

Μη αρθρικές επιπλοκές της ουρικής νόσου



Ιωάννης Παπαδόπουλος
Ρευματολόγος
Rheumaklinik beider Basel
Hirslanden Spital Birshof
Βασιλεία, Ελβετία

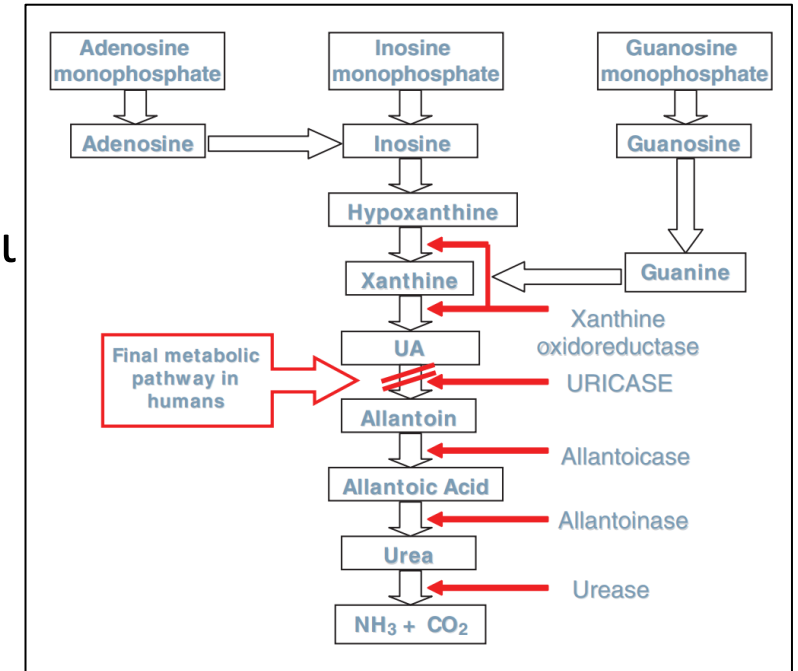
Σύγκρουση συμφερόντων

Καμία για την τρέχουσα παρουσίαση

Γιατί οι άνθρωποι δεν έχουν ουρικήση;

Άλλα θηλαστικά: ουρικό οξύ (UrA) = 0,5-1 mg/dl

- Οι μεταλλάξεις του γονιδίου της ουρικήςσης χρονολογούνται εξελικτικά στην Μειοκαινική περίοδο (15 εκ. έτη π.Χ.)
- Εφόσον είναι βλαπτική ουσία (αρθρίτιδα, αυξημένος καρδιοαγγειακός κίνδυνος κλπ.) γιατί εξελικτικά συνέχισε να επαναρροφάται το 90% αυτής από τους νεφρούς;
- Μήπως αυτή η γονιδιακή εξάλειψη αποτέλεσε εξελικτικά για τον άνθρωπο πλεονέκτημα επιβίωσης;



RHEUMATOLOGY

Review

Uric acid and evolution

Bonifacio Álvarez-Lario¹ and Jesús Macarrón-Vicente²

Rheumatology 2010;49:2010-2015
doi:10.1093/rheumatology/keq204
Advance Access publication 13 July 2010

Γιατί οι άνθρωποι δεν έχουν ουρικήση;

Μήπως το αυξημένο (έναντι των άλλων ειδών) UrA:

- Ήταν αναγκαίο για τη διατήρηση επαρκούς αρτηριακής πίεσης;
(απαραίτητο για τον *H. erectus* σε περιόδους χαμηλής διαθεσιμότητας NaCl;)
- Αποτέλεσε ως αντιοξειδωτικό πλεονέκτημα μακροζωίας;
(σχετίζεται με το 50% της αντιοξειδωτικής ικανότητας του αίματος, ήταν αντιστάθμισμα στην αδυναμία σύνθεσης Vit. C;)
- Προστατεύει από νευροεκφυλιστικές παθήσεις;
(ο εγκέφαλος είναι επιρρεπής στο οξειδωτικό στρες, καταναλώνει πολύ O₂, είναι πλούσιος σε ακόρεστα λιπαρά οξέα)
- Διεγείρει τον εγκεφαλικό φλοιό και αποτελεί μερικώς μια από τις αιτίες για την διανοητική επικράτηση του είδους;
(το γλουταμινικό οξύ που εμπλέκεται στην παραγωγή του UrA χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νοητικής υστέρησης)
- Συσχετίζεται με τον δείκτη ευφυΐας;
(μελέτες σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με υψηλό IQ έδειξαν υψηλότερο UrA)

RHEUMATOLOGY

Review

Uric acid and evolution

Bonifacio Álvarez-Lario¹ and Jesús Macarrón-Vicente²

Rheumatology 2010;49:2010-2015
doi:10.1093/rheumatology/keq204
Advance Access publication 13 July 2010



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Gout epidemiology and comorbidities

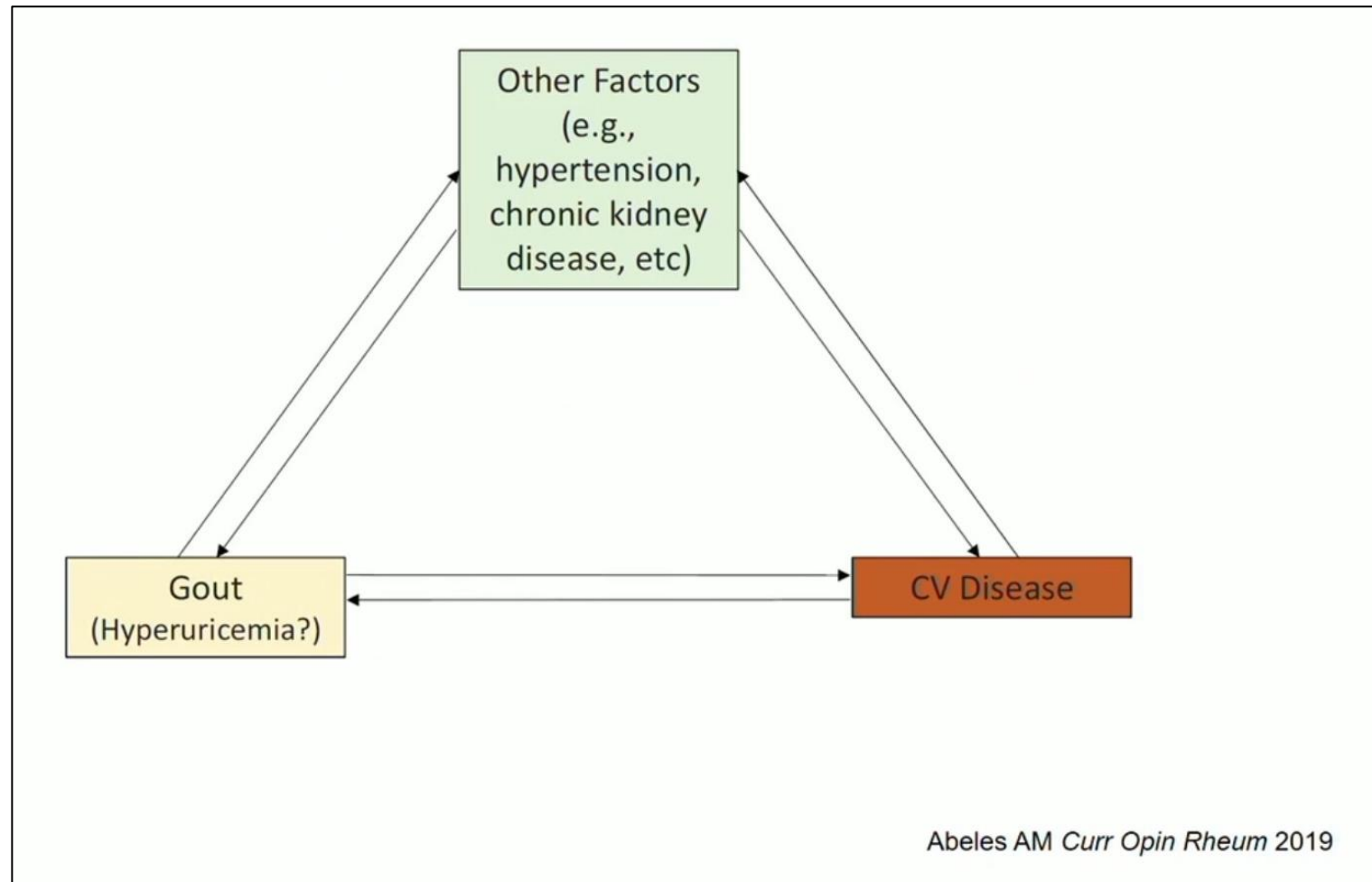
Jasvinder A. Singh^{a,b,c,*}, Angelo Gaffo^{a,b,1}^a Medicine Service, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, AL, United States^b School of Medicine, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, AL, United States^c School of Public Health, Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, AL, United States

Comorbidities in people with gout.

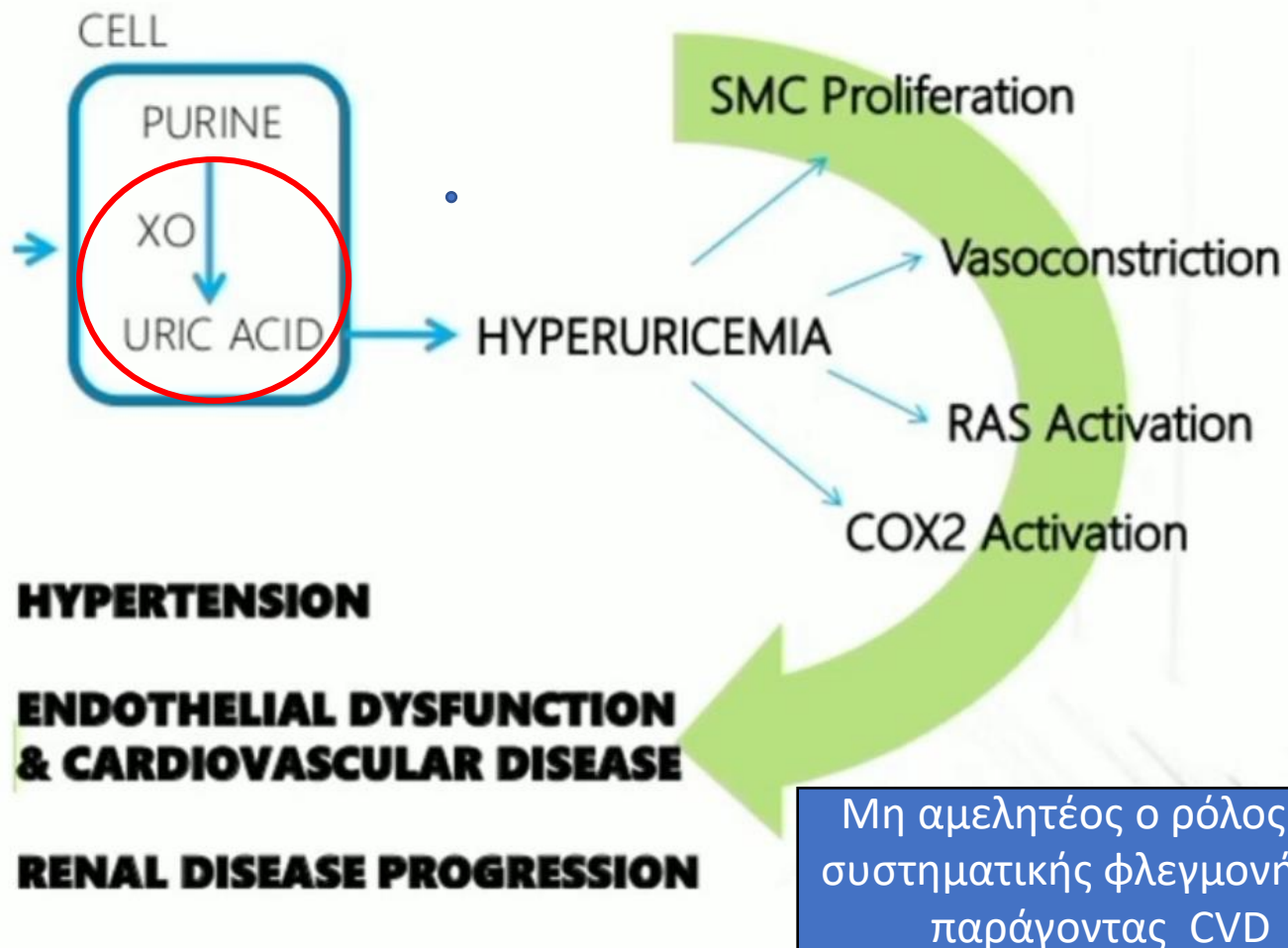
Organ system	Clinical condition
→ Cardiovascular	Hypertension Coronary heart disease Atherosclerosis Stroke Heart failure Peripheral vascular disease Atrial fibrillation Thromboembolism
→ Renal/genitourinary	Chronic kidney disease Nephrolithiasis Erectile dysfunction
Metabolic	Diabetes Metabolic syndrome
→ Neurological	Osteoporosis Alzheimer's disease Vascular dementia Parkinson's disease
Ophthalmological	Macular degeneration
Rheumatological	Osteoarthritis

Ισχυρή ένδειξη συσχέτισης
ουρικής αρθρίτιδας (και υπερουρικαιμίας)
με σειρά νοσημάτων

Αμφίδρομες αλληλοεπιδράσεις και συσχέτιση ανάμεσα στην ουρική αρθρίτιδα (και υπερουρικαιμία), το Μεταβολικό σύνδρομο, την ΧΝΝ και την καρδιαγγειακή νόσο



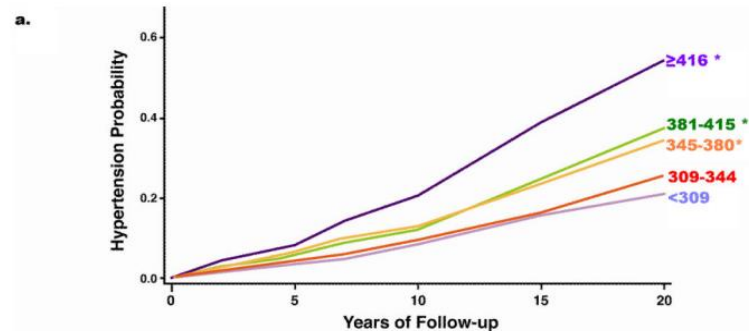
Πως συσχετίζεται η υπερουρικαιμία με την υπέρταση, την χρόνια νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο (CVD);



1. Το UrA και η XO έχουν αντιοξειδωτικές αλλά και οξειδωτικές δράσεις ανάλογα με το χημικό μικροπεριβάλλον.
2. Σε συνθήκες αυξημένης ενεργότητας της XO παράγονται περισσότερες ROS από όσες εξουδετερώνονται από τα υπόλοιπα αντιοξειδωτικά ένζυμα
3. Επηρεάζεται η παραγωγή NO
4. Δημιουργείται ενδοθηλιακή αγγειακή δυσλειτουργία
5. Πιθανόν να σχετίζεται με την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών (LDL) στην αθηρωματική πλάκα

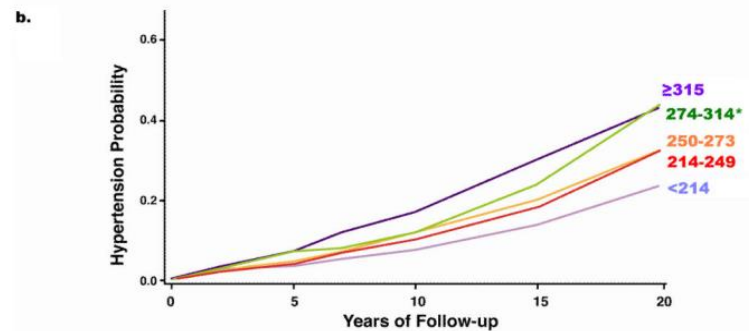
1. Αρτηριακή υπέρταση. Το UrA συσχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση;

- Άνδρες
> 5.8mg/dl



No. at risk	2135	1992	1717	1509	1181
Hypertension %	0	5.3	11.2	18.5	24.0

- Γυναίκες
> 3.6mg/dl



No. at risk	2617	2456	2188	1963	1607
Hypertension %	0	5.2	10.7	17.5	25.6

Αναδρομική μελέτη 4752 νεαρών ενηλίκων (ΜΟ 25 έτη) χωρίς υπέρταση με διαθέσιμες τιμές UrA, 20 έτη επιτήρησης

1. Η αύξηση του κινδύνου ήταν περισσότερο εμφανής σε άνδρες έναντι των γυναικών, πιθανώς ως αντανάκλαση των υψηλότερων απολύτων τιμών UrA στους άνδρες

2. Άνδρες: 25% αύξηση κινδύνου ανά 1mg/dl αύξησης UrA

3. Αύξηση κινδύνου κάτω του ορίου της υπερουρικαιμίας (6.8mg/dl)

Ann Rheum Dis. 2013 August ; 72(8): 1321–1327. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201916.

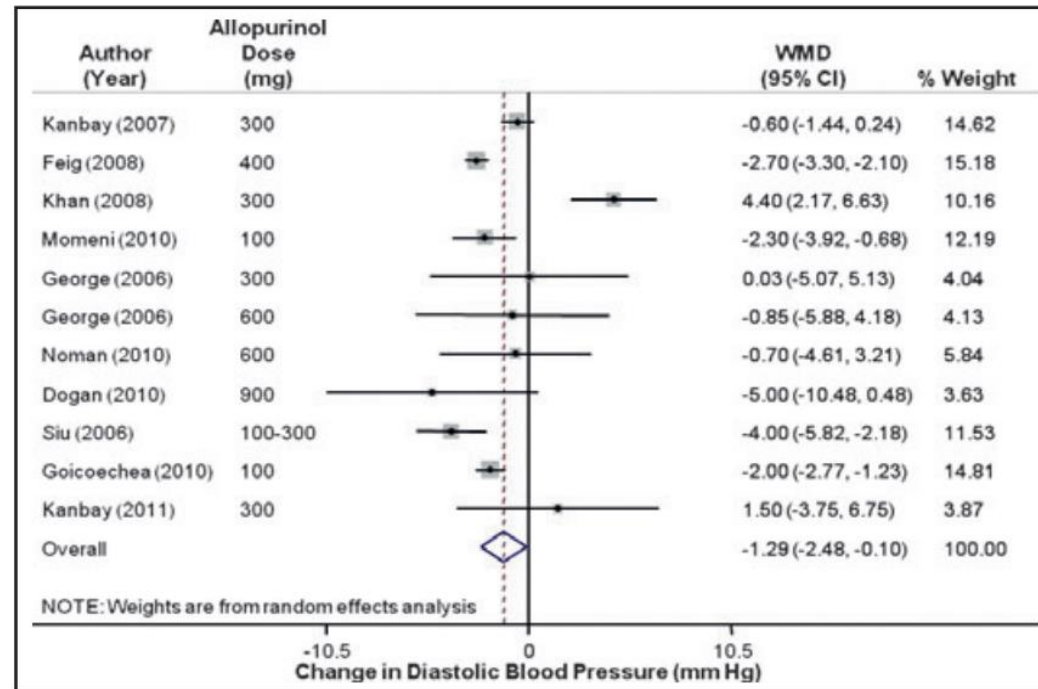
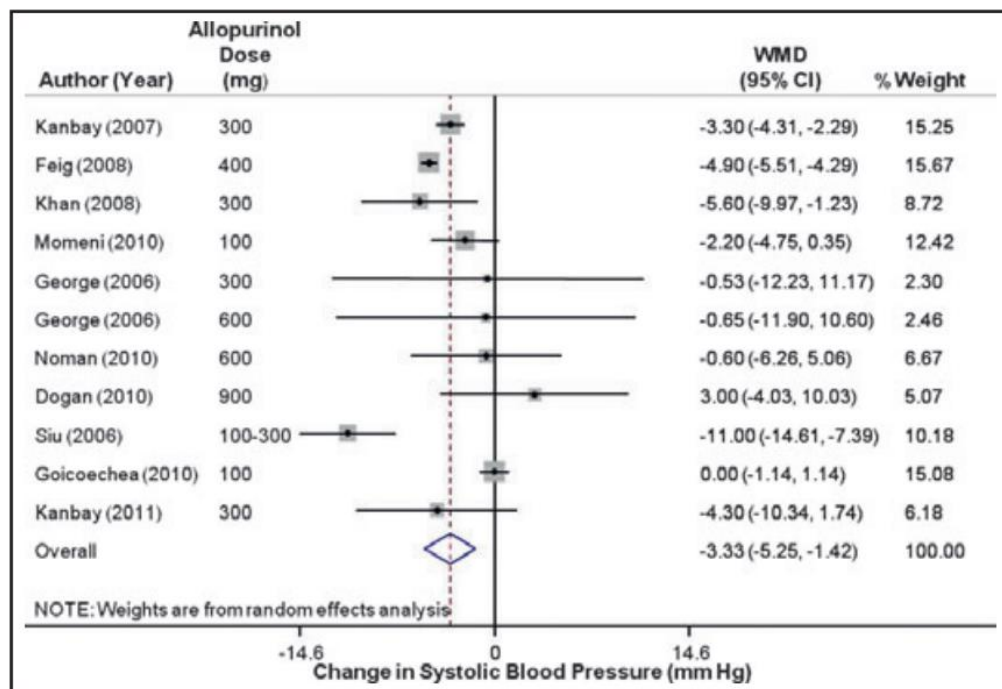
Serum Urate Association with Hypertension in Young Adults: Analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Cohort

Angelo L. Gaffo, MD MSPH^{1,2}, David R. Jacobs Jr., PhD^{3,4}, Femke Sijtsma³, Cora E. Lewis, MD⁵, Ted R. Mikuls, MD MSPH⁶, and Kenneth G. Saag, MD MSc²

Η αλλοπουρινόλη (ALL) μειώνει την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα;

συστολική πίεση: **-3,3 mmHg**

διαστολική πίεση: **-1.4 mmHg**



REVIEW PAPER

Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis

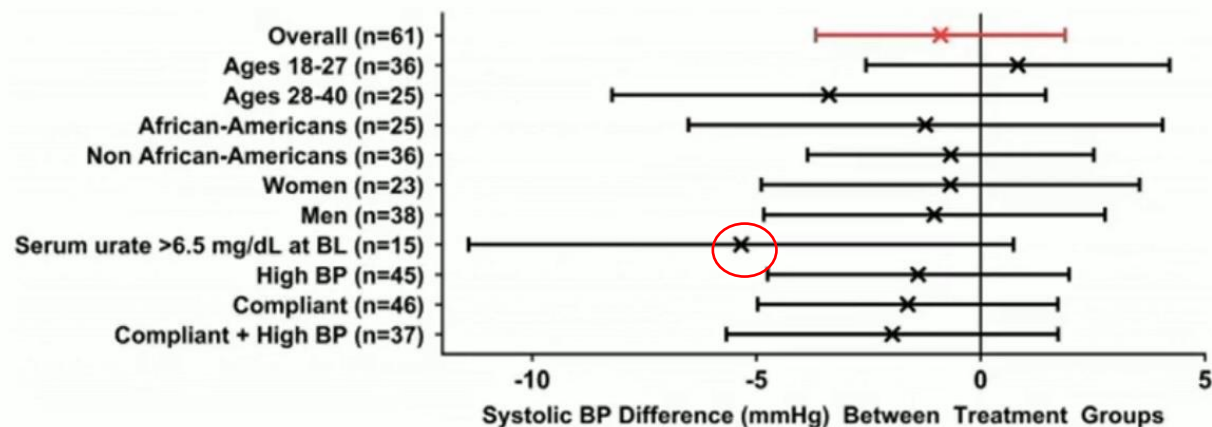
Vikram Agarwal, MD, MPH;¹ Nidhi Hans, MD, MPH;² Franz H. Messerli, MD¹

From the St Luke's Roosevelt Hospital Center, Department of Cardiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY;¹ and Lahey Clinic Medical Center, Tufts University School of Medicine, Burlington, MA²

The Journal of Clinical Hypertension, 2013

10 κλινικές μελέτες, 738 άτομα, με control group

Η ALL δεν μειώνει την αρτηριακή πίεση σε νεαρούς υγιείς ενήλικες



Characteristic	Allopurinol 300 mg daily to placebo (n = 52)	Placebo to allopurinol 300 mg daily (n = 47)
Age at enrollment, mean ± SD years	27.7 ± 6.4	28.3 ± 7.6
Sex, no. (%) men/women	32 (61.5)/20 (38.5)	30 (63.8)/17 (36.2)
Race/ethnicity, no. (%)		
White	27 (51.9)	25 (53.2)
African American	21 (40.4)	19 (40.4)
Other	4 (7.7)	3 (6.4)
BMI, mean ± SD kg/m ²	31.8 ± 8.2	29.7 ± 7.1
Systolic BP, mean ± SD mm Hg†	127.3 ± 12.5	126.8 ± 10.0
Diastolic BP, mean ± SD mm Hg†	82.6 ± 10.2	79.9 ± 8.9
FMD, mean ± SD %‡		
All	10.4 ± 5.8	10.7 ± 5.0
Men	9.2 ± 4.8	10.2 ± 3.7
Women	12.4 ± 6.8	11.7 ± 7.0
Serum urate, mean ± SD mg/dl		
All	5.8 ± 1.0	5.9 ± 1.3
Men	6.2 ± 0.9	6.5 ± 1.1
Women	5.0 ± 0.8	4.7 ± 0.6

Ούτε σε υγιείς ενήλικες επιβεβαιώνεται αυτή η δράση, φαίνεται όμως πως υπάρχει αυτή η τάση σε όσους έχουν υψηλότερες τιμές UrA

2. Καρδιαγγειακός κίνδυνος (CVD). Είναι αυξημένος ο CVD ασθενών με ουρική αρθρίτιδα;

Characteristics	Gout, n = 700	Non-gout, n = 276	p ^a	OR (95% CI)
Age, yrs	62.0 ± 13.4	58.4 ± 14.8	< 0.001	1.02 (1.01–1.03)
Male sex	573 (81.9)	140 (50.7)	< 0.001	4.38 (3.23–5.94)
BMI, kg/m ²	29.4 ± 5.6	26.9 ± 5.1	< 0.001	1.10 (1.07–1.13)
Family history of CVD	166 (23.7)	47 (17.0)	0.023	1.52 (1.07–2.17)
Smoking				
No	370 (52.9)	149 (54.0)	< 0.001	
Stopped	211 (30.1)	43 (15.6)	< 0.001	1.98 (1.35–2.89)
Yes	119 (17.0)	84 (30.4)	0.001	0.57 (0.41–0.80)
Alcohol consumption > 21 units/wk	190 (27.2)	51 (18.5)	0.004	1.65 (1.17–2.33)
Creatinine level, μmol/l	102.5 ± 40.6 ^e	77.2 ± 34.5 ^d	< 0.001	1.04 (1.03–1.05)
GFR, ml/min/1.73m ²	64.3 ± 21.5 ^e	78.32 ± 16.3 ^f	< 0.001	0.96 (0.95–0.97)
Diabetes mellitus	123 (17.6)	33 (12.0)	0.031	1.57 (1.04–2.37)
Hypertension	431 (61.6)	92 (33.3)	< 0.001	3.20 (2.39–4.30)
Hypercholesterolemia	203 (29.0)	44 (15.9)	< 0.001	2.15 (1.50–3.09)
CVD				
≥ 1 ^b	331 (47.3)	60 (23.9)	< 0.001	2.85 (2.09–3.91)
Angina pectoris	86 (12.5)	10 (3.6)	< 0.001	3.73 (1.91–7.28)
Myocardial infarction	102 (14.6)	11 (4.0)	< 0.001	4.11 (2.17–7.78)
Heart failure	98 (14.0)	8 (2.9)	< 0.001	5.45 (2.62–11.37)
Transient ischemic attack	47 (6.7)	10 (3.6)	0.064	1.92 (0.95–3.85)
Cerebrovascular accident	47 (6.7)	7 (2.5)	0.010	2.77 (1.24–6.20)
Peripheral vascular disease	54 (7.7)	6 (2.2)	0.001	3.76 (1.60–8.85)
Heart valve abnormality	51 (7.3)	8 (2.9)	0.010	2.63 (1.23–5.62)
Arrhythmia	117 (16.7)	21 (7.6)	< 0.001	2.44 (1.50–3.97)

Μετά από υπολογισμό όλων των μεταβλητών και συσχέτιση ως προς μόνο την ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είχαν υψηλό επιπολασμό για CVD (odds ratio 3.4)

Crystal-proven Gout and Characteristic Gout Severity Factors Are Associated with Cardiovascular Disease

Iris J.M. Disveld, Jaap Fransen, Gerard A. Rongen, Laura B.E. Kienhorst, Sahel Zoakman, Hein J.E.M. Janssens, and Matthijs Janssen

The Journal of Rheumatology 2018

Υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες για CVD στους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα;

Factor	β	p	OR (95% CI)
Age, yrs	0.055	< 0.001	1.06 (1.04–1.08)
Stopped smoking ¹	0.700	0.002	2.01 (1.29–3.14)
Active smoking ²	0.755	0.009	2.13 (1.21–3.74)
Diabetes mellitus ³	0.834	0.003	2.30 (1.35–3.92)
Hypercholesterolemia ⁴	0.533	0.017	1.70 (1.10–2.63)
Disease duration \geq 2 yrs ⁵	0.698	0.001	2.01 (1.31–3.09)
Oligo- or polyarthritis ⁶	0.505	0.047	1.66 (1.03–2.66)
Serum urate acid > 0.55 mmol/l ⁷	0.547	0.011	1.73 (1.12–2.68)
Joint damage ⁸	0.814	0.001	2.26 (1.38–3.69)

Κύριοι προγνωστικοί παράγοντες για CVD:

- Διάρκεια νόσου > 2 έτη
- Ολιγο- ή πολυαρθρίτιδα
- UrA > 0.55 mmol/l
- Αρθρικές βλάβες

0.55 mmol/l = 9.3 mg/dl

Crystal-proven Gout and Characteristic Gout Severity Factors Are Associated with Cardiovascular Disease

Iris J.M. Disveld, Jaap Fransen, Gerard A. Rongen, Laura B.E. Kienhorst, Sahel Zoakman, Hein J.E.M. Janssens, and Matthijs Janssen

The Journal of Rheumatology 2018

Η υπερουρική αιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για CVD

Table 1 Summary of large studies assessing the risk of cardiac disease in patients with gout

Study/country/ randomised vs cohort	Population	Odds/risk/hazard ratios (95% CI p value)	Covariates adjusted for in multivariable adjusted model
Krishnan <i>et al</i> ²¹ /USA/MRFIT	12 866 men in the MRFIT who were followed up for a mean of 6.5 years	Hyperuricaemia and MI: OR 1.11 (95% CI 1.08 to 1.15) Gout and MI: OR 1.26 (95% CI 1.14 to 1.40)	Age, diastolic blood pressure, total serum cholesterol, BMI, fasting blood glucose, smoking, creatinine, diuretic use, aspirin use, alcohol use, incident diabetes, family history of acute MI
Abbott <i>et al</i> ²² /USA/ Framingham	5209 subjects originally enrolled in the Framingham Study	Gout and coronary heart disease: RR 1.60 (95% CI 1.1 to 2.2) in men	Systolic blood pressure, total cholesterol, alcohol intake, body mass index, and diabetes
Gelber <i>et al</i> ²³ /USA/two cohorts of black and white physicians	Prospective cohort studies of former medical students—371 black men in the Meharry Cohort Study and 1181 white men in the Johns Hopkins Precursors Study	Gout and incident CHD: RR 1.20 (95% CI 0.37 to 3.92) in Meharry men RR 0.66 (95% CI 0.24 to 1.79) in Johns Hopkins men	Known CHD risk factors
Janssens <i>et al</i> ²⁴ / Netherlands/case-control	Data were obtained from the Continuous Morbidity Registration (CMR), Nijmegen	Gout and incident CVS disease: RR 0.98 (95% CI 0.65 to 1.47)	Matched for age, sex and practice
De Vera <i>et al</i> ²⁵ /British Columbia/population-based cohort	9642 gout patients and 48 210 controls, with no history of ischaemic heart disease	Gout in women: RR 1.39 (95% CI 1.20 to 1.61) for all AMI and RR 1.41 (95% CI 1.19 to 1.67) for non-fatal AMI Gout in men: RR 1.11 (95% CI 0.99 to 1.23) for all AMI and RR 1.11 (95% CI 0.98 to 1.25) for non-fatal AMI	Age, comorbidities (hypertension, diabetes, COPD, and hyperlipidaemia), Charlson comorbidity score and prescription drug use (non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, glucocorticoids, statins, anticoagulants, hormone replacement therapy and diuretics) as time-dependent covariates
Choi <i>et al</i> ²⁶ /Health Professionals Follow-up Study/cohort	51 297 male participants of the Health Professionals Follow-Up Study with 12 year follow-up	In patients with no pre-existing CAD—Gout and total mortality: RR 1.28 (95% CI 1.15 to 1.41) Gout and CVD deaths: RR 1.38 (95% CI 1.15 to 1.66) Gout and fatal CHD: RR 1.55 (95% CI 1.24 to 1.93)	Age, hypertension, hypercholesterolaemia, diabetes mellitus, aspirin use, diuretic use, smoking, body mass index, alcohol intake, family history of MI, total energy intake, <i>trans</i> fat, dietary cholesterol, protein, linoleic fatty acid, and the ratio of polyunsaturated fat to saturated fat
Cohen <i>et al</i> ²⁷ /US Renal Data System dialysis subjects	234 794 patients on dialysis in the US Renal Data System	Gout and mortality: HR 1.47 (95% CI 1.26 to 1.59)	Age, sex, diabetes, COPD, peripheral vascular disease, smoking, ischaemic heart disease, congestive heart failure, albumin, smoking
Kuo <i>et al</i> ²⁸ /Chang Gung Memorial Hospital in Taiwan	61 527 subjects, with 1311 with gout	Gout and all-cause death: HR 1.46 (95% CI 1.12 to 1.91) Hyperuricaemia and all-cause death: HR 1.07 (95% CI 0.94 to 1.22)	Age, sex, component number of metabolic syndrome and proteinuria

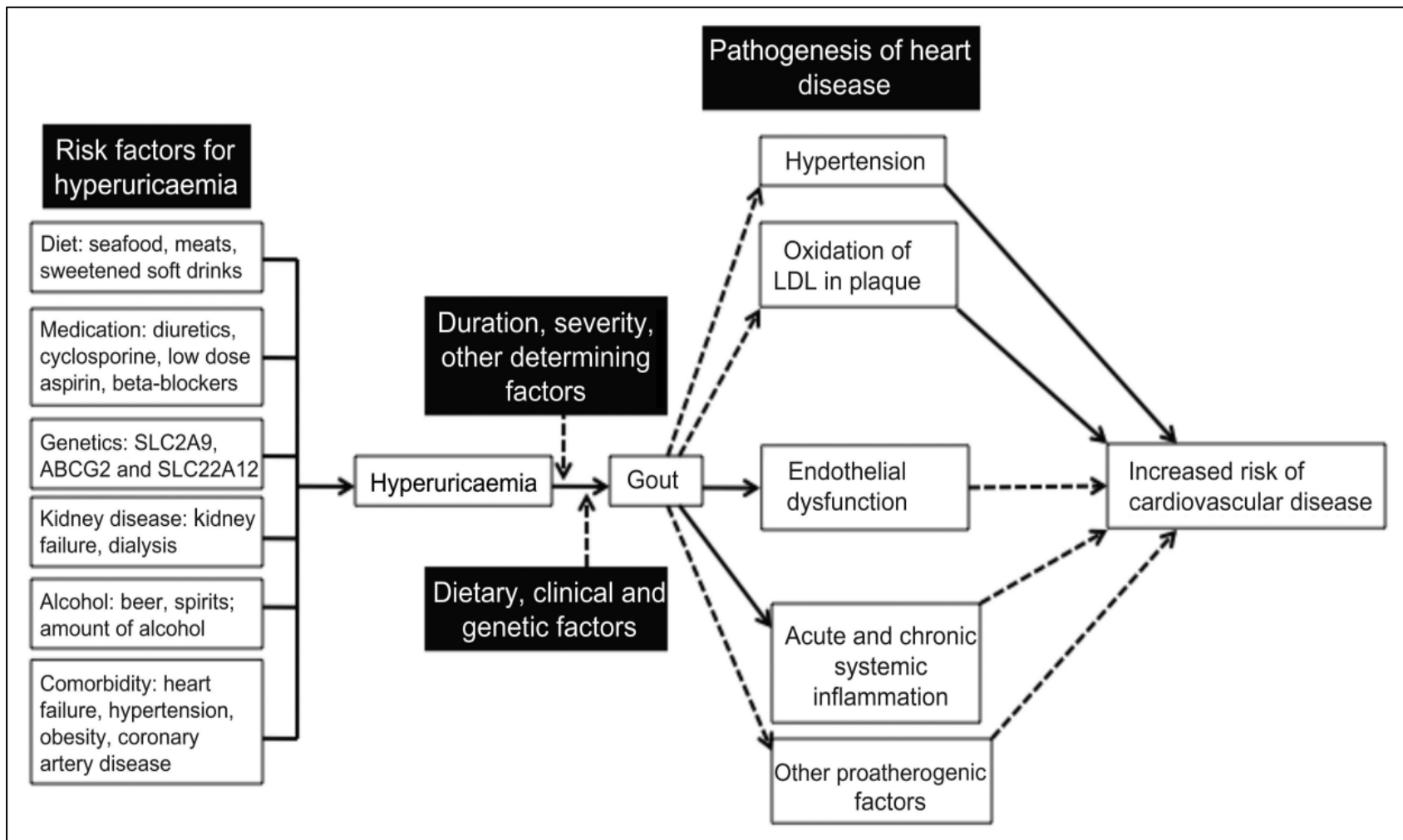
When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor?

Jasvinder A Singh^{1,2,3}

Ann Rheum Dis 2015

Ο κίνδυνος CVD λόγω υπερουρικής αιμίας είναι μικρότερος των άλλων κλασικών παραγόντων CVR αλλά είναι σημαντικός

Η υπερουρικαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για CVD



**When gout goes to the heart:
does gout equal a cardiovascular
disease risk factor?**

Jasvinder A Singh^{1,2,3}

Ann Rheum Dis 2015

Υπάρχουν ισχυροί και λιγότερο
ισχυροί παθογενετικοί
μηχανισμοί στην ουρική νόσο
που οδηγούν σε CVD

3. Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ). Συσχετίζεται η υπερουρικαιμία με την ΚΜ;

- Προοπτική μελέτη κοόρτης 123.238 ασθενών (Κίνα), 2006 – 2014
- Οι συγκεντρώσεις UrA μετρήθηκαν το 2006, 2008, 2010 και 2014
- Περιστατικά ΚΜ προσδιορίστηκαν μέσω ΗΚΓ 12 επαγωγών ανά διετία

Συμπέρασμα:

- Υψηλές τιμές UrA συσχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο για ΚΜ
- Όσοι είχαν τιμές UrA στο υψηλότερο πεμπτημόριο είχαν **1.91 x** υψηλότερο κίνδυνο για ΚΜ
- Όσοι είχαν υψηλό UrA και υψηλή hsCRP είχαν **2.6 x** υψηλότερο κίνδυνο για ΚΜ

Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation

Shanshan Li, ScD; Jin Cheng, MD; Liufu Cui, MD; M. Edip Gurol, MD, MSc; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Gregg C. Fonarow, MD, ScM; Emelia J. Benjamin, MD; Aijun Xing, MD, PhD; YunLong Xia, MD; Shouling Wu, MD, PhD; Xiang Gao, MD, PhD

Υπερουρικαιμία και ΚΜ. Μηχανισμοί;

Η υπερουρικαιμία:

- Αυξάνει την ΑΠ οδηγώντας σε αυξημένη διάμετρο Ακ, παράγοντα κολπικής ίνωσης
- Προάγει την ανάπτυξη αρρυθμιογόνων ουσιών μέσω ενεργοποίησης του RAAS
- Προκαλεί την παραγωγή ROS/H₂O₂ μέσω αυξημένης δράσης της XO
- Προάγει την συστηματική φλεγμονή και την κολπική ίνωση μέσω αυξημένης δράσης του TGF-β
- cave! Αυξημένος κίνδυνος για ΚΜ επίσης στην ΑΣ (HR 1.35), την ΨΑ (HR 1,46) και στην ΡΑ (HR 1.29) !

Θεραπεία υπερουριχαιμίας με ΧΟΙ και ΚΜ

- Συγκριτική δράση FEB-ALL στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ σε ασθενείς > 65γ. Medicare data
- 25.732 επεισόδια ΚΜ, 2311 υπό FEB/ALL

Table 3 Propensity-score matched association of allopurinol or febuxostat (5:1 match) with the hazard of incident atrial fibrillation (AF) in patients who received and filled a new allopurinol or febuxostat prescription

	Incident atrial fibrillation (AF) HR (95% CI)	P-value
Allopurinol	Ref	
Febuxostat	1.25 (1.05–1.48)	0.012
Dose		
Allopurinol <200 mg/day	Ref	
Allopurinol 200–299 mg/day	0.94 (0.78–1.12)	0.47
Allopurinol ≥300 mg/day	0.91 (0.79–1.05)	0.20
Febuxostat 40 mg/day	1.10 (0.89–1.35)	0.37
Febuxostat 80 mg/day	1.62 (1.16–2.27)	0.005
Duration of use		
Allopurinol 1–180 days	Ref	
Allopurinol 181–365 days	0.95 (0.75–1.19)	0.64
Allopurinol >1 year	1.04 (0.81–1.32)	0.76
Febuxostat 1–180 days	1.36 (1.10–1.67)	0.004
Febuxostat 181–365 days	0.88 (0.56–1.40)	0.59
Febuxostat >1 year	1.24 (0.79–1.97)	0.35

Bold text represents statistical significant HRs with P-value <0.05. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; Ref, referent category.



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) 40, 3046–3054
doi:10.1093/eurheartj/ehz154

SPECIAL ARTICLE

Atrial fibrillation

Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat for the risk of atrial fibrillation in the elderly: a propensity-matched analysis of Medicare claims data

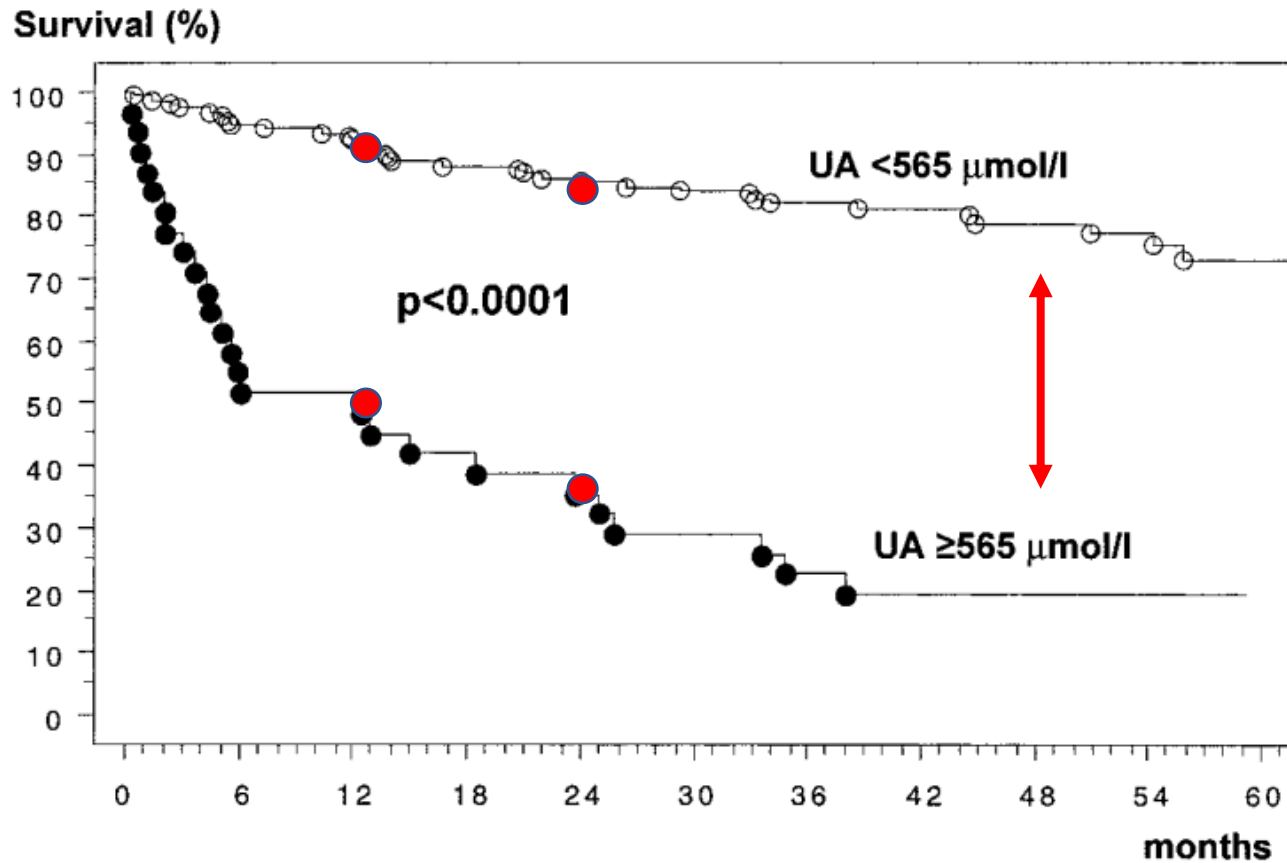
Jasvinder A. Singh^{1,2,3*} and John D. Cleveland²

1. Η FEB συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά (+25%) για ΚΜ συγκριτικά με την ALL στους ηλικιωμένους ασθενείς

2. Στη δόση των 80 mg/d, τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής

3. Οφείλεται στην διαφορά δράσης μεταξύ FEB/ALL;

4. Καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Οι τιμές UrA ως προγνωστικός παράγοντας έκβασης ασθενών με ΚΑ



Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging

Stefan D. Anker, MD, PhD; Wolfram Doehner, MD; Mathias Rauchhaus, MD; Rakesh Sharma, MRCP;
Darrel Francis, MRCP; Christoph Knosalla, MD; Constantinos H. Davos, MD, PhD; Mariantonietta Ciccoira, MD;
Waqar Shamim, MRCP; Michel Kemp, MD; Robert Segal, MD; Karl Josef Osterziel, MD;
Francisco Leyva, MD; Roland Hetzer, MD; Piotr Ponikowski, MD; Andrew J.S. Coats, DM

Circulation 2013

565 $\mu\text{mol/l}$ = 9,5 mg/dl

5. Έμφραγμα μυοκαρδίου (EM). Η ALL συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου EM;

Πληθυσμιακή μελέτη 3171 ασθενών με μη θανατηφόρο EM και 18.525 controls

- Ο Λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) για EM στην ομάδα της ALL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ήταν OR **0.52** (95% CI 0.33 to 0.83)
- Η προστατευτική δράση της ALL διαπιστώθηκε
 - Μόνο στη δόση > 300 mg (OR = **0.30**)
 - Σε παρατεταμένη θεραπεία > 180 ημέρες (OR = **0,21**)

Οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση του κινδύνου περαιτέρω EM (OR = **0,16**)

6. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Μειώνει η θεραπεία της υπερουριχαιμίας τα ΑΕΕ και την θνησιμότητά τους σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα;

Αναδρομική μελέτη (Ταϊβάν), 5218 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα υπό αγωγή vs χωρίς αγωγή
Μελέτη στεφανιαίων/ΑΕΕ, καρδιακών ανεπαρκειών, θανάτων, 12.000 py

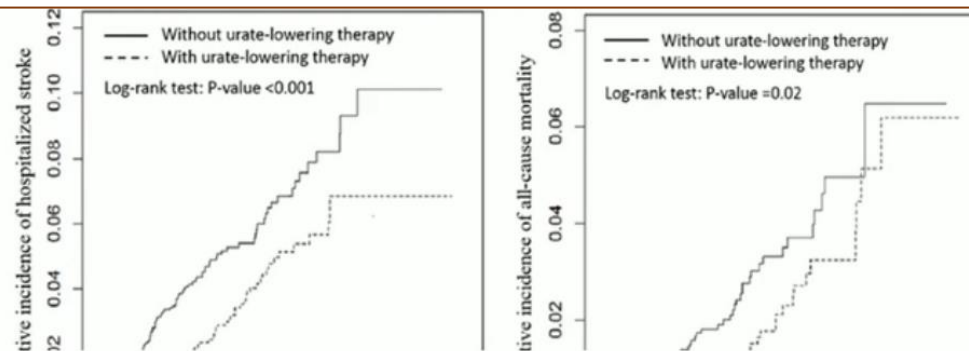


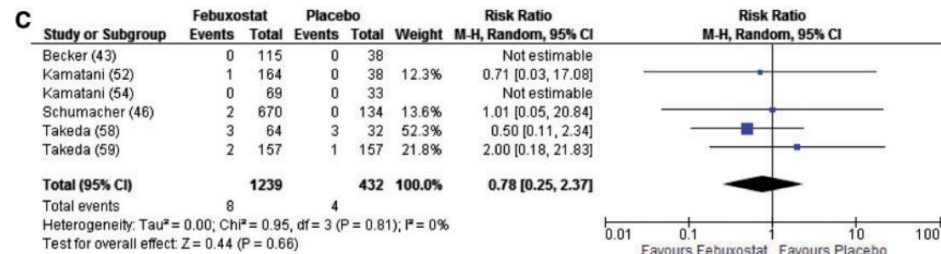
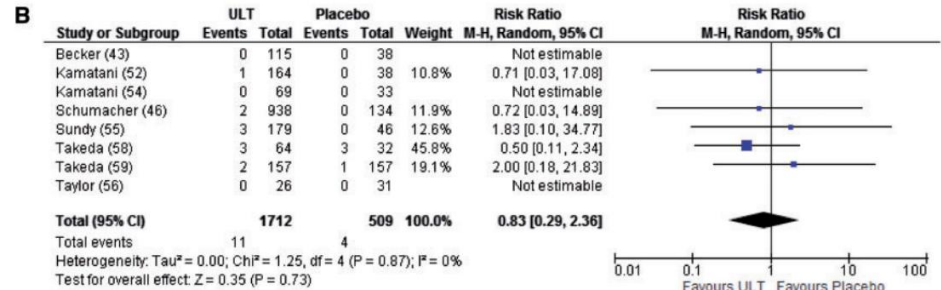
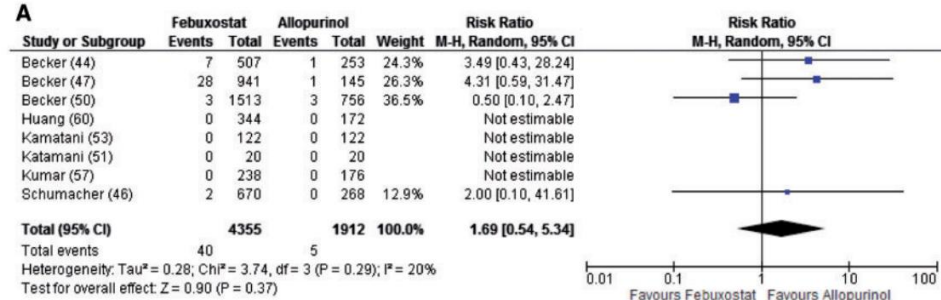
Table 2. Incident rates of mortality, CAD, stroke, and heart failure between urate-lowering drug users vs. nonusers.

Outcome	Urate-lowering therapy							P	aHR (95%CI)	P
	No			Yes			cHR (95%CI)			
	Event	PY	IR	Event	PY	IR				
All-cause mortality	57	11745	0.5	37	12233	0.3	0.62 (0.41,0.94)	0.02	0.6 (0.39,0.92)	0.02
CV death	22	11745	0.2	16	12233	0.1	0.7 (0.37,1.33)	0.27	0.61 (0.31,1.19)	0.15
Hospitalized CAD	88	11480	0.8	94	11955	0.8	1.02 (0.76,1.37)	0.89	1.01 (0.75,1.35)	0.97
Hospitalized stroke	118	11326	1.0	74	12019	0.6	0.59 (0.44,0.79)	<.001	0.52 (0.39,0.7)	<.001
Ischemic stroke	64	11326	0.57	32	12019	0.27	0.47 (0.31,0.72)	<.001	0.41 (0.27,0.64)	<.001
Hemorrhagic stroke	15	11326	0.13	15	12019	0.12	0.94 (0.46,1.93)	0.88	0.88 (0.42,1.83)	0.72
Hospitalized heart failure	31	11688	0.3	32	12147	0.3	0.99 (0.6,1.62)	0.96	0.91 (0.55,1.52)	0.72

IR, incidence rate, per 100 person-years; CI, confidence interval; *p*, *p* value; cHR, crude hazard ratio; aHR, adjusted hazard ratio, controlling for sex, age, area, every comorbidity, and drug in Table 1.

7. Η θεραπεία της υπερουρικαιμίας στους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα λειτουργεί καρδιοπροστατευτικά;

Fig. 3 Relative risks of CVEs (measured using APTC definition) in randomized trials of uricosuric medications in gout



(A) Febuxostat vs allopurinol. (B) ULT vs placebo. (C) Febuxostat vs placebo.

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2017;56:1144-1153
doi:10.1093/rheumatology/kex065
Advance Access publication 30 March 2017

Original Article

Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis

Tony Zhang¹ and Janet E. Pope¹

Μεταανάλυση 18 RCT, >10.000 ρ.

Οι περισσότερες μελέτες ήταν

- μικρής διάρκειας
- μεγάλη ετερογένεια πληθυσμών
- ασθενών χαμηλού κινδύνου
- δεν επιβεβαιώθηκε η καρδιοπροστατευτική της δράση

Μειώνουν εντέλει οι αναστολείς της ξανθινοοξειδάσης (ΧΟΙ) τα καρδιαγγειακά συμβάντα;

2^η Μετανάλυση

- Μελέτησαν την χρήση ΧΟΙ σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα

Συμπέρασμα:

- Η ALL τα μειώνει (EM, συνολικά και σοβαρής μορφής συμβάματα)
- Η FEB όχι

Εναρκτήριο λάκτισμα σύγκρισης των 2 φαρμάκων ως προς τον CVR

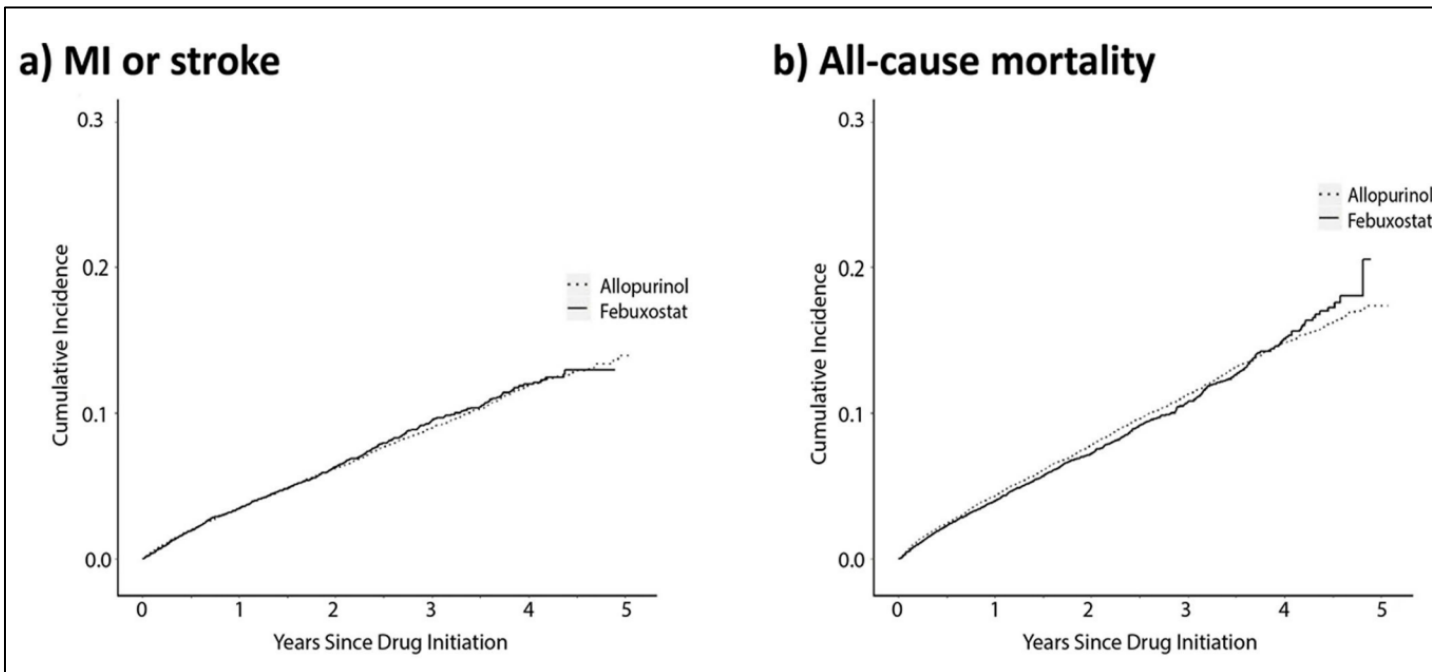
Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Markus Bredemeier^{1,2*}, Lediane Moreira Lopes¹, Matheus Augusto Eisenreich¹, Sheila Hickmann¹, Guilherme Kopik Bongiorno¹, Rui d'Avila¹, André Luis Bittencourt Morsch¹, Fernando da Silva Stein¹ and Guilherme Gomes Dias Campos¹

BMC Cardiovascular Disorders 2018

Εκτίμηση του καρδιοαγγειακού κινδύνου (CVR) ασθενών με ουρική αρθρίτιδα υπό αγωγή με ALL και FEB. Θεραπευτικές διαφορές;

- Πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης ασθενών > 65y, από το US Medicare (2008-2013)
- Πρωτογενής έκβαση: Νοσηλείες για ΕΜ και ΑΑΕ
- Δευτερογενής έκβαση: όλες οι αιτίες θανάτου
- 74.808 σε ALL, 24.936 σε FEB, 5y



Καμία διαφορά, 5y

Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: a Population-based Cohort Study

MaryAnn Zhang, MD¹, Daniel H. Solomon, MD, MPH², Rishi J. Desai, PhD³, Eun Ha Kang, MD, PhD⁴, Jun Liu, MD, MPH⁵, Tuhina Neogi, MD, PhD, FRCPC⁶, and Seoyoung C. Kim, MD, ScD, MSCE⁷

Circulation 2018

ALL vs FEB σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και χρόνια νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο

- Αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών με ουρική αρθρίτιδα και διαγνωσμένη CKD 3-4/CVD
- 2426 ασθενείς (370 σε FEB, 2056 σε ALL), 8γ

Συμπέρασμα:

Ασθενείς που ξεκίνησαν μετά από κρίση ουρικής αρθρίτιδας αγωγή με FEB είχαν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια (3.8%) έναντι όσων ξεκίνησαν ALL (7.2%), HR 0.52

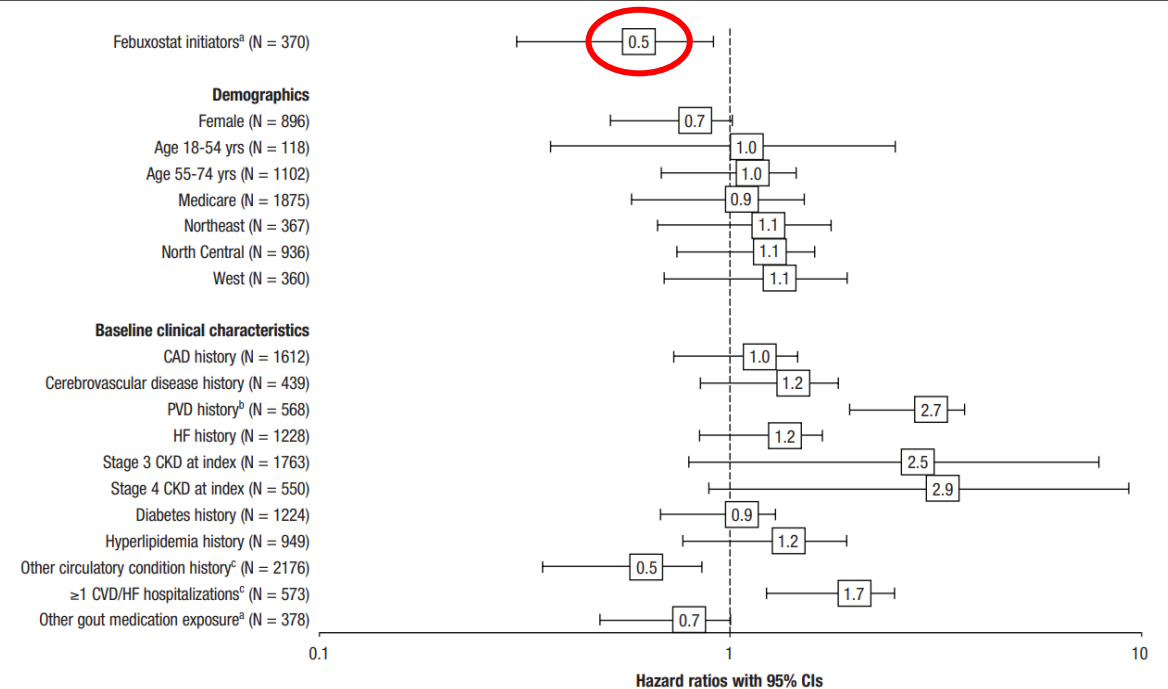
ORIGINAL RESEARCH

Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor

JoAnne Foody, MD; Robin S. Turpin, PhD; Beni A. Tidwell, BS; Debra Lawrence, PhD; Kathy L. Schulman, MS

American Health and Drug Benefits 2017

Figure 3 Multivariable Adjusted Hazard Ratios for Any Major CV Event



^aP < .05.

^bP < .001.

^cP < .01.

CAD indicates coronary artery disease; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; PVD, peripheral vascular disease.

CARES RCT: Καρδιαγγειακή ασφάλεια FEB και ALL σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

- CARES RCT, 6190 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη μη υστέρησης FEB vs ALL (FDA requirement), M.O. 32 μήνες

Table 2. Major Safety End Points (Modified Intention-to-Treat Analysis).*

End Point	Febuxostat (N=3098)	Allopurinol (N=3092)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value [†]
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point: composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or urgent revascularization due to unstable angina	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 (0.87–1.23) [‡]	0.66 (0.002)
Secondary end points				
Cardiovascular death	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34 (1.03–1.73)	0.03
Nonfatal myocardial infarction	111 (3.6)	118 (3.8)	0.93 (0.72–1.21)	0.61
Nonfatal stroke	71 (2.3)	70 (2.3)	1.01 (0.73–1.41)	0.94
Urgent revascularization for unstable angina	49 (1.6)	56 (1.8)	0.86 (0.59–1.26)	0.44
Composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	296 (9.6)	271 (8.8)	1.09 (0.92–1.28)	0.33
Death from any cause	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22 (1.01–1.47)	0.04

Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

William B. White, M.D., Kenneth G. Saag, M.D., Michael A. Becker, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorelick, M.D., Andrew Whelton, M.D., Barbara Hunt, M.S., Majin Castillo, M.D., and Lhanoo Gunawardhana, M.D., Ph.D., for the CARES Investigators*

N Engl J Med 378;13 nejm.org March 29, 2018

1. Απουσία ομάδας ελέγχου χωρίς αγωγή.
2. Υψηλά ποσοστά αποσύρσεων.
3. Αδύνατον να τεκμηριωθεί αν το μεγαλύτερα ποσοστά θανάτων με φεμπουξοστάτη αντιπροσωπεύουν επιβλαβή δράση του φαρμάκου ή λιγότερο δραματική μείωση συγκριτικά με την αλλοπουρινόλη.

Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial

Isla S Mackenzie¹, Ian Ford², George Nuki³, Jesper Hallas⁴, Christopher J Hawkey⁵, John Webster⁶, Stuart H Ralston⁷, Matthew Walters⁸, Michele Robertson², Raffaele De Caterina⁹, Evelyn Findlay¹, Fernando Perez-Ruiz¹⁰, John J V McMurray⁸, Thomas M MacDonald¹¹, FAST Study Group

FAST RCT (6128 p.), 6y, MFU: 4y
Πρωτογενής μελέτη έκβασης:

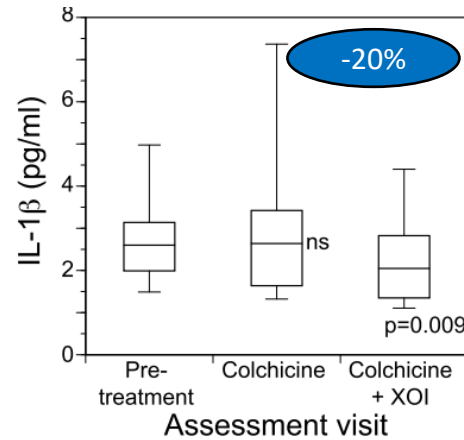
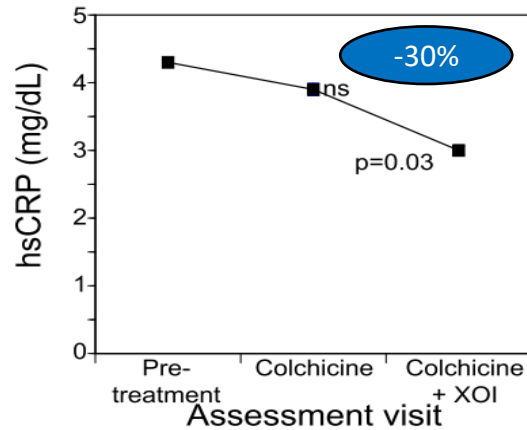
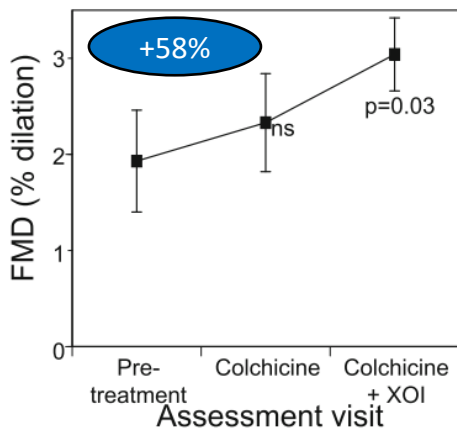
- Σύνολο των νοσηλειών για μη θανατηφόρο ΕΜ
- Οξεία στεφανιαία σύνδρομα
- Μη θανατηφόρα ΑΕΕ
- Καρδιαγγειακοί θάνατοι

Findings: From Dec 20, 2011, to Jan 26, 2018, 6128 patients (mean age 71·0 years [SD 6·4], 5225 [85·3%] men, 903 [14·7%] women, 2046 [33·4%] with previous cardiovascular disease) were enrolled and randomly allocated to receive allopurinol (n=3065) or febuxostat (n=3063). By the study end date (Dec 31, 2019), 189 (6·2%) patients in the febuxostat group and 169 (5·5%) in the allopurinol group withdrew from all follow-up. Median follow-up time was 1467 days (IQR 1029-2052) and median on-treatment follow-up was 1324 days (IQR 870-1919). For incidence of the primary endpoint, on-treatment, febuxostat (172 patients [1·72 events per 100 patient-years]) was non-inferior to allopurinol (241 patients [2·05 events per 100 patient-years]; adjusted HR 0·85 [95% CI 0·70-1·03], $p < 0·0001$). In the febuxostat group, 222 (7·2%) of 3063 patients died and 1720 (57·3%) of 3001 in the safety analysis set had at least one serious adverse event (with 23 events in 19 [0·6%] patients related to treatment). In the allopurinol group, 263 (8·6%) of 3065 patients died and 1812 (59·4%) of 3050 had one or more serious adverse events (with five events in five [0·2%] patients related to treatment). Randomised therapy was discontinued in 973 (32·4%) patients in the febuxostat group and 503 (16·5%) patients in the allopurinol group.

Interpretation: Febuxostat is non-inferior to allopurinol therapy with respect to the primary cardiovascular endpoint, and its long-term use is not associated with an increased risk of death or serious adverse events compared with allopurinol.

8. Η κολχικίνη και οι ΧΟΙ βελτιώνουν αμφότεροι την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

- 38 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έλαβαν για 1^η φορά κολχικίνη (1.2mg/d) και ΧΟΙ (συνδυασμό)
- Εκτίμηση FMD (hsUS), hsCRP, IL-1β, 4w μετά την επίτευξη θεραπευτικού στόχου (UrA<6mg/dl)



Initiating guideline-concordant gout treatment improves arterial endothelial function and reduces intercritical inflammation: a prospective observational study

Michael Toprover^{1,2†}, Binita Shah^{3,4†}, Cheongeun Oh⁵, Talia F. Igel^{1,2}, Aaron Garza Romero^{1,2}, Virginia C. Pike^{1,2}, Fatmira Curovic^{3,4}, Daisy Bang^{1,2}, Deana Lazaro¹, Svetlana Krasnokutsky^{1,2}, Stuart D. Katz^{4†} and Michael H. Pillinger^{1,2††}

Arthritis Research & Therapy, 2020

4 εβδομάδες μετά την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου (ουρικό < 6 mg/dl) παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση

- του FMD (Brachial artery flow-mediated dilation), δείκτη της μέσω ενδοθηλίου επαγώμενης αρτηριακής διαστολής
- της συστηματικής φλεγμονής

Μειώνει η κολχικίνη τον CVR σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα;

1. Αναδρομική μελέτη ασθενών με ουρική αρθρίτιδα

- Η κολχικίνη εμφάνισε χαμηλότερη συχνότητα EM (1,2 vs. 2,6%, **HR 0.46**)

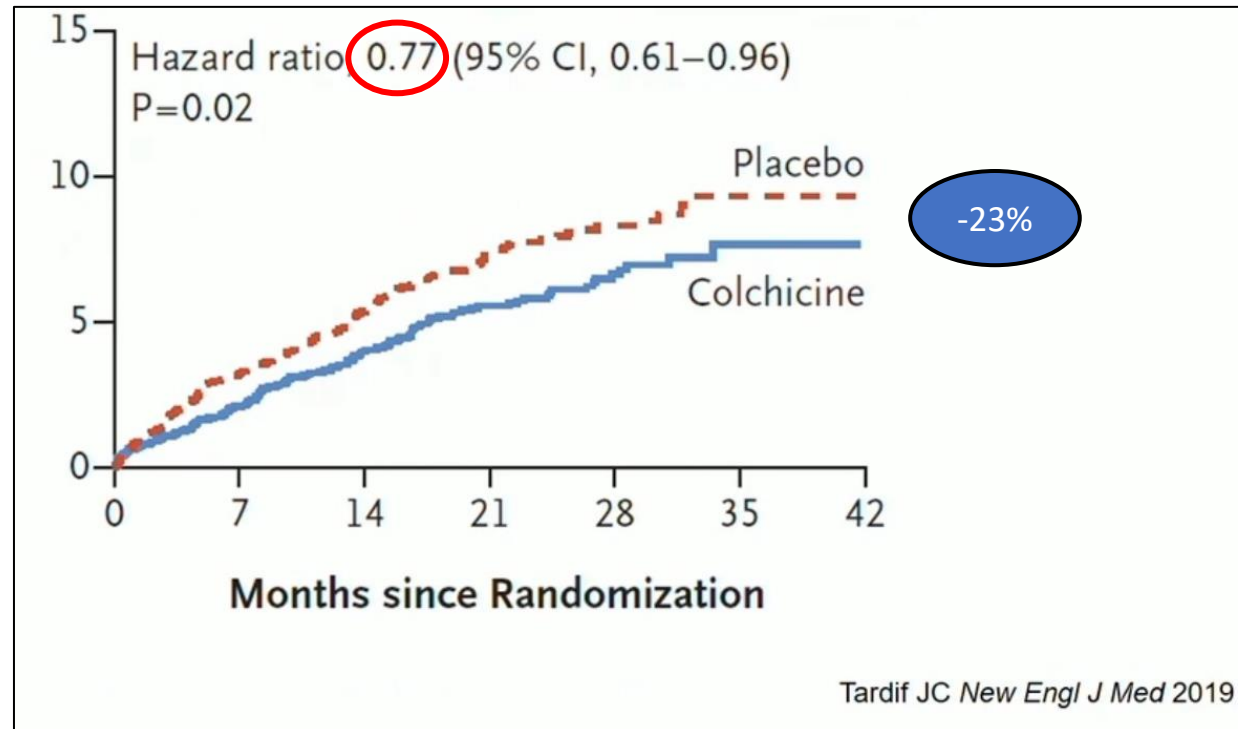
2. Medicare database study ασθενών με ουρική αρθρίτιδα

- Η κολχικίνη έδειξε σημαντικά μειωμένα ποσοστά CVR (**HR 0.51**)
- 73% μείωση θνησιμότητας (**HR 0.27**)

Είναι η κολχικίνη καρδιοπροστατευτικό φάρμακο στους ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ χωρίς ουρική αρθρίτιδα;

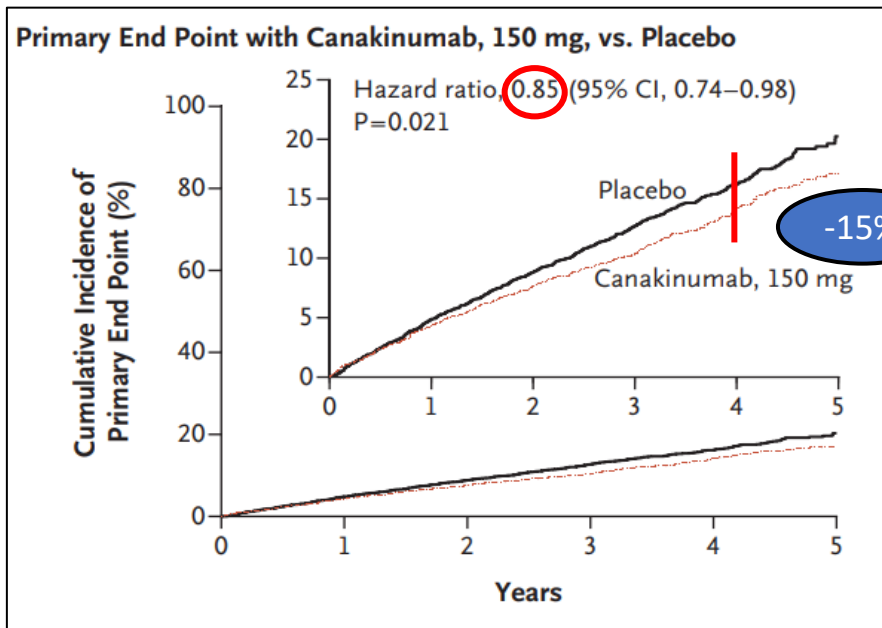
Διπλή τυφλή RCT ασθενών 30 ημέρες μετά από ΕΜ

- Κολχικίνη 0,5mg/d
- Εκτίμηση θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάντα, καρδιακές αναζωογονήσεις μετά από ανακοπή, ΕΜ, ΑΕΕ, επείγουσες νοσηλείες λόγω στηθάγχης

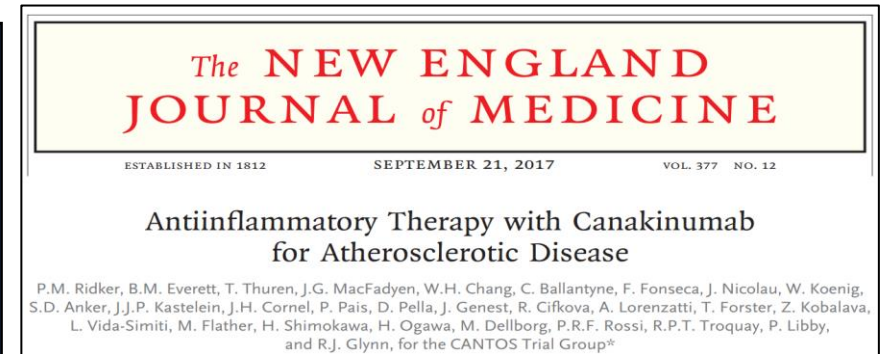


9. Canacinumab και CVR σε ασθενείς χωρίς ουρική αρθρίτιδα

- CANTOS trial: 10.061 ασθενείς με ιστορικό EM και hsCRP > 2 mg/l
- Σχεδιάστηκε για να επιβεβαιώσει την φλεγμονώδη θεωρία της αθηροσκλήρωσης



1^η μελέτη απόδειξης επί της αρχής (proof-of-principle) πως μια αντιφλεγμονώδη θεραπευτική στρατηγική (αναστολή IL-1β) μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο



Πρωτογενής στόχος:
Εκτίμηση μη θανατηφόρων EM, AEE,
καρδιαγγειακών θανάτων

3 ομάδες CAN (50mg, 150mg, 300mg) / sc / 3m, ομάδα Placebo

10. Στατίνες και CVR σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

Πληθυσμιακή μελέτη ποσοστού επιβίωσης 17.018 ασθενών με ουρική αρθρίτιδα που ξεκίνησαν αγωγή με στατίνες, Μ.Ο. 5γ

- 16% εμφάνισε λιγότερο κίνδυνο για CVD σε σχέση με ασθενείς που δεν τις έλαβαν (HR 0.84)
- Η προστατευτική δράση στατινών ισχυρότερη σε ασθενείς χωρίς γνωστή CVD (HR 0.65)
- cave! πρέπει να ελέγχονται και να θεραπεύονται όλοι οι παράγοντες CVR!

Semin Arthritis Rheum. 2018 Dec;48(3):449-455. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.007.
Epub 2018 Mar 17.

Statin use and mortality in gout: A general population-based cohort study

Sarah F Keller¹, Sharan K Rai², Na Lu³, Amar Oza², April M Jorge², Yuqing Zhang³,
Hyon K Choi²

Affiliations

PMID: 29801703 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.007

C. Every person with gout should be systematically screened for associated comorbidities and cardiovascular risk factors, including renal impairment, coronary heart disease, heart failure, stroke, peripheral arterial disease, obesity, hyperlipidaemia, hypertension, diabetes and smoking, which should be addressed as an integral part of the management of gout.

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

P Richette,¹ M Doherty,² E Pascual,³ V Barskova,⁴ F Becce,⁵ J Castañeda-Sanabria,⁶
M Coyfish,⁷ S Guillo,⁶ T L Jansen,⁸ H Janssens,⁹ F Lioté,¹ C Mallen,¹⁰ G Nuki,¹¹
F Perez-Ruiz,¹² J Pimentao,¹³ L Punzi,¹⁴ T Pywell,⁷ A So,¹⁵ A K Tausche,¹⁶ T Uhlig,¹⁷
J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

11. Νεφρική βλάβη.

Μηχανισμοί συσχέτισης της υπερουρικαιμίας με την νεφρική βλάβη

- Χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα NO
- Ενεργοποίηση του οξειδωτικού stress
- Ενεργοποίηση του συστήματος RAAS
- Αύξηση συστηματικής και σπειραματικής υπέρτασης
- Ανάπτυξη νεφρικής αγγειοπάθειας
- Ανάπτυξη σωληναριακής και διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης

Management of Gout and Hyperuricemia in CKD

Ana Beatriz Vargas-Santos, MD and

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Boulevard Vinte e Oito de Setembro, 77, sala 333, Rheumatology, Rio de Janeiro, RJ 20551-030, Brazil; phone +55 21 2868-8216, fax +55 21 2334-2433

Tuhina Neogi, MD, PhD, FRCPC

Boston University School of Medicine, 650 Albany Street, Suite X-200, Clinical Epidemiology Research and Training Unit, Boston, MA 02118, USA; phone 617-638-5180, fax 617-638-5239

Am J Kidney Dis. 2017 September ; 70(3): 422–439.

Συσχέτιση υπερουρικαιμίας και νεφρικής νόσου (ΧΝΑ)

- 20% ενηλίκων με ουρική αρθρίτιδα έχουν ΧΝΑ vs. 5% όσων δεν νοσοούν
- 15% ενηλίκων με υπερουριχαιμία έχουν ΧΝΑ \geq III vs. 3% χωρίς υψηλό UrA
- 24% των ενηλίκων με GFR < 60ml/min έχουν ουρική αρθρίτιδα vs. 2.9% των ενηλίκων με GFR > 90ml/min

Η ορθή αντιμετώπιση και θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΧΝΑ (I-V) αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση και οφείλει να προσαρμόζεται ανάλογα του σταδίου της ΧΝΑ και των υπολοίπων συννοσηροτήτων.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

- 88% έχουν υπέρταση, 17% ΣΔ
- 23% ισχαιμική καρδιακή νόσο, 4% ΣΚΑ

RESEARCH ARTICLE

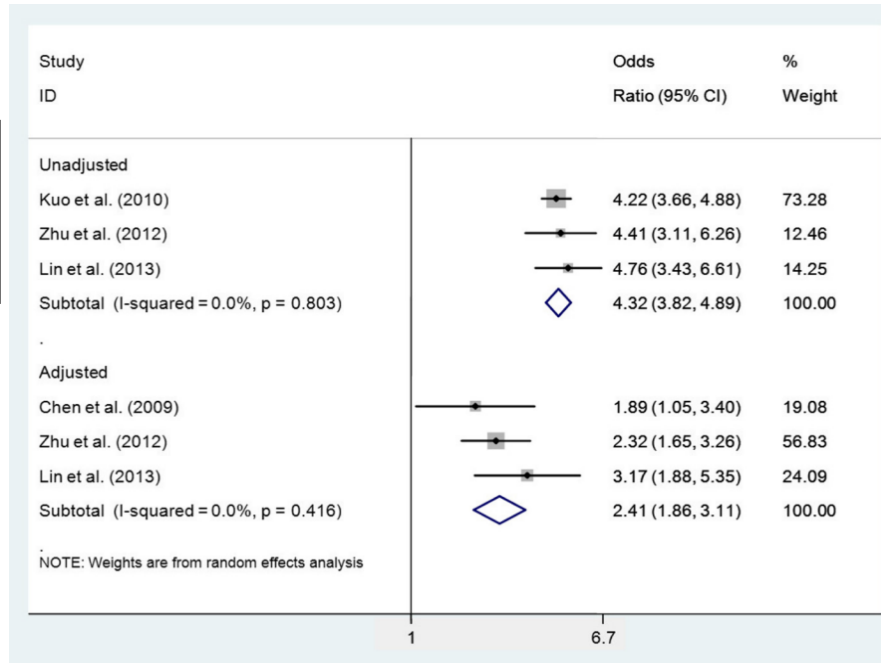
Open Access

Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies

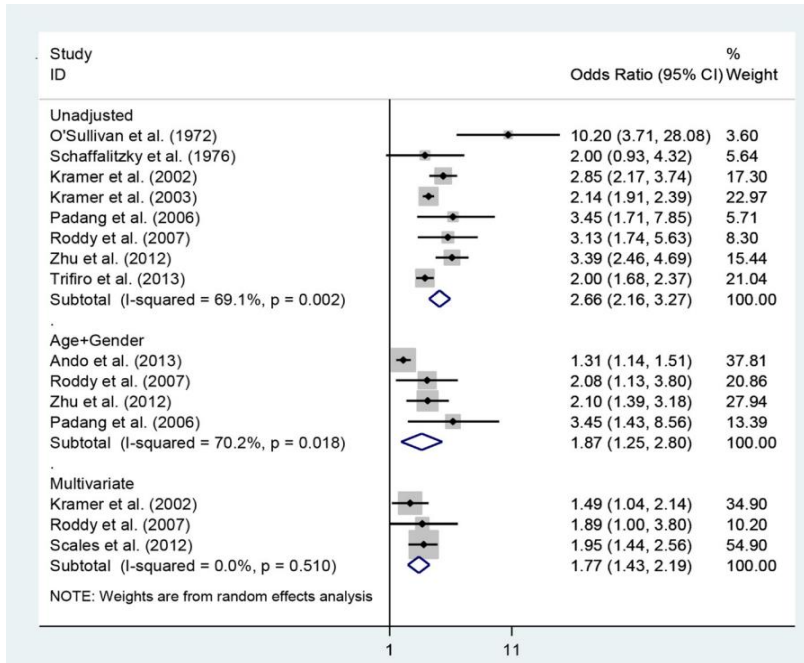
Matthew J Roughley¹, John Belcher², Christian D Mallen³ and Edward Roddy^{3*}

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (GFR) καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας της ουρικής αρθρίτιδας είναι μείζονος σημασίας, μια και επηρεάζει την νόσο καθώς και τις θεραπευτικές επιλογές !
 (EULAR task force)

XNA-III = 24%
 OR = 2.41



Νεφρολιθίαση=14%
 OR = 1.77



Results: Seventeen studies were included in the meta-analysis (chronic kidney disease n = 7, nephrolithiasis n = 8, both n = 2). Pooled prevalence estimates of chronic kidney disease stage ≥ 3 and self-reported lifetime nephrolithiasis in people with gout were 24% (95% confidence interval 19% to 28%) and 14% (95% CI 12% to 17%) respectively. Gout was associated with both chronic kidney disease (pooled adjusted odds ratio 2.41, 95% confidence interval 1.86 to 3.11) and self-reported lifetime nephrolithiasis (1.77, 1.43 to 2.19).

Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007-2008

Yanyan Zhu, PhD,^a Bhavik J. Pandya, PharmD,^b Hyon K. Choi, MD, DrPH^{a,c}

^aClinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Mass; ^bGlobal Health Economics and Outcomes Research, Takeda Pharmaceuticals International, Inc., Deerfield, Ill; ^cSection of Rheumatology, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Mass.

RESULTS: Among these individuals with gout, 74% (6.1 million) had hypertension, 71% (5.5 million) had chronic kidney disease stage ≥ 2 , 53% (4.3 million) were obese, 26% (2.1 million) had diabetes, 24% (2.0 million) had nephrolithiasis, 14% (1.2 million) had myocardial infarction, 11% (0.9 million) had heart failure, and 10% (0.9 million) had suffered a stroke. These proportions were substantially higher than those among individuals without gout (all P -values $< .67$). With increasing levels of hyperuricemia, there were graded increases in the prevalences of these comorbidities. In the top category (serum urate ≥ 10 mg/dL), 86% of subjects had chronic kidney disease stage ≥ 2 , 66% had hypertension, 65% were obese, 33% had heart failure, 33% had diabetes, 23% had myocardial infarction, and 12% had stroke. These prevalences

heart failure, 33% had diabetes, 23% had myocardial infarction, and 12% had stroke. These prevalences were 3-33 times higher than those in the lowest serum urate category (< 4 mg/dL). Sex-specific odds ratios tended to be larger among women than men, and the overall comorbidity prevalence was highest among individuals with both gout and hyperuricemia.

CONCLUSIONS: These findings from the latest nationally representative data highlight remarkable prevalences and population estimates of comorbidities of gout and hyperuricemia in the US. Appropriate preventive and management measures of these comorbidities should be implemented in gout management, with a preference to strategies that can improve gout and comorbidities together.

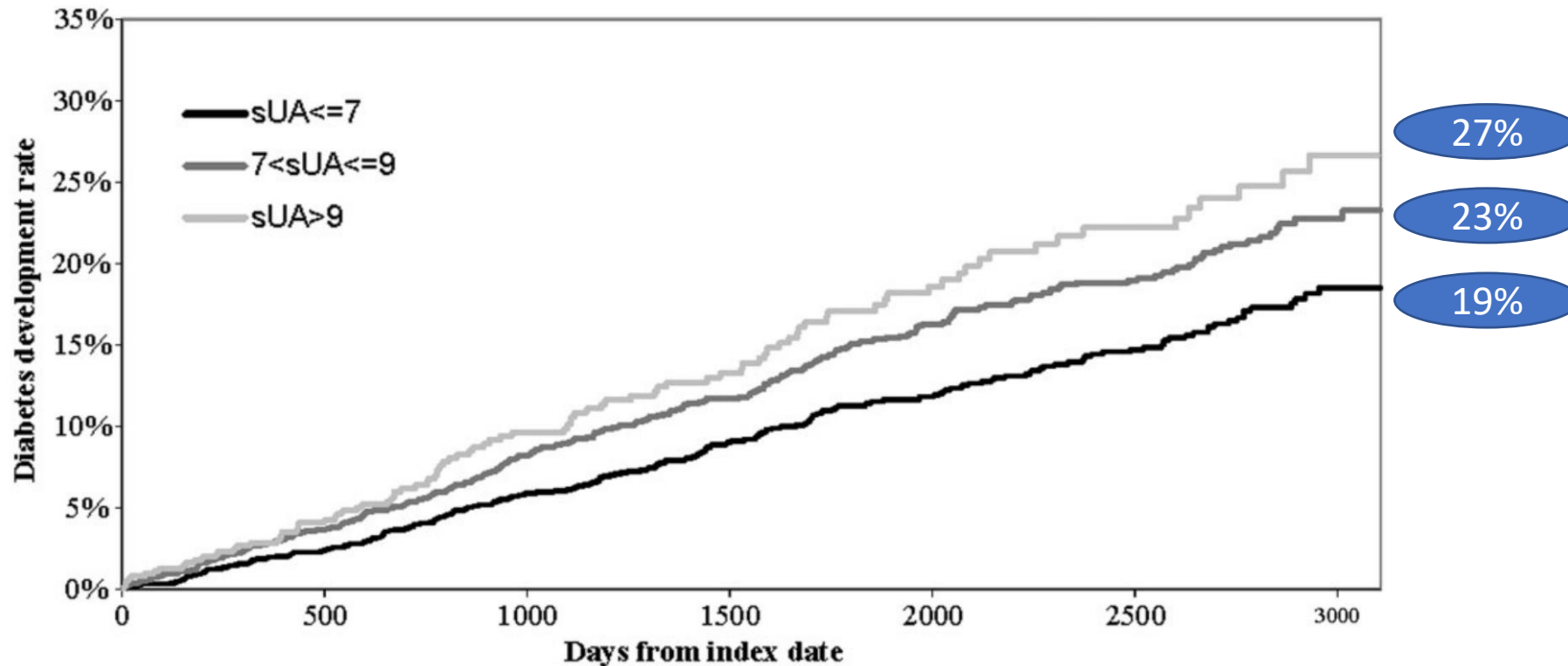
© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. • The American Journal of Medicine (2012) 125, 679-687

Relative and attributable diabetes risk associated with hyperuricemia in US veterans with gout

E. KRISHNAN¹, K.S. AKHRAS², H. SHARMA³, M. MARYNCHENKO³, E.Q. WU³, R. TAWK², J. LIU⁴ and L. SHI⁴

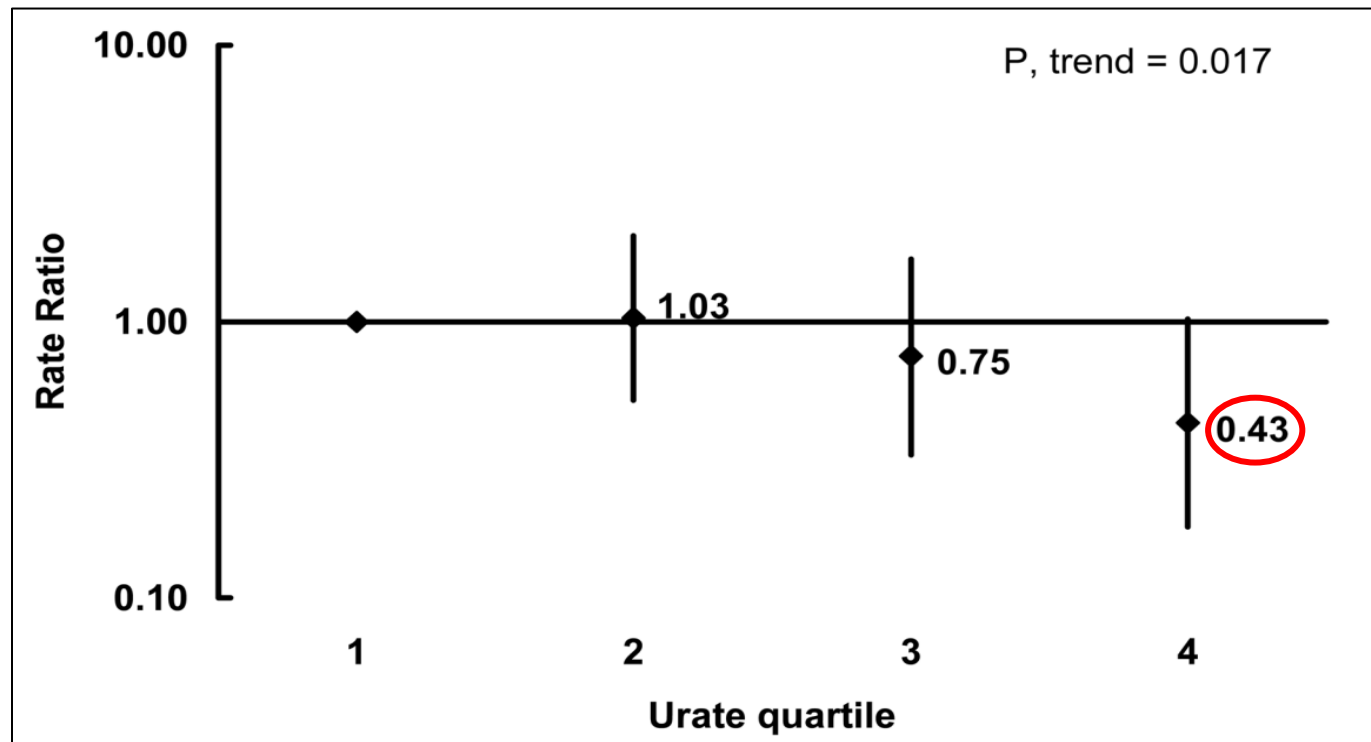
From the ¹Department of Medicine, Stanford University, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305, USA, ²Takeda Pharmaceuticals International Inc. One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, USA, ³Analysis Group, Inc. 111 Huntington Ave., Boston, MA 02199, USA and ⁴Tulane University, 1440 Canal Street, New Orleans, LA 70112, USA

Results: Among 1923 patients, average age was 62.9 years, body mass index was 30.6 kg/m², and follow-up time was 80 months. Diabetes rates from KM were 19% for sUA ≤ 7 mg/dl, 23% for 7 mg/dl < sUA ≤ 9 mg/dl and 27% for sUA > 9 mg/dl at the end of follow-up period (*P* < 0.001).



12. Υψηλές τιμές UrA πιθανόν μειώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της N. Parkinson (PD)

- Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη PD
- Οι υψηλές συγκεντρώσεις ουρικού οξέος πλάσματος προδιαθέτουν μάλλον σε μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση της PD



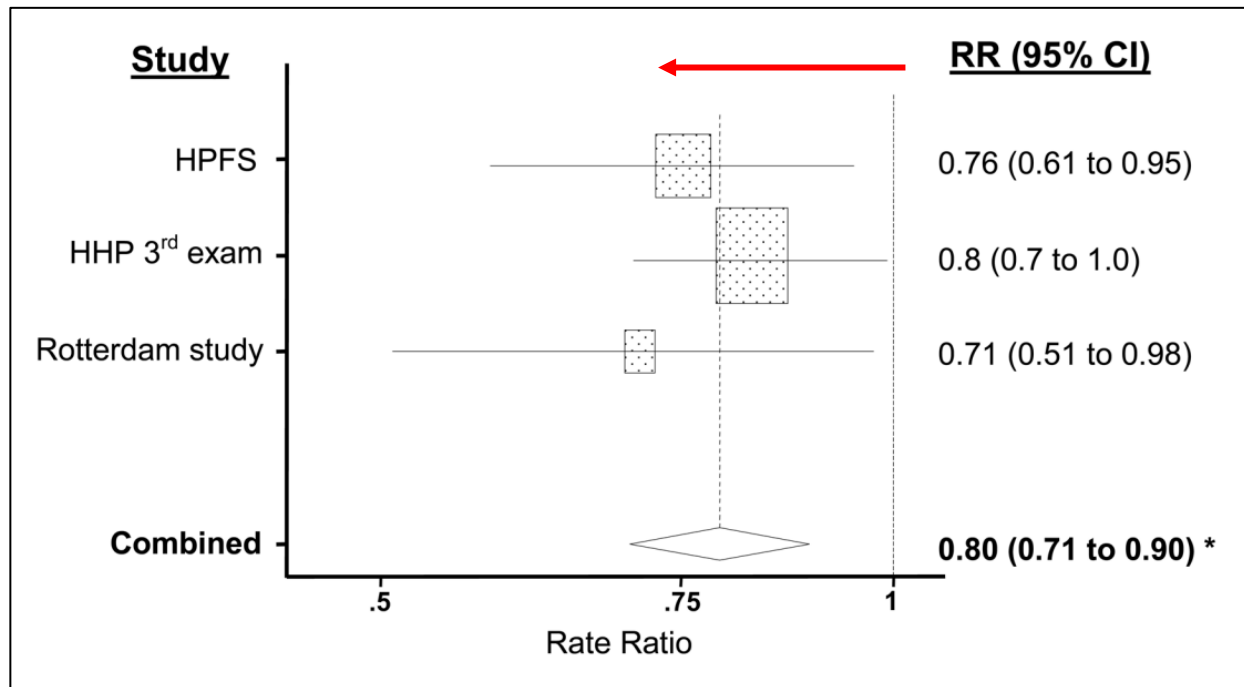
Am J Epidemiol. 2007 September 1; 166(5): 561–567.

Plasma urate and risk of Parkinson's disease

M. G. Weisskopf^{1,2}, E. O'Reilly², H. Chen³, M. A. Schwarzschild⁴, and A. Ascherio^{2,5}

Υψηλές τιμές UrA πιθανόν μειώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της N. Parkinson (PD)

- Ανάλυση των επιμέρους μελετών, όλες έδειξαν προς την ίδια κατεύθυνση



Ο συγκεντρωτικός λόγος πιθανοτήτων για PD σε συνάρτηση με μια σταθερή απόκλιση της αύξησης του UrA (1,32 mg/dl) ήταν 0.80 ($p= 0.000074$)

Am J Epidemiol. 2007 September 1; 166(5): 561–567.

Plasma urate and risk of Parkinson's disease

M. G. Weisskopf^{1,2}, E. O'Reilly², H. Chen³, M. A. Schwarzschild⁴, and A. Ascherio^{2,5}

13. Η αντιυπεουρική θεραπεία δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα νευροεκφυλιστικών νοσημάτων

US Medicare claims DB analysis

	Univariate		Multivariable-adjusted (model 1)		Multivariable-adjusted (model 2)	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Age (in years)						
65 to <75	Ref		Ref		Ref	
75 to <85	2.79 (2.52 to 3.09)	<0.0001	2.69 (2.43 to 2.98)	<0.0001	2.70 (2.44 to 2.99)	<0.0001
≥85	6.04 (5.42 to 6.71)	<0.0001	5.78 (5.18 to 6.43)	<0.0001	5.66 (5.07 to 6.32)	<0.0001
Gender						
Male	Ref		Ref		Ref	
Female	1.46 (1.35 to 1.58)	<0.0001	1.14 (1.06 to 1.24)	0.001	1.16 (1.07 to 1.25)	0.0004
Race						
White	Ref		Ref		Ref	
Black	1.38 (1.24 to 1.53)	<0.0001	1.46 (1.31 to 1.63)	<0.0001	1.44 (1.29 to 1.61)	<0.0001
Other	1.01 (0.88 to 1.16)	0.92	1.02 (0.89 to 1.17)	0.77	1.03 (0.90 to 1.19)	0.65
Charlson-Romano score, per unit change	1.15 (1.13 to 1.17)	<0.0001	1.14 (1.12 to 1.15)	<0.0001	1.13 (1.11 to 1.15)	<0.0001
Statins	0.82 (0.67 to 1.00)	0.054	0.93 (0.76 to 1.14)	0.48	0.97 (0.79 to 1.19)	0.74
Beta blockers	0.89 (0.74 to 1.09)	0.26	0.92 (0.76 to 1.14)	0.42	0.91 (0.76 to 1.12)	0.42
Diuretics	0.85 (0.70 to 1.04)	0.11	0.82 (0.67 to 1.01)	0.06	0.82 (0.67 to 1.01)	0.06
ACE inhibitor	0.88 (0.70 to 1.11)	0.30	1.06 (0.84 to 1.34)	0.63	1.06 (0.84 to 1.34)	0.64
Hypertension	1.18 (1.08 to 1.29)	0.0004			1.04 (0.94 to 1.14)	0.47
Hyperlipidaemia	0.77 (0.71 to 0.83)	<0.0001			0.77 (0.71 to 0.84)	<0.0001
Tobacco use disorder	1.40 (1.08 to 1.83)	0.013			1.79 (1.37 to 2.34)	<0.0001
Coronary Artery Disease (CAD)	1.33 (1.22 to 1.44)	<0.0001			1.11 (1.01 to 1.21)	0.024
Neither allopurinol nor febuxostat	Ref		Ref		Ref	
Allopurinol	1.01 (0.93 to 1.10)	0.87	1.01 (0.93 to 1.10)	0.81	1.02 (0.93 to 1.11)	0.73
Febuxostat	0.83 (0.64 to 1.08)	0.17	0.83 (0.64 to 1.08)	0.16	0.84 (0.65 to 1.09)	0.19



Η αντιυπερουρική θεραπεία δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα νευροεκφυλιστικών νοσημάτων

- Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2016 για την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας προτείνουν σε όσους λαμβάνουν αγωγή το UrA να **μην είναι < 3mg/dl**
- Η πτώση του UrA που συνήθως επιτυγχάνεται με την αγωγή είναι απίθανο να συσχετίζεται με την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων και έχει ισχυρό συνολικό όφελος
- Μόνη επιφύλαξη: προσοχή στη θεραπεία της τοφώδους ουρικής αρθρίτιδας

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

P Richette,¹ M Doherty,² E Pascual,³ V Barskova,⁴ F Becce,⁵ J Castañeda-Sanabria,⁶ M Coyfish,⁷ S Guillo,⁶ T L Jansen,⁸ H Janssens,⁹ F Lioté,¹ C Mallen,¹⁰ G Nuki,¹¹ F Perez-Ruiz,¹² J Pimentao,¹³ L Punzi,¹⁴ T Pywell,⁷ A So,¹⁵ A K Tausche,¹⁶ T Uhlig,¹⁷ J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

14. Υψηλές τιμές UrA σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα αγγειακής Άνοιας

Πληθυσμιακή προοπτική Γαλλική μελέτη κοόρτης 1598 ασθενών > 65 έτη, που εκτιμήθηκαν κλινικά και ακτινολογικά (MRI) κατά Μ.Ο. για 10,1y

- Εκτίμηση του Λόγου πιθανοτήτων μεταξύ του υψηλότερου και του χαμηλότερου τεταρτημόριου τιμών UrA ήταν **HR 1.79** για την εμφάνιση άνοιας
- Ισχυρή συσχέτιση με την αγγειακή ή την μικτή άνοια (**HR 3.66**), συσχέτιση με παροδικά ΑΕΕ
- Μικρότερη, μη σημαντική συσχέτιση με την Ν. Alzheimer (**HR 1.55**)

Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study

Augustin Latourte,^{1,2,3} Aicha Soumaré,⁴ Thomas Bardin,^{1,2,3} Fernando Perez-Ruiz,⁵ Stéphanie Debette,^{4,6,7,8} Pascal Richette^{1,2,3}

Ann Rheum Dis 2018;77:328–335

Gout and the risk of age-related macular degeneration in the elderly

Jasvinder A. Singh^{1,2,3*}, John D. Cleveland²

Association between Gout and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis

Xing-li Du¹, Lei Liu², Wen Song³, Xiang Zhou⁴, Zheng-tao Lv^{5*}

Presence of Gout is Associated With Increased Prevalence and Severity of Knee Osteoarthritis:

Among Older Men: Results of a Pilot Study

Rennie G. Howard, MD^{1,2,*}, Jonathan Samuels, MD^{1,2,*}, Soterios Gyftopoulos, MD³, Svetlana Krasnokutsky, MD, MSCI^{1,2}, Joseph Leung, MD^{2,4}, Christopher J. Swearingen, PhD⁵, and Michael H. Pillinger, MD^{1,2,6}

Medicine[®]

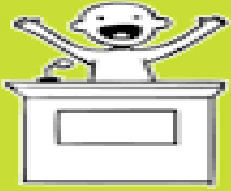
OBSERVATIONAL STUDY

OPEN

An Independent Risk of Gout on the Development of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism

A Nationwide, Population-Based Cohort Study

Chien-Chung Huang, MD, Po-Hao Huang, MD, Jiunn-Horng Chen, MD, PhD, Joung-Liang Lan, MD, Gregory J. Tsay, MD, PhD, Hsiao-Yi Lin, MD, Chun-Hung Tseng, MD, Cheng-Li Lin, MSc, and Chung-Yi Hsu, MD, PhD



THE

TAKE-HOME MESSAGE

- Ο καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (CVR) είναι ιδιαίτερα συχνοί στην ουρική αρθρίτιδα, περισσότερο από ότι στην RA
- Η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για CVD και θνησιμότητα
- Η θεραπεία της υπερουρικαιμίας βελτιώνει την έκβαση για CVD αλλά τα δεδομένα είναι μερικές φορές αλληλοσυγκρουόμενα
- Παραμένει μη ξεκάθαρο αν η αλλοπουρινόλη προσφέρει καλύτερη έκβαση από ότι η φεμπουξοστάτη
- Άλλα φάρμακα (κολχικίνη, στατίνες, αντί-IL-1β) μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην CVD σε ασθενείς με ή χωρίς ουρική αρθρίτιδα
- Η υπερουρικαιμία σχετίζεται με αυξημένη αγγειακή/μικτή άνοια ενώ λειτουργεί νευροπροστατευτικά στην N. Parkinson
- Δεν υπάρχουν δεδομένα πως η θεραπεία της υπερουρικαιμίας έχει αρνητική δράση στο ΚΝΣ
- Οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα θα πρέπει να εκπαιδεύονται, να αντιμετωπίζονται και να θεραπεύονται ΟΛΙΣΤΙΚΑ και όχι μόνο ως προς το όργανο-στόχος (άρθρωση)

Ευχαριστώ