

Rola kwasu moczowego i innych kryształów w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów

W SKRÓCIE

Klinicyści od dawna zakładali, że między artropatiami wywołanymi odkładaniem się kryształów a chorobą zwyrodnieniową stawów (inaczej osteoartrozą, OA – *osteoarthritis*) istnieje zależność. Przeprowadzono jednak niewiele badań, w których próbowano ustalić bezpośredni związek między odkładaniem się kryształów pirofosforanu wapnia lub kwasu moczowego a zwyrodnieniem stawów. Jeszcze mniej wiadomo o potencjalnych związkach przyczynowo-skutkowych. Według niektórych badań współistnienie choroby zwyrodnieniowej stawów i kryształów nie jest przypadkowe, zaś ich odkładanie się może prowadzić do powstania lub przyspieszenia uszkodzenia stawów w przebiegu zwyrodnienia, inni autorzy natomiast kwestionują to stwierdzenie. W przeglądzie przedstawiono zakończone i trwające badania nad rolą odkładania się kryształów, m.in. moczanu sodu i pirofosforanu wapnia, w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Ze względu na powszechne występowanie dny moczanej oraz na to, że istnieją leki modyfikujące stężenie kwasu moczowego w surowicy, szczególną uwagę poświęcono kryształom moczanu sodu.

Wstęp

Klinicyści od dawna uważali, że między artropatiami wywołanymi odkładaniem się kryształów a chorobą zwyrodnieniową stawów istnieje związek. Niektórzy uznali nawet chondrokalcynozę (inaczej dnę rzekomą; *chondrocalcinosis*, CPPD – *calcium pyrophosphate deposition disease*) za podtyp choroby zwyrodnieniowej stawów.¹ Co zaskakujące, przeprowadzono niewiele badań dotyczących bezpośredniego związku między chondrokalcynozą albo dną moczanową a zwyrodnieniem stawów. Jeszcze mniej można znaleźć publikacji oceniających, czy to odkładanie się kryształów wpływa na postęp choroby zwyrodnieniowej, czy też odwrotnie. Jak wynika z niektórych badań, związek między obecnością kryształów a zwyrodnieniem stawów nie jest przypadkowy, a ich odkładanie się może powodować powstanie lub postęp uszkodzenia stawów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Inni autorzy kwestionują jednak to stwierdzenie.² Jeśli uda się je potwierdzić, może to wpłynąć na sposób terapii występującej powszechnie choroby zwyrodnieniowej stawów, której nadal nie potrafimy skutecznie leczyć.

W artykule przedstawiono zakończone i trwające badania nad rolą odkładania się kryształów, m.in. moczanu sodu i pirofosforanu wapnia, w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie dny moczanej (najczęściej spotykanego w USA zapalenia stawów) i to, że istnieją leki modyfikujące stężenie kwasu moczowego w surowicy, szczególną uwagę zwrócono na kryształy moczanu sodu.

Kwas moczowy i kryształy moczanu sodu a choroba zwyrodnieniowa stawów

W rozważaniach na temat związku między stężeniem kwasu moczowego a chorobą zwyrodnieniową stawów wskazanie potencjalnej roli rozpuszczalnego kwasu moczowego i jego postaci krystalicznej w rozwoju pełnoobjawowej dny moczanej wydaje się działaniem uzasadnionym, a nawet niezbędnym.

Hiperurykemia a choroba zwyrodnieniowa stawów

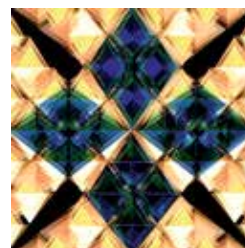
Rozpuszczalny kwas moczowy jest cząsteczką biologicznie czynną, co każe przypuszczać, że między

Johannes Nowatzky,
Rennie Howard,
Michael H. Pillinger,
Svetlana Krasnokutsky

Department of Medicine,
Division of Rheumatology,
New York University Hospital
for Joint Diseases, Nowy Jork, USA

The Role of Uric Acid and Other
Crystals in Osteoarthritis
Current Rheumatology Reports
2010;12:142-148

Tłum. lek. Małgorzata Załoga



hiperurykemią a chorobą zwyrodnieniową stawów istnieje związek, być może o charakterze przyczynowo-skutkowym. Niestety, przeprowadzono bardzo niewiele badań oceniających tę zależność, a ich wyniki nie są jednoznaczne. W wielu badaniach retrospektywnych, w których wykorzystano duże bazy danych epidemiologicznych (w tym NHANES I [National Health and Nutrition Examination Survey] i bazę badania Framingham), nie stwierdzono statystycznie istotnych związków między częstością występowania, ciężkością i patogenezą choroby zwyrodnieniowej stawów a stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Należy jednak zaznaczyć, że w większości przypadków głównym celem tych badań nie była ocena roli moczanów w surowicy, tylko takich czynników ryzyka jak nadwaga, płeć i poziom aktywności fizycznej, zaś jeśli chodzi o moczniki, skupiano się bardziej na ich stężeniu niż na hiperurykemii jako takiej.³⁻⁵ Sun i wsp.⁶ badali natomiast interakcję między stężeniem moczanu w surowicy a zwyrodnieniem stawów i stwierdzili wyższy odsetek uogólnionej postaci tej choroby u pacjentów z hiperurykemią, choć tylko wtedy, gdy wśród zajętych stawów był staw biodrowy. Podobne wyniki uzyskali wcześniej Acheson i wsp.,⁷ którzy odkryli silną zależność między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a uogólnioną chorobą zwyrodnieniową stawów. W obu pracach autorzy twierdzili, że związek między hiperurykemią a chorobą zwyrodnieniową stawów może wynikać z istnienia wspólnego czynnika ryzyka (np. związany z hiperurykemią wzrost ryzyka martwicy aseptycznej w podchrzęstnym fragmencie kości biodrowej albo współistnienie zespołu metabolicznego lub oporności na insulinę), a nie z bezpośredniego działania obecnego w surowicy moczanu na atakowane stawy.

Kryształy moczanu sodu, dna moczanowa i choroba zwyrodnieniowa stawów

Zwiększone stężenie kwasu moczowego prowadzi do odkładania się kryształów moczanu sodu w tkankach i ich wytrącania w płynie stawowym. Procesom tym towarzyszy stan zapalny i zwiększona podatność chrząstki stawowej na niszczenie. Do niedawna wykazanie obecności kryształów kwasu moczowego było prawie niemożliwe bez wykonania punkcji stawu w ramach diagnostyki w kierunku dna moczanowej. W związku z tym większość badań nad związkiem między odkładaniem się kryształów moczanu sodu i chorobą zwyrodnieniową stawów przeprowadzonych w latach 70. i 80. XX w. była poświęcona dnie moczanowej, a nie samemu moczanowi. Zauważono w nich, że pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawów i towarzyszącą jej dną moczanową są w starszym wieku niż typowa populacja ze zwyrodnieniem stawów.⁸ Simkin i wsp.⁹ jako pierwsi opisali dnawe zapalenie stawów zajętych wcześniej chorobą zwyrodnieniową drobnych stawów rąk (guzki Heberdena i Boucharda). Później Lally i wsp.¹⁰ po przebadaniu 25 pacjentów z guzkami Heberdena i Boucharda oraz dną moczanową potwierdzoną obecnością kryształów stwierdzili, że kryształy moczanu sodu pośredniczą w epizodach ostrego zapalenia stawów u starszych pacjentów z tymi guzkami, którzy w przeszłości stosowali leki moczopędne. Autorzy tych wczesnych prac zgadzali się

co do tego, że dnawe zapalenie stawów raczej nakłada się na chorobę zwyrodnieniową, niż w sposób przyczynowy wiąże się z jej rozwojem. Zaznaczono jednak, że dokładna (z uwzględnieniem punkcji zajętych stawów) ocena pacjentów ze zwyrodnieniem stawów i guzkami często prowadziła do rozpoznania dna (choroby w wysokim stopniu poddającej się leczeniu), a co za tym idzie – do zmiany postrzegania uznanych wcześniej za źle rokujące zmiany chorobowych.

W przeciwieństwie do opisanych wcześniej prac w nowszym badaniu Roddy'emu i wsp.² nie udało się potwierdzić związku między guzkami Heberdena i Boucharda a dną moczanową. Być może powodem było to, że w badaniu wzięło udział zbyt mało pacjentów i przez to istniało ryzyko wystąpienia błędów typu II (uzyskanie wyniku fałszywie ujemnego). Mimo to Roddy i wsp.² stwierdzili u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów współistniejącą z dną znacząco wyższy odsetek spontanicznych zgłoszeń bólu kolana, palców stóp i palucha koślawego w porównaniu z chorującymi tylko na zwyrodnienie stawów. Wyniki te potwierdzają hipotezę, że zwyrodnienie stawów można uznać za czynnik ryzyka odkładania się kryształów moczanu sodu w zajętych stawach, co pierwotnie ten sam autor zasugerował w badaniu porównującym lokalizację ostrych napadów dna moczanowej ze zmianami zwyrodnieniowymi w tych stawach.¹¹ Wcześniej Laurent¹² badał, dlaczego kryształy moczanu sodu częściej odkładają się w stawach objętych procesem zwyrodnieniowym. Wykazał, że zwiększone stężenie 4-siarczanu chondroityny (stwierdzane w stawach z uszkodzoną chrząstką) obniża *in vitro* rozpuszczalność kwasu moczowego. Katz i Schubert¹³ dowiedli, że tak samo na rozpuszczalność wpływa enzymatyczny rozkład kompleksów białko-polisacharydowych w tkankach (proces często obserwowany także w stawach objętych chorobą zwyrodnieniową). W kolejnym badaniu *in vitro* prowadzonym przez Burta i Dutta¹⁴ zwiększona krystalizacja przy wzrastającym stężeniu siarczanu chondroityny miała podobne skutki, co potwierdzało koncepcję, że uszkodzone wcześniej stawy sprzyjają wytrącaniu się kryształów moczanu sodu. Dane te są istotne klinicznie, wskazują jednak na wtórną do zwyrodnienia stawów rolę dna moczanowej i nie pozwalają odpowiedzieć na pytanie, czy uszkodzenie chrząstki stawowej wynikające z obecności kryształów lub też wywołany ich obecnością stan zapalny przyspiesza postęp zmian zwyrodnieniowych.

Na podstawie nielicznych badań wysunięto hipotezę o bezpośrednim biomechanicznym działaniu kryształów, tj. wywoływaniu przez nie mechanicznych uszkodzeń zapoczątkowujących lub przyspieszających zmiany zwyrodnieniowe. Muehleman i wsp.¹⁵ prowadzili badanie oceniające częstość występowania kryształów moczanu sodu i pirofosforanu wapnia w kościach skokowych 7855 zmarłych. Znaleźli je u 4,5%, a ich obecność ściśle wiązała się z uszkodzeniami chrząstki, prawdopodobnie o podłożu biomechanicznym. Co ciekawe, w wykonanej na losowych próbkach analizie cząstkowej metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera zaledwie 34% wykrytych kryształów było zbudowanych z pirofosforanu wapnia, podczas gdy 66% stanowiły kryształy moczanu sodu. Biorąc pod uwagę histologiczne podo-

bieństwa uszkodzeń, mimo różnej etiopatogenezy, autorzy uznali, że najprawdopodobniej niezależnie od rodzaju złogów zniszczenie chrząstki jest efektem działania mechanicznego.

Możliwe jednak, że oprócz biomechanicznego uszkodzenia chrząstki prowadzącego do zwyrodnienia stawu moczan sodu i inne kryształy aktywują chondrocyty lub synowioocyty w mechanizmie biochemicznym, indukując tzw. fenotyp choroby zwyrodnieniowej stawów. Jeśli chodzi o dnę moczanową, koncepcja udziału kryształów moczanu sodu w biologicznym procesie niszczenia stawu poprzez aktywację komórek uszkodzających tkanki jest dobrze udokumentowana. Jeden z ważnych mechanizmów w tym procesie zależy od pobudzenia makrofagów przez kryształy moczanu sodu, co prowadzi do wydzielania interleukiny (IL)-1 β ,^{16,17} znanego mediatora resorpcji kości.^{18,19} Kryształy moczanu są zdolne do aktywacji inflamasomu, wewnątrzkomórkowego kompleksu uczestniczącego w aktywacji IL-1 β .^{20,21} Choć wydzielanie tej interleukiny mogą pobudzać różne kryształy, moczan sodu jest pod tym względem wyjątkowo aktywny.^{17,22} Tak silny proces zapalny może wyjaśniać nasilenie objawów w ostrym ataku dny moczanowej i prawdopodobnie odgrywa rolę w niszczeniu chrząstki oraz innych tkanek stawu w przebiegu tej choroby. Niemniej nadal nie wiadomo, czy szlak, w którym biorą udział IL-1 β i inflamasom, przyczynia się do rozwoju choroby zwyrodnieniowej w stawach zajętych wcześniej zapaleniem wywołanym kryształami moczanu. Według badaczy zajmujących się zwyrodnieniem stawów IL-1 β jest jednak cytokiną odgrywającą istotną rolę w patogenezie tej choroby. Wyniki badań wskazują np., że jej stężenie w stawie kolanowym z pierwotną chorobą zwyrodnieniową jest większe niż w niezmiennych stawach,²³ zaś chondrocyty z uszkodzonych stawów są bardziej wrażliwe na IL-1 β .²⁴ Złogi moczanu sodu mogą odgrywać rolę w rozwoju zwyrodnienia stawów także w inny sposób. Przykładowo Liu i wsp.²⁵ stwierdzili, że kryształy moczanu sodu mogą bezpośrednio (czyli bez udziału IL-1 β) zwiększać wytwarzanie indukowanej syntetazy tlenu azotu, a także wydzielanie jęgo i metaloproteinazy-3 macierzy – przekaźników potencjalnie zaangażowanych w patogenezę choroby zwyrodnieniowej stawów.²⁶

Kwas moczowy jako wskaźnik zniszczenia stawów w chorobie zwyrodnieniowej

Od niedawna wiadomo, że kwas moczowy jest endogennym związkiem alarmowym uwalnianym z komórek w stanie nekrozy lub apoptozy.^{27,28,29} Pobudza mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej. W jednym z ostatnich badań³⁰ wykazano też, że wzmacnia odporność humoralną z udziałem immunoglobulin klasy IgG₁. Biorąc pod uwagę, że mechanizmem choroby zwyrodnieniowej stawów jest apoptoza chondrocytów i przerost komórek błony maziowej, obserwacje te wskazują, że zwiększone stężenie kwasu moczowego może ujawnić ryzyko uszkodzenia tkanek w procesie zwyrodnieniowym lub postęp choroby, zwłaszcza gdy stężenie kwasu wewnątrz stawów przewyższa to wykrywane w surowicy.

W jednym z najnowszych, znanym na razie ze streszczenia, badań Stabler i wsp.³¹ oceniali stężenia kwasu moczowego w surowi-

cy i w płynie stawowym w powiązaniu z radiologicznymi wskaźnikami nasilenia choroby zwyrodnieniowej stawów oraz ze stężeniami IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, chemokiny MCP-1 (białka chemotaktycznego dla monocytów [MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein-1*]) i czynnika chemotaktycznego MIP-1 β (białka zapalnego makrofagów [MIP-1 β – *macrophage inflammatory protein-1 β*]). Stwierdzili silny związek między stężeniem kwasu moczowego w płynie stawowym a zaawansowaniem zwyrodnienia stawów ocenianym głównie na podstawie występowania osteofitów. Zwiększone stężenie kwasu moczowego w płynie stawowym wiązało się też ze wzrostem stężenia IL-8, bez wpływu na pozostałe badane cytokiny. W związku z powyższym stężenie kwasu moczowego w płynie stawowym mogłoby służyć jako biologiczny wskaźnik nasilenia choroby zwyrodnieniowej, jej postępu, a być może nawet skuteczności leczenia. Taka możliwość powinna być dokładnie zbadana, ponieważ dostępne dla tej choroby biomarkery nie spełniają wymagań, a są przecież potrzebne do badań nad nowymi lekami.

Pirofosforan wapnia a choroba zwyrodnieniowa stawów

Mimo że złogi pirofosforanu wapnia (chondrokalcynoza, inaczej dna rzekoma) często widać na zdjęciach radiologicznych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową, związek między tymi schorzeniami pozostaje niejasny. Potwierdzałyby go jednak następujące obserwacje: 1) u pacjentów z rodzinną postacią chondrokalcynozy bardzo szybko rozwija się ciężka postać zwyrodnienia stawów,³² 2) kryształy pirofosforanu wapnia często występują w płynie stawowym stawów zaatakowanych przez chorobę zwyrodnieniową,³³ 3) wydaje się, że obecność tych kryształów w płynie stawowym ma związek z radiologicznym nasileniem zwyrodnienia stawów,³⁴ 4) w stawach udowo-piszczelowych objętych chondrokalcynozą stwierdza się bardzo wysoki odsetek osteofitów (osteoartropatia przerostowa).³⁵

Pirofosforan wapnia a choroba zwyrodnieniowa stawów: problemy epidemiologiczne

Podobnie jak w przypadku dny moczanowej jest wysoce prawdopodobne, że w badaniach nad współwystępowaniem choroby zwyrodnieniowej i złogów pirofosforanu wapnia wiek będzie stanowić zmienną zakłócającą, ponieważ choroby te mogą częściej współistnieć u starszych pacjentów. W dobrze zaprojektowanym badaniu brytyjskim wykazano jednak jasny związek między chondrokalcynozą a zwyrodnieniem w stawie kolanowym na powierzchni rzepkowo-udowej i udowo-piszczelowej, który utrzymywał się po skorygowaniu względem takich czynników jak wiek i płeć.³⁵ Nie wykazano zależności między chondrokalcynozą a zwięzieniem szpary stawowej, ale w obu stawach tworzenie osteofitów ściśle wiązało się ze złogami pirofosforanu wapnia. W analizie badania Framingham opracowanej przez Felsona i wsp.³⁶ i w niedawno zakończonym hiszpańskim badaniu przeprowadzonym przez Sanmartiego i wsp.³⁷ wykazano wyraźny związek między chorobą zwyrodnieniową stawów a chondrokalcynozą, jednak częstość ich występowania z upływem lat wzrasta niezależnie od siebie. W badaniu Sanmartiego i wsp.³⁷ u pacjentów z chondrokalcynozą

znacząco częściej w porównaniu z osobami bez tej choroby obserwowano zwyrodnienie stawów udowo-piszczelowych i trzech pierwszych stawów śródrečno-palcowych w ręce niedominującej.

W przeciwieństwie do danych z badania Framingham Zhang i wsp.³⁸ stwierdzili wśród mieszkańców Pekinu znacznie mniejszą częstość występowania chondrokalcynozy mimo podobnie dużej częstości zwyrodnienia stawów, określonej wcześniej przez tych samych autorów w badaniu Beijing Osteoarthritis. Praca Zhanga i wsp.³⁸ jest godna uwagi także dlatego, że jako pierwsza wskazała istotną różnicę w częstości występowania chondrokalcynozy w różnych grupach etnicznych.

Odkładanie się kryształów pirofosforanu wapnia w chorobie zwyrodnieniowej stawów

Według jednej z popularnych hipotez kryształy pirofosforanu są „przyciągane” do podatnego na zmiany mikrośrodowiska stawów objętych zwyrodnieniem, a więc pełnią raczej funkcję biernych obserwatorów niż sprawców. Możliwe też, że uszkodzenia zwyrodnieniowe przyczyniają się do miejscowego odkładania kryształów pirofosforanu wapnia. Tę drugą hipotezę potwierdza kilka obserwacji. Przykładowo, u pacjentów ze zwyrodnieniem stawów stężenie nieorganicznego pirofosforanu jest wyższe w płynie stawowym niż w surowicy.³⁹ *In vitro* pęcherzyki chondrocytów zmienionych zwyrodnieniowo w obecności trifosforanu adenozyliny wytwarzają pirofosforan wapnia,⁴⁰ a jego kryształy mogą być wydzielane do płynu stawowego w procesie pęknięcia chrząstki lub innych form jej degeneracji.⁴¹ Dane te potwierdzają wyniki badań wskazujące, że w chorobie zwyrodnieniowej stawów zwiększa się ekspresja Ank, transportera pozwalającego komórkom na pozbywanie się pirofosforanu. Pozwala to przypuszczać, że zmienione zwyrodnieniowo chondrocyty mogą wytwarzać pirofosforan wapnia, który następnie wycieka z uszkodzonej chrząstki stawowej.

Możliwe mechanizmy niszczenia stawu przez kryształy pirofosforanu wapnia

W innych badaniach sugerowano, że same kryształy pirofosforanu wapnia mogą odgrywać rolę w niszczeniu stawów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Jednym z najczęściej wskazywanych modeli współzależności między chondrokalcynozą a zwyrodnieniem stawów była tzw. hipoteza wzmacniającej się pętli. Według niej, gdy proces niszczenia chrząstki zostanie już zapoczątkowany, to niezależnie od przyczyny (choroba zwyrodnieniowa, uraz, przeciążenie biomechaniczne) pobudza on tworzenie i odkładanie się kryształów pirofosforanu wapnia. Te z kolei bezpośrednio przyspieszają proces degeneracji poprzez działanie mechaniczne i prozapalne,⁴² przez co powstaje błędne koło zniszczeń mechanicznych i wywołanych odkładaniem się kryształów. Sam proces tworzenia się złogów krystalicznych może zależeć od różnych czynników związanych z wiekiem, metabolizmem i predyspozycjami genetycznymi.

Według hipotezy wzmacniającej się pętli warunkiem niszczenia stawów przez kryształy pirofosforanu jest wcześniejsze uszkodzenie chrząstki. Potwierdza to badanie, w którym wstrzykiwano

pirofosforan wapnia królikom bądź do stawów, w których wcześniej usunięto łąkotki, bądź też do niezmiennych zabiegowo. W stawach po usunięciu łąkotki, w przeciwieństwie do zdrowych (niepozabawionych łąkotek), kryształy powodowały ciężkie zwyrodnienie.⁴³

Wśród możliwych mechanizmów uszkodzenia chrząstki stawowej przez kryształy pirofosforanu wymienia się: 1) aktywowanie proliferacji maziówki z uwalnianiem metaloproteinaz wywołujących lizę chrząstki⁴⁴ oraz 2) uwalnianie lokalnych mediatorów prowadzące do reakcji neutrofilów na odkładanie się krystalicznych złogów. Na szczególną uwagę zasługuje zdolność kryształów pirofosforanu wapnia do jednoczesnego pobudzania produkcji IL-8 i hamowania syntezy MIP-1 β . Uznano ją za możliwy mechanizm rekrutacji neutrofilów do ognisk zapalenia błony maziowej.⁴⁵ Podobnie jak w przypadku kryształów moczanu sodu także kryształy pirofosforanu wapnia pobudzają wytwarzanie tlenu azotu poprzez kaskadę sygnałów zależną od receptorów Toll-podobnych 2 (TLR-2 – *Toll-like receptor-2*), co sugeruje, że w chondrokalcyozie i chorobie zwyrodnieniowej stawów istnieje związek między odpornością wrodzoną a zapaleniem.²⁰ Kryształy pirofosforanu wapnia, tak jak kryształy moczanu sodu, mogą też aktywować inflamazomy, czego efektem jest produkcja IL-1 β .²¹

Liu i wsp.⁴⁶ wykazali, że w ludzkich chondrocytach i synowocytach pierwotnie objętych chorobą zwyrodnieniową, zarówno w obecności endogennych, jak i syntetycznych kryształów pirofosforanu wapnia, dochodzi do pobudzenia wytwarzania wielu istotnych w tej chorobie mediatorów prozapalnych i katabolicznych (tlenu azotu, metaloproteinazy macierzy 13, prostaglandyny E₂).⁴⁶ Wyniki te mają szczególne znaczenie, ponieważ jest to jedno z nielicznych badań prowadzonych na ludzkich chondrocytach. Zdaniem autorów kryształy te należy uznać raczej za element przyczyniający się do niszczenia chrząstki i zapalenia błony maziowej niż za towarzyszący tym zjawiskom epifenomen.

Inne kryształy w chorobie zwyrodnieniowej stawów

Kryształy fosforanu jednowapniowego i trójwapniowego

Fosforany wapnia, w tym hydroksyapatyty z podstawioną grupą węglanową i kryształy fosforanu trójwapniowego, stanowią trzecią grupę endogennych kryształów. Główną przeszkodą w prowadzeniu badań epidemiologicznych nad ich związkiem ze zwyrodnieniem stawów są trudności w ich uwidocznieniu za pomocą standardowych technik obrazowania, np. w mikroskopie polaryzacyjnym. Tymczasem kryształy fosforanu jednowapniowego mogą często występować w stawach objętych chorobą zwyrodnieniową, a według wielu autorów mogą być wyznacznikiem zaawansowania procesu chorobowego.⁴⁷ W jednym z ostatnich doniesień Fuerst i wsp.⁴⁸ wskazywali, że gromadzenie się tych kryształów nie jest oddzielną jednostką chorobową, lecz raczej stanowi integralną część pierwotnej postaci choroby zwyrodnieniowej i może ją zaostrezać, a nawet wywoływać. Jest to zupełnie nowy sposób spojrzenia na proces odkładania się krystalicznych złogów w chorobie zwyrodnieniowej, który badacze zaproponowali po wykryciu u swoich pacjentów kryształów fosforanu wapnia

we wszystkich objętych zwyrodnieniem stawach kolanowych. Rozległość wykrytych złogów dość dobrze korelowała z zaawansowaniem choroby ocenianym za pomocą skali HSSKS (Hospital for Special Surgery Knee Score), ale nie wiązała się z wiekiem. Inni autorzy twierdzą jednak, że minimalna liczba komórek zapalnych w wysięku powiązany z kryształami fosforanu wapnia i rzadkie występowanie samych kryształów (prawdopodobnie zależne od zastosowanej metody detekcji) przemawiają przeciwko roli tych związków w chorobie zwyrodnieniowej.⁴⁹

Kryształy dwutlenku krzemu

Czasami podczas analizy płynu stawowego w mikroskopie fluorescencyjnym obserwuje się kryształy o nietypowych cechach morfologicznych i optycznych. Większość to artefakty, lecz mogą to być również nieregularne, polimorficzne kryształy dwutlenku krzemu. Oliviero i wsp.,⁵⁰ badając z zastosowaniem elektronowego mikroskopu skaningowego i metody dyfrakcji rentgenowskiej płyn stawowy ze stawów kolanowych 25 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową, znaleźli takie kryształy u 8 z nich. Były one widoczne również w standardowym mikroskopie polaryzacyjnym, ale trudno je było rozpoznać. Pochodzenie i rola kryształów dwutlenku krzemu w zwyrodnieniu stawów czy jakiegokolwiek innej chorobie pozostają niewyjaśnione.

Kryształy a ultradźwięki

W zrozumieniu roli kryształów w chorobie zwyrodnieniowej stawów największą przeszkodą stanowią ograniczone możliwości ich wykrywania *in vivo* w strukturach stawów (dotyczy to głównie moczanu sodu, który przepuszcza promienie RTG). Poprawiająca się jakość i dostępność ultradźwiękowych badań mięśni i stawów daje jednak nadzieję na przezwycięzenie tych trudności. Wśród zalet badań USG należy wymienić wygodę wykonywania, możliwość dynamicznej oceny stawów i tkanek otaczających, brak ekspozycji na promieniowanie jonizujące i stosunkowo niski koszt w porównaniu z tomografią komputerową czy rezonansem magnetycznym.

Rola specjalistycznego USG w ocenie tworzenia się złogów moczanu sodu i pirofosforanu wapnia w przebiegu zwyrodnienia stawów wciąż się zmienia. W dniu moczanowej za pomocą tego badania można wykryć wolne kryształy moczanu sodu w płynie stawowym („obraz śnieżnej zamieci”),⁵¹ odkładanie się złogów tych kryształów na obrąbku chrząstki stawowej („podwójny obrys”), a także obecność objawowych i subklinicznych złogów guzkowych i ubytków.⁵² Różnica między złogami pirofosforanu wapnia i kryształami moczanu sodu polega na tym, że te drugie odkładają się na powierzchni chrząstki, podczas gdy pierwsze – w jej wnętrzu.⁵² Chondrokalcyozę można łatwo rozpoznać dzięki obecności podwójnego obrysu.

Badanie USG umożliwia wykrycie zmian dnawych wcześniej niż na zdjęciu RTG, a ponadto jest bardziej czułe przy mniejszych uszkodzeniach (<2 mm).⁵³ Ma ono również porównywalną z rezonansem magnetycznym wartość w wykrywaniu guzków i można je wykorzystywać do monitorowania ich

wielkości w trakcie terapii lekami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego.⁵⁴

W retrospektywnym badaniu porównującym USG 37 stawów 23 pacjentów z rozpoznaną dną moczanową z obrazami 33 stawów 23 chorych z innymi schorzeniami reumatologicznymi wykazano, że badanie ultradźwiękowe cechuje wysoka czułość w wykrywaniu podwójnego obrysu, guzków i ubytków u chorujących na dnę w porównaniu z grupą kontrolną.⁵⁵

Co ciekawe, w jednym z badań stwierdzono złogi kryształów moczanu sodu u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią rozpoznaną od co najmniej 2 lat. U wszystkich pacjentów wykonano USG 2D stawów kolanowych i skokowych, wykrywając guzki w ścięgnach, płynie stawowym i innych tkankach miękkich u 34% osób.⁵⁶ Wskazuje to, że u pacjentów bez objawowej dny, ale ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego, mogą występować złogi guzkowe wpływające na przebieg choroby zwyrodnieniowej stawów. Rozpoczynamy właśnie badanie, którego celem jest określenie, czy sama hiperurykemia (bez dny moczanowej) wiąże się z nasileniem choroby zwyrodnieniowej stawów, a jeśli tak, to czy zwiększone ryzyko zależy od obecności złogów moczanu sodu w chrząstce lub płynie stawowym, które nie wywołują objawów.

Wnioski

Jak dotąd nie ustalono związku przyczynowego między odkładaniem się kryształów w stawach a patogenezą zwyrodnienia stawów,

przy czym trzeba zaznaczyć, że temu problemowi nie poświęcono należytej uwagi. Nawet stosunkowo proste zagadnienia, jak związek choroby zwyrodnieniowej stawów z hiperurykemią, dną moczanową czy odkładaniem się złogów pirofosforanu wapnia, pozostają na marginesie zainteresowań. Tymczasem biorąc pod uwagę ogromne obciążenie, jakim te częste choroby są zarówno dla pacjentów, jak i systemów opieki zdrowotnej, a także to, że stężenie kwasu moczowego można modyfikować farmakologicznie, podczas gdy nie znaleziono skutecznych leków na chorobę zwyrodnieniową stawów, konieczność lepszego poznania roli kryształów w tym schorzeniu staje się coraz bardziej paląca. Dzięki zwiększającym się możliwościom wykonywania badań *in vivo* z wykorzystaniem takich metod jak badanie USG mięśni i stawów rozwiązanie tych kwestii może być łatwiejsze.

Oświadczenie

Nie ujawniono potencjalnych konfliktów interesów w odniesieniu do tego artykułu.

Adres do korespondencji: J. Nowatzky, New York University Hospital for Joint Diseases, 301 East 17th Street, Room 1410, New York, NY 10003, USA. E-mail: johan.nes.nowatzky@nyumc.org

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. Doherty M, Dieppe P. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:395-414.
2. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Gout and nodal osteoarthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:732-733.
3. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-189.
4. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-539.
5. Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:932-937.
6. Sun Y, Brenner H, Sauerland S, et al. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis – the Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol* 2000;29:380-386.
7. Acheson RM, Collart AB. New Haven survey of joint diseases. XVII. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthritis in a general population. *Ann Rheum Dis* 1975;34:379-387.
8. Lally EV, Ho G Jr, Kaplan SR. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med* 1986;146:2221-2225.
9. Simkin PA, Campbell PM, Larson EB. Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum* 1983;26:94-97.
10. Lally EV, Zimmermann B, Ho G Jr, Kaplan SR. Urate-mediated inflammation in nodal osteoarthritis: clinical and roentgenographic correlations. *Arthritis Rheum* 1989;32:86-90.
11. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1374-1377.
12. Laurent TC. Solubility of sodium urate in the presence of chondroitin-4-sulphate. *Nature* 1964;202:1334.
13. Katz WA, Schubert M. The interaction of monosodium urate with connective tissue components. *J Clin Invest* 1970;49:1783-1789.
14. Burt HM, Dutt YC. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on *in vitro* growth rates. *Ann Rheum Dis* 1986;45:858-864.
15. Muehleman C, Li J, Aigner T, et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol* 2008;35:1108-1117.
16. Malawista SE, Duff GW, Atkins E, et al. Crystal-induced endogenous pyrogen production. A further look at gouty inflammation. *Arthritis Rheum* 1985;28:1039-1046.
17. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, Duff GW. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol* 1987;138:3213-3218.
18. Gowen M, Wood DD, Ihrie EJ, et al. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption *in vitro*. *Nature* 1983;306:378-380.
19. Heath JK, Saklatvala J, Meikle MC, et al. Pig interleukin 1 (catabolin) is a potent stimulator of bone resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1985;37:95-97.
20. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2936-2946.
21. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-241.
22. Alwan WH, Dieppe PA, Elson CJ, Bradfield JW. Hydroxyapatite and urate crystal induced cytokine release by macrophages. *Ann Rheum Dis* 1989;48:476-482.
23. Smith MD, Triantafyllou S, Parker A, et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:365-371.
24. Warnock MG, Sharif M, Elson CJ. IL-1-beta at physiological concentration stimulates degradation of human articular cartilage. *Bone Miner* 1994;25(Suppl):S36.
25. Liu R, Lioté F, Rose DM, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2004;50:247-258.
26. Abramson SB. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10(Suppl 2):S2.
27. Liu L, Inoue H, Nakayama H, et al. The endogenous danger signal uric acid augments contact hypersensitivity responses in mice. *Pathobiology* 2007;74:177-185.
28. Benko S, Philpott DJ, Girardin SE. The microbial and danger signals that activate NOD-like receptors. *Cytokine* 2008;43:368-373.
29. Gasse P, Riteau N, Charron S, et al. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:903-913.
30. Behrens MD, Wagner WM, Krco CJ, et al. The endogenous danger signal, crystalline uric acid, signals for enhanced antibody immunity. *Blood* 2008;111:1472-1479.
31. Stabler TV, Heinrichs A, McDaniel G, et al. Synovial fluid uric acid as a marker of joint tissue degradation in osteoarthritis [abstract]. *Osteoarthr Cartil* 2009;17:S68-S69.

32. Zitnan D, Sitaj S. Chondrocalcinosis polyarticularis (familiaris): roentgenological and clinical analysis. *Cesk Rentgenol* 1960;14:27-34.
33. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ, et al. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002;29:570-574.
34. Patrick M, Hamilton E, Wilson R, et al. Association of radiographic changes of osteoarthritis, symptoms, and synovial fluid particles in 300 knees. *Ann Rheum Dis* 1993;52:97-103.
35. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003;62:513-518.
36. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol* 1989;16:1241-1245.
37. Sanmarti R, Kanterewicz E, Pladevall M, et al. Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:30-33.
38. Zhang Y, Terkeltaub R, Nevitt M, et al. Lower prevalence of chondrocalcinosis in Chinese subjects in Beijing than in white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3508-3512.
39. Silcox DC, McCarty DJ Jr. Elevated inorganic pyrophosphate concentrations in synovial fluids in osteoarthritis and pseudogout. *J Lab Clin Med* 1974;83:518-531.
40. Derfus B, Kranendonk S, Camacho N, et al. Human osteoarthritic cartilage matrix vesicles generate both calcium pyrophosphate dihydrate and apatite in vitro. *Calcif Tissue Int* 1998;63:258-262.
41. Halverson PB. Calcium crystal-associated diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:259-261.
42. Doherty M, Dieppe P. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:395-414.
43. Fam AG, Morava-Protzner I, Purcell C, et al. Acceleration of experimental lapine osteoarthritis by calcium pyrophosphate microcrystalline synovitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:201-210.
44. Cheung HS, Story MT, McCarty DJ. Mitogenic effects of hydroxyapatite and calcium pyrophosphate dihydrate crystals on cultured mammalian cells. *Arthritis Rheum* 1984;27:668-674.
45. Hachicha M, Naccache PH, McColl SR. Inflammatory microcrystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein 1 and interleukin 8 by human neutrophils: a possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation in synovitis. *J Exp Med* 1995;182:2019-2025.
46. Liu YZ, Jackson AP, Cosgrove SD. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2009;17:1333-1340.
47. Whelan LC, Morgan MP, McCarthy GM. Basic calcium phosphate crystals as a unique therapeutic target in osteoarthritis. *Front Biosci* 2005;10:530-541.
48. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2694-2703.
49. Pritzker KP. Counterpoint: Hydroxyapatite crystal deposition is not intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:148-153.
50. Oliviero F, Frallonardo P, Peruzzo L, et al. Evidence of silicon dioxide crystals in synovial fluid of patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1092-1095.
51. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:197-202.
52. Dalbeth N, McQueen FM. Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:124-131.
53. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Aringer M, et al. Impact of sonography in gouty arthritis: comparison with conventional radiography, clinical examination, and laboratory findings. *Eur J Radiol* 2007;62:437-443.
54. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol* 2007;34:1888-1893.
55. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1116-1121.
56. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, et al. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:592-595.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Leszek Szczepański
Wydział Fizjoterapii Wyższej
Szkoły Społeczno-Przyrodniczej
im. Wincentego Pola, Lublin

Wdobie coraz skuteczniejszych metod leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów główną przyczyną niepełnosprawności ruchowej stała się choroba zwyrodnieniowa stawów. Ponieważ lepiej rozumiemy patomechanizm reumatoidalnego zapalenia stawów, łatwiej zaproponować nowe metody jego farmakoterapii. W przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów etiopatogeneza pozostaje zazwyczaj nieznaną, a byłby to klucz do walki ze schorzeniem i wywoływanym przez nie kalectwem. W związku z tym wszelkie doświadczenia i obserwacje, które mogłyby rzucić nowe światło na przyczyny i patogenezę procesu zwyrodnieniowego, wzbudzają szczególne zainteresowanie.

Od kilkudziesięciu lat więcej wiemy o mechanizmie niektórych postaci choroby zwyrodnieniowej stawów, głównie dzięki pracom McCarty'ego z Milwaukee w USA oraz Sitaja i Żitnana

z Pieszczan na Słowacji,¹⁻⁵ którzy opisali znaczenie chondrokalcykozy (występującej często rodzinie) i kryształów pirofosforanu wapnia w mechanizmach zapalnym i zwyrodnieniowym stawów. Mimo braku pewności, czy w każdym przypadku artropatii pirofosforanowej kryształy są przyczyną, a zwyrodnienie skutkiem, taką zależność zwykło się przyjmować. Większe wątpliwości budzą przypadki zaawansowanego procesu zwyrodnieniowego ze współistnieniem śladowych cech uwapnienia chrząstki stawowej lub nielicznymi kryształami pirofosforanu wapnia. Nie można bowiem wykluczyć, że te cechy powstały wtórnie w procesie zwyrodnieniowym.

Bardzo dyskusyjna jest rola kryształów w patogenezie artropatii hydroksyapatytowej. Hydroksyapatyty są głównym składnikiem części mineralnej kości. Mogą znaleźć się w jamie stawowej na skutek rozpadu tkanki kostnej nasad kości tworzących zmieniony zwyrodnieniowo staw. Krystaliczną budowę części hydroksyapatytów znajdujących w płynach stawowych i inkrustację tymi oraz pokrewnymi związkami chemicznymi chrząstek stawowych można uznać za dowód przemawiający za udziałem tych kryształów w niszczeniu tkanek stawu.

W Polsce nie prowadzono badań nad rolą kryształów fosforanowo-wapniowych w patogenezie zwyrodnienia stawów. Nawet doniesienia kliniczne są dosyć skąpe. Kiedy przed kilkunastoma laty ogłaszaliśmy własne wyniki badań nad artropatią hydroksyapatytową,⁶ trudno nam było znaleźć podobne polskie publikacje. Nie przeprowadzono takich badań epidemiologicznych chondrokalcykozy, jakie wykonali Słowacy.^{4,5} Nie znam również polskich

badania doświadczalnych nad wpływem na chrząstkę stawową nie tylko kryształów dwutlenku krzemu, lecz także często obserwowanych i opisywanych kryształów fosforanu wapnia.

Dzisiejszy poziom wiedzy nie stanowi podstawy, na której można by oprzeć koncepcję skutecznej farmakoterapii. Nie istnieją żadne leki, które hamowałyby tworzenie kryształów pirofosforanu wapnia i ich uwalnianie do jamy stawowej. Wartość terapeutyczna kolchicyny – inhibitora fagocytozy kryształów przez krwinki białe – jest bardzo wątpliwa. Ciekawe doniesienia przedstawione przez autorów nie znajdują przełożenia na praktykę kliniczną.

Główna i najbardziej interesująca część artykułu odnosi się do dyskusyjnej roli kryształów moczanu sodu w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów. Zależność choroby od występowania tych kryształów wydaje się jednak mało prawdopodobna. Dna moczanowa jest znana i rozpoznawana od stuleci. Nie wiązano jej z chorobą zwyrodnieniową. Prowadzi do poważnej destrukcji stawu i zmian zwyrodnieniowych, ale jest to nieuchronny proces wtórny. Występuje wielokrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, podczas gdy więcej przypadków choroby zwyrodnieniowej stawów stwierdza się u kobiet. Nieznane są poważne badania, które potwierdzałyby częstsze występowanie choroby zwyrodnieniowej stawów u osób z hiperurykemią bezobjawową. Wprawdzie autorzy cytują pojedyncze doniesienie, ale zwiększone stężenie kwasu moczowego obserwowano tylko u osób ze zwyrodnieniem stawu biodrowego.

Przytaczane przez autorów artykułu obserwacje dotyczące występowania kryształów moczanu sodu w płynach stawowych mogą stanowić pewien trop w badaniach nad patogenezą choroby zwyrodnieniowej stawów. Niemniej od ich wyników do udowodnienia roli moczanów sodu droga daleka. Należy raczej skłonić się w kierunku prezentowanej koncepcji, że kryształy te nie mają istotnego udziału w patogenezie zwyrodnienia, a powstają z kwasu moczowego syntetyzowanego przez niszczone i rozpadające się komórki.

Bardzo ciekawe są obserwacje związane z występowaniem kryształów moczanu sodu w zapalnie zmienionych drobnych

stawach rąk w przebiegu zmian zwyrodnieniowych typu guzki Heberdena lub Boucharda. Są to pochodzące z różnych ośrodków niezależne doniesienia, którymi warto się zainteresować i poświęcić im dalsze badania.

Nieznane mi są polskie prace lub obserwacje dotyczące możliwej roli kryształów moczanu sodu w etiopatogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów. Bardzo wątpliwe, by jakiś krajowy ośrodek zajmował się tym problemem, dlatego z zainteresowaniem będziemy oczekiwać wyników dalszych światowych badań nad związkiem przyczynowym między kryształami i zwyrodnieniem. Szczególnie interesujące mogłyby się okazać wielośrodkowe badania nad wpływem hamowania fagocytozy kryształów za pomocą kolchicyny stosowanej u pacjentów ze zwyrodnieniami stawów i potwierdzoną obecnością kryształów w płynie stawowym.

Wyniki zebranych i opisanych przez autorów obserwacji w żadnym stopniu nie upoważniają praktykujących lekarzy do eksperymentalnego wdrażania opartych na nich metod leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów. W szczególności przestrzegalbym przed próbami zmniejszenia stężenia kwasu moczowego za pomocą allopuryngolu. Jeśli prawdziwe jest przypuszczenie, że kryształy moczanu sodu odgrywają pewną rolę w nasilaniu procesu zapalnego towarzyszącego zwyrodnieniu, to należy pamiętać, że redukcja stężenia kwasu moczowego zaostrza proces zapalny stawu wywołany kryształami moczanu sodu.

Piśmiennictwo:

1. McCarthy DJ. Apatite deposition disease. W: Rheumatology, red. Klieppel et al. Philadelphia 1997;1-17:13.
2. McCarthy DJ. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients; the „pseudogout syndrome” – Clinical aspects. Ann Intern Med 1962;56:711-737.
3. Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the „pseudogout syndrome”. II. Identification of crystals. Ann Intern Med 1962;56: 738-45.
4. Zitnan D, Sitaj S Chondrocalcinosis articularis. Ann Rheum Dis 1963;22:142-148.
5. Sitaj S, Zitnan D, Trnavska Z, Valsik J. Study on familial outbreaks of alkaptonuria and articular chondrocalcinosis. Bratisl Lek Listy 1962;42:129-35.
6. Szczepański L, Stępnik C, Chudzik D. Clinical features of osteoarthritis in apatite arthropathy. Proc. of the First Baltic Symposium of Osteoporosis and Osteoarthritis. Sopot, 1995, abs.17.
33. Klisic J, Hu MC, Nief V, et al. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. Am J Physiol Renal Physiol 2002;283:F532-F539.
34. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290:F625-F631.
35. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, et al. Ketoheksokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. J Am Soc Nephrol 2009;20:545-553.
36. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, et al. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na+/H + exchange and ammonium secretion. Am J Physiol Renal Physiol 2008;294:F1315-F1322.
37. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, et al. Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na+/H + exchange and urinary acidification. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297:F1419-F1426.
38. Chen YD, Varasteh BB, Reaven GM. Plasma lactate concentration in obesity and type 2 diabetes. Diabete Metab 1993;19:348-354.
39. Bilobrov VM, Chugaj AV, Bessarabov VI. Urine pH variation dynamics in healthy individuals and stone formers. Urol Int 1990;45:326-331.
40. Murayama T, Taguchi H. The role of the diurnal variation of urinary pH in determining stone compositions. J Urol 1993;150:1437-1439.
41. Rodman JS. Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. J Urol 1991;145:97-99.
42. Rodman JS. Intermittent versus continuous alkaline therapy for uric acid stones and ureteral stones of uncertain composition. Urology 2002;60:378-382.
43. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, et al. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. Journal of Urology 1996;156:907-909.
44. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1269-1274.
45. Goldfarb DS, Asplin JR. Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity. J Urol 2001;166:263-267.
46. Goodman JW, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of two sports drinks on urinary lithogenicity. Urol Res 2009;37:41-46.
47. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450-2461.