

ΜΙΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΥ Νεφρολόγος, MBA

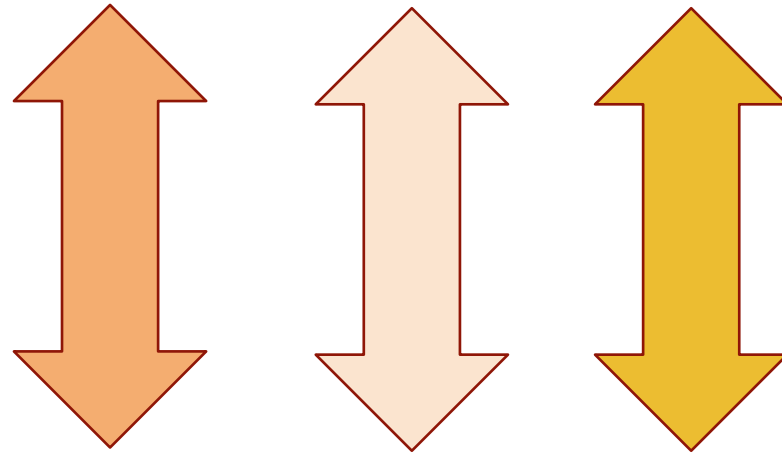
Ιατρικό Αθηνών, Κλινική Δάφνης

Research Associate NIH, Bethesda USA

Associate Nephrologist RMH Australia

- 
- NO CONFLICT OF INTEREST FOR THIS TALK

ΟΥΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

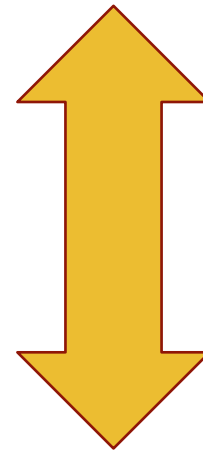
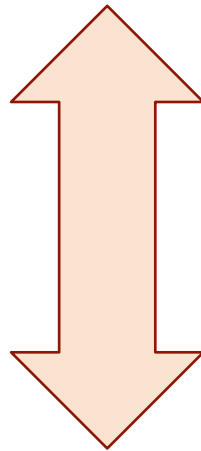
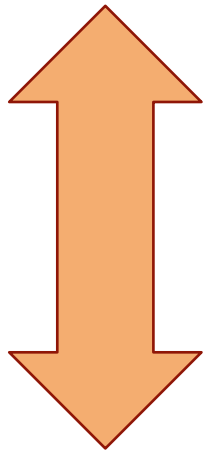
ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΥ Νεφρολόγος, MBA

Ιατρικό Αθηνών, Κλινική Δάφνης

Research Associate NIH, Bethesda USA

Associate Nephrologist RMH Australia

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΥ Νεφρολόγος, MBA

Ιατρικό Αθηνών, Κλινική Δάφνης

Research Associate NIH, Bethesda USA

Associate Nephrologist RMH Australia

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



ΟΡΙΣΜΟΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Η παρουσία νεφρικής βλάβης
ή
ρυθμός σπειραματικής διήθησης
(GFR)
< από **60** ml/min/1,73 m²
για 3 μήνες ή περισσότερο,
ανεξαρτήτως αιτίας.

Ένα από αυτά αρκεί για τη διάγνωση της ΧΝΝ

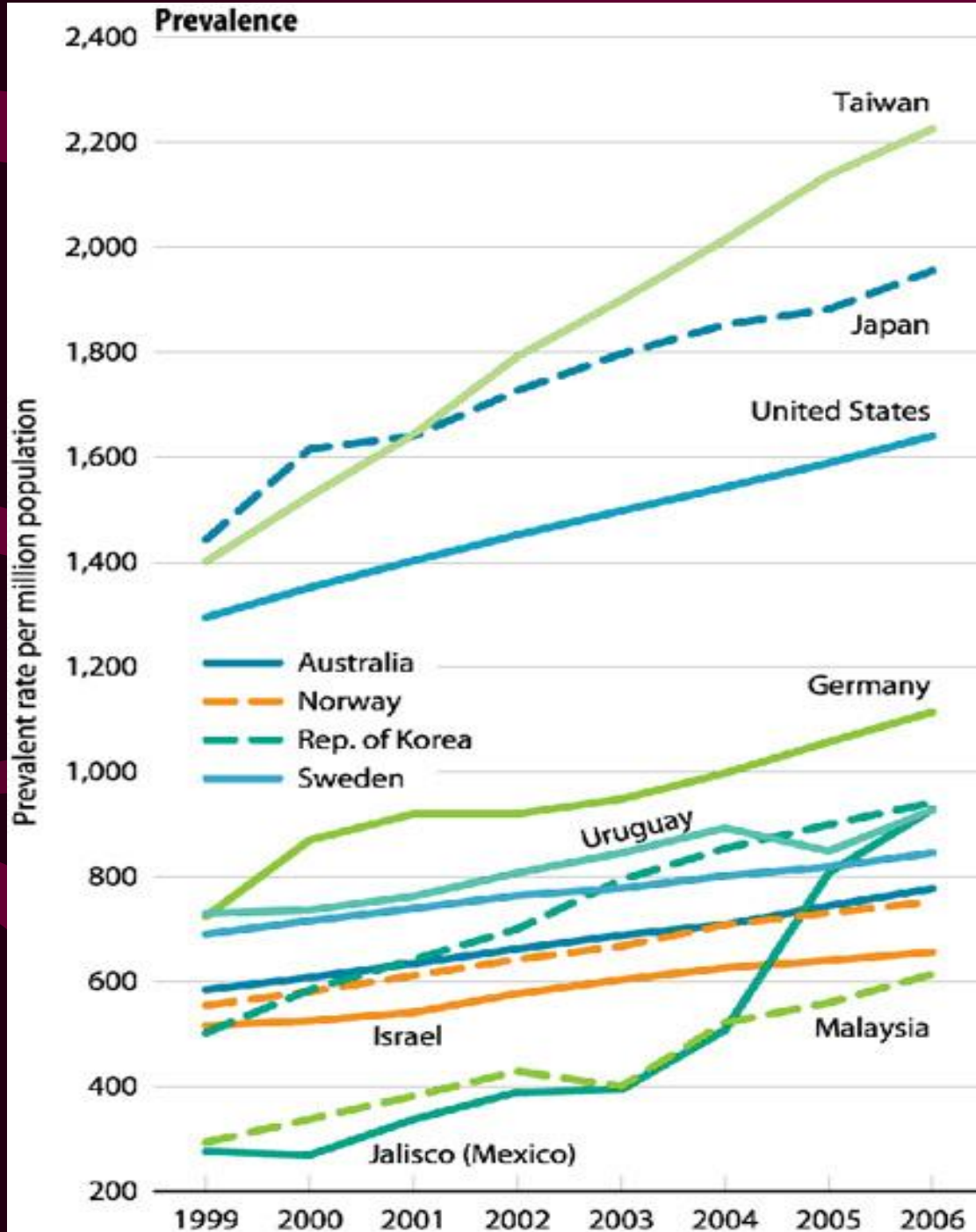
**>3
μήνες**

- 1. Λευκωματουρία > 300 mg/24ωρο
- 2. Παθολογικό ίζημα ούρων
- 3. Ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες που οφείλονται σε βλάβη των σωληναρίων.
- 4. Παθολογική βιοψία νεφρού.
- 5. Δομικές ανωμαλίες σε απεικονιστικές μελέτες
- 6. Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού.
- 7. Μειωμένο GFR (<60 ml/min/1,73m²).

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Stages of Chronic Kidney Disease of all Types

Stage	Qualitative Description	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kidney damage-normal GFR	≥90
2	Kidney damage-mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	Severe ↓ GFR	15-29
5	End-stage renal disease	<15 (or dialysis)



Η Χρόνια Νεφρική Νόσος Σήμερα

- Παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία
- Συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών

ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΧΝΝ



Η ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
ΤΗΣ ΧΝΝ

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στάδιο	GFR (ml/ min/1.73 m ²)	Περιγραφή
1	≥90	5,9 εκατ./ 300 εκατ. Πληθυσμού (3,3%)
2	60-89	5,3 εκατ./ 300 εκατ. Πληθυσμού (3,0%)
3A	45-59	7,6 εκατ. (4,3%)
3B	30-44	
4	15-29	400.000 (0,2%)
5	<15	651.000 (0,3%)
5d		

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

**11% του πληθυσμού
έχει ΧΝΝ σταδίου 1-4 !!!**

Στάδιο	GFR (ml/ min/1.73m ²)	Περίοδος
1	>90	Πληθυσμός (0,3%)
2	60-89	300 εκατ./ 300 εκατ. Πληθυσμός (3,0%)
3B	30-44	7,6 εκατ. (4,3%)
4	15-29	400.000 (0,2%)
5	<15	651.000 (0,3%)
5d		



How Big Is the Problem?

Overall* Diabetes history
Hypertension Neither diabetes nor hypertension

20% του πληθυσμού ηλικίας πάνω από 70 έτη έχουν GFR<60 ml/min.



*Overall noninstitutionalized US population according to NHANES III, 1988-1994.

Coresh J, et al. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1-12.

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ **ΜΙΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΑ!!!**

- Στην Ελλάδα, περίπου 1.000.000 του πληθυσμού πάσχει από ΧΝΝ σταδίου 1-5,
- 10% από αυτούς, δηλαδή 100.000, υπολογίζεται ότι έχουν σοβαρού βαθμού ΧΝΝ, δηλαδή σταδίου 3-5.
- 12000 άτομα υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναική ή έχουν κάνει μεταμόσχευση

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΜΙΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΑ!!!

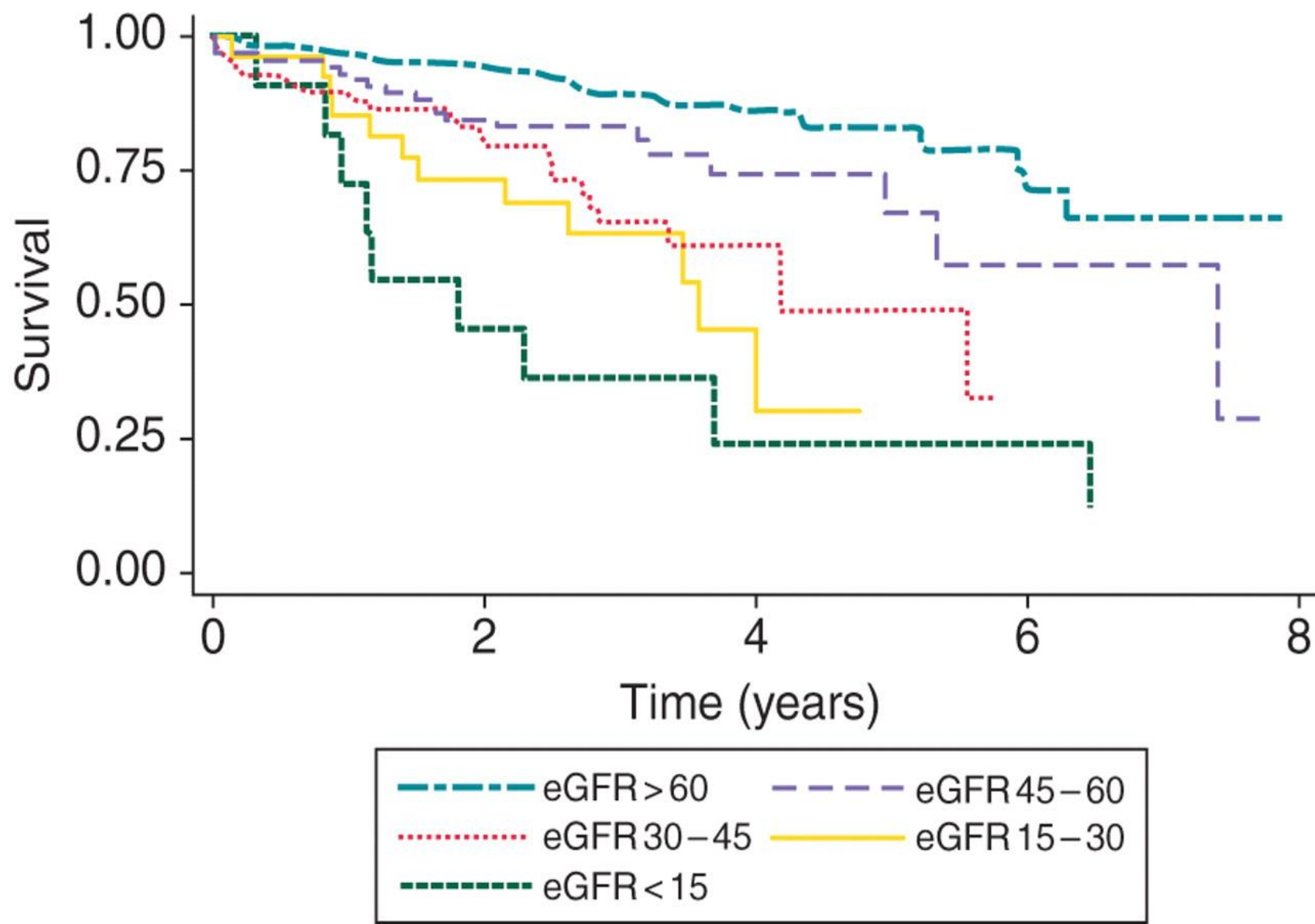


- Θεραπείες όπως η αιμοκάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού δεν είναι πάντα διαθέσιμα.
- Το κόστος της ΧΝΝ για τα άτομα και τα συστήματα υγείας είναι δυσβάσταχτο.
- **Κάθε χρόνο, εκατομμύρια πεθαίνουν από επιπλοκές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ.**



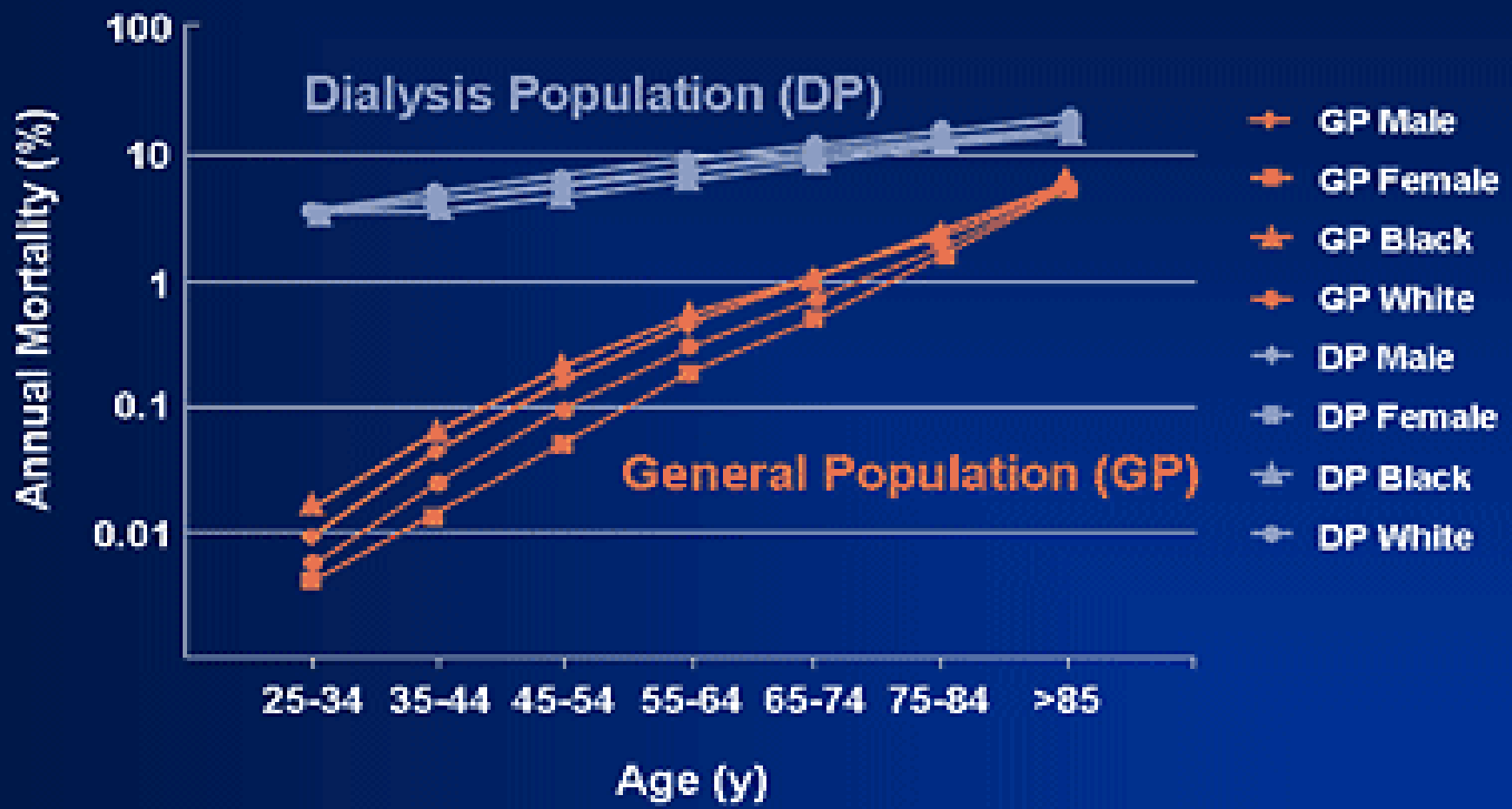
**Η Χρόνια Νεφρική Νόσος
είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη:
Τα άτομα με Χρόνια Νεφρική
Νόσο έχουν δεκαπλάσιο
κίνδυνο καρδιο-αγγειακού
επεισοδίου από το γενικό
πληθυσμό.**

Survival curves by CKD severity





Cardiovascular Mortality



ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΜΙΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΑ!!!

Ομάδα ασθενών με δεκαπλάσια
θνητότητα!

Πως συνδέεται η Υπερουριχαιμία και η Νεφρική Νόσος;

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

19^ο αιώνα η Ουρική Αρθρίτις θεωρείτο *ΑΙΤΙΑ Χρόνιας Νεφρικής Νόσου* (Ουρικοί κρύσταλλοι στα σωληνάρια και το διάμεσο ιστό)



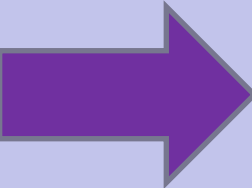
ΟΥΡΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ
(Gouty nephropathy)

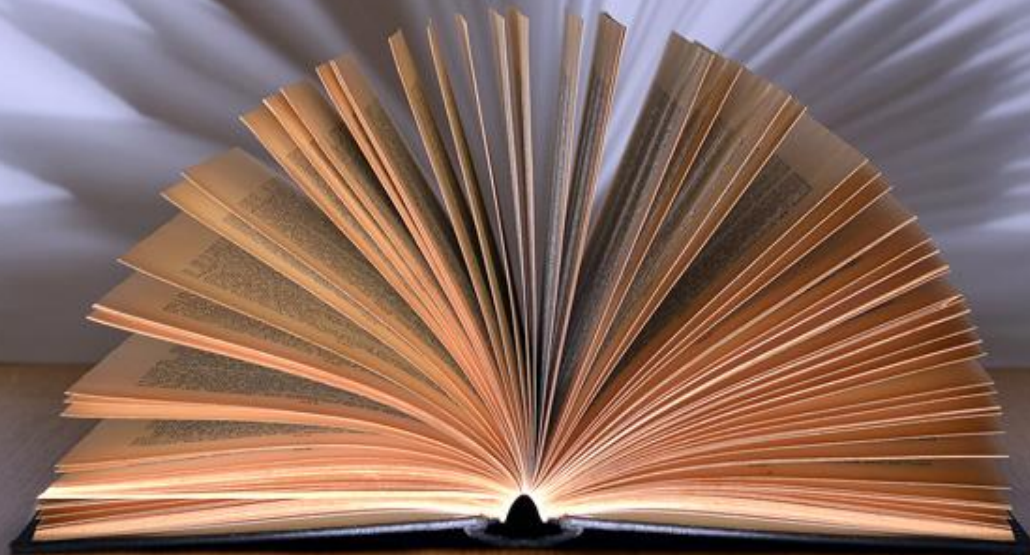
- Τέλη του 20^{ου} αιώνα η Ουρική Νεφροπάθεια καταργήθηκε από τα βιβλία Νεφρολογίας ως αιτία ΧΝΝ.



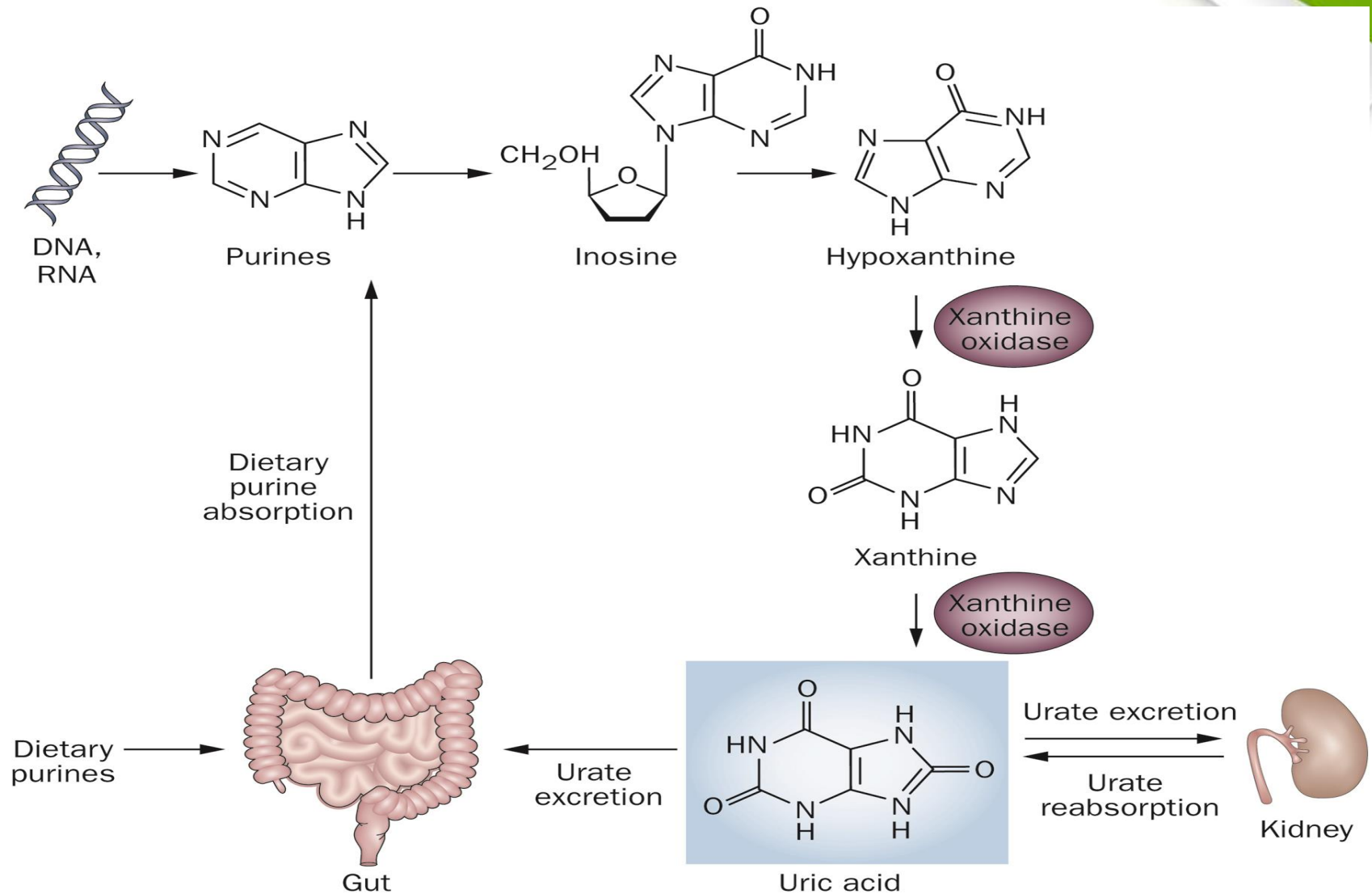
ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Την τελευταία δεκαετία πειραματικά μοντέλα:
η προυπάρχουσα ΧΝΝ εξελίσσεται γρηγορότερα
όταν συνυπάρχει υπερουριχαιμία

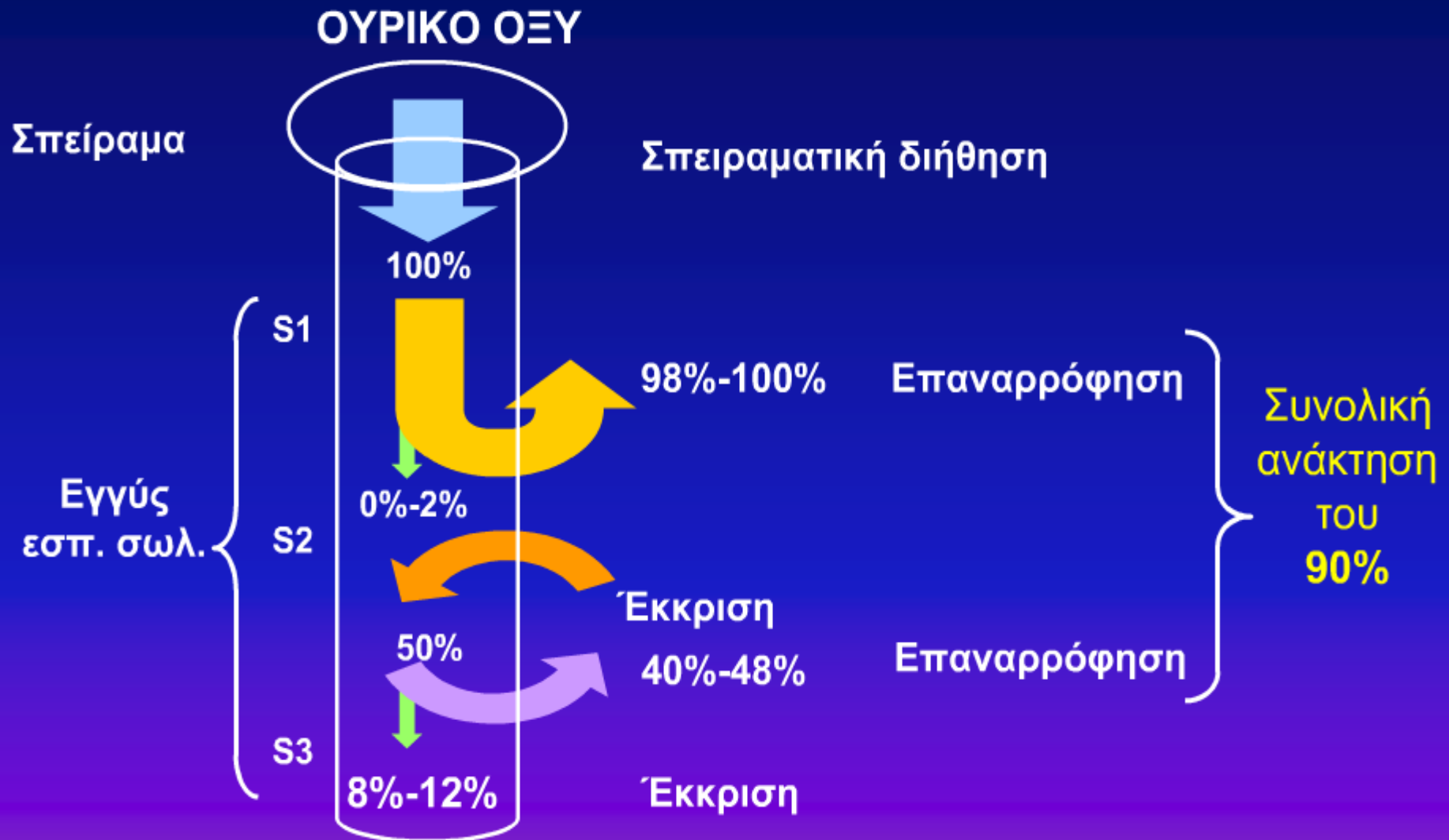
 αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της σχέσης Υπερουριχαιμίας και Νεφρικής Βλάβης.



Μεταβολισμός του Ουρικού Οξέος και ομοιόσταση



ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



Πουρίνες τροφών

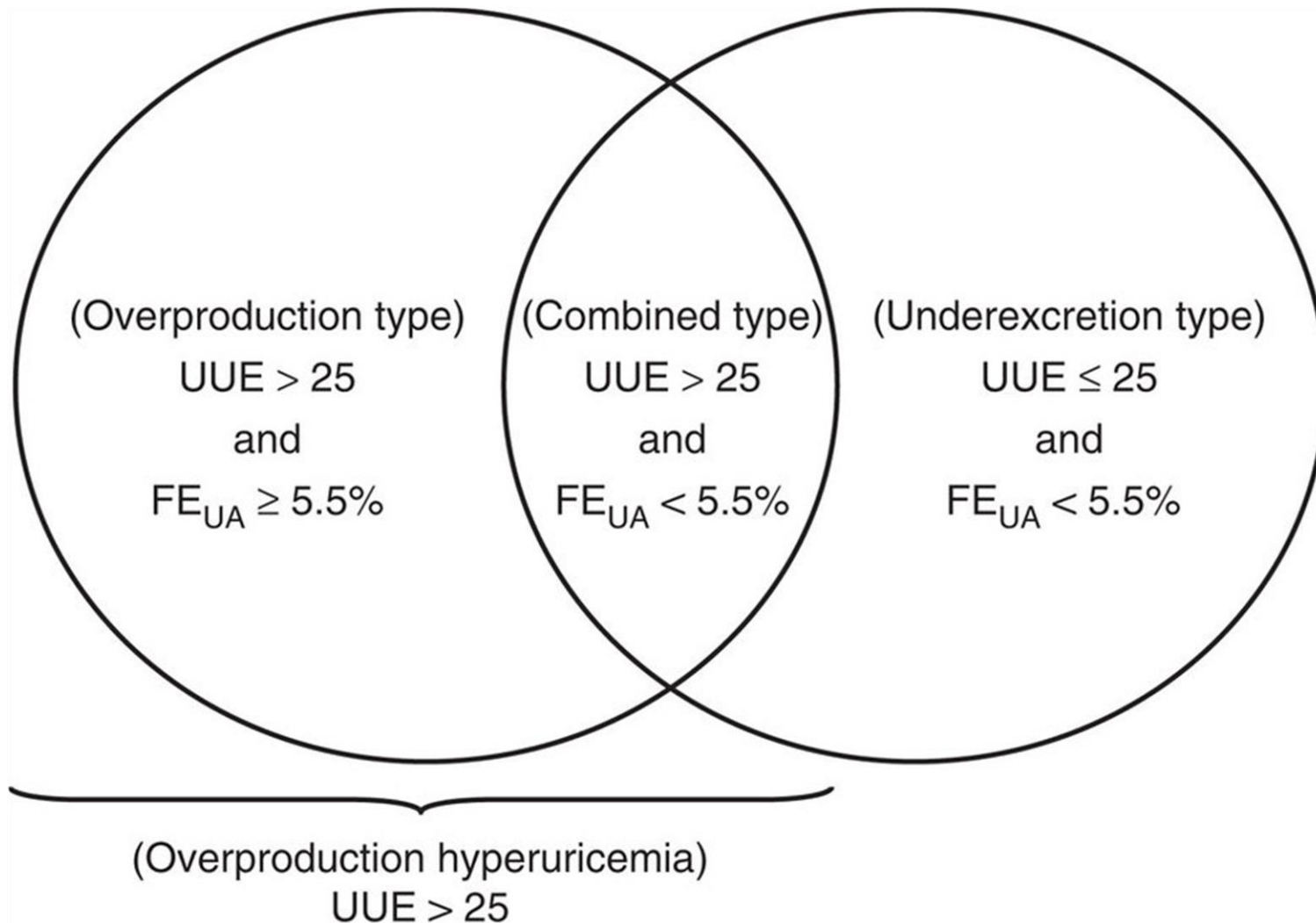
Νουκλεϊκά οξέα ιστών

Ενδογενής σύνθεση πουρινών



ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ



Σχέση μεταξύ Υπερουριχαιμίας και Νεφρού

10%

Υπερουριχαιμία
από
Υπερπαραγωγή

90%

Υπερουριχαιμία
από
Υπο-αππένκριση

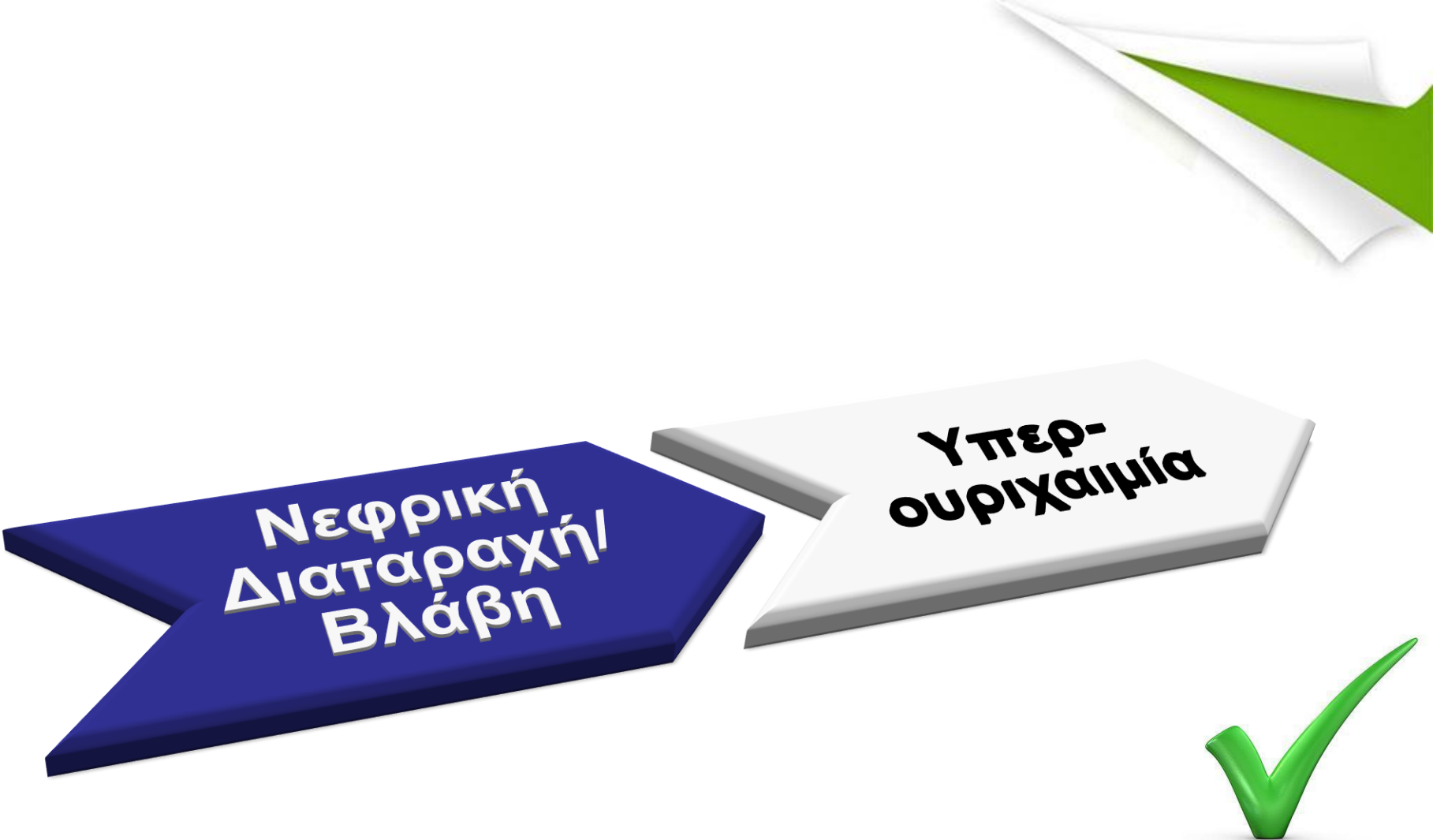


ΑΙΤΙΑ ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

- • Primary idiopathic
- • Renal insufficiency
- • PKD
- • Diabetes insipidus
- • Hypertension
- • Acidosis, Lactic acidosis
- • Diabetic/Starvation ketoacidosis
- • Lead intoxication
- • Hyper-Hypothyroidism
- • Toxemia of pregnancy
- • Down syndrome
- • Low dose salicylates
- • Diuretics, Alcohol
- • **Combined Mechanism**
- • Alcohol, G-6PD, Shock

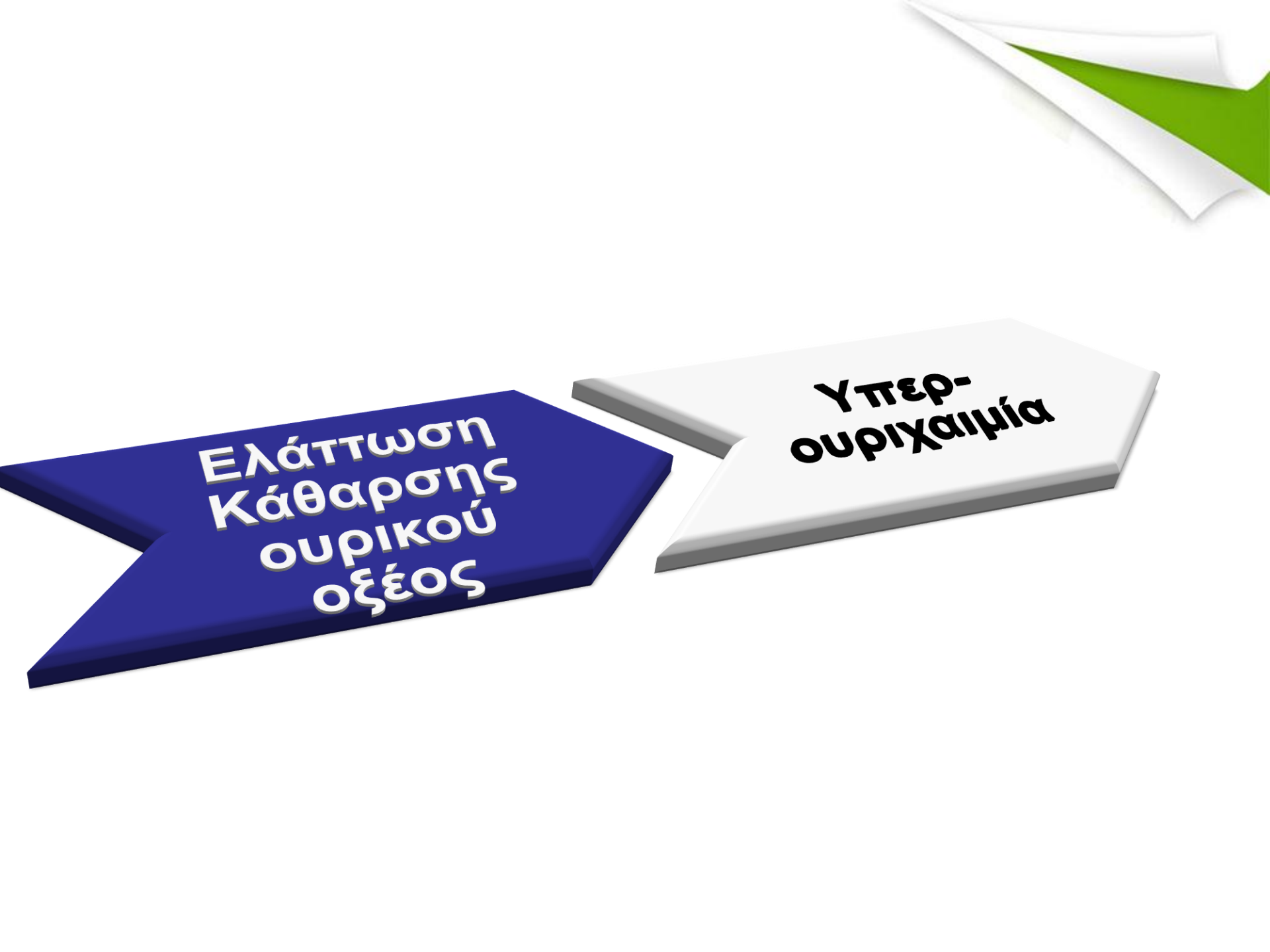
Πάνω από 90% των
ατόμων με
εμμένουσα
υπερουριχαιμία
έχουν κάποια
νεφρική διαταραχή
της απέκκρισης του
ουρικού οξέος.





**Νεφρική
Διαταραχή/
Βλάβη**

**Υπερ-
ουριχαιμία**



**Ελάττωση
Κάθαρσης
ουρικού
οξέος**

**Υπερ-
ουριχαιμία**

Παράγοντες που επηρεάζουν την απέκκριση του ουρικού οξέος

High sodium intake	← Hypertension
Electrolyte disorders	← Hypokalaemia, diarrhoea
Extracellular fluid volume	← Dehydration, furosemide, SIADH
Acid-base balance	← Acidosis, alkalosis
Urinary pH	← Tubular acidosis, stone formation, impaired ammonia generation
Insulin resistance	← Diabetes mellitus, metabolic syndrome

Ελάττωση της Κλασματικής απέκκρισης του ουρικού:

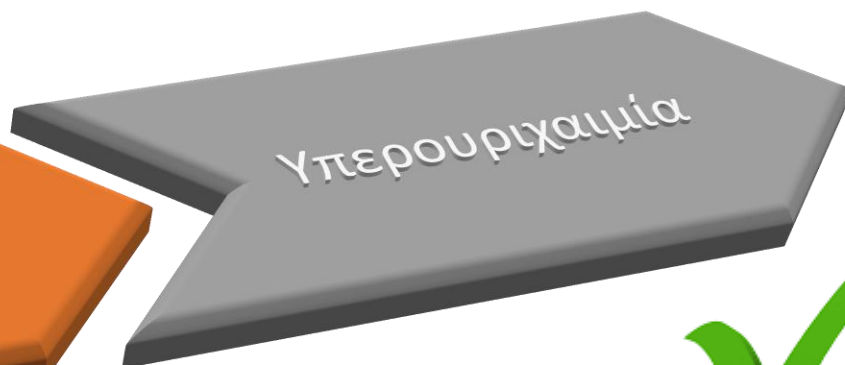
$$\text{Fractional Excretion UA\%} = \frac{\text{UA δείγμα ούρων} \times \text{Creat ορού}}{\text{UA ορού} \times \text{Creat δείγμα ούρων}} < 10\%$$

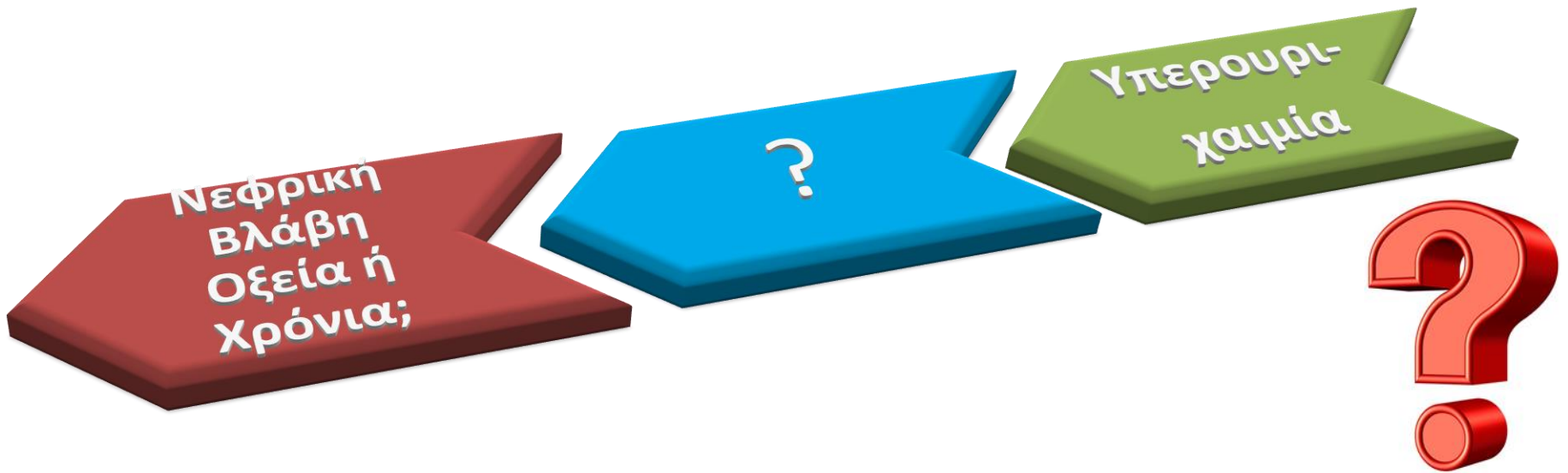
- Αυξημένη πρόσληψη αλατιού συσχετίζεται με ελαττωμένη απέκκριση ουρικού και υπερουριχαιμία
(αυξημένη πρόσληψη Na κατά 1 g → αύξηση ουρικού κατά 1.2 μmol/L)
- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν συσχετιστεί με χαμηλή νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος.

Αύξηση της Κλασματικής απέκκρισης του ουρικού:

$$\text{Fractional Excretion UA\%} = \frac{\text{UA δείγμα ούρων} \times \text{Creat ορού}}{\text{UA ορού} \times \text{Creat δείγμα ούρων}} > 10\%$$

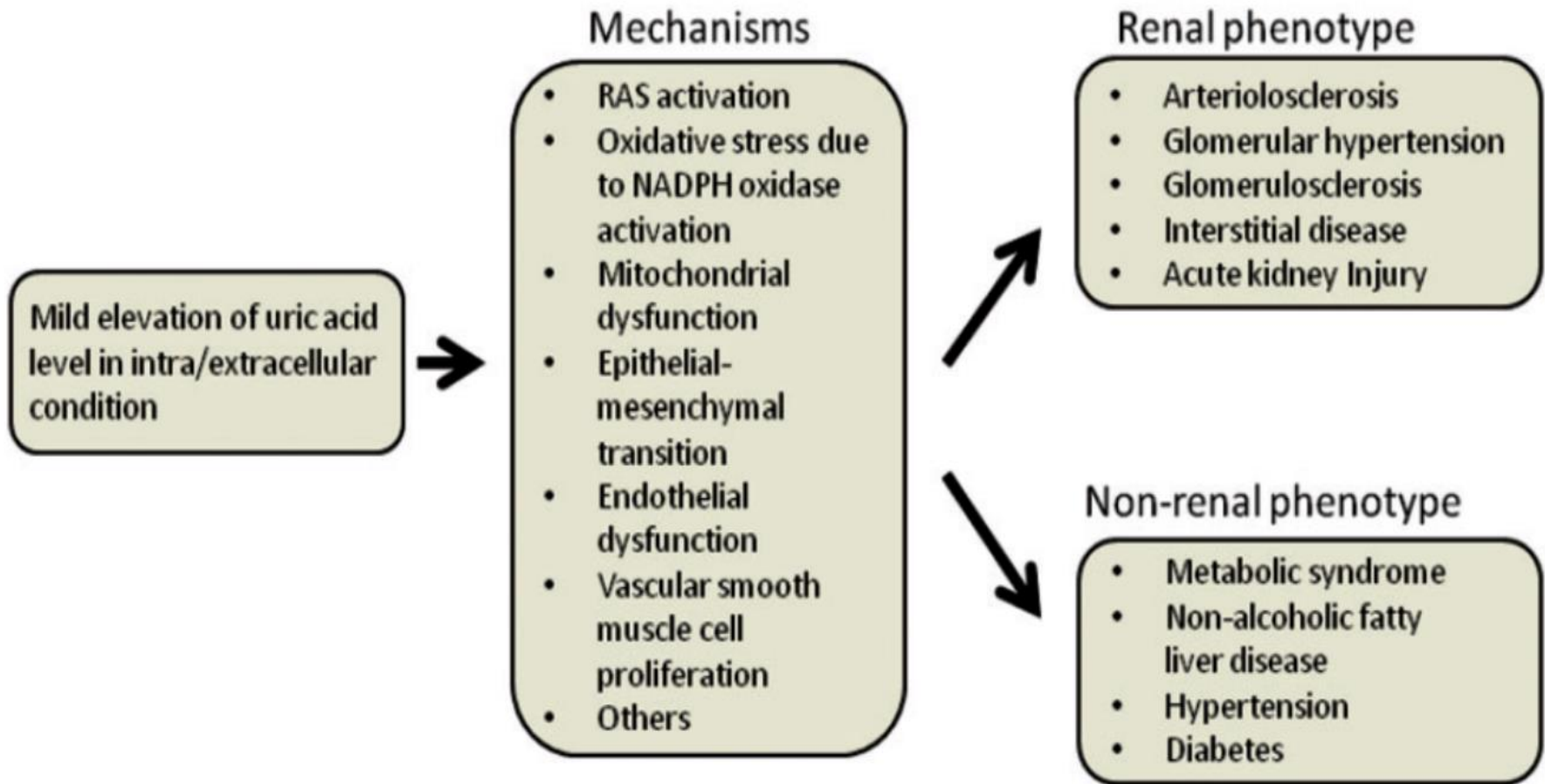
- Αύξηση του εξωκυττάριου όγκου → → αύξηση κάθαρσης του ουρικού
- **Αλκαλικό φορτίο** αυξάνει την απέκκριση του ουρικού μέσω αύξησης του Ph των ούρων





- Δεν έχει αποδειχτεί ότι η Υπερουριχαιμία προκαλεί Νεφρική Βλάβη (σχέση αιτίου-αιτιατού)
- Η Υπερουριχαιμία έχει συσχετιστεί με **αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής βλάβης.**

Πιθανοί μηχανισμοί νεφρικής και μη προσβολής από την υπερουριχαιμία.



Uric acid and chronic kidney disease:
which is chasing which?

Major pathophysiological mechanisms of uric acid-induced damage.

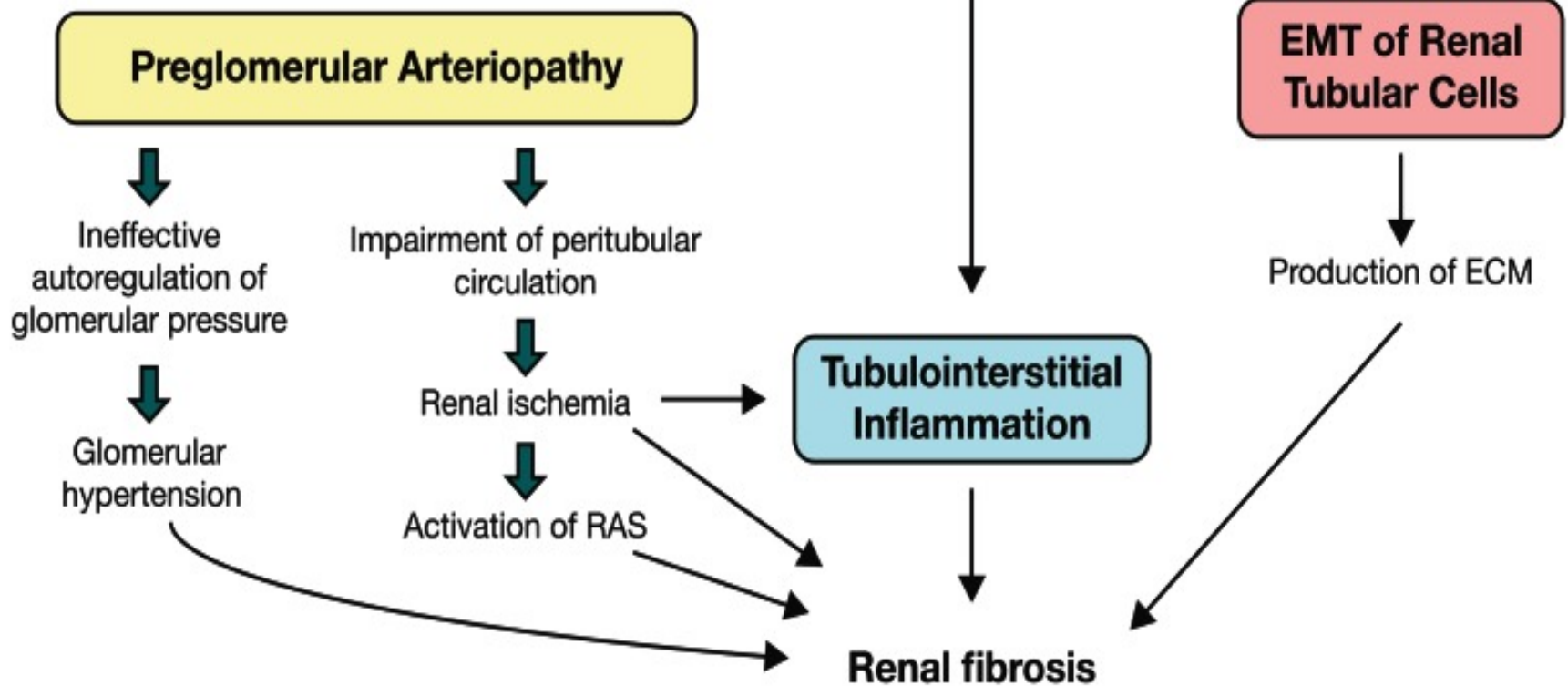
- 1. Endothelial dysfunction through impaired NO production and release
- 2. Increased oxidative stress mainly through xanthine oxidase (LDL oxidation and lipid peroxidation)
- 3. Platelet activation (platelet aggregation and thrombosis)
- 4. Vascular smooth muscle cells proliferation (COX-2, TXA₂, PDGF)
- 5. Proinflammatory activity (MCP-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α)

NO, nitric oxide; LDL, low-density lipoprotein; COX-2, cyclooxygenase-2; TXA₂, thromboxane A₂; PDGF, platelet-derived growth factor; MCP-1, monocyte chemoattractant factor-1; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

Uric Acid

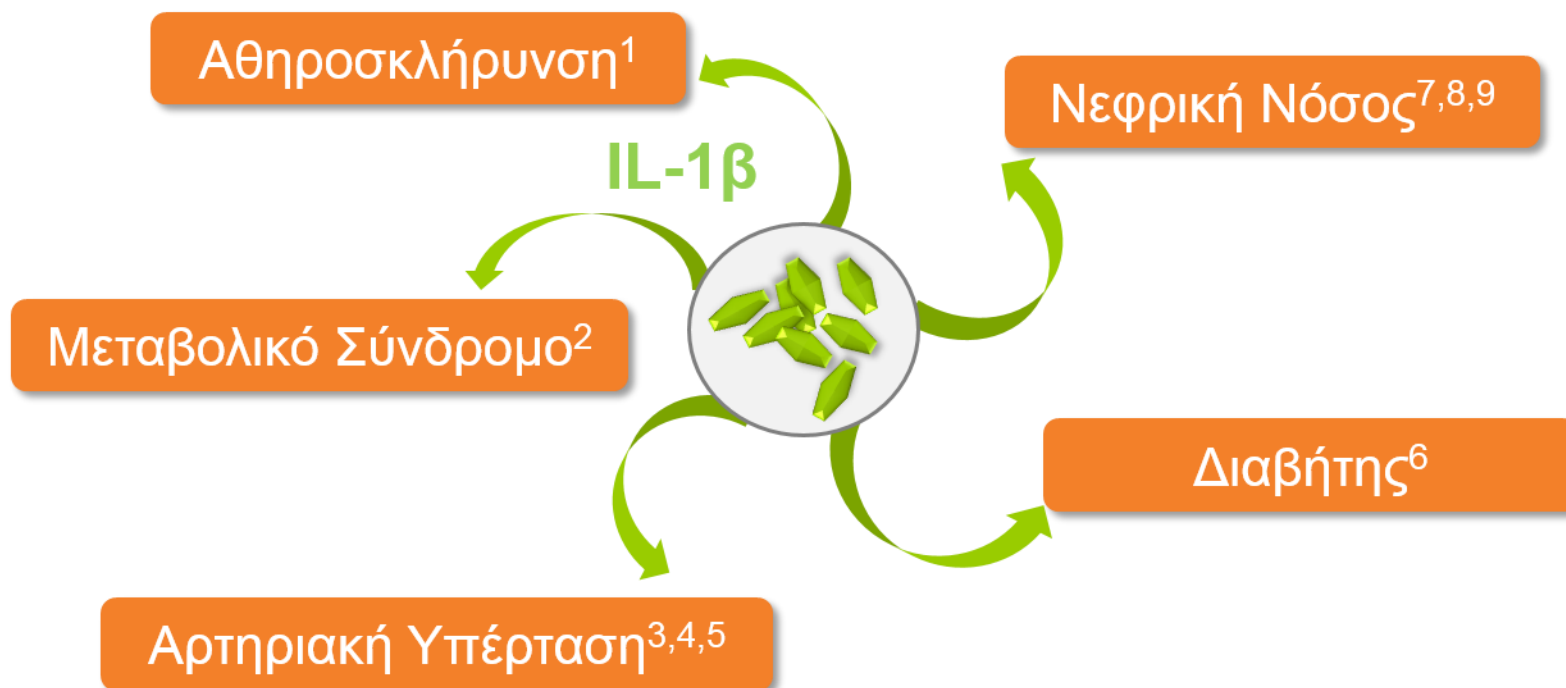
Potential mechanisms of uric acid-induced kidney disease

- 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



Proinflammatory activity (MCP-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α)

Κοινή παθοφυσιολογία ουρικής νόσου με άλλα νοσήματα



1. Duewell, P. et al. *Nature* 464, 1357–1361 (2010). 2. Vandanmagsar, B. et al. *Nat. Med.* 17, 179–188 (2011). 3. Dalekos, G. et al. *J. Lab. Clin. Med.* 129, 300–308 (1997). 4. Dalekos, G. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 936–939 (1996). 5. Peeters, A. C. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 31–36 (2001) 6. Dinarello C. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Aug;17(4):314-21, 7. Marwah RK. *J Investig Med.* 2011 Dec;59(8):1211-20, 8. Mulay SR et al. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46., 9. Anders HJ and Muruve DJ. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1007-18

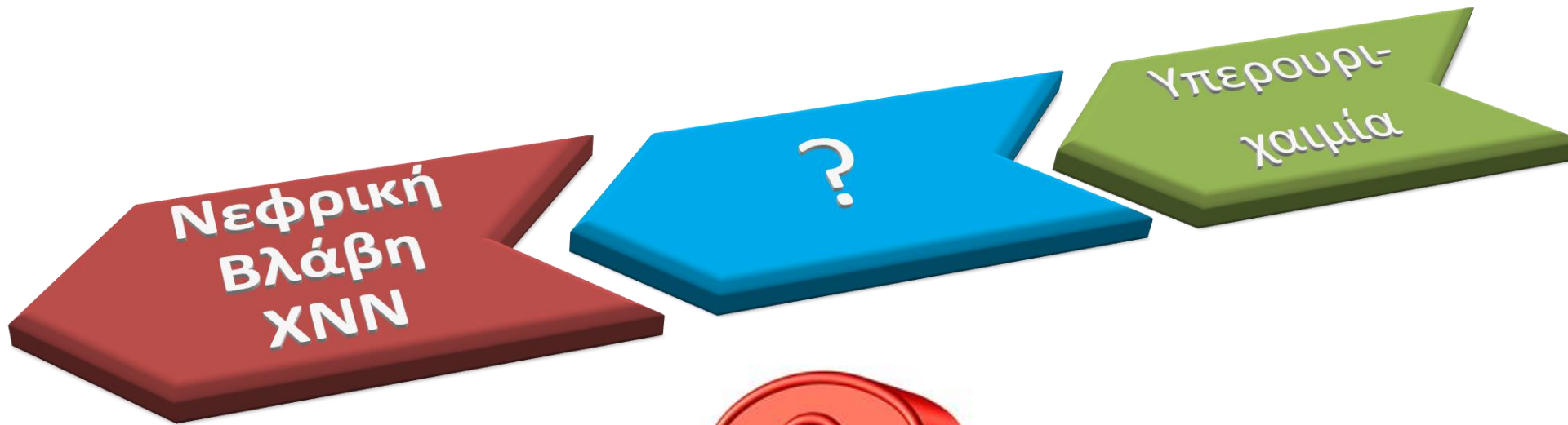
Ουρική νόσος και φλεγμονή

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

739 ασθενείς, όλες οι υποκατηγορίες υπερουριχαιμίας, (UA 6-8, 8-10, ≥ 10 mg/dL) σχετίστηκαν με μεγαλύτερη έκπτωση του eGFR

«Ο κίνδυνος εξέλιξης της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου
αυξήθηκε κατά 7%

για κάθε 1 mg/dL αύξησης του ουρικού οξέος πάνω
από την τιμή αναφοράς.»



Αντιμετώπιση της Υπερουριχαιμίας στον ασθενή με ΧΝΝ.

Εμφάνιση

Αντιμετώπιση

Θεραπευτικές επιλογές

Η κατανομή της υπερουριχαιμίας στη ΧΝΝ.

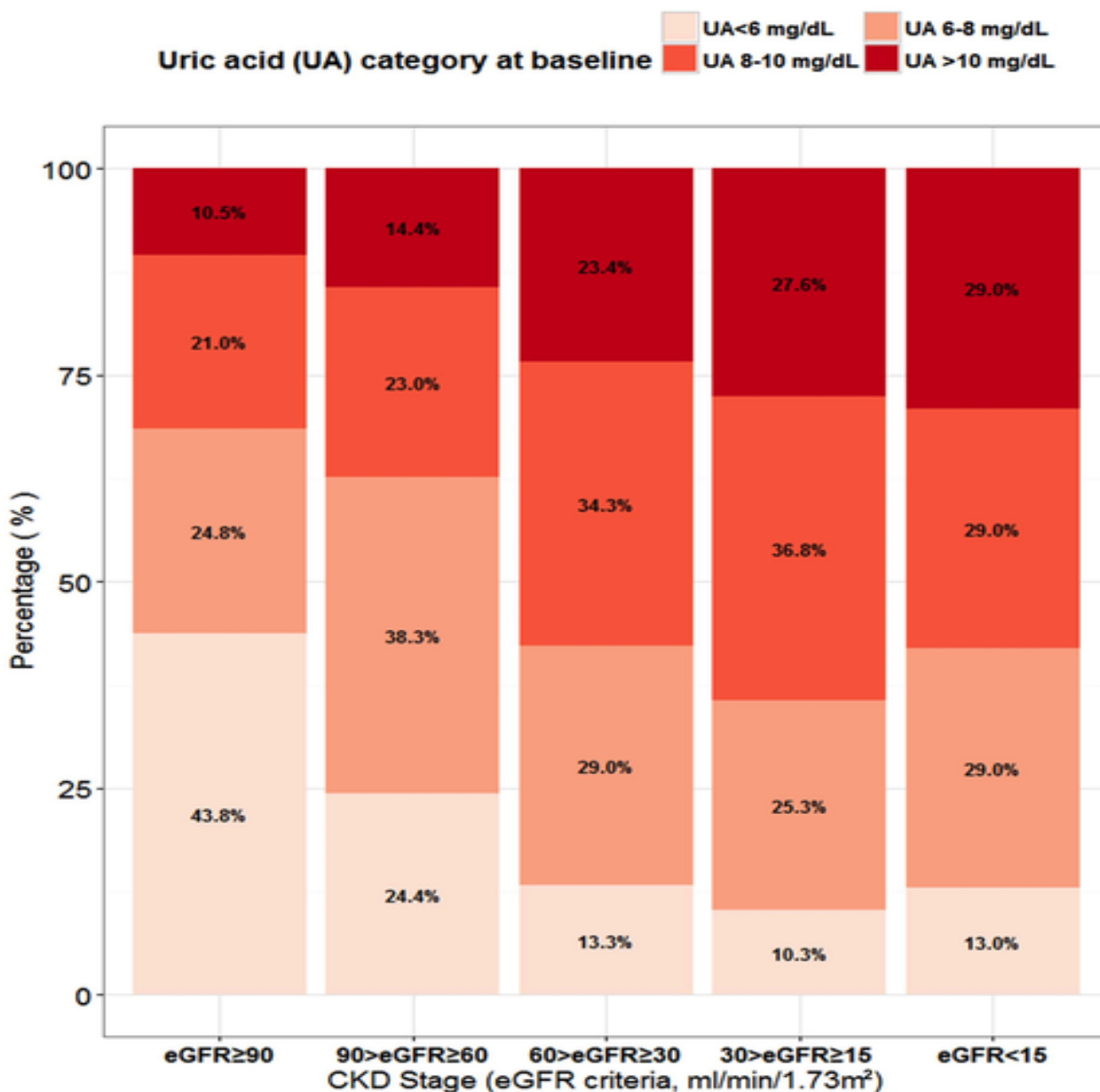


Fig 2. The distribution of the proportion of baseline hyperuricemic status (by cut-off values of 6, 8, and 10mg/dL) across CKD stages.

Θεραπεία της Υπερουριχαιμίας; Απαραίτητα όταν:

- Ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού:
 - $>12-13$ mg/dl σε άνδρες και >10 mg/dl σε γυναίκες.
- Ασθενείς με ιστορικό νεφρολιθίασης, ή τόφων ουρικού
- Ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.
- Οικογενειακό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, τόφων, νεφροπάθειας ή νεφρολιθίασης
- Υπερουρικοζουρία >1100 mg/ ημ, καθώς σχετίζεται με αυξημένο κατά 50% κίνδυνο λίθων ουρικού.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

- Φάρμακα που μειώνουν την παραγωγή ουρικού οξέος (αναστολείς Ξανθινο-οξυρεδουκτάσης, ΧΟΡ)
- Αλλοπουρινόλη
- Φεμπουξοστάτη
- Φάρμακα που αυξάνουν την αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς
- Προβενεσίδη (ΙΦΕΤ)
- Βενζοβρωμαρόνη (δεν υπάρχει)
- Λοσαρτάνη

ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ

- Η Αλλοπουρινόλη μεταβολίζεται από την οξειδάση της ξανθίνης σε οξυπουρινόλη
- Ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από την αλλοπουρινόλη γιατί η οξυπουρινόλη καθαιρείται κυρίως από τους νεφρούς.
- Οι ανεπιθυμητες ενέργειες της αλλοπουρινόλης, **εξάνθημα, λευκοπενία γαστρεντερικά και σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμόλυση** είναι συχνότερα σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Έναρξη αγωγής με μικρές δόσεις και σταδιακή αύξηση βάσει αποτελέσματος.
- **Κίνδυνος υπο-θεραπείας**

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΦΕΜΠΟΥΞΟΣΤΑΤΗΣ ΣΤΗ XNN

- Εκλεκτικός Αναστολέας XOR
- Είναι ασφαλής και καλά ανεκτή σε όλα τα επίπεδα XNN
- Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης βάσει GFR.
- Δεν προκαλεί επιδείνωση της XNN

Μελέτη APEX (6 μήνες) σύγκριση Febuxostat με Αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με ΧΝΝ:

κρεατινίνη ορού >1.5–2 , άτομα με sUA <6.0 mg/dl

«η febuxostat ήταν πιο αποτελεσματική από την αλλοπουρινόλη στη μείωση και διατήρηση των επιπέδων του ουρικού στον ορό <6,0 mg/dl σε άτομα με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα και ήπια-μέτρια Χρόνια Νεφρική Νόσο.»

Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT): άτομα με επίπεδο ουρικού στον ορό ≥ 8 .mg/dl την ημέρα -2
Schumacher HR, et al. Arthritis Rheum 2008; 59:1540-1548.

CONFIRMS TRIAL

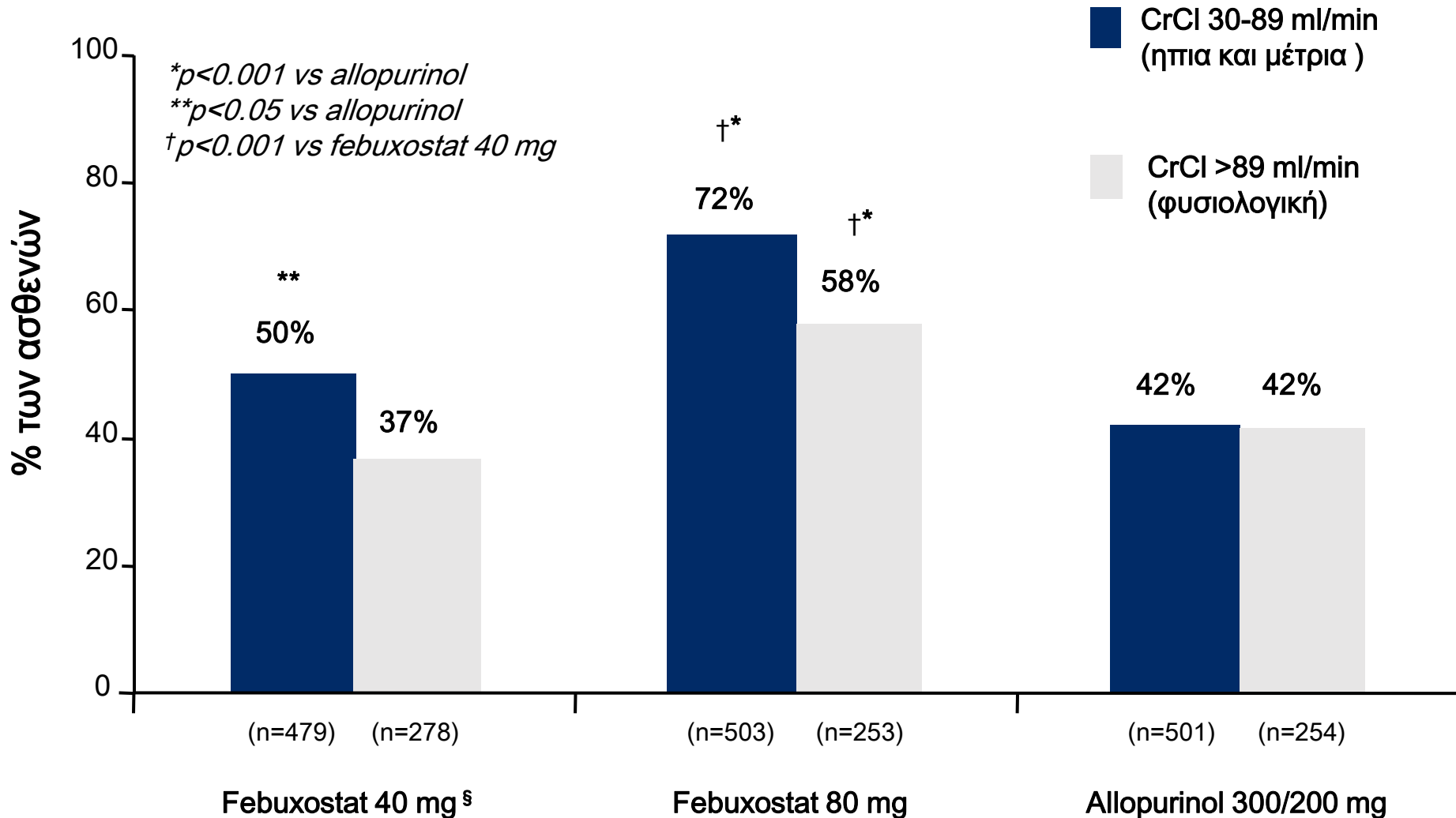
Διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη διάρκεια 26 εβδομάδων
για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του
Febuxostat (40mg/80mg) σε σύγκριση με την
αλλοπουρινόλη (300mg/200mg) σε ενήλικες ασθενείς με
υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (n=2269)

*** Το 35% των ασθενών είχαν ήπια ή μέτρια νεφρική
δυσλειτουργία**

Becker M. Arthritis & Research, 2010

Μελέτη CONFIRMS :

Ποσοστό ασθενών με sUA <6.0 mg/dl



ITT population: ασθενείς με sUA ≥ 8.0 mg/dl την ημέρα -4.

Becker M. Arthritis & Research, 2010

Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

[Dipankar Sircar](#), MD, DM  , [Soumya Chatterjee](#), MD, [Rajesh Waikhom](#), MD, DM, [Vishal Golay](#), MD, DM, [Arpita Raychaudhury](#), MD, DM, [Suparna Chatterjee](#), MD, [Rajendra Pandey](#), MD, DM

12/2015

- 17 of 45 (38%) participants in the febuxostat group had a >10% decline in eGFR over baseline compared with 26 of 48 (54%) from the placebo group ($P < 0.004$).

Υπεροχή Febuxostat έναντι Allopurinol

- “Febuxostat has a *higher renoprotective effect than allopurinol, inhibits oxidative stress, has anti-atherogenic activity, reduces blood pressure, and decreases pulse wave velocity and left ventricular mass index*, most likely due to a strong SUA lowering effect.”
 - Kushiyama et al, World J Diabetes. 2014 Dec 15; 5(6): 787–795.
 - Sezai A et al Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients Circ J. 2013.

Randomized Controlled Trial of Febuxostat Versus Allopurinol or Placebo in Individuals with Higher Urinary Uric Acid Excretion and Calcium Stones

[David S. Goldfarb](#),^{✉*} [Patricia A. MacDonald](#),[†] [Lhanoo Gunawardhana](#),[‡] [Solomon Chefo](#),[§] and [Lachy McLean](#)^{||}

- **Conclusions**
- Febuxostat (80 mg) lowered 24-hour urinary uric acid significantly more than allopurinol (300 mg) in stone formers with higher urinary uric acid excretion after 6 months of treatment.
- There was no change in stone size or number over the 6-month period.

[illegible]

**«Η ερώτηση δεν είναι πλέον
αν πρέπει να θεραπεύουμε την
υπερουριχαιμία
(και στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο)
αλλά πόσο νωρίς
θα πρέπει να αρχίσουμε την αγωγή
και ποιο θεραπευτικό στόχο θα επιδιώκουμε».**



Υπέρτατος στόχος είναι
η πρόληψη της Χρόνιας Νεφρικής
Νόσου
και η καθυστέρηση της εξέλιξής της.





ΕΥΧΑΡΙΣΤΕΙ!

**KIDNEY HEALTH
FOR ALL**

World Kidney Day is a joint



International Federation
of Kidney Foundations

initiative