

Περιστατικό #42

Αλγοριθμική προσέγγιση
της υπερουριχαιμίας ως
τυχαίου εργαστηριακού
ευρήματος

Δρογκάρης Μιχάλης
Ρευματολόγος



Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων στην παρούσα ομιλία

Περιστατικό #42

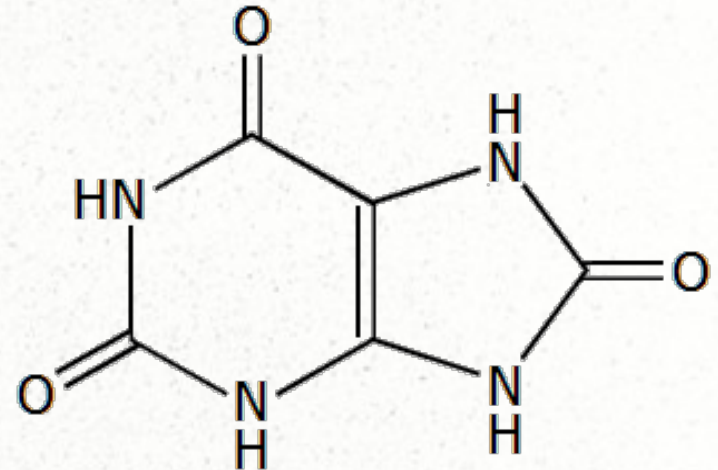
- Άνδρας 72 ετών, αγρότης
- Παραπέμπεται για εκτίμηση λόγω παραισθησιών ΔΕ άκρας χείρας και ANA+
- Ιστορικό ΑΥ υπό αγωγή, ήπια ΧΑΠ, χ/κ: σκωληκοειδεκτομή, βουβωνοκήλη
- Κάπνισμα: 20pack/years, αλκοόλ: 1/2 lt κρασί/ημέρα
- Κλινικώς: εικόνα ΣΚΣ, ΟΑ γονάτων
- ΕΕ: καλή νεφρική και ηπατική βιοχημεία, φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής, αρνητικός αδρός ΡΕΕ, UA=8,8mg/dl

Ερώτημα:

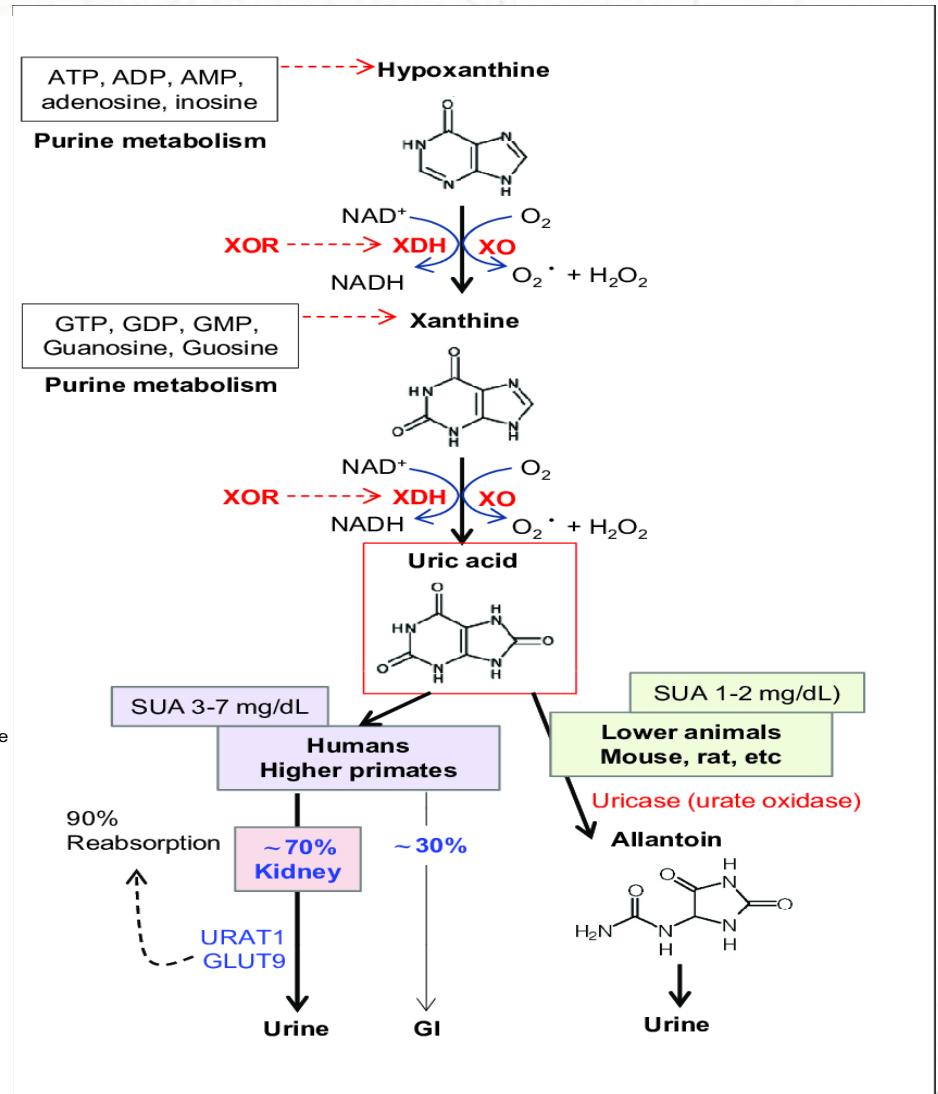
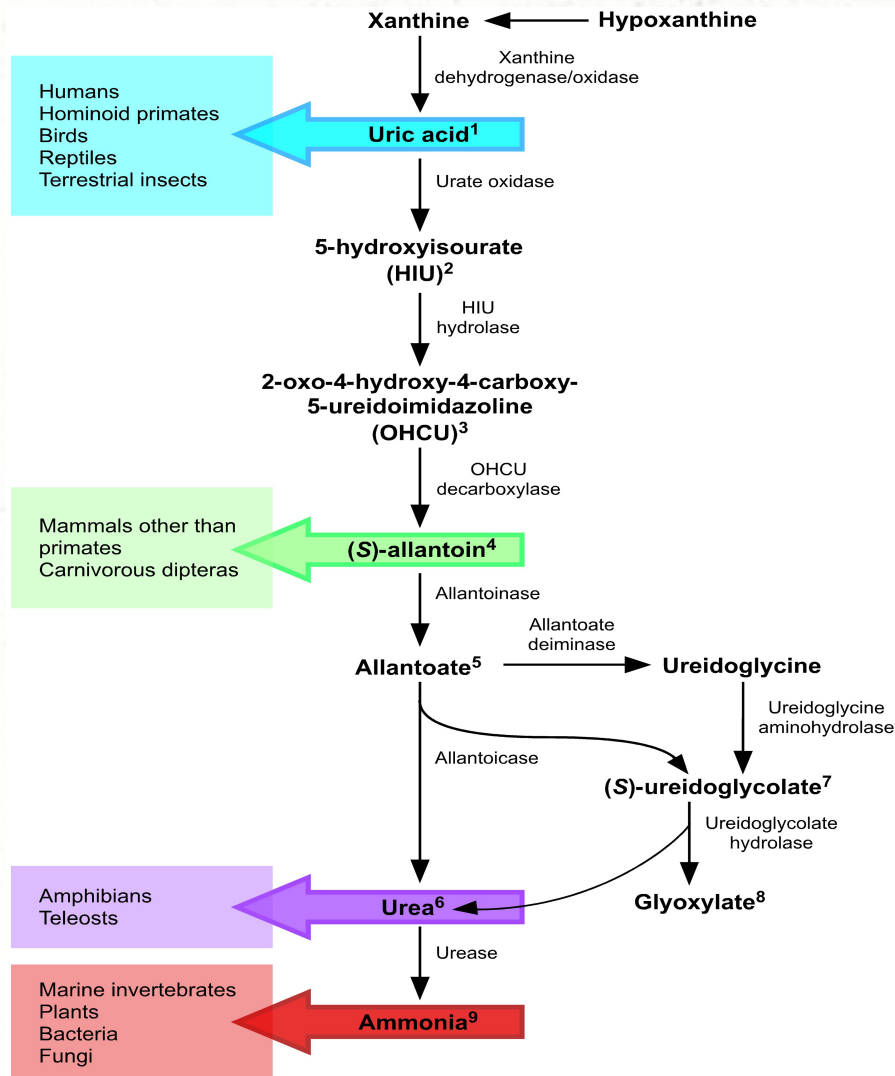
Πώς διαπραγματευόμαστε αυτή την ασυμπτωματική
υπερουριχαιμία;

Ουρικό Οξύ

- Αποτελεί τελικό προϊόν μεταβολισμού των πουρινών
- Παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο έντερο
- Σε φυσιολογικό pH, το 98% του ουρικού οξέος ιονίζεται εξωκυττάρια και σχηματίζεται ουρικό μονονάτριο
- Αποβάλλεται από τους νεφρούς (70-80%) και το υπόλοιπο από το έντερο (κόπρανα)

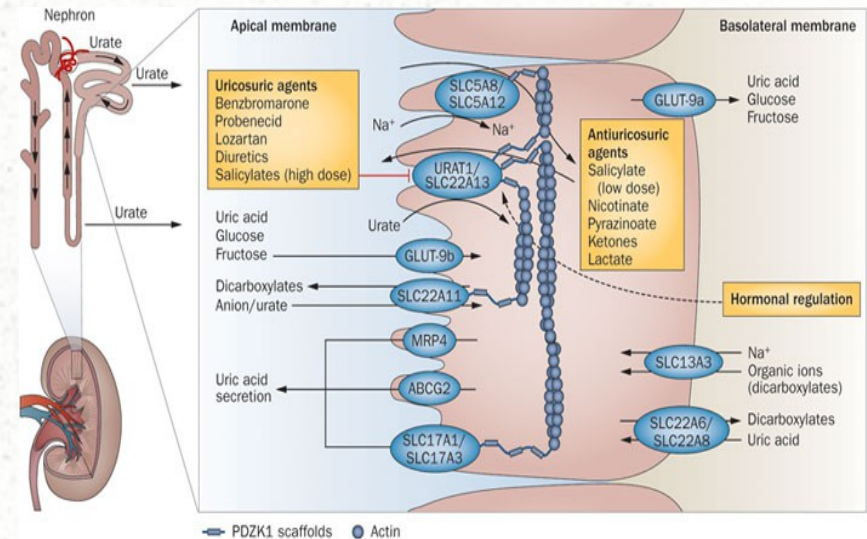


Ουρικό οξύ



Ουρικό οξύ

- Η διαχείριση και ρύθμιση του ουρικού οξέος γίνεται από το νεφρό
- Το 90% του ουρικού οξέος που φιλτράρεται στους νεφρούς, επαναρροφάται
- Η ανταλλαγή λαμβάνει χώρα στο εγγύς σωληνάριο



Υπερουριχαιμία

- Ταξινόμηση:
 - Πρωτοπαθής
 - Δευτεροπαθής (νοσήματα, φάρμακα κα)

Υπερουριχαιμία

- Προκύπτει από διαταραχή του ισοζυγίου παραγωγής απέκκρισης
 - Αυξημένη παραγωγή
 - Μειωμένη απέκκριση
 - Συνδυασμός



Υπερουριχαιμία

- Αυξημένη παραγωγή:
 - Δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες
 - Αυξημένος μεταβολισμός πουρινών (λέμφο- και μυελοϋπερπλαστικές νόσοι, σύνδρομο λύσεως όγκου, εκτεταμένη ψωρίαση)
 - Αυξημένη κατανάλωση ATP (ισχαιμία, αλκοόλ, επιληπτική κρίση, έντονη καταπόνηση)
 - Πρωτοπαθή αίτια (σύνδρομα ενζυμικών διαταραχών HGPRT, PRPP synthetase)

Υπερουριχαιμία

- Μειωμένη απέκκριση
 - Νεφρική νόσος
 - Μεταβολική οξέωση
 - Θυρεοειδοπάθεια
 - Φαρμακογενής

Υπερουριχαιμία

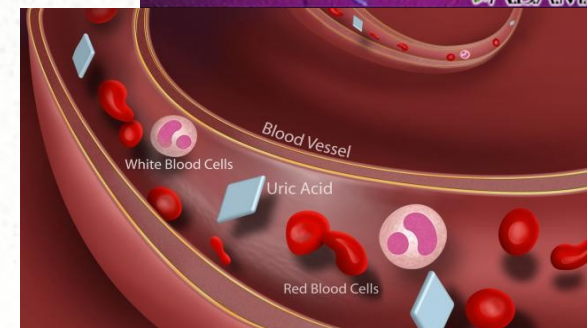
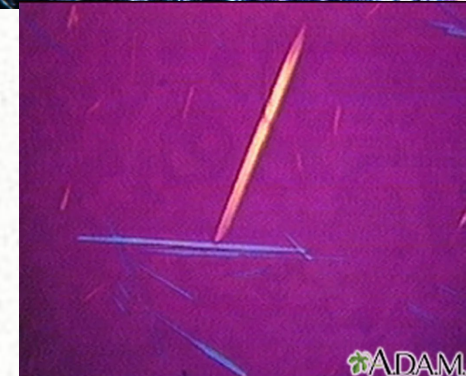
- Επήρεια φαρμάκων στα επίπεδα του ουρικού οξέος

Αύξηση	Μείωση
Διουρητικά	Οιστρογόνα
Αιθανόλη	Φαινοφιμπράτη
Σαλικυλικά (χαμηλές δόσεις <1g/d)	Σαλικυλικά (υψηλές δόσεις >1g/d)
Ινσουλίνη	Λοσαρτάνη
b-blockers	Αμλοδιπίνη
Tacrolimus	Προβενεσίδη
Κυκλοσπορίνη	Αλλοπουρινόλη, Φεμπουξοστάτη

Υπερουριχαιμία → ουρική νόσος

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός:

- Υπέρβαση του ορίου διαλυτότητας ($>6,7\text{mg/dl}$), το ουρικό οξύ σχηματίζει κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου
- Η νοσηρότητα θα προκύψει από εναπόθεση κρυστάλλων σε ιστούς



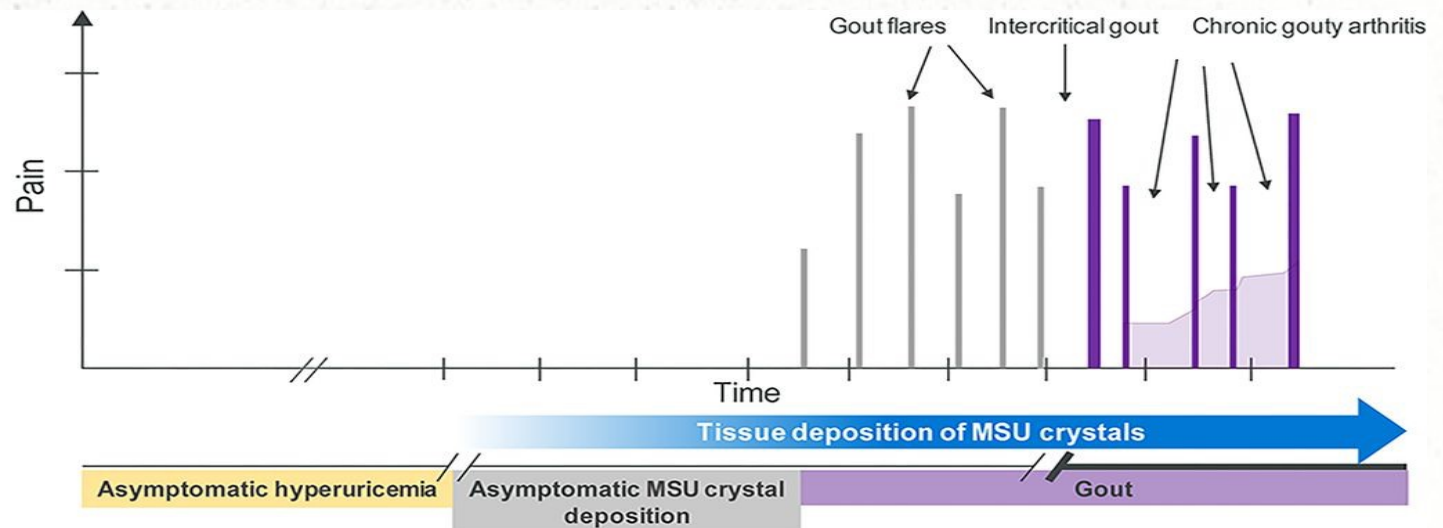
Υπερουριχαιμία

- Ορισμός σύμφωνα με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα του ΕΟΦ:
 - Τιμή ουρικού οξέος στον ορό $>6,7\text{mg/dl}$
 - Όριο διαλυτότητας του ουρικού οξέος σε φυσιολογικές συνθήκες ($\theta=37^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7,4$)

Εξέλιξη στο χρόνο

- 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout

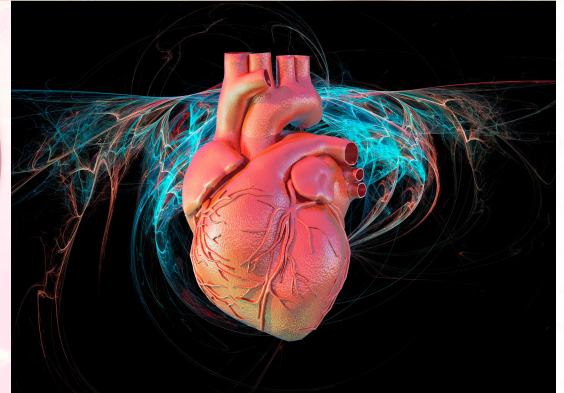
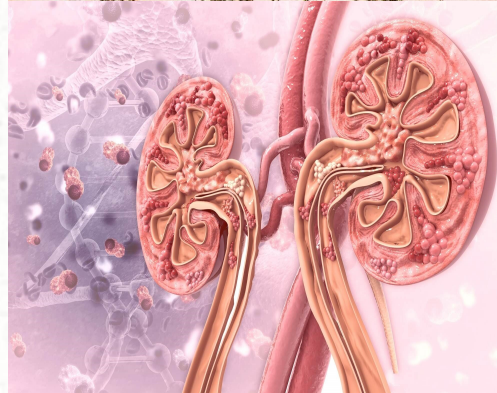
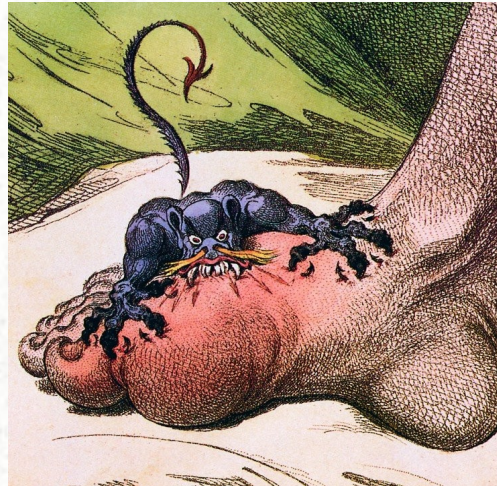
Richette P et al, Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):31-38



Diagnostic Tools	No MSU Crystal	MSU crystal deposition without symptoms of gout	Gout flares	Intercritical gout	Chronic gouty arthritis
Step 1: Search for MSU crystal*	-	+	+	+	+
Step 2: Clinical diagnosis**	-	-	+	+	+
Step 3: Imaging***	-	+	+	+	+

Κλινική Εικόνα

- Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία
- Ουρική αρθρίτιδα
- Τοφώδης νόσος
- Νεφρική νόσος
- Καρδιαγγειακή νόσος



Συννοσηρότητες

- Νόσοι που συνήθως συνοδεύονται από υπερουριχαιμία:
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Δυσλιπιδαιμία
 - Παχυσαρκία
 - Καρδιαγγειακή νόσος (ΑΥ, ΚΑ, ισχαιμική καρδιοπάθεια)
 - Νεφρική νόσος

Σχέση υπερουριχαιμίας και συννοσηροτήτων

eular



Prof. Pascal Richette

**Comorbidities in gout
and hyperuricaemia**

—
Comorbidities and
hyperuricaemia – causality
or association?

Conclusions

- Some comorbidities, notably CKD and obesity, raise the SUA levels and therefore increase the risk of developing gout.
- Whether hyperuricemia increases the risk of developing comorbidities is a **matter of debate**: MR were conducted with genetically risk of HU, not gout....
- Lowering SUA levels/XO inhibition might have CV benefit
- By contrast, Lowering SUA levels does not seem to ameliorate CKD patients

Σχέση υπερουριχαιμίας και συννοσηροτήτων

- Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies

Xue Li, PhD student, Xiangrui Meng, PhD student, Maria Timofeeva, statistical geneticist, Ioanna Tzoulaki, senior lecturer, Konstantinos K Tsilidis, assistant professor, John PA Ioannidis, professor, Harry Campbell, professor, Evropi Theodoratou, chancellor's fellow

BMJ 2017;357:j2376

- Conclusion: Despite a few hundred systematic reviews, meta-analyses, and Mendelian randomisation studies exploring 136 unique health outcomes, convincing evidence of a clear role of SUA level only exists for gout and nephrolithiasis.

Υπερουριχαιμία - αντιμετώπιση

- Μη φαρμακευτική
- Φαρμακευτική

Υπερουριχαιμία - αντιμετώπιση

III. Η μη φαρμακευτική θεραπεία είναι απαραίτητο να προηγείται ή/και να συνοδεύει την πιθανή φαρμακευτική αντιμετώπιση και συνίσταται σε:

- Δίαιτα

Μείωση της πρόσληψης πουρινών (κρέας, θαλασσινά κλπ)

Μείωση των ποτών που περιέχουν φρουκτόζη

Αύξηση των γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά

Αύξηση των πρωτεϊνούχων λαχανικών, κεράσια κλπ

Μείωση της κατανάλωσης οиноπνεύματος (μπύρα)



Δίαιτα υπερουριχαιμίας

Υψηλή (100-1000mg/100gr)	Μέτρια (9-100mg/100gr)	Χαμηλή/Αμελητέα
Εντόσθια (συκώτι, μυαλά, νεφρά) ζωμός κρέατος γλυκάδια κυνήγι χήνα αμύγδαλα θαλασσινά (μύδια, αυγοτάραχο) σαρδέλες σκουμπρί ρέγκα αντζούγιες μαγιά	Κοτόπουλο Γαλοπούλα Ψάρια Αστακός Καβούρια Στρείδια Αρακάς Φασόλια Σπανάκι Φακές Σπαράγγια Μανιτάρια Ντομάτα Κουνουπίδι πατάτες τηγανιτές ψωμί και δημητριακά ολικής αλέσεως	Αυγά ψωμί λευκό και καλαμποκιού κέικ μπισκότα δημητριακά ζυμαρικά ρύζι πατάτες βραστές ή ψητές φρούτα και χυμοί φρούτων λαχανικά (εκτός αυτά που αναφέρονται στις άλλες κατηγορίες) λάδι, βούτυρο και μαργαρίνη ελιές (σε λογικές ποσότητες) αλάτι, ξύδι και καρυκεύματα ζάχαρη μέλι κακάο σοκολάτα αναψυκτικά καφές και τσάι

Υπερουριχαιμία - αντιμετώπιση

- Απόκτηση φυσιολογικού βάρους (απώλεια 1kg/μήνα, αποφυγή ταχείας απώλειας βάρους)
- Σε ασθενείς με νεφρολιθίαση: πρόσληψη 2lt νερού/ημέρα, αλκαλοποίηση των ούρων
- Τροποποίηση υπάρχουσας φαρμακευτικής αγωγής (διουρητικά, ASA σε χαμηλή δόση κλπ)
- Μέτρια καθημερινή άσκηση

Υπερουριχαιμία - αντιμετώπιση

Με τη βελτίωση του τρόπου ζωής επιτυγχάνουμε μείωση της τιμής του ουρικού οξέος κατά 10-15%

Υπερουριχαιμία - αντιμετώπιση

IV. Ένδειξη για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με τιμή ουρικού οξέος στο αίμα ≥ 6 mg/dL και επιπλέον κάποιο από τα παρακάτω:

- κλινική ή απεικονιστική παρουσία τόφων
- συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας (≥ 2 ανά έτος)
- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου ≥ 2
- ουρολιθίαση από λίθους ουρικού μονοατρίου

Υπερουριχαιμία - αντιμετώπιση

- Διαθέσιμα φάρμακα:
- 1ης γραμμής
 - Αλλοπουρινόλη
 - Προβενεκίδη (ουρικοζουρικό, κατόπιν παραγγελίας στον ΙΦΕΤ)
- 2ης γραμμής
 - Φεμπουξοστάτη (για λόγους κόστους)
 - Πεγκλοτικάση (ουρικολυτικό, FDA(+), EMA(-), για ανθεκτική υπερουριχαιμία)
 - Ρασμπουρικάση (προφύλαξη νεφρών σε θεραπεία κακοήθειας)

Στατιστικά

- Χρειάζεται να θεραπεύσουμε 24 ασθενείς επί τρία συναπτά έτη για να αποτρέψουμε μία κρίση ουρικής αρθρίτιδας
- Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, μόνο το 20% ατόμων με ουρικό οξύ $>9\text{mg/dl}$ εμφάνισαν κρίση ουρικής αρθρίτιδας εντός 5ετίας

2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout

Am J Med 1987 Mar;82(3):421-6

ΕΟΦ

- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ:

Για την ασυμπτωματική υπερουριχαιμία δεν υπάρχει ομοφωνία για την ανάγκη φαρμακευτικής θεραπείας.

Χορηγείται σε ειδικές περιπτώσεις όπως:

- η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία (φαινόμενο λύσης όγκου)
- τα πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (>12 mg/dL στους άντρες και >10 mg/dL στις γυναίκες)

EULAR

- 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42

- Για τους ασυμπτωματικούς δε συστήνεται φαρμακευτική αγωγή
- Συνιστάται:
 - Επαρκής πληροφόρηση του ασθενούς
 - Υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση)
 - Τακτική παρακολούθηση και έλεγχος για συννοσηρότητες
 - Όπου είναι δυνατόν τροποποίηση υπάρχουσας αγωγής

EULAR

- 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42

- Συνιστώμενη τροποποίηση υπάρχουσας φαρμακευτικής αγωγής:
 - Αποφυγή διουρητικών
 - Αποφυγή σαλικυλικών σε χαμηλή δόση
 - Προτίμηση λοσαρτάνης ή αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ως αντιυπερτασική αγωγή
 - Ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας με φιμπράτη ή στατίνη

ACR

2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia

Khanna et al, Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446

- Για τους ασυμπτωματικούς δε συστήνεται φαρμακευτική αγωγή
- Οδηγίες αντίστοιχες με EULAR

Ιαπωνία

Japanese Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: Second Edition

- Φαρμακευτική αγωγή μπορεί να δοθεί σε:
 - ανθεκτική υπερουριχαιμία ($>9\text{mg/dl}$), παρά την εφαρμογή των μη φαρμακευτικών οδηγιών
 - υπερουριχαιμία ($>8\text{mg/dl}$) και συννοσηρότητες (ΑΥ, ισχαιμική καρδιοπάθεια, ΣΔ, μεταβολικό σύνδρομο) ως επιπλέον παράγων κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου
- *Αλλά:* η απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται λόγω απουσίας επαρκών δεδομένων

Τελικός αλγόριθμος

- Ενημερώνουμε τον ασθενή
- Διερευνούμε το αίτιο της υπερουριχαιμίας, αναζητούμε συννοσηρότητες
- Προτείνουμε επιλογή υγιεινού τρόπου ζωής, δίαιτα υπερουριχαιμίας, απώλεια σωματικού βάρους εάν χρειάζεται, άσκηση, αποφυγή αλκοόλ και ενυδάτωση
- Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής όπου επιτρέπεται (συνεργασία με καρδιολόγο, νεφρολόγο, παθολόγο, οικ. ιατρό)
- Επί πολύ υψηλών τιμών: φαρμακευτική αγωγή
- Τακτική παρακολούθηση με ΕΕ (UA, νεφρική λειτουργία), US νεφρών

Περιστατικό #42

- Ενημερώσαμε τον ασθενή για τις επιπτώσεις της υπερουριχαιμίας
- Συστήσαμε:
 - κατάλληλη διαίτα (ΣΒ, πουρίνες)
 - ενυδάτωση
 - διακοπή αλκοόλ
 - US νεφρών, Κ/Δ εκτίμηση
 - αλλαγή εναλαπρίνης (CoRenitec) σε λοσαρτάνη (Cozaar)
- Τελευταίος ΕΕ προ τριμήνου UA: 7,9mg/dl
- Παραμένει ασυμπτωματικός..

Καλό καλοκαίρι

