

10⁰

ΕΤΗΣΙΟ
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ
ΣΥΜΠΟΣΙΟ
ΕΠΕΜΥ

27/04
01/05
2018

Ξενοδοχεία
AKS
Porto Heli &
Hinitsa Bay

**Πόρτο
Χέλι**

Τετραήμερο
Πρωτομαγιάς

www.epemy.gr

A AFEA
Arthritis and Rheumatism Federation of Greece

Professional Congress Organizer
Headquarters: 20.05.18772, Athens
Tel: 010 2004501-02 - Fax: 010 2002011
e-mail: congress@afea.gr



Υπερουριχαιμία και Συννοσηρότητες

Κωνσταντίνα Ζουπίδου
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας
ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Συννοσηρότητες



Συννοσηρότητα: ύπαρξη μιας άλλης νοσολογικής οντότητας μαζί με την νόσο που μας ενδιαφέρει

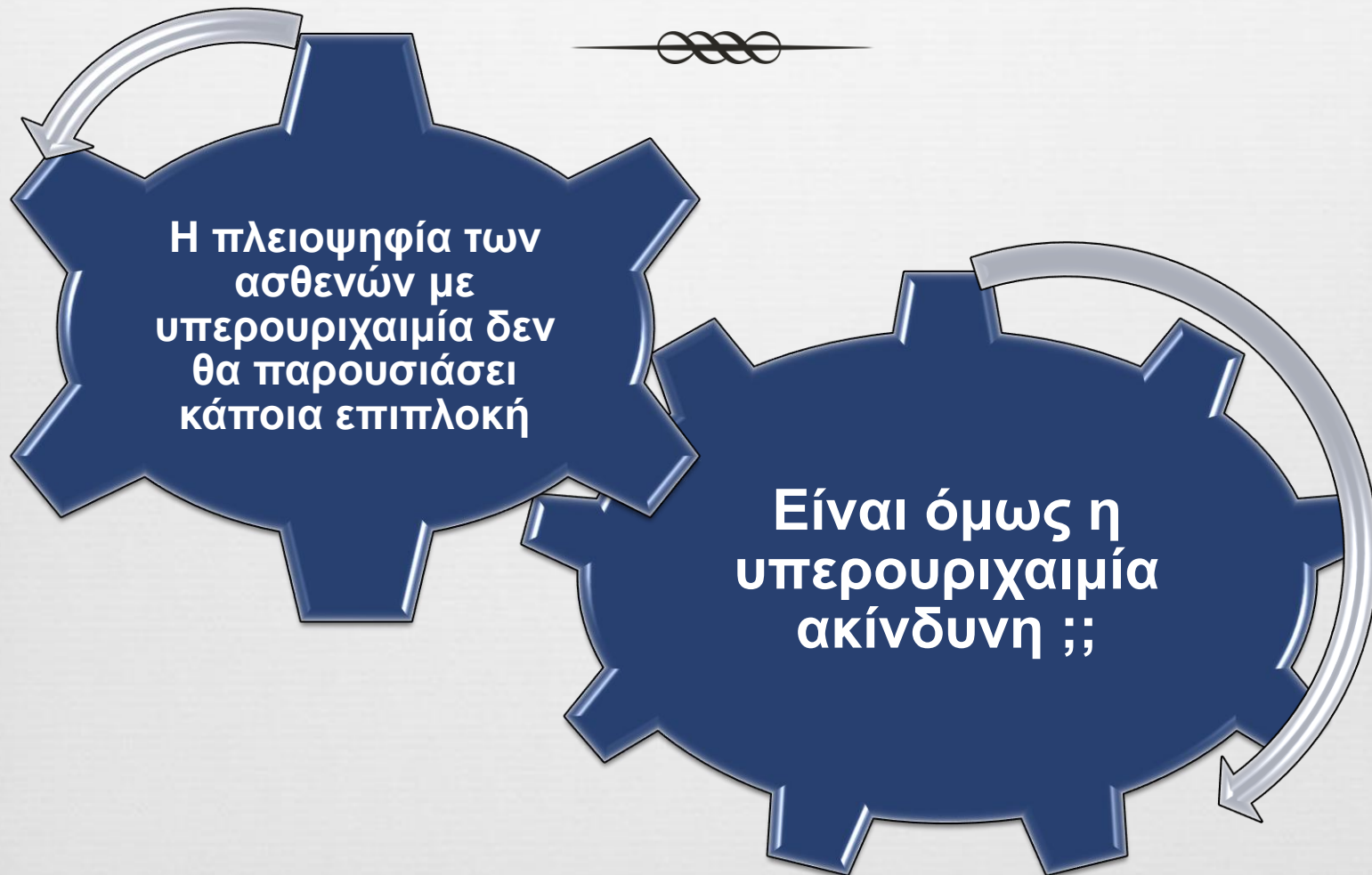
Η «άλλη» νόσος

- Μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την κύρια νόσο ή / και με την θεραπεία της
- Δεν σχετίζεται με την κύρια νόσο

Η ύπαρξη συννοσηρότητας είναι μεγίστης σημασίας γιατί:

- Επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς και την πρόγνωση της νόσου
- Οδηγεί σε μεγαλύτερη ανικανότητα και θνησιμότητα
- Αυξάνει το κόστος ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης
- Δυσκολεύει τη διάγνωση, επηρεάζει την θεραπευτική στρατηγική και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Συννοσηρότητες-Ερωτήματα



Συννοσηρότητες-Ερωτήματα



Η ουρική νόσος είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα των συνοδών νοσημάτων;

Υπάρχει κοινό υποκείμενο αίτιο υπεύθυνο για την ουρική νόσο και για το συνοδό νόσημα;

Συμβάλλει η υπερουριχαιμία – ουρική νόσος στην πρόκληση άλλων νοσημάτων;

Επιπλοκές Υπερουριχαιμίας

Επιβεβαιωμένες

Ουρική αρθρίτιδα

Νεφροπάθεια από
Ουρικό οξύ

Νεφρολιθίαση

Αμφιλεγόμενες

Καρδιαγγειακή νόσος

Υπέρταση

Μεταβολικό σύνδρομο

ΑΕΕ

Υπερουριχαιμία και Συννοσηρότητες

Comorbidities of Gout

- Prevalence of CV, renal, and metabolic comorbidities is high in patients with gout and is substantially higher than in patients without gout

Prevalence of Comorbidities in Patients With Gout: US NHANES 2007 to 2008
(N = 5707)

	Gout	No Gout
Hypertension	73.9%	28.9%
CKD stage ≥ 2 (GFR < 60 mL/min)	71.1%	42.1%
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	53.3%	32.8%
Diabetes	25.7%	7.8%
Nephrolithiasis	23.8%	8.4%
CKD stage ≥ 3 (GFR < 30 mL/min)	19.9%	5.2%
MI	14.4%	2.9%
HF	11.2%	2.0%
Stroke	10.4%	2.9%

Συννοσηρότητες-Ουρική Νόσος

Οι ασθενείς με ουρική νόσο πάσχουν από συνοδά νοσήματα



Συννοσηρότητες-Ερωτήματα



Ουρική
Νόσος

Η σχέση ουρικής
νόσου και
συννοσηροτήτων
είναι περίπλοκη.
Μια νόσος μπορεί
να αποτελεί
παράγοντα
κινδύνου για τις
άλλες

Συννοσηρότητες

Υπερουριχαιμία και Καρδιαγγειακή νόσος



- Πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί για την **συσχέτιση υπερουριχαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου**
- Στο **γενικό πληθυσμό** και σε ασθενείς με **χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου**, η **υπερουριχαιμία** αποτελεί ένα **πολύ μικρό παράγοντα κινδύνου** για καρδιακή θνητότητα ή θνησιμότητα.
- Αντίθετα σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών που πάσχουν από **ΣΔ2, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παλαιό ΑΕΕ** η υπερουριχαιμία αποτελεί **ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου** για **θνησιμότητα** από **καρδιακά αίτια**

Υπερουριχαιμία και Καρδιαγγειακή νόσος



- Ασθενείς με **ουρική αρθρίτιδα** εντάσσονται σε ομάδα **«υψηλού κινδύνου»** για καρδιαγγειακή νόσου
- Η **θεραπεία της υπερουριχαιμίας** πρέπει να αποτελεί έναν από τους βασικούς θεραπευτικούς στόχους για την πρόληψη **καρδιαγγειακών θανατηφόρων επεισοδίων** σε ασθενείς με **επιβαρυντικούς παράγοντες** όπως:
 - **Παχυσαρκία**
 - **Υπέρταση**
 - **Σακχαρώδη διαβήτη**
- Κάθε αύξηση UA mg/dl συνδέεται με **4%** αύξηση κινδύνου **οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου**

ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΜΕΛΕΤΕΣ
Μικρή, μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση UA με καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες	Framingham Study (1985)
Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ UA και εμφράγματος μυοκαρδίου	MONICA Augsburg(1999)
Επίπεδα UA σχετίζονται θετικά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες >45 ετών	- NHANES I Study (1995) - ARIC (2000)
Προοπτική μελέτη 12 ετών σε 2400 εργαζόμενους: τα επίπεδα UA σχετίζονταν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στο γυναικείο πληθυσμό	Chicago Industry Heart Study (1989)
Συσχέτιση UA με την καρδιαγγειακή νόσο και στους άνδρες	- Alderman et al (2000) - Honolulu Heart Study(1984)
Σε υπερτασικούς ασθενείς (1720 pts) χωρίς αντιυπερτασική αγωγή στο παρελθόν, το UA αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου και θνητότητας	PIUMA study (2000)
Σε υπερτασικούς ασθενείς (8690 pts) κάθε αύξηση κατά 1 mg/dl επιπέδων UA συσχετίζεται με 32% αύξηση καρδιαγγειακών συμβάντων άσχετα από τη ρύθμιση ΑΠ	Worksite Treatment Program (1998)
Σε 4327 ηλικιωμένους pts > 60ετών με συστολική υπέρταση ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε υπερουριχαιμικούς ήταν 1.09	SHEP Study (2000)
Στους ασθενείς που λάμβαναν λοζαρτάνη στατιστικά μικρότερη αύξηση επιπέδων UA κατά τη διάρκεια 5 ετών σε σχέση με την ατενολόλη, με αποτέλεσμα κατά 29% μεγαλύτερη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από τη λοζαρτάνη στις γυναίκες	LIFE Study (2004)

Υπερουριχαιμία και Αθηροσκλήρυνση



- Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα υψηλά επίπεδα UA στον ορό ενισχύουν την **αθηροσκλήρυνση** προκαλώντας πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima-media thickness- IMT)
- Σε μία διασταυρούμενη μελέτη σε 234 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε στατιστικά **σημαντική συσχέτιση** μεταξύ **υπερουριχαιμίας και IMT**, ανεξάρτητη από άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες και επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες

Montalichini T., et al, Intern Emerg Med
2007,2:19-23 Pacifico L, et al., Eur J Endocrinol
2009, 160:45-52

Υπερουριχαιμία και Αθηροσκλήρυνση



ΥΑ λειτουργεί ως προοξειδωτικό



Αυξάνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στην κυκλοφορία



Οξείδωση λιπιδίων



Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Φλεγμονή αγγείων
Δυσλειτουργία αποβολής μονοξειδίου του Ν



**ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ**

Πιθανός μηχανισμός

Υπερουριχαιμία και Υπέρταση



- Στους **υπερτασικούς** ασθενείς η αύξηση του ουρικού οξέος είναι **δευτεροπαθής**
- Παράγοντες που μπορεί επηρεάσουν τις τιμές του UA είναι :
 - Διουρητικά
 - Αλκοόλ
 - Παχυσαρκία
 - Νεφρική νόσος
 - Περιφερική αγγειακή νόσος και / ή καρδιακή ανεπάρκεια

Υπερουριχαιμία και Υπέρταση



- Μελέτες έδειξαν άμεση συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος και της υπέρτασης
- Παρατηρήθηκε **υπερουριχαιμία**
 - 25% ασθενών με **υπέρταση**
 - 40-50% σε υπερτασικούς υπό αγωγή με **θειαζιδικά διουρητικά**
 - >75% των ασθενών με **κακοήθη υπέρταση**
- **MRTFI (Multiple Risk Factor Intervention Trial)** βρέθηκε ότι άνδρες με **φυσιολογική ΑΠ** και **υπερουριχαιμία** είχαν **80%** επιπλέον **κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ** σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπασχαν από υπερουριχαιμία

Υπερουριχαιμία και Υπέρταση



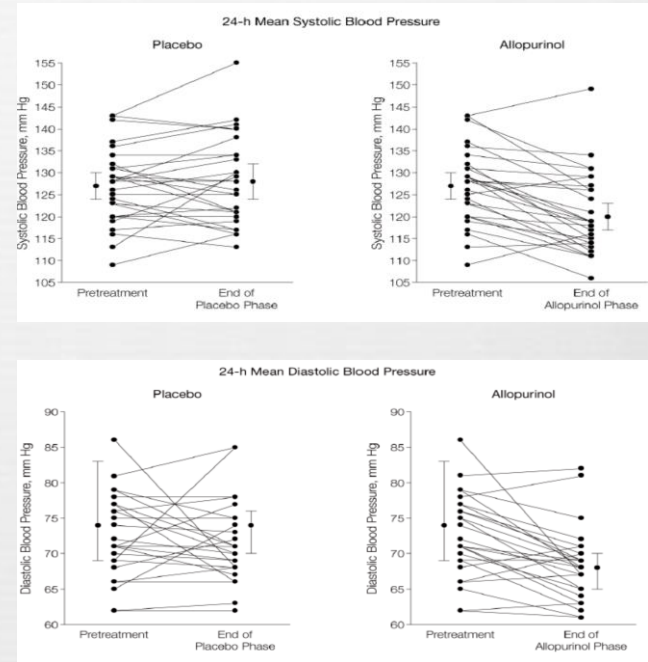
Μελέτη

Συμμετείχαν 30 έφηβοι (11-17 ετών) με:

- πρωτοδιαγνωσθήσα ΑΥ
- οριακή υπερουριχαιμία (≥ 6 mg/dl)

➤ Δόθηκε αγωγή με **αλλοπουρινόλη vs. Placebo** για 4 εβδομάδες

➤ Το **αποτέλεσμα** ήταν η **μείωση της ΑΠ** στο group που έλαβε αλλοπουρινόλη



Υπερουριχαιμία και Υπέρταση



Αντιυπερτασική αγωγή και Ουρική αρθρίτιδα

- Η χορήγηση **αναστολέων διαύλων ασβεστίου** και **λοσαρτάνης** δεν αυξάνει τον **κίνδυνο** ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας
- **Διουρητικά, β-αποκλειστές και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II** (εκτός λοσαρτάνης) **αυξάνουν** τον **κίνδυνο** ουρικής αρθρίτιδας

Υπερουριχαιμία και ΑΕΕ



- Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν **ενδείξεις συσχέτισης** μεταξύ **υπερουριχαιμίας** και **ΑΕΕ**
- Ασθενείς με υπερουριχαιμία παρουσίασαν **μεγαλύτερες σε αριθμό και έκταση ισχαιμικές αλλοιώσεις** σε MRI εγκεφάλου
- Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (16 μελέτες, 238.449 ενήλικες) βρέθηκε ότι η **υπερουριχαιμία** σχετίζεται με **αυξημένη συχνότητα ΑΕΕ** και **επακόλουθη θνητότητα** ακόμη και μετά από προσαρμογή σε άλλους παράγοντες κινδύνου

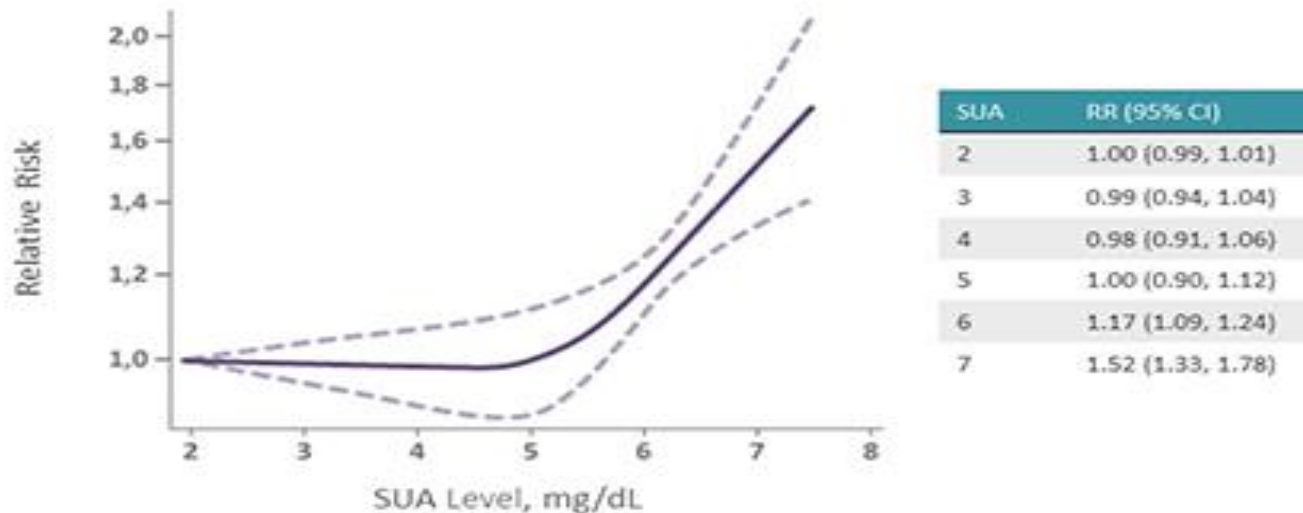
1. Seo Young Kim et al, Arthritis Rheum. 2009 July 15;61(7):885-892.doi:10.1002

2. Schretlen DJ et al, Neurology 2007, 69:1418-1423

Risk for Stroke Mortality Increases With Increasing SUA

- Stroke mortality risk increases with higher SUA, and increases in a nearly linear pattern when SUA > 0.36 mmol/L (> 6 mg/dL)

Data From 5 Prospective Cohorts of Men Including 340,391 Patients and 10,742 Deaths



Υπερουριχαιμία και Συννοσηρότητες



ΜΕΛΕΤΕΣ

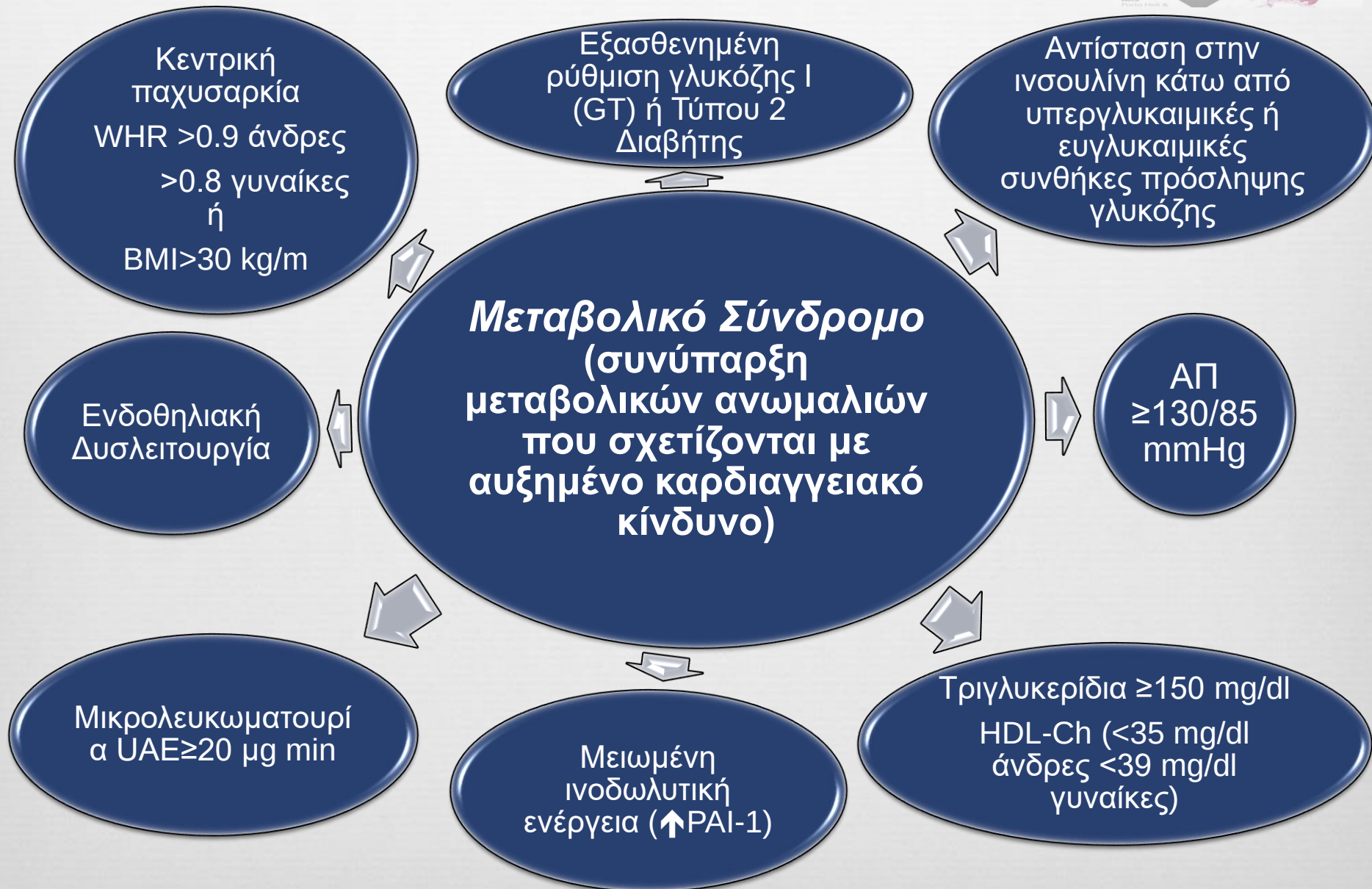
Η χαμηλή τιμή **UA** μπορεί να **δρα προστατευτικά** σε ασθενείς με νόσο **Parkinson** λόγω των αντιοξειδωτικών δράσεων και του νευροπροστατευτικού του ρόλου

Lu N et al, Ann Rheum Dis 2015 Mar 4.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με υπερουριχαιμία βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος **Άνοιας** (αγγειακή και μικτού τύπου)

Latourte A, Soumaré A, Bardin T, Perez-Ruiz F, Debette S, Richette P. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210767

Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό Σύνδρομο



Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό Σύνδρομο



Σύμφωνα Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) **Μεταβολικό Σύνδρομο** είναι μια νοσολογική οντότητα που παρουσιάζει συνδυασμό:

Και 2 από τους 6 παράγοντες κινδύνου

- **Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
- **Δυσανεξία στο σάκχαρο**
- **Αντοχή στην ινσουλίνη**

- Κοιλιακή παχυσαρκία
- Υπέρταση
- Υπερχοληστεριναιμία
- Υπερτριγλυκεριδαιμία
- χαμηλό HDL
- Μικροπρωτεϊνουρία

Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό σύνδρομο



- Η **υπερουριχαιμία** είναι συχνή σε ασθενείς που πάσχουν από **μεταβολικό σύνδρομο**
 - **18,9%** όταν **UA <6mg/dl**
 - **70,7%** όταν **UA >10 mg/dl**
- Τα άτομα που πάσχουν από το **σύνδρομο** παρουσιάζουν **0,5-1,0 mg/dl** υψηλότερα επίπεδα UA στο αίμα
- Μελέτες έδειξαν ότι η **υπερουριχαιμία** που θα παρουσιάσει κάποιος **εξαρτάται** από το **πόσοι παράγοντες κινδύνου αθροίζονται** στη συγκεκριμένη περίπτωση, χωρίς να συνυπολογίζονται μέσα σε αυτούς η ηλικία, το αλκοόλ, το φύλο, η νεφρική λειτουργία και η χρήση διουρητικών

Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό σύνδρομο

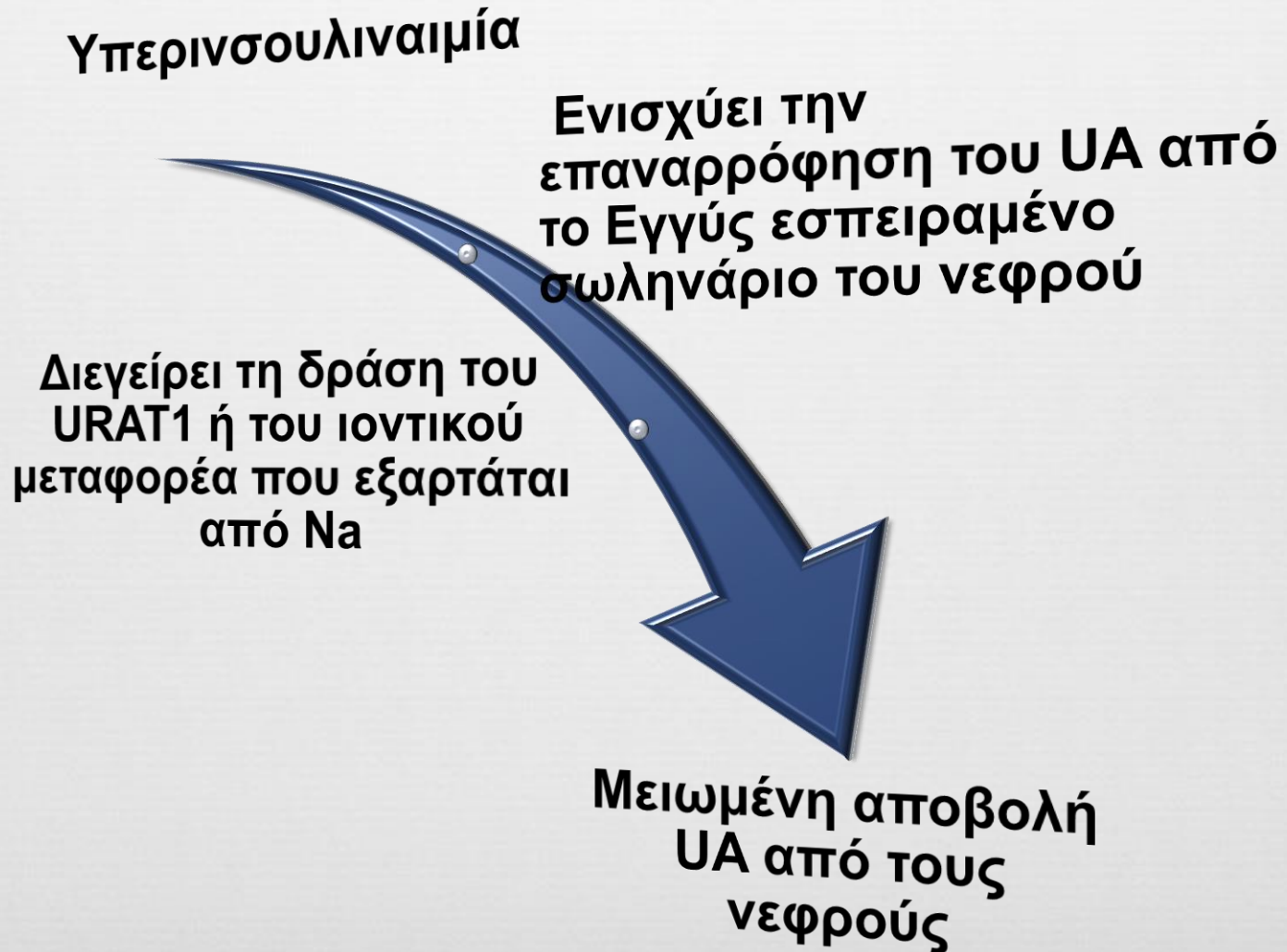


- Ο **επιπολασμός** του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με **ουρική νόσο** πλησιάζει στο **87%**
- Επιπλέον, οι ασθενείς με **ουρική νόσο** παρουσιάζουν **αύξηση όλων των παραμέτρων** του μεταβολικού συνδρόμου
- Όταν ο δείκτης μάζας σώματος **BMI είναι ≥ 35** ο κίνδυνος εμφάνισης **ουρικής νόσου** στους άνδρες αυξάνεται **3 φορές**

1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155 - 63
2. Choi HK, et al. Arch Intern Med. 2005;165:742 - 8

Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό σύνδρομο

Πιθανός μηχανισμός



Υπερουριχαιμία και Μεταβολικό σύνδρομο



Επιπλέον υποστηρίζεται ότι τον παραπάνω μηχανισμό επηρεάζει και η **υπερπαραγωγή UA** διαμέσου:

- Αυξημένης πρόσληψης φρουκτόζης
- Ισχαιμικών καταστάσεων
- Υπερπαραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου

Υπερουριχαιμία και Νεφρική νόσος



60% ατόμων με ουρική αρθρίτιδα θα αναπτύξουν κάποιας μορφής νεφρική δυσλειτουργία

Kang et al., J Am Soc Nefrol 2002;13:288-297

Άτομα με UA στον ορό >8mg/dl μπορεί να αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια μέσα σε 2 έτη

Iseki et al., Hypertens Res 2001;24:691-697

> 8,5 mg/dl οδηγεί σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (x8)

Mazzali et al., Hypertension 2001;38:1101-1106

Όταν UA >7 mg/dl , η πιθανότητα ΧΝΑ αυξάνεται γραμμικά

Μείωση των επιπέδων του UA μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου

Η χορήγηση αλλοπουρινόλης μπορεί να προκαλέσει υποστροφή των βλαβών

Sanchez-Losada et al., Am J Physiol Renal 2010;283:F1105-1110, Nakagawa et al., Am J Neph. 2003;23:2-9

Υπερουριχαιμία και Νεφρολιθίαση



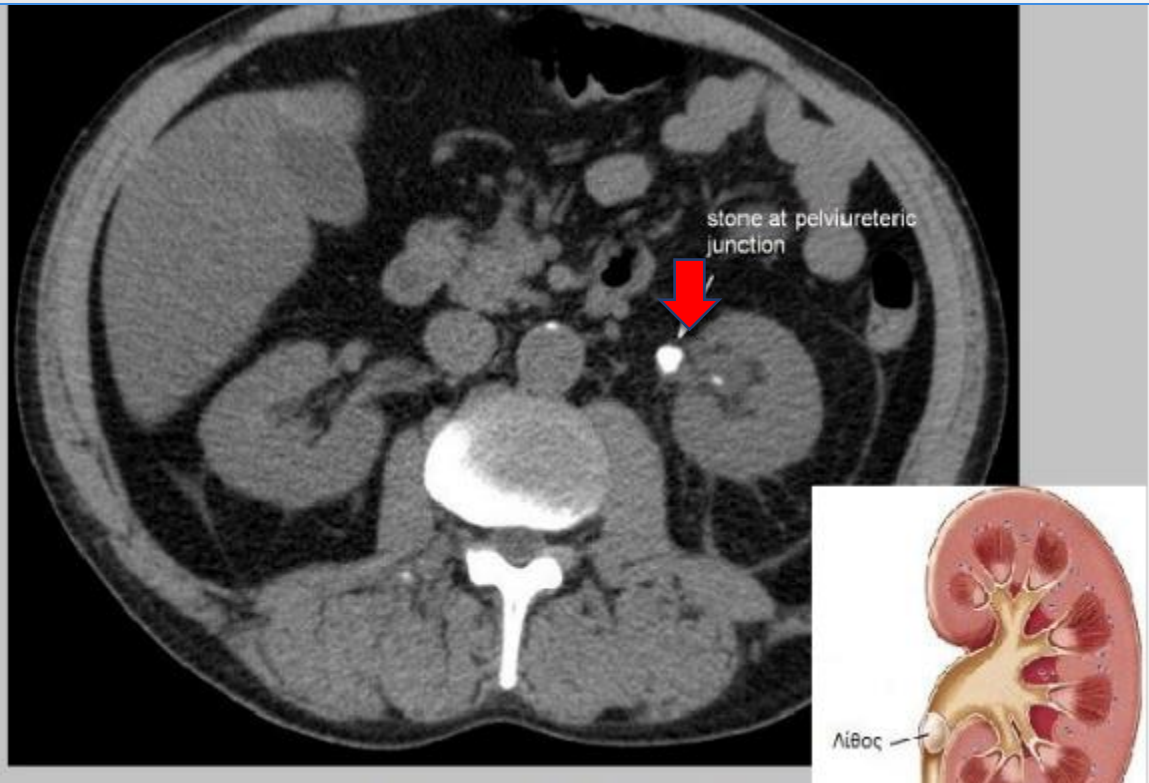
Προϋποθέσεις για την δημιουργία νεφρικών λίθων είναι :

- Όξινο pH ούρων
- Υψηλές συγκεντρώσεις UA στο νεφρικό απεκκριτικό σύστημα

Η νεφρολιθίαση

- Μπορεί να προηγείται της ουρικής αρθρίτιδας σε ποσοστό 40%
- Αν το UA >13mg/dl σε ποσοστό 50%
- 10-25% ασθενών με ουρική αρθρίτιδα

Υπερουριχαιμία και Νεφρολιθίαση



Υπερουριχαιμία και Νεφρολιθίαση



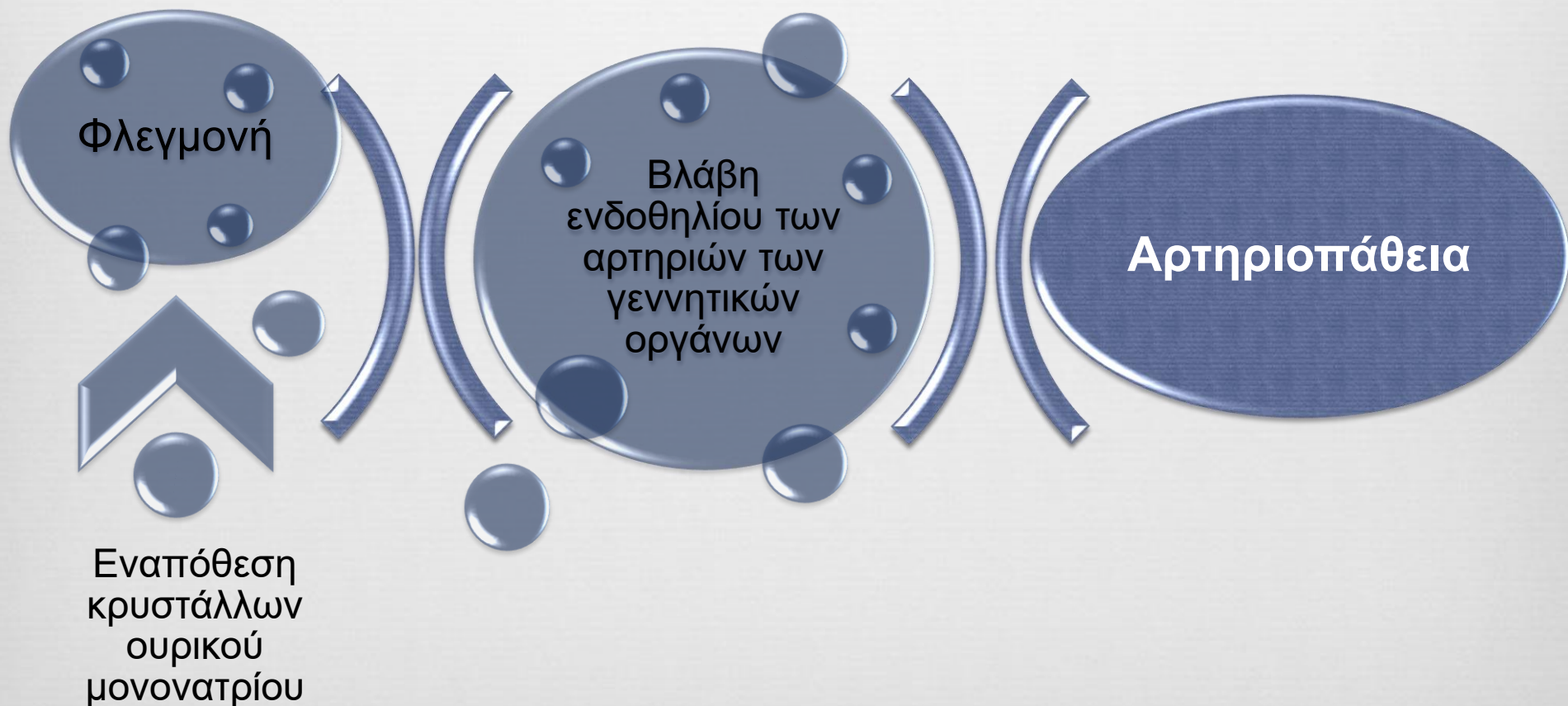
Μια πρόσφατη μελέτη στη **Δυτική Σουηδία (VEGA)** διάρκειας από το 2006 έως 31/12/2012 ανάδειξε τα εξής συμπεράσματα

Ο **κίνδυνος** (προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία και το φύλο) **νεφρολιθίασης** ήταν **αυξημένος** στους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα κατά **60%** σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό

Κανένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως, δεν αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

Υπερουριχαιμία και Στυτικές διαταραχές

Αποτελούν μια από τις συννοσηρότητες της
χρόνιας υπερουριχαιμίας



Υπερουριχαιμία και Στυτικές διαταραχές



Οι ασθενείς με χρόνια
υπερουριχαιμία και στυτικές
διαταραχές πάσχουν και από
**ασυμπτωματική Στεφανιαία
νόσο (ΣΝ)**



**Συνιστάται
έλεγχος για
ΣΝ**

Υπερουριχαιμία και Στυτικές διαταραχές



Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης που αφορά πληθυσμό του **Δυτικού κόσμου**

Εξέτασε τον **κίνδυνο** εμφάνισης **στυτικής δυσλειτουργίας** σε ασθενείς που πάσχουν από **ουρική νόσο**

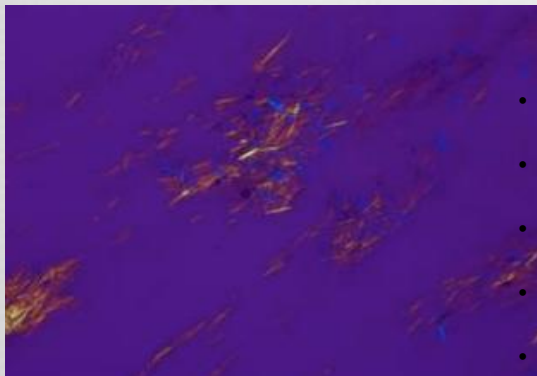
Οι ασθενείς που έπασχαν από **ουρική νόσο** παρουσίαζαν **31%** μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης **στυτικής δυσλειτουργίας** συγκριτικά με τον κοινό πληθυσμό

Αν και η απόλυτη αύξηση κινδύνου ήταν μικρή

Υπερουριχαιμία και Οφθαλμός



- Υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ υπερουριχαιμίας και εναπόθεσης κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στον οφθαλμό. Ειδικά στο **πρόσθιο τμήμα** του οφθαλμού.
- Συσχετίζεται με επεισόδια **επιπεφυκίτιδας**, κυρίως **πρόσθιας ραγοειδίτιδας** και λιγότερο οπίσθιας ραγοειδίτιδας, **σκληρίτιδας** και **αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης**.
- Βρέθηκαν κρύσταλλοι στον **κερατοειδή**, την **ίριδα** και τον **σκληρό**.
- **Δεν** υπάρχουν σαφείς ενδείξεις συσχέτισης υπερουριχαιμίας και προσβολής του **αμφιβληστροειδή**.



- Berman EL. Clues in the eye: ocular signs of metab. And nutritional disorders. *Geriatrics*. 1995;50(7):34-36, 43-44.
- Martinez-Cordero E, Barreira-Mercado E, Katona G. Eye tophi deposition in gout. *J Rheumatol*. 1986;13(2):471-473.
- Lo WR, Broocker G, Grossniklaus HE. Histopathologic examination of conjunctival tophi in gouty arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1152-1154.
- Yulek F, Çağıl N, Orhan N, et al. Gout attack with unusual ocular complications. *Rheumatol Int*. 2009;29(5):557-559.
- Jiang Y, Brenner E, Foster WJ. Retinal complications of gout: a case report and review of literature. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:11.

Συμπεράσματα



- Η **ασυμπτωματική υπερουριχαιμία** είναι μια συχνή κατάσταση αλλά δεν αποτελεί από μόνη της νόσο
- Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία **χωρίς** παράγοντες κινδύνου ή **συννοσηρότητες δεν απαιτεί θεραπεία**
- Ασθενείς με υπερουριχαιμία και παράγοντες κινδύνου όπως υπερλιπιδαιμία, ΑΥ, μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή για μείωση τις τιμές του UA

Συμπεράσματα



- Στο κύριο ερώτημα το αν αυξημένα επίπεδα UA μπορεί να προβλέψουν **καρδιαγγειακό κίνδυνο** η απάντηση είναι πιθανόν **ναι**
- Υπάρχουν **σαφείς** ενδείξεις συσχέτισης των επιπέδων του UA με την **ουρική αρθρίτιδα** και την **νεφρολιθίαση**
- Ενώ οι ενδείξεις είναι **σχετικές** για την **Υπέρταση** και τη **Χρόνια Νεφρική νόσο**
- Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να επιβεβαιωθεί η υπερουριχαιμία ως παράγοντας κινδύνου και άλλων νοσημάτων

Ευχαριστώ

