* 2006;22(8):910.
144. Moolenburgh JD., Reinders MK., Jansen TL. Rasburicase treatment in severe tophaceous gout: a novel therapeutic option. *Clin. Rheumatol.* 2006;25:749–752.
145. Neogi T., Hunter DJ., Chaisson CE. et al. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J. Rheumatol.* 2006;33:104–109.
146. Sundry JS., Becker MA., Baraf HS. et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: Results of a Phase II randomized study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2882–2891.
147. Ordi J., Alonso PL., de Zulueta J. et al. The severe gout of Holy Roman Emperor Charles V. N. *Engl. J. Med.* 2006;355(5):516–520.
148. Pascual E., Sivera F. Why is gout so poorly managed? *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(10):1269–1270.
149. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricemic treatment relates to the duration of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(8):1056–1058.
150. Pascual E., Sivera F. Therapeutic advances in gout. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007;19:122–127.

151. Goldman SC., Holcemberg JS., Finkenshtein JZ. et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol with lymphoma. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006;2:568–569.
152. Pascual E., Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research – indications, technique and success rate. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(1):3–7.
153. Shalom R., Rimbroth S., Rozenman D., Markel A. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren. Fail.* 2008;30:327–329.
154. Reinders M.K., van Roon EN., Jansen TL. Efficacy and tolerability of urate lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(1):51–56.
155. Mitha E., Schumacher H.R., Fouche L. et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2013;52:1285–1292.
156. Place DE., Kanneganti T-D. Recent advances in inflammasome biology. *Curr. Opin. Immunol.* 2018;50:32–38.
157. Malik A., Schumacher H., Dinnella J., Clayburne G. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J. Clin. Rheumatol.* 2007;15:22–24.
158. Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: an old disease in new perspective—a review. *J. Adv. Res.* 2017;8:495–511.
159. Zhang W., Doherty M., Pascual E. EULAR evidence based recommendations for gout - Part I diagnosis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:312–324.
160. Sivera F., Aragon R., Pascual E. First metatarsophalangeal joint aspiration using a 29-gauge needle. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:273–275.
161. Miao Z., Li C., Chen Y. et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J. Rheumatol.* 2008;35(9):1859–1864.
162. Perez-Ruiz F., Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum.* 2007;57:1324–1328.

163. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;25:1301–1311.
164. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V. et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J. Rheumatol.* 2007;34:2093–2098.
165. Roddy E., Zhang W., Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(10):1311–1315.
166. Roddy E., Zhang W., Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007;3(8):443–449.
167. Rettenbacher T., Ennemoser S., Weirich H. et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur. Radiol.* 2008;18(3):621–630.
168. Perez-Ruiz F., Carmona L., De Miguel E. et al. Variability in the treatment of gout: results from the GEMA audit of clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(S2):246.
169. Saag KG., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8(S1):S2.
170. Puig JG., de Miguel E., Castillo M.C. et al. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):592–595.
171. So A., De Smedt T., Revaz S., Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res. Ther.* 2007;9(2):R28.
172. Singh J., Hodges J., Toscano J., Asch S. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):822–829.
173. Suk KS., Kim KT., Lee SH. et al. Tophaceous gout of the lumbar spine mimicking pyogenic discitis. *Spine J.* 2007;7:94–99.
174. Sundry JS. Gout management: let's get it right this time. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1535–1537.
175. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as bridge therapy in refractory gout. *J. Rheumatol.* 2007;34(10):1955–1958.
176. Pooley J., Steinberg AS., Choi YJ. et al. Arhalofenate Flare Study Investigators. A randomized, double-blind, active- and placebo-

- controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2027-34.
177. Terkeltaub R., Furst DE., Bennett K. et al. Low dose (1.8 mg) vs high dose (4.8 mg) oral colchicine regimens in patients with acute gout flare in a large, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:598–606.
178. Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008;58:621–628.
179. Thiele R., SchleSinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology.* 2007;46(7):1116–1121.
180. Wright S., Filippucci E., McVeigh C. et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsophalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(7):859–864.
181. Wertheimer A., Morlock R., Becker M.A. A revised estimate of the burden of illness of gout. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2013;75:1-4.
182. Shalom R., Rimbroth S., Rozenman D. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren. Fail.* 2008;30:327-329.
183. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR Standing Committee for International Clinică Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:1312–1324.
184. Zhu Y., Pandya BJ., Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3136–3141.
185. Agachi S., Rotaru L., Groppa L., Deseatnicova E., Chiaburu L. Guta la femei. *Curierul Medical.* 2010;3(315):29-30.
186. Cornea C., Rotaru L., Groppa L., Russu E., Sasu D., Cazac V. Afectarea renală în gută. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF; 2020:207.
187. Cojocar A. Afectarea renală în gută. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători.* 16-18 octombrie

- 2019, Chişinău. Chişinău, Republica Moldova: CEP "Medicina"; 2019:213.
188. Pascual E., Sivera F. Gout: new advances in the diagnosis and management of an old disease. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2009;4(2):203–220.
 189. Dalbeth N, Stamp LK, Merriman TR. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Med.* 2017 May 31;15(1):108.
 190. Liliana Groppa et al. Reumatologie și Nefrologie. Chişinău. 2018.
 191. Deseatnicova E. Relationship between gout and metabolic X-syndrome in Republic Moldova. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:490-491.
 192. Deseatnicova E., Groppa L., Gudumac V. Rosiglitazone in complex therapy of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:501-501.
 193. Deseatnicova E., Groppa L., Gudumac V. Correction of metabolic syndrome in patients with chronic gouty arthritis with rosiglitazone. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:432-432.
 194. Deseatnicova E., Groppa L., Matcovschi S., Chiaburu L. Tratamentul gutei. Indicații metodice. 2006.
 195. Deseatnicova E. Particularitățile Clinico-Evolutive, Indicii de antioxidare și peroxidare a lipidelor la pacienții cu gută. *Teza de doctor în medicină, 2006. CZU 616-002.78+577.115.*
 196. Manoila T., Rotaru L., Groppa L., Chişlari L., Dutca L., Cornea C. Particularitățile evoluției gutei la femei. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* 21-23 octombrie 2020, Chişinău. Chişinău: USMF. 2020:318.
 197. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:8-14.
 198. Suresh E. Diagnosis and management of gout: a rational approach. *Postgrad Med J.* 2005;81(959):572-579.
 199. Popescu A. Afectarea sistemului cardiovascular în gută. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători.* 21 iunie 2015, Chişinău. Chişinău, Republica Moldova: CEP "Medicina". 2015:241.
 200. Rotaru L., Groppa, L., Chiaburu L. et al. Fitoterapia în sindromul metabolic. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”.* Probleme actuale în Medicina Internă. Chişinău. 2009;3:75-80.

201. Rotaru L., Groppa L., Deseatnicova E. et al. Particularitățile evoluției gutei la femei. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Probleme actuale în Medicina Internă. Chișinău, 2010;3:47-50.
202. Rotaru L., Groppa L., Pascari-Negrescu A. et al. Afectarea renală în gută (revista literaturii). *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Probleme actuale în Medicina Internă. Chișinău. 2011: 125-129.
203. Rotaru L., Groppa L., Agachi S. et al. Diagnosticul diferențial al gutei. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Probleme actuale în Medicina Internă. Chișinău. 2012;3:112-120.
204. Rotaru L., Groppa L., Agachi S. et al. Tratatamentul gutei. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, „Probleme actuale în medicina internă”*. Chișinău. 2013;3:242-248.
205. Rotaru L., Groppa L., Cepoi-Bulgac D., Sârbu S. Le syndrome métabolique chez les patients ne souffrant de goutte. *Revue du Rhumatisme*. 2016;3(S1):A192-A193.
206. Rotaru L., Groppa L., Deseatnicova E. et al. Guta la femei. *Curierul Medical*. 2010;3(315):29-30.
207. Rotaru L., Groppa L., Agachi S. et al. Guta la femei – particularități clinico-diagnostice. „Akademos”. *Chișinău*. 2014;4:131-137.
208. Rotaru L., Groppa L., Agachi S. et al. Guta și afectarea sistemului cardiovascular. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;2(54):169-174.
209. Rotaru L., Groppa L., Russu E. et al. Afectarea renală în gută. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;3(55):62-66.
210. Rotaru L., Groppa L., Russu E. et al. Afectarea sistemului cardiovascular în gută. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;3(55):67-71.
211. Rotaru L., Groppa L., Revenco M. Psychosomatic status in patients with gout. *Abstracts of the 8th Central European Congress of Rheumatology, Sopron, Hungary*. 2010:123.
212. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O. Osteoarthritis in gout. *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases*. 2013;24(S1):179.
213. Rotaru L., Groppa L., Pascari-Negrescu A. et al. Osteoporoza la pacienții cu gută. *Materialele celui de al XXI-lea Congres Național de*

- Reumatologie. Revista Română de Reumatologie. București (România). 1-4 Octombrie 2014;13(S):64.*
214. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O. Osteoporosis in patients with gout. *Abstracts of the European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO14-IOF), 2nd-5th April 2014, Seville, Spain. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. 2014;25(S2):129.*
215. Rotaru L., Groppa L., Agachi S., Chișlari L. Guta și determinarea vitaminei D. *Materialele celui de al XXII-lea Congres Național de Reumatologie. Revista Română de Reumatologie. București (România). 23-26 Septembrie 2015;14(S):66.*
216. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O., Chișlari L. The determination of vitamin D in gout patients. *Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO). Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Milan (Italy). 26-29 Martie 2015;26(S1):276.*
217. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O. Reabilitarea pacienților cu gută. *Materialele celui de al XVI-lea Congres Național de Medicină Internă. România, Călimănești-Căciulata. 6-9 aprilie 2016:136-137.*
218. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O., Agachi S. Rehabilitation of patients with gout. *Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO). Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Malaga (Spain). 14-17 April 2016;27(S1):827.*
219. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O. Guta și reabilitarea pacienților. *Materialele celui de al XXIII-lea Congres Național de Reumatologie. Revista Română de Reumatologie. București (România). 13-15 Octombrie 2016;15(S):40.*
220. Rotaru L., Groppa L., Chișlari L. et al. Studiu comparativ al calității vieții la bărbații și femeile cu gută. *Revista Română de Reumatologie. Materialele celui de al XXIV-lea Congres Național de Reumatologie. București (România). 2017;16(S):58.*
221. Rotaru L., Groppa L., Russu E. et al. Metabolic syndrom in patients with gout. *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO). Florence. Italy. 2017;28(S1):471-472.*

222. Rotaru L., Groppa L., Chișlari L., Russu E. Comorbidități în gută la bărbați. *Materialele celui de al XXVI-lea Congres Național de Reumatologie. București (România), 3-5 Octombrie 2019. Revista Română de Reumatologie. 2019;18(S1):93.*
223. Fang Z.-h., Waizy H. Treatment of Gouty Arthritis. *Orthopaedic Surgery. 2013;5:6-12.*
224. Rotaru L., Groppa L., Chiaburu L. et al. Nefropatia uratică la pacienții cu gută. *Materialele Conferinței Naționale în Medicina Internă în Republica Moldova cu participare internațională. Sănătate publică, Economie și Management în Medicină. 2011;2(2):46-47.*
225. Rotaru L., Groppa L., Agachi S. et al. Guta la bărbați și maladiile concomitente. *Materialele Congresului III al Medicilor de Familie, 17-18 mai, 2012, Chișinău, Republica Moldova. Curierul medical. 2012;3(327):289.*
226. Rotaru L., Groppa L., Agachi S. et al. Studiul comparativ al calității vieții la bărbații și femeile cu gută. *Materialele celui de al III-lea Congres al Medicilor Interniști din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 24-25 octombrie 2017. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2017;3(73):160-161.*
227. Rotaru L., Groppa L., Sârbu O. et al. Determinarea vitaminei D la pacienții cu gută. *Materialele celui de al III-lea Congres al Medicilor Interniști din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 24-25 octombrie 2017. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2017;3(73):188-189.*
228. Tontici E. Particularități de tratament la pacienții cu gută. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF. 2020:323.*
229. Ротару Л., Гроппа Л. Диетотерапия при лечении подагры. *Материалы V съезда ревматологов России, Москва 23-27 марта, 2009. Сборник материалов съезда. 2009:95.*
230. Ротару Л., Гроппа Л. Коморбидные заболевания у мужчин при подагре. *Материалы I Евразийского Конгресса Ревматологов. 2012, Алматы, Республика Казахстан. Сборник материалов. 2012:81.*

231. Ротару Л., Гроппа Л., Кишларь Л. Особенности течения подагры у женщин. *Материалы VI Съезда ревматологов России, Москва, 2013. Научно-практическая ревматология. 2013:133.*
232. Ротару Л., Гроппа Л., Агаки С., Руссу Е. Остеопороз у больных подагрой. *Материалы II Евразийского конгресса ревматологов. Москва, 20-23 мая 2014. Научно-практическая ревматология. 2014;52(III):106.*
233. Ротару Л., Гроппа Л., Зубрицки Н., Сырбу О. Метаболический синдром у больных подагрой. *Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. Республика Беларусь, Минск, 26-27 мая 2016. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Аналитико-информационный бюллетень. 2016(II):320-323.*
234. Ротару Л., Гроппа Л., Казак В. Сравнительное исследование качества жизни у мужчин и женщин с подагрой. *Материалы VII Съезда Ревматологов России. Москва, 26-28 апреля 2017. Научно-Практическая Ревматология. 2017;55(2, III):107.*
235. Ротару Л., Гроппа Л., Агаки С. et al. Поражение почек при подагре. *Всероссийский конгресс с международным участием Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге. Санкт-Петербург, 23-24 сентября 2019. Сборник тезисов. 2019:221.*