

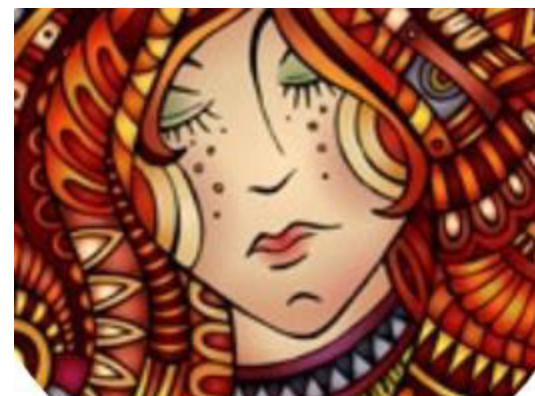
A szérum húgysav és a köszvény jelentősége nőkben

Masszi Gabriella PhD

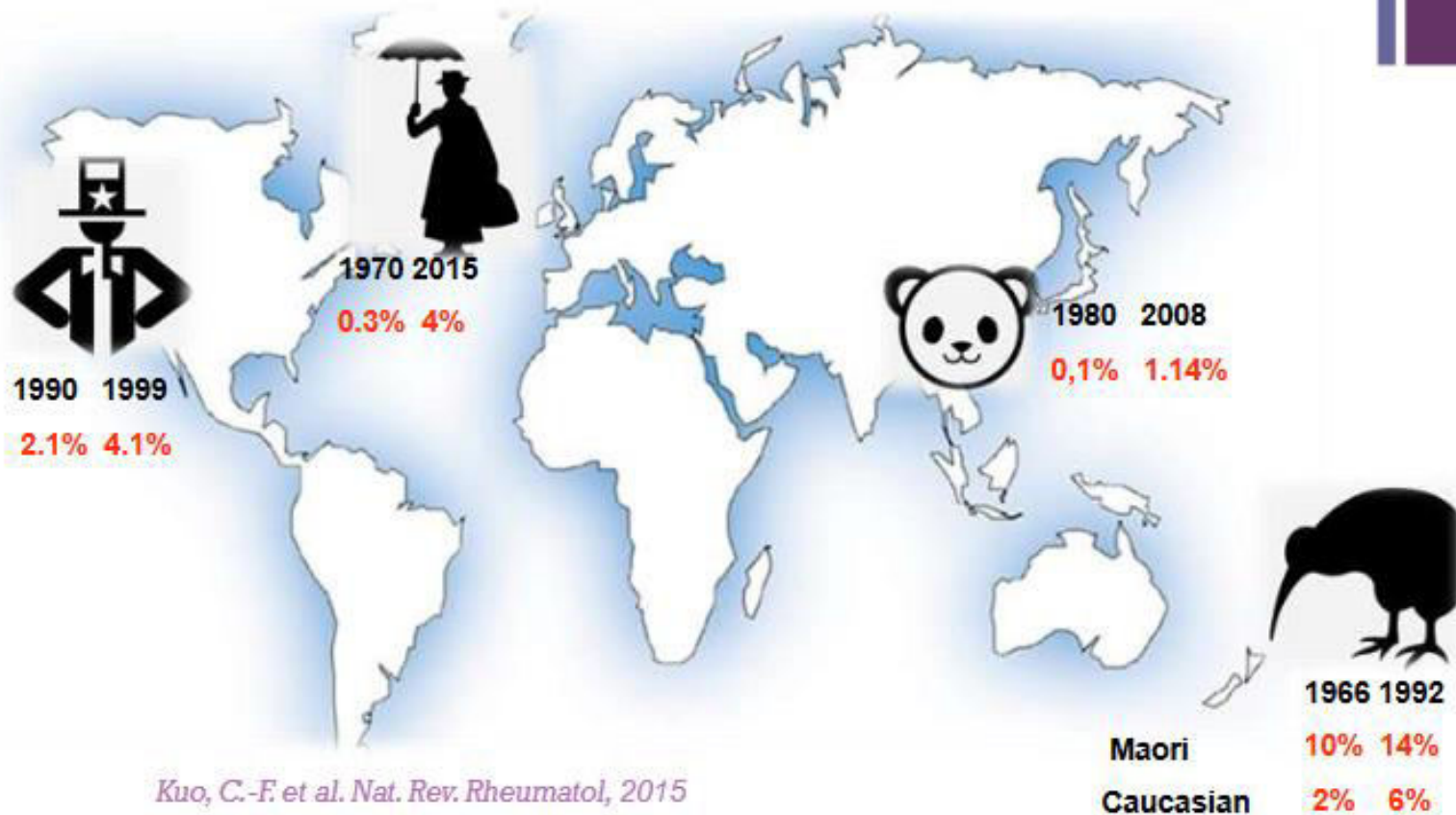


Bevezetés

- A köszvény a férfiak betegsége, fiatalabb korban mindenképp.
- De !
- A változás kora után megjelenik nőkben is, és a kardiovaszkuláris jelentősége nagyobb mint férfiakban.
- A kardiovaszkuláris események független rizikófaktora
- Férfi 1,3x Nők 1,6x a szív és érrendszeri események rizikója
- Magyarországon kb.25-50 000 beteg



Epidemiológia



Kuo, C.-F et al. Nat. Rev. Rheumatol, 2015

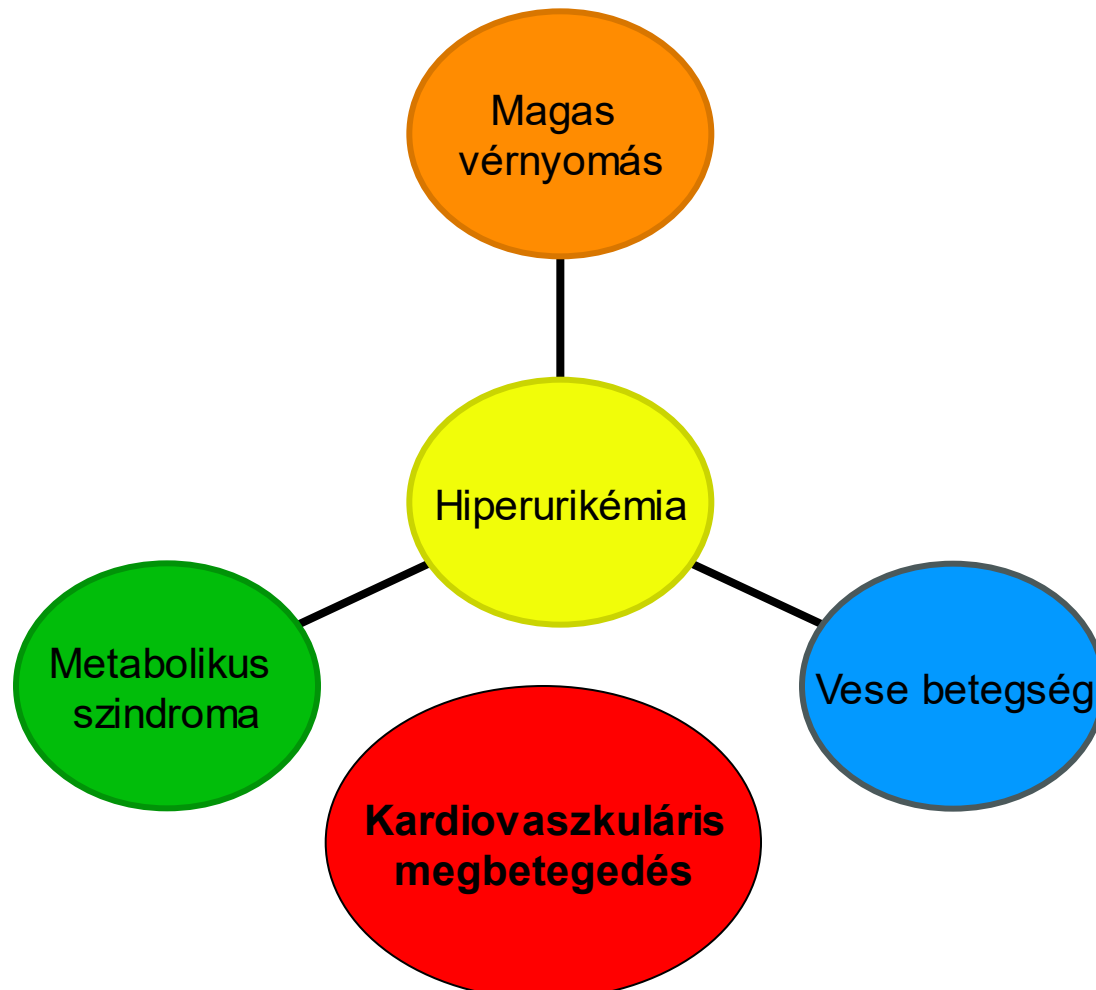
Bardin T et al Arthritis Care Res 2016;68:261-266

Miao Z et al. J Rheumatol 2008;35:1859-1864.

Wallace K et al. J Rheumatol 2004;31:1582-1587.

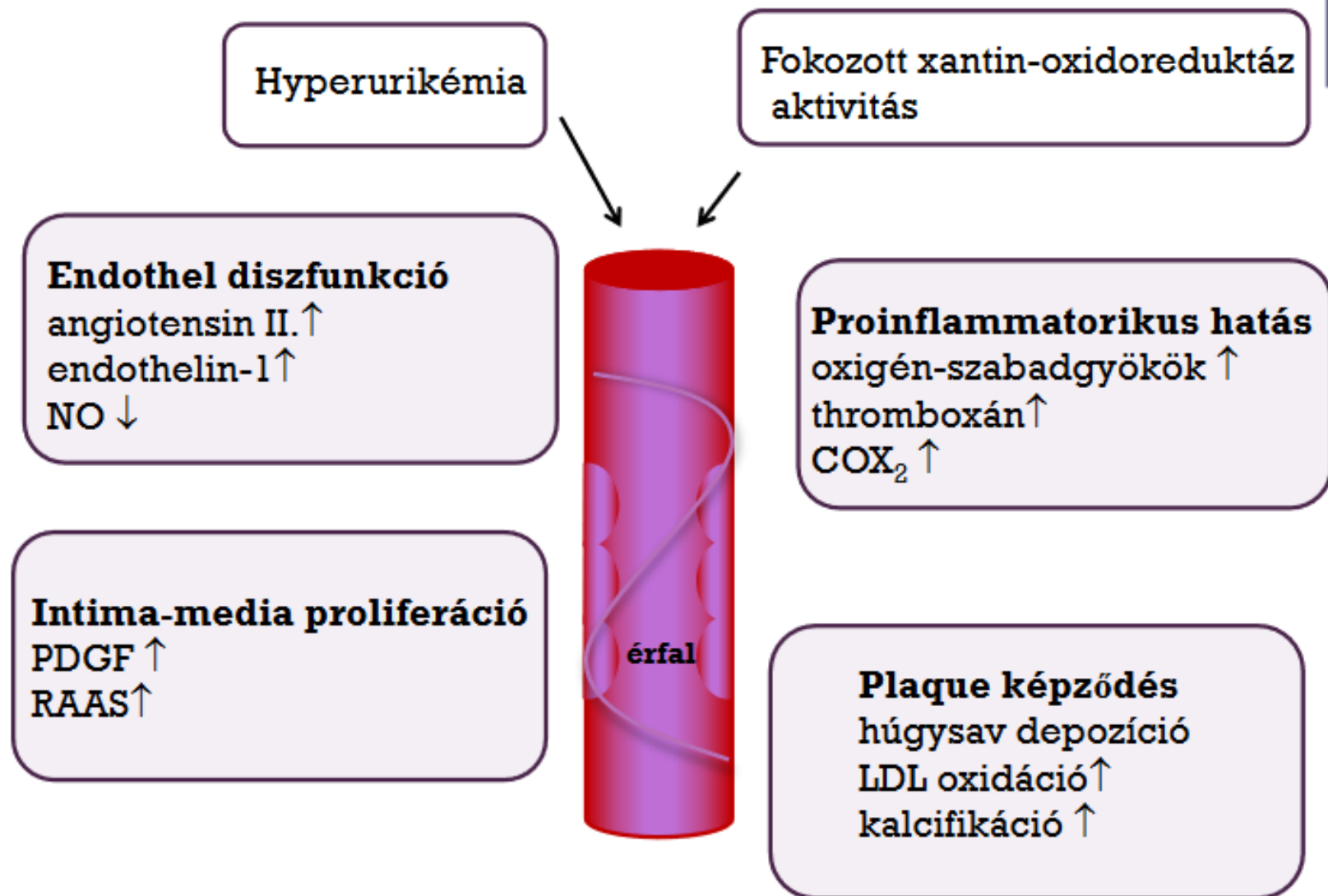
Annemans L et al. Ann Rheum Dis 2008; 67(7):960-966

Független rizikófaktor



Sciacqua A et al:, **Uric acid** is an independent predictor of cardiovascular (CV) disease in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2015;197:271-277

+ A hyperurikaemia vascularis hatásainak vázlata



Elevated URIC ACID

Marker of cardiometabolic risk

Hypertension
Heart failure
Diabetes/metabolic syndrome
Obesity
Cancer → Chemo/radio-therapy

Potential direct pathophysiological effects

↑ Oxidative stress
↑ Inflammation
↑ Activation of RAAS
↑ Insulin resistance

REMODELING

Electrical

↓ L-type Ca^{2+} current
↑ Rectifier background K^+ current
↑ Small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel
Gap junction remodeling

Autonomic nervous system changes

Autonomic hyperinnervation
Adrenergic activation

Ca^{2+} handling abnormalities*

PLB hyperphosphorylation
RyR2 abnormalities

↓
↑ DAD-related spontaneous atrial ectopic activity

Structural

Fibrosis
Stretch
Injury
Apoptosis

Rotterdam vizsgálat

4385 50 év feletti beteg 8.4 éves megfigyelése

Húgysav szint

Quintile 1	1 (ref)
Quintile 2	1.01 (0.73–1.40)
Quintile 3	1.40 (1.03–1.90)
Quintile 4	1.32 (0.97–1.79)
Quintile 5	1.68 (1.24–2.27)

Húgysav szint

Quintile 1	1 (ref)
Quintile 2	1.01 (0.57–1.79)
Quintile 3	1.91 (1.15–3.19)
Quintile 4	1.72 (1.03–2.87)
Quintile 5	1.87 (1.12–3.13)

Húgysav szint

Quintile 1	1 (ref)
Quintile 2	1.08 (0.66–1.78)
Quintile 3	1.41 (0.88–2.27)
Quintile 4	1.68 (1.06–2.67)
Quintile 5	1.77 (1.10–2.83)

Relatív rizikó

**Ischemic heart
disease**

**Myocardialis
infarctus**

Ischemiás stroke

**A húgysav szint emelkedésével együtt nő az IHD, AMI és az
ischemiás stroke megjelenésének valószínűsége**

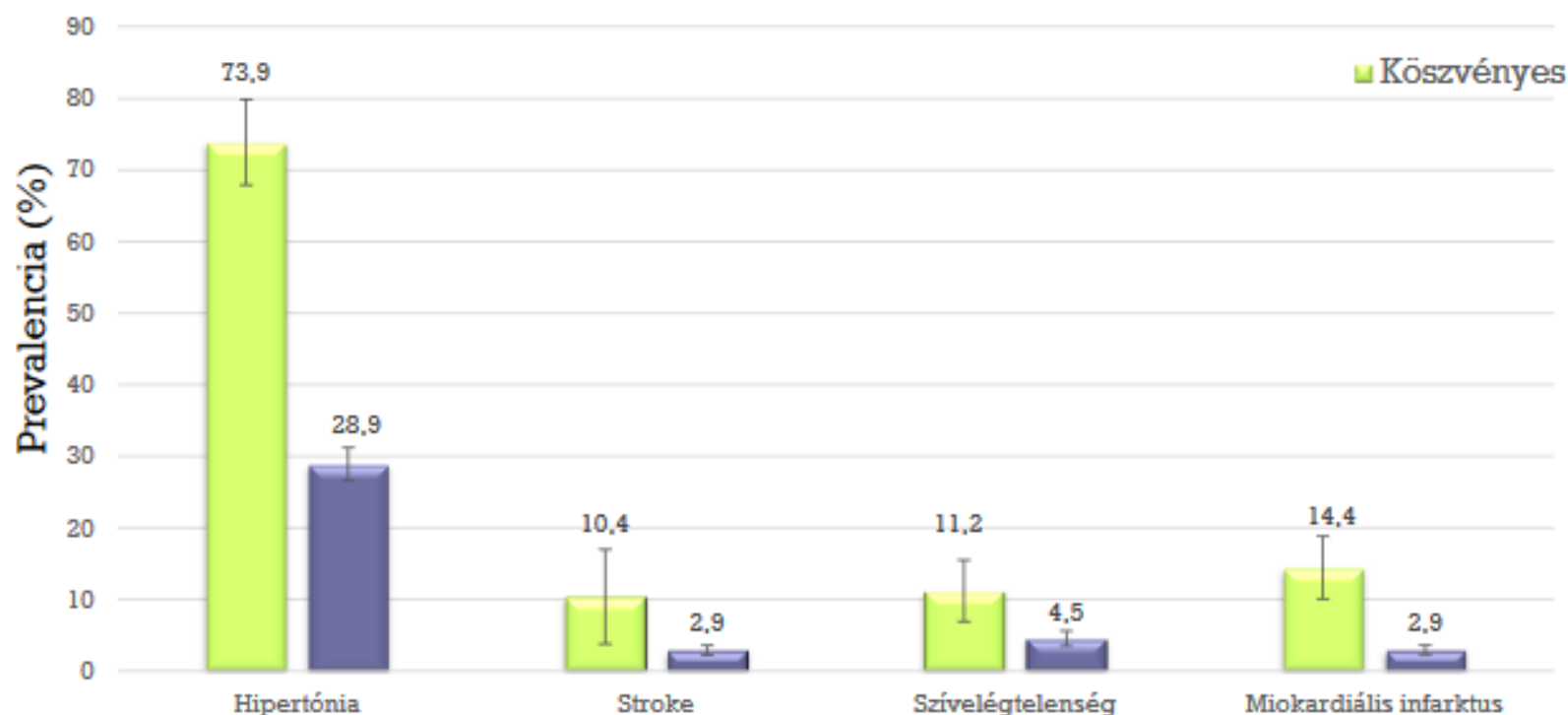
4. Az emelkedett húgysavszint hypertóniában jelzi a bekövetkező CV események megjelenését

PIUMA tanulmány 1720 hypertóniás 10 éves követése

Események 100egyén/év	HS1 198umol/l	HS2 257umol/l	HS3 304umol/l	HS4 380umol/l	p érték
CV esemény	2,51	1,48	2,66	4,24	<0.01
Végzetes CV esemény	0,41	0,31,3	0,38	4,27	<0.01
Össz halálozás	1,01	0,55	0,92	2,01	<0.01

250 umol/l felett a CV események egyenletes szignifikáns emelkedése

Cardio- és cerebrovascularis társbetegségek prevalenciája köszvényben



A lehető legrégebbi betegség Sue is köszvényes volt, Ötzi is köszvényes volt



Rothschild BM, Tanke D, Carpenter K.
Tyrannosaurs suffered from gout. Nature 1997 May 22; 387(6631): 357.

1991. szeptember 19-én Helmut Simon, nyugdíjas nürnbergi hegymászó az Alpok Ötz-völgyében mumifikálódott holttestre – 5900 éves Ötzi-re talált

A köszvény fogalma

- Arthritis urica:
húgysavkristályok ízületeken
belüli vagy más
lágyszövetekben létrejött
kicsapódása által okozott akut
gyulladás
- Évezredek óta ismert
- Néhány híres köszvényes:
Nagy Sándor, Hunyadi
Mátyás, Madách Imre, Ady
Endre, VIII. Henrik, Charles
Darwin, II. Rákóczi F.
- A „Királyok betegsége”
ezt VIII. Henrik állította



Hans Holbein VIII. Henrik

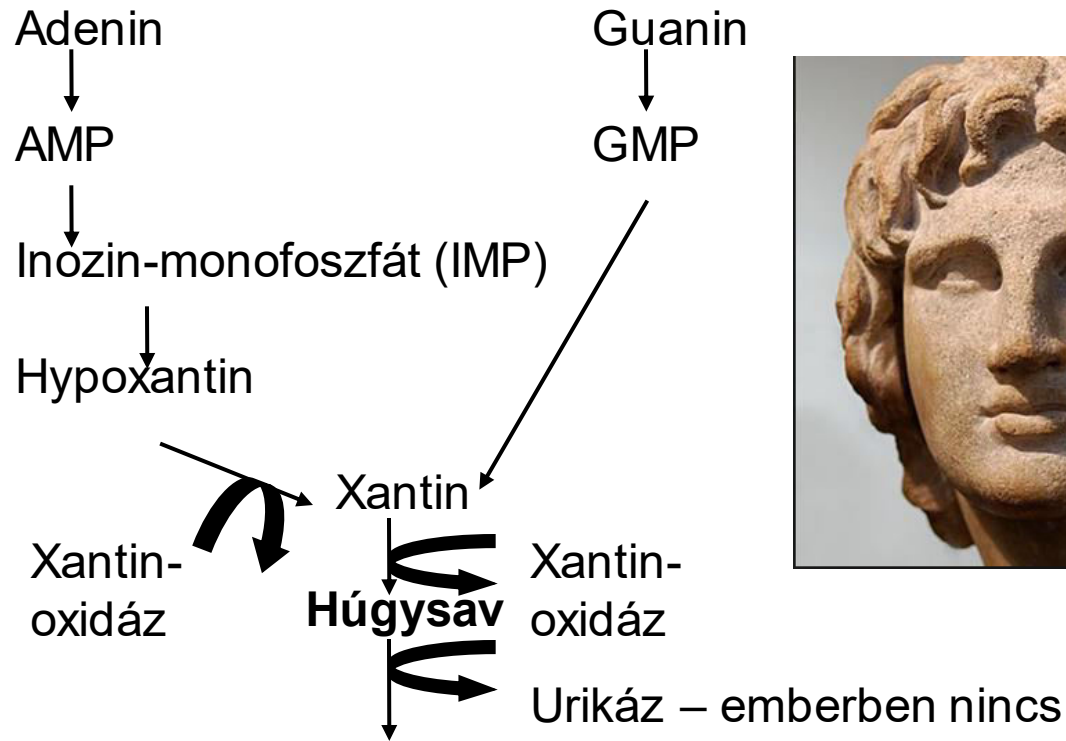
A húgysav forrása a szervezetben

Endogén út (80%) - máj

1. nukleinsav-lebontás
2. de novo purin-nukleotidszintézis

Exogén út (20%)

vékonybélhám
(táplálékkal bejutó nukleotidok)



hiperurikémia

– húgysav túltermelés

- Haematologiai malignomák leukaemia, polycythaemia, sejtszétesés, kezelt tumorok trauma, cytotoxikus szerek, psoriasis
- Magas húgysavtartalmú ételek fokozott fogyasztása (kakaó, csokoládé, máj, egyéb belsőségek, vörös húsok, alkohol, leginkább sör vagy rövid italok)
- Éhezés, láz, stressz, infectio
- Alkohol (*kevert aetiologia*) – fokozott purin-nukleotid szintézis, fokozott renalis Na + húgysav reabsorptio (Na-H csere ↑)
- Elhízás (*kevert aetiologia*)



Anna királynő és férje, 1700

hiperurikémia

– csökkent húgysav ürítés



- Metabolikus syndroma
 - Hyperinsulinismus – fokozott Na-H csere
 - a proximalis tubulusokban – megnövekedett húgysav reabsorptio
 - Nagyon gyakori társulás *obesitással*, hypertenzióval, cukorbetegséggel, hyperlipidaemiával, (korai) atherosclerosissal
- Akut vagy krónikus veseelégtelenség
 - Dehydratio, akut veseelégtelenség egyéb okai
 - Krónikus tubulo-interstitialis vesebetegségek (polycystás vesebetegség, tubulo-interstitialis nephritis, hyperparathyreosis, ólom-intoxicatio)
- Acidosis
 - *Alkohol*, lactat-acidosis, ketoacidosis... fokozott Na-H csere a proximalis tubulusokban – megnövekedett húgysav reabsorptio
- Gyógyszerek
 - Diureticumok (thiazid, furosemid)
 - Cyclosporin
 - Kis dózisú aszpirin

A diagnózis felállítását segítő score rendszer

ABBREVIATED VERSION

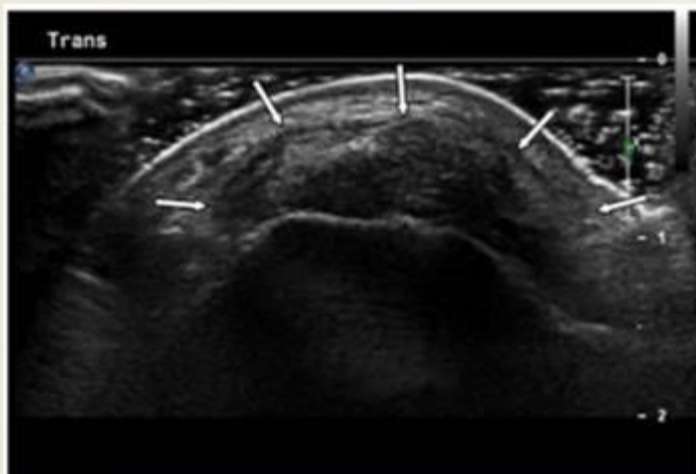
Criteria		Categories	Score	
C L I N I C A L	Pattern of joint/bursa involvement	Ankle OR midfoot (mono-/oligo-)	1	
		MTP1 (mono-/oligo-)	2	
	Characteristics of episode(s) ever	One characteristic	1	
		Two characteristics	2	
		Three characteristics	3	
	Time-course of episode(s) ever	One typical episode	1	
		Recurrent typical episodes	2	
	Clinical evidence of tophus	Present	4	
	L A B	Serum Urate	<4mg/dL [$<0.24\text{mM}$]	-4
			6-<8mg/dL [0.36-<0.48mM]	2
			8-<10mg/dL [0.48-<0.60mM]	3
			≥10mg/dL [≥0.60mM]	4
Synovial Fluid examination for MSU crystals		negative	-2	
I M A G E	Imaging evidence of urate deposition	Present	4	
	Imaging evidence of gout-related joint damage	Present	4	
		Maximum Possible Total Score	23	



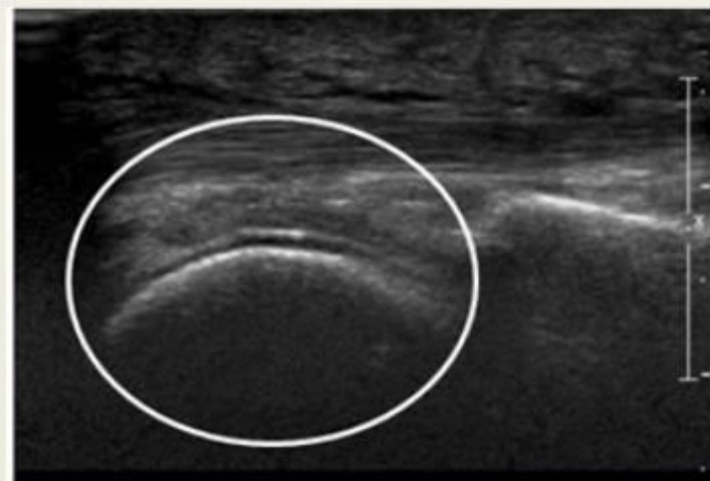
AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

eular

Two Key Ultrasound Features



Ultrasound – tophus
Sensitivity: 0.65
Specificity: 0.80



Ultrasound – double contour sign
Sensitivity: 0.80
Specificity: 0.76



AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

eular

A web-based calculator can be
accessed at:

<http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>

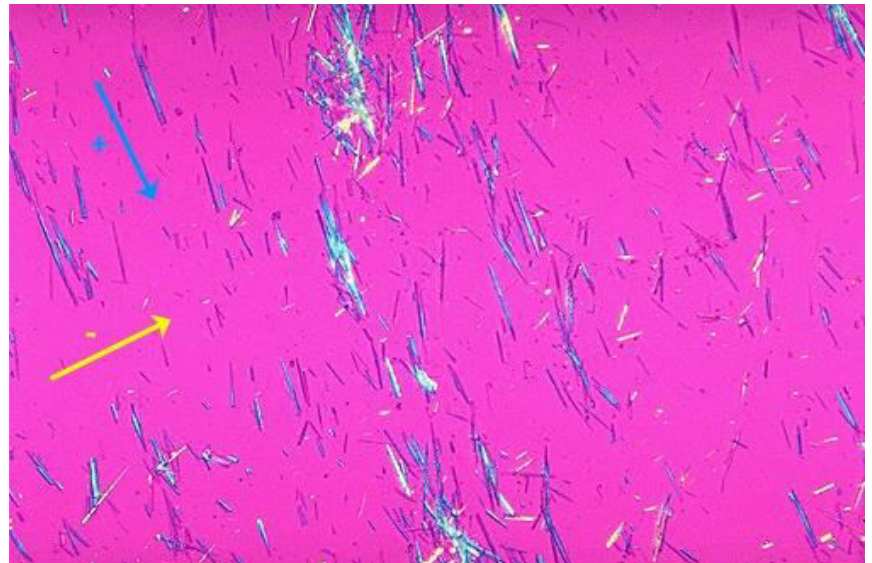
A köszvényes roham

- Hyperuricaemia ≠ köszvény
- Köszvényes arthritis
- 1) mononátrium-urát kristályok kicsapódása +
- 2) inflammatio



Patomechanizmus

- A húgysavval túltelített ízületi folyadékban urátkristályok válnak ki, melyeket a granulocyták fagocitálnak, gyulladásos mediátorok szabadulnak fel, melyek synovitist okoznak.
- Ízületben tű alakú kristályok



Hőmérsékleti szempontok

- Oldódás, kiválás 37 fokon 380 $\mu\text{mol/l}$ -nél de
- 35 fokon már 360 $\mu\text{mol / l}$ -nél
- Emiatt a hidegebb testtájékokon, (fül, lábujj kézujj, boka, könyök)
- és éjjel amikor lehűl,
mozgásmentes állapotban jön a roham...

Jellemzői

- Férfiakban 5x gyakoribb
- Gyermekekben ritka, nőknél menopausa előtt szokatlan de perimenopauzától
- 10 %-ban pozitív a családi anamnesis
- Nagyobb kockázatot jelent: elhízás, magas vérnyomás, magas proteintartalmú diéta, rendszeres alkoholfogyasztás

Klinikai tényezők, melyek akut rohamot válthatnak ki

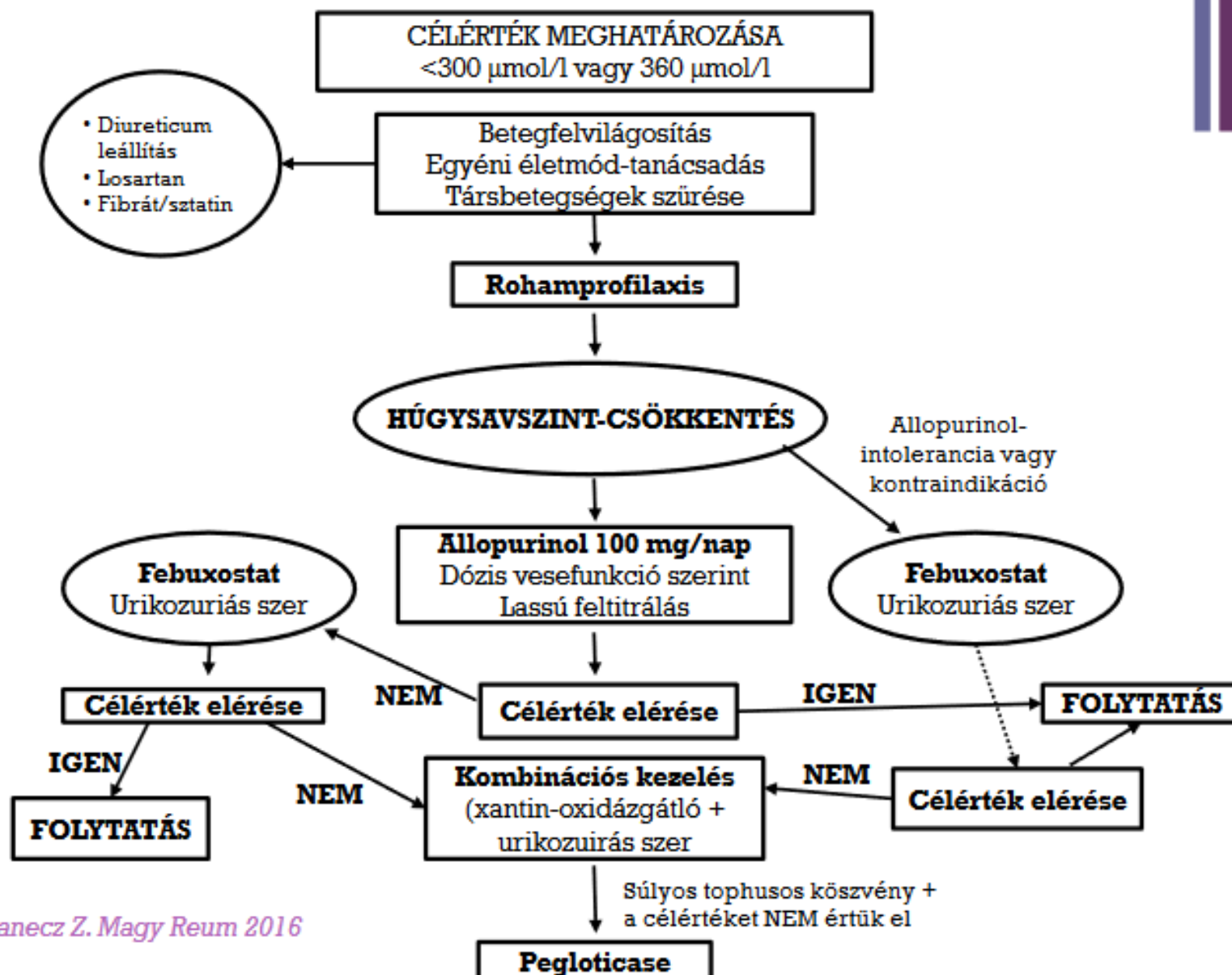
- Tartós stressz
- Sérülés
- Szokatlan fizikai megterhelés
- Sebészeti beavatkozások
- Súlyos betegség
- Testsúlynövekedés
- Diétahiba
- Magas purintartalmú diéta
- Alkoholfogyasztás,
különösen a sör és a rövid italok
- Egyes gyógyszerek: ú.m. diuretikumok (kacs, HCTZ)



Krónikus köszvény

- A rohamok egyre gyakoribbak, lassabban oldódnak, és egyre több ízületet érintenek
- Krónikus ízületi károsodás alakul ki (krónikus fájdalom, mozgásbeszűkülés, contractura, radiológiailag kimutatható csontdestrukció)
- Tophus képződés (mononátrium-urát kristályokat tartalmazó csomók) az ízületek körül (juxta-articularisan) vagy a lágyrészekben (subcutan, fülkagyló, néha zsigerek) **BÁRHOL**

Krónikus húgysavcsökkentő terápia az ACR/EULAR ajánlás alapján köszvényben



Egyéb gyógyszerek hatása

- A diuretikumok fokozzák a húgysav reabszorpcióját a proximális tubulusban, így csökken a kiürülés, nő a húgysav szint, (az aspirin és ciklosporin is)
- Fibrátok és sztatin szintén csökkentik
- CA-antagonista szerek emelik a vesében a húgysav exkrécióját, csökkentik a húgysav szintjét
 - Losartan a húgysav szintet mintegy 20-25% -al csökkenti, uricosuriás hatás révén



Treat To Target

1. Célértéken alapuló terápia

Köszvény esetén: 360 umol/l (6 mg/dl)

Súlyos és/vagy krónikus köszvény esetén: 300 umol/l (5 mg/dl)



EXTENDED REPORT

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-Sanabre,⁶ M Coyfish,⁷ S Guillo,⁸ T L Jansen,⁹ 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 Uh,¹⁷ J Zavada,¹⁸ W Zhang,⁷ F Tubach,⁶ T Bardin¹

EXTENDED REPORT

Treat-to-target (T2T) recommendations for gout

U Kiltz,¹ J Smolen,² T Bardin,³ A Cohen Solal,⁴ N Dalbeth,⁵ M Doherty,⁶ B Engel,⁷ C Flader,¹ J Kay,⁸ M Matsuoka,⁹ F Perez-Ruiz,¹⁰ G da Rocha Castelar-Pinheiro,¹¹ K Saag,¹² A So,¹³ J Vazquez Mellado,¹⁴ M Weisman,¹⁵ T H Westhoff,¹⁶ H Yamanaka,¹⁷ J Braun¹

Köszvény – radiológiai kép



Krónikus köszvény

Tophus képződés

Subcorticalis cysta

Osteophyta

Kehely formájú csontresorptio

egészséges kontroll

Köszvény – tophusok, deformáló arthritis



Köszvényes arthritis

Szubkutan tophusok
köszvényben



Krónikus tophusos
köszvény



Tophusok a fülkagylón



Étrendi megszorítások

- Mit ne együnk ?
- Mérsékeljük a purinban gazdag nyersanyagok mennyiségét és gyakoriságát,
- **húsok, különösen a vörös húsok (sertés, marha, vadhúsok) húskivonatok, húsleves, húskészítmények, felvágottak,**
- **belsőségek,**
- **halak, tengeri herkentyűk,**



Paradigmaváltás

- A növényi eredetű purinban gazdag nyersanyag a legújabb vizsgálatok szerint nem okoznak köszvényes rohamokat.
- Ide tartoznak a száraz hüvelyesek **lencse, szárazbab, sárgaborsó és a diófélék, olajos magvak.**

SZABAD





Fontos!

- Mellőzzük az alkoholfogyasztást!
- Az alkohol köszvény esetén azért káros, mert fokozza a húgysav képződését,
- de gátolja annak kiürítését a szervezetből.
- A sör duplán rossz, egyrészt alkohol, másrészt purin tartalma miatt.
- Vegyük figyelembe, hogy az alkoholmentes sör is tartalmaz purint!



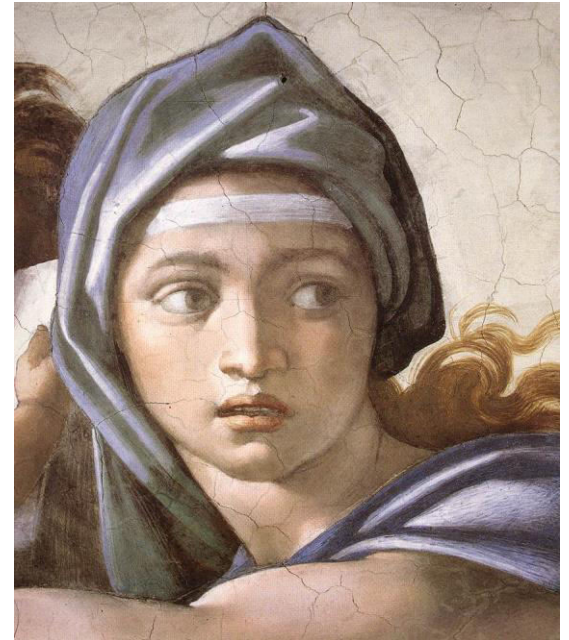
Nők

- Adatbázis elemzés
- Clinical Practice Research Datalink
- Háziiorvosi praxisból származó 39 766 beteg adatai.
- Összehasonlításra csak 50 évnél idősebb, és semmilyen vaszkuláris betegségben nem szenvedő betegeket választottak ki.
- A követési idő alatt összesen 11 266 vaszkuláris esemény történt.



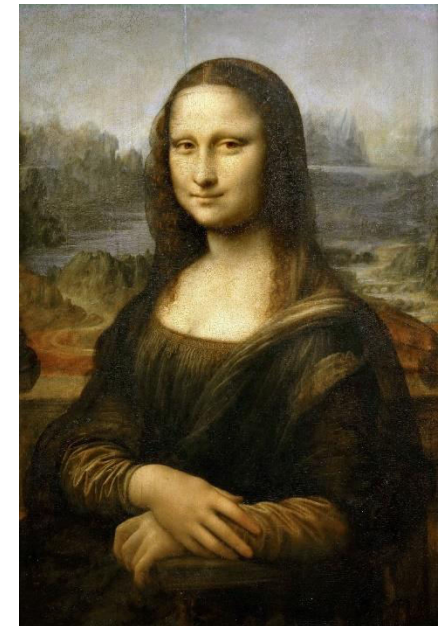
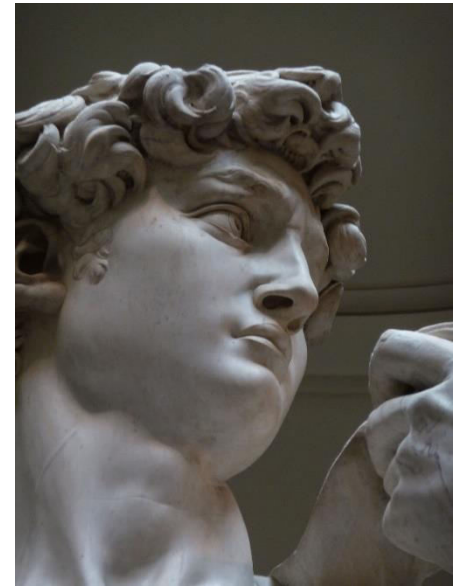
Nők és férfiak közötti különbség elvész

- bármely vaszkuláris esemény kockázata köszvényes férfiaknál ($HR=1,3$)
- 43,63 (41,55-45,77) volt,
- Köszvényes nőknél ugyanez 51,89-nek adódott (48,32-55,64), ($HR=1,6$)
- a perifériás vaszkuláris betegségek (PVD) abszolút kockázata
- több mint kétszeresére nőtt, azaz 1000 beteg/évvel számolva 3,05-ről 7,09-re, ami nagyjából HR 2,35-nek (1,87-2,94) felel meg.

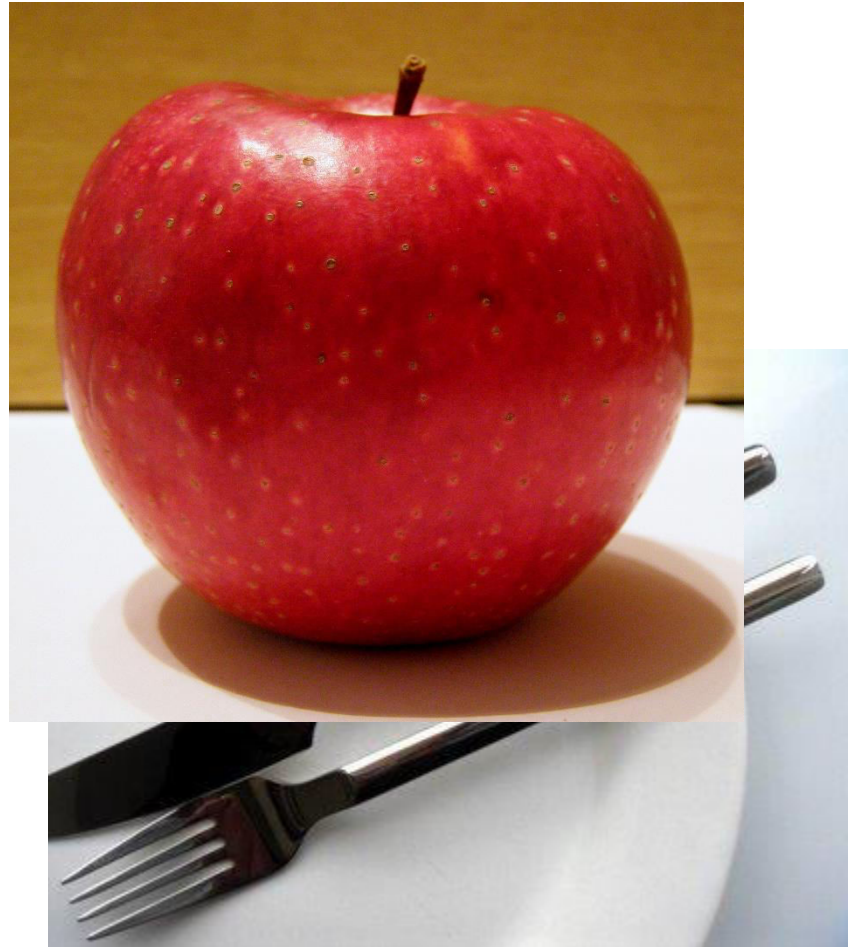
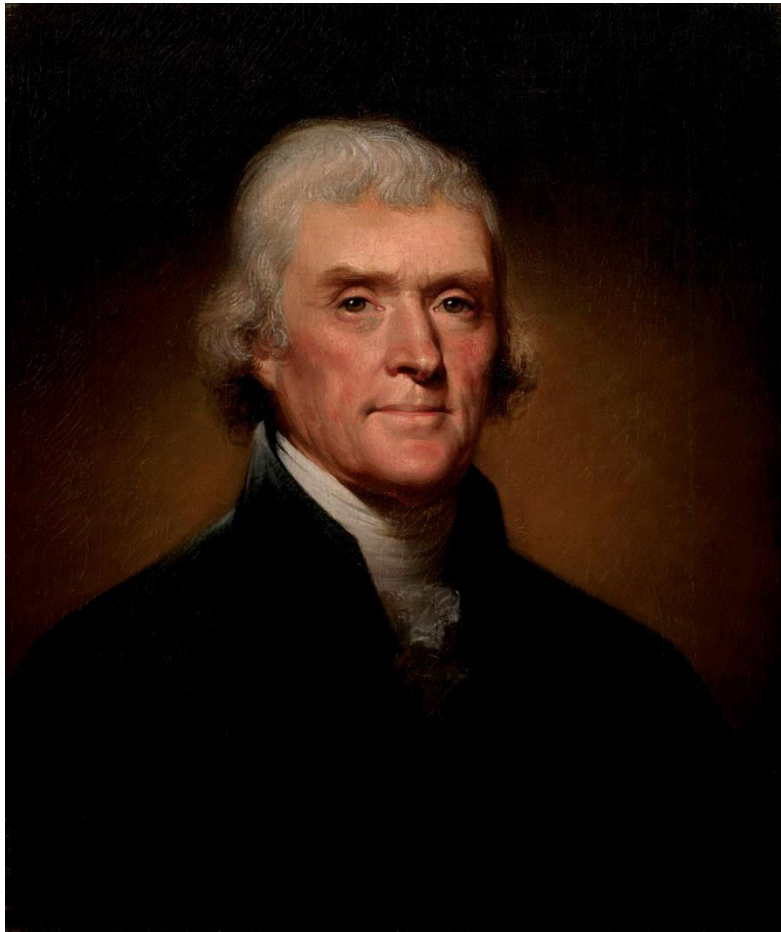


Kell-e kezelni ?

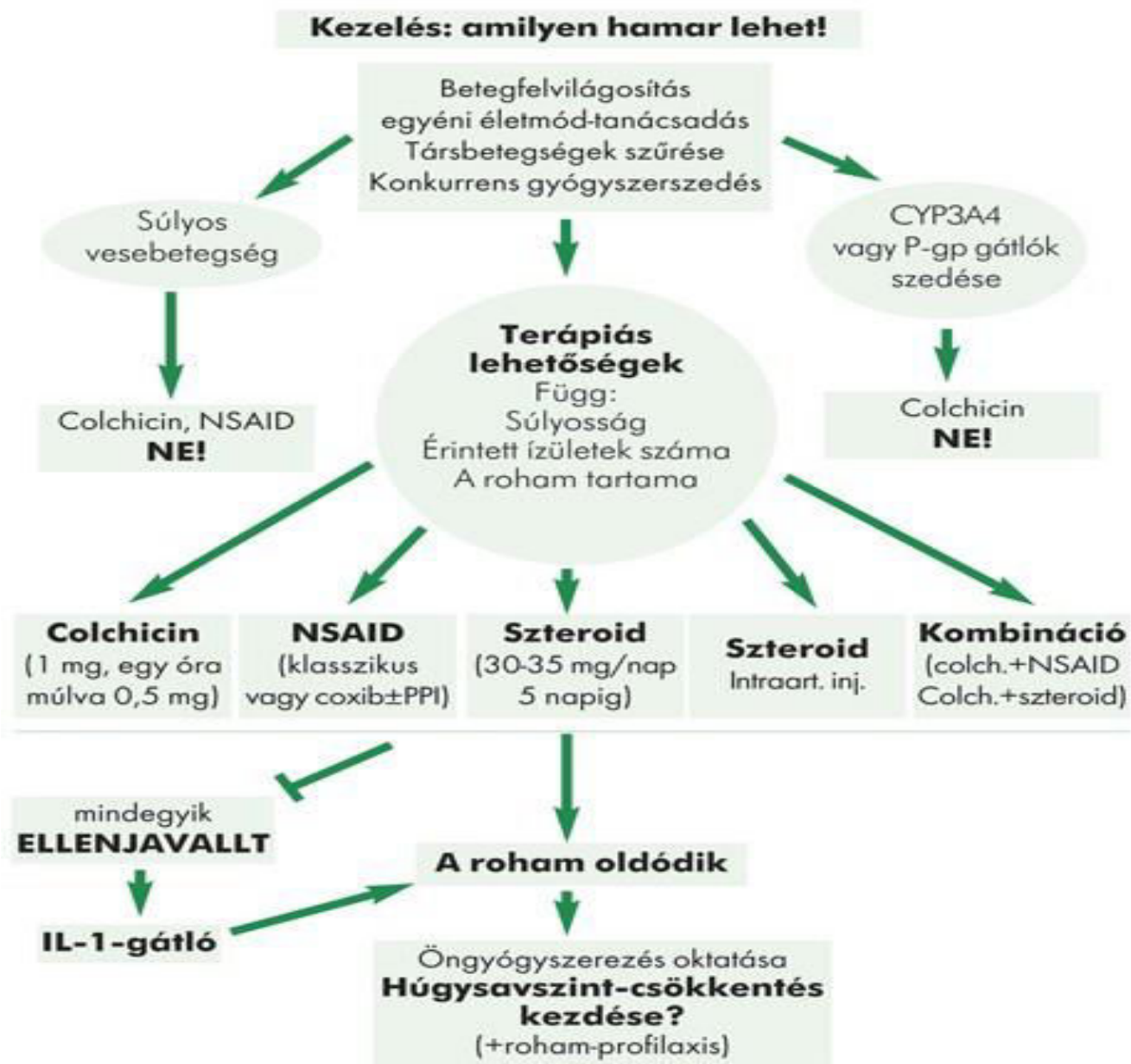
- Férfiakban 420 $\mu\text{mol/l}$ felett
- Nőkben 380 $\mu\text{mol/l}$ felett
- Érdemes elindítani a kezelést
- Akkor is, ha nincs köszvény



“Sosem bánjuk meg, amikor túl keveset
eszünk.” (**Thomas Jefferson**)



Akut köszvényes roham kezelése EULAR 2016



Roham klinikuma -ÚJ

- **Akut köszvényes roham**
- Az ízület duzzadt,
- hyperaemiás és
- rendkívül fájdalmas
- láb 1. ujj metatarsophalangealis
- ízületét érinti, több ízület gyulladt
- Lehet könyök, csukló is...
- **T2T Treat To Target**

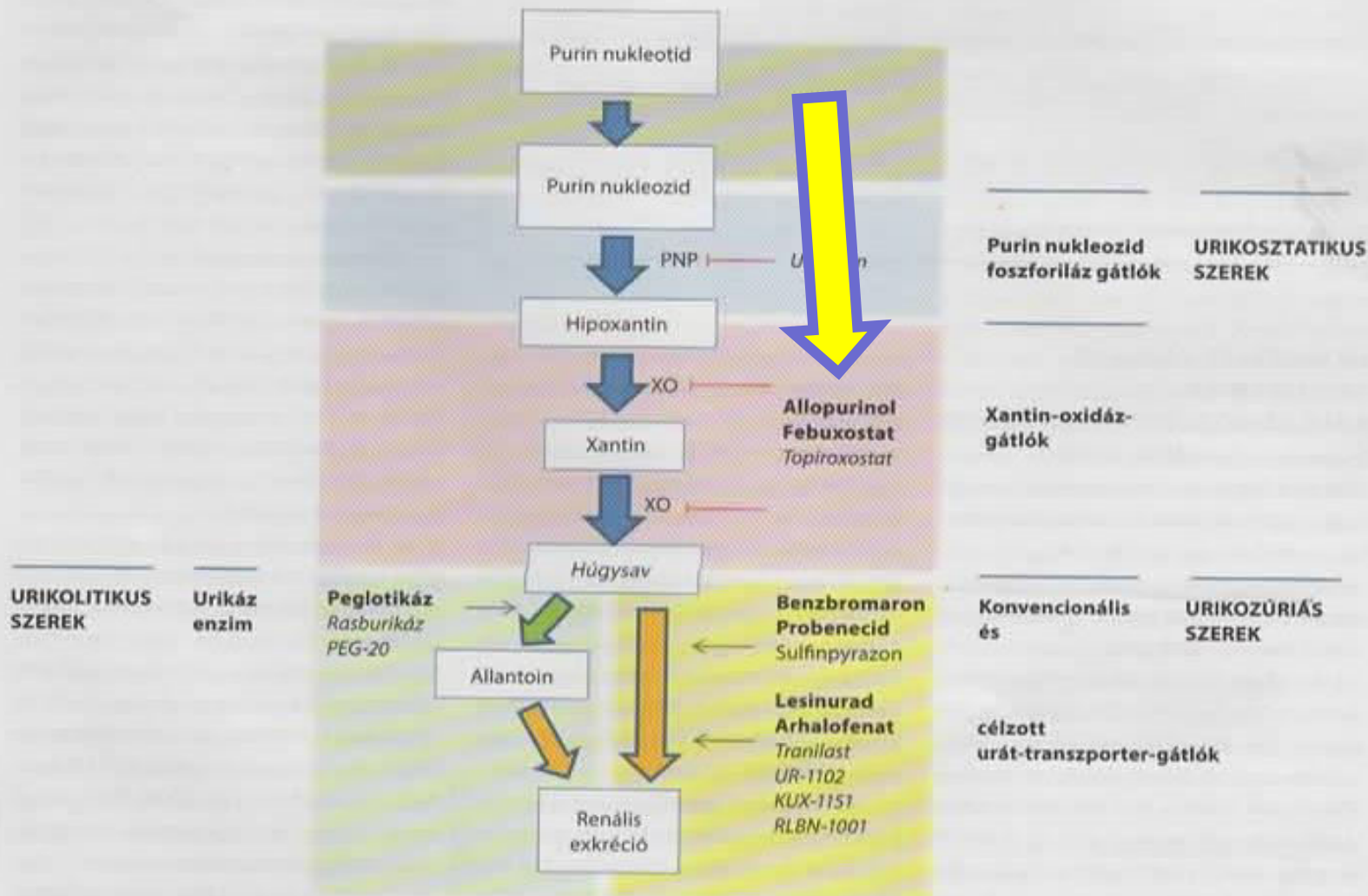


Nők



- Köszvényes nők esetén viszont a bármilyen vaszkuláris történés 25%-al gyakoribb volt a nem köszvényes nőkhöz képest (HR 1,25, 95%CI 1,15-1,35).
- A bármilyen kardiovaszkuláris (CHD) történés kockázata szintén ilyen mértékben emelkedett (HR, 1,25; 95% CI, 1.12 - 1.39) és
- jelentősen emelkedett a PVD-k kockázata (1,89; 95% CI, 1,50 – 2,38),

Hiperurikémia kezelési lehetőségei



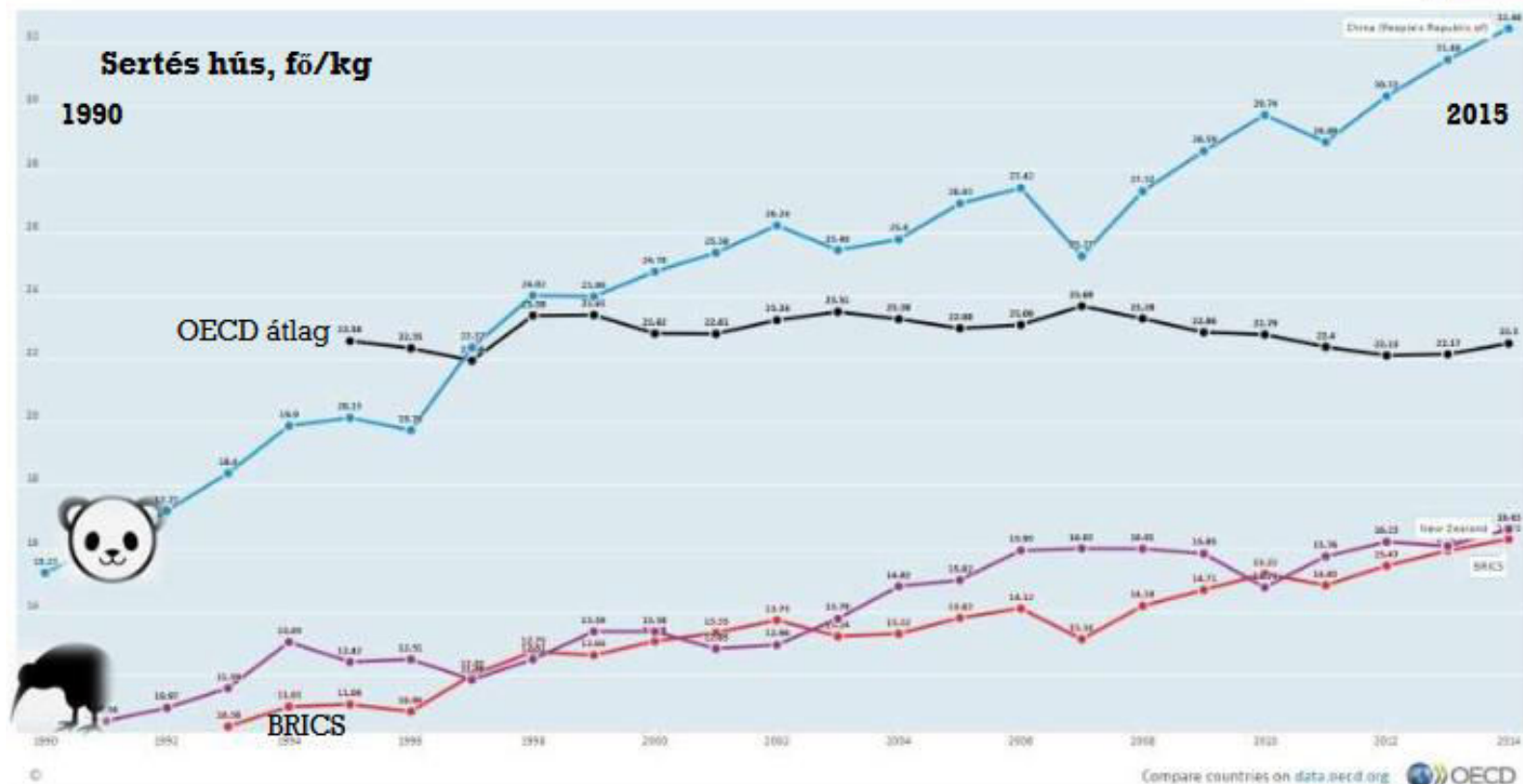
PNP: purin nukleozid foszforiláz; XO: xantin-oxidáz

Alapok

- A betegség oka a purin nevű vegyület anyagcserezavarában keresendő.
- A táplálékkal magunkhoz vett purinból
- a szervezetünkben történő nukleotid anyagcsere révén húgysav képződik
- amit normál esetben a vese kiválaszt (2/3 széklet 1/3).
- A rendszeres túlzott bevitel,
- vagy túlzott termelődés

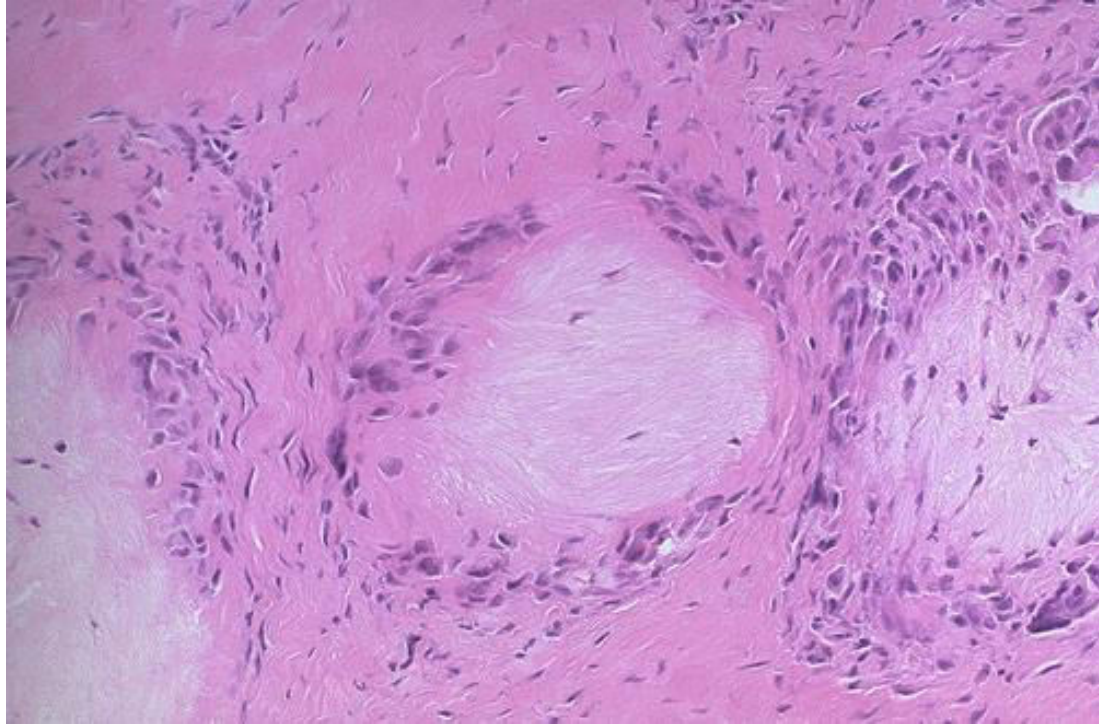


Egy főre eső húsfogyasztás változása



OECD (2016), Meat consumption (indicator). doi: 10.1787/fa290fd0-en
(Accessed on 16 November 2016)

Köszvény – szövettani kép



- A halvány területek az ún. tophusok, melyek urát kristály aggregátumok, a környező szövetet pedig limfociták, makrofágok és óriássejtek infiltrálják. A tophus a krónikus köszvényre jellemző. Többnyire a lágszövetekben, ínakban, szalagokban képződik, de bárhol lehet.

A magas húgysav szint prognosztikus értéke

Nemzetközi elemzés: mely faktorok jelzik az össz mortalitás rizikóját az általános populációban ?

Analysis	Hazard ratio	95% CI	p
Univariate analysis			
• Serum uric acid*	1.41	1.24–1.60	<0.001
Multivariate analysis			
• Serum uric acid*	1.23	1.04–1.44	0.013
• Waist (cm)*	1.10	1.05–1.16	<0.001
• Weight (kg)*	0.94	0.91–0.98	0.001
• Log (GFR)*	0.35	0.19–0.62	<0.001
• HbA1 _c	1.09	0.91–1.29	0.355

*Significant after multivariate analysis

Ioachimescu AG et al. American Diabetes Association 2006 Scientific Sessions; June 9-13, 2006; Washington, DC. Abstract 914-P. Kékes Ede diája

Dual Energy CT (DECT)



DECT-evidence of urate deposition

Sensitivity: 0.87

Specificity: 0.76



AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

eular



VIII. Henrik

- 1491-1547
 - Köszvényben szenvedett
 - Hat feleséget fogyasztott
 - És egyéb rizikó tényezők is leolvashatók a képről
- A gazdagok,
kiváltságosak
betegsége volt...

Nagy Sándor, Hunyadi
Mátyás, Isaac Newton,
Charles Darwin, II.
Rákóczi Ferenc csak
néhányan közülük

A hyperuricaemia okai

- Mechanizmus:
 - Overproducer (10%)
 - Underexcretor (90%)
- Aetiológia:
 - Primer (10%)
 - Szekunder (90%)
- Normális serum húgysavszint:
 - 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (nők)
 - 180-420 $\mu\text{mol/l}$ (férfiak)

Okai

- **Primer hyperuricaemia és köszvény**

- **A vese húgysavszekréciójának zavara** (>99%): Többnyire poligén módon öröklődik, a purinben gazdag étrend és az elhízás komplettálja az anyagcserezavart.
- **Fokozott húgysavtermelés** (<1%): hypoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) öröklött hiánya, két altípusa ismert:
 - **Lesch-Nyhan-syndroma**: X-hez kötött, recidív öröklésmenettel, súlyos enzimműködési zavarral jár, tünetei: hyperuricaemia, súlyos veseelégtelenség, neurológiai tünetek, öncsonkításra való hajlam.
 - **Kelley-Seegmiller-syndroma**: az enzimaktivitás valamivel magasabb, így a klinikai tünetek enyhébbek, öncsonkítás nem jellemző. Ritkán egy másik enzim, a foszforibozil-profoszfát-szintetáz aktivitása fokozott

A köszvény diétás kezelése

- **Magas purintartalmú ételek**
- **Kerülendők:**
 - Máj, vese, szardínia, hering, kagyló, rák, pisztráng, borjúhús, pulyka, **alkoholos italok**
- **Közepes purintartalmú ételek**
- **Esetenként, kis mennyiségben fogyaszthatók:**
 - Spárga, marhahús, csirke, kacska, sonka, bab, lencse, gomba, homár, osztriga, spenót

- **Alacsony purintartalmú ételek**
- Korlátozás nélkül fogyaszthatók:
 - Szénsavas üdítők, kávé, gyümölcsök, péksütemények, müzlik, olasz tészták, sajt, tojás, tejtermék, paradicsom, zöld zöldségek (például saláta, káposzta...)
- MÉRSÉKELT KALÓRIABEVITEL (OBESITAS ESETÉN)
- , A MEGADOTT SZÉNHIDRÁT TARTALMÚ ÉTREND FOGYASZTÁSA (DIABETES ESETÉN),
- MÉRSÉKELT KOLESZTERINBEVITEL (HYPERCHOLESTERINAEMIA,

- Diéta mellett, melyben
Max .purin bevitel: 200mg
- Nagyon fontos a bőséges
folyadékbevitel, minimum 3 liter /nap

Fontos!

- Ne édesítsünk fruktózzal vagyis gyümölcscukorral! –Gyümölcslevek!
- A fruktóz (gyümölcscukor) a többi szénhidráttal ellentétben emeli a húgysav szintet!
- Szabaduljunk meg a felesleges kilóktól! Túlsúly és elhízás esetén testtömeg-indexünk normál tartományba „terelésétől” várhatjuk a legnagyobb eredményt.

Klinikai stádiumok

- Tünetmentes hyperuricaemia
- Heveny köszvényes roham
- Két köszvényes roham közötti tünetmentes időszak
- Krónikus köszvény
tophusképződéssel és
- Irreverzibilis ízületi elváltozásokkal