

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ντιούδης Χρίστος
Νεφρολόγος
MTN ΓΝ ΔΡΑΜΑΣ

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ-ΟΡΙΣΜΟΙ

- Ουρικό οξύ πλάσματος στην υπερουριχαιμία
 - > 7 mg/dl άνδρες
 - > 6 mg/dl γυναίκες
 - > 5,5 mg/dl παιδιά, έφηβοι
- Όριο διαλυτότητας UA στο νερό : 6,8 mg/dl
- Όριο διαλυτότητας UA στο πλάσμα > από νερό
 - Συγκέντρωση UA στο πλάσμα > 10 mg/dl πιθανά όχι εναπόθεση κρυστάλλων

ΟΥΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- **Ασυμπτωματική Υπερουριχαιμία**
- **Ουρική αρθρίτιδα**
 - Οξεία
 - Χρόνια με διαστήματα κρίσεων
 - Χρόνια τοφώδης
- **Ουρική Νεφροπάθεια**
 - Οξεία
 - Χρόνια ?
 - Νεφρολιθίαση από ουρικό οξύ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- **Ουρική αρθρίτιδα**
 - η συχνότερη φλεγμονώδης αρthroπάθεια στους ενήλικες.
 - Επιπολασμός: 3,9% στους ενήλικες στις ΗΠΑ
 - 8,3 εκατ. (6,1 εκατ. άνδρες/2,2 εκατ. γυναίκες)
- **Υπερουριχαιμία**
 - Επιπολασμός: 6-8% στους υγιείς ενήλικες
 - 1 στους 3 ενήλικες με υπέρταση και πολλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια
- **Χρόνια νεφρική νόσος**
 - Επιπολασμός: 14.8% στις ΗΠΑ και 11-13% παγκοσμίως
 - 37 εκατ. Αμερικανοί με ΧΝΝ
 - 1 στους 3 Αμερικανούς έχει κίνδυνο για ΧΝΝ

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ-ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η υπερουριχαιμία συνυπάρχει με:

- Στεφανιαία νόσο (25%)
- Υπέρταση(>50%)
- Παχυσαρκία (71%)
- Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη ή μεταβολικό σύνδρομο (63%)
- Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (15%)
- Νεφρική ανεπάρκεια με κρεατινίνη > 1.5 (5%)
- Νεφρολιθίαση (15%)

ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΧΝΝ ΚΑΙ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

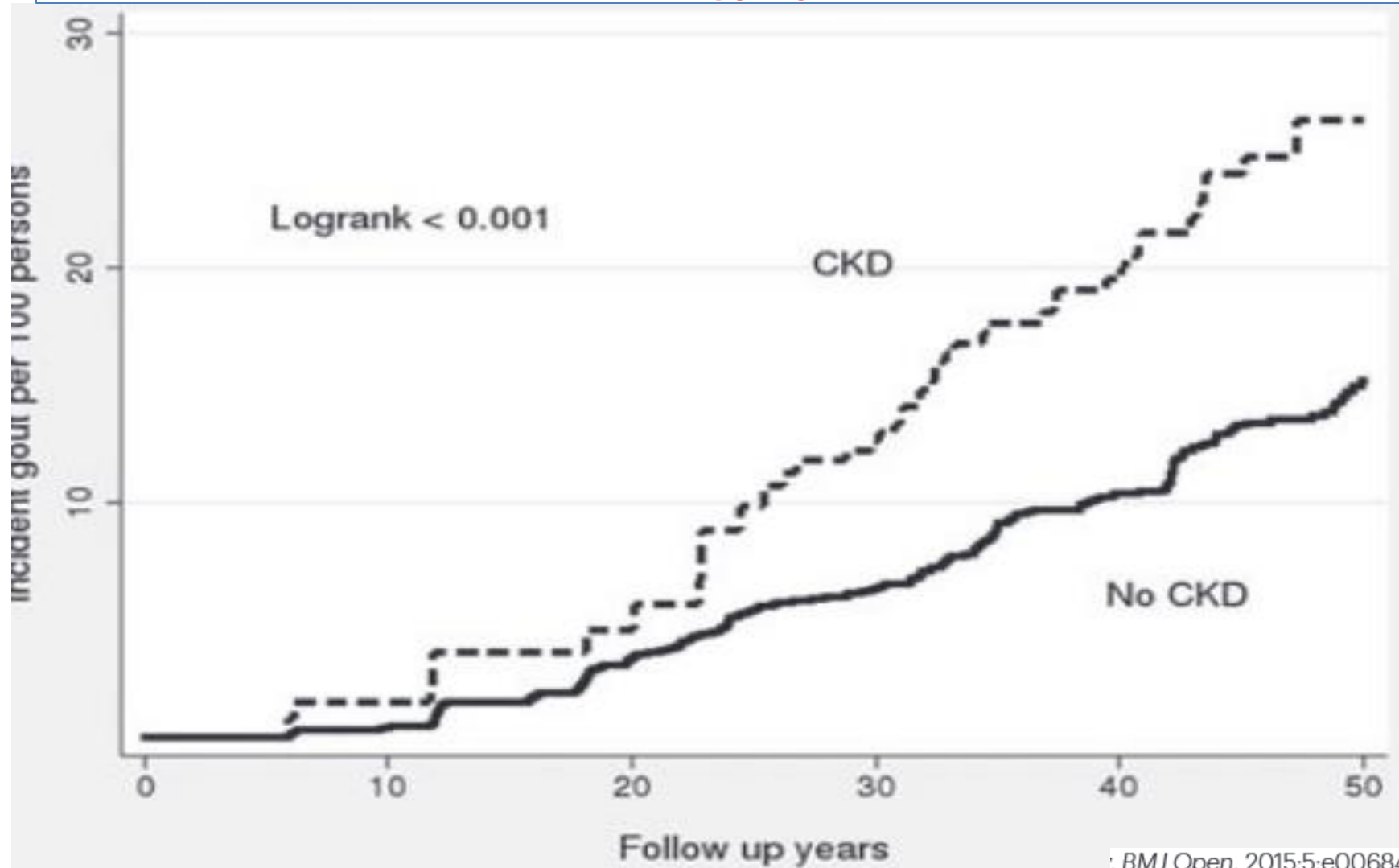
- Ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο για Ουρική Αρθρίτιδα
- Ασθενείς με ουρική Αρθρίτιδα αυξημένο κίνδυνο για ΧΝΝ

ΣΧΕΣΗ ΧΝΝ ΜΕ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- 20% των ενηλίκων με ουρική αρθρίτιδα έχουν ΧΝΝ σταδίου ≥ 3 ενώ μόνο 5% αυτών χωρίς ουρική αρθρίτιδα
- 15% των ενηλίκων με υπερουριχαιμία έχουν ΧΝΝ σταδίου ≥ 3 ενώ μόνο 3% αυτών χωρίς υπερουριχαιμία

Am J Med. 2012;125:679–87.

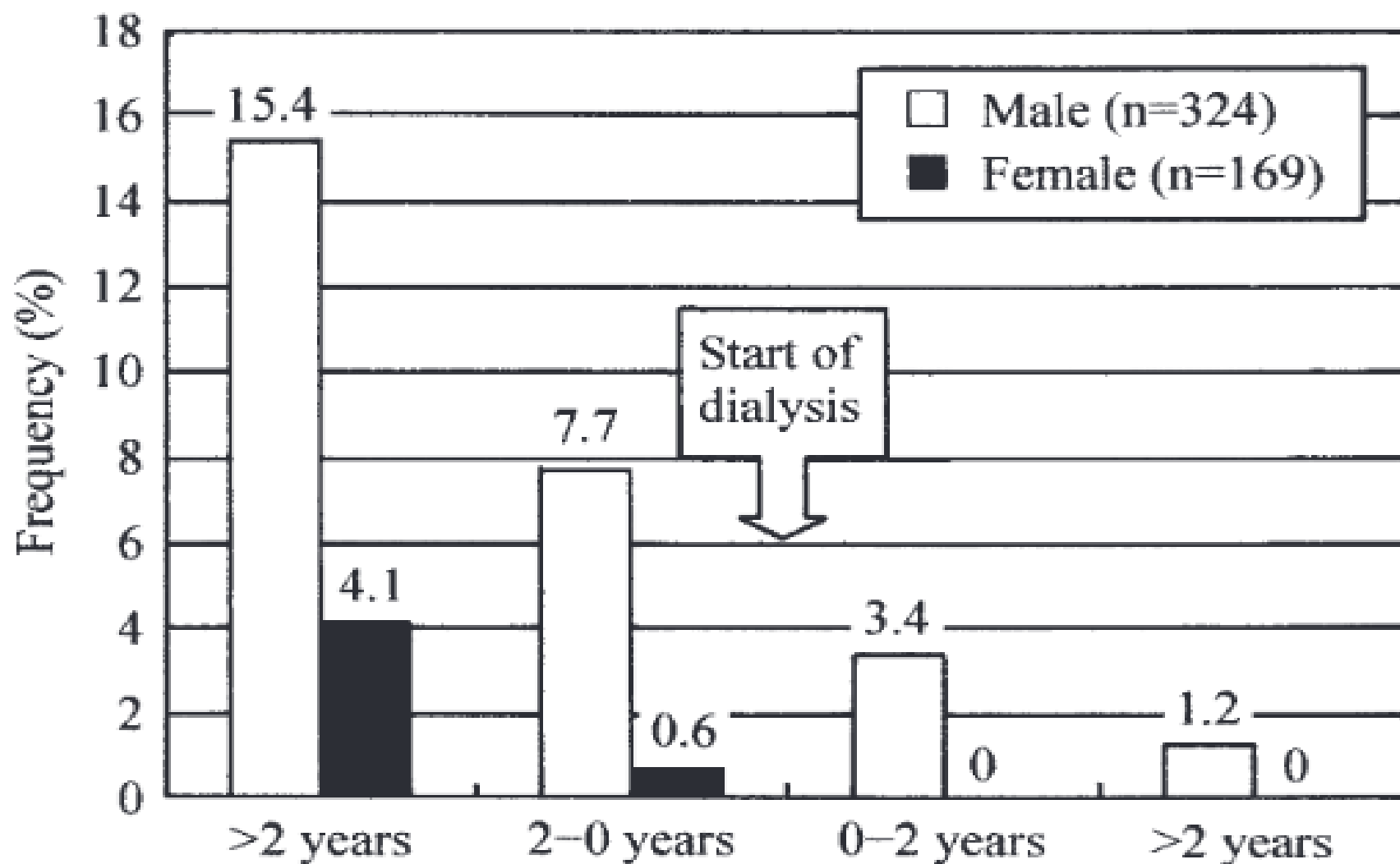
Διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΧΝΝ



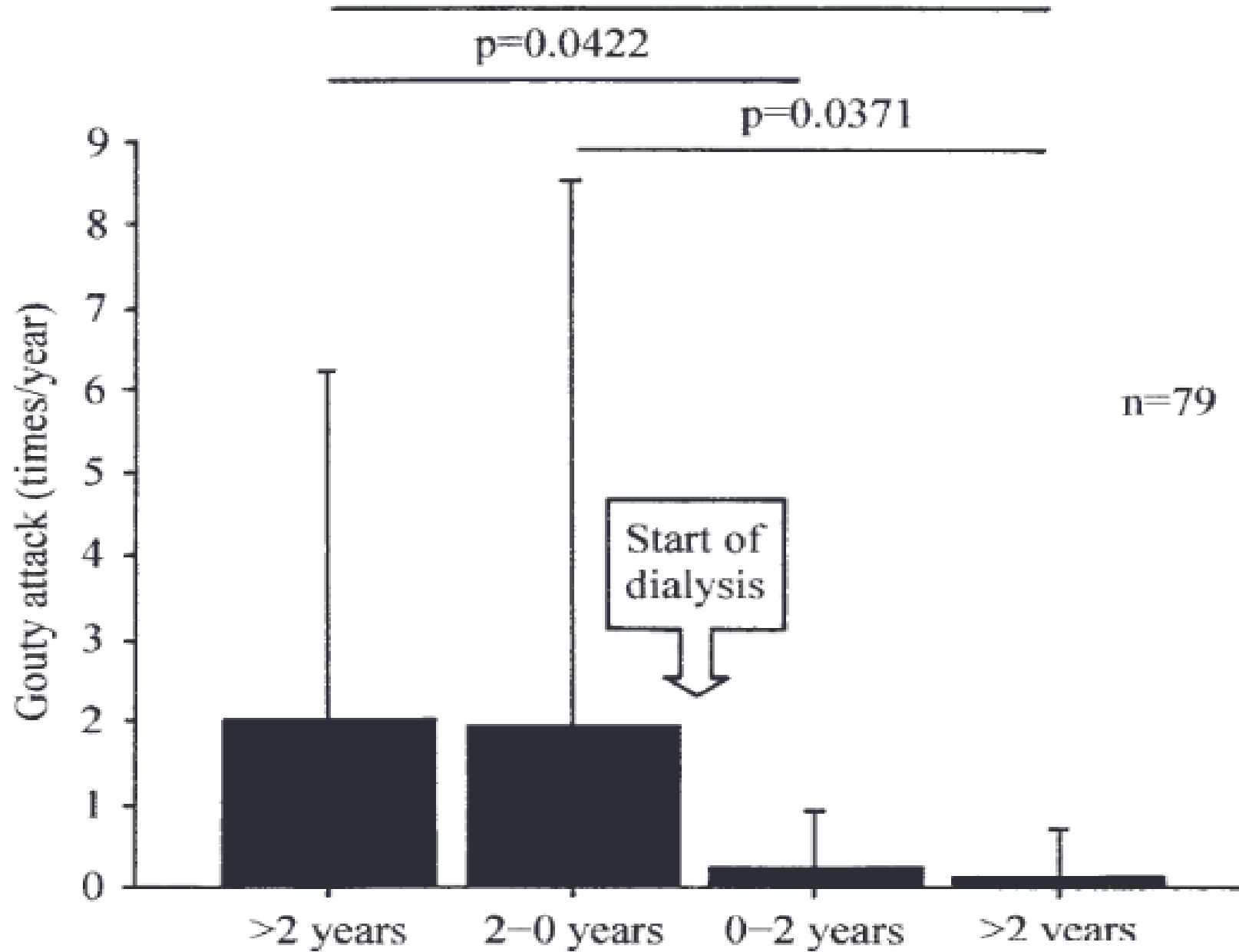
: BMJ Open. 2015;5:e006843.

I Framingham Heart Study cohort.

Frequency of gouty arthritis in patients with ESRD.



Number of gouty attacks in patients with ESRD.



Πουρίνες τροφών

Νουκλεϊκά οξέα ιστών

Ενδογενής σύνθεση πουρινών



ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

250-750 mg

Υπερπαραγωγή



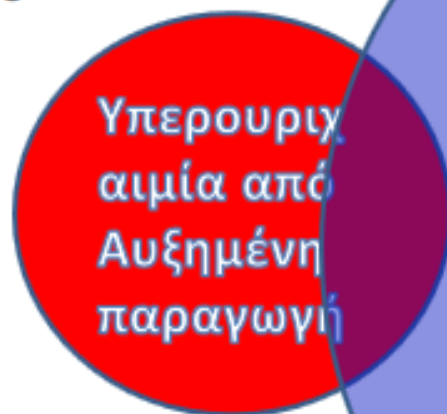
Μειωμένη απέκκριση



ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Ταξινόμηση Υπερουριχαιμίας

10%



90%

Υπερ-
ουριχαιμία
από
Ελαττωμένη
Νεφρική
Απέκκριση

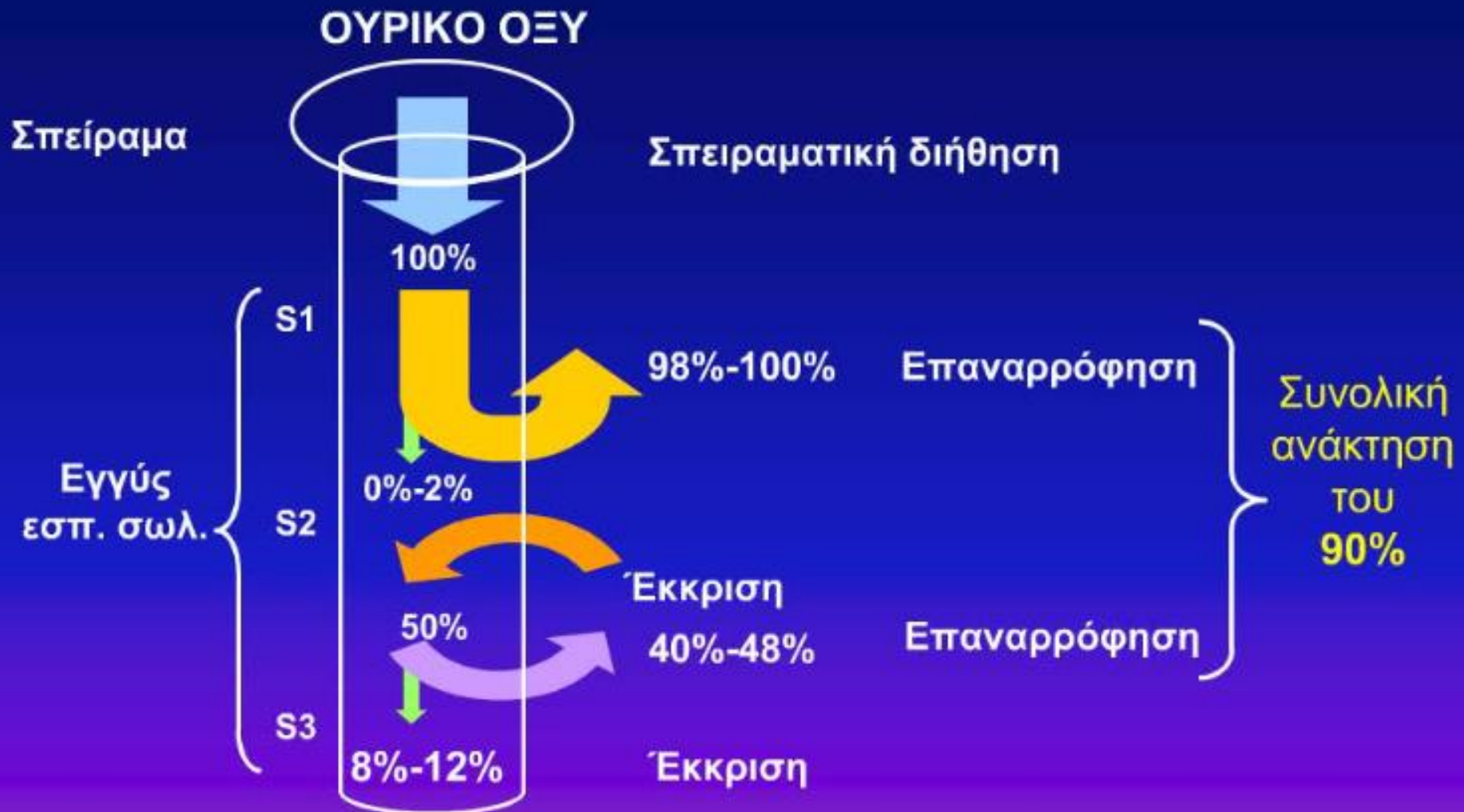
ΑΙΤΙΑ ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

- . Πρωτοπαθής Ιδιοπαθής
- . Νεφρική Ανεπάρκεια
- . Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών
- . Αποιος Διαβήτης
- . Υπέρταση
- . Οξέωση, Γαλακτική Οξέωση
- . Διαβητική Κετοξέωση
- . Δηλητηρίαση με Μόλυβδο
- . Υπέρ-Υποθυρεοειδισμός
- . Τοξιναιμία της Κύησης
- . Σύνδρομο Down
- . Χαμηλή δόση σαλικυλικών
- . Διουρητικά, Αλκοόλ
- . **Συνδυασμός μηχανισμών**
- . Αλκοόλ, έλλειψη G-6PD, Shock

Πάνω από 90% των
ατόμων με
εμμένουσα
υπερουριχαιμία
έχουν κάποια
νεφρική διαταραχή
της απέκκρισης του
ουρικού οξέος.

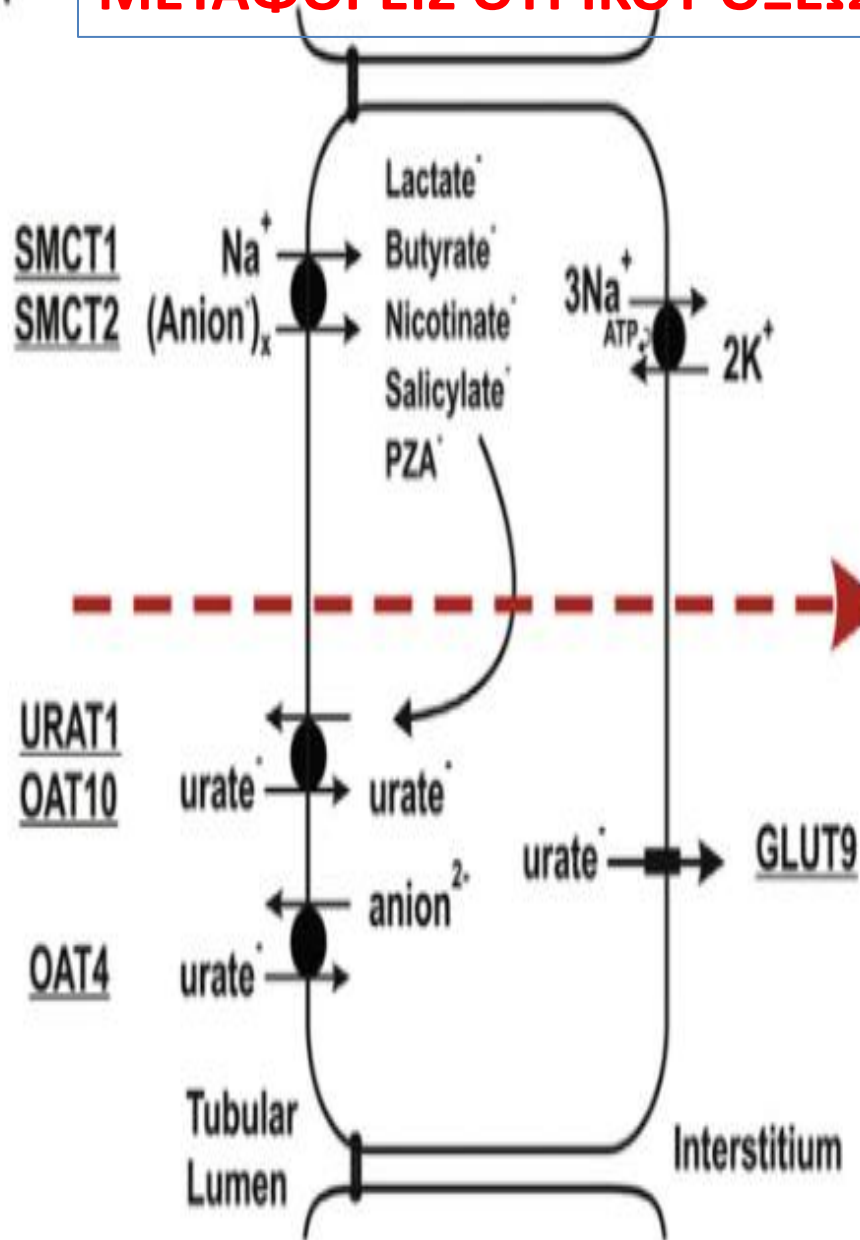


ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

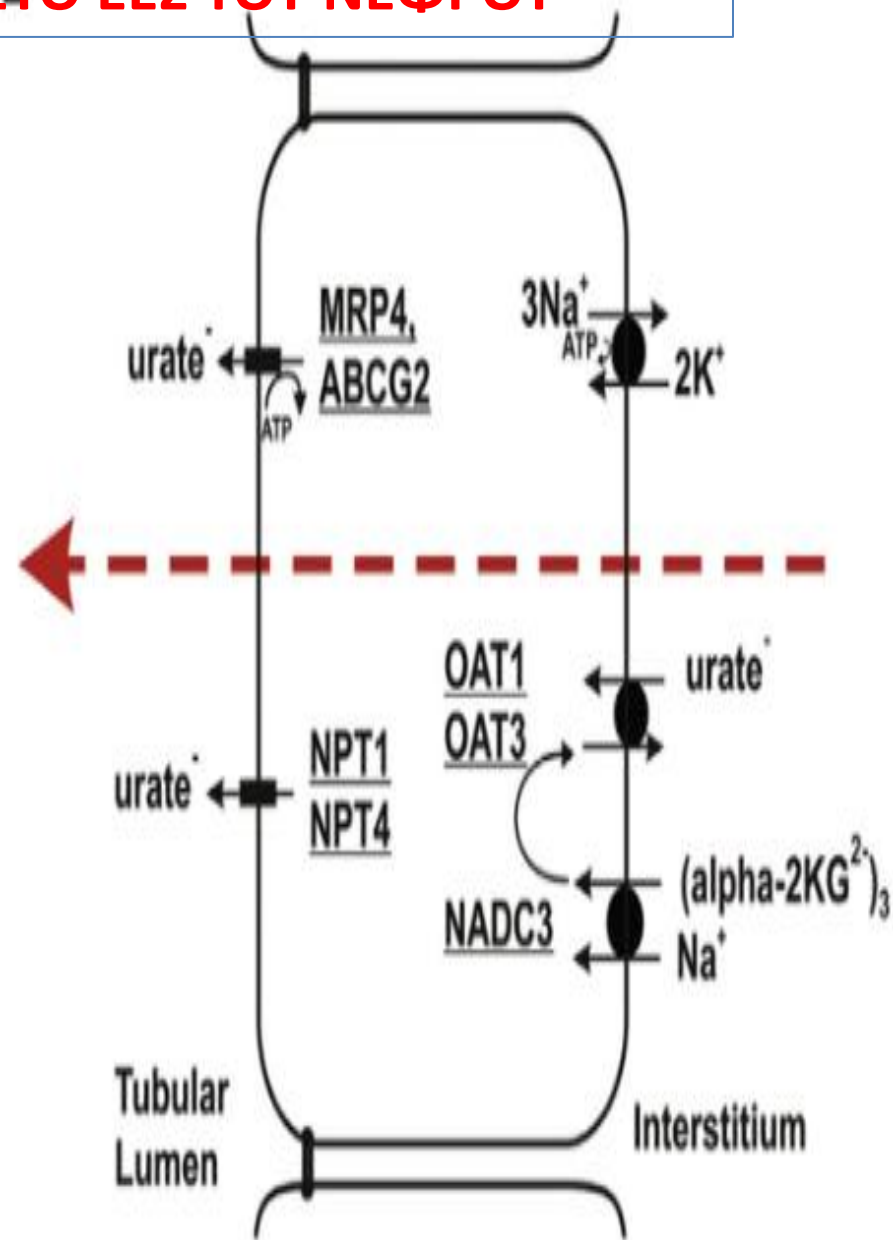


A

ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ ΣΤΟ ΕΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ



B



ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ-ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ- ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Ποια είναι η σχέση υπερουριχαιμίας και Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ΟΝΒ)? (οξεία ουρική νεφροπάθεια)
- Μπορεί η υπερουριχαιμία να προκαλέσει ή να επιδεινώσει Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ)? (χρόνια ουρική νεφροπάθεια?)
- Η θεραπεία μείωσης του ουρικού οξέως στο πλάσμα δρα νεφροπροστατευτικά στη ΧΝΝ?
- Πως θεραπεύουμε την ουρική αρθρίτιδα και την υπερουριχαιμία στη ΧΝΝ?

ΟΞΕΙΑ ΟΥΡΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

ΟΥΡΙΚΟΖΟΥΡΙΑ

- Σύνδρομο λύσης όγκου
- Λέμφωμα
- Λευχαιμία
- Αληθής Πολυερυθραιμία
- Γενικευμένοι σπασμοί
- Θεραπεία στερεών όγκων
- Lesch-Nyhan syndrome
- Fanconi-like syndrome
- Familial renal hypouricemia

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

- ΟΝΒ από σκιαστικά
- ΟΝΒ από cisplatin
- ΟΝΒ στη ραβδομυόλυση
- ΟΝΒ μετά Κ/Χ επέμβαση

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΝΒ ΑΠΟ ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

ΟΥΡΙΚΟΖΟΥΡΙΑ

- Υπερκορεσμός UA
- Δημιουργία κρυστάλλων
- Απόφραξη σωληναρίων
- Κοκκιωματώδης φλεγμονή
- Ινωση
- Αύξηση ενδοσωληναριακής πίεσης
- Αύξηση νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων
- Μείωση RBF/GFR

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

- Νεφρική αγγειοσύσπαση
- Αντιαγγειογένεση
- Φλεγμονή
- Οξειδωτικό στρες
- Διαταραχή αυτορρύθμισης ενδονεφρικής κυκλοφορίας

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΟΥ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ελάττωση των επιπέδων ουρικού οξέως

- Η **αλλοπουρινόλη** μπλοκάρει την μετατροπή της ξανθίνης (προϊόν μεταβολισμού των νουκλεϊνικών οξέων) σε ουρικό οξύ αναστέλλοντας την οξειδάση της ξανθίνης και το σχηματισμό ουρικού, χωρίς να ελαττώνει τα επίπεδα του ουρικού που έχουν ήδη σχηματιστεί
- Η **ρασμπουρικάση** (ανασυνδιασμένη οξειδάση της ουρεάσης)
ελαττώνει το ουρικό οξύ μετατρέποντάς το σε αλλαντοΐνη, ένα πιο διαλυτό μεταβολίτη

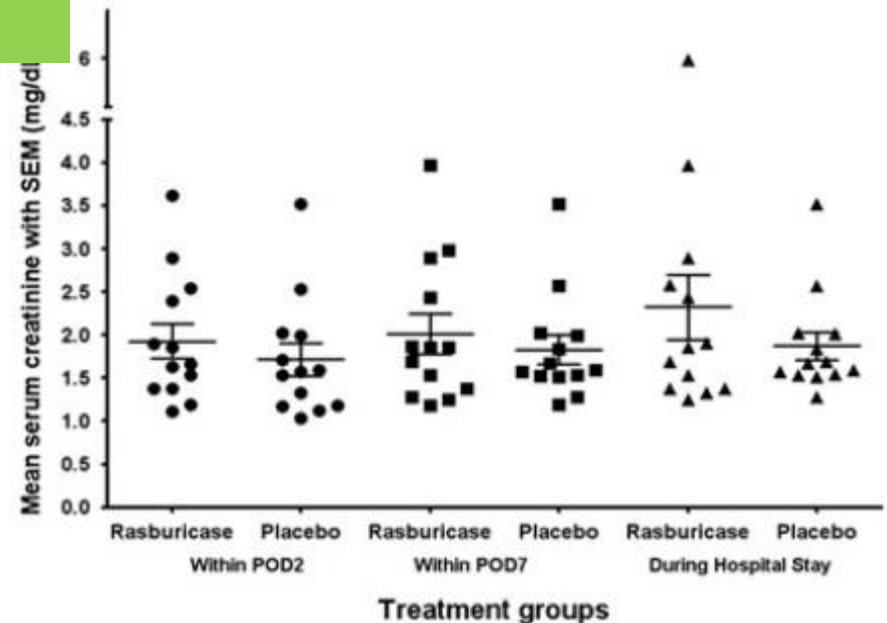
Comparative Study of Renal Protective Effects of Allopurinol and N-Acetyl-Cysteine on Contrast Induced Nephropathy in Patients Undergoing Cardiac Catheterization

- **Conclusion:** Prophylactic oral administration of allopurinol (300 mg/day) along with hydration is better than n-acetylcysteine and saline hydration alone for protection against CIN in patients undergoing coronary procedures.

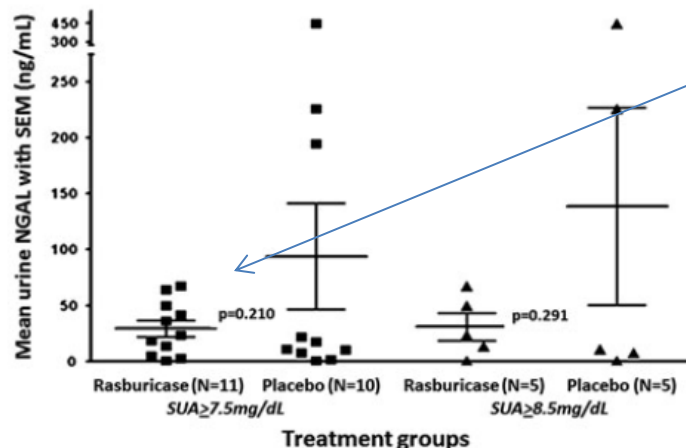
[J Clin Diagn Res.](#) 2014 Dec; 8(12): HC03–HC07.

Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery

Δεν μείωσε την κρεατινίνη ορού



b uNGAL concentrations by uric acid cut-off values

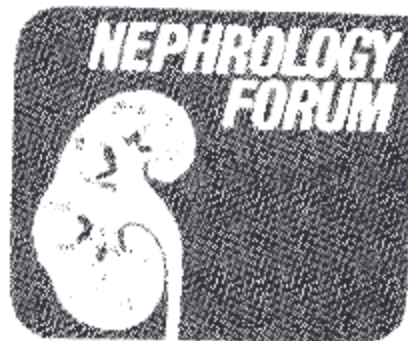


Μείωσε το NGAL των ούρων

**Ο ρόλος της Υπερουριχαιμίας
στην εμφάνιση και εξέλιξη της
Χρόνιας Νεφρικής Νόσου**

Editors

JORDAN J. COHEN
JOHN T. HARRINGTON
JEROME P. KASSIRER
NICOLAOS E. MADIAS



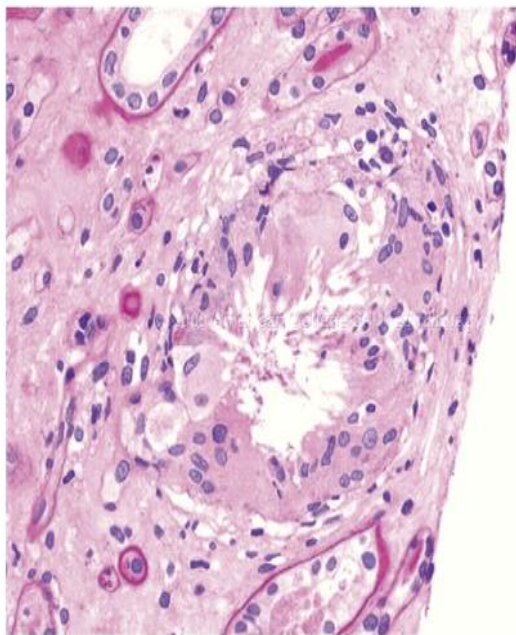
Managing Editor

CHERYL J. ZUSMAN

Requiem for gouty nephropathy

Principal discussant: LAURENCE H. BECK

Kidney International, Vol. 30 (1986), pp. 280–287



- ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
- ΔΙΑΜΕΣΗ ΙΝΩΣΗ
- ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
- ΕΣΤΙΑΚΗ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΝ ΟΥΡΙΚΟΥ



- ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ
- 86% ΜΕ ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΥΣ ΣΤΟ ΝΕΦΡΟ
- POSTMORTEN ΔΕΝ ΑΝΕΠΤΥΞΑΝ GOUT EN ΖΩΗ

Uric Acid



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

- Proliferation of VSMC
- Inhibition of proliferation of VEC with cell senescence
- Activation of local COX-2 & RAS
- Induction of inflammatory reaction
- Decrease in NO production
- Induction of oxidative stress

Preglomerular Arteriopathy

Ineffective
autoregulation of
glomerular pressure

Glomerular
hypertension

Impairment of peritubular
circulation

Renal ischemia

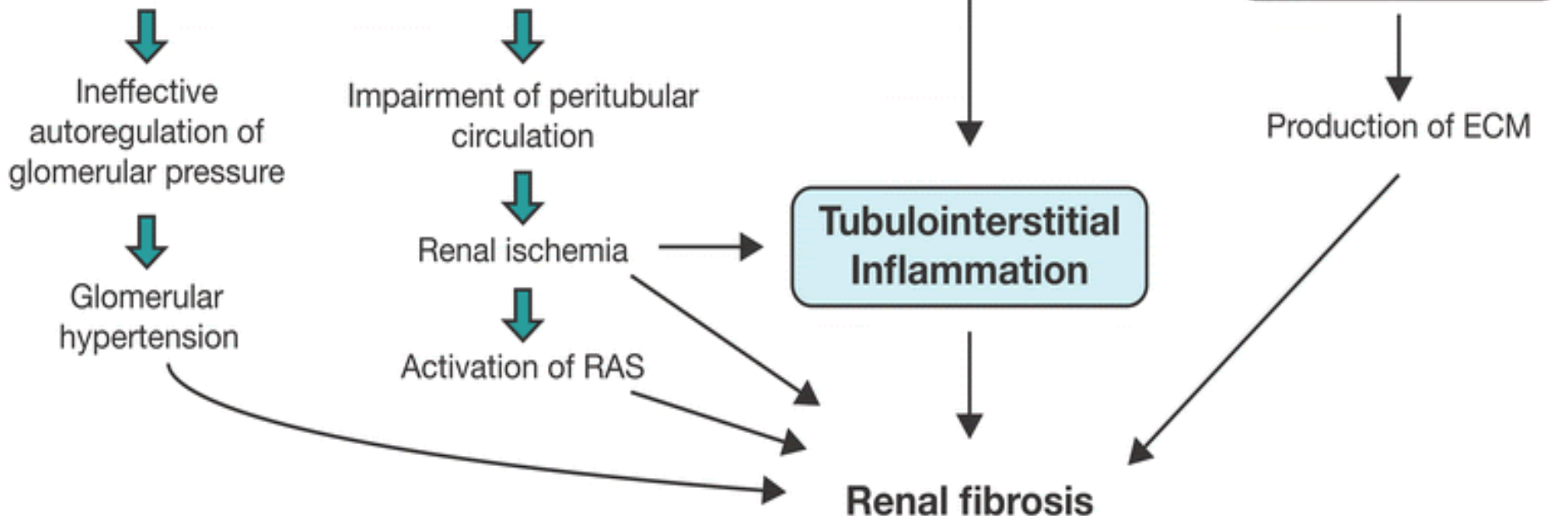
Activation of RAS

EMT of Renal Tubular Cells

Production of ECM

Tubulointerstitial Inflammation

Renal fibrosis



Πειραματικά μοντέλα στα οποία η μείωση του ουρικού οξέως προλαμβάνει ή βελτιώνει τη νεφρική βλάβη

Model	Hyperuricemia	UA-Lowering Drug	References
Oxonic acid (rat)	Yes	Allopurinol, febuxostat, benziadarone, thiadiazolopyrimidin-5-one analogue	54 , 55 , 62–64
Oxonic acid + 5/6 nephrectomy (rat)	Yes	Allopurinol, febuxostat	43 , 59 , 65
Oxonic acid + cyclosporine (rat)	Yes		66
Tacrolimus-induced nephrotoxicity (rat)	Yes	Febuxostat	67
Cyclosporine-induced nephrotoxicity (rat)	Yes	Allopurinol, benzbromarone	68
Diabetic nephropathy associated with type 1 diabetes (rat)	No	Febuxostat	69
Diabetic nephropathy associated with type 2 diabetes (rat, mouse, in vitro culture)	Yes	Febuxostat, allopurinol	70–72
Spontaneously hypertensive rat	Not reported	Allopurinol	73
Rhabdomyolysis-induced AKI (rat)	Not reported	Allopurinol	74
Oxonic acid + cisplatin-induced AKI (rat)	Yes	Rasburicase	49
Unilateral ureteral obstructive nephropathy (rat)	Yes	Febuxostat	75
Renal ischemia-reperfusion injury (rat)	No	Febuxostat	76

Επιδημιολογικές μελέτες όπου η υπερουριχαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ

Table 1: An elevated serum uric acid predicts the development of CKD

Location	Population	Follow-up (years)	Type	Indep?	Author (year)
Japan	6403 adults	2	CKD	Yes	Iseki (2001)
Japan	48 177 adults	10	ESRD	Women	Iseki (2004)
Thailand	3499 adults	12	CKD	Yes	Domrongkitchaiporn (2005)
USA	5808 adults	5	CKD	No	Chonchol (2007)
Austria	21 457 adults	7	CKD	Yes	Obermayr (2008)
USA	13 338 adults	8.5	CKD	Yes	Weiner (2008)
Austria	17 375 adults	7	CKD	Yes	Obermayr (2008)
USA	177 500 adults	25	ESRD	Yes	Hsu (2009)
USA	355 type 1 diabetes ^a	6	CKD	Yes	Ficociello (2010)
Italy	900 adults	5	CKD	Yes	Bellomo (2010)
Japan	7078 adults	5	CKD	Yes	Sonoda (2011)
Taiwan	94 422 adults	3.5	CKD	Men	Wang (2011)
Israel	2449 adults	26	ESRD	Yes	Ben-Dov (2011)
Japan	14 399 adults	5	CKD	Yes	Yamada (2011)
USA	488 renal transplants	1	Graft Loss	Yes	Haririan (2011)
China	1410 adults	4	CKD	Yes	Zhang (2012)
Korea	14 939 adults	10.2	CKD	Men	Mok (2012)
Italy	1449 type 2 diabetics	5	CKD	Yes	Zoppini (2012)

^aSubjects with abnormal albumin excretion.

Θετική επίδραση της αλλοπουρινόλης ή φεβουξοστάτης στη νεφρική λειτουργία (Μελέτες παρατήρησης)

Study	Study design	Setting & Participants	Exposure	Results
Whelton et al, 2011 ^{127}	FOCUS study: open-label extension study	24 centers in US; 116 hyperuricemic gout pts with CrCl >50–79 mL/min at baseline	Febuxostat 40, 80 or 120 mg/day	The effects of SUA reduction were associated with maintenance or improvement in eGFR over a 5-year follow-up period
Pai et al, 2013 ^{128}	Cohort study	Outpatient department of Nephrology at Nizam's Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India; 183 pts with hyperuricemia, with eGFR <90 mL/min (mean baseline eGFR: 35.4 mL/min among the exposed and 38.9 mL/min among the non-exposed)	Allopurinol 100 mg/day vs. usual treatment	eGFR remained stable in pts treated with allopurinol while the control group presented a significant decline in kidney function, resulting in a significant difference between groups at one and two years of follow-up
Whelton et al, 2013 ^{129}	Report of kidney outcomes from the EXCEL study	174 centers in US and Canada; 551 pts with gout and serum creatinine ≤ 1.5 mg/dL ^{56} or ≤ 2.0 mg/dL ^{57}	Only febuxostat, at any dose ^a	Greater reductions in SUA were associated with less decline in eGFR

Θετική επίδραση της αλλοπουρινόλης ή φεβουξοστάτης στη νεφρική λειτουργία (Μελέτες παρατήρησης)

Singh et al, 2016 ^{132}	Cohort study	Medicare claims data from 2006 to 2012 (5% random sample), US; 30,022 allopurinol treatment episodes with no diagnostic code for kidney failure in the previous 183 days	Allopurinol dose and duration	Higher allopurinol dose was independently protective against incident kidney failure in the elderly allopurinol users; a longer duration of allopurinol use may be associated with a decreased risk of incident kidney failure
Ma et al 2016 ^{133}	Cohort study	Zhongshan Hospital (tertiary hospital), Shanghai, China; 106 primary gout pts with eGFR >60 mL/min and 51 healthy controls	ULT (allopurinol 300 mg/day, febuxostat 40 or 80 mg/day, benzbromarone 50 mg/day) used by 88 gout pts	CrCl showed a significant increase in the xanthine oxidase inhibitor group at six months of treatment

Επίδραση της μείωσης του ουρικού οξέως στο νεφρό (RCT)

Trial	Study design	Participants	Intervention	Results
Sezai et al. 2015 ^{147}	Single blind, controlled, randomized trial	109 patients with eGFR ≤ 60 mL/min and SUA ≥ 8 mg/dL, not on ULT, undergoing cardiac surgery	Febuxostat up to 60 mg/day (up to 40 mg/day if eGFR ≤ 30 mL/min) vs. allopurinol up to 300 mg/day (up to 200 mg/day if eGFR ≤ 30 mL/min) – doses adjusted to a target SUA ≤ 6.0 mg/dL	There was no significant difference in eGFR between treatment groups at 1, 3 or 6 months, despite SUA being significantly lower in the febuxostat group at these time points
Saag et al. 2016 ^{60}	Placebo- controlled blinded pilot randomized trial	96 gout subjects with moderate-to-severe kidney impairment (eGFR 15–50 mL/min/1.73m ²)	Febuxostat vs. placebo	Primary endpoint: change in serum creatinine from baseline to month 12; there were no significant differences

Trial	Study design	Participants	Intervention	Results																											
Goicoechea et al. 2010 ¹⁴¹ and Goicoechea et al. 2015 ¹⁴²	Open label randomized trial	113 patients with eGFR <60 mL/min	Allopurinol 100 mg/day (n=57) vs. continuation of usual therapy (n=56)	After 2 years, the allopurinol arm had significantly reduced SUA, indicating adherence to therapy, with 47% lower risk of kidney disease progression compared with the control group; of the original 113 patients, 107 participants were followed-up again 5 years later, during which time 12 of 56 allopurinol users stopped treatment and 10 of 51 controls started allopurinol; while the results were consistent with the original report, these data must be small sample size, and the non-randomized (observational) nature of the data																											
p=0.018 <table><caption>i-GFR change (ml/min/1.73 m²)</caption><thead><tr><th>Group</th><th>i-GFR change (ml/min/1.73 m²)</th></tr></thead><tbody><tr><td>allopurinol group</td><td>~1.2</td></tr><tr><td>control group</td><td>~-3.2</td></tr></tbody></table> p=0.000 <table><caption>UA change (mg/dl)</caption><thead><tr><th>Group</th><th>UA change (mg/dl)</th></tr></thead><tbody><tr><td>allopurinol group</td><td>~-1.1</td></tr><tr><td>control group</td><td>~0.3</td></tr></tbody></table> <table><caption>Cardiovascular event-free survival</caption><thead><tr><th>Time (months)</th><th>Allopurinol (event-free)</th><th>Control (event-free)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>10</td><td>~0.93</td><td>~0.82</td></tr><tr><td>20</td><td>~0.91</td><td>~0.78</td></tr><tr><td>30</td><td>~0.87</td><td>~0.70</td></tr></tbody></table> Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Aug; 5(8): 1388–1393 event time (months)					Group	i-GFR change (ml/min/1.73 m²)	allopurinol group	~1.2	control group	~-3.2	Group	UA change (mg/dl)	allopurinol group	~-1.1	control group	~0.3	Time (months)	Allopurinol (event-free)	Control (event-free)	0	1.0	1.0	10	~0.93	~0.82	20	~0.91	~0.78	30	~0.87	~0.70
Group	i-GFR change (ml/min/1.73 m²)																														
allopurinol group	~1.2																														
control group	~-3.2																														
Group	UA change (mg/dl)																														
allopurinol group	~-1.1																														
control group	~0.3																														
Time (months)	Allopurinol (event-free)	Control (event-free)																													
0	1.0	1.0																													
10	~0.93	~0.82																													
20	~0.91	~0.78																													
30	~0.87	~0.70																													

Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes

MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

530

Patients with type 1 diabetes and mild-to-moderate diabetic kidney disease

(eGFR, 40–99.9 ml/min/1.73 m², serum urate, ≥4.5 mg/dl)



Allopurinol

N=267



Starting dose, 100 mg/day

Placebo

N=263



Mean iohexol-based GFR after 3 yr

61.2
ml/min/1.73 m²

61.2
ml/min/1.73 m²

Between-group difference, 0.001 ml/min/1.73 m²; 95% CI, –1.9 to 1.9

Change from baseline serum urate level (6.1 mg/dl)

Decrease to
3.7 mg/dl at ≥16 wk

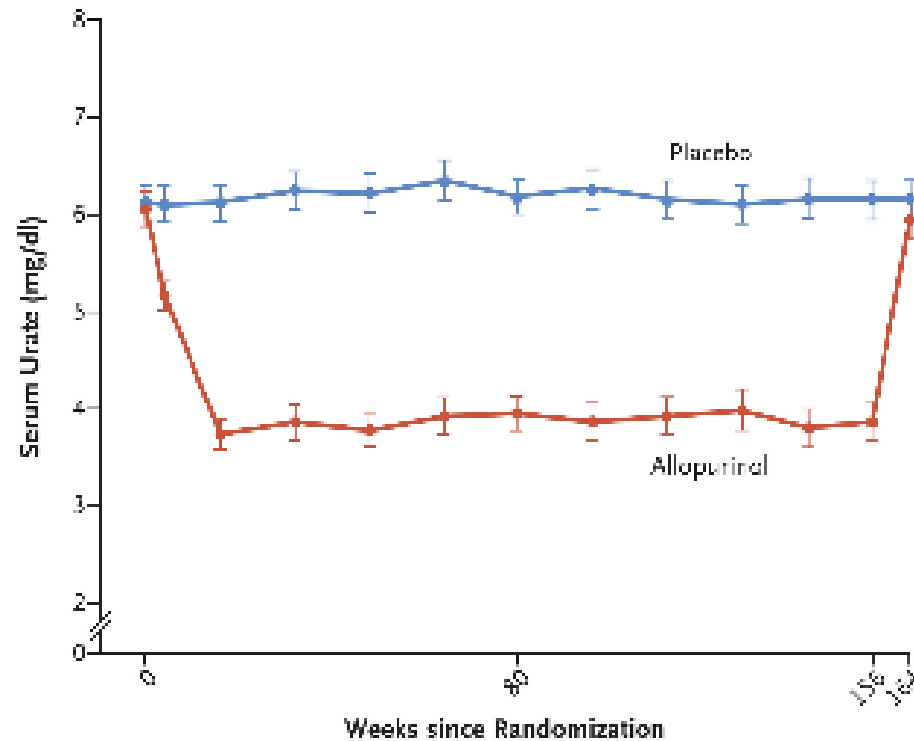
No change

Allopurinol had no clinically meaningful beneficial effect on kidney outcome

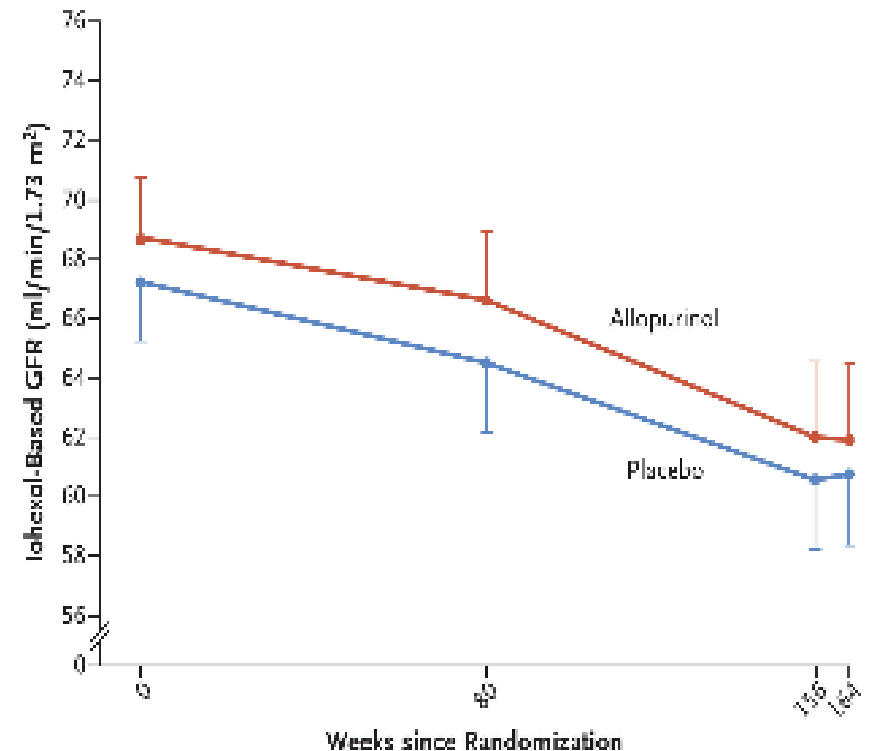
Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes

Alessandro Doria, M.D., Ph.D., M.P.H., Andrzej T. Galecki, M.D., Ph.D., Cathie Spino, Sc.D., Rodica Pop-Busui, M.D., Ph.D., David Z. Cherney, M.D., Ph.D., Ildiko Lingway, M.D., Afshin Parsa, M.D., M.P.H., Peter Rossing, M.D., Ronald J. Sigal, M.D., M.P.H., Maryam Afkarian, M.D., Ph.D., Ronnie Aronson, M.D., M. Luiza Caramori, M.D., Ph.D., et al., for the PERL Study Group* N Engl J Med 2020; 382:2493-2503

A



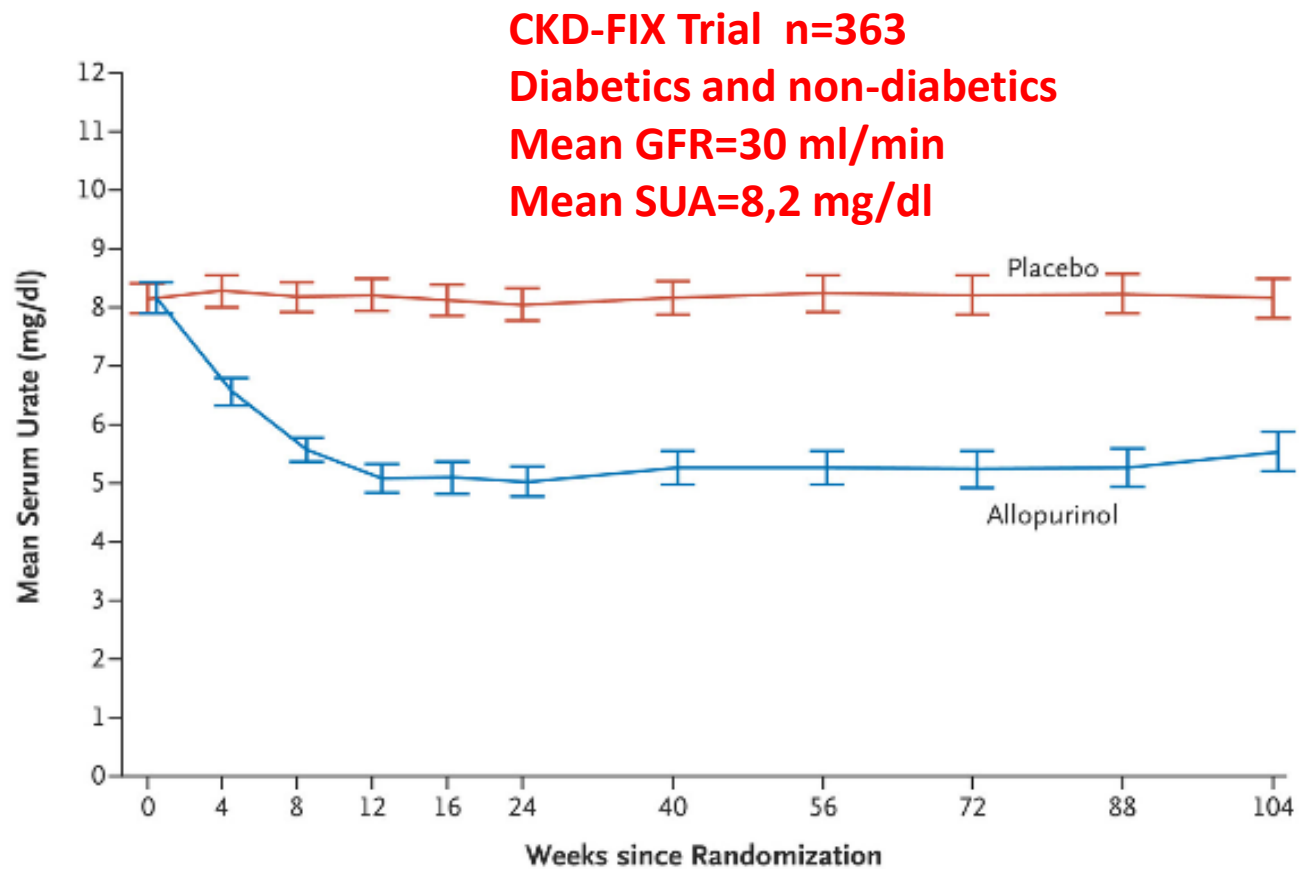
B



Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease

Sunil V. Badve, Ph.D., Elaine M. Pascoe, M.Biostat., Anushree Tiku, M.B., B.S., Neil Boudville, D.Med., Fiona G. Brown, Ph.D., Alan Cass, Ph.D., Philip Clarke, Ph.D., Nicola Dalbeth, M.D., Richard O. Day, M.D., Janak R. de Zoysa, M.B., Ch.B., Bettina Douglas, M.N., Randall Faull, Ph.D., et al., for the CKD-FIX Study Investigators*
N Engl J Med 2020; 382:2504-2513

A Serum Urate

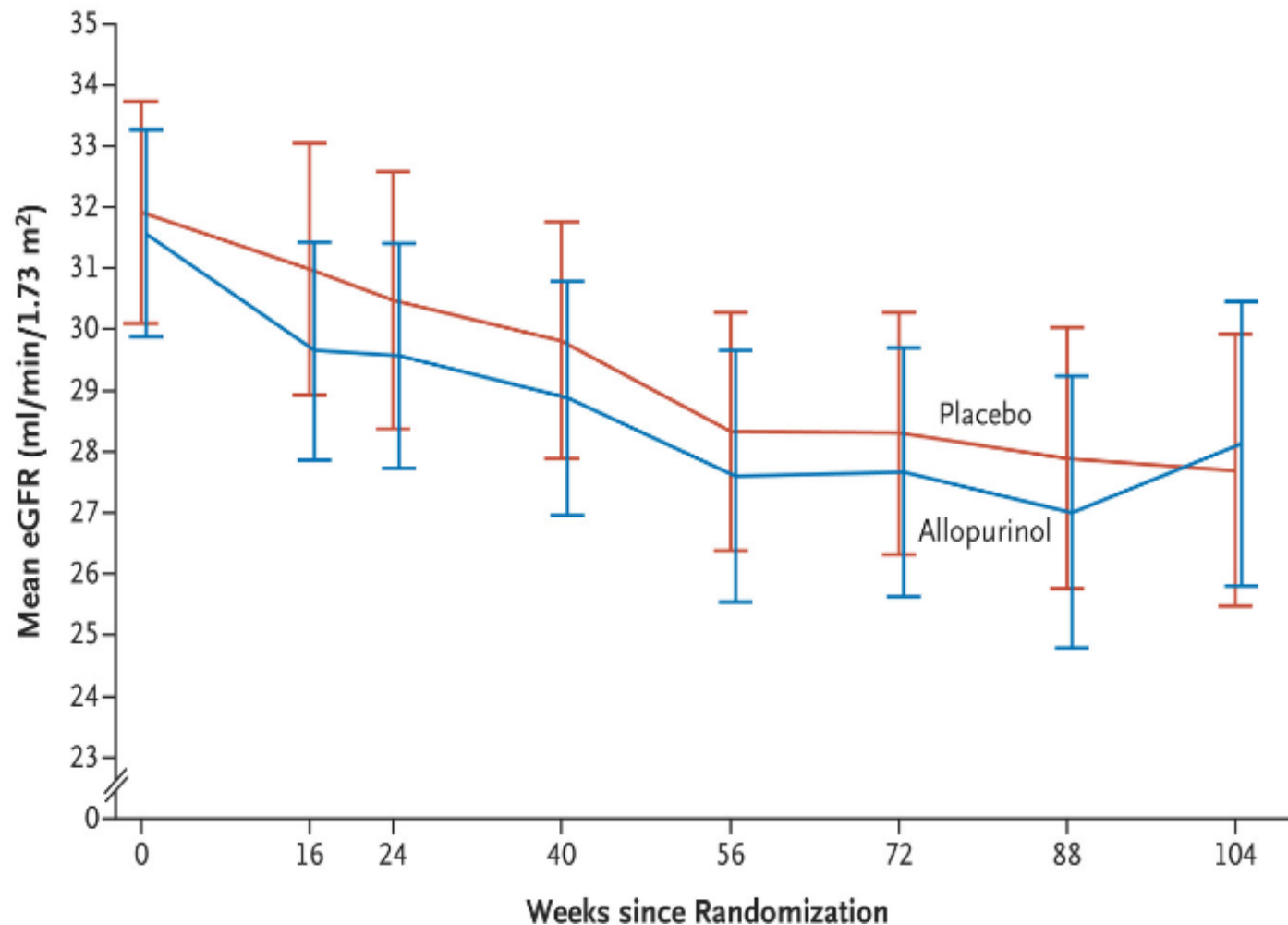


No. of Patients

Placebo	179	166	168	163	166	163	159	147	143	138	139
Allopurinol	173	169	169	166	169	164	157	150	147	136	129

Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease

Sunil V. Badve, Ph.D., Elaine M. Pascoe, M.Biostat., Anushree Tiku, M.B., B.S., Neil Boudville, D.Med., Fiona G. Brown, Ph.D., Alan Cass, Ph.D., Philip Clarke, Ph.D., Nicola Dalbeth, M.D., Richard O. Day, M.D., Janak R. de Zoysa, M.B., Ch.B., Bettina Douglas, M.N., Randall Faull, Ph.D., et al., for the CKD-FIX Study Investigators*



Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial



Kenjiro Kimura, Tatsuo Hosoya, Shunya Uchida, Masaaki Inaba, Hirofumi Makino, Shoichi Maruyama, Sadayoshi Ito, Tetsuya Yamamoto, Yasuhiko Tomino, Iwao Ohno, Yugo Shibagaki, Satoshi Imuro, Naohiko Imai, Masanari Kuwabara, Hiroshi Hayakawa, Hiroshi Ohtsu, and Yasuo Ohashi; on behalf of the FEATHER Study Investigators

AJKD Vol 72 | Iss 6 | December 2018

Table 1. Characteristics of Study Participants at Baseline

	Placebo (n = 222)	Febuxostat (n = 219)	P
Demographic and Clinical Characteristics			
Age, y	65.4 ± 12.3	65.3 ± 11.8	0.9 ^a
Age category			
<65 y	90 (40.5%)	90 (41.1%)	
65-74 y	75 (33.8%)	81 (37.0%)	
≥75 y	57 (25.7%)	48 (21.9%)	
Male sex	171 (77.0%)	170 (77.6%)	0.9 ^b
Diabetes mellitus	68 (30.6%)	64 (29.2%)	0.8 ^b
Proteinuria	103 (46.4%)	107 (48.9%)	0.6 ^b
CKD stage			0.9 ^b
3a	106 (47.7%)	106 (48.4%)	
3b	116 (52.3%)	113 (51.6%)	

FEATHER Trial

Laboratory Results

Serum uric acid, mg/dL	7.8 ± 0.9	7.8 ± 0.9	0.9 ^c
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	44.9 ± 9.7	45.2 ± 9.5	0.7 ^c
Serum creatinine, mg/dL	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.7 ^c
Hemoglobin A _{1c} , %	6.1 ± 0.7	6.0 ± 0.6	0.07 ^c
UACR, mg/g	120.5 [17.2-517.0]	124.0 [19.1-525.0]	0.9 ^d

Conclusions: Compared to placebo, febuxostat did not mitigate the decline in kidney function among patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

- Φαρμακευτική μείωση του ουρικού οξέως
- Θεραπεία προφύλαξης (αντιφλεγμονώδη)
- Αντιμετώπιση των κρίσεων
- Δίαιτα/αλλαγές στον τρόπο ζωής

Θεραπεία ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας

Δεν απαιτείται θεραπεία παρά μόνο:

- Μείωση σωματικού βάρους
- Αποφυγή χρήσης αλκοόλ (κυρίως μπύρας)
- Αποφυγή κρέατος και θαλασσινών-πλούσιων σε πουρίνες
- Διακοπή/αλλαγή φαρμάκων (διουρητικά, κυκλοσπορίνη)

Θεραπεία μόνο σε:

1. Ιστορικό νεφρολιθίασης
2. Χημειοθεραπεία, ακτινοβολία (φαινόμενο λύσης όγκου)
3. Υψηλά επίπεδα 12-13 mg/dL άντρες 10 mg/dL γυναίκες
4. Ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, τόφων, ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας
5. Υπερκαταναλωτές αλκοόλ

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



Multinational evidence-based
recommendations for the diagnosis and
management of gout: integrating systematic
literature review and expert opinion of a
broad panel of rheumatologists in the 3e
initiative

Francisca Sivera, Mariano Andrés, Loreto Carmona, et al.

Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ ΣΤΗΝ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

We did not address

pharmacologic management of asymptomatic hyperurice-
mia due to a paucity of prospective, randomized, con-
trolled human research trials in that area (18).

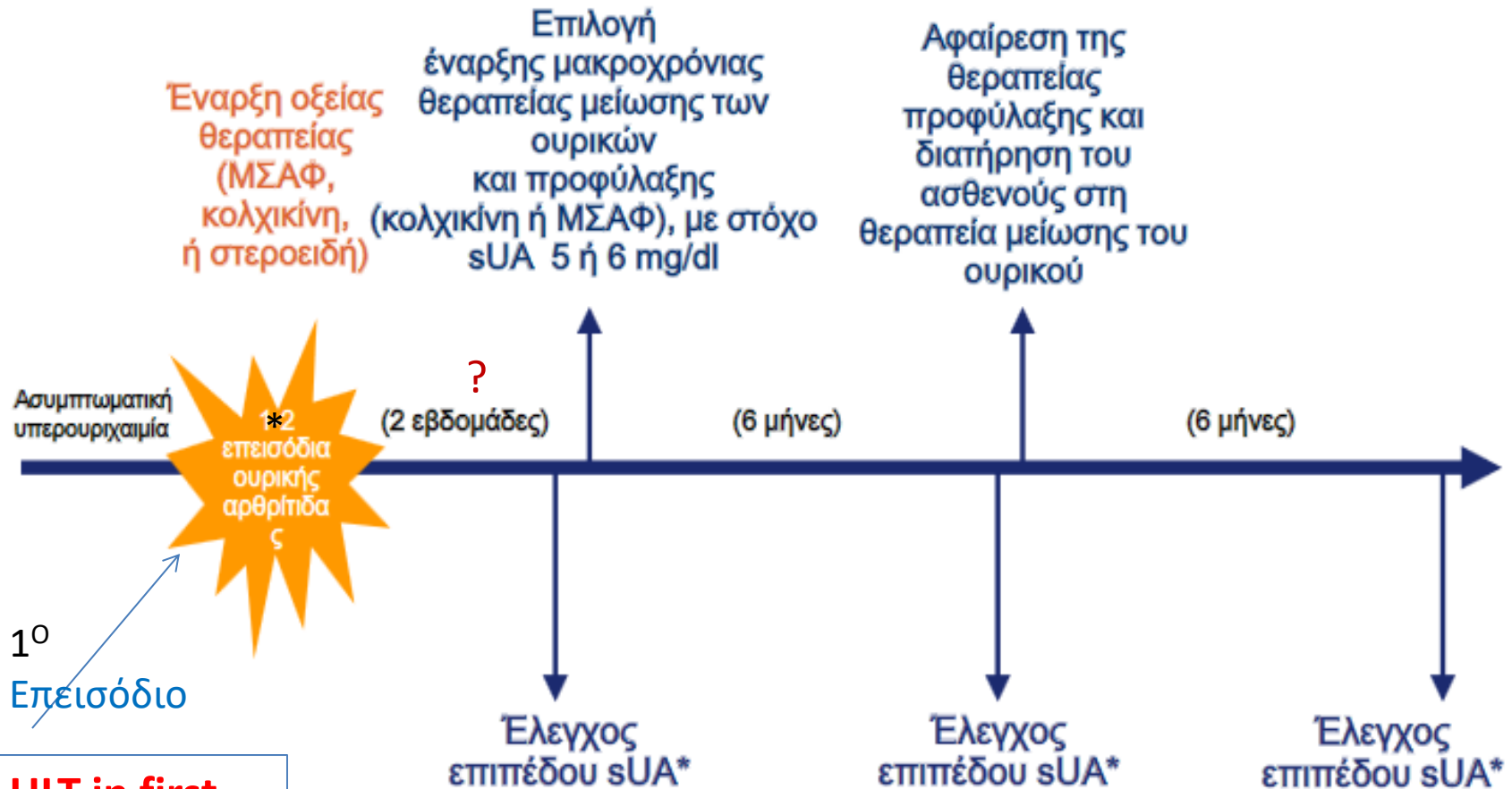
10 Pharmacological treatment of asymptomatic hyperuricaemia is not recommended to prevent gouty arthritis, renal disease or CV events

2b

D

8.6 (2.5)

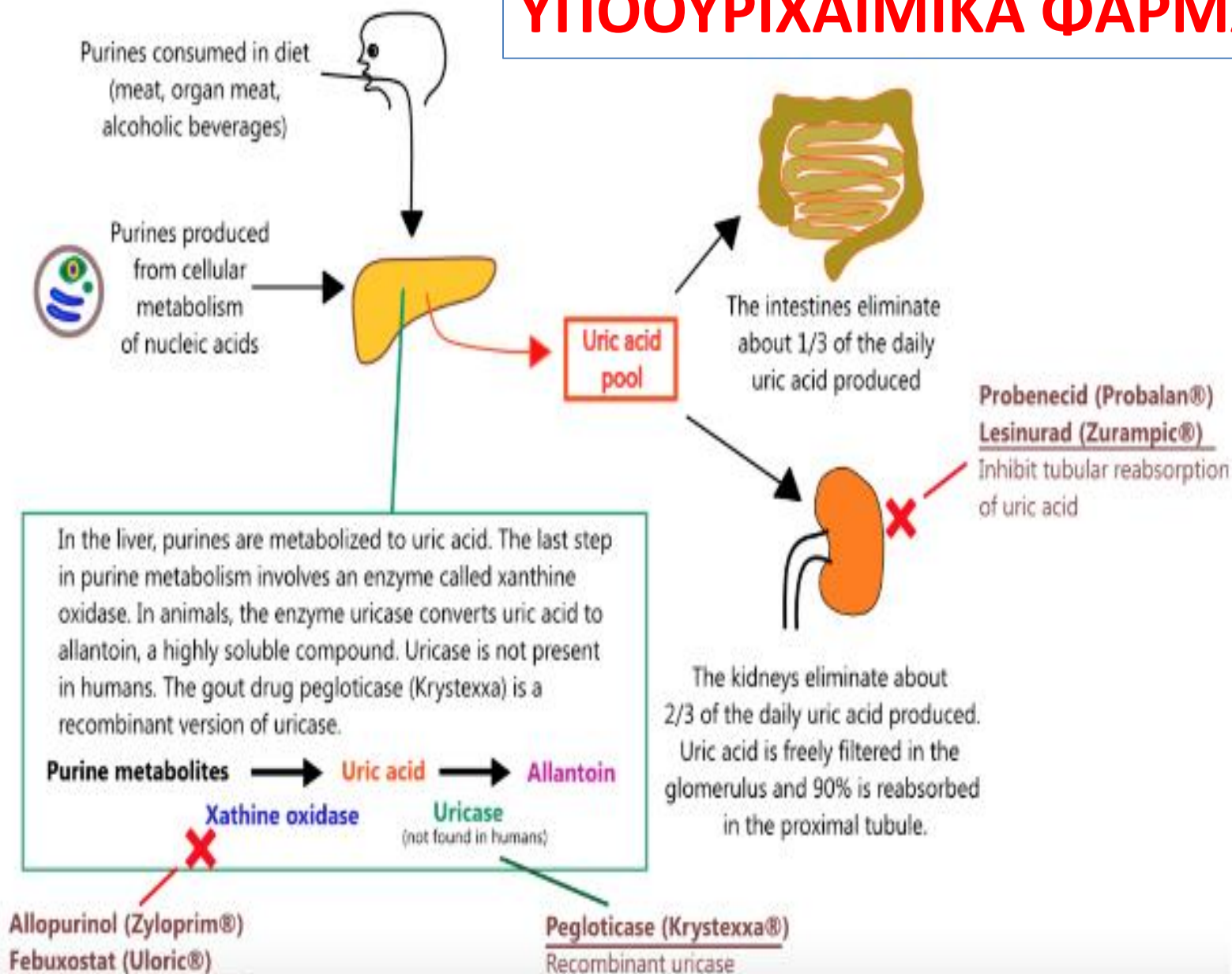
Θεραπευτική προσέγγιση ουρικής αρθρίτιδας



**ULT in first
gout flare if
CKD $\geq$ 3,
SU $>$ 9mg/dl,
urolithiasis**

URIC ACID HOMEOSTASIS

ΥΠΟΟΥΡΙΧΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



ΥΠΟΟΥΡΙΧΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΧΝΝ

Urate-lowering agents	Doses	Recommendations for CKD 3–5	Recommendations for CKD 5D (dialysis)
Xanthine oxidase inhibitors (XOI)^a			
Allopurinol ΑΗΣ ΔΕΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΥΨΟΣ ΔΟΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ	Starting: 50–100 mg daily; maximal approved: 800 mg/day (900 mg/day in the UK)	CrCl ≥ 30 mL/min: start with ≤ 100 mg/day ¹⁸ ; CrCl < 30 mL/min: start with 50 mg/day ¹⁸ Τιτλοποίηση προς τα πάνω μέχρι επίτευξη στόχου	Intermittent HD: should be administered post-dialysis ^{28,29} , start with 100 mg alternate days post-dialysis; daily HD: additional 50% of dose may be required post-dialysis; daily PD: start with 50 mg/day; all types of RRT: up-titrate dose with 50 mg-increments every 2–5 weeks, measure serum urate pre-dialysis
Febuxostat	Starting: 40 mg daily; maximal approved: 80 mg/day (120 mg in Europe)	Insufficient data for CrCl < 30 mL/min	Despite some successful reports of dialysis patients using febuxostat up to 80 mg/day, this agent is not FDA-approved for use in dialysis due to a lack of trials in this population ^{30–34}

ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ (AHS)

- Κλινικά χαρακτηριστικά
 - Εξάνθημα, πυρετός
 - Λευκοκυττάρωση, εοσινοφιλία
 - Ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια
 - Υψηλή θνητότητα
- Δεν σχετίζεται με ύψος δόσης στη ΧΝΝ
- Ο κίνδυνος σχετίζεται με αρχική δόση, το αλληλίο HLA-B* 5801 και είναι συχνότερο τους πρώτους έξι μήνες

ΥΠΟΟΥΡΙΧΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΧΝΝ

Urate-lowering agents	Doses	Recommendations for CKD 3–5	Recommendations for CKD 5D (dialysis)
-----------------------	-------	-----------------------------	---------------------------------------

Uricosuric Agents ^b			
Benzbromarone ^c	Starting: 25–50 mg daily; maximal approved: 200 mg/day	Contraindicated if CrCl <20 mL/min	Contraindicated
Lesinurad ^d	Starting: 200 mg daily together with XOI; maximal approved: 200 mg/day	Contraindicated if CrCl <45 mL/min	Contraindicated
Probenecid	Starting: 250 mg twice daily; maximal approved: 2000 mg/day	Not effective if CrCl ≤30 mL/min	Contraindicated
Sulfinpyrazone ^c	Starting: 50 mg twice daily; maximal approved: 800	Not effective if CrCl ≤30 mL/min	Contraindicated

ΥΠΟΟΥΡΙΧΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΧΝΝ

Urate-lowering agents	Doses	Recommendations for CKD 3–5	Recommendations for CKD 5D (dialysis)
Recombinant uricase			
Pegloticase	Starting: 8 mg IV every 2 weeks; maximal approved: 8 mg IV every 2 weeks	No dose adjustment needed	No dose adjustment needed ³⁵
Gout refractory to oral ULT			

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

	Normal kidney function	CKD 3–5	CKD 5D (Dialysis)
Colchicine	Up to 0.6 mg every 12 hours; once daily may be sufficient	CrCl ≥ 30 mL/min: dosage adjustment not required; CrCl < 30 mL/min: initial dose: 0.3 mg/day, caution if up-titrated; monitor closely for adverse effects	Not removed by dialysis; increased risk of myo/neurotoxicity; FDA label states 0.3 mg twice a week with close monitoring ⁸⁰
NSAID	Low-dose, e. g. naproxen 250 mg every 12 hours; lowest necessary dose	Avoid	May be considered

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΟΥΑ

General principles for gout flare management

Treatment options

- Colchicine
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- Glucocorticoids (PO, IA, IM, IV)
- ACTH (SC, IM)
- Interleukin-1 inhibitors (off-label in the US)
- Ice

Time to start

- Immediately – “medications-in-the-pocket”. Note, colchicine is less effective if started >24 hours after a flare has started

Dose

- High dose, then taper

Duration

- 7–14 days (until flare resolves; otherwise a rebound flare can occur)

Urate-lowering therapy

- No interruption

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΣΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΟΥΑ ΣΤΗ ΧΝΝ

	Normal kidney function	CKD 3–5	CKD 5D (Dialysis)
Colchicine	1.2 mg at the first sign of a gout flare followed by 0.6 mg one hour later; then, 0.6 mg every 12 hours or followed by other gout flare therapy	Not recommended in patients already receiving colchicine for prophylaxis; CrCl ≥ 30 mL/min: dosage adjustment not required; CrCl < 30 mL/min: consider dosage reduction; treatment course should not be repeated more frequently than every 14 days per FDA label	0.6 mg as a single dose; FDA approved label states that treatment course should not be repeated more frequently than every 14 days; not removed by dialysis
NSAID	Any NSAID in its full daily dose	CrCl 30 to 59 mL/min: avoid or use with caution depending on the kidney disease; CrCl < 30 mL/min: relatively contraindicated	May be used

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΟΛΧΙΚΙΝΗΣ

Toxicity Manifestations

- Neuromuscular toxicity

May manifest as mildly as a tingling sensation or a subjective weakness or severely as overt peripheral neuropathy with axonal degeneration and rhabdomyolysis; Common manifestations: proximal muscle weakness, elevated serum creatine kinase levels, neuropathy and/or myopathy on electromyography

- Blood dyscrasias

Myelosuppression, aplastic anemia

- Gastrointestinal manifestations

Anorexia, nausea, vomiting, bloating, diarrhea

- Pharyngeal pain

- Death

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΟΛΧΙΚΙΝΗΣ

Risk Factors

- Decreased kidney function
- Hepatic dysfunction
- Elderly patients
- Statins^a
- Fibrates
- High dose
- Concomitant use of P-glycoprotein or CYP3A4 inhibitors^b, such as:



Clarithromycin

- Cyclosporine
- Tacrolimus
- Certain antifungals
- Certain calcium channel blockers (verapamil, diltiazem)
- Grapefruit juice

Special alert

Concomitant use of colchicine with P-glycoprotein or CYP3A4 inhibitors, especially clarithromycin, is contraindicated in patients with chronic kidney disease as it can result in death⁹⁰

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΣΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΟΥΑ

	Normal kidney function	CKD 3–5	CKD 5D (Dialysis)
Steroid	0.5 mg/kg/day, followed by progressive weaning; for example, start prednisone at 30 mg/day, then reduce by 5 mg every 2 days	Dosage adjustment for CKD not required	Dosage adjustment for CKD not required
ACTH	Subcutaneous or intramuscular; treatment option for patients with restrictions to oral drugs; initial dose of 25–40 IU; doses repeated as clinically indicated	Dosage adjustment for CKD not required	Dosage adjustment for CKD not required
Interleukin-1 inhibitors	The off-label use of anakinra to treat gout flares in patients with multiple comorbidities and contraindications to the above-mentioned options has become more frequent in the US; canakinumab is approved for gout flare management by the EMA; dose: Anakinra 100 mg/day subcutaneously; Canakinumab 150 mg SC single dose, to be repeated no sooner than at least 12 weeks in patients who respond and require retreatment	CrCl <30 mL/min: For anakinra, mean plasma clearance of anakinra declined by 70–75%; consider dose reduction, as 100 mg every other day; for canakinumab, no dose reduction is needed, though clinical experience is limited	For anakinra: <2.5% of the administered dose of anakinra is removed by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis; consider dose reduction, as 100 mg every other day; for canakinumab, no dose reduction is needed, though clinical experience is limited

ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ: ΙΣΩΣ Η ΑΣΦΑΛΕΣΤΕΡΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΟΥΑ ΣΤΗ ΧΝΝ

- Δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης
- Μπορεί να δοθεί per os, IM, IV, IA
- Συνιστάται ενδαρθρική ένεση σε προσβολή 1 ή 2 αρθρώσεων
- Συνιστάται δεξαμεθαζόνη σε συνύπαρξη ΣΚΑ λόγω μικρότερης αλατοκορτικοειδούς δράσης από πρεδνιζόνη
- Δόση: 0,5 mg/Kg για 2 ημέρες και μετά σταδιακή μείωση

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΗΣΗ ΤΗΣ ΟΥΑ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Immunosuppressant Drugs

- The use of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) is contraindicated with concomitant purine analogues, such as azathioprine and mercaptopurine, since this combination can result in higher and potentially toxic plasma concentrations of these drugs, leading to bone marrow suppression.
- Preferably avoid the hyperuricemic effects of cyclosporine.
- As such, mycophenolate mofetil should generally be the preferred immunosuppressant for gout patients with a kidney transplant.

Urate-Lowering Therapy

- All available urate-lowering drugs may be considered, according to current level of kidney function.

Anti-Inflammatory Prophylaxis and/or Treatment of a Gout Flare

- NSAIDs should be used with caution and close monitoring of kidney function, considering their effects on kidney hemodynamics.
- Colchicine should be avoided in combination with cyclosporine and tacrolimus due to an increased risk of colchicine myotoxicity.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΧΝΑ

- 58 χρόνων, μακρύ ιστορικό ΟΥΑ χωρίς τόφους
- Επίσκεψη για 3^η φορά στα ΤΕΠ τον τελευταίο χρόνο με κρίση ΟΥΑ στο αρ. γόνατο και στη δεξ. 1^η MTP άρθρωση
- Έχει ΧΝΝ σταδίου 3b (eGFR =32 ml/min)
- Πρόσφατα SUA=7.9 mg/dl. Λαμβάνει 100 mg/Η Zyloric
- Υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, ΣΚΑ
- Για προφύλαξη λαμβάνει colchicine 0,6 mg μέρα παρά μέρα και αποφεύγει τα NSAIDs
- Αποφεύγει τη prednisone εξαιτίας της ΣΚΑ

Ανασκόπηση του περιστατικού

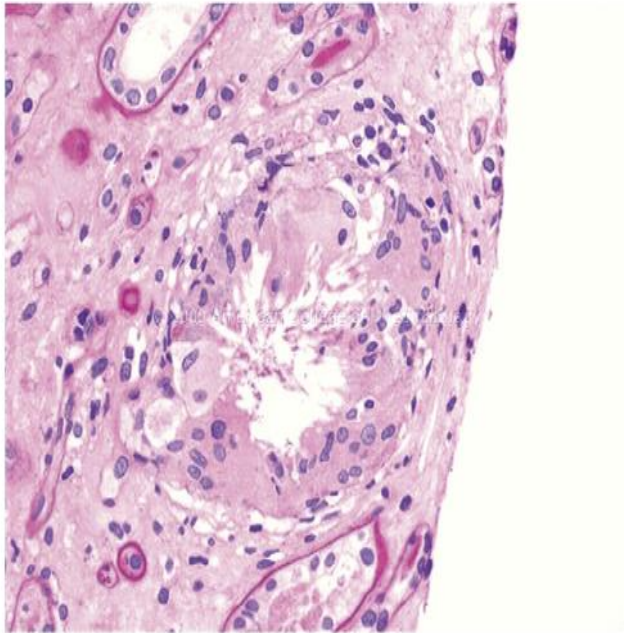
- Πρώτος στόχος η θεραπεία της κρίσης ΟΥΑ
 - Εξαιτίας της ΧΝΝ και της ΣΚΑ χορηγείται ενδοαρθρικά κορτιζόνη ή εναλλακτικά per os δεξαμεθαζόνη
 - Colchicine συνεχίζει με τη δόση προφύλαξης (0.6 μέρα παρά μέρα)
 - Allopurinol συνεχίζει με 100 mg για 2 βδομάδες μετά το πέρας της κρίσης, οπότε αυξάνεται στα 200 mg/Η ενώ συνεχίζεται η τιτλοποίηση προς τα πάνω μέχρι την επίτευξη του στόχου SUA <6 mg/dl (όχι τόφοι)
- Επίτευξη στόχου στα 450 mg Allopurinol (SUA=5.6 mg/dl)
- Έξι μήνες μετά διακοπή Colchicine λόγω διατήρησης του στόχου
- Για ένα χρόνο ο ασθενής ήταν ελεύθερος κρίσεων ΟΥΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η Υπερουριχαιμία αποτελεί αιτία ΟΝΒ
- Η ΧΝΝ προκαλεί υπερουριχαιμία μειώνοντας τη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέως
- Η Υπερουριχαιμία μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία και να επιδεινώσει τη ΧΝΝ μέσω πολλών μηχανισμών
- Η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας με φάρμακα δεν προλαμβάνει ούτε καθυστερεί την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής βλάβης

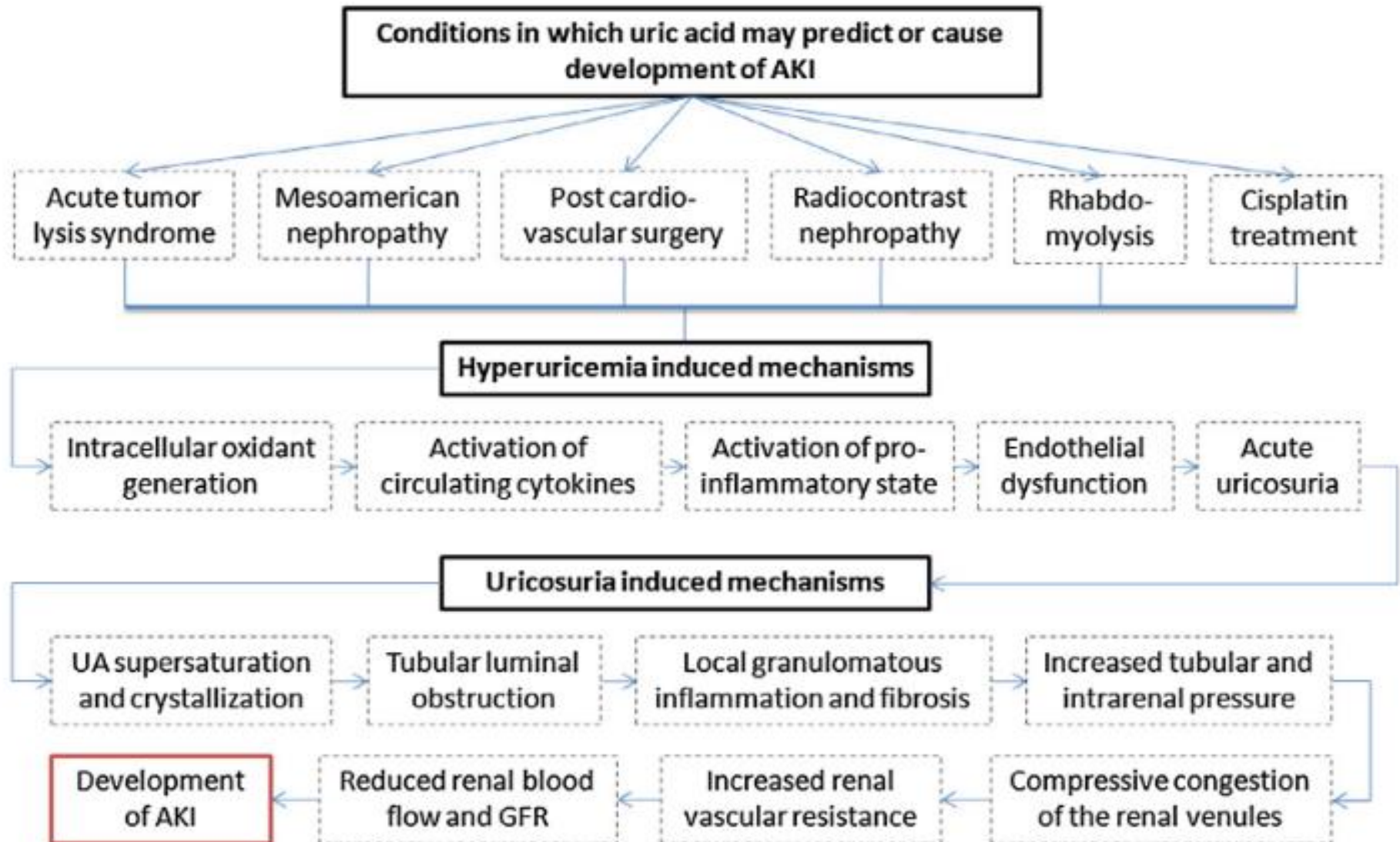
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

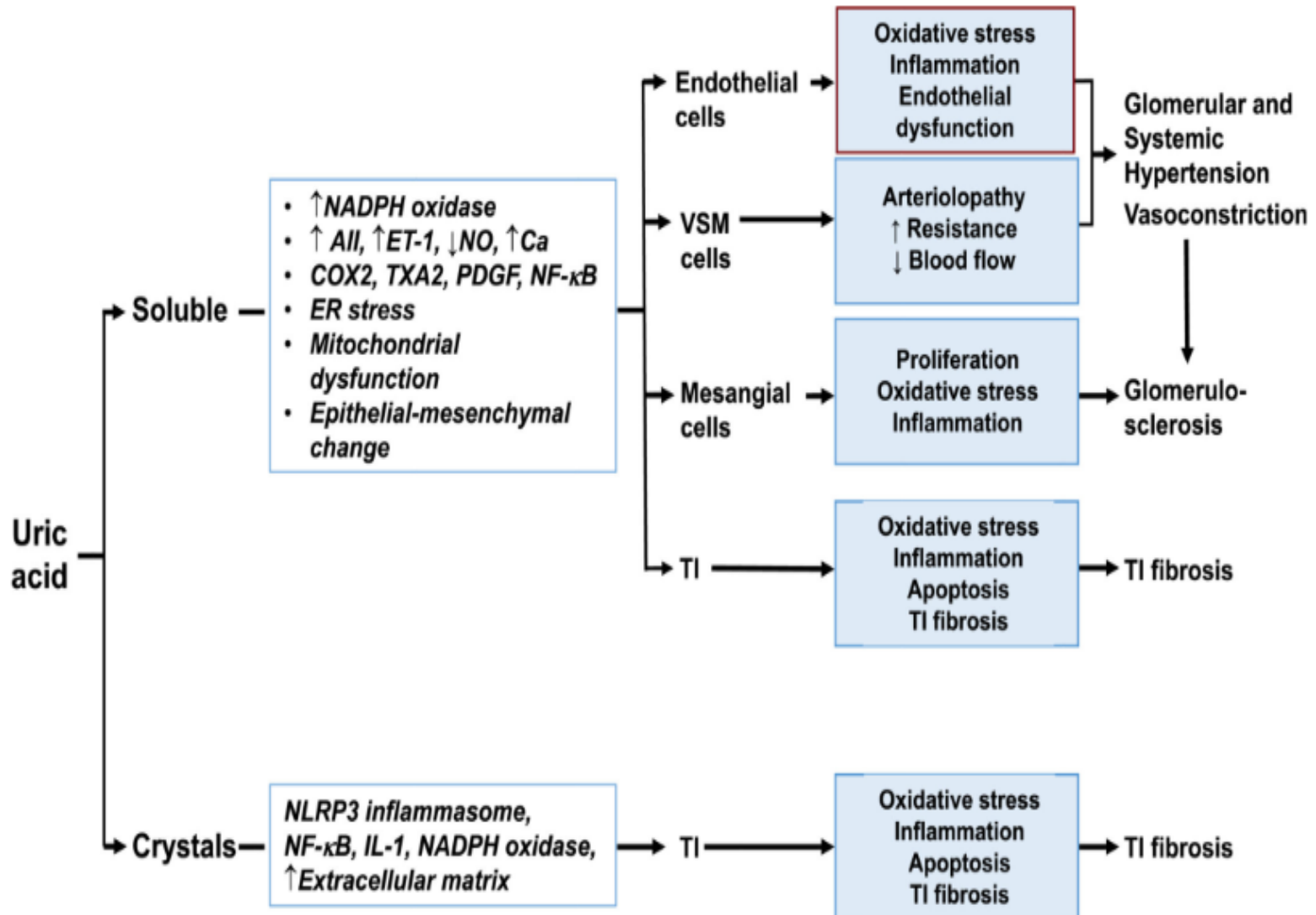
- Η αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας στη ΧΝΝ ακολουθεί τους ίδιους κανόνες όπως στο γενικό πληθυσμό
- Συχνά η δόση των υποουριχαιμικών φαρμάκων στη ΧΝΝ είναι υποθεραπευτική
- Χορηγούμε τα υποουριχαιμικά φάρμακα σε μικρές δόσεις και τιτλοποιούμε σταδιακά προς τα πάνω μέχρι την επίτευξη του στόχου
- **Ακολουθούμε την τακτική “ start low, and go slow”**
- Η αλλοπουρινόλη μπορεί να δοθεί και σε μεγάλες δόσεις σε χαμηλή GFR
- Η κορτιζόνη αποτελεί την ασφαλέστερη επιλογή στην κρίση ουρικής αρθρίτιδας στη ΧΝΝ



Urate nephropathy. There is chronic tubulointerstitial nephritis. Note the tubule distended by a collection of needle-like spaces, originally containing urate deposits, associated with multinucleated giant cells (PAS stain, magnification $\times 40$). (© 2011 American College of Rheumatology. Available online at Rheumatology Image Bank: <http://images.rheumatology.org/viewphoto.php?albumId=75676&imageId=2862276>.)

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ





Uric Acid

- Proliferation of VSMC
- Inhibition of proliferation of VEC with cell senescence
- Activation of local COX-2 & RAS
- Induction of inflammatory reaction
- Decrease in NO production
- Induction of oxidative stress

Preglomerular Arteriopathy

Ineffective autoregulation of glomerular pressure

Glomerular hypertension

Impairment of peritubular circulation

Renal ischemia

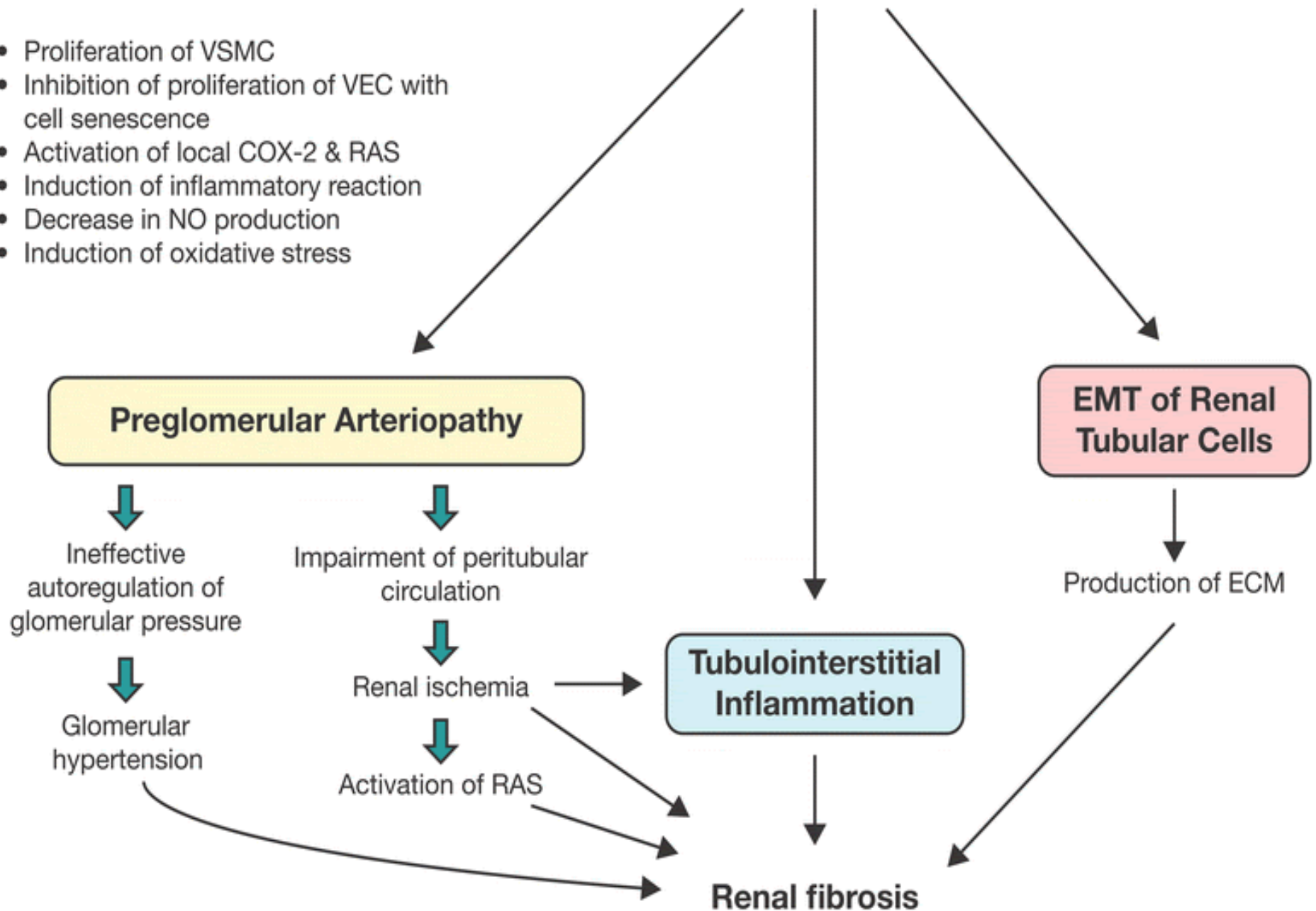
Activation of RAS

EMT of Renal Tubular Cells

Production of ECM

Tubulointerstitial Inflammation

Renal fibrosis



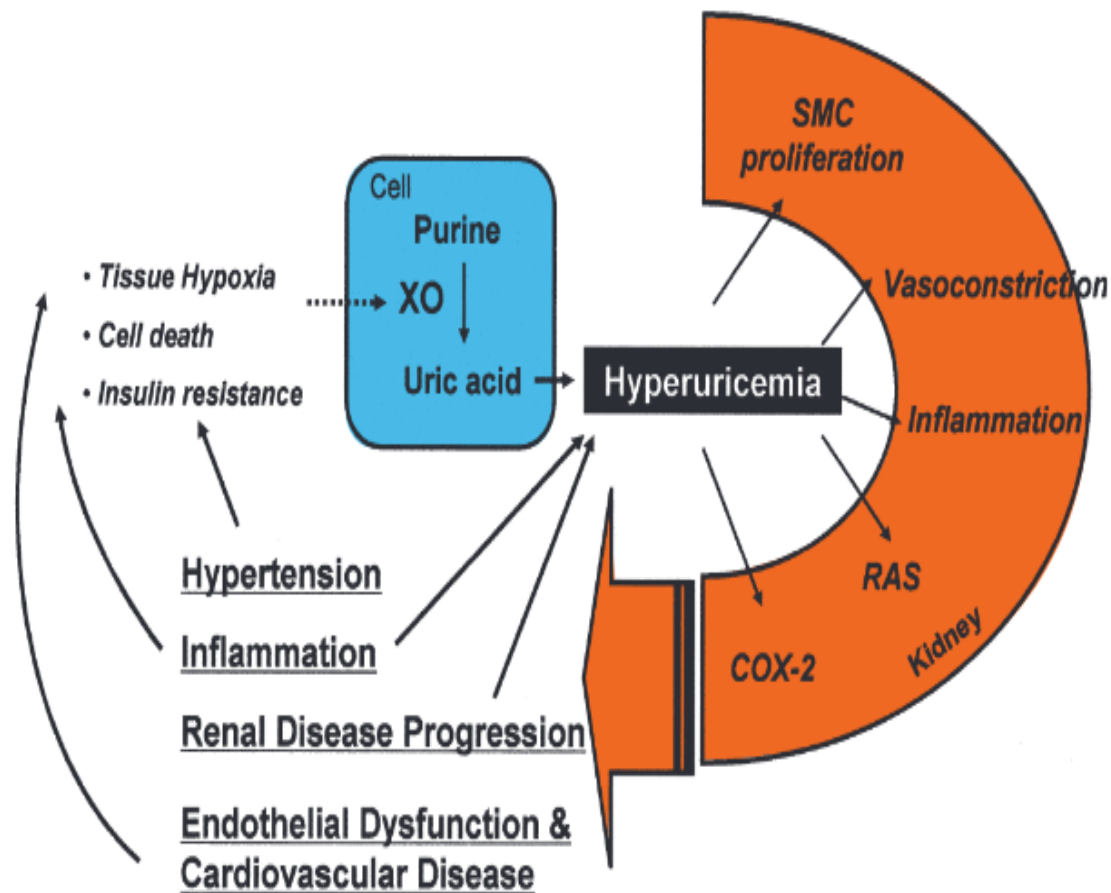


Figure 1. The potential interrelationships of uric acid, xanthine oxidase activity, and clinical endpoints of cardiovascular and renal disease.

Semin Nephrol 2005;25:43-9.

Χρόνια Νεφρική Νόσος

Στάδια ΧΝΝ

Στάδια	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	νεφρική βλάβη με φυσιολογική $\uparrow$ GFR	≥ 90
2	νεφρική βλάβη με ήπια $\downarrow$ GFR	60-89
3	μέτρια $\downarrow$ GFR	30-59
4	σοβαρή $\downarrow$ GFR	15-29
5	νεφρική ανεπάρκεια	< 15

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ :ΟΡΙΣΜΟΣ

- Κάθε τιμή ουρικού οξέος $> 6.8 \text{ mg/dl}$ είναι υπερουριχαιμία.
- Το 98 % αυτού κυκλοφορεί στο αίμα ως ουρικό μονονάτριο.

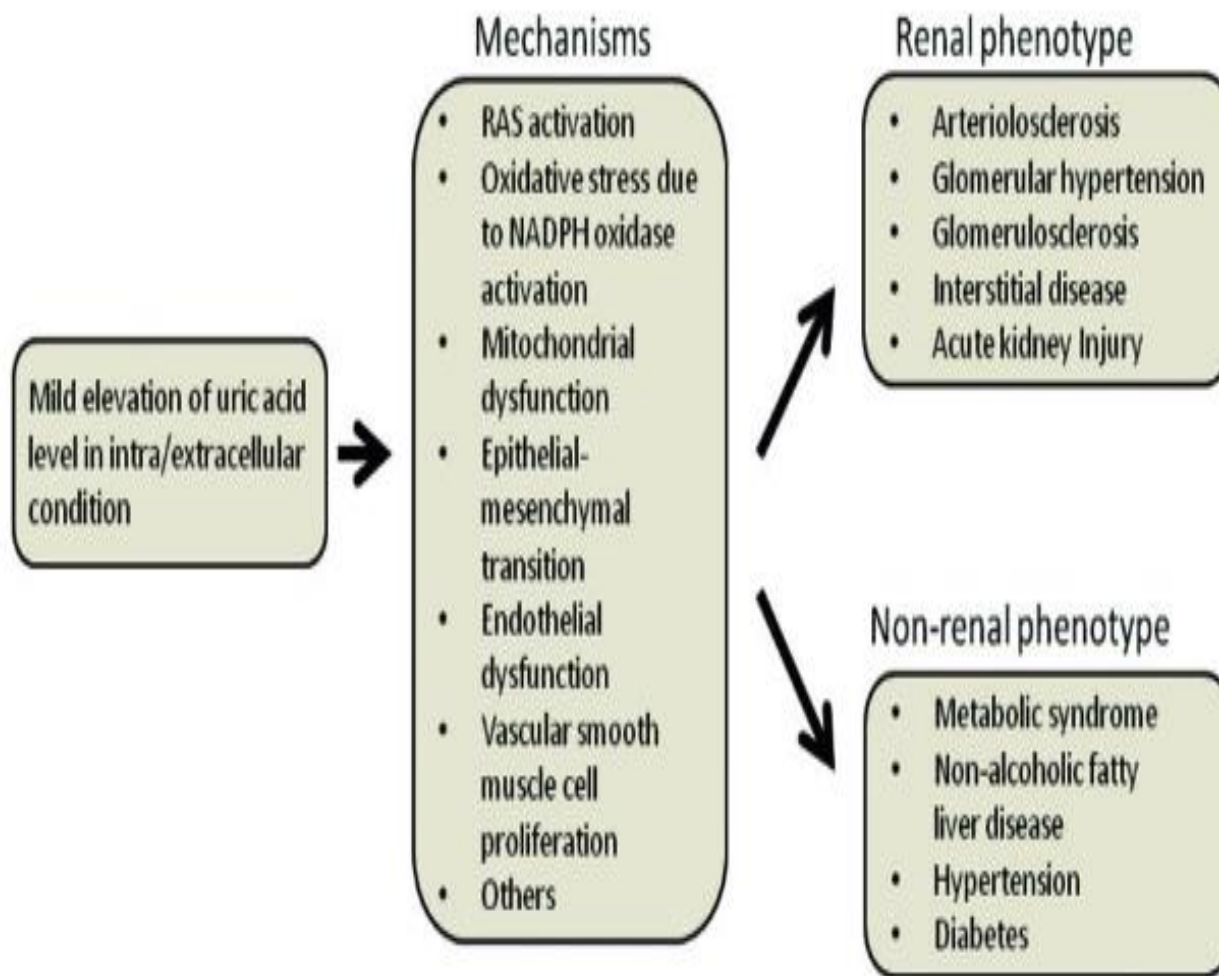


FIGURE 1: Mechanism by which uric acid contributes to the development of renal and non-renal diseases. RAS, renin-angiotensin system.

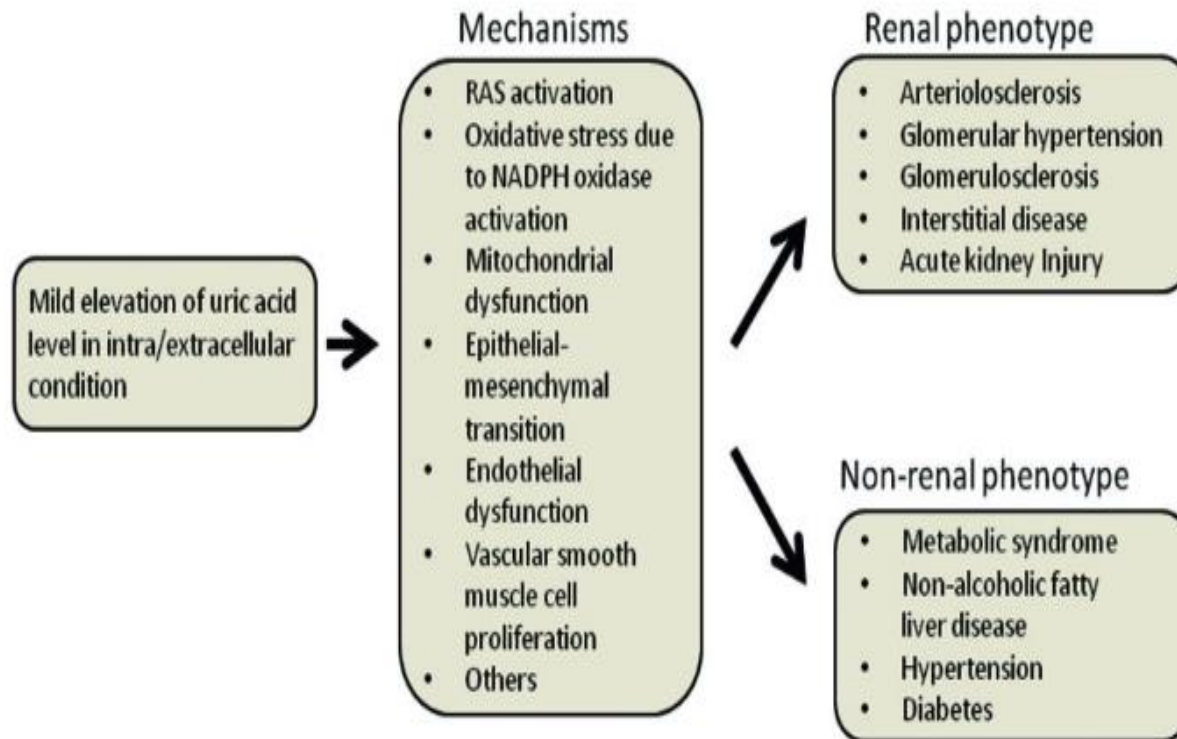
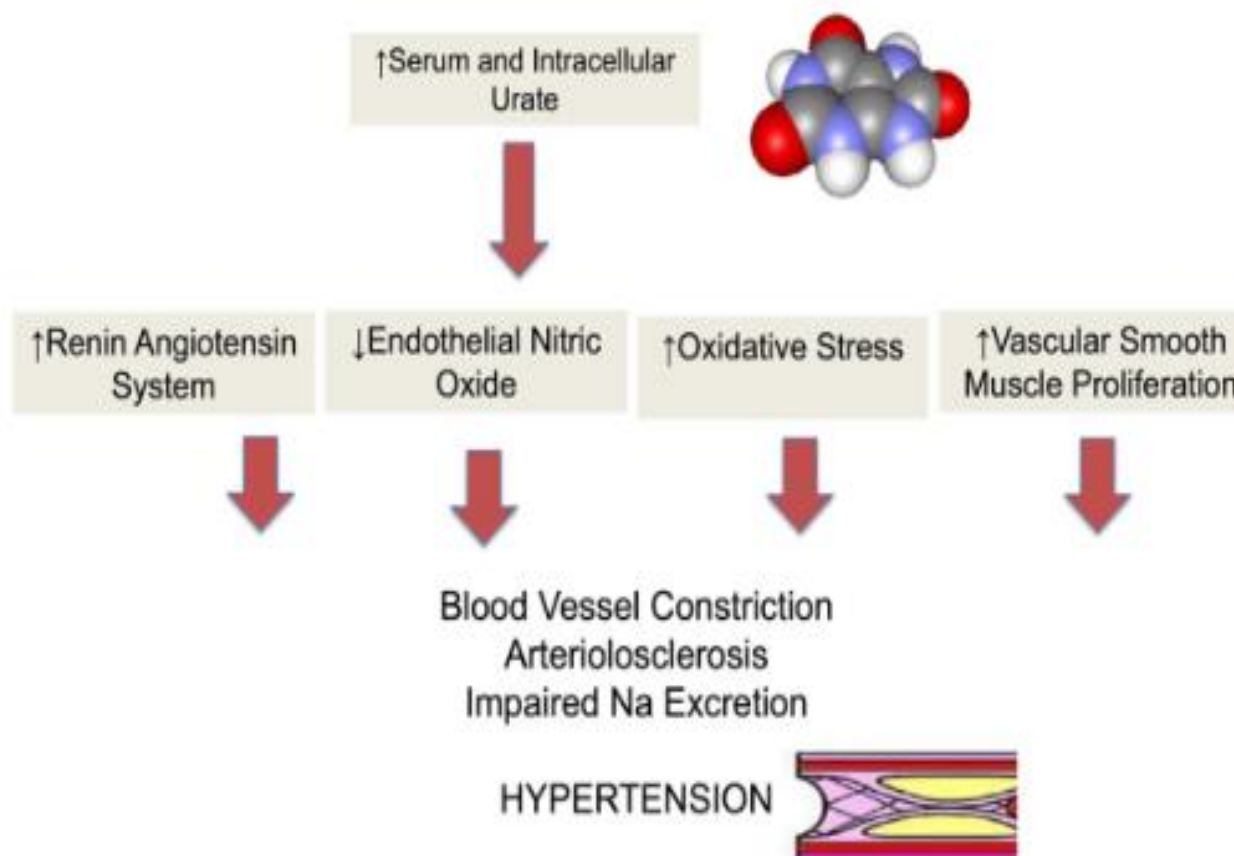


FIGURE 1: Mechanism by which uric acid contributes to the development of renal and non-renal diseases. RAS, renin–angiotensin system.

Table 1: An elevated serum uric acid predicts the development of CKD

Location	Population	Follow-up (years)	Type	Indep?	Author (year)
Japan	6403 adults	2	CKD	Yes	Iseki (2001)
Japan	48 177 adults	10	ESRD	Women	Iseki (2004)
Thailand	3499 adults	12	CKD	Yes	Domrongkitchaiporn (2005)
USA	5808 adults	5	CKD	No	Chonchol (2007)
Austria	21 457 adults	7	CKD	Yes	Obermayr (2008)
USA	13 338 adults	8.5	CKD	Yes	Weiner (2008)
Austria	17 375 adults	7	CKD	Yes	Obermayr (2008)
USA	177 500 adults	25	ESRD	Yes	Hsu (2009)
USA	355 type 1 diabetes ^a	6	CKD	Yes	Ficociello (2010)
Italy	900 adults	5	CKD	Yes	Bellomo (2010)
Japan	7078 adults	5	CKD	Yes	Sonoda (2011)
Taiwan	94 422 adults	3.5	CKD	Men	Wang (2011)
Israel	2449 adults	26	ESRD	Yes	Ben-Dov (2011)
Japan	14 399 adults	5	CKD	Yes	Yamada (2011)
USA	488 renal transplants	1	Graft Loss	Yes	Haririan (2011)
China	1410 adults	4	CKD	Yes	Zhang (2012)
Korea	14 939 adults	10.2	CKD	Men	Mok (2012)
Italy	1449 type 2 diabetics	5	CKD	Yes	Zoppini (2012)



Mechanism of hyperuricemia-induced hypertension. Hyperuricemia-induced hypertension has been proposed to be a consequence of the effect of serum and/or intracellular urate to stimulate the renin-angiotensin-aldosterone system, lower endothelial nitric oxide, induce oxidative stress, and stimulate vascular smooth muscle cell proliferation, resulting in systemic and renal vasoconstriction and arteriosclerosis leading to hypertension.

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Κοινή μεταβολική διαταραχή της ουρικής νόσου

Ορισμοί

✓ Επιδημιολογικός

Συγκέντρωση ουρικού οξέως > 2 SD από τη μέση τιμή υγιούς πληθυσμού ίδιου φύλου και ηλικίας

✓ Παθολογοφυσιολογικός

Τιμή ουρικού οξέος στο αίμα $> 6,8$ mg/dL (όριο διαλυτότητας)

Επιπολασμός της υπερουριχαιμίας στις ΗΠΑ: 5%

Αίτια υπερουριχαιμίας

1. Υπερπαραγωγή ουρικού

- Πρωτοπαθής

- Ιδιοπαθής
- Κληρονομικές ενζυμικές διαταραχές

- Δευτεροπαθής

- Αυξημένη πρόσληψη πουρινών με τις τροφές
- Αυξημένος καταβολισμός των νουκλεοτιδίων
 - ✓ Μυελοϋπερπλαστικές/λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι
 - ✓ Αιμολυτικές αναιμίες
 - ✓ Ψωρίαση
- Επιταχυνόμενη αποδόμηση ATP
 - ✓ Νοσήματα από εναπόθεση γλυκογόνου
 - ✓ Έντονη άσκηση
 - ✓ Κατάχρηση αιθανόλης

2. Μειωμένη απέκκριση ουρικού

- Πρωτοπαθής

- Ιδιοπαθής

- Δευτεροπαθής

- Μειωμένη νεφρική λειτουργία

- Αναστολή σωληναριακής απέκκρισης

- ✓ Οξέωση

- Αύξηση σωληναριακής επαναρρόφησης

- ✓ Αφυδάτωση

- ✓ Διουρητικά

- ✓ Ινσουλινοαντοχή

- Άλλοι μηχανισμοί

- ✓ Υπερπαραθυρεοϊδισμός

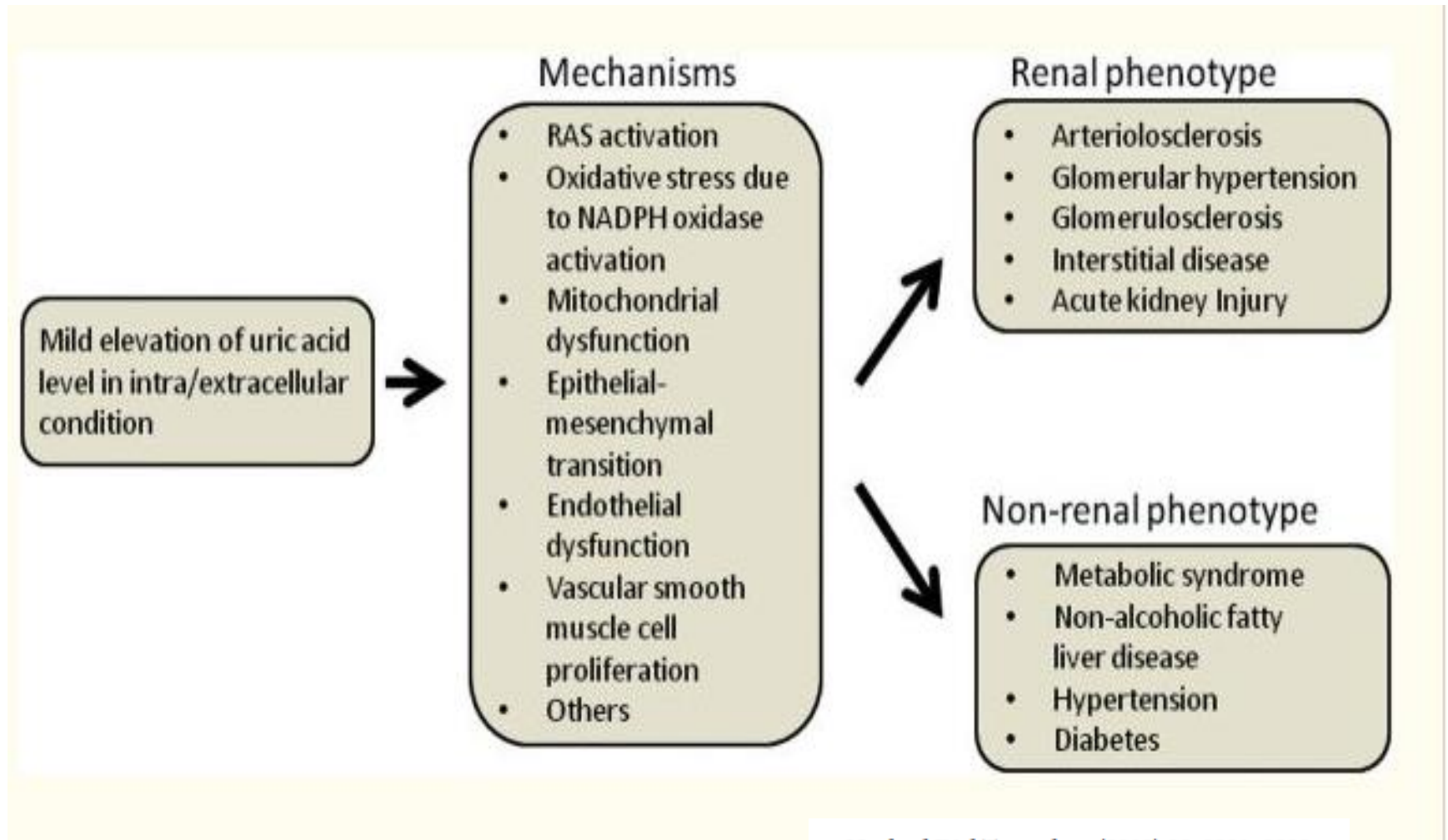
- ✓ Φάρμακα

- ✓ Νεφροπάθεια από μόλυβδο

Experimental Models in Which Lowering Serum Urate Prevents or Improves Kidney Injury

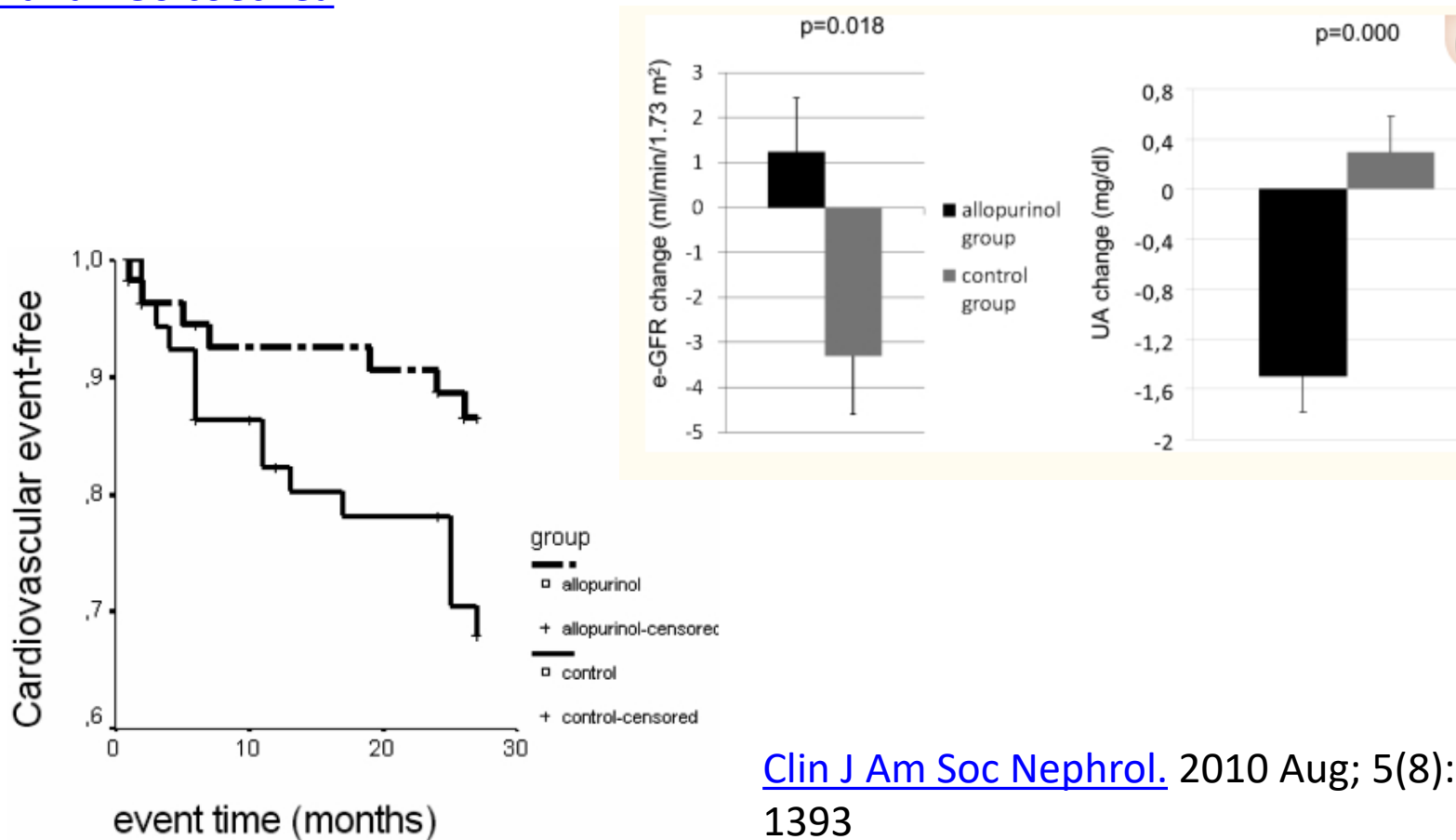
Model	Hyperuricemia	UA-Lowering Drug	References
Oxonic acid (rat)	Yes	Allopurinol, febuxostat, benziadarone, thiadiazolopyrimidin-5-one analogue	54 , 55 , 62–64
Oxonic acid + 5/6 nephrectomy (rat)	Yes	Allopurinol, febuxostat	43 , 59 , 65
Oxonic acid + cyclosporine (rat)	Yes		66
Tacrolimus-induced nephrotoxicity (rat)	Yes	Febuxostat	67
Cyclosporine-induced nephrotoxicity (rat)	Yes	Allopurinol, benzbromarone	68
Diabetic nephropathy associated with type 1 diabetes (rat)	No	Febuxostat	69
Diabetic nephropathy associated with type 2 diabetes (rat, mouse, in vitro culture)	Yes	Febuxostat, allopurinol	70–72
Spontaneously hypertensive rat	Not reported	Allopurinol	73
Rhabdomyolysis-induced AKI (rat)	Not reported	Allopurinol	74
Oxonic acid + cisplatin-induced AKI (rat)	Yes	Rasburicase	49
Unilateral ureteral obstructive nephropathy (rat)	Yes	Febuxostat	75
Renal ischemia-reperfusion injury (rat)	No	Febuxostat	76

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗΣ



Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk

[Marian Goicoechea](#)

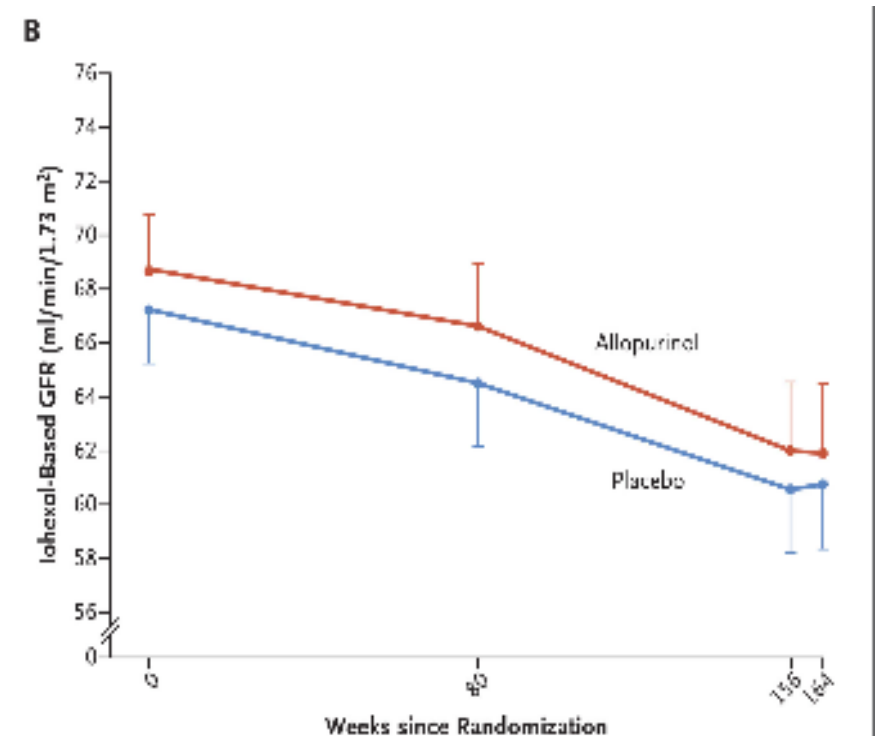
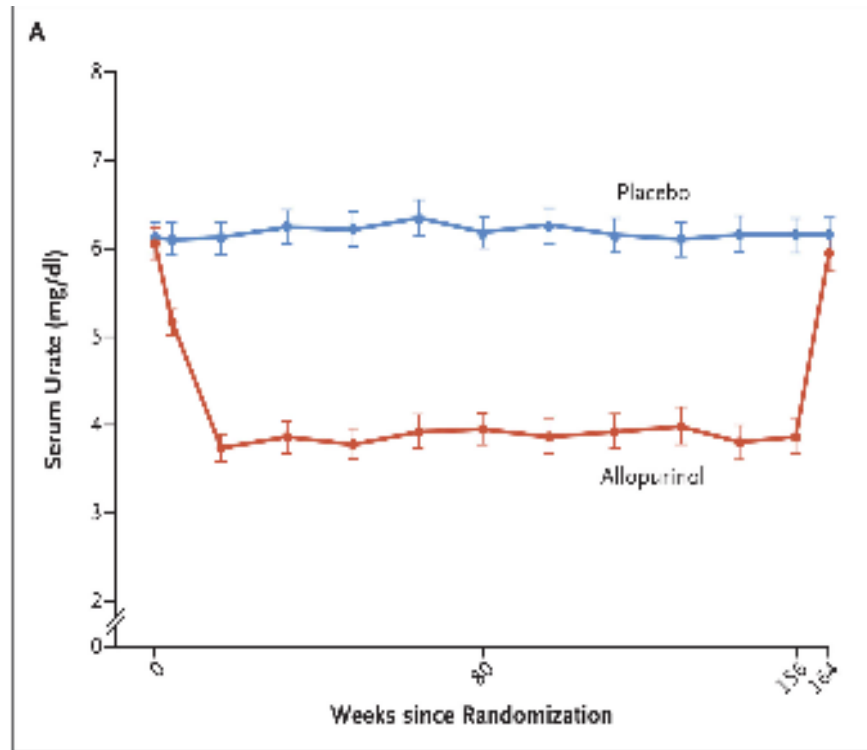


[Clin J Am Soc Nephrol.](#) 2010 Aug; 5(8): 1388–1393

Conclusions: Allopurinol decreases C-reactive protein and slows down the progression of renal disease in patients with chronic kidney disease. In addition, allopurinol reduces cardiovascular and hospitalization risk in these subjects.

Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes

Alessandro Doria, M.D., Ph.D., M.P.H., Andrzej T. Galecki, M.D., Ph.D., Cathie Spino, Sc.D., Rodica Pop-Busui, M.D., Ph.D., David Z. Cherney, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., Afshin Parsa, M.D., M.P.H., Peter Rossing, M.D., Ronald J. Sigal, M.D., M.P.H., Maryam Afkarian, M.D., Ph.D., Ronnie Aronson, M.D., M. Luiza Caramori, M.D., Ph.D., et al., for the PERL Study Group* N Engl J Med 2020; 382:2493-2503



Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes

Alessandro Doria, M.D., Ph.D., M.P.H., Andrzej T. Galecki, M.D., Ph.D., Cathie Spino, Sc.D., Rodica Pop-Busui, M.D., Ph.D., David Z. Cherney, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., Afshin Parsa, M.D., M.P.H., Peter Rossing, M.D., Ronald J. Sigal, M.D., M.P.H., Maryam Afkarian, M.D., Ph.D., Ronnie Aronson, M.D., M. Luiza Caramori, M.D., Ph.D., [et al.](#), for the PERL Study Group* N Engl J Med 2020; 382:2493-2503

Table 1. Characteristics of the Trial Participants at Baseline.*

Characteristic	Placebo (N = 263)	Allopurinol (N = 267)	Total (N = 530)
Age — yr	51.8±10.6	50.4±11.2	51.1±10.9
Male sex — no. (%)	168 (63.9)	183 (68.5)	351 (66.2)
Race — no. (%)†			
White	216 (82.1)	230 (86.1)	446 (84.2)
Black	30 (11.4)	28 (10.5)	58 (10.9)
Other	17 (6.5)	9 (3.4)	26 (4.9)
Diabetes duration — yr	35.3±12.5	33.8±12.2	34.6±12.3
Body-mass index	29.5±5.9	29.5±6.1	29.5±6.0
Glycated hemoglobin — %	8.2±1.3	8.2±1.3	8.2±1.3
Serum urate — mg/dl‡	6.1±1.5	6.1±1.5	6.1±1.5
Blood pressure — mm Hg‡			
Systolic	126.3±13.6	125.6±14.7	126.0±14.2
Diastolic	71.3±10.0	71.2±10.4	71.2±10.2
Iohexol-based GFR — ml/min/1.73 m ² ‡	67.3±16.7	68.7±17.1	68.0±16.9
Serum creatinine-based estimated GFR — ml/min/1.73 m ² ‡	74.0±19.4	75.4±18.7	74.7±19.1
Median urinary albumin excretion rate (IQR) — µg/min§	43.0 (9.0–198.0)	41.1 (7.7–216.0)	41.6 (8.5–207.5)
Use of renin–angiotensin system inhibitor — no. (%)	230 (87.5)	247 (92.5)	477 (90.0)

Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease

Sunil V. Badve, Ph.D., Elaine M. Pascoe, M.Biostat., Anushree Tiku, M.B., B.S., Neil Boudville, D.Med., Fiona G. Brown, Ph.D., Alan Cass, Ph.D., Philip Clarke, Ph.D., Nicola Dalbeth, M.D., Richard O. Day, M.D., Janak R. de Zoysa, M.B., Ch.B., Bettina Douglas, M.N., Randall Faull, Ph.D., et al., for the CKD-FIX Study Investigators*

N Engl J Med 2020; 382:2504-2513

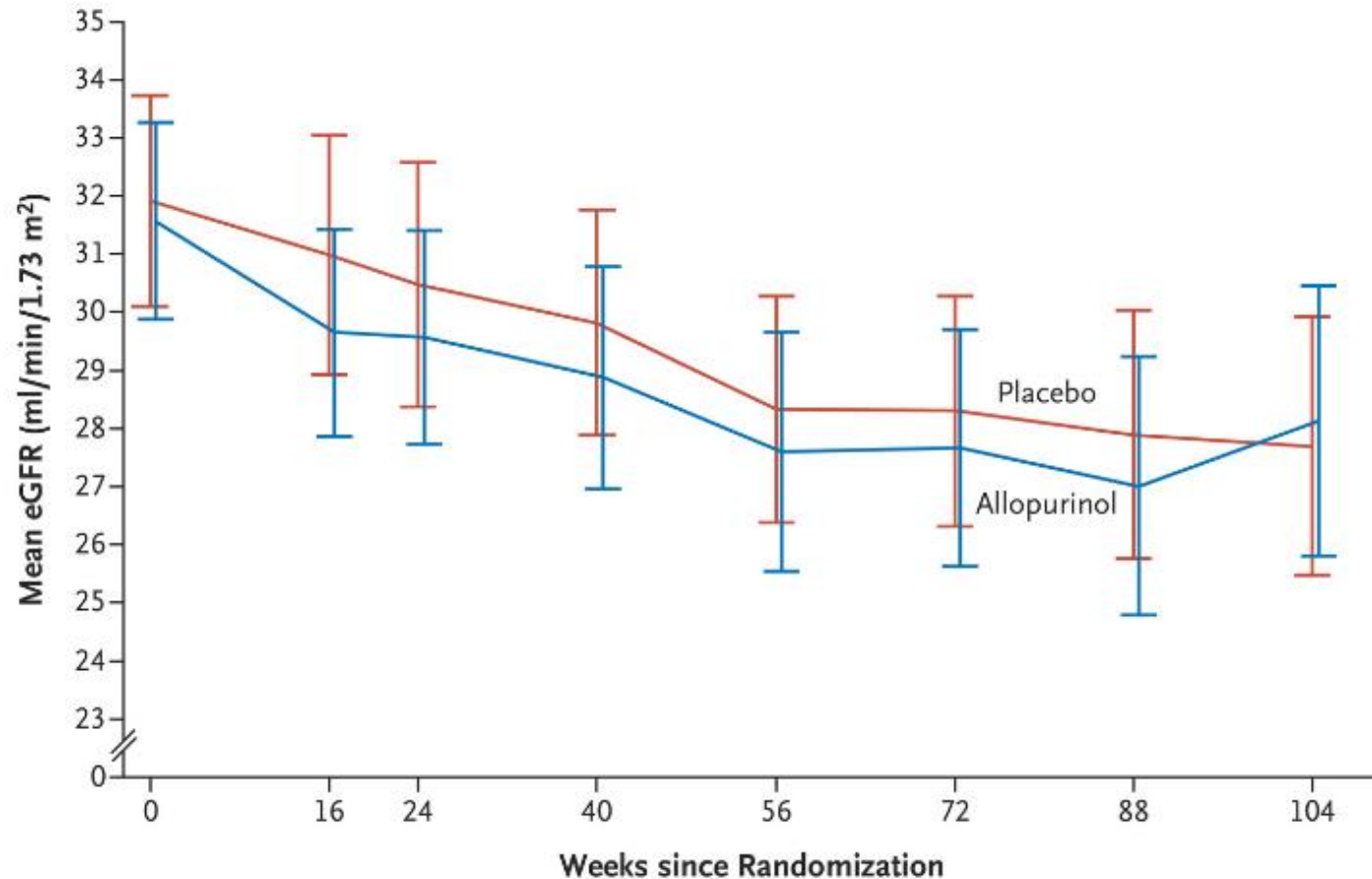


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.^a

Characteristic	Allopurinol (N=182)	Placebo (N=181)	Total (N=363)
Age — yr	62.3 ± 12.6	62.6 ± 12.9	62.4 ± 12.7
Female sex — no. (%)	70 (38)	65 (36)	135 (37)
Race or ethnic group — no. (%) [†]			
White	143 (79)	129 (71)	272 (75)
Australian Aboriginal or Torres Strait Islander	2 (1)	2 (1)	4 (1)
New Zealand Maori	13 (7)	15 (8)	28 (8)
Asian	8 (4)	11 (6)	19 (5)
Other	16 (9)	24 (13)	40 (11)
Median body-mass index (IQR) [‡]	30 (26–36)	31 (27–35)	30 (26–36)
Blood pressure — mm Hg [§]			
Systolic	138.4±18.2	140.2±20.0	139.3±19.1
Diastolic	76.8±11.1	76.5±12.2	76.7±11.6
Primary cause of kidney disease — no. (%)			
Diabetic kidney disease	73 (41)	90 (50)	165 (45)
Nondiabetic kidney disease	107 (59)	91 (50)	198 (55)
Diabetes mellitus — no. (%)	104 (57)	106 (59)	210 (58)
Hypertension — no. (%)	171 (94)	173 (96)	344 (95)
Cardiovascular disease — no. (%)	58 (32)	64 (35)	122 (34)
SF-36 quality-of-life summary score [¶]	68.8±18.7	68.2±18.8	68.5±18.8
Receiving ACE inhibitor — no. (%)	71 (39)	75 (41)	146 (40)
Receiving ARB — no. (%)	63 (35)	67 (37)	130 (36)
eGFR — ml/min/1.73 m ²	31.6 ± 11.7	31.9 ± 12.4	31.7 ± 12.0
Median urinary albumin:creatinine ratio (IQR)	716.9 (237.2–1947)	716.9 (246.0–1857)	716.9 (244.3–1857)
Serum urate — mg/dl ^{**}	8.2±1.8	8.2±1.7	8.2±1.8

Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease

Sunil V. Badve, Ph.D., Elaine M. Pascoe, M.Biostat., Anushree Tiku, M.B., B.S., Neil Boudville, D.Med., Fiona G. Brown, Ph.D., Alan Cass, Ph.D., Philip Clarke, Ph.D., Nicola Dalbeth, M.D., Richard O. Day, M.D., Janak R. de Zoysa, M.B., Ch.B., Bettina Douglas, M.N., Randall Faull, Ph.D., [et al.](#), for the CKD-FIX Study Investigators*

N Engl J Med 2020; 382:2504-2513

Table 2. Effects of Allopurinol on Secondary Outcomes.

Outcome*	Allopurinol <i>no./total no. (%)</i>	Placebo <i>no./total no. (%)</i>	Risk Ratio (95% CI)†	Hazard Ratio (95% CI)‡
40% decrease in eGFR, end-stage kidney disease, or death	63/182 (35)	51/181 (28)	1.23 (0.90–1.67)	1.34 (0.92–1.93)
30% decrease in eGFR, end-stage kidney disease, or death	82/182 (45)	72/181 (40)	1.13 (0.89–1.44)	1.23 (0.90–1.69)
40% decrease in eGFR	47/166 (28)	37/167 (22)	1.28 (0.88–1.86)	1.39 (0.90–2.13)
30% decrease in eGFR	70/170 (41)	63/172 (37)	1.12 (0.86–1.47)	1.21 (0.86–1.70)
End-stage kidney disease	25/171 (15)	19/175 (11)	1.35 (0.77–2.35)	1.38 (0.76–2.50)
Death from any cause	11/157 (7)	6/162 (4)	1.89 (0.72–4.99)	1.89 (0.70–5.11)
Fatal or nonfatal cardiovascular event	22/152 (14)	30/163 (18)	0.79 (0.48–1.30)	0.74 (0.43–1.29)
Hospitalization for any cause	83/171 (49)	77/172 (45)	1.08 (0.86–1.36)	1.17 (0.86–1.60)

ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ ΣΤΟ ΕΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

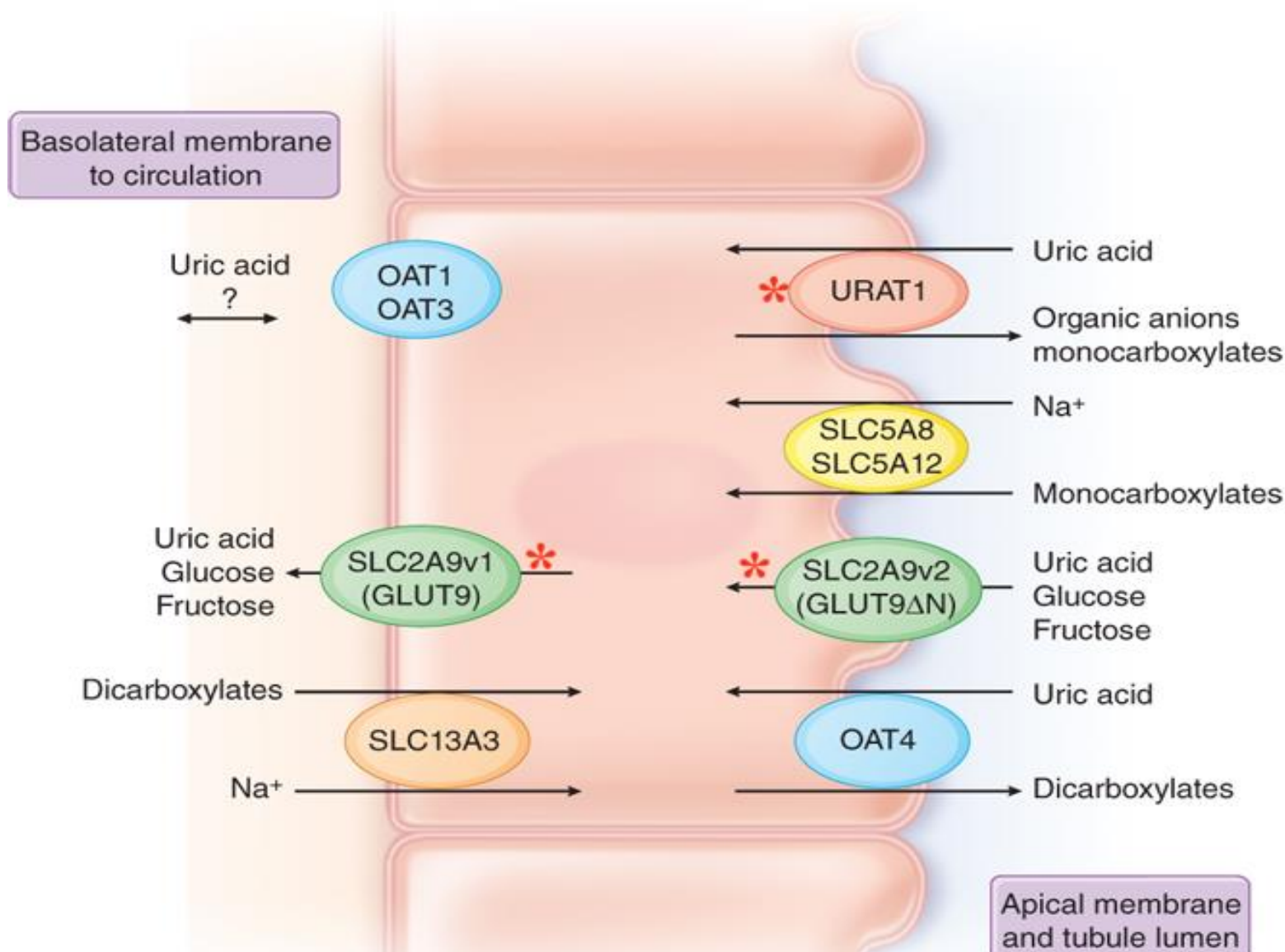


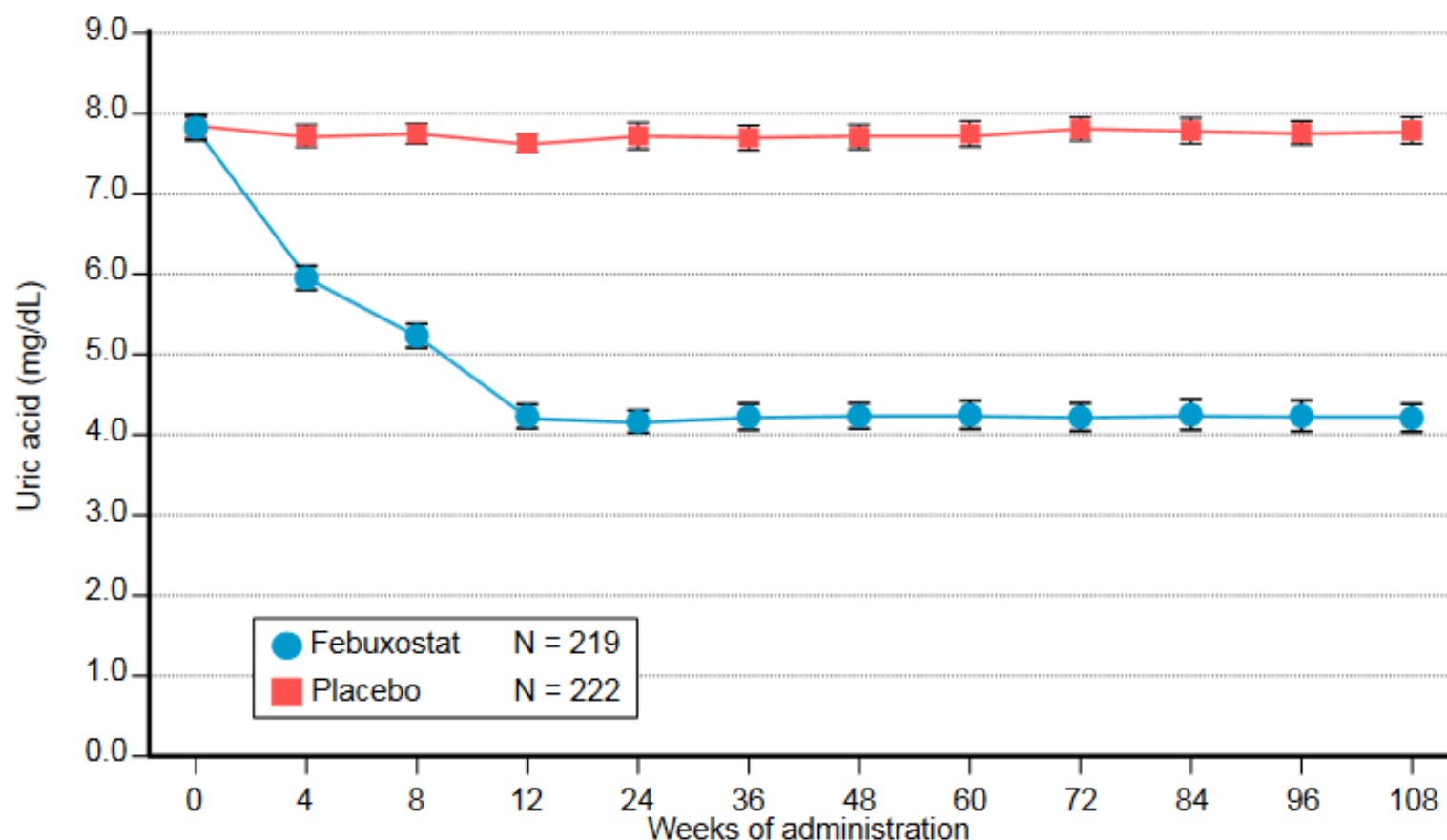
Figure 3: Role of URAT1 and GLUT9 in proximal tubular urate transport. Harrison's Principle of Internal Medicine, 20th edition.

Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial



Kenjiro Kimura, Tatsuo Hosoya, Shunya Uchida, Masaaki Inaba, Hirofumi Makino, Shoichi Maruyama, Sadayoshi Ito, Tetsuya Yamamoto, Yasuhiko Tomino, Iwao Ohno, Yugo Shibagaki, Satoshi Iimuro, Naohiko Imai, Masanari Kuwabara, Hiroshi Hayakawa, Hiroshi Ohtsu, and Yasuo Ohashi; on behalf of the FEATHER Study Investigators

AJKD Vol 72 | Iss 6 | December 2018

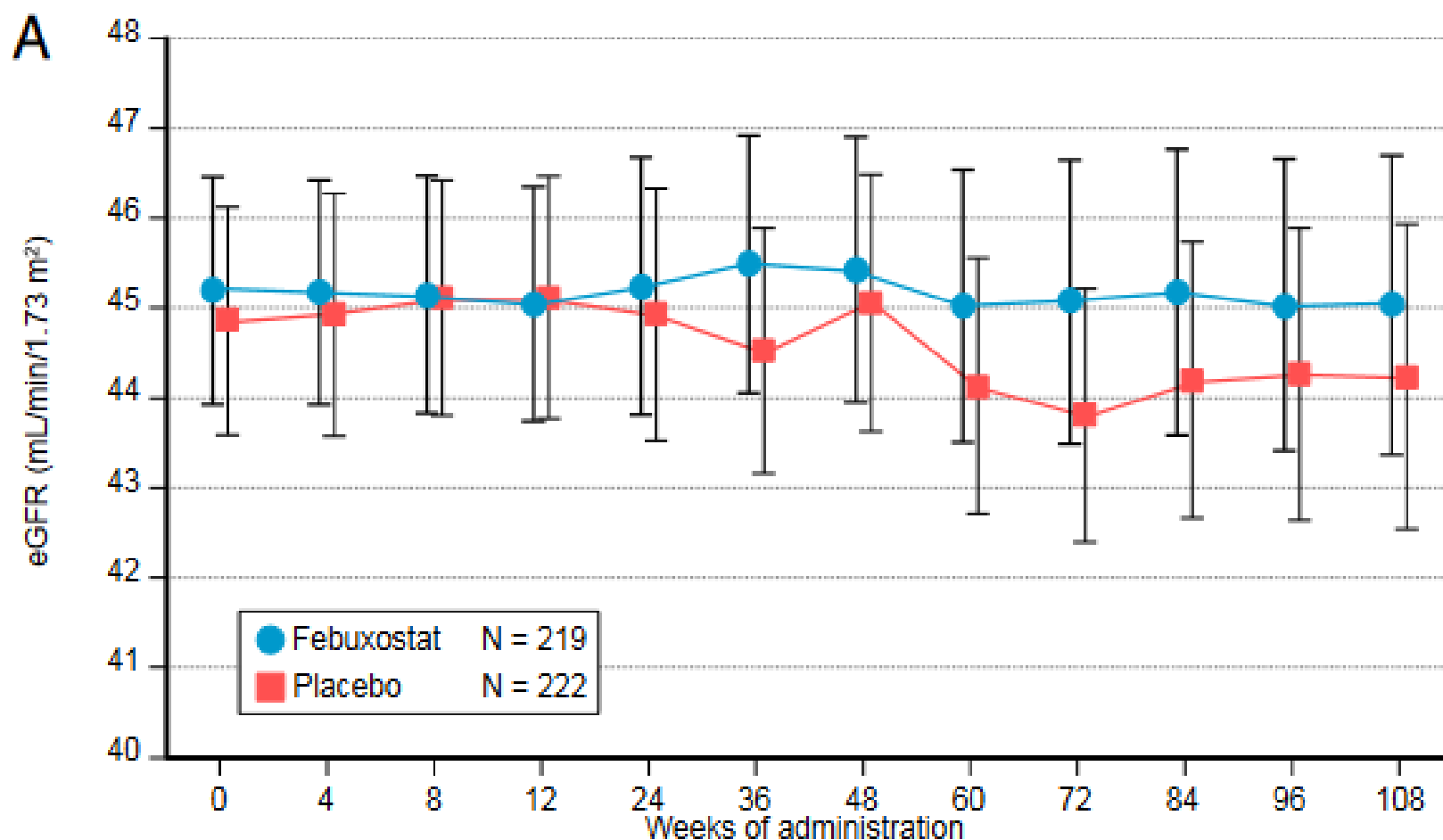


Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial



Kenjiro Kimura, Tatsuo Hosoya, Shunya Uchida, Masaaki Inaba, Hirofumi Makino, Shoichi Maruyama, Sadayoshi Ito, Tetsuya Yamamoto, Yasuhiko Tomino, Iwao Ohno, Yugo Shibagaki, Satoshi Iimuro, Naohiko Imai, Masanari Kuwabara, Hiroshi Hayakawa, Hiroshi Ohtsu, and Yasuo Ohashi; on behalf of the FEATHER Study Investigators

AJKD Vol 72 | Iss 6 | December 2018

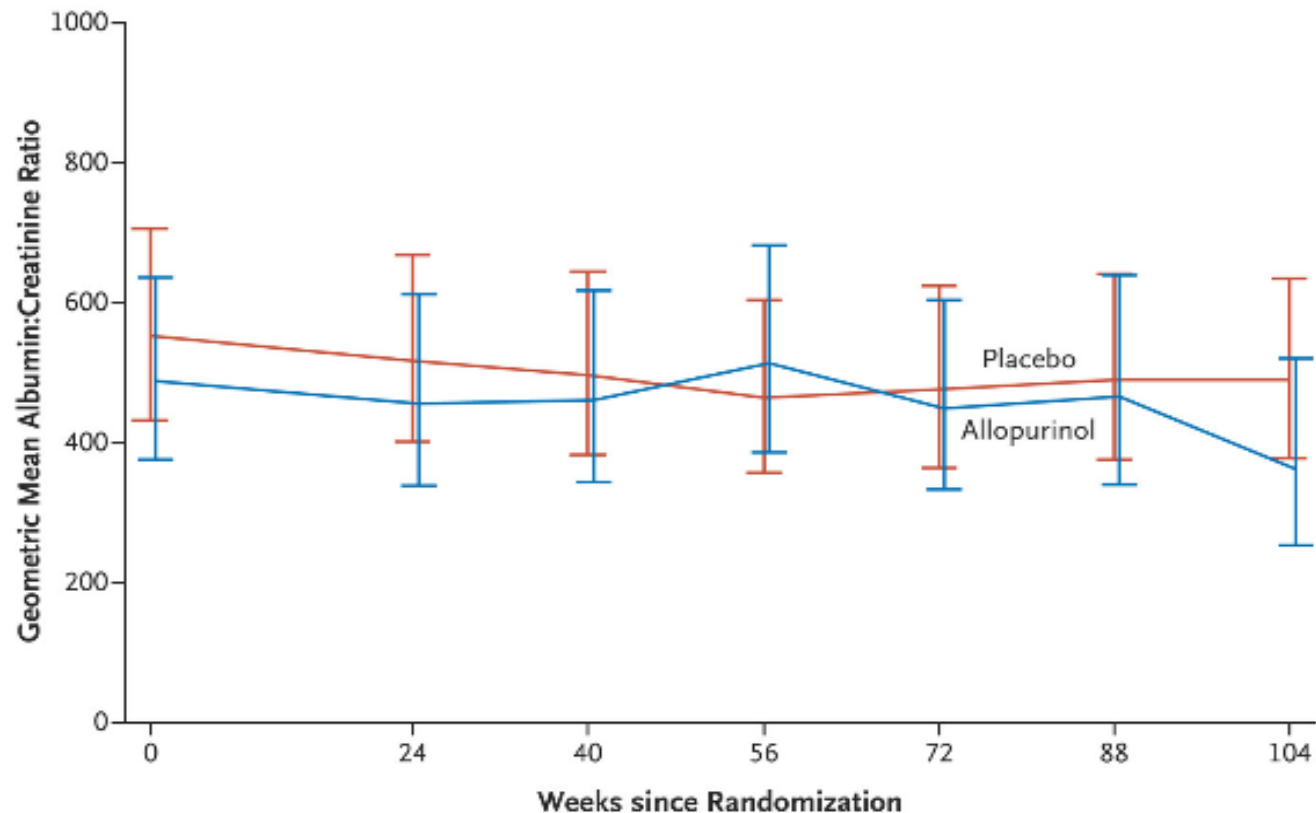


Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease

Sunil V. Badve, Ph.D., Elaine M. Pascoe, M.Biostat., Anushree Tiku, M.B., B.S., Neil Boudville, D.Med., Fiona G. Brown, Ph.D., Alan Cass, Ph.D., Philip Clarke, Ph.D., Nicola Dalbeth, M.D., Richard O. Day, M.D., Janak R. de Zoysa, M.B., Ch.B., Bettina Douglas, M.N., Randall Faull, Ph.D., et al., for the CKD-FIX Study Investigators*

N Engl J Med 2020; 382:2504-2513

B Urinary Albumin:Creatinine Ratio



No. of Patients

Placebo	178	147	149	138	142	132	134
Allopurinol	178	159	152	148	141	132	128