

ASEMPTOMATİK HİPERÜRİSEMİYİ TEDAVİ EDELİM Mİ?

Dr. Elif Arı Bakır
Dr. Lütfi Kırdar Kartal EAH
Nefroloji Kliniđi

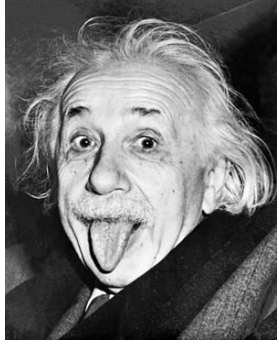
Asemptomatik Hiperürisemi

Tanım: Serum ürik asit düzeyinin kristal depolanma hastalığı bulguları olmadan > 7 mg/dl olması

Ürik Asit



iyi



Zeka



Alzheimer

kötü



Tofüs



Gut

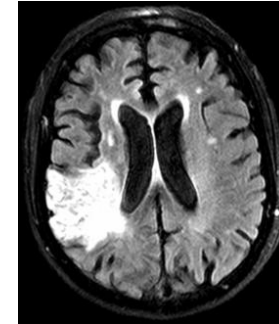


Taş



Parkinson Hastalığı

Çirkin



SVO



KAH

Asemptomatik Hiperürisemi

Gut prevalansı % 4

Asemptomatik hiperürisemi % 20

Asemptomatik Hiperürisemi

- Hiperürisemik bireyin yaşamında herhangi bir zamanda gelişebilecek bulgular:
 1. Gut artriti
 2. Toföz gut
 3. Akut veya kronik urat nefropatisi
 4. Ürik asit taşı



İlişkili olduğu önemli hastalıklar

1. Hipertansiyon (HT)
2. Kronik böbrek hastalığı (KBH)
3. Kardiyovasküler hastalık
4. Metabolik sendrom

Asemptomatik hiperürisemi ve HT

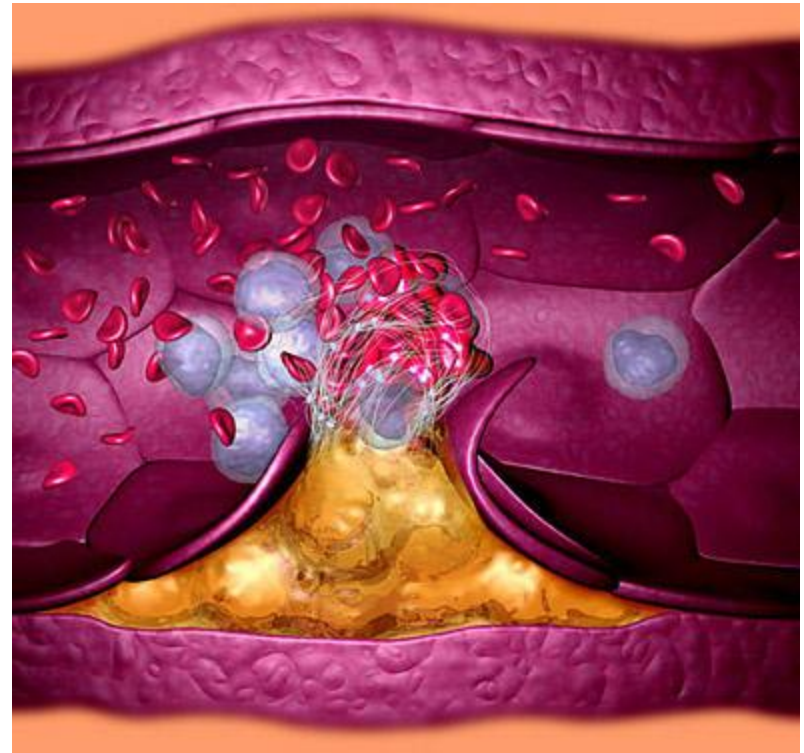
- Ürik asit yüksekliği HT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından modifiye edilebilir bir risk faktörüdür

- *Feig D, et al. N Engl J Med, 2008*

Hiperürisemi & Aterogenez



=



Ürik asitin kan basıncı üzerindeki etkisi

- Deneysel modeller göstermiştir ki;
 - Nitrik oksit üretimi azalır
 - RAAS aktivasyonu
 - Vasküler düz kas proliferasyonu
 - Renal arterioller hipertrofi ile renal perfüzyon azalır

- *Mazzali M, et al. Hypertension, 2001*
- *Sanches-Lozada LG, et al. Am J Physiol Renal Physiol, 2008*
- *Corry DB, et al. J Hypertens, 2008*

Asemptomatik hiperürisemi ve HT

Sonuç: Hiperürisemi (muhtemelen doza bağılı olarak) HT gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür

- *Van Durme C, et al. J Rheumatol Suppl, 2014*
- *Wang J, et al. PLoS One, 2014*

Ürat düşürücü tedavi HT gelişimini önler mi?

Allopurinolün kan basıncı üzerindeki etkisini değerlendiren 10 randomize-kontrollü çalışmanın sonuçları:

Hiperürisemi tedavisi küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir kan basıncı düşüşü sağlar (sistolik KB 3,3 mmHg)

- *Gois PH, et al. J Clin Hypertens, 2013*

Ürat düşürücü tedavi HT gelişimini önler mi?

Son yayınlanan bir derleme sonucuna göre:

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar asemptomatik hiperürisemide tedavi önermek için yeterli değildir, Geniş, randomize-kontrollü çalışmalar önerilir

- *Gois PH, et al. Cochrane Database Syst Rev, 2013*

Ürat düşürücü tedavi HT gelişimini önler mi?

- Prospektif bir kohort halen sürmektedir

Song et al. *BMC Public Health* 2013, **13**:1069
<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/1069>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Does decreasing serum uric acid level prevent hypertension? – a nested RCT in cohort study: rationale, methods, and baseline characteristics of study cohort

Kun Song¹, Yuan Wang², Guolin Wang^{1*}, Qing Zhang¹, Huanli Jiao¹, Guowei Huang³ and Wenli Lu^{2*}

Asemptomatik hiperürisemi ve HT

Sonuç: Kanıtların bugün geldiği noktada HT gelişimini önlemek veya kan basıncı kontrolü sağlamak için hiperürisemi tedavisi önerilmez

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

- Eskiden hiperüriseminin yavaş ilerleyici KBH na yol açtığına inanılırdı
 - Ürik asit renal interstisyumda birikir
 - İnflamasyon
 - Progresif tübülointerstisyel hasar
 - Renal patolojik değişiklikler « renal tofus»

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

- Ancak son zamanlarda KBH da serum ürik asit düzeyi
 - Erkek hastada > 13 mg/dl
 - Kadın hastada > 10 mg/dl aşmadan nefrotoksik etki yaratmadığı
- Kronik hiperüriseminin kristal birikimi dışında KBH patogenezinde etkileri olduğu (endotel disfonksiyonu)
- *Becker MA, et al. www.uptodate .com*

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

- Deneysel modeller göstermiştir ki;
 - GFR azaldıkça ürik asit atılımı azalır
 - Hiperürisemi afferent arteriolde vasküler düz kas proliferasyonuna yol açar
 - Renal perfüzyon azalır
 - KBH progresyonu artar

- *Sanches-Lozada, et al. Kidney Int, 2005*

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

Geniş epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki;

- KBH gelişimini kolaylaştırır
- Sağlıklı bireylerde ürik asit düzeyleri KBH gelişimi ile ilişkili
- KBH olan bireylerde hastalık progresyonunu arttırıyor olabilir

- *Obermayr RP, et al. J Am Soc Nephrol, 2008*
- *Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis, 2010*
- *Madero M, et al. Am J Kidney Dis, 2009*

Ürat düşürücü tedavi KBH ilerlemesini yavaşlatabilir mi?

Allopurinol tedavisinin KBH ilerlemesini yavaşlattığı

- *Goicoechea M, et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2010*
- *Goicoechea M, et al. Am J Kidney Dis, 2015*

Ürat düşürücü tedavi KBH ilerlemesini yavaşlatabilir mi?

- Tek-kör, randomize-kontrollü
- 2 yıl takip, 113 hasta
- Allopurinol tedavisi eGFR düşüşünü azaltır, kardiyovasküler olay sıklığını azaltır
- Aynı hasta grubunun 5 yıllık verisi de benzer
- Renal ve kardiyovasküler olay gelişen hasta sayısı allopurinol grubunda yarıdan az
- *Goicoechea M, et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2010*
- *Goicoechea M, et al. Am J Kidney Dis, 2015*

Ürat düşürücü tedavi KBH ilerlemesini yavaşlatabilir mi?

Sonuç: Bulgular ilginç olmakla birlikte kanıtlar yetersiz
Randomize-kontrollü çalışmalara ihtiyaç var
KBH gelişimini önlemek veya ilerlemesini yavaşlatmak için
hiperürisemi tedavisi önerilmez

- *Becker MA, et al. www.uptodate .com*

Asemptomatik hiperürisemi ve KVS Hastalığı

- Hiperürisemi, kardiyovasküler hastalık riskini arttırır
 - KAH
 - İskemik SVO
 - Periferik arter hastalığı
 - Kalp yetmezliği

- *Fang J, et al. JAMA, 2000*
- *Niskanen LK, et al. Arch Intern Med, 2004*
- *Choi HK, et al. Circulation, 2007*
- *Kuo CF, et al. Rheumatology (Oxford), 2013*

Hiperürisemi ve kardiovasküler hastalık arasındaki ilişki

Finding	Supportive Study
Hyperuricemia ↑ development of CVD, IHD, and/or CHD	<ul style="list-style-type: none">✓ Breckenridge et al (<i>Lancet</i>, 1966)✓ Framingham Heart Study (<i>Ann Intern Med</i>, 1999)
Hyperuricemia ↑ risk of CV events	<ul style="list-style-type: none">✓ SHEP (<i>J Hypertens</i>, 2000)✓ Worksite Treatment Program (<i>J Hypertens</i>, 1998)✓ PIUMA (<i>Hypertension</i>, 2000)✓ LIFE 2003 (<i>Kidney Int</i>, 2000)✓ Darmawan et al (<i>J Rheumatol</i>, 2003)✓ Lehto et al (<i>Stroke</i>, 1998)
Hyperuricemia ↑ mortality from CHD, IHD, and overall mortality	<ul style="list-style-type: none">✓ NHANES (<i>JAMA</i>, 2000)✓ Framingham Heart Study (<i>Ann Intern Med</i>, 1999)✓ Bickel et al (<i>Am J Cardiol</i>, 2002)✓ Darmawan et al (<i>J Rheumatol</i>, 2003)✓ Niskanen et al (<i>Arch Int Med</i>, 2004)

Ürat düşürücü tedavi kardiyovasküler prognozu iyileştirir mi?

Asemptomatik hiperürisemide ürat düşürücü tedavinin kardiyovasküler prognoz üzerindeki etkisini değerlendiren plasebo kontrollü klinik çalışma yoktur

Ürat düşürücü tedavi kardiyovasküler prognozu iyileştirir mi?

Sonuç: Kanıt olmadığından kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla asemptomatik hiperürisemi tedavisi önerilmez

- *Vinik O, et al. J Rheumatol Suppl, 2014*

SONUÇ

Multidisipliner Yaklaşım

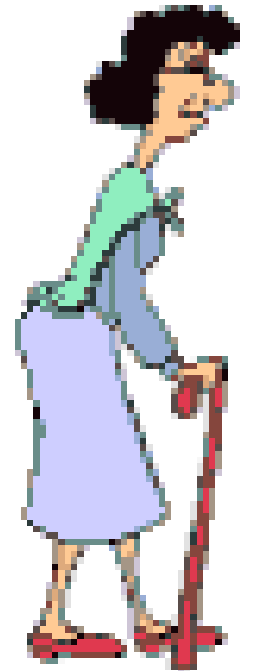
Hiperürisemi, halen bir hastalık olarak kabul edilmiyor

Çok sık rastlanan bir lab anormalliği

Klinik bulguları kolaylaştıran predispozan bir faktör

Asemptomatik durumda farmakolojik tedavinin faydası ???

Kanıtlar henüz yetersiz



Multidisipliner Yaklaşım

Tedavi edilebilir sekonder nedenler dışlanmalıdır

Gut artriti/Tofüs/ürük asit taşı açısından riskli hastalar tedavi edilmelidir

Diğer tüm hastalara öncelikle ilaç-dışı tedaviler önerilmelidir



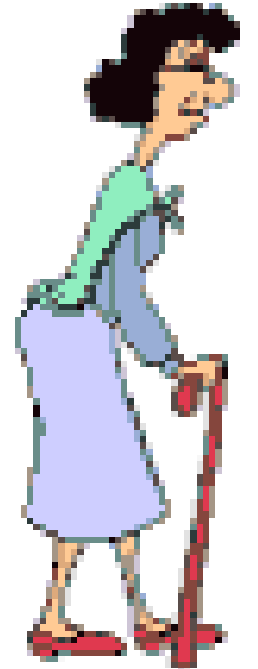
Multidisipliner Yaklaşım

Yaşam tarzı değişikliği

- Diyetteki pürin miktarı
- Alkol
- Ekzersiz
- Kilo kontrolü
- Hidrasyon

Hiperürisemiye tetikleyen veya ürik asit atılımını azaltan ilaçlar kesilmeli

(diüretikler, CNI, Anti-tbc ilaçlar)



Multidisipliner Yaklaşım

Yaşam tarzı değişikliği yeterli olmayan hastada asemptomatik durumun farmakolojik tedavisinin potansiyel fayda ve riskleri değerlendirilerek tedavi bireyselleştirilmeli

Hipersensitivite riski

Yaşam beklentisi yüksek olan hastalara tedavi önerilir
(kanıt düzeyi: grade 2c)



Multidisipliner Yaklaşım

US de HT veya KBH olan hastalara asemptomatik hiperürisemi tedavisi verilmemektedir

Japonya'da özellikle HT hastalarına (çoğu zaman KBH da) tedavi önerilmektedir

