



Υπερουριχαιμία και χρόνια ουρική αρθρίτιδα: Ιδιαιτερότητες, βεβαιότητες και ασάφειες...

Δημήτρης Καρόκης
Ρευματολόγος, Πάτρα

Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ, Καλαμάτα , 21-24/5/2015

Σύγκρουση συμφερόντων

- Για την παρούσα ομιλία: τιμητική αμοιβή από Menarini
- Εκπαιδευτικές-συμβουλευτικές υπηρεσίες την τελευταία διετία: Abbvie, MSD, UCB, Novartis, BMS



Louis XIV



Emperor Augustus



Henry VIII

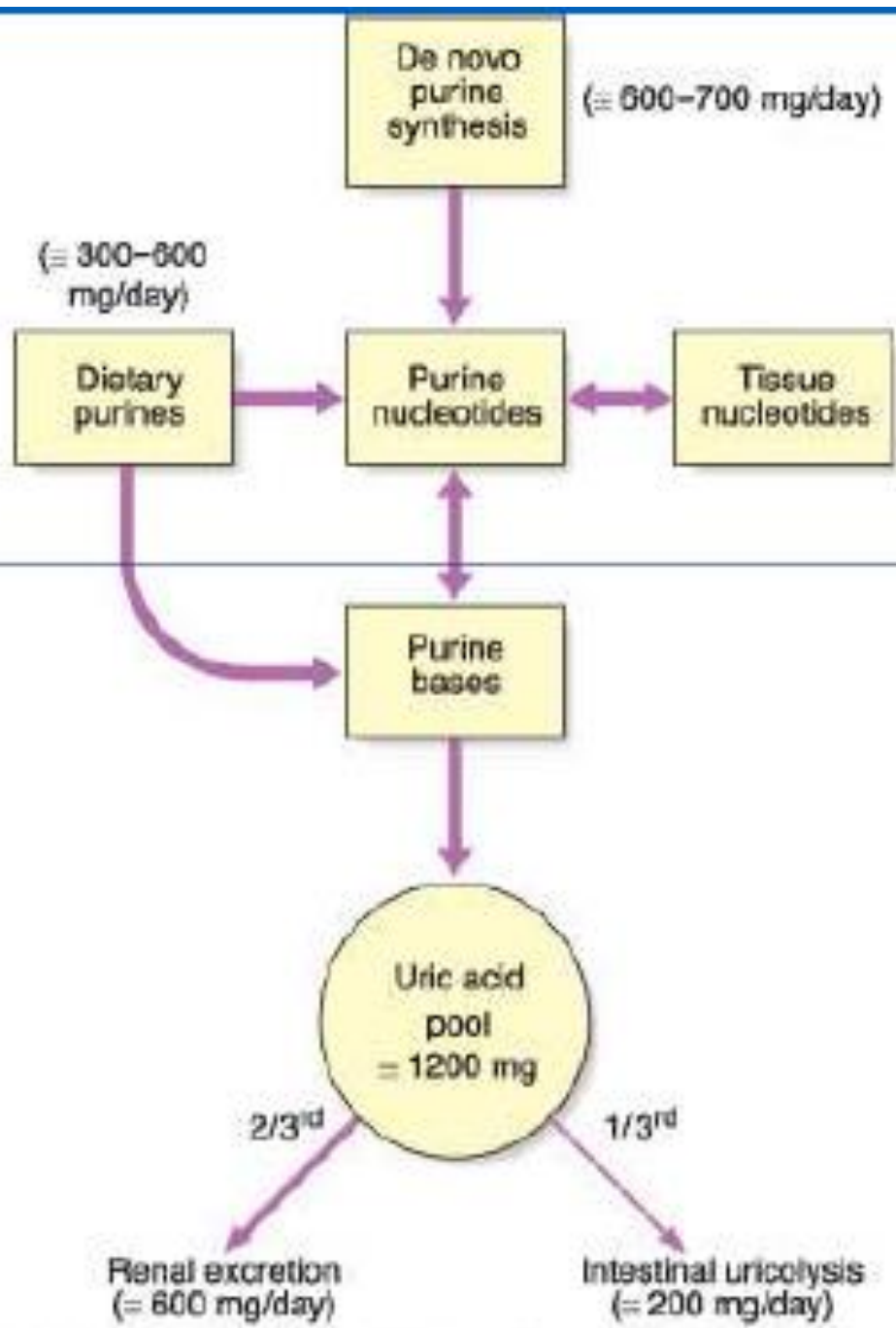
...Γκαίτε, Λούθηρος, Καρλομάγνος, Γαλιλαίος, Δαρβίνος,
Ισαάκ Νεύτων, Νοστράδαμος, Χ. Κολόμβος, Ρούσβελτ

Εξελικτικό πλεονέκτημα ή πηγή κινδύνου;

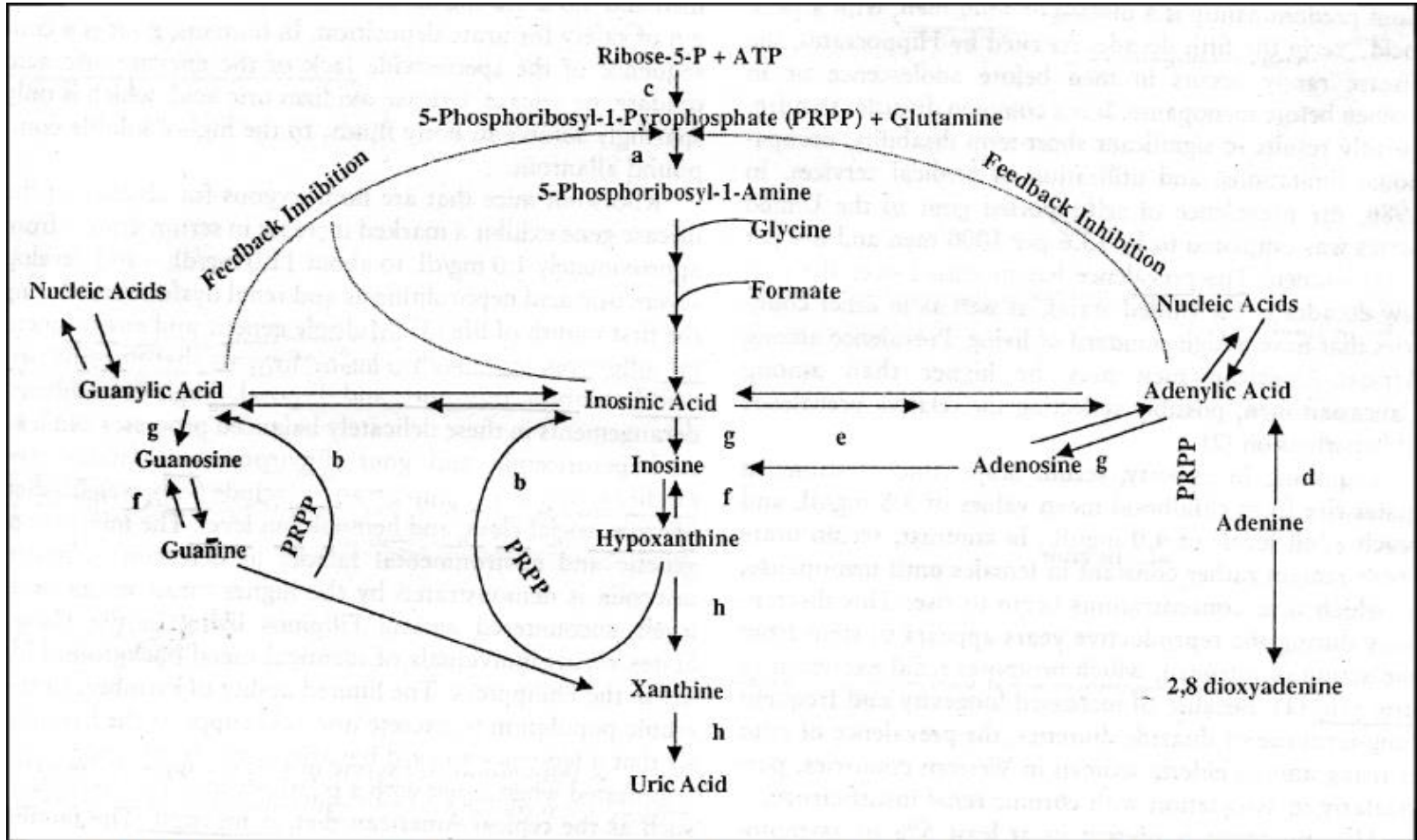
- Έλλειψη ουρικής οξέως που αποδομεί το ουρικό οξύ σε (περισσότερο διαλυτή) αλλαντοΐνη
- Προσέφερε πλεονέκτημα κατά την εξέλιξη του ανθρώπινου είδους (θετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε συνθήκες έλλειψης Na - αντιοξειδωτικό - νευροδιεγερτικό)
- Σήμερα αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης και διατροφικές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

Προέλευση ουρικού οξέος

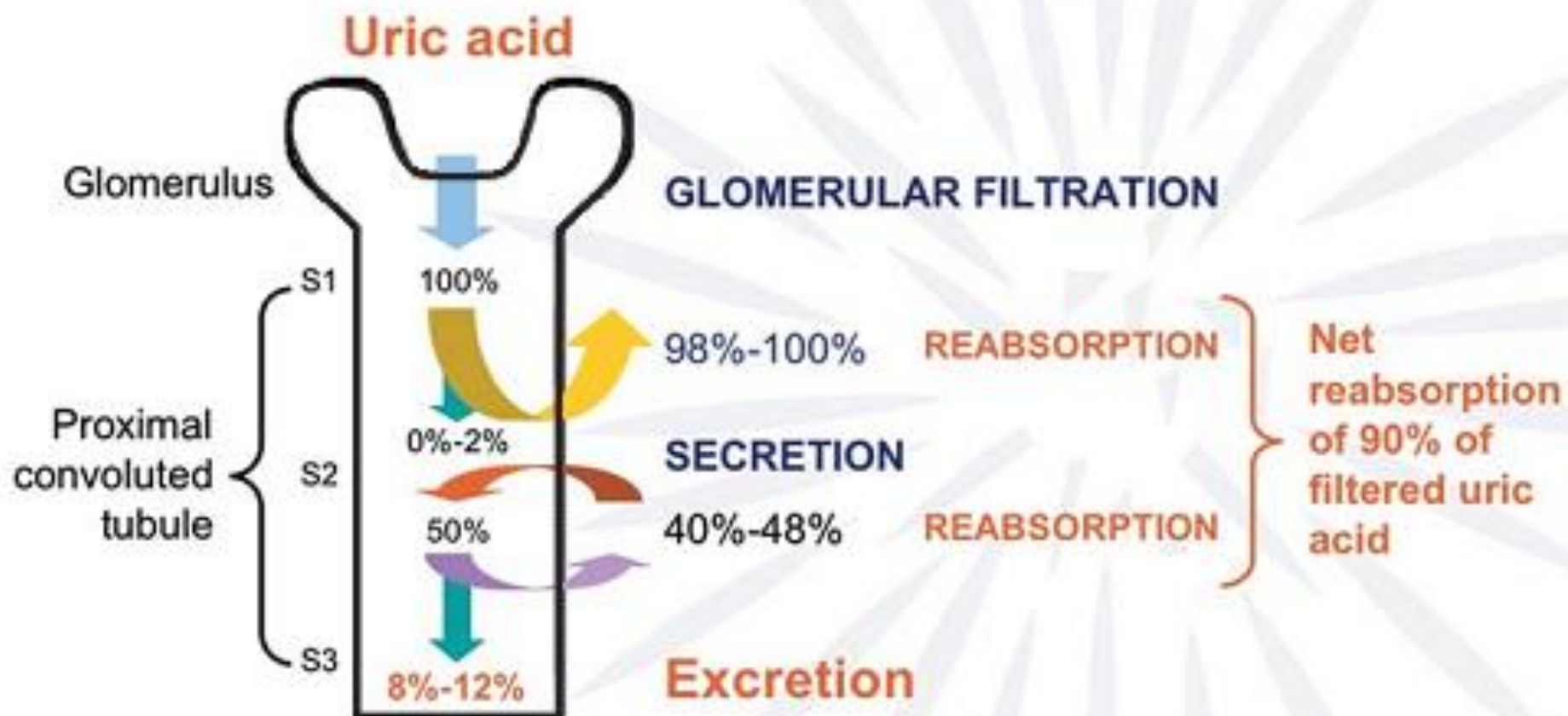
- De novo σύνθεση πουρινών, κυρίως στο ήπαρ
- Καταβολισμός των ενδογενών πουρινών (ιστική αποδόμηση)
- Καταβολισμός των εξωγενών πουρινών της τροφής



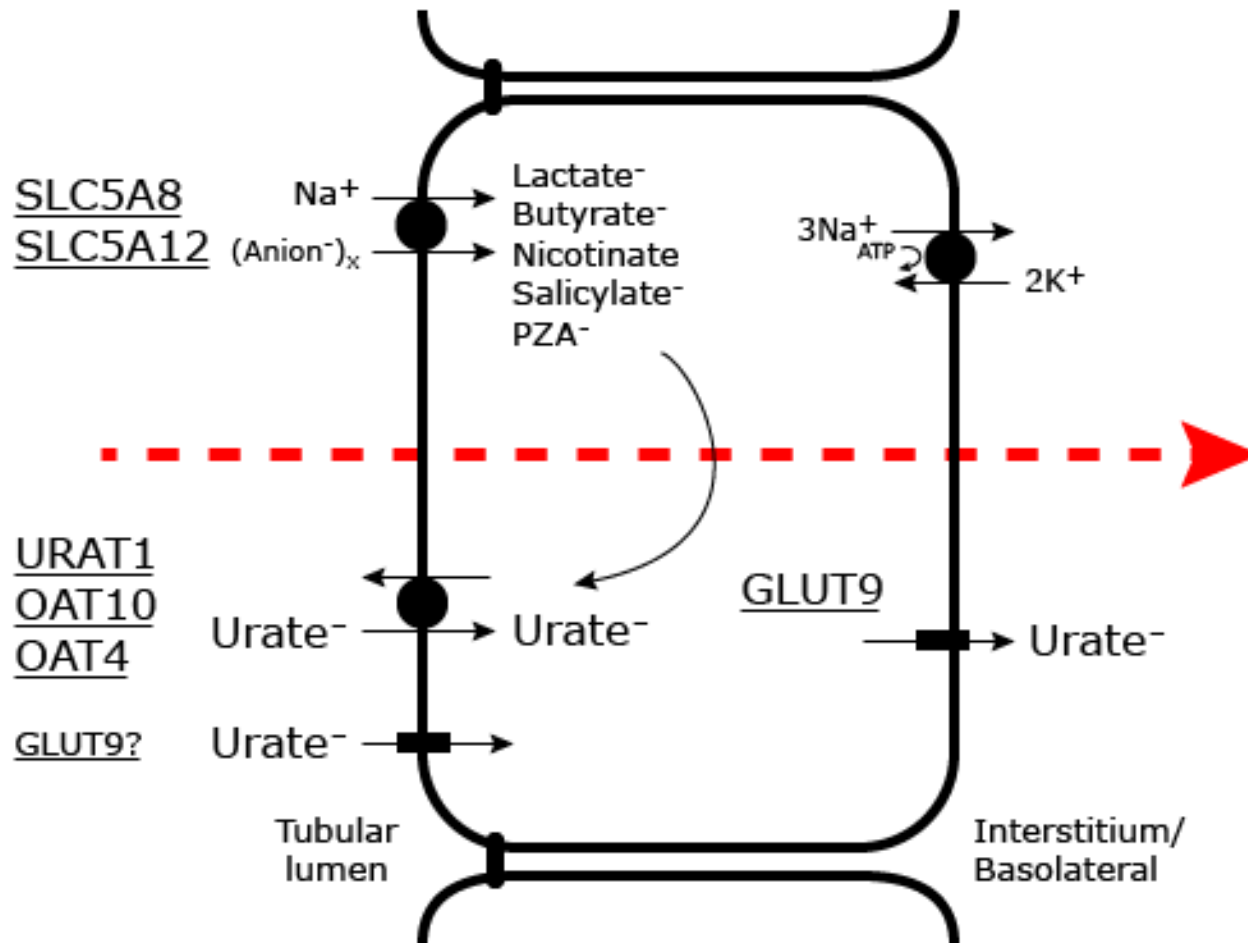
Μηχανισμοί παραγωγής-ρύθμισης ουρικού



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-πυροφωσφορικό) και η HGPRT (hypo-xanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase).

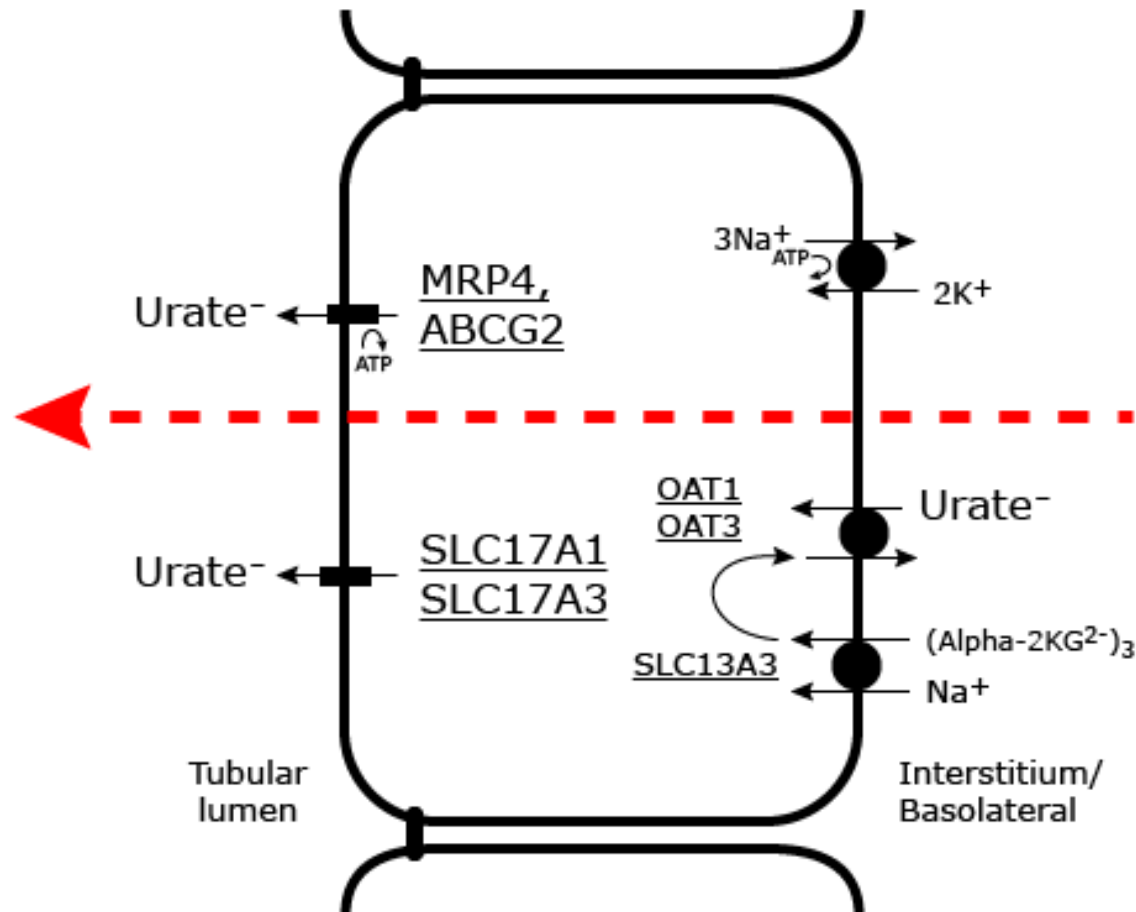


Mechanisms for urate reabsorption by the proximal tubule



Sodium-dependent anion transport by SLC5A8 and SLC5A12 increases intracellular concentrations of anions that exchange with luminal urate (URAT1/OAT10/OAT4). GLUT9 is the presumptive exit pathway for urate at the basolateral membrane but may also traffic to the apical membrane.

Mechanisms for urate secretion by the proximal tubule

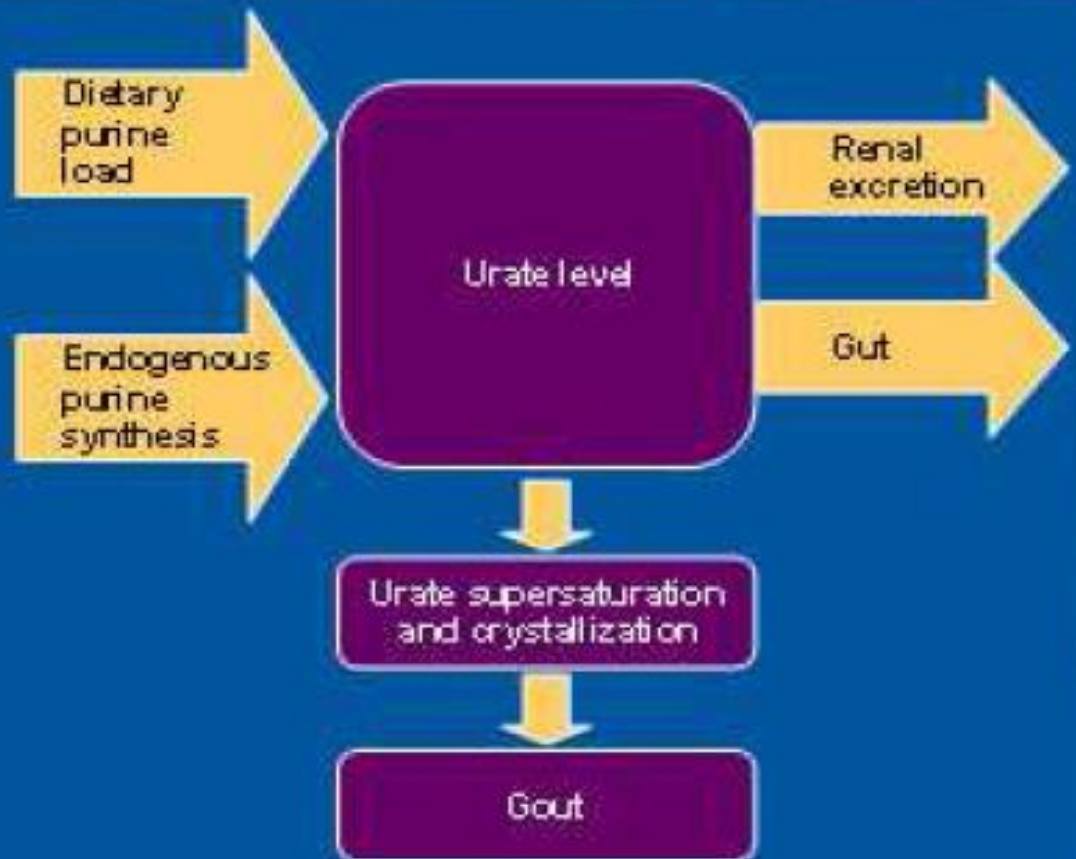


Urate enters the cell at the basolateral membrane via exchange with alpha-ketoglutarate, mediated by OAT1 and OAT3. At the apical membrane, urate is secreted via MRP4, ABCG2, NPT1 (SLC17A1), and/or NPT4 (SLC17A3). SLC13A1 is a sodium-dependent transporter that drives basolateral urate uptake.

Στάθμη ουρικού στο αίμα:

Normouricemia: A Balance of Urate Intake, Synthesis, and Excretion

Hyperuricemia results from overproduction of urate (10%), from underexcretion of urate (90%), or often a combination of the two



Στάθμη ουρικού στο αίμα

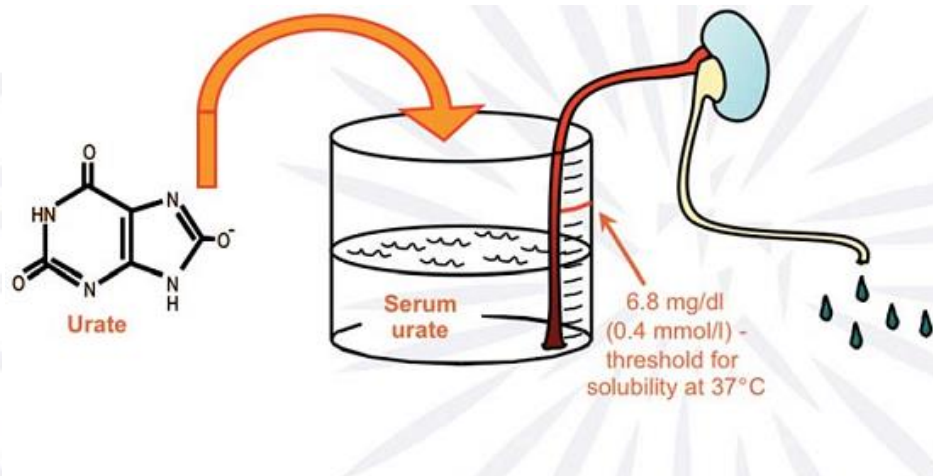
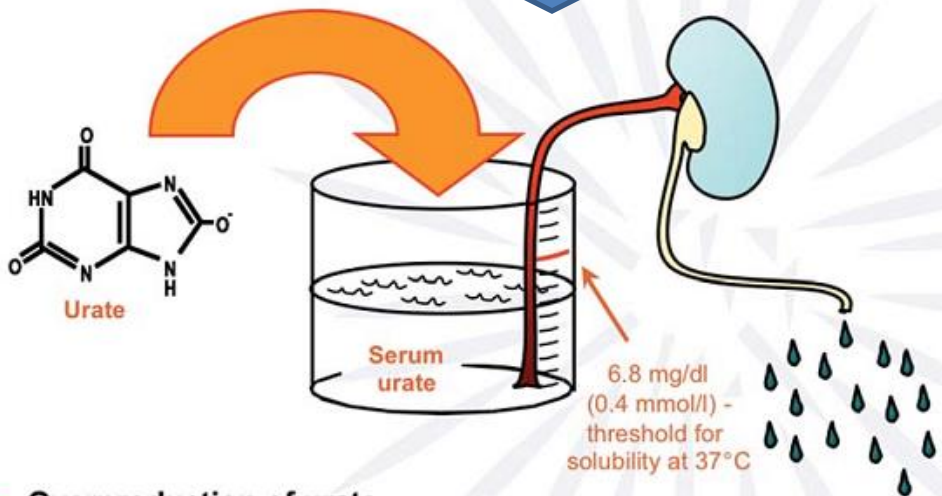
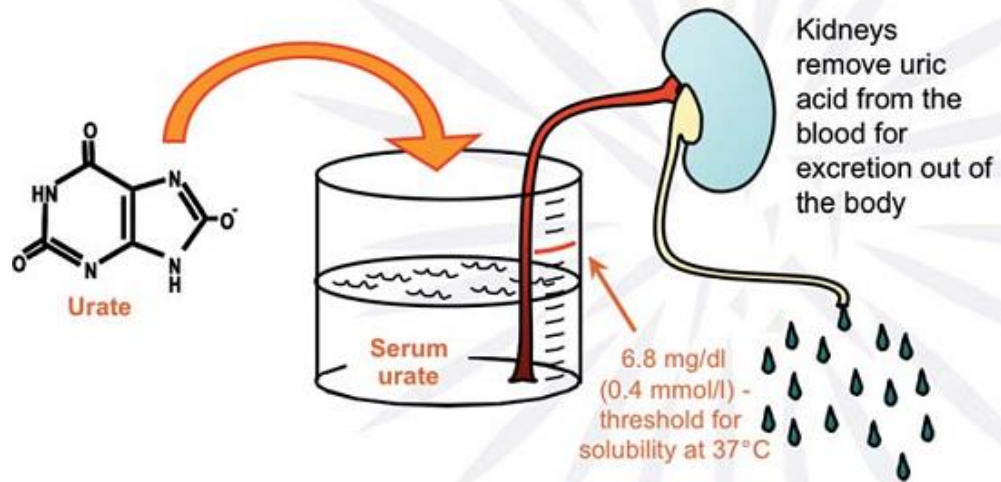
- Φυσιολογικά στα παιδιά: 2-4 mg/dl
- Στους άρρενες αυξάνει απότομα στην εφηβεία για να φθάσει τα επίπεδα της μετέπειτα ενήλικης ζωής
- Στις γυναίκες αυξάνει πολύ αργά κατά την ενήλικη ζωή και φθάνει στη μέγιστη τιμή μετά την εμμηνόπαυση (τα οιστρογόνα αυξάνουν τη νεφρική αποβολή ουρικού)

Υπερουριχαιμία: Ορισμός

- Με όρους παθοφυσιολογίας, κάθε τιμή ουρικού $>6.7^*$ mg/dl θεωρείται υπερουριχαιμία
- (* όριο διαλυτότητας του ουρικού μονοατρίου 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)



• **Overproduction of urate**

- Purine-rich diet
- Increased synthesis of purines

• **Gout: 90% of cases due to decreased urate clearance**

- Can be due to renal impairment

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), υπερπαραθυρεοειδισμός, υπέρταση, δηλητηρίαση από Pb, σαρκοείδωση
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Τρισωμία 21

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) Λεμφοπερπλαστικά νοσήματα
- 6) Αιμόλυση
- 7) Πολυκυτταραιμία
- 8) Ψωρίαση
- 9) N.Paget
- 10) Ραβδομυόλυση
- 11) Άσκηση
- 12) Οινόπνευμα
- 13) Παχυσαρκία
- 14) Δίαιτα πλούσια σε πουρίνες

Υπερπαραγωγή ουρικού οξέος όσο και μειωμένη απέκκριση αυτού

- 1) Ανεπάρκεια αλδολάσης
- 2) Καταπληξία
- 3) Οινόπνευμα

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

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

Φάρμακα που αυξάνουν το ουρικό οξύ

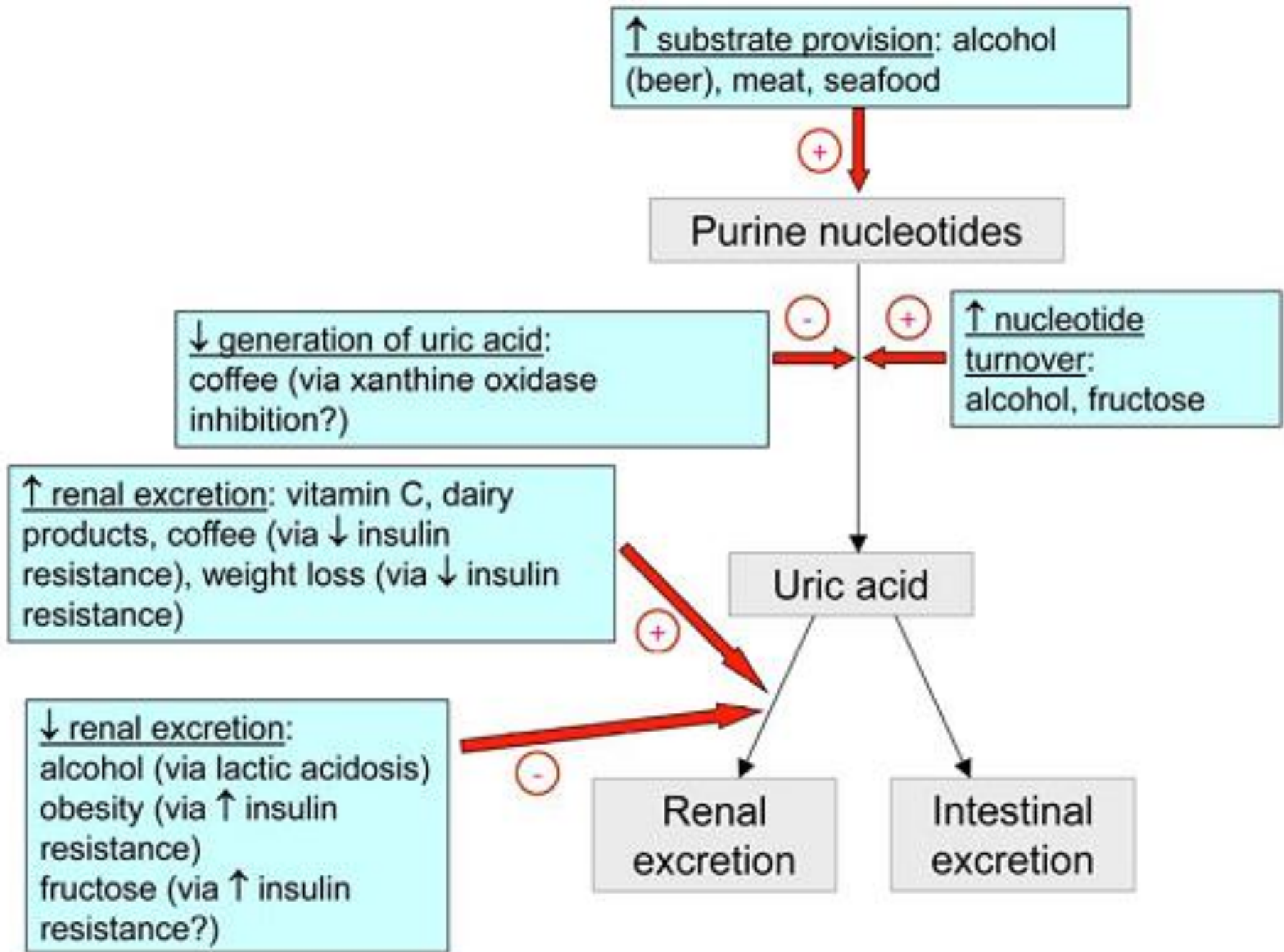
- 1) Θειαζίδες
- 2) Διουρητικά της αγκύλης
- 3) Σαλικυλικά σε μικρές δόσεις (κάτω από 2 gr/ημ.)
- 4) Ακεταζολαμίδη
- 5) Πυραζιναμίδη
- 6) Εθαμβουτόλη
- 7) Νικοτινικό οξύ

Φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ

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

Παράγοντες κινδύνου

- Μη τροποποιήσιμοι:
 - Ηλικία
 - Φύλο
 - Γενετικοί παράγοντες
- Τροποποιήσιμοι:
 - Παχυσαρκία
 - Φάρμακα
 - Δίαιτα
 - Αλκοόλ
 - Διαταραχή νεφρ. λειτουργίας

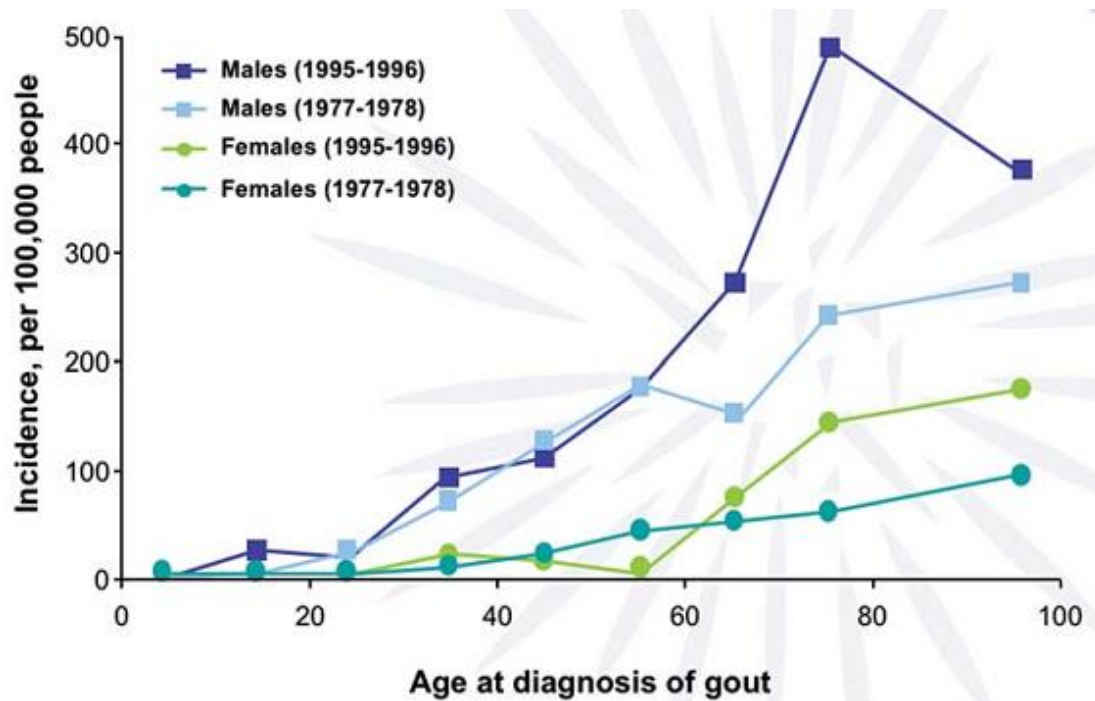


Επιπολασμός υπερουριχαιμίας

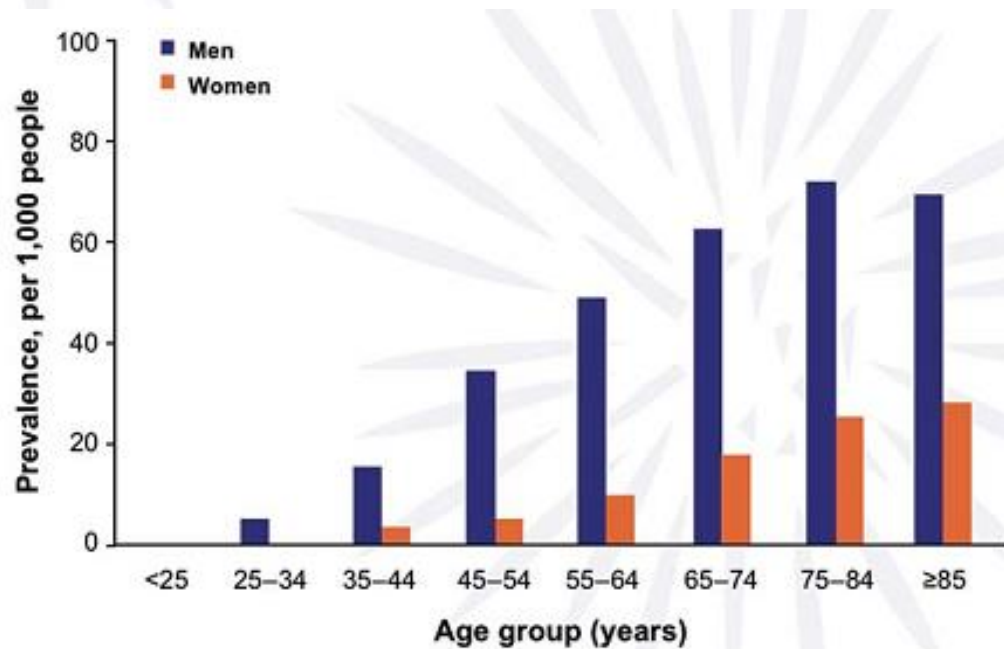
- Α/Γ: <65 4:1, >65 1.3:1
- Framingham study: 4.8% των ενηλίκων στις αρχές της δεκαετίας '80, αύξηση στο 9.3% στα μέσα '90s
- NHANES (ACR 2012): έως και 21.5%
- Πρόσφατες μελέτες από ΗΒ, Τουρκία, Ταϊλάνδη: 18-19%
- Ελλάδα: μελέτη σε 1915 Ν/Σ (2007-2008): 25% >6.0 mg/dl, 11.2% >6.7 mg/dl (μ.ο. 7.37)

Επιπολασμός ουρικής αρθρίτιδας

- Συχνό ιατρικό πρόβλημα που προσβάλλει 1-2% των ενηλίκων στο βιομηχανικό κόσμο
- Η συνηθέστερη φλεγμονώδης αρθρίτιδα στους άνδρες
- Συνηθέστερη στους άνδρες (4:1 έως 9:1)
- Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία (>7% στους άνδρες και ~3% στις γυναίκες >75 ετών)
- NHANES 2007-8 (ACR 2012): 3.9% (5.9% Α, 2% Γ)
- Μελέτη ESORDIG (2003): 0.47%
 - αστικές περιοχές 0.75%, ημιαστικές 0.37%
 - Α/Γ : 3.25/1



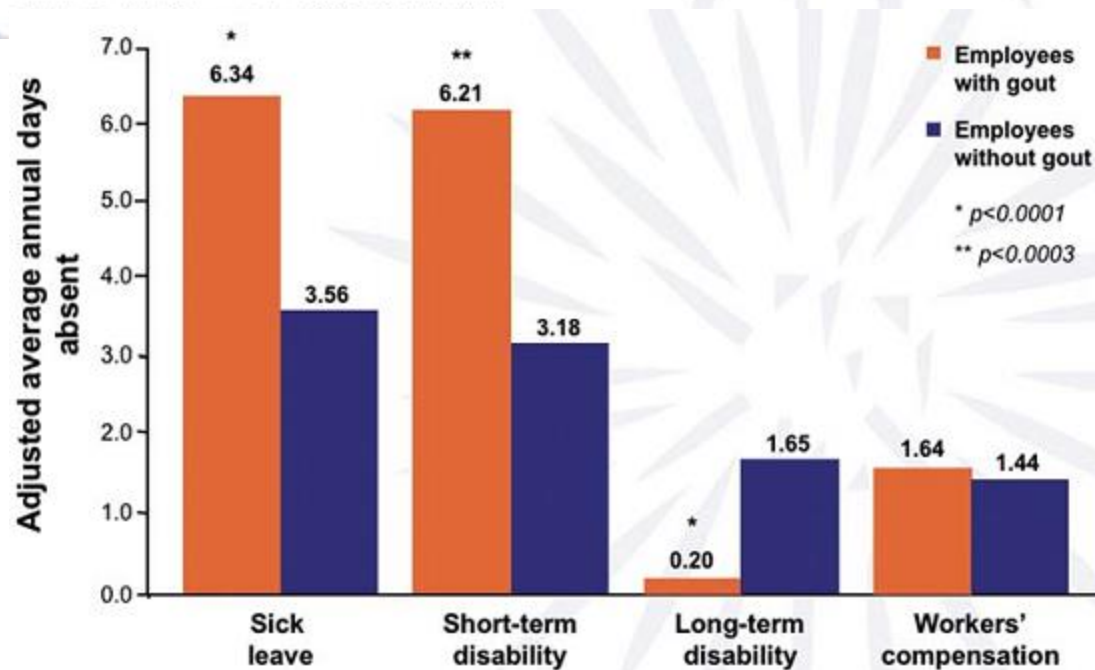
Arromdee E, et al. *J Rheumatol* 2002; 29(11):2403-2406.



Mikuls TR, et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:267-272.

Comparison of overall quality of life and individual domains between subjects with gout and controls

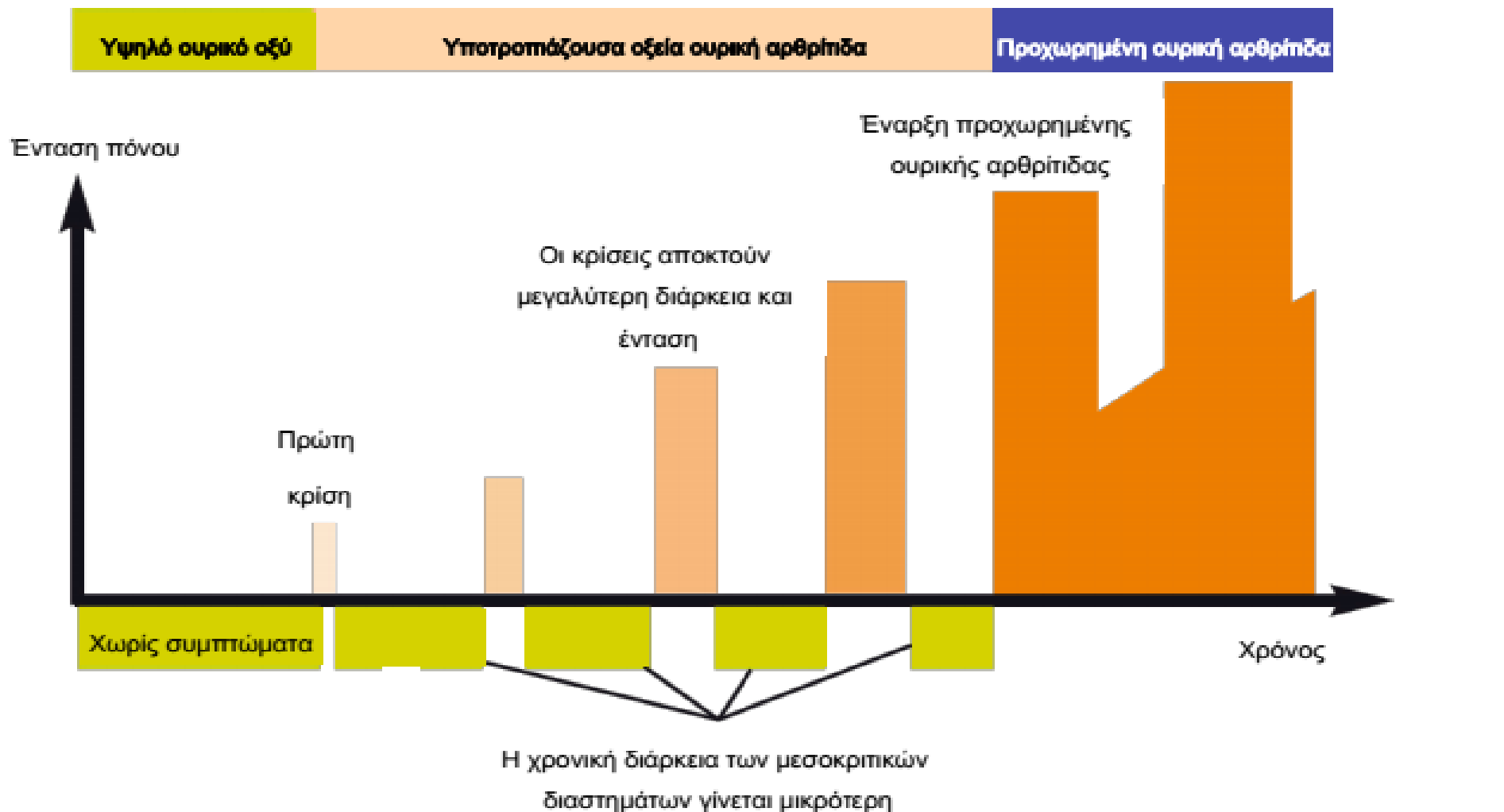
	Cases	Controls	<i>p</i>
Overall quality of life	15.67	16.41	0.003
Satisfaction with health	13.16	14.45	<0.001
Physical	14.08	15.95	<0.001
Psychological	15.22	15.06	0.436
Social	14.97	15.38	0.114
Environment	15.97	15.96	0.947



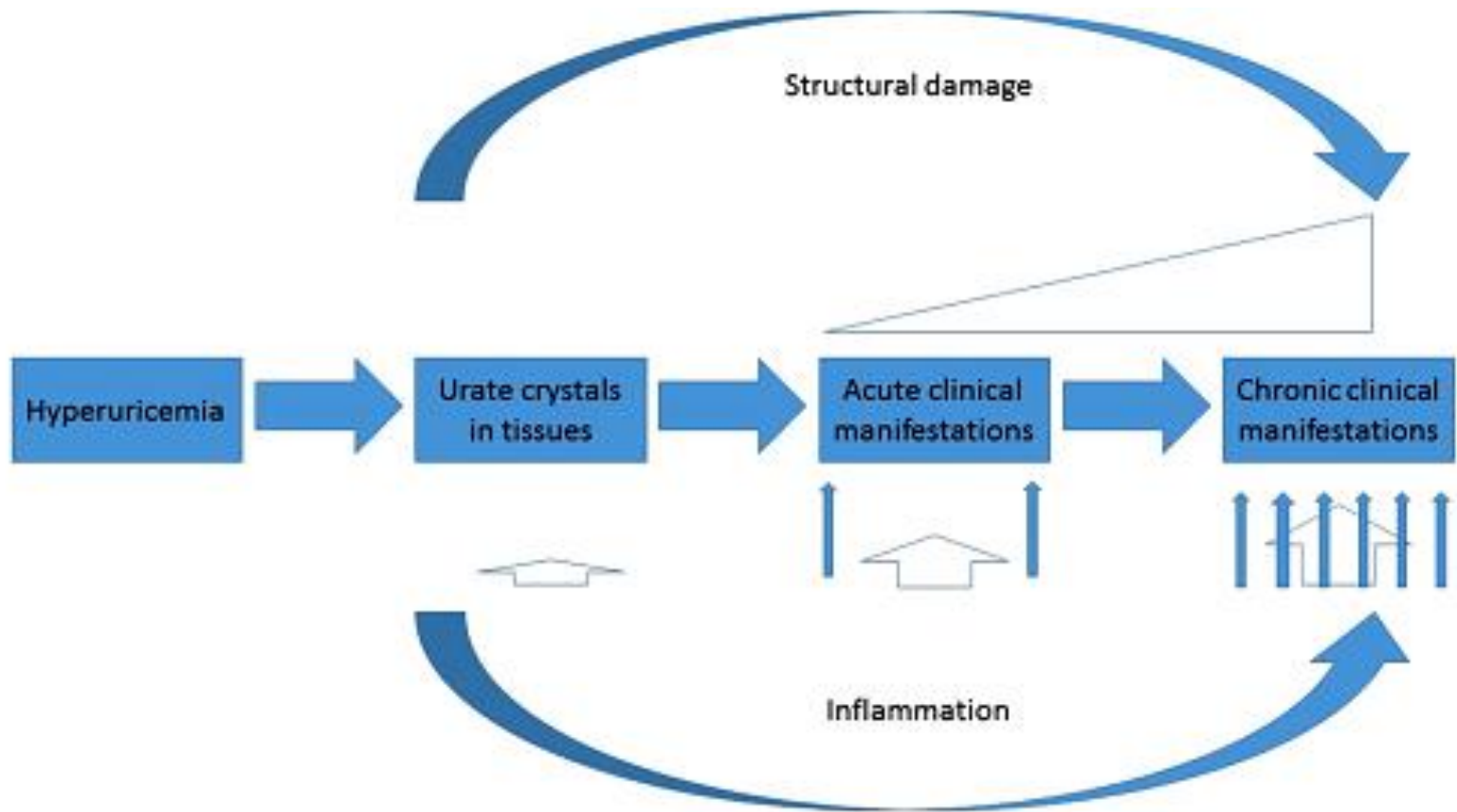
Κόστος

- Review Semin Arthritis Rheum 2015;DOI:10.1016/semarthrit.2015.02.004
- Τρεις ελεγχόμενες μελέτες, υπολόγισαν το μέσο συνολικό άμεσο κόστος (από όλες τις αιτίες) σε \$4,733 ανά ασθενή για τους εργαζόμενους (μέση ηλικία 46), \$16,925 για τους γηραιότερους (μέση ηλικία 71), και \$18,362 για τους ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς αντίστοιχα. Συγκριτικά, τα αντίστοιχα κόστη ήταν \$2,562, \$10,590, and \$7,188 για τις αντίστοιχες ομάδες ασθενών χωρίς ουρική αρθρίτιδα.
- Έξι μελέτες ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ του άμεσου κόστους και των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα, της συχνότητας των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας, και της παρουσίας τόφνων. Σε μια μελέτη, σε ασθενείς με επίπεδα ουρικού <6 mg/dl έναντι ασθενών με επίπεδα >9 mg/dl, τα συνολικά άμεσα κόστη από όλες τις αιτίες ήταν \$11,1421 και \$17,548 αντίστοιχα. Σε γηραιούς ασθενείς με τόφους και ανθεκτικότητα στη θεραπεία (>6 κρίσεις ανά έτος), τα συνολικά κόστη έφτασαν τα \$25,917 και \$26,890 αντίστοιχα.
- Μια ελεγχόμενη μελέτη βρήκε ότι τα κόστη αποζημίωσης εργαζομένων ασθενών με ουρική νόσο ήταν \$1,789 έναντι \$961 των ασθενών χωρίς ουρική νόσο. Μια άλλη ανάλυση υπολόγισε το έμμεσο κόστος να είναι \$4,341 ανά ασθενή σε ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς με μ.ο. οκτώ κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ανά έτος, καθεμία από τις οποίες ευθυνόταν για τρεις ημέρες απώλειας εργασίας κατά μ.ο.

Κλινικό φάσμα της ουρικής νόσου



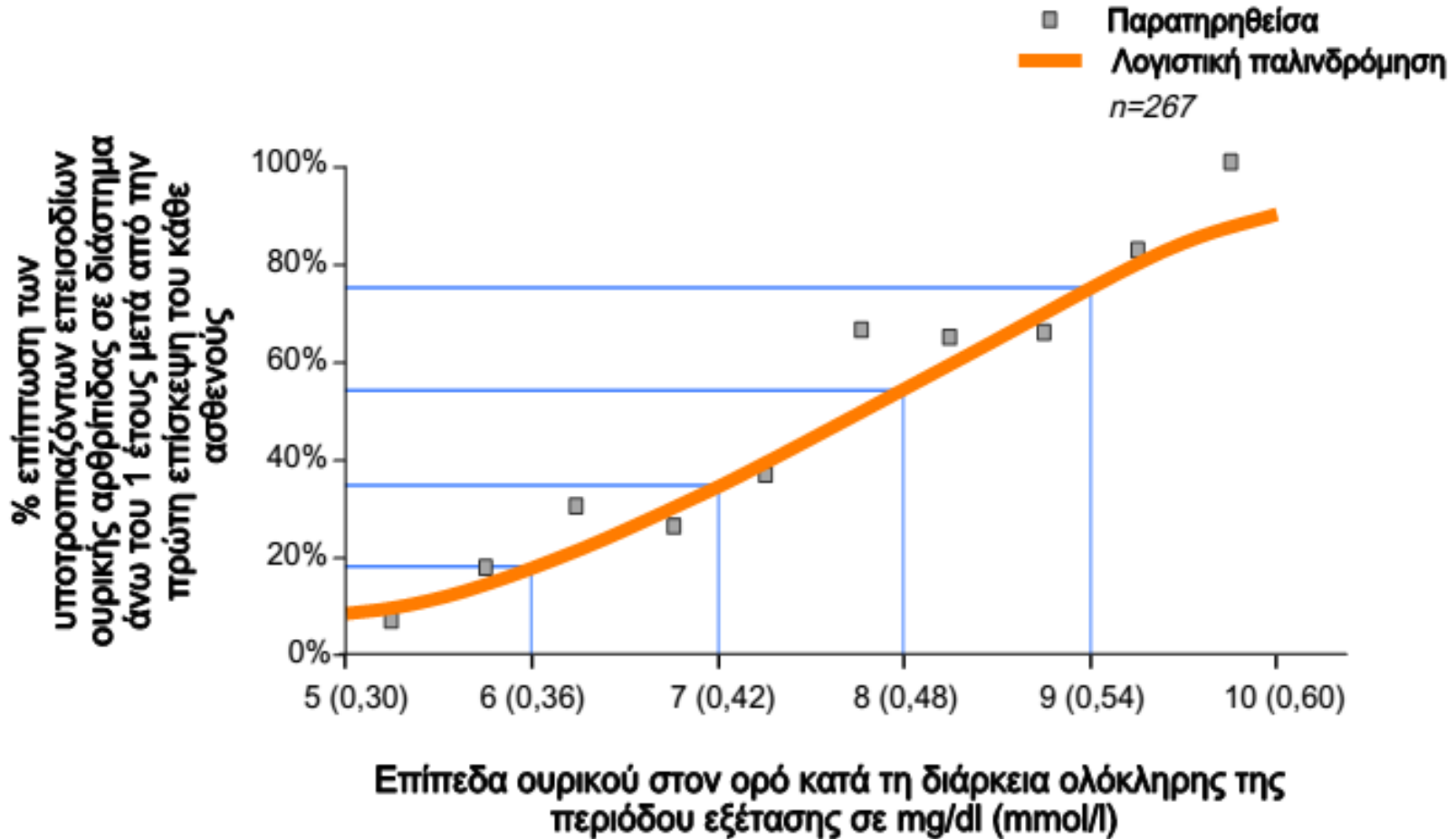
ΠΘΦΣ εξέλιξη



Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία

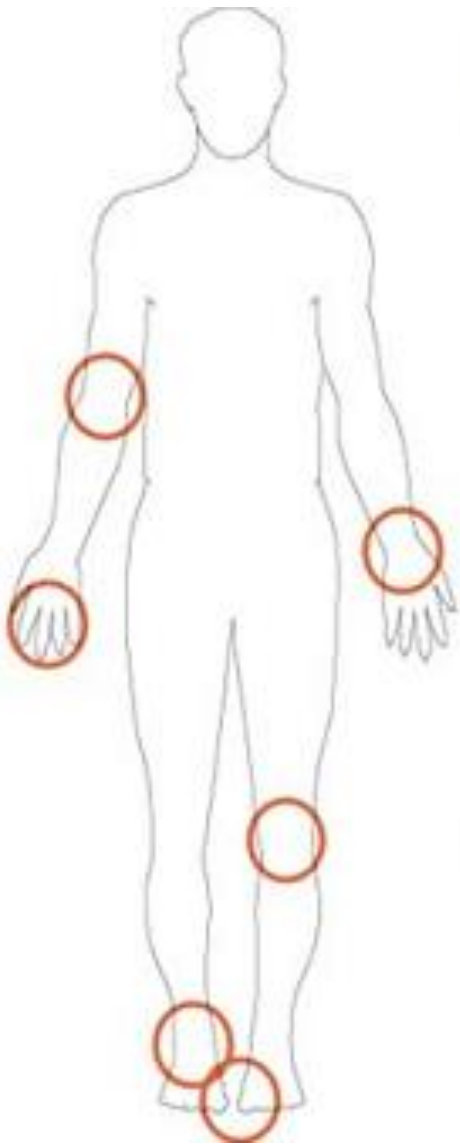
- Κοινή βιοχημική ανωμαλία (δεν αποτελεί νόσο*)
- Αυξημένα επίπεδα ουρικού στον ορό (>6.7 mg/dl)
- Απουσία συμπτωμάτων ή σημείων εναπόθεσης κρυστάλλων ουρικού
- Μπορεί να ξεκινήσει αθόρυβη ιστική εναπόθεση
- 2/3 των υπερουριχαιμικών ασυμπτωματικοί
- Θεραπεία?

Σχέση υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας



Relation Between Serum Urate Levels and Incidence of Gout



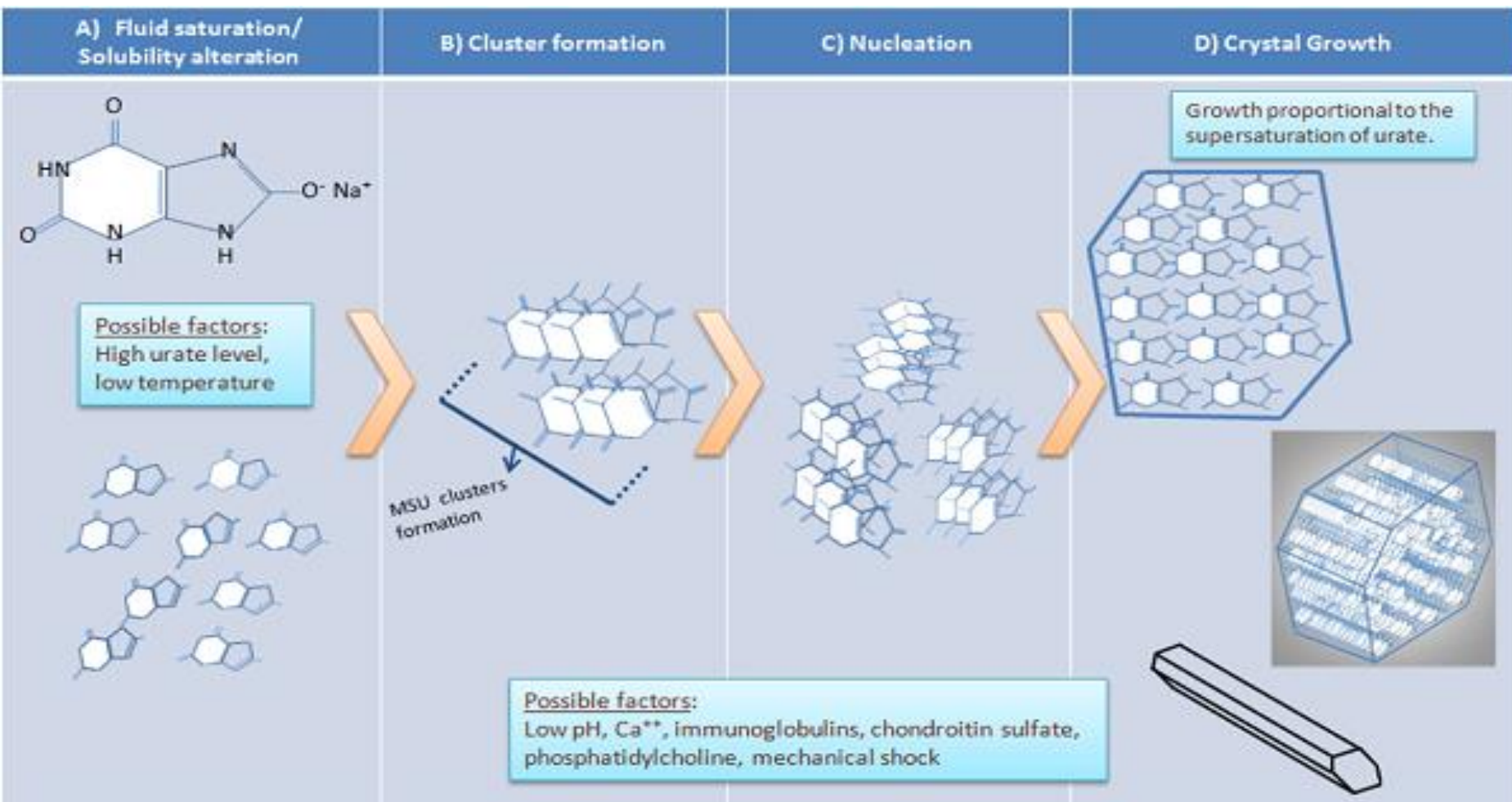
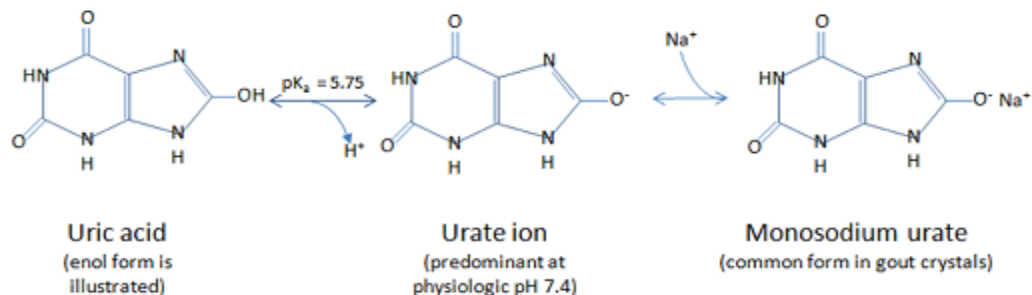




Η ιδιαιτερότητα της ουρικής
φλεγμονής

Δημιουργία κρυστάλλων ουρικού

- Απαραίτητη η υψηλή συγκέντρωση ουρικού και
- Ενδραρθρικά: παρουσία σωματιδίων από τραυματισμό ή ΟΑ, χαμηλό pH-θερμοκρασία, αφυδάτωση, IgG-IgM



Presence of crystals



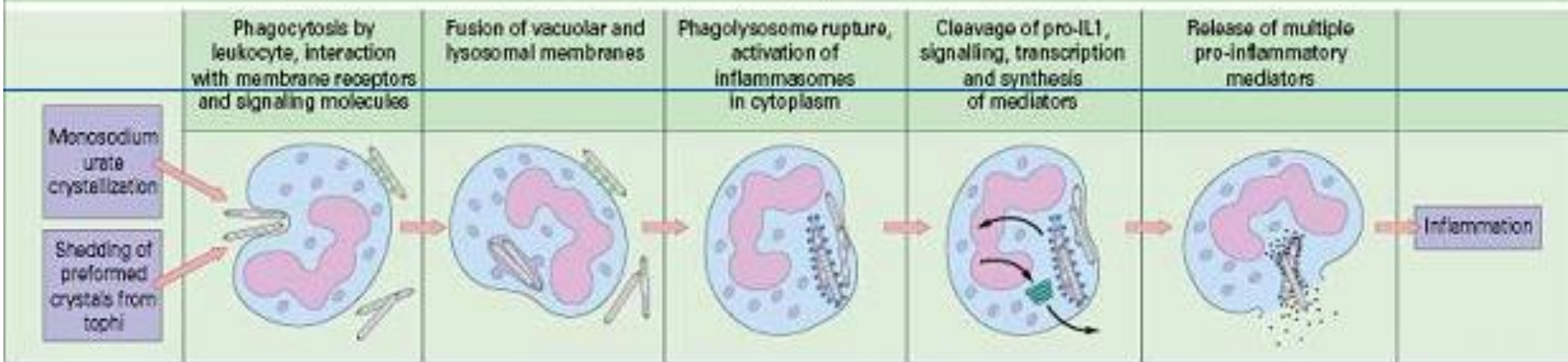
Mobilisation of urate due to changes in serum urate level

- **Direct trauma**
- **Intercurrent illness/surgery that triggers the acute phase response**
- **Dehydration/acidosis (including alcoholic binge)**
- **Medications (including initiation of urate lowering therapy)**
- **Rapid weight loss**

Εμπλεκόμενοι παράγοντες στη δημιουργία κρίσεων

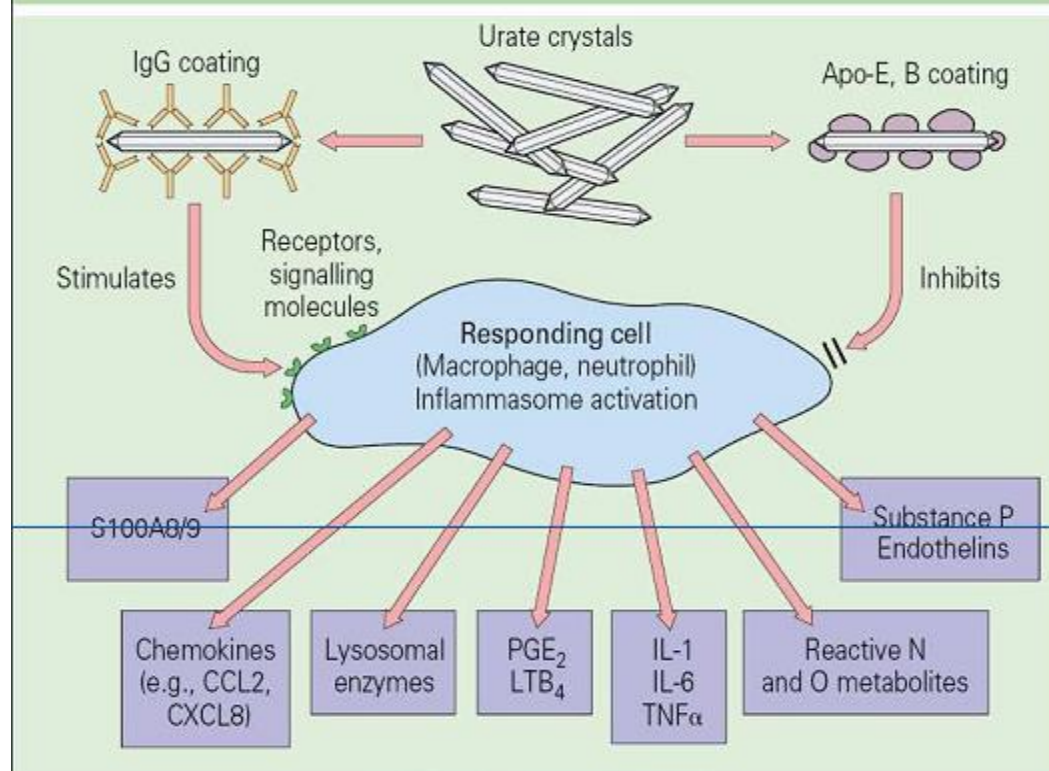
- **Τοπικοί:** απότομη μεταβολή συγκ. SUA, (μικρό) μέγεθος κρυστάλλων, περίβλημα κρυστάλλων, κυτοκίνες, παρουσία κατάλληλων κυττάρων
- **Συστημικοί:** χειρουργείο, τραύμα, λοιμώξεις, άλλα νοσήματα, αλκοόλ, διαιτ. παράγοντες, φάρμακα
- Σημαντική η ισορροπία «προφλεγμονωδών» και «αντιφλεγμονωδών» παραγόντων στο περίβλημα των κρυστάλλων

ACTIVATION OF PHAGOCYTE BY MEMBRANE-ACTIVE CRYSTALS



Copyright © 2011, 2008, 2007, 2004, 2001, 1996 by Elsevier Ltd.

INFLAMMATORY MEDIATORS INDUCED BY URATE CRYSTALS

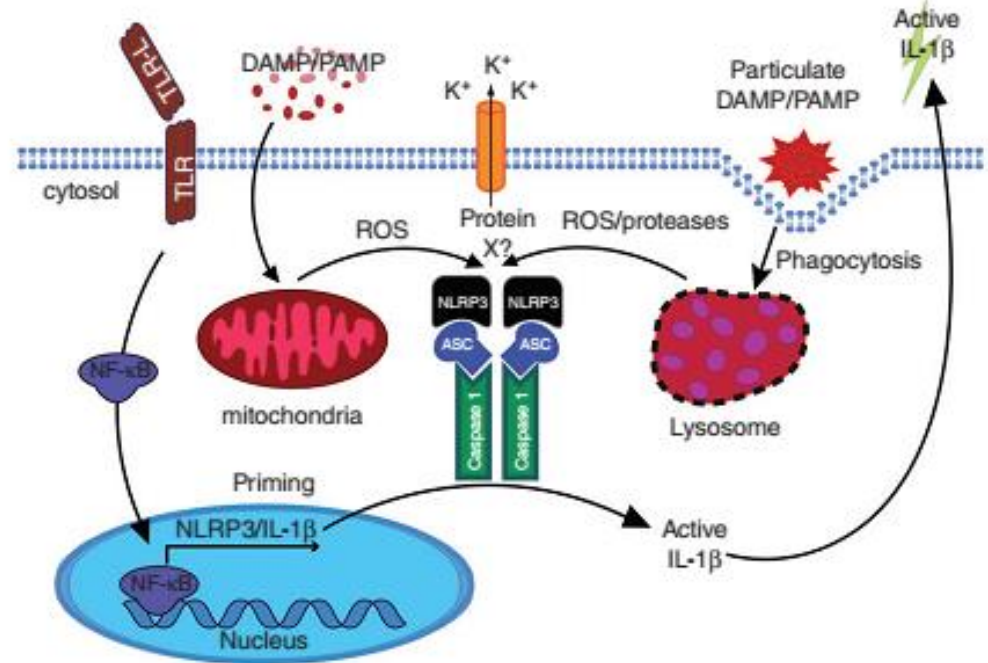


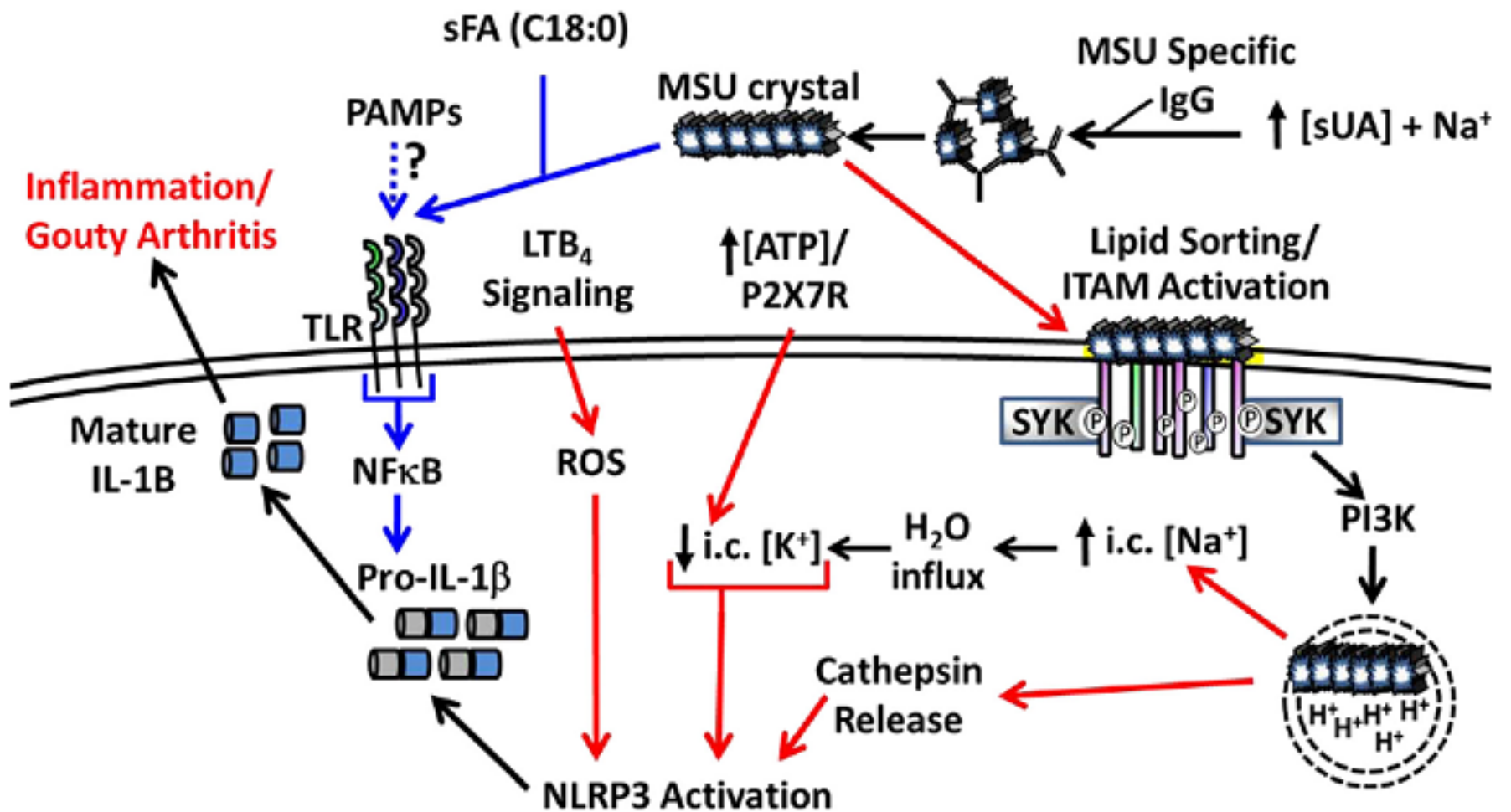
Copyright © 2011, 2008, 2007, 2004, 2001, 1996 by Elsevier Ltd.

- **Προφλεγμονώδες** περίβλημα: πρόσδεση IgG στο περίβλημα των κρυστάλλων MSU ευνοεί τη φαγοκυττάρωση
- Ενεργοποίηση οδών συμπληρώματος
- **Αντιφλεγμονώδες** περίβλημα: AροLp-B και -E, TGF-β
- **Κύτταρα** που εμπλέκονται: ουδετερόφιλα, παρακείμενα κύτταρα αρθρικού υμένα (υμενοκύτταρα, δενδριτικά κ.α, διερχόμενα μονοκύτταρα και άωρα μακροφάγα)

Το φλεγμονόσωμα

- Πρώιμοι «αισθητήρες» σημάτων κινδύνου, που θέτουν σε κίνηση τον μηχανισμό της άμυνας
- Οι κρύσταλλοι επιδρούν στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση (ενεργοποίηση MAP κινασών, ενεργοποίηση και πρόσδεση NF-κB κυττάρων)
- Κομβικός ρόλος της IL-1





Γιατί υποχωρεί η οξεία κρίση??

- Αυξημένη εισροή AρoB και τοπική παραγωγή AρoE και TGFβ που επενδύουν τους κρυστάλλους και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων
- Συστηματικοί αντιφλ. μεσολαβητές (ACTH, MSH) καταστέλλουν τα μακροφάγα
- Επιτόπια παραγωγή AρoE, TGFβ, IL10
- Επιτόπια ευόδωση PPARα,γ που αναστέλλουν TNFα, IL-1, IL-6, iNOs, COX-2
- Απόπτωση των διηθούντων ουδετεροφίλων

Μετάπτωση στη χρονιότητα

- Προσοχή στη Δ/Δ από ΡΑ



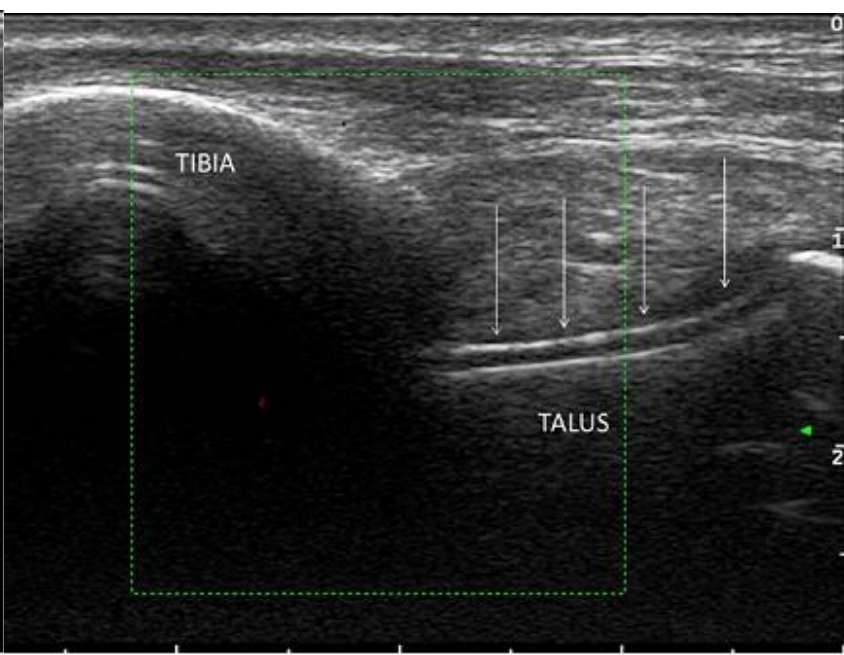
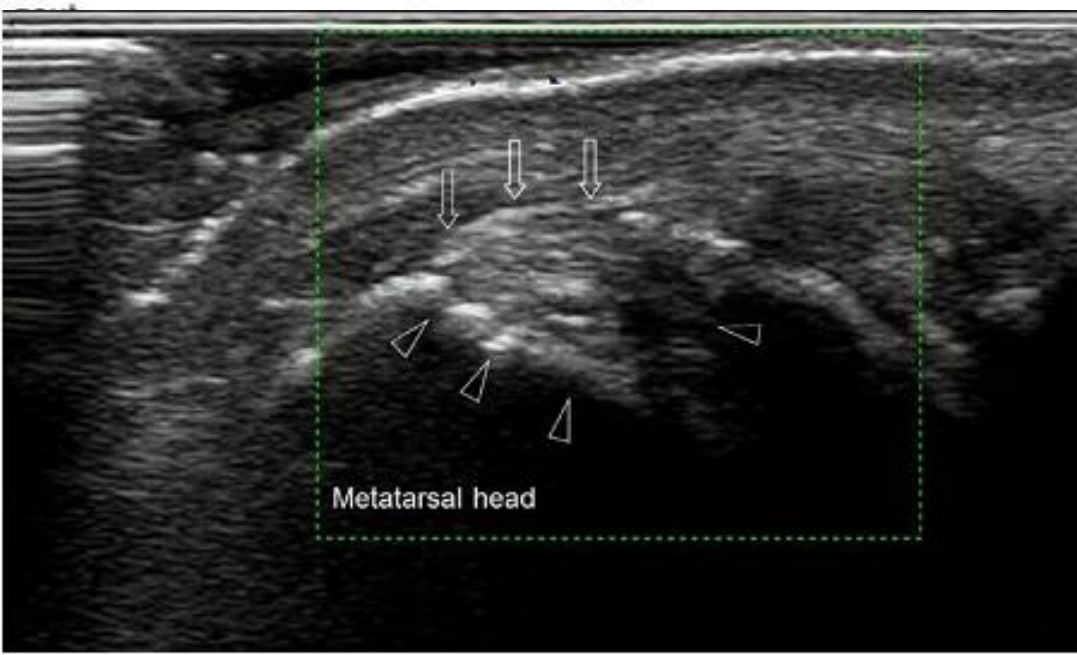
FIGURE 2. Multiple tophi overlying both knees in a patient with unrecognized gout.

Cleveland CJM 2008;75:S5

- Η ακτινολογική εικόνα μπορεί να συγχέεται με ΡsΑ



Figure 1. Conventional radiography of both hands showing multiple punched out erosions (arrowheads) and soft tissue densities (tophi; arrows) typical of



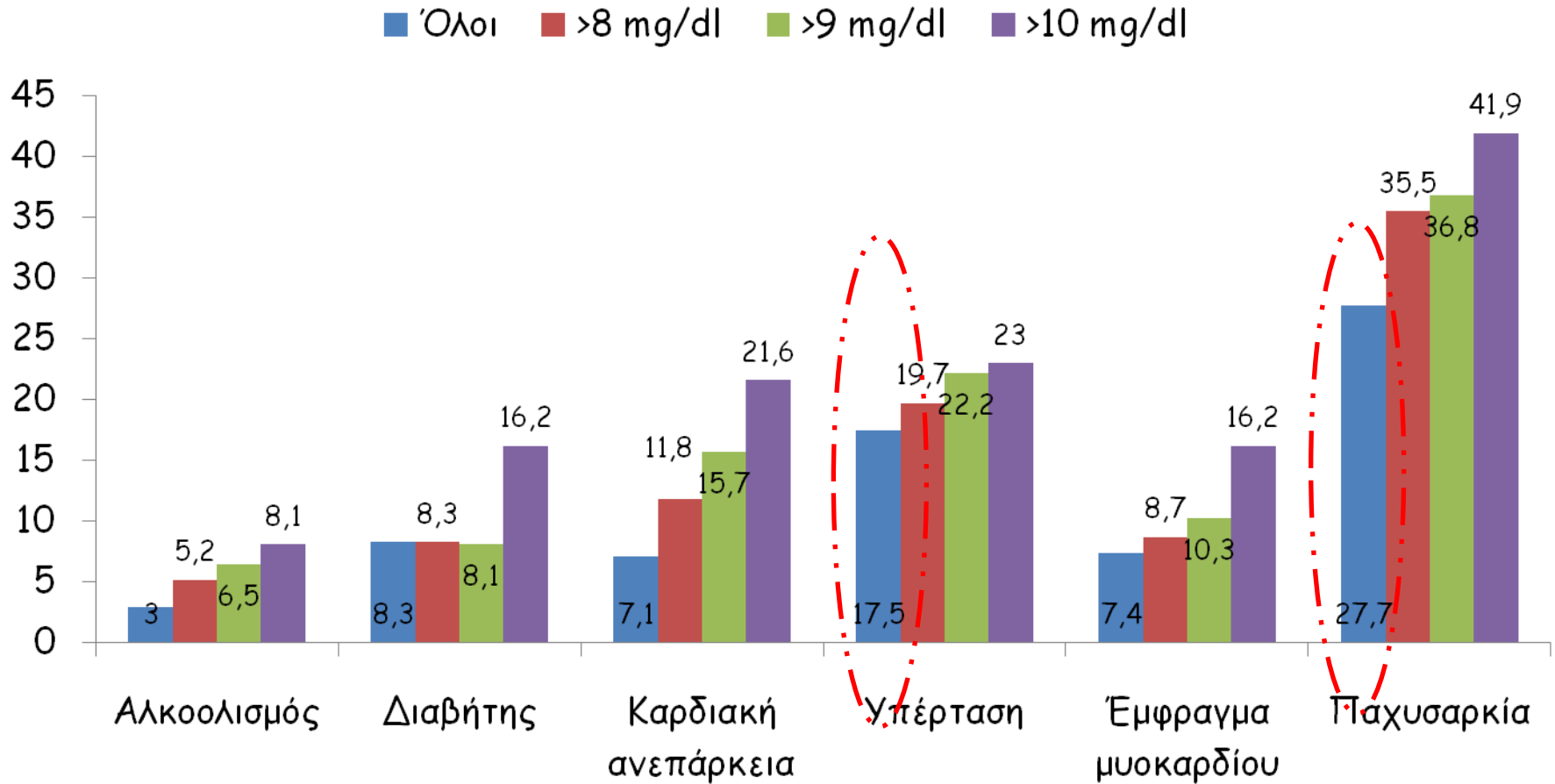
Υπερουριχαιμία:
Εργαστηριακή διαταραχή
(βιοχημική ανωμαλία)
ή
προκλινική κατάσταση???

Σχέση υπερούριχαιμίας και συν- νοσηροτήτων

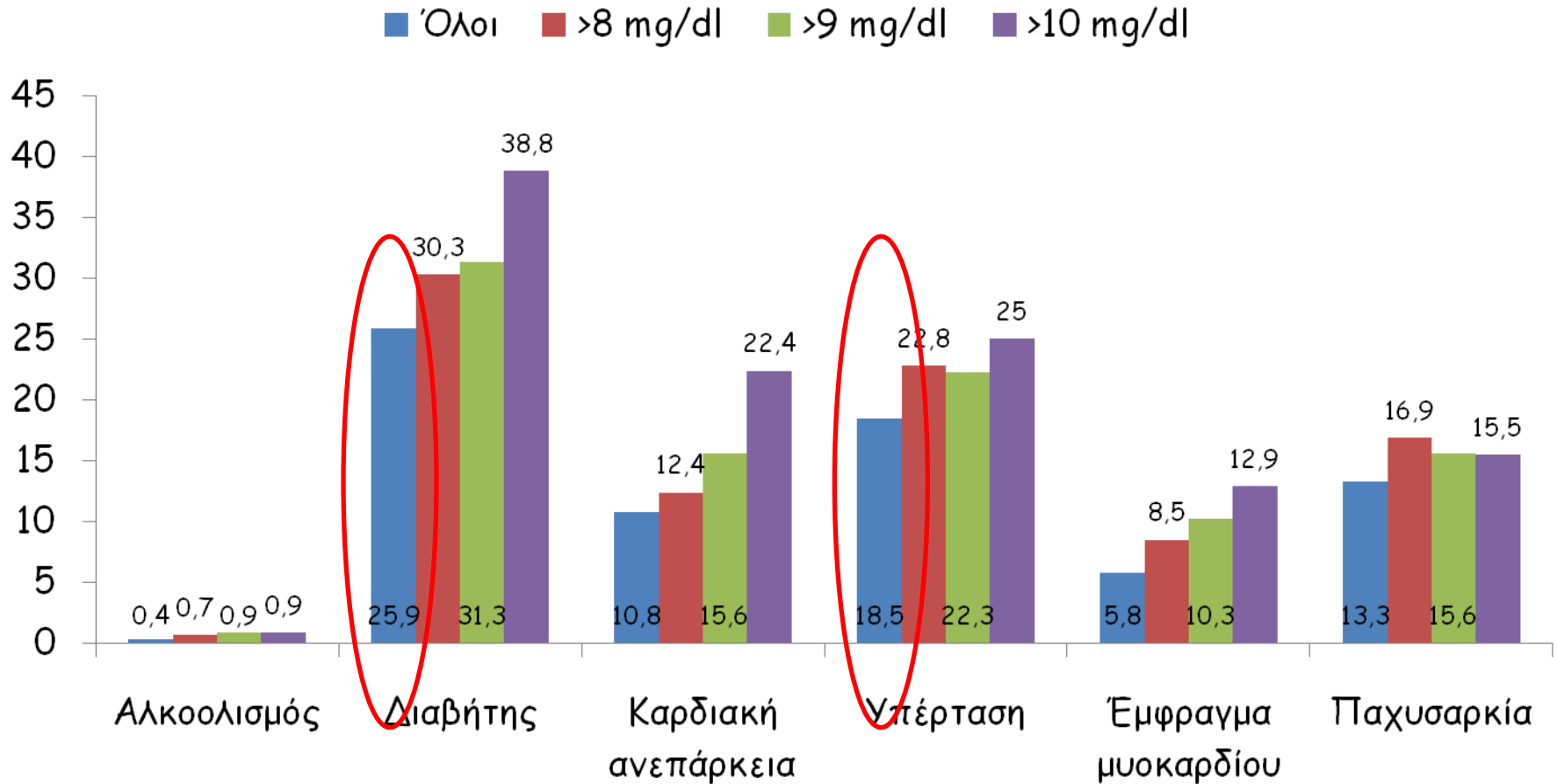
Συν-νοσηρότητα συνοδεύουσα την υπερουριχαιμία


- Νεφρικές εκδηλώσεις (ΧΝΑ 5%, νεφρολιθίαση 15%)
- Παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ}>25$, 71%)
- Μεταβολικό σύνδρομο (63%)
- Σακχαρώδης διαβήτης II (15%)
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Υπερλιπιδαιμία
- Υπέρταση (>50%)
- Καρδιαγγειακή νόσος (ΣΝ 25%)

UK: Συν-νοσηρότητα ασθενών με υπερουριχαιμία



Γερμανία: Συν-νοσηρότητα ασθενών με υπερουριχαιμία



An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water surface, while the much larger part of the iceberg is submerged below the surface. The sky is blue with light clouds, and the water is a deep blue. The text is overlaid on the image.

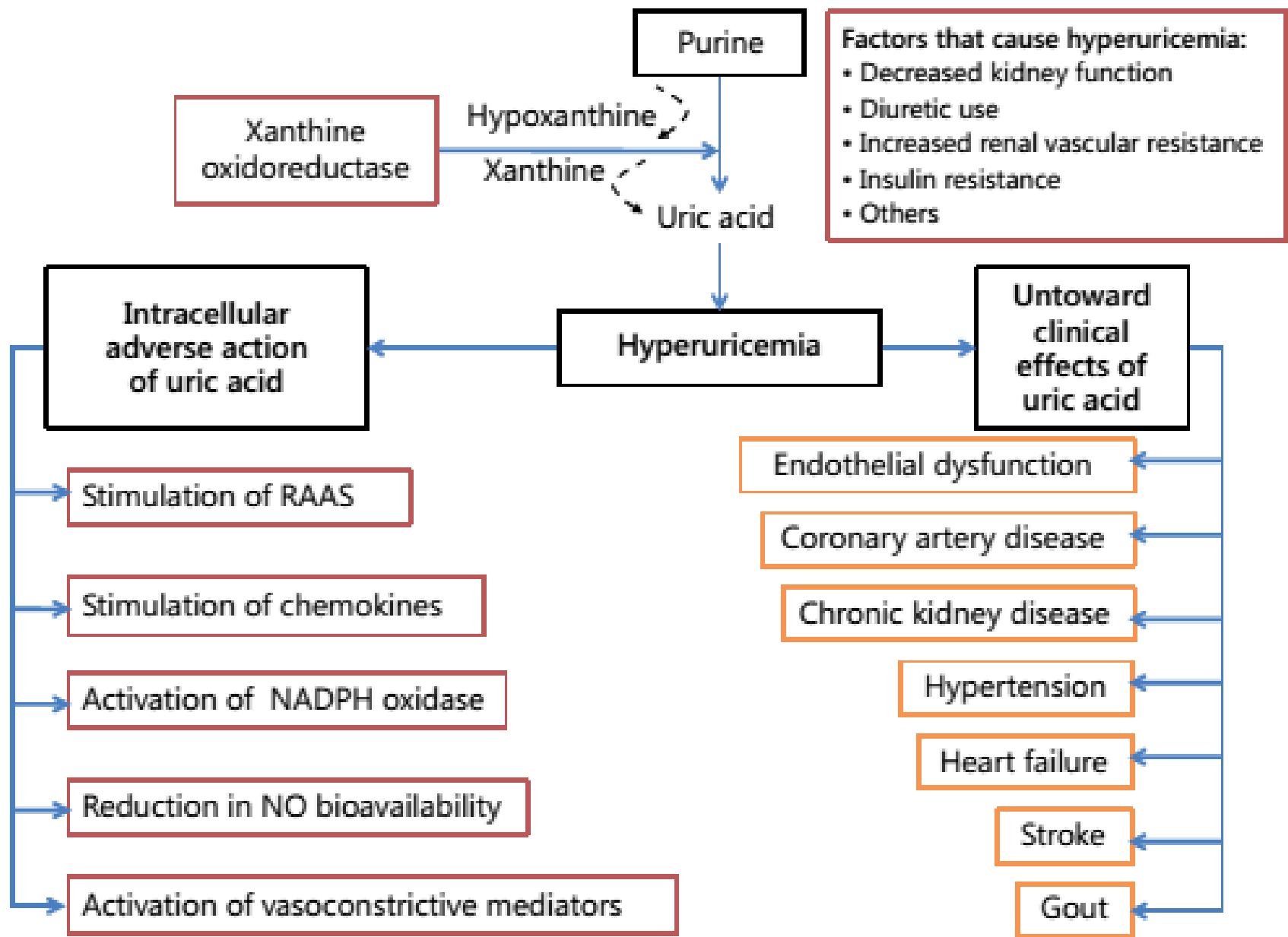
υπερουριχαιμία

Μεταβολικό
σύνδρομο

Καρδιαγγειακή
νόσος

δυσλιπιδαιμία

υπέρταση



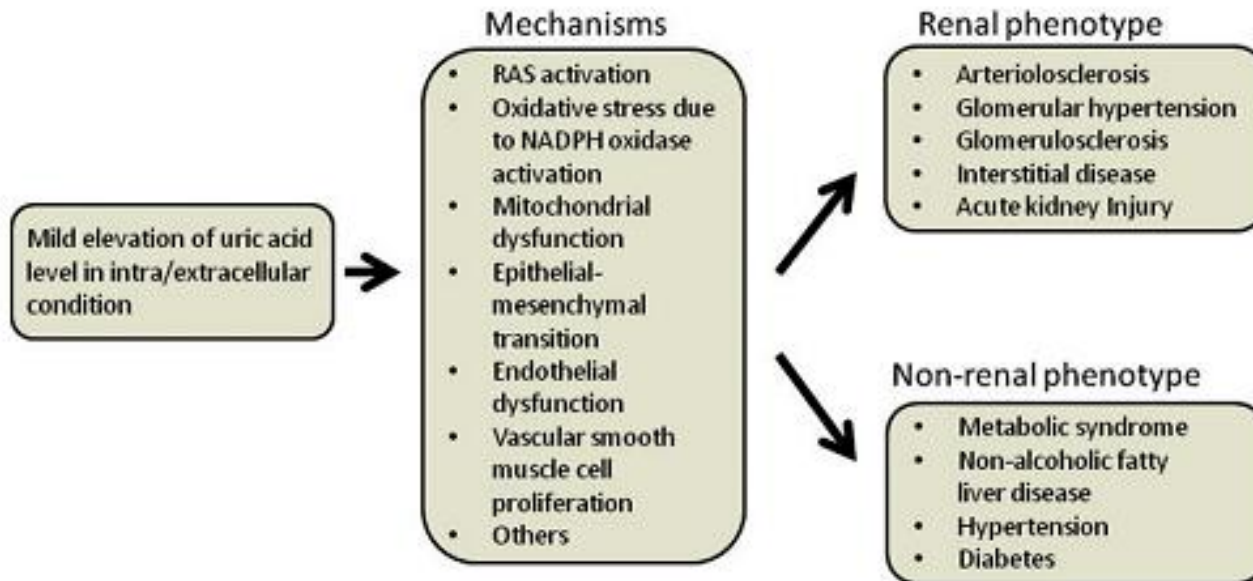



FIGURE 1: Mechanism by which uric acid contributes to the development of renal and non-renal diseases. RAS, renin-angiotensin system.

Υπερουριχαιμία και ενδοθήλιο (in vitro-animal models)

- Καταστολή επιπέδων NO, αυξημένη έκφραση PDGF, τοπική παραγωγή θρομβοξάνης-COX-2, επαγωγή ενδοθηλιακής υπερπλασίας-παραγωγής αγγειοτενσίνης II, αύξηση δεικτών οξειδ. στρες
- Κομβικός ρόλος του συστήματος RAS
- Αυξ. παραγωγή ενδοθηλίνης 1 στα λεία μυϊκά κύτταρα της αορτής και τους καρδιακούς ινοβλάστες
- Όλα αυτά γίνονται με την είσοδο του ουρικού στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω URAT-1

Υπερουριχαιμία και υπέρταση

- Μηχανισμοί: ενδοθηλιακή βλάβη, RAS-dependent αρτηριοπάθεια, αναστολή σύνθεσης NO, νεφρική βλάβη (διάμεση ίνωση και σπειραματική σκλήρυνση με αλβουμινουρία)
- Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΑΥ (OR 1.41), ιδίως σε νεαρούς ενήλικες και γυναίκες
- NHANES 2007-8: ΑΥ σε 74% gout, 44% υπερSUA
- Θετική συσχέτιση με ψηλότερα επίπεδα ουρικού
- ULT σε εφήβους  βελτίωση ΑΥ
- Πρόσφατη ανασκόπηση Cochrane: όχι σαφή στοιχεία για τη χρησιμότητα της ULT στην μείωση της ΑΥ

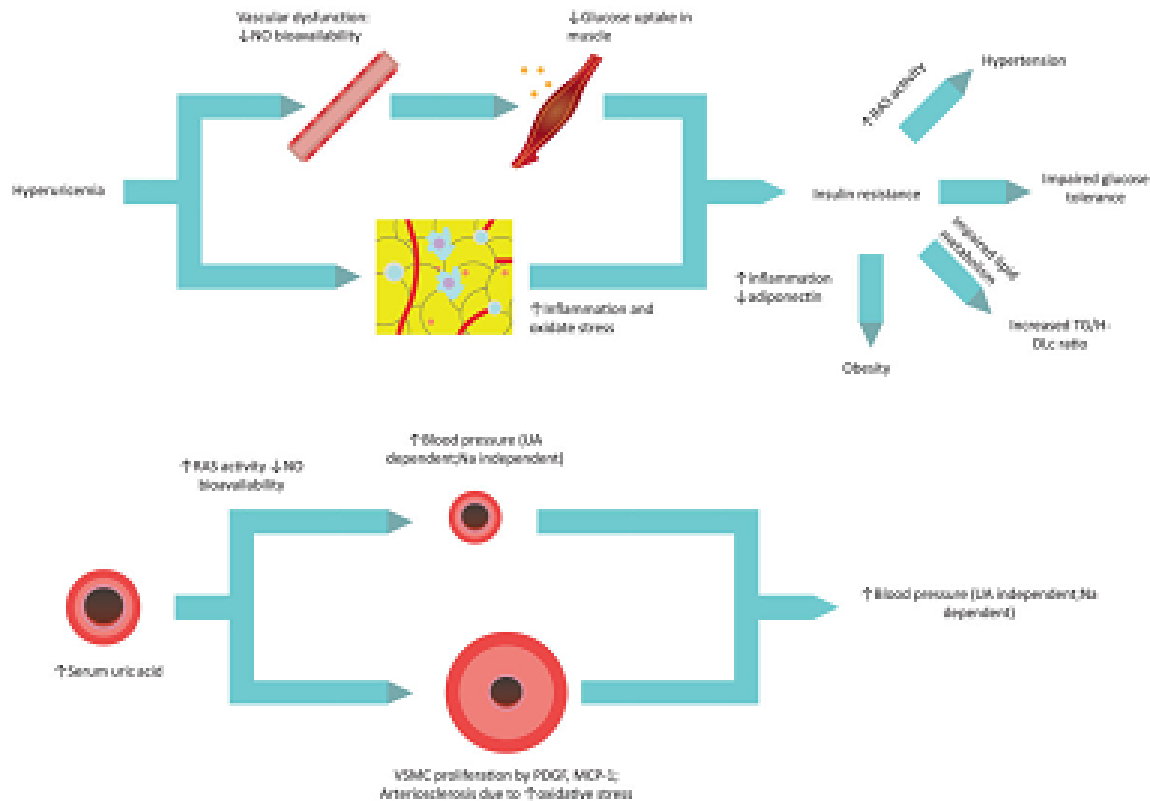
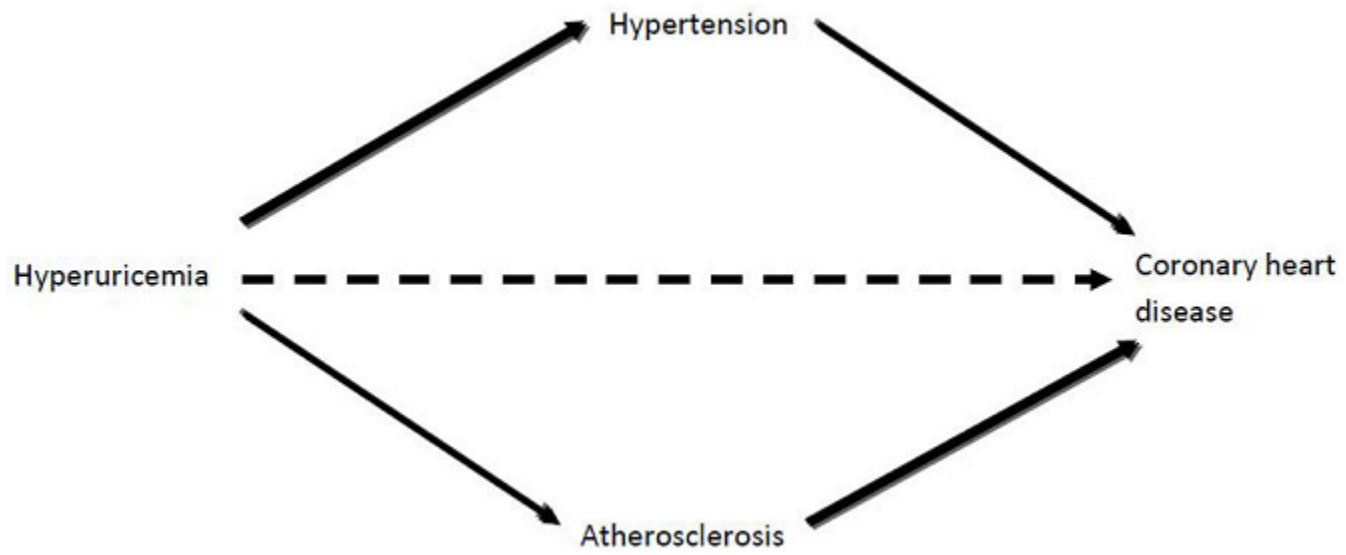


Figure 1.

Proposed two-stage Urate-mediated hypertension

An initial stage of urate-dependent vasoreactive hypertension is induced. Later, when anatomical changes that include wall thickening and smooth muscle proliferation have occurred, a second and definitive sodium-dependent hypertension is established. Adapted with permission from Feig, DI, *The role of urate in the pathogenesis of hypertension in the young. J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012. 14(6): p. 346–52.

RAS = renin-angiotensin system; NO = nitric oxide; UA = urate; VSMC = vascular smooth muscle cell; PDGF = platelet-derived growth factor; MCP-1 = monocyte chemotactic protein-1; Na = sodium

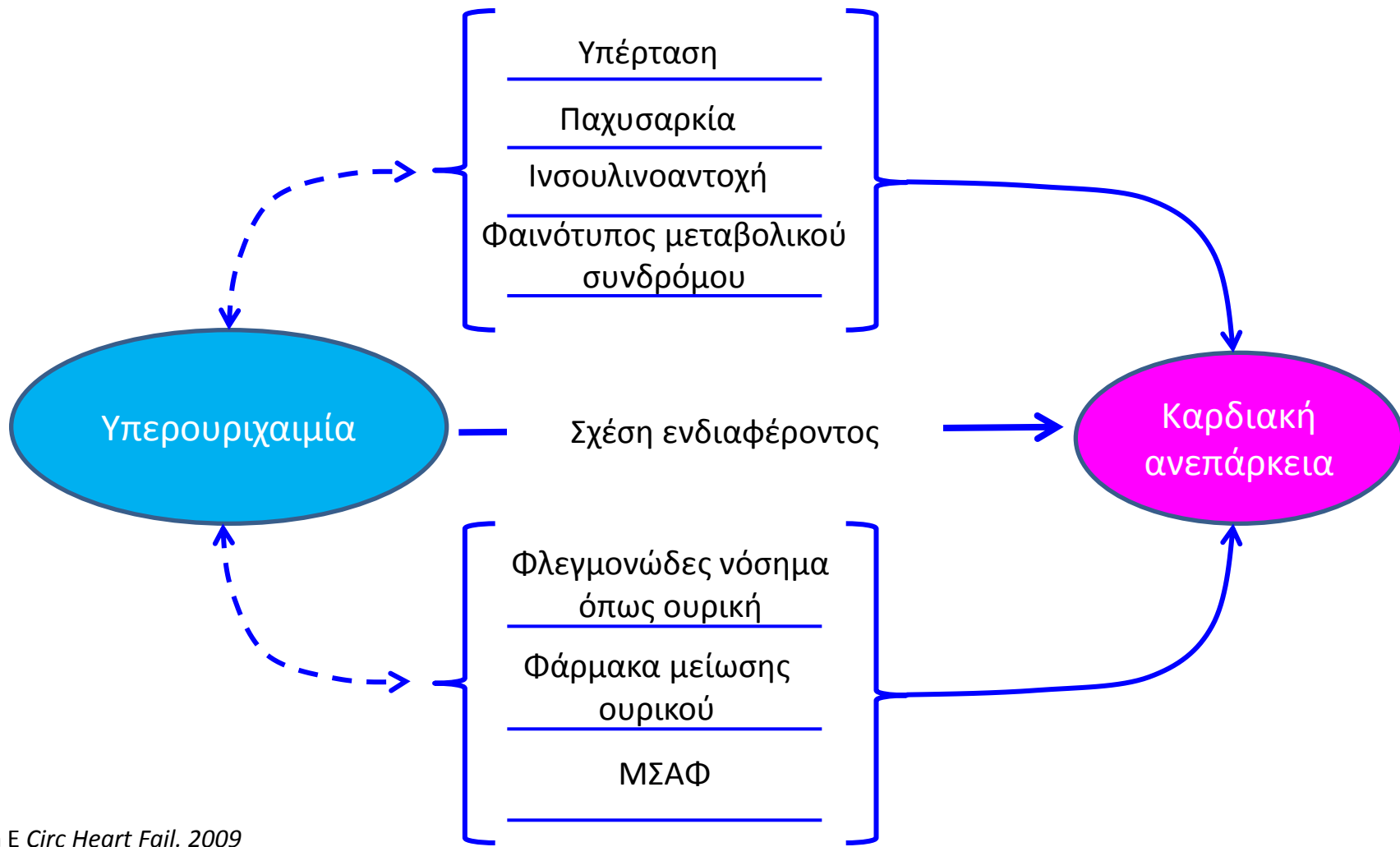


Υπερουριχαιμία και ΚΑ κίνδυνος

- Διέγερση RAS, αύξηση παραγωγής ενδοθηλίνης 1, αυξημένο οξειδωτικό στρες, πάχυνση έσω χιτώνα
- Σε ασθενείς με άλλους ΚΑ παράγοντες κινδύνου, η υπερουριχαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΕΜ κατά 26% και τη θνησιμότητα κατά 25%
- Για κάθε mg ανόδου του ουρικού στο αίμα, αυξάνεται 4% ο κίνδυνος για ΟΕΜ
- Αίτιο και όχι απλά δείκτης ΚΑ κινδύνου?

J Hypertens 2008; 26:269-275, Eur J Endocrinol 2009, 160:45-52, Am J Med 2005, Arthritis Rheum 2006; 54:2688-2696, Circulation. 2007;116:894-900, Circulation 2007; 116:894-900, Curr Rheumatol Rep 2012 ;14:195-203

Υπερουριχαιμία και επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας



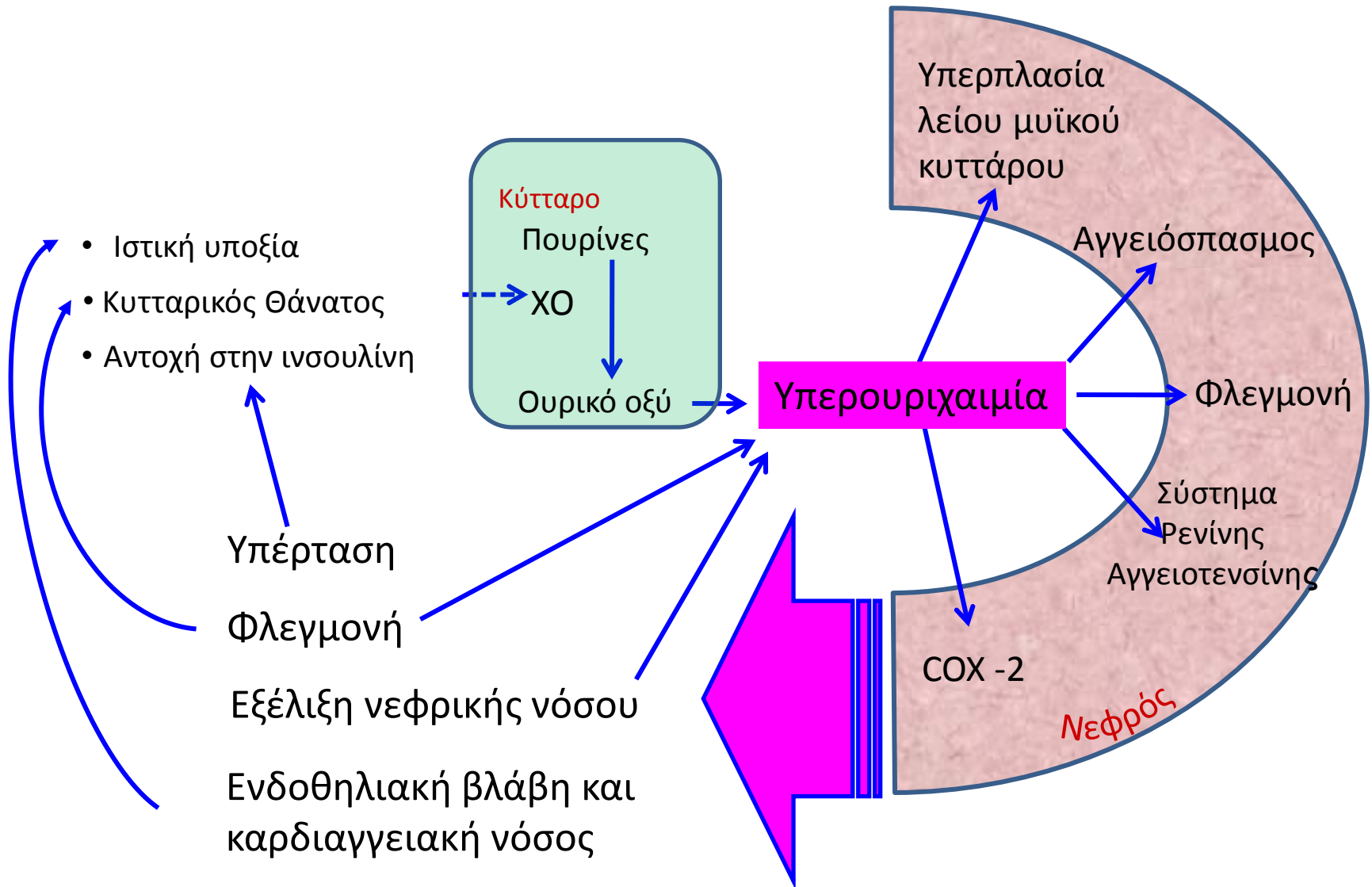
Υπερουριχαιμία και χρ. νεφρ. βλάβη

- Συχνότητα ανάπτυξης ΧΝΝ σταδίου ≥ 3 : 24%, σταδίου ≥ 4 : 2%, νεφρολιθίασης 14%
- OR 2.41 και 1.77 αντίστοιχα
- Πιθ. Μηχανισμοί:
 - συχνή συνύπαρξη υπέρτασης και ΣΔ
 - ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω υπερουριχαιμίας
 - χρήση ΜΣΑΦ
 - νεφραγγειακή νόσος από την εμμένουσα φλεγμονή

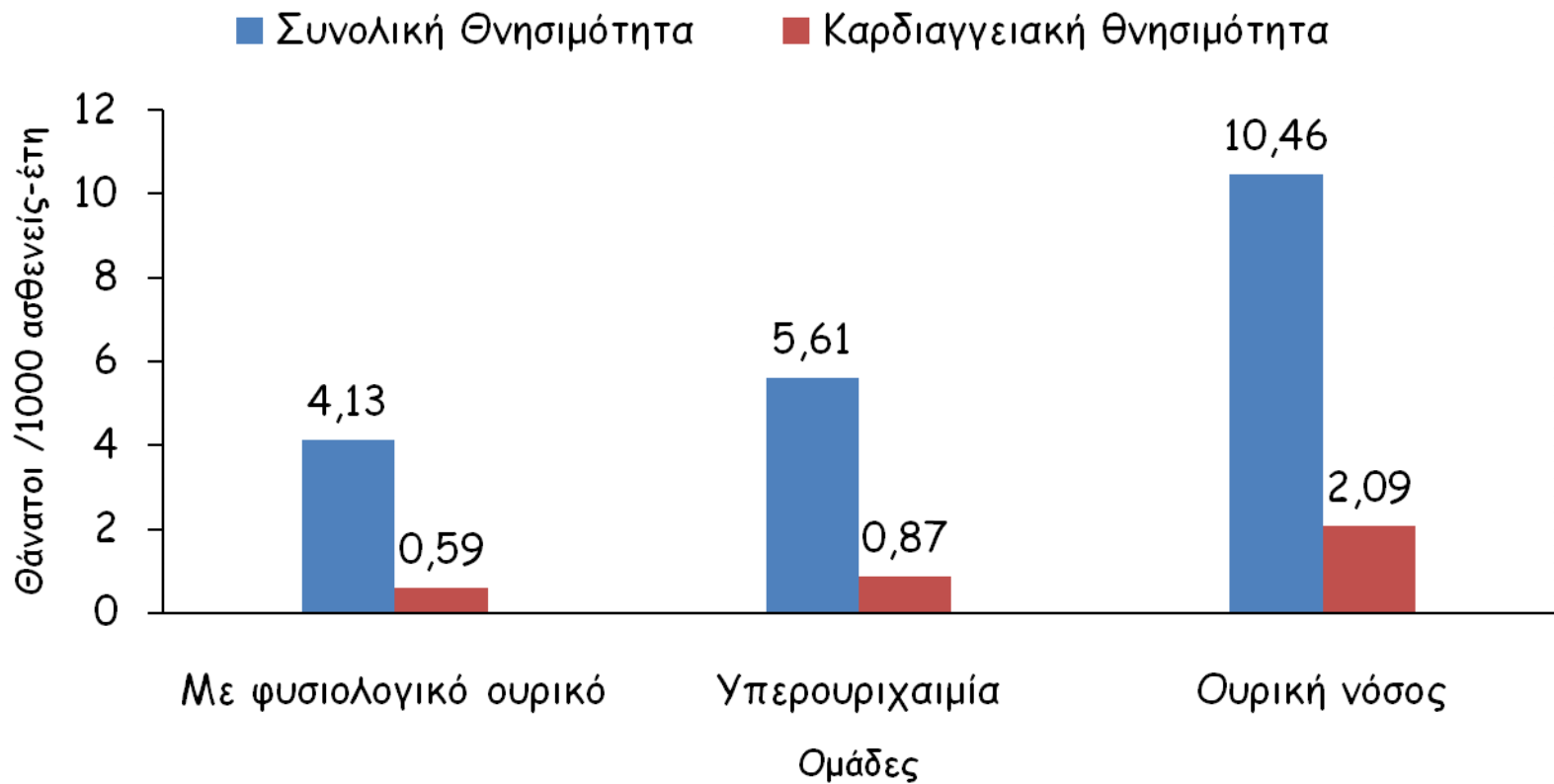
Υπερουριχαιμία και νεφρική βλάβη

- **ΟΝΑ:** σύνδρομο λύσης όγκου
- **Νεφρικοί λίθοι:**
 - αμιγώς ουρικοί, μικτοί
 - απαιτούνται: υπερουριχαιμία, όξινο pH
 - *οικογενής λιθίαση, χρ. διαρροϊκό, ΣΔ, ΒΜΙ
 - 5-10% των λίθων σε ΗΠΑ-Ευρώπη, έως και 40% σε άλλες περιοχές
 - σε ασθενείς με gout χωρίς αγωγή: επιπολ. 35%

Σχέση υπερουριχαιμίας, υπέρτασης, εξέλιξης νεφρικής βλάβης και καρδιαγγειακής νόσου

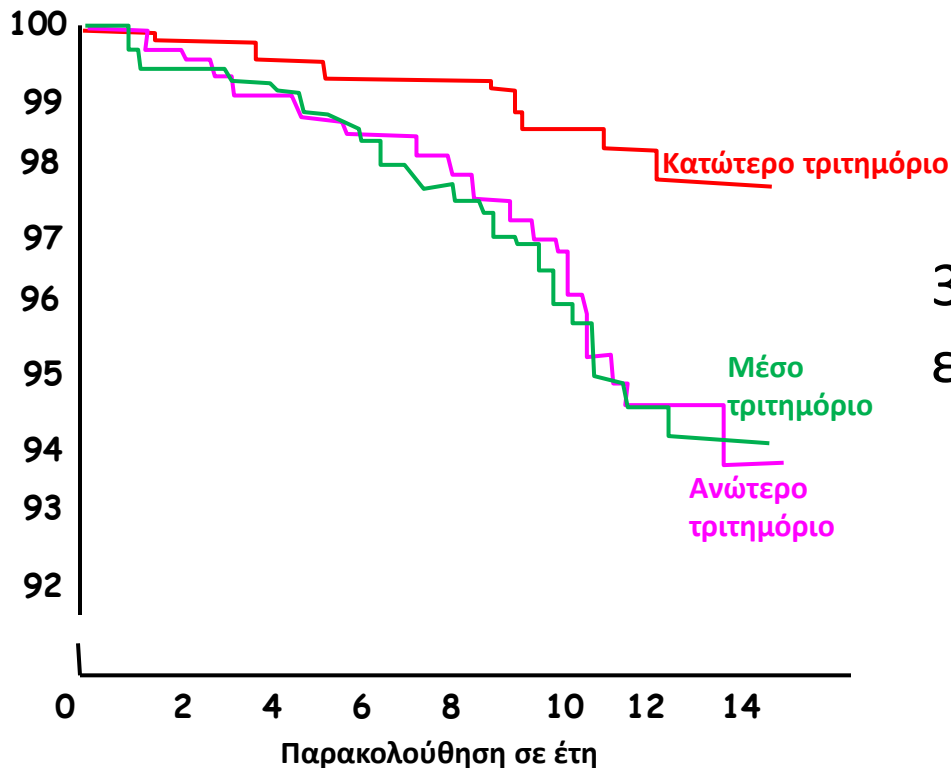


Θνησιμότητα σε υπερουριχαιμικούς και πάσχοντες από ουρική νόσο



Υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα συνδυάστηκε με υψηλότερα επίπεδα ουρικού στον ορό

Προοπτική μελέτη σε 1423 υγιείς μεσήλικες άνδρες



3 κατηγορίες ανάλογα με τα επίπεδα του ουρικού στον ορό

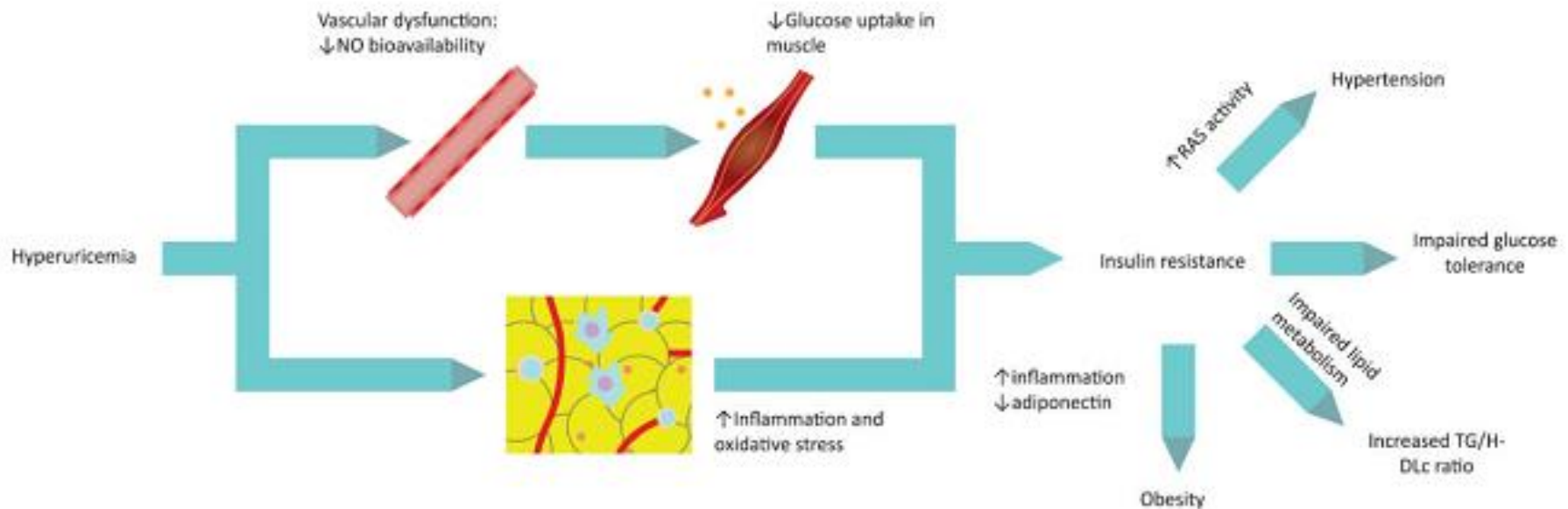
Κατώτερο τριτημόριο 3,03-5,04

Μέσο τριτημόριο 5,05-5,88

Άνω τριτημόριο 5,89-9,58 mg/dL

Υπερουριχαιμία και μεταβολικό σύνδρομο

- επιπολασμός μεταβολικού συνδρόμου 18.9% για επίπεδα ουρικού <6 mg/dl, 70.7% για επίπεδα >10 mg/dl
- Για την ουρική αρθρίτιδα: 63.5 vs 24%
- Μειωμένη απέκκριση (\uparrow insulin) – υπερπαραγωγή
- Για BMI \geq 35, OR for gout X3
- Αυξημένη συχνότητα τριγλυκεριδαιμίας σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (53.7 vs 27.9%)



Hyperuricemia, insulin resistance and the metabolic syndrome

Experimental models have shown that hyperuricemia-induced vascular dysfunction, inflammation and increased oxidative stress lead to insulin resistance, which later leads to impaired glucose tolerance and predisposes to the other components of the metabolic syndrome.

NO = nitric oxide; TG = triglycerides; HDLc = high-density lipoprotein-cholesterol; RAS = renin-angiotensin system.

Υπερουριχαιμία και ΣΔ

- Ο ρόλος της ινσουλίνης (εμποδίζει την αποβολή του ουρικού στους νεφρούς)
- Τα ψηλά επίπεδα ουρικού μπορούν να επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα: επιπολασμός ΣΔ 19.9%
- Μη ελεγχόμενη υπερουριχαιμία: αύξηση του κινδύνου ΣΔ κατά 20%

J Clin Endocrinol Metab. 1994 Jan;78(1):25-9), J Rheumatol. 2004;31:1575-1581,
ACR 2011 abstr 1602

Άλλες συσχετίσεις

- Υπερουριχαιμία και
 - ΑΕΕ
 - στυτική δυσλειτουργία
 - υπερπαραθυρισμός
 - υποθυρισμός
 - ψωρίαση
 - οστεοπόρωση (αύξηση του # κινδύνου στους άνδρες)

Ουρικό οξύ: προ- ή αντι-οξειδωτικό?

- Ενώ το UA είναι από τα ισχυρότερα αντι-οξειδωτικά του πλάσματος, το οξειδωτικό στρες είναι από τα πρωιμότερα φαινόμενα κατά την αγγειακή/νεφρική/ηπατική/καρδιακή βλάβη από την υπερουριχαιμία
- Φαίνεται ότι το UA δρα αντιοξειδωτικά σε υδροφιλικό περιβάλλον (πλάσμα) και αντίθετα ενδοκυττάρια
- Αναζητείται ο μηχανισμός switch

Review

ISSN 1738-5997 (Print) • ISSN 2092-9935 (Online)

Electrolyte Blood Press 12:1-6, 2014
<http://dx.doi.org/10.5049/EBP.2014.12.1.1>

Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant

Υπερουριχαιμία και καρκινογένεση

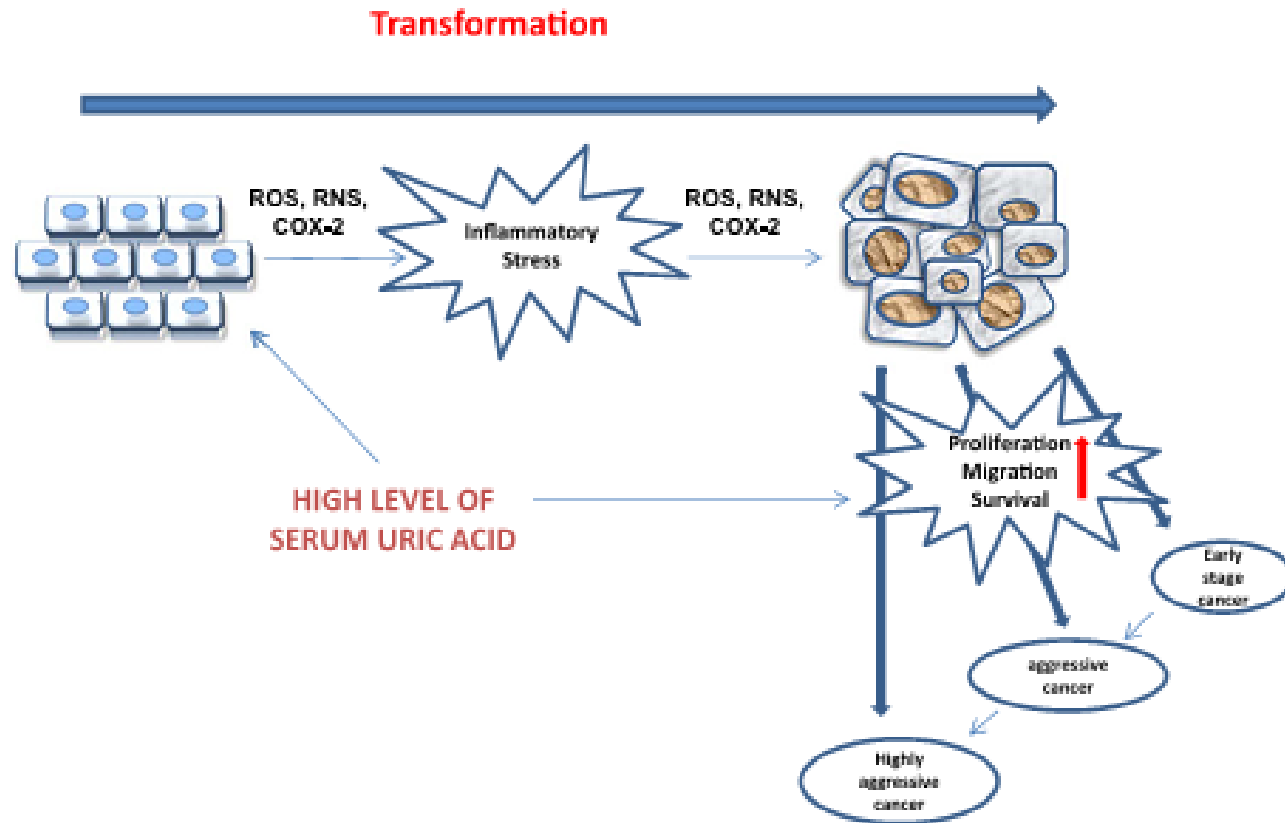


Figure 1 Hyperuricemia contributes to tumorigenesis by promoting both transformation and tumor cell proliferation, migration, and survival. High levels of extracellular UA present in the serum or in the local microenvironment of tumor cells exerts many pro-inflammatory effects that contribute to tumorigenesis. While extracellular UA has antioxidant effects that may protect normal cells from transformation, entry of UA into cells can generate inflammatory stress that arises from the effects of intracellular UA on ROS/RNS generation and COX-2 activation. Stimulation of cancer cells by UA further promotes proliferation, migration, and survival that mediates progression from early stage cancer to highly aggressive cancer.

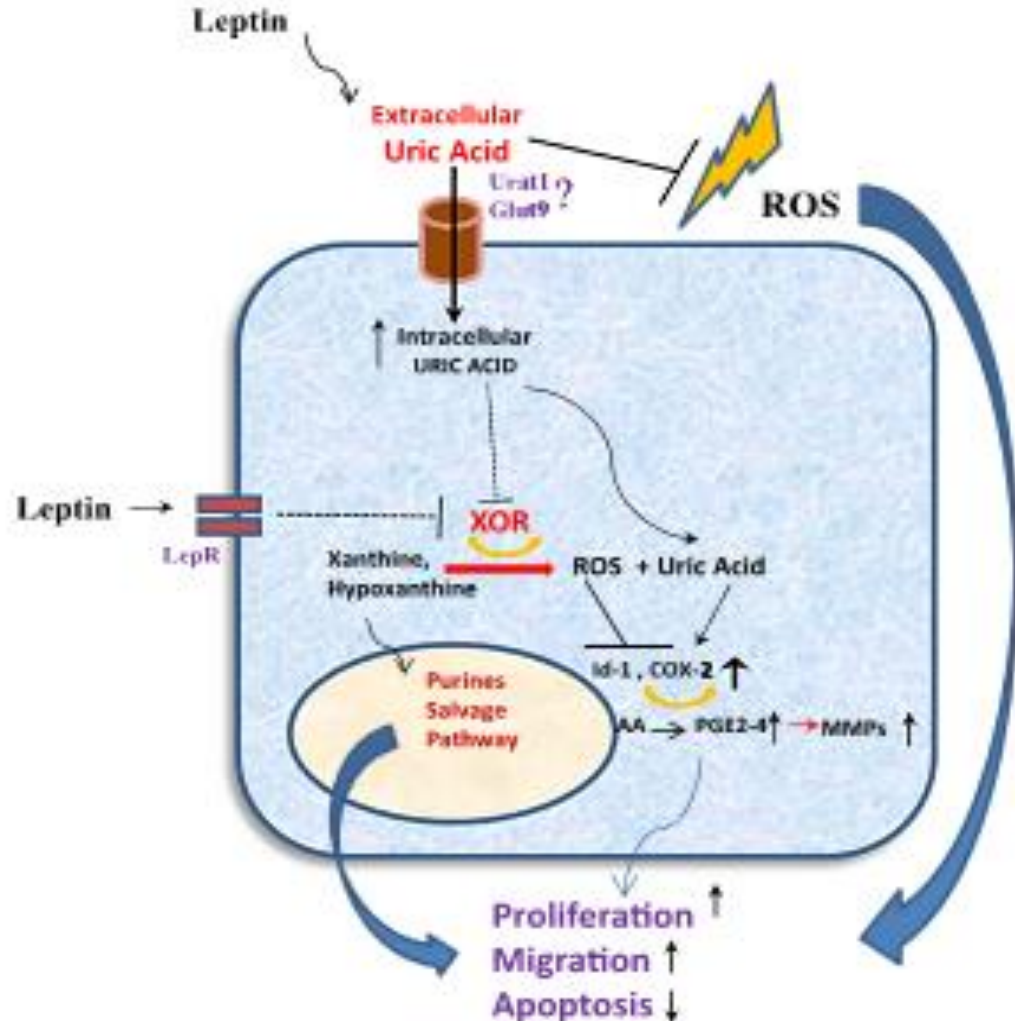


Figure 2 Elevated UA and reduced intracellular XOR contribute to tumor cell proliferation, migration, and survival. ROS scavenging properties of extracellular UA are postulated to promote cancer cell growth and survival in part by protecting cells from oxidative stress induced apoptosis. This arises because tumor cells in general exhibit poor capacity to survive oxidative stress compared with normal cells and may therefore be protected by the antioxidant ROS scavenging properties of UA (J-shaped dose-response curve; [32]). Loss of XOR expression in the most aggressive cancer cells also contributes to tumor cell proliferation, migration, and survival. In cells showing high level XOR expression, XOR modulates COX-2 and MMP expression reducing migratory activity [136]. However, loss of XOR expression in cancer cells increases COX-2 levels, MMP expression, and migratory activity. Loss of XOR expression may arise for many reasons, including the entry of UA into cancer cells. Import of UA into XOR deficient cancer cells may further promote proliferation and survival in part by stimulating expression of COX-2. The diminished XOR expression found in aggressive cancer cells would result in shunting the XOR substrates hypoxanthine and xanthine into the salvage pathway, providing substrates for nucleotide synthesis, tumor growth, and proliferation. The independent effects of leptin on cancer cells notwithstanding [85,113], the elevated levels of leptin observed in MetS associated cancer may also drive these processes both by inducing hyperuricemia and by down regulating cancer cell XOR.

Comorbidities and their association with hyperuricemia and gout

Comorbidity	Evidence on association and causality	Evidence on impact of urate therapies
<i>Hypertension</i>	Several population studies have proven an independent association between SU and development of hypertension. ^{32,33} SU plays a key role in the initial stages of the development of hypertension. ²¹⁷	Small-sampled controlled studies have shown BP reduction with ULT in young individuals ^{37,38} and adults. ³⁹ However, evidence to recommend use of ULT is still not conclusive. ⁴⁰
<i>Coronary heart disease</i>	Although still not conclusive, evidence shows a small but significant increased risk of CHD in individuals with hyperuricemia, ^{52,53} and patients with gout. ⁵¹	Trials on the use of allopurinol and angina exist, although evidence on CHD incidence and prognosis is still lacking.
<i>Congestive heart failure</i>	Although a constant association with increased incidence ^{58,59,65} and mortality, ^{60,61} causality is still in debate since hyperuricemia may just reflect increased xanthine oxidase activity. ^{66,63}	Small trials showing improvement in myocardial function and ejection fraction with allopurinol suggest benefits secondary to xanthine-oxidase inhibition rather than SU lowering. ^{69,70,71}
<i>Stroke</i>	Associations with cerebral ischemia, ⁷² increased incidence of stroke ⁷⁵ and poorer prognosis in stroke patients have been reported. ^{73,74} However causality is still not clear.	Trials using ULT have shown conflicting results in subclinical parameters. ⁷⁶⁻⁷⁸
<i>Chronic kidney disease</i>	Experimental evidence on crystal-independent renal injury models ⁸²⁻⁸⁴ have supported epidemiological evidence for a causative role of hyperuricemia on CKD. ⁹⁵⁻⁹⁷ However, data on effects of disease progression are still not conclusive. ^{106,110}	Interventional studies with allopurinol have shown improvement in eGFR in normal individuals ^{39,112} and a decrease in renal function deterioration in CKD patients. ¹¹³⁻¹¹⁵ Data is still scarce to generalize recommendations for use of ULT.
<i>Insulin resistance and metabolic syndrome</i>	Experimental data has shown a causative role for UA in the development on IR and an association with the development of IR ^{151,152} and the MS has been established. ^{165,166,169} Associations with dyslipidemia ¹⁷⁰ and obesity have been reported. ¹⁷³	A role for ULT in animal models with MS has been shown, ^{140,147} and improvement in IR was seen in one trial with CHF patients. ⁷¹ Further trials are needed.
<i>Type 2 diabetes mellitus</i>	Increasing incidence in individuals with hyperuricemia has been shown. ^{152,154,155} Studies studying an association between gout and diabetes are still not conclusive, with some studies even showing an inverse relation between both. ^{159,160,162}	Data on this subject is still lacking to consider further recommendations.
<i>Neuro-degenerative disorders</i>	An association between hyperuricemia and a decreased incidence with Parkinson's Disease ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ as a slower development of multiples sclerosis ¹⁹⁰ and Huntington's disease has been reported. Data on the subject is still scarce. ¹⁹¹	A small trial in multiple sclerosis patients showed clinical improvements in 3 of the patients while increasing SU with inosine. ¹⁹² Further trials are needed.

SU = urate; UA = urate; ULT = urate-lowering therapy; CHD = coronary heart disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; CKD = chronic kidney disease; IR = insulin resistance; MS = metabolic syndrome; CHF = congestive heart failure.

Συμπεράσματα (;)

- Σαφείς ενδείξεις ότι η υπερουριχαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΚΑ συννοσηροτήτων
- Αποδεδειγμένη συσχέτιση με την υπέρταση
- Συσχέτιση με ΣΝ-ΣΚΑ-ΑΕΕ πολύ πιθανή αλλά όχι ξεκάθαρη
- Στοιχεία για συσχέτιση με InsRes και μεταβ. σύνδρομο
- Συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ αλλά –όπως και στις άλλες συσχετίσεις- δεν είναι ξεκάθαρη η χρησιμότητα της ULT

Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels?

these findings strongly suggest to carefully reconsider the concept of “asymptomaticity” for chronic hyperuricemia and to consequently revise the normal range of serum uric acid levels. A threshold value for serum uric acid < 6.0 mg/dL (< 360 $\mu\text{mol/L}$) should reasonably be considered for all subjects.

Discordance between lab-defined ‘normal’ serum urate values and clinical findings

Laboratory report:

Serum urate

Value: 7.8 mg/dL

Low: 3.0 mg/dL

High: 8.0 mg/dL



FIGURE 1. Although this patient's serum urate concentration of 7.8 mg/dL was above the solubility level for urate, it was within the laboratory's range of normal values (left). Nevertheless, gout was confirmed in this patient by aspiration of a forearm tophus that accompanied his asymptomatic intradermal tophus shown here.

Photograph reprinted from Mandell BF, Cleve Clin J Med 2002; 69:720.

- Ίσως σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑ νόσο, να πρέπει να είμαστε πιο επιθετικοί (να ξεκινάμε αγωγή από μικρότερες τιμές ουρικού)

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!!

