Αράχωβα 2014

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία: Εργαστηριακή διαταραχή ή προκλινική κατάσταση; Πότε πρέπει να αντιμετωπίζεται;

Δημήτρης Καρόκης

Ρευματολόγος, Πάτρα

6ο Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ, Αράχωβα, 10-13/4/2014

Σύγκρουση συμφερόντων

- Για την παρούσα ομιλία: ουδεμία
- Εκπαιδευτικές-συμβουλευτικές υπηρεσίες την τελευταία διετία: Abbvie, UCB, Angelini, Novartis

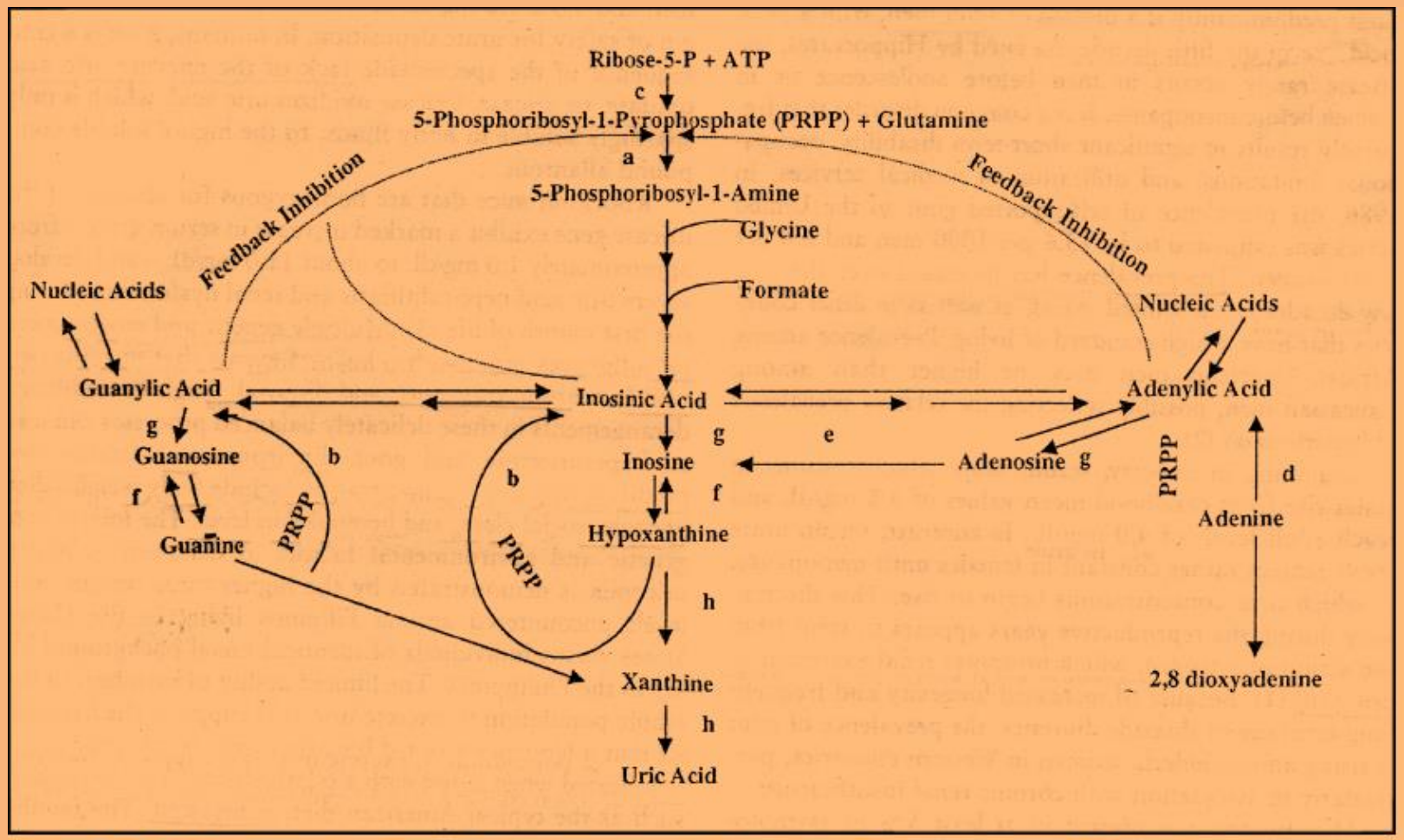
Εξελικτικό πλεονέκτημα ή πηγή κινδύνου;

- Έλλειψη ουρικάσης που αποδομεί το ουρικό οξύ σε (περισσότερο διαλυτή) αλλαντοϊνη
- Προσέφερε πλεονέκτημα κατά την εξέλιξη του ανθρώπινου είδους (θετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε συνθήκες έλλειψης Na - αντιοξειδωτικό - νευροδιεγερτικό)
- Σήμερα αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης και διατροφικές συνήθειες: ↑ υπερουριχαιμία

Προέλευση ουρικού οξέος

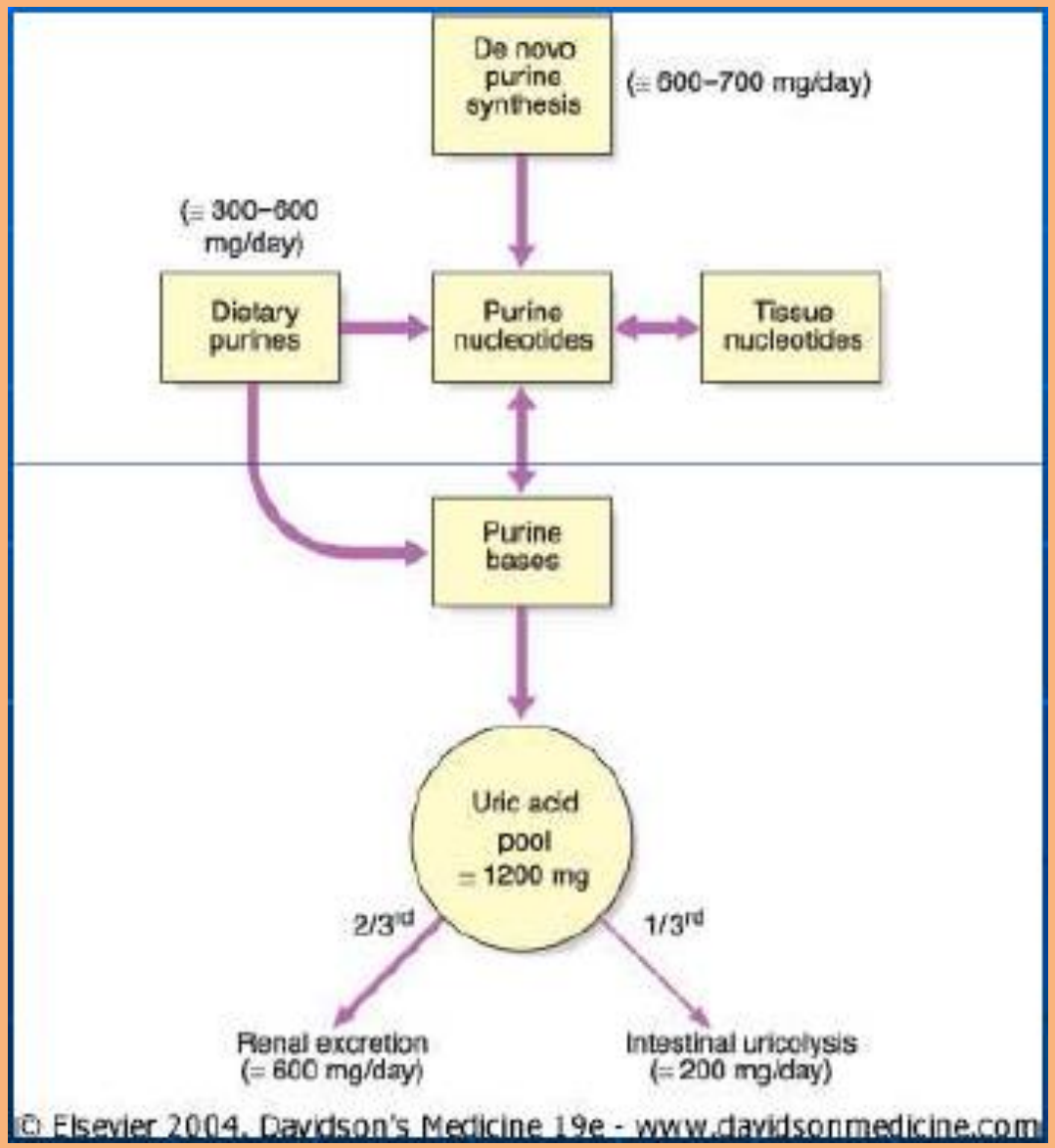
- De novo σύνθεση πουρινών, κυρίως στο ήπαρ
- Καταβολισμός των ενδογενών πουρινών (ιστική αποδόμηση)
- Καταβολισμός των εξωγενών πουρινών της τροφής

Μηχανισμοί παραγωγής-ρύθμισης ουρικού

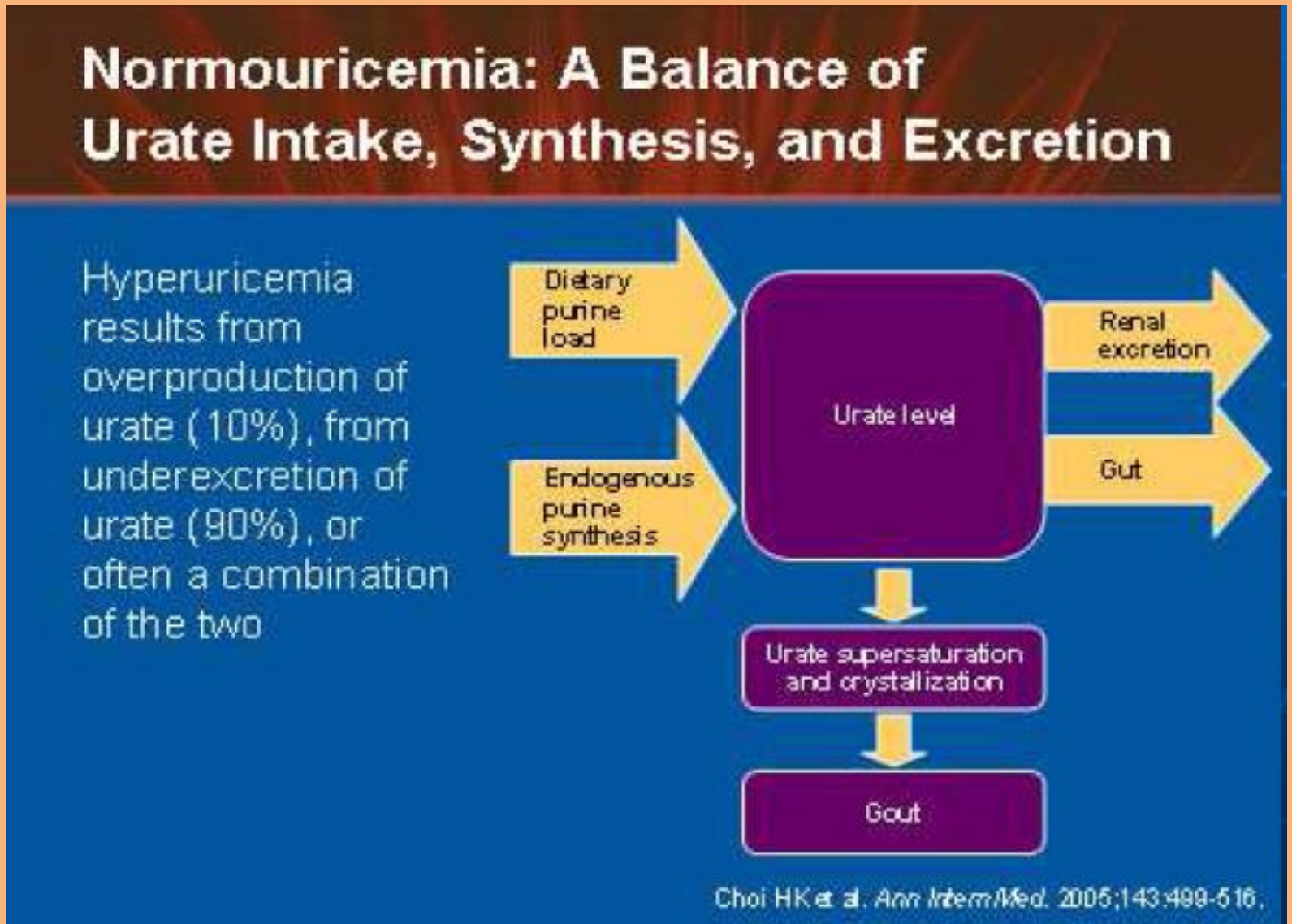


Σχήμα 12-1. Μηχανισμοί ρύθμισης της παραγωγής ουρικού οξέος στο μεταβολισμό των πουρινών. Οι ουσίες που έχουν κεντρικό ρόλο στη σύνθεση πουρινών είναι η PRPP (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate) και η HGPRT (hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase).

Διακίνηση ουρικού οξέος



Στάθμη ουρικού στο αίμα:



Στάθμη ουρικού στο αίμα

- Φυσιολογικά στα παιδιά: 2-4 mg/dl
- Στους άρρενες αυξάνει απότομα στην εφηβεία για να φθάσει τα επίπεδα της μετέπειτα ενήλικης ζωής
- Στις γυναίκες αυξάνει πολύ αργά κατά την ενήλικη ζωή και φθάνει στη μέγιστη τιμή μετά την εμμηνόπαυση (τα οιστρογόνα αυξάνουν τη νεφρική αποβολή ουρικού)

Υπερουριχαιμία: Ορισμός

- Με όρους παθοφυσιολογίας, κάθε τιμή ουρικού >6.7* mg/dl θεωρείται υπερουριχαιμία
- (* όριο διαλυτότητας του ουρικού μονονατρίου σε φυσιολογικές συνθήκες pH(7.4) και θερμοκρασίας)
- Πρακτικά, άνδρες >7 mg/dl, γυναίκες > 6 mg/dl

Υπερουριχαιμία

- Τουλάχιστον 5% των ενηλίκων έχει υπερουριχαιμία
- Το αν θα εμφανιστούν επιπλοκές, εξαρτάται από τα επίπεδα του ουρικού, τη διάρκεια της υπερουριχαιμίας και την ηλικία
- Όμως η μέγιστη πλειοψηφία αυτών δεν θα εμφανίσει ΠΟΤΕ συμπτώματα ή σημεία ουρικής νόσου (ουρική αρθρίτιδα, εναπόθεση τόφων, νεφρολιθίαση)

Αίτια υπερουριχαιμίας: αυξημένη παραγωγή (10%)

- Αυξημένη διακίνηση πουρινών (λεμφο- και μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, σύνδρομο λύσης όγκου, μεταμόσχευση, εκτεταμένη ψωρίαση κ.α)
- Αυξημένη de novo σύνθεση: ιδιοπαθής ή σε κληρονομικές ενζυμικές διαταραχές πχ PRPP-συνθετάσης, HGPRT, G-6 φωσφατάσης κ.α
- Αυξημένος καταβολισμός ATP (φρουκτόζη, έμφραγμα, αλκοόλ, status epilepticus, ARDS κ.α)
- Υπερβολική εξωγενής διαιτητική λήψη πουρινών

Αίτια υπερουριχαιμίας: μειωμένη νεφρική αποβολή (90%)

- Κληρονομική διαταραχή στο ουροφόρο σωληνάριο (URAT1 κλπ)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Φάρμακα (διουρητικά, ασπιρίνη*, κυκλοσπορίνη, νικοτινικό οξύ, πυραζιναμίδη, εθαμπουτόλη, λεβοντόπα)
- Γαλακτική οξέωση (σήψη, αλκοοόλ) και κετοξέωση
- Υποθυρεοειδισμός (ελάττωση GFR), υπερπαραθυρεοει-δισμός, υπέρταση, δηλητηρίαση από Pb, σαρκοείδωση
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Τρισωμία 21

Αράχωβα 2014

Ταξινόμηση υπερουριχαιμίας

Υπερπαραγωγή ουρικού οξέος

1) Ιδιοπαθής
2) Ελλειψη HGPRT
   *πλήρης-συνδρ.Lesch-Nyhan
   *μερική-συνδρ.Kelley-Seegmiller
3) Υπερδραστηριότητα PRPP-συνθετάσης
4) Μυελουπερπλαστικά νοσήματα
5) Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα
6) Αιμόλυση
7) Πολυκυτταραιμία
8) Ψωρίαση
9) N.Paget
10) Ραβδομυόλυση
11) Άσκηση
12) Οινόπνευμα
13) Παχυσαρκία
14) Δίαιτα πλούσια σε πουρίνες

Μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος

1) Ιδιοπαθής
2) Νεφρική ανεπάρκεια
3) Πολυκυστικός νεφρός
4) Άποιος διαβήτης
5) Υπέρταση
6) Σαρκοείδωση
7) Οξέωση (γαλακτική, διαβητική, κετοξέωση)
8) Υπερπαραθυρεοειδισμός
9) Υποθυρεοειδισμός
10) Σύνδρομο Down
11) Σύνδρομο Bartter
12) Φάρμακα

Υπερπαραγωγή ουρικού οξέος όσο και μειωμένη απέκκριση αυτού

1) Ανεπάρκεια αλδολάσης
2) Καταπληξία
3) Οινόπνευμα

Αράχωβα 2014

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Φάρμακα που αυξάνουν το ουρικό οξύ

1) Θειαζίδες
2) Διουρητικά της αγκύλης
3) Σαλικυλικά σε μικρές δόσεις (κάτω από 2 gr/ημ.)
4) Ακεταζολαμίδη
5) Πυραζιναμίδη
6) Εθαμβουτόλη
7) Νικοτινικό οξύ

Φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ

Α) Αυξάνοντας την νεφρική απέκκριση:
   1) Προβενεσίδη
   2) Σουλφινπυραζόλη
   3) Φαινυλοβουταζόλη, οξυφαινυλοβουταζόλη
   4) Σαλικυλικά σε μεγάλες δόσεις (4-6gr/ημέρα)

Β) Μειώνοντας την παραγωγή:
   1) Αλλοπουρινόλη

Παράγοντες κινδύνου

- <u>Μη τροποποιήσιμοι</u>:
- Ηλικία
- Φύλο
- Γενετικοί παράγοντες

- <u>Τροποποιήσιμοι</u>:
- Παχυσαρκία
- Φάρμακα
- Δίαιτα
- Αλκοόλ
- Διαταραχή νεφρ. λειτουργίας

Saag et al, Arthr Res Ther, 2006

Επιπολασμός υπερουριχαιμίας

- Α/Γ: <65 4:1, >65 1.3:1
- Framingham study: 4.8% των ενηλίκων στις αρχές της δεκαετίας ‘80, αύξηση στο 9.3% στα μέσα ’90s
- NHANES (ACR 2012): εως και 21.5%
- Πρόσφατες μελέτες από ΗΒ, Τουρκία, Ταϋλάνδη: 18-19%
- Ελλάδα: μελέτη σε 1915 Ν/Σ (2007-2008): 25% >6.0 mg/dl, 11.2% >6.7 mg/dl (μ.ο. 7.37)

Υπερουριχαιμία και κίνδυνος ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας

Μελέτη NAS (Normative Aging Study)

Επίπεδα ουρικού οξέος	Ετήσια επίπτωση ουρικής αρθρίτιδας
< 7,0 mg/dl	0,1%
7,0 – 8,9 mg/dl	0,5%
> 9,0 mg/dl	4,9%

- Σε μια άλλη μελέτη:
  - ασθενείς με επίπεδα UA μεταξύ 7,0-7,9 mg/dl παρακολουθήθηκαν για 14 έτη και

το 12% ανέπτυξε ουρική αρθρίτιδα

Relation Between Serum Urate Levels and Incidence of Gout

Choi HK et al. *Ann Intern Med.* 2005;143:499-516.
Campion EW et al. *Am J Med.* 1987;82:421-426.

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία

- Κοινή βιοχημική ανωμαλία (δεν αποτελεί νόσο)
- Αυξημένα επίπεδα ουρικού στον ορό (>6.7 mg/dl)
- Απουσία συμπτωμάτων ή σημείων εναπόθεσης κρυστάλλων ουρικού
- Μπορεί να ξεκινήσει αθόρυβη ιστική εναπόθεση
- 2/3 των υπερουριχαιμικών ασυμπτωματικοί
- Θεραπεία?

Ruoff G Consultant 2008
Eggebeen A AFP 2007
Richette P Lancet 2009

Θεραπεία ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας?

- Δεν υφίσταται ΑΚΟΜΗ evidence-based ένδειξη φαρμακευτικής αντιμετώπισης
- Εξαίρεση η πρόληψη του συνδρόμου λύσεως όγκου, και οι πολύ υψηλές τιμές ουρικού (>11-12 mg/dl στους άνδρες, >10 mg/dl στις γυναίκες)

EXTENDED REPORT

EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

W Zhang, M Doherty, T Bardin, E Pascual, V Barskova, P Conaghan, J Gerster, J Jacobs, B Leeb, F Lioté, G McCarthy, P Netter, G Nuki, F Perez-Ruiz, A Pignone, J Pimentão, L Punzi, E Roddy, T Uhlig, I Zimmermann-Gòrska

See linked article, p 1301

Ann Rheum Dis 2006;**65**:1312–1324. doi: 10.1136/ard.2006.055269

Rheumatology 2007; 1 of 17 doi:10.1093/rheumatology/kem0

Guideline

British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446
DOI 10.1002/acr.21772
© 2012, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

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

OPEN ACCESS

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

Sivera F, *et al*. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:328–335. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203325

Recommendation 10: asymptomatic hyperuricaemia

Defining asymptomatic hyperuricaemia was controversial; the agreed definition excluded patients with a background of arthritis or tophi, but allowed the inclusion of patients with pre-existing renal or cardiovascular disease. After an extensive search, only three studies[112–114] were retrieved. Patients with asymptomatic hyperuricaemia and normal renal function[112 113] or chronic kidney disease[114] at baseline were allocated to receive allopurinol or no treatment over a 3–12 month period; no significant differences were noted in glomerular filtration rate, serum creatinine or proteinuria between the two groups. No studies dealing with prevention of gout or cardiovascular disease met the inclusion criteria.

Although there was an absence of evidence supporting the use of ULT for asymptomatic hyperuricaemia, experts agreed that lifestyle advice on diet, weight loss or exercise would apply to patients with asymptomatic hyperuricaemia, especially after considering the increased risks stated in recommendation 2.

Αράχωβα 2014

www.eof.gr

08-013. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ 3 - ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Για την **ασυμπτωματική υπερουριχαιμία** δεν υπάρχει ομοφωνία για την ανάγκη θεραπείας. Χορηγείται σε ειδικές περιπτώσεις όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία (φαινόμενο λύσης όγκου), τα πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (12-13 mg/dL στους άντρες και 10 mg/dL στις γυναίκες) κ.λ.π.

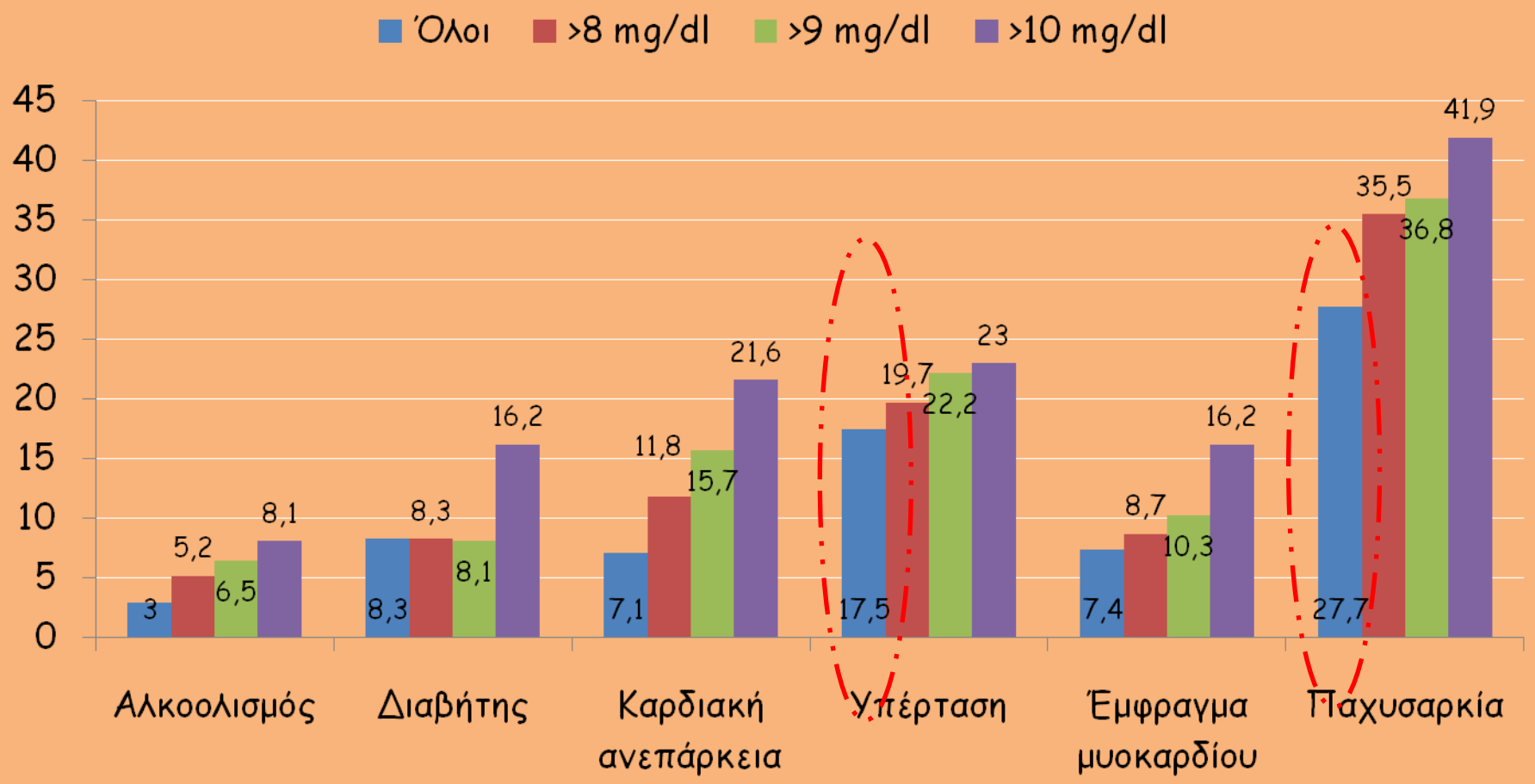
- Όμως……

Συν-νοσηρότητα συνοδεύουσα την υπερουριχαιμία

- Νεφρικές εκδηλώσεις (ΧΝΑ 5%, νεφρολιθίαση 15%)
- Παχυσαρκία (ΔΜΣ>25, 71%)
- Μεταβολικό σύνδρομο (63%)
- Σακχαρώδης διαβήτης ΙΙ (15%)
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Υπερλιπιδαιμία
- Υπέρταση (>50%)
- Καρδιαγγειακή νόσος (ΣΝ 25%)

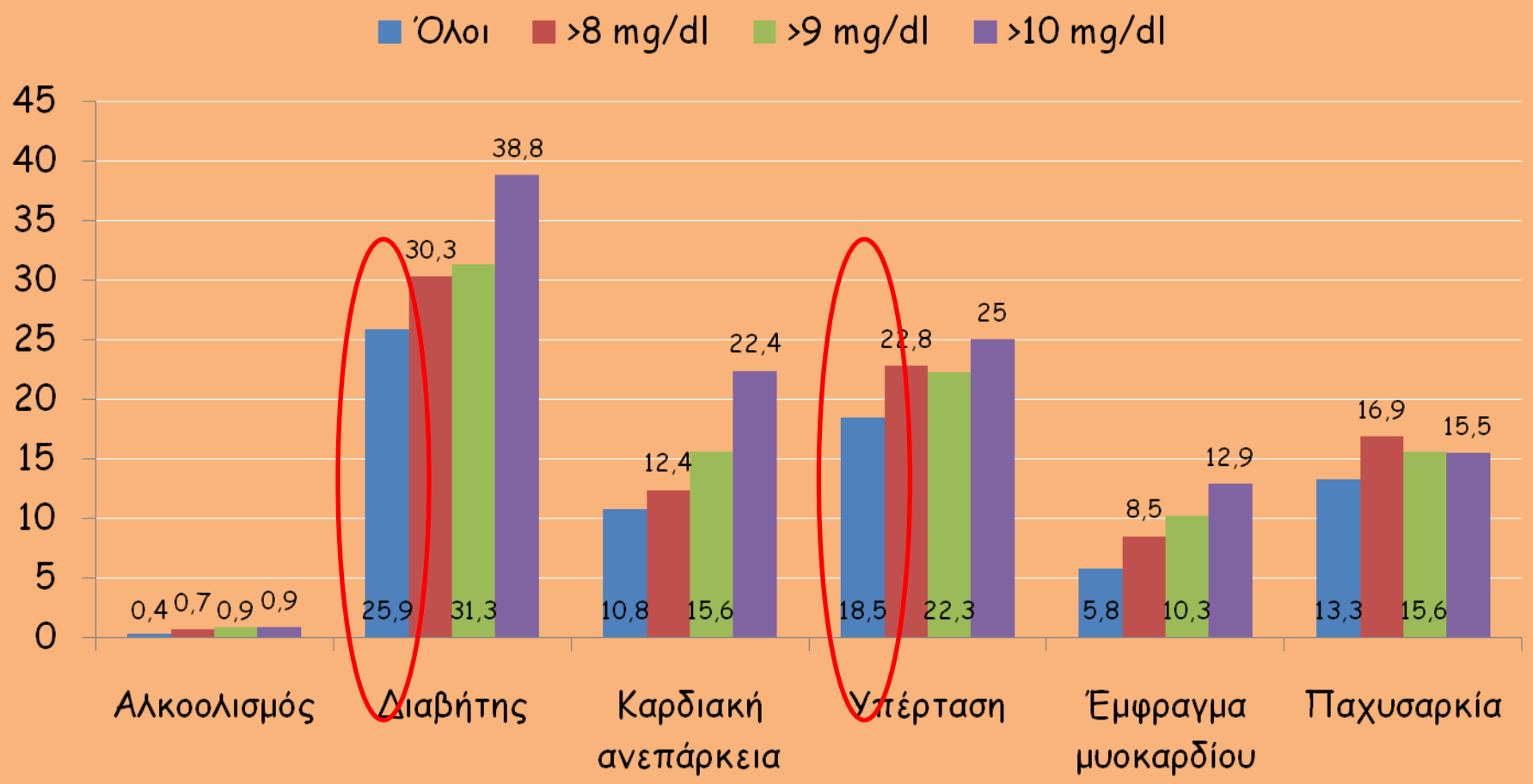
Vasquez-Mellado Best Pract Res Clin Rheum. 2004, Nakanishi Int J Epidem 1999, Ford JAMA 2003, Boyko Diabetes Care 2000, Anker Circulation 2003, Gavin Am J Cardiovasc Drugs 2003, Nishkanen Arch Int Med 2004

UK: Συν-νοσηρότητα ασθενών με υπερουριχαιμία



Annemans L ARD 2008

Γερμανία: Συν-νοσηρότητα ασθενών με υπερουριχαιμία



Annemans L ARD 2008

υπερουριχαιμία
Μεταβολικό σύνδρομο
Καρδιαγγειακή νόσος
δυσλιπιδαιμία
υπέρταση

Αράχωβα 2014

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!!