46. Appendice 6: la gotta

III edizione ebook

Luigi Barbieri

46. Appendice 6: la gotta.....1481
46.1. La malattia gottosa 1483
46.1.1. Studi iniziali.....1485
46.1.2. Storia personale di un vecchio medico (da: de Stefano, 2003).....1487
46.1.3. Casi clinici (da De Stefano 2003).....1488
46.1.4. Sintesi clinico-terapeutica delle evidenze sperimentali.....1489
46.1.5. Decalogo da portare a conoscenza del gottoso e del suo medico curante senza poterlo raccomandare in quanto non validato.....1490
46.1.6. Evidence based medicine e terapie non consolidate.....1491
46.2. Principali fonti utilizzate 1492

46.1. La malattia gottosa

☞ La gotta è una malattia

- prevalentemente dell'età adulta
- assai più frequente nel genere maschile
- spesso associata all'ipertensione
- causata dall'aumentata concentrazione nel sangue dell'acido urico al di sopra di valori di 7,0 mg/100 mL. A questo valore la concentrazione di urato eccede il punto di saturazione a 37°C a pH 7.4: l'urato precipita
- nei tessuti ed essendo flogogeno provoca crisi di artrite acuta
- nella pre-urina con formazione di calcoli renali

☞ Si distinguono:

- gotta primaria, che è malattia genetica causata da un difetto biochimico che causa l'iperuricemia
  Nella maggioranza dei pazienti con gotta primaria le cause dell'aumentata sintesi è ancora sconosciuta e l'ereditarietà è multifattoriale
- gotta secondaria, dovuta a qualsiasi altra causa capace di provocare una iperuricemia (malattie renali, eccessiva distruzione di cellule, farmaci che interferiscono con l'escrezione urinaria di acido urico)

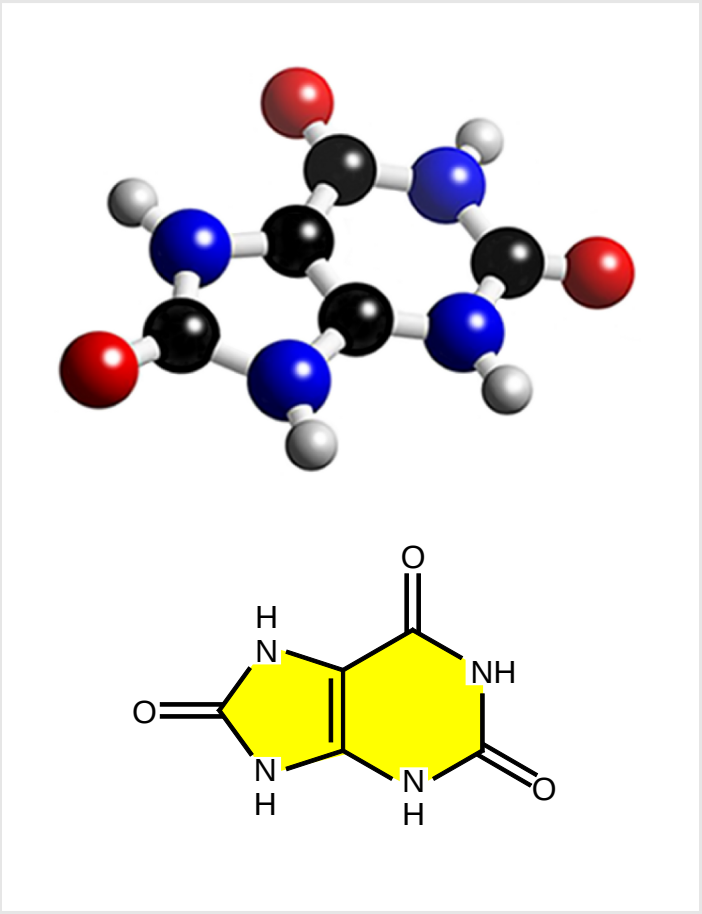


Figura 46.1. Acido urico, struttura

Aspetti clinici e terapia consolidata

☞ Gli aspetti più rilevanti della malattia gottosa sono:

- artrite acuta
- artrite cronica gottosa
- tofi nei tessuti molli, per formazione di cristalli di urato monosodico; es.: nella membrana sinoviale
- di regola l'articolazione più colpita è quella dell'alluce, poi caviglia, ginocchio, anca ed altri siti
- una complicazione comune è anche la calcolosi renale, che a volte si presenta come primo sintomo

☞ La terapia farmacologica *standard* si basa sull'uso di:

- analgesici, antinfiammatori e cortisonici
- colchicina
- allopurinolo che inibisce la sintesi di acido urico per competizione con la xantina-ossidasi

La dieta *standard* consigliata prevede la riduzione della quota carnea

Figura 46.2. Localizzazione tipica di un tofo gottoso. Liberamente tratto da wikipedia/commons/.../Gichtfuss_im_Roentgenbild_002.png

46.1.1. Studi iniziali

- *Negli anni 1966-1972 fu condotta una ricerca sul livello di acido urico nel sangue di soggetti gottosi in relazione all'assunzione di fruttoso*
- *il fruttoso è uno zucchero chetoesoso, il quale viene fosforilato a spese dell'ATP con conseguente formazione di AMP che non viene rifosforilato ma degradato fino a xantina, trasformata poi in acido urico dalla xantina-ossidasi*
- *Si dimostrò uno stretto rapporto tra fruttoso, acido urico e soggetti gottosi*
- *Il lavoro fu accettato dalla autorevole rivista inglese The Lancet (Stirpe 1970)*

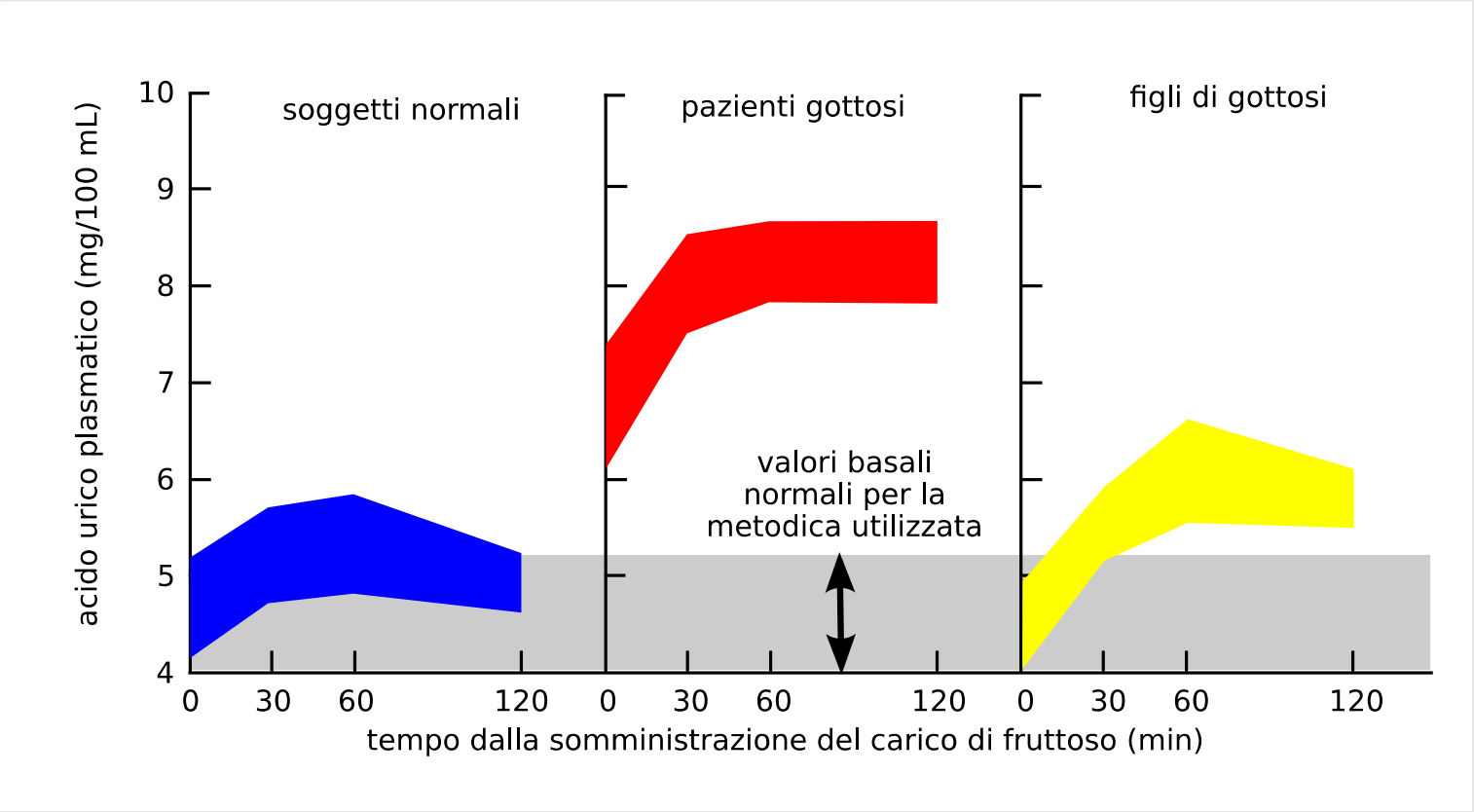
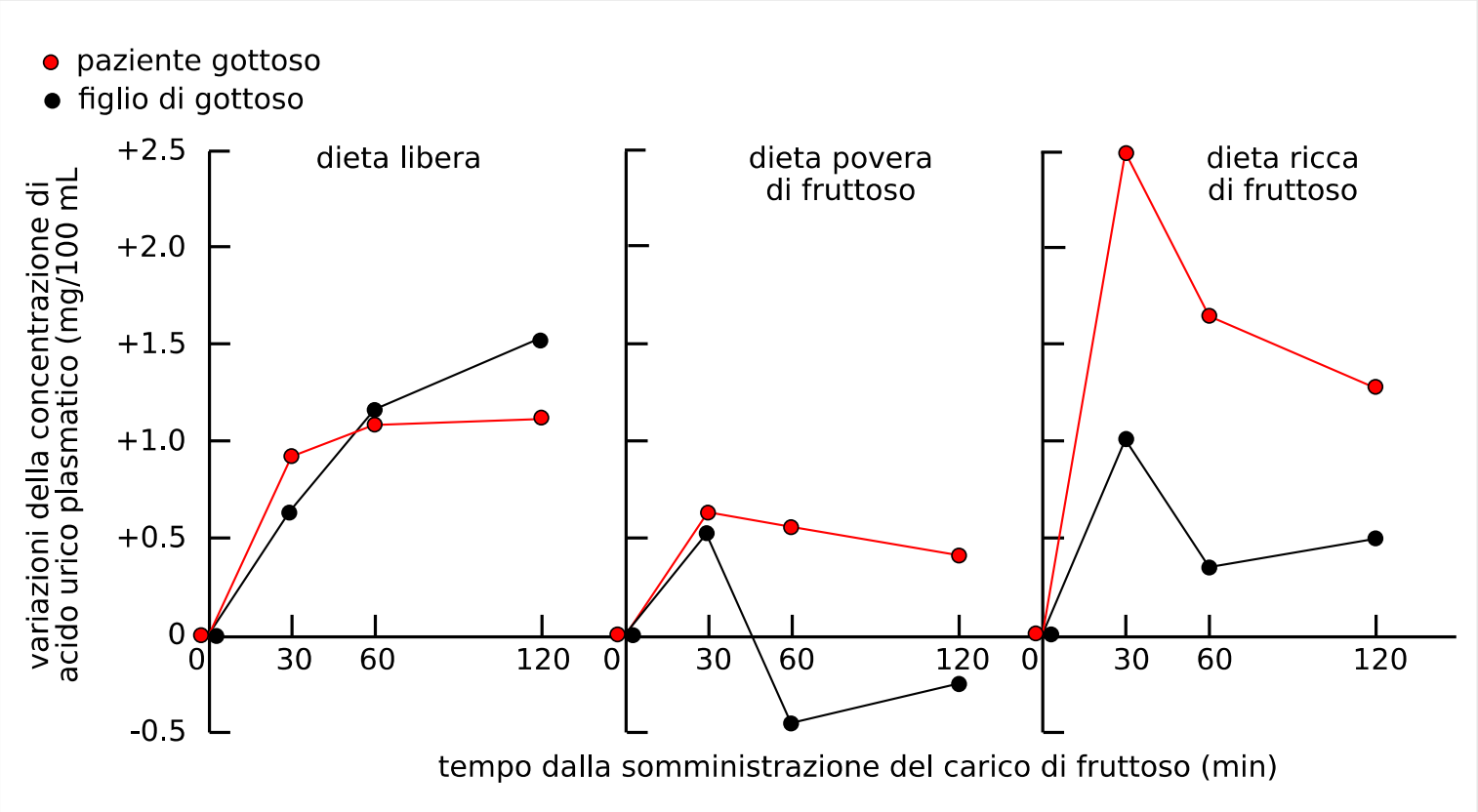


Figura 46.3. Curve da carico di fruttoso. Liberamente tratto da Stirpe (1970)

Figura 46.4. Effetto della dieta povera di fruttoso. Dati da Stirpe (1970)



- *La conseguenza logica della individuata intolleranza al fruttoso condusse a sperimentare una dieta povera di fruttoso ed alcool*
- *I risultati furono molto buoni nei soggetti gottosi studiati: la riduzione dell'assunzione di fruttoso migliorò il decorso della malattia in maniera evidente sia nel breve che nel lungo periodo*
- *Questa volta la rivista* The Lancet *rifiutò la pubblicazione perché, a suo dire, mancavano dati relativi a soggetti normali (sic!) di controllo. Il Lancet aveva tuttavia ragione in quanto non si può proporre una terapia se non debitamente validata per la sicurezza stessa dei pazienti*
- *Una sperimentazione clinica propriamente detta è molto costosa, e nessuna ditta privata finanzia qualcosa che, se va a buon fine, conduce ad un diminuito consumo di farmaci (reddito). In assenza di finanziamenti pubblici per ricerche contro gli interessi economici delle case farmaceutiche, questi risultati caddero nell'oblio*

46.1.2. Storia personale di un vecchio medico (da: de Stefano, 2003)

Parla Ferruccio de Stefano, uno degli autori della ricerca sopra descritta (libera estrapolazione da de Stefano, 2003)

- *Nei decenni successivi (al 1972) accadde che il mio regime alimentare si modificò notevolmente; da quasi astemio totale avevo preso moderata confidenza con gli alcolici e con il vino ai pasti, ed avevo notevolmente aumentato l'apporto di frutta e discretamente quello di dolciumi. Tra il 1995 e il 1998 cominciai a notare modeste deformazioni e doloretti osteoarticolari ai metacarpi ed ai metatarsi, specie agli alluci, e via via dolori e deformazioni e limitazioni funzionali ingravescenti; nel triennio 1999-2001 non potei negare a me stesso di essere affetto da gotta, anche se l'uricemia non eccedeva i limiti canonici di 7.0 mg/100mL; ed ero già obbligato all'uso di cortisonici ed antinfiammatori. Nonostante la terapia nel 2002 cominciai a soffrire di crisi dolorose notturne agli alluci e di difficoltà alla deambulazione di giorno; l'uricemia era sempre lì, più 7.0 che 6.0 mg/100 mL; così decisi che mi sarei dovuto curare con l'allopurinolo*
- *Per almeno un paio di settimane avrò riguardato le istruzioni di questa terapia, più che cronica permanente, senza decidermi ad iniziarla; e mentre mi baloccavo in questa incertezza mi trovai a riordinare cumuli di libri, carte e scritti sparsi un po' per ogni dove. In una cartellina c'era anche quella paginetta di The Lancet!*
- *Così l'allopurinolo è rimasto lì, intatto nella sua confezione; ma addio dolci, soprattutto la dolce ed ingorda cioccolata, ed il sorso di Grand Marnier! Ma pian piano i dolori diradano, il rossore ed il gonfiore si attenuano e soprattutto l'alluce destro ricomincia a flettersi e ad articolarsi; anche l'uricemia scende, un giorno fino a 3.5 mg/100 mL! Ma, forse giudicandomi esagerato per le privazioni autoinflittemi, ritorno almeno al vino ed al sorso di Grand Marnier; ma nuovamente l'alluce sinistro una notte mi affligge; anche l'alcol è, malinconicamente, importante!*
- *Così questa favola si conclude, certo senza i dolori della gotta, ma con la mestizia perenne di tante piccole afflizioni ai piaceri della gola, con la mortificazione insopportabile di un'amnesia così grossolana e con il rimorso di aver negletto per tanto tempo una ricerca così importante per tanti malati di gotta!*
- *A distanza di trent'anni, risolto in poco più di 3-4 mesi il decorso della mia malattia, un rinnovato entusiasmo mi ha spinto ad estendere ad altri malati di gotta questa terapia con l'intenzione di riconfermare sul piano clinico-terapeutico la bontà dell'ipotesi già sperimentata nel 1970-1971 con F. Stirpe:*
- *che la riduzione sensibile dell'apporto alimentare del fruttoso avrebbe condizionato favorevolmente il decorso della malattia*
- *che anche in assenza di terapia con allopurinolo, ed in presenza di dieta ricca di carne, si sarebbe ottenuta ugualmente la guarigione clinica o quanto meno la scomparsa della sintomatologia dolorosa ed il miglioramento anatomico e funzionale delle articolazioni interessate*

46.1.3. Casi clinici (da De Stefano 2003)

☞ *L. S., 52 anni. Inizia dieta a giugno 2002; sospende ogni farmaco*

- Sofferente di gotta dal 1980, con tipiche manifestazioni agli alluci deformanti e dolorose, con immobilizzazioni anche per un mese. In cura con allopurinolo ininterrottamente da 20 anni; valori medi di uricemia tra 7.0 e 9.0 mg/100 mL. Inizia dieta ed ottiene rapida riduzione delle manifestazioni gottose con valori di uricemia nei tre mesi successivi di 2.9/ 3.9/ 2.7 mg/100 mL. Nei cinque mesi successivi, rinfrancato, ha di molto attenuato le restrizioni alimentari e l'uricemia oscilla tra 6.0 e 6.5 mg/100 mL ed avverte lievi fitte occasionali agli alluci

I. G., 47 anni. Inizia dieta a dicembre 2002; sospende ogni farmaco

- Gravemente sofferente da 20 anni di gotta poli-articolare (alluci, caviglie, ginocchia, anca, spalla, mani) fortemente invalidante spesso obbligante ad assenze lavorative. Necessita di intensa e continua terapia con allopurinolo, analgesici, cortisonici, antinfiammatori. È disperato. Uricemia con valori alti (9.5 – 11.5 mg/100 mL); VES (velocità di eritrosedimentazione) alta. Inizia dieta e sospende ogni terapia; soffre di crisi violente dolorose nelle prime due settimane, dominate in parte con analgesici ed antinfiammatori; in due mesi l'uricemia scende progressivamente a 8.6 – 6.9 – 6.5 – 5.7 mg/100 mL ed il miglioramento clinico, anatomico e funzionale è già valutabile intorno al 50%. Deambula e lavora regolarmente. È fiducioso!

B. F., 63 anni. Inizia dieta a giugno 2002; sospende ogni farmaco

- Podagra tipica, curata da molti anni discontinuamente con allopurinolo ed antinfiammatori. Uricemia oscillante tra 6.5 e 9.5 mg/100 mL. Dopo tre mesi di dieta rigida guarigione quasi completa con valori di uricemia scesi a 3.5 – 4.5 mg/100 mL; nel periodo successivo attenua la dieta e l'uricemia risale a 6.5 mg/100 mL con modeste manifestazioni di podagra. Riprende un più discreto controllo della dieta e l'uricemia riscende a 5.5 mg/100 mL senza nessun sintomo di podagra

Altri tre pazienti di età compresa tra 48 e 64 anni

- Valori di uricemia oscillanti tra 6.0 ed 8.0 mg/100 mL, con modestissimi sintomi di podagra ed occasionalmente cicli di terapia con antinfiammatori e allopurinolo, si sottopongono da quattro-cinque mesi a dieta discreta, senza più alcuna terapia farmacologica. Riferiscono assenza di ogni manifestazione gottosa e mostrano valori medi di uricemia tra 5.0 e 6.0 mg/100 mL

46.1.4. Sintesi clinico-terapeutica delle evidenze sperimentali

☞ L'ipotesi è stata pienamente riconfermata e realizzata negli altri sei pazienti in studio. Altri due pazienti con sintomi lievi, ma non in terapia con allopurinolo, sono comunque migliorati

Pur se non numerosa, la casistica riportata è significativa e conferma che con la ridotta assunzione di fruttoso con la dieta si abbassano i livelli di acido urico nel sangue e, soprattutto, migliora la sintomatologia e lo stato obiettivo delle lesioni, con la prospettiva di una guarigione completa

Pertanto, seppur sinteticamente, alcune osservazioni fondamentali possono e devono essere fatte

- tra tanti pazienti diabetici è difficile incontrare alcuno con valori alti di uricemia o con manifestazioni cliniche dolorose; è possibile che dipenda dalla loro dieta povera di zucchero
- i pazienti gottosi sottoposti a questo ciclo sperimentale di dieta povera di fruttoso non avevano e non hanno dimostrato di avere lesioni o segni di insufficienza renale

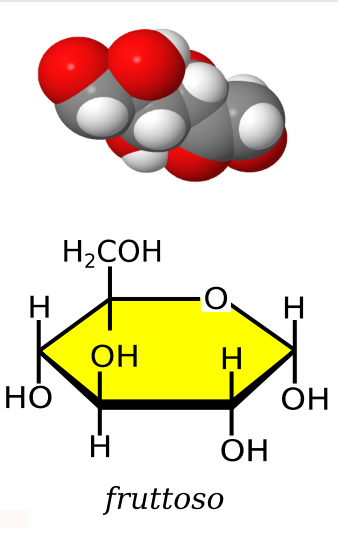


Figura 46.5. Formula e struttura del fruttoso

☞ Nel 2008 a conferma della relazione tra gotta e fruttoso è stato pubblicato uno studio prospettico sul consumo di fruttoso e l'incidenza di gotta

I dati suggeriscono che:

- il consumo di bevande analcoliche addizionate di fruttoso come dolcificante e di fruttoso è fortemente associato con un aumento del rischio di gotta nell'uomo
- diete ricche di frutta contenete fruttoso e relativi succhi possono pure aumentare questo rischio
- al contrario le versioni "dietetiche", non zuccherate, delle stesse bevande non erano connesse con aumentato rischi di gotta

46.1.5. Decalogo da portare a conoscenza del gottoso e del suo medico curante senza poterlo raccomandare in quanto non validato

- *1. Ridurre fortemente l'assunzione di fruttoso, in particolare zucchero e miele che contengono il disaccaride saccaroso (fruttoso + glucoso)*
- *2. Ridurre quindi fortemente gelati e dolci e limitare soprattutto la frutta più dolce (come fichi,, banane) con maggior contenuto di saccaroso*
- *3. Ridurre la quantità di alcol (vino, birra, super-alcolici): anche l'alcool produce nel suo metabolismo importanti quantità di AMP da degradare ad acido urico*
- *4. Permesso, e necessario, circa un frutto al giorno scelto tra i meno dolci*
- *5. Latte permesso perché contiene lattoso (glucoso + galattoso)*
- *6. Tè, caffè e cacao amaro permessi. Carni e grassi permessi senza particolare limiti*
- *7. Utilizzare un dolcificante non glicidico*
- *8. Si può sospendere totalmente l'assunzione di farmaci come colchicina ed allopurinolo (nelle prime 2-4 settimane concordare questa sospensione con il medico curante per evitare le transitorie riacutizzazioni dolorose)*
- *9. Per favorire la riduzione dei tofi assumere nel primo trimestre o semestre modeste quantità di cortisonici o antinfiammatori (6-7 giorni ogni mese)*
- *10. Una dieta senza fruttoso non è realizzabile: una dieta del tutto priva di fruttoso potrebbe essere dannosa*

46.1.6. *Evidence based medicine* e terapie non consolidate

☞ La terapia dietetica indicata nei quadri precedenti ha un razionale scientifico valido e ha mostrato una buona efficacia nei pazienti descritti da de Stefano nel 2003; tuttavia non può essere raccomandata perché le evidenze di efficacia raccolte (studio non controllato su un numero limitato di pazienti) non soddisfano i criteri della EBM (*evidence based medicine*, medicina basata sulle evidenze)

- l'EBM è il fondamento della medicina moderna, finalizzata all'identificazione dei comportamenti medici (diagnostici e terapeutici) di provata efficacia ed efficienza (superiore ad eventuali trattamenti alternativi)
- l'EBN (*evidence based nursing*) è il corrispondente per quanto attiene l'assistenza infermieristica

Tutti gli operatori sanitari sono tenuti ad operare le proprie scelte nel rispetto della EBM/EBN ma occorre considerare come vi siano argomenti per i quali non si dispongono di evidenze definitive per la mancanza di studi clinici controllati; questi probabilmente non verranno mai effettuati non per la carenza di interesse o di un razionale scientifico ma per lo scarso interesse commerciale dei risultati (gli studi clinici controllati costano, e, se si escludono pochi esempi di studi promossi da società scientifiche, sono quasi sempre promossi dalle industrie farmaceutiche)

46.2. Principali fonti utilizzate

Choi, H.K., Curhan, G. (2008) Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. Br. Med. J. 336, 309-312

de Stefano, F. (2003) Eziopatogenesi e terapia della gotta. Scienza e Tecnica, anno LXVI, nn. 390-391, 1-6

Stirpe, F., Della Corte, E., Bonetti, E., Abbondanza, A., Abbati, A., de Stefano, F. (1970) Fructose-induced hyperuricaemia. The Lancet 1970 ii, 1310-1311

siti web

orthogate.org *visitato il 8/11/2009* *accessibile il 22/07/2013*

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/60/Gichtfuss_im_Roentgenbild_002.png *visitato il 22/07/2013* *accessibile il 22/07/2013*