

Caz 1

Bărbat de 61 de ani, Conferentiar la Universitatea de Medicină, medic de urgență

Nu consuma alcool

IMC = 38,7 kg / m²

APP:

Diabet zaharat tip 2 de 8 ani - tratat cu Metformin 2 g/zi (doză maximă - 3 g/zi) și Gliclazidă 60 mg, 2 cp/zi (doză maximă - 120 mg/zi)

Hipertensiune arterială – TAS 150 - 160 mmHg pe Perindoprilum 10 mg/zi, Amlodipinum 10mg/zi

Infarct miocardic si dublu by-pass aorto-coronarian in urma cu 3 ani, insuficiență cardiacă cls II NYHA

Simptome: amețeli, foame imperioasa, cefalee, vedere încețoșată – cu caracter tranzitor.

Paraclinic

Glicemie a jeun: 111mg / dL, 115mg / dL

Glicemia in timpul zilei variaza între 45 mg/dl în zilele când este de serviciu și 220 mg/dl în zilele libere.

HbA1c (hemoglobină glicată) = 7%

Peptid C = 1,8 nmol / l (0,8-3,8)

Tigliceride = 545 mg / dl (normal: <150 mg / dl)

Creatinină 0,9 mg / dl, eGFR 91,9 ml / min / 1,73m²

Stabiliți și susțineți ținta HbA1c și opțiunile de tratament pentru diabet.

Caz 2

Bărbat de 65 de ani, director de vânzări

IMC = 30,7 kg / m²

APP:

Diabet zaharat tip 2 timp de 10 ani - tratat cu Dapagliflozin 10 mg, 1 cp/zi (doză maximă) și Metformin 2g/zi (doză maximă - 3g / zi);

Retinopatie diabetică neproliferativă

Hipertensiune arterială controlată sub terapie antihipertensivă;

Simptome: febră, dureri lombare, disurie, hematurie, greață.

Paraclinic

	La internare
Glicemie a jeun	69 -125 mg/dL
HbA1c	6,5%,
Peptid C	2.6 nmol/l
Creatinina	3.9 mg/dl
RFG	15.2ml/min/1.73m ²
Raport albumina/creatinina urinare	450 mg/g
Urocultura	E coli

Stabiliți și susțineți ținta HbA1c și opțiunile de tratament pentru diabet.

Caz 3

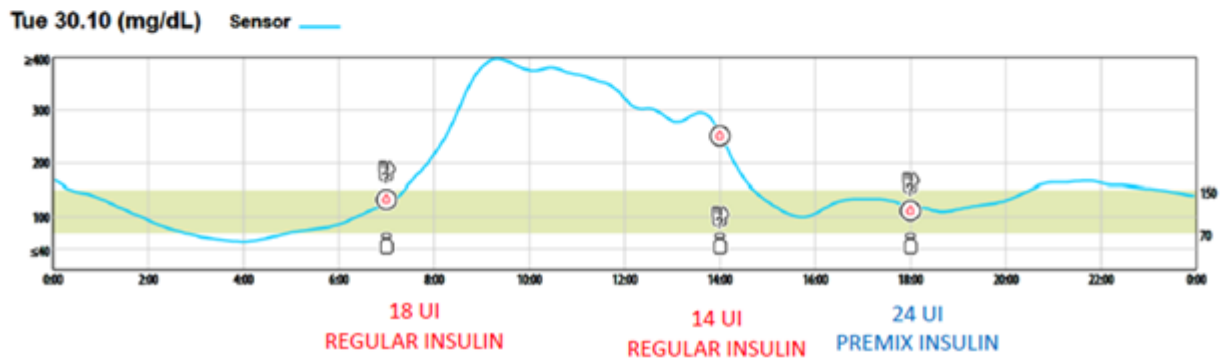
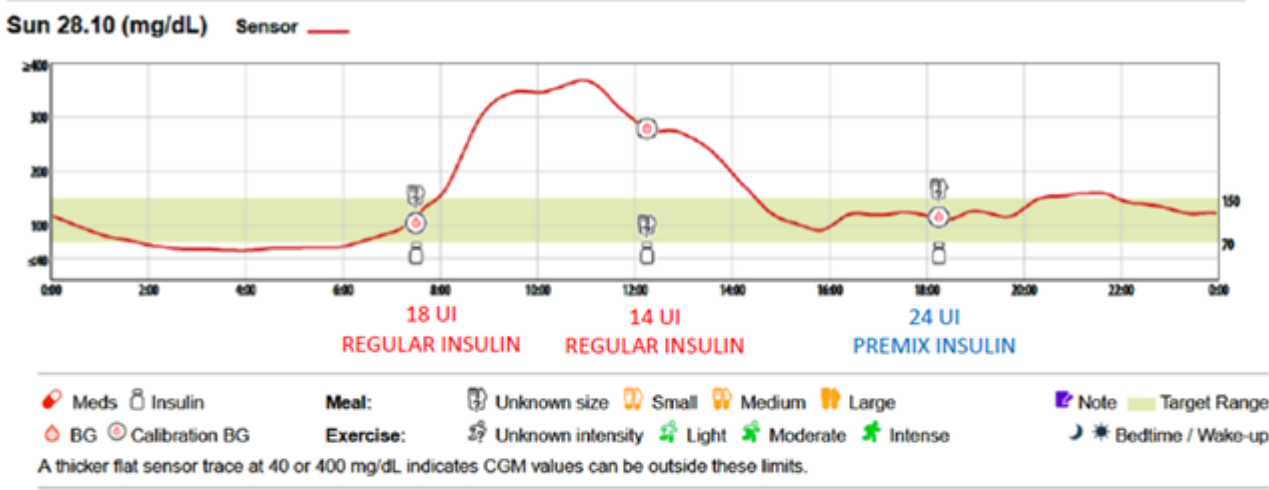
Pacient, 70 ani cu DZ tip 1 in tratament cu:

ORA 8 .00 - 18 UI Insuman Rapid (INSULINA REGULAR)

ORA 13 .00 - 14 UI Insuman Rapid (INSULINA REGULAR)

ORA 18 .00 - 24 UI Insuman Comb 25 (INSULINA PREMIXATA)

Prezinta urmatoarele valori glicemice pe inregistrarile sistemului de monitorizare glicemica continua:



Stabiliti dozele de insulina optime (reducere/crestere/mentinere doze de insulina) pe baza inregistrarilor glicemice

HIPERURICEMIA

HIPERURICEMIA SI GUTA

- Definiție
- Clasificare
- Diagnostic
- Terapie medicală nutrițională
- Tratament farmacologic

DEFINITIE

- Hiperuricemia se definește prin creșterea izolată a valorilor acidului uric sanguin peste **7mg/dl**
- **Hiperuricemia asimptomatica** este definita prin creșterea nivelului acidului uric fără nici o manifestare clinică determinată de **depunerea cristalelor de urati**
- Manifestari clinice determinate de **depunerea cristalelor de urati**:
 - **Guta**
 - Artrita acuta gutoasa
 - Perioada intercritica
 - Guta cronica tofacee
 - **Complicațiile renale ale hiperuricemiei**:
 - Nefropatia uratică acută
 - Nefropatia uratică cronică
 - Litiaza renală urică

FIZIOPATOLOGIA HIPERURICEMIEI



**Productie de
acid uric**

**Aport alimentar
de purine**

**Sinteză de novo
de purine**

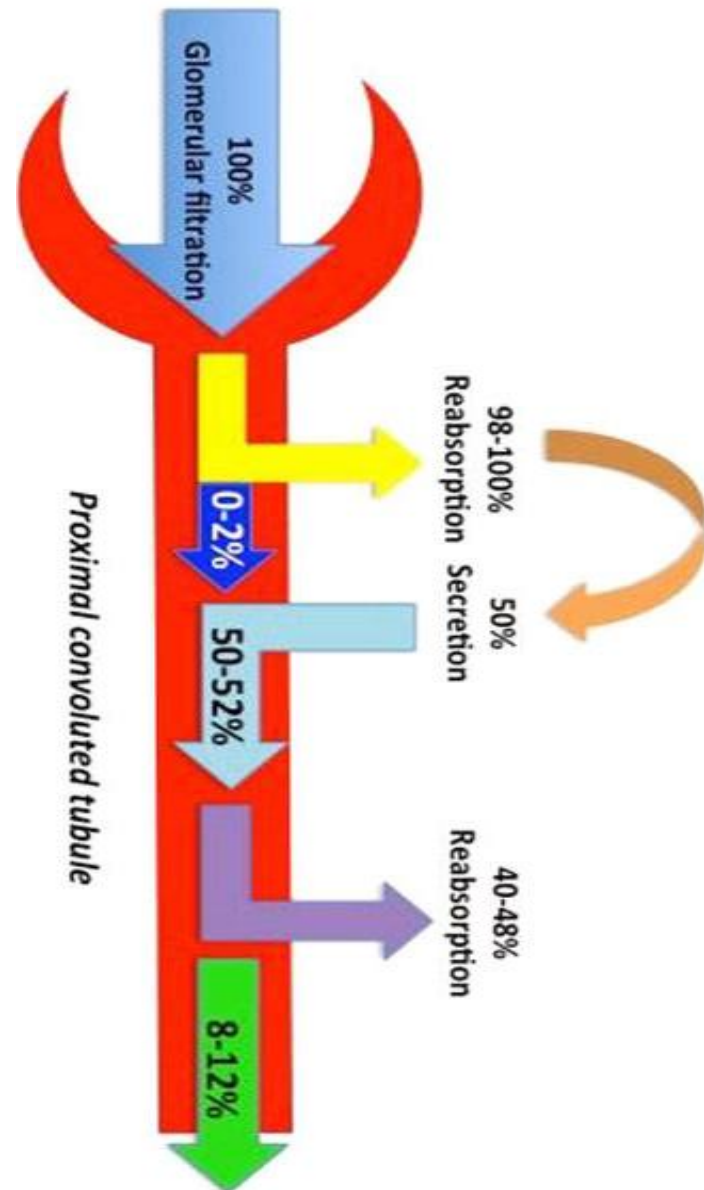
**Acizi nucleici
tisulari**

**Excretia de
acid uric**

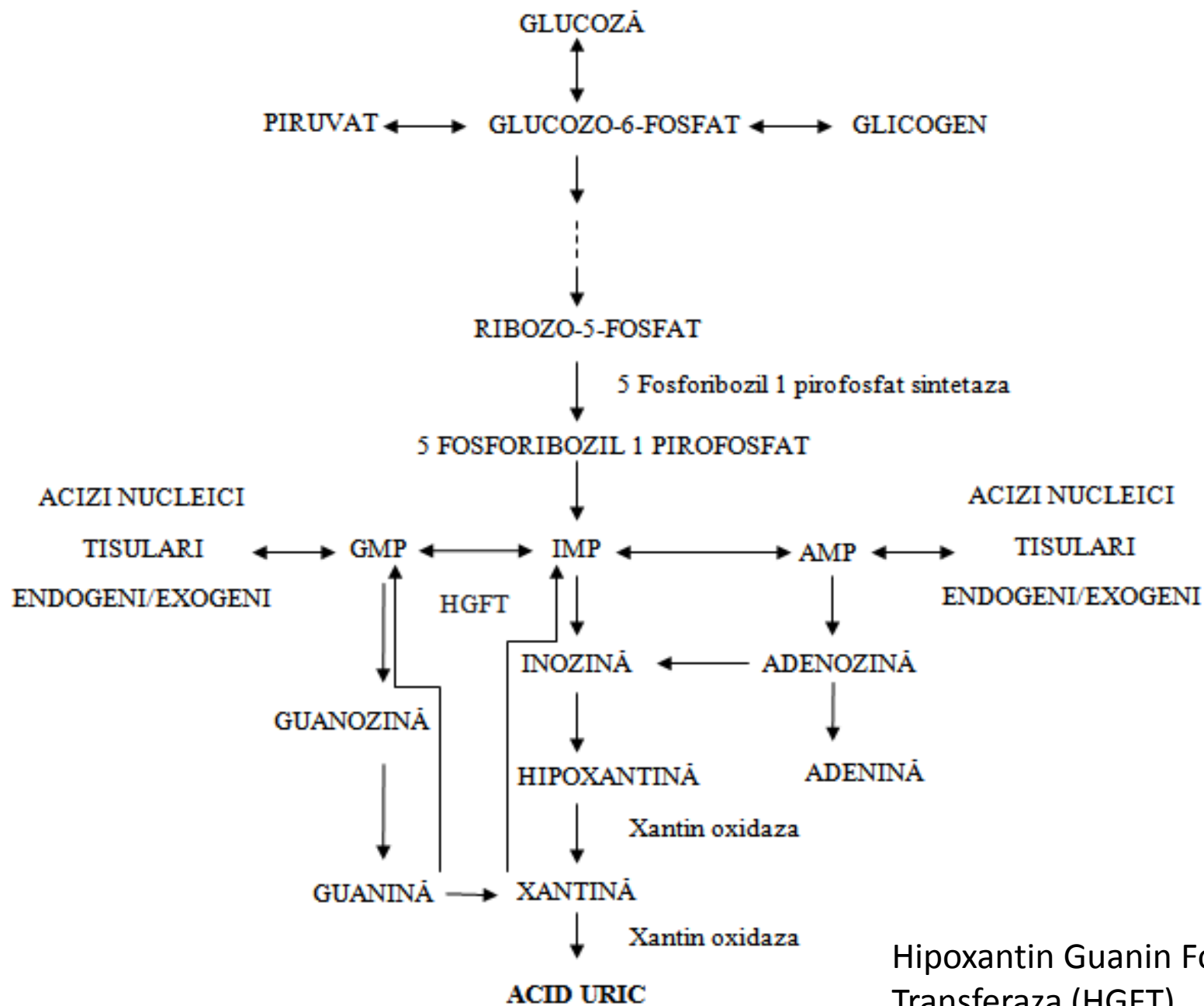
Renală

**Filtrare – Reabsorbție –
Secreție – Reabsorbție –
Excreție**

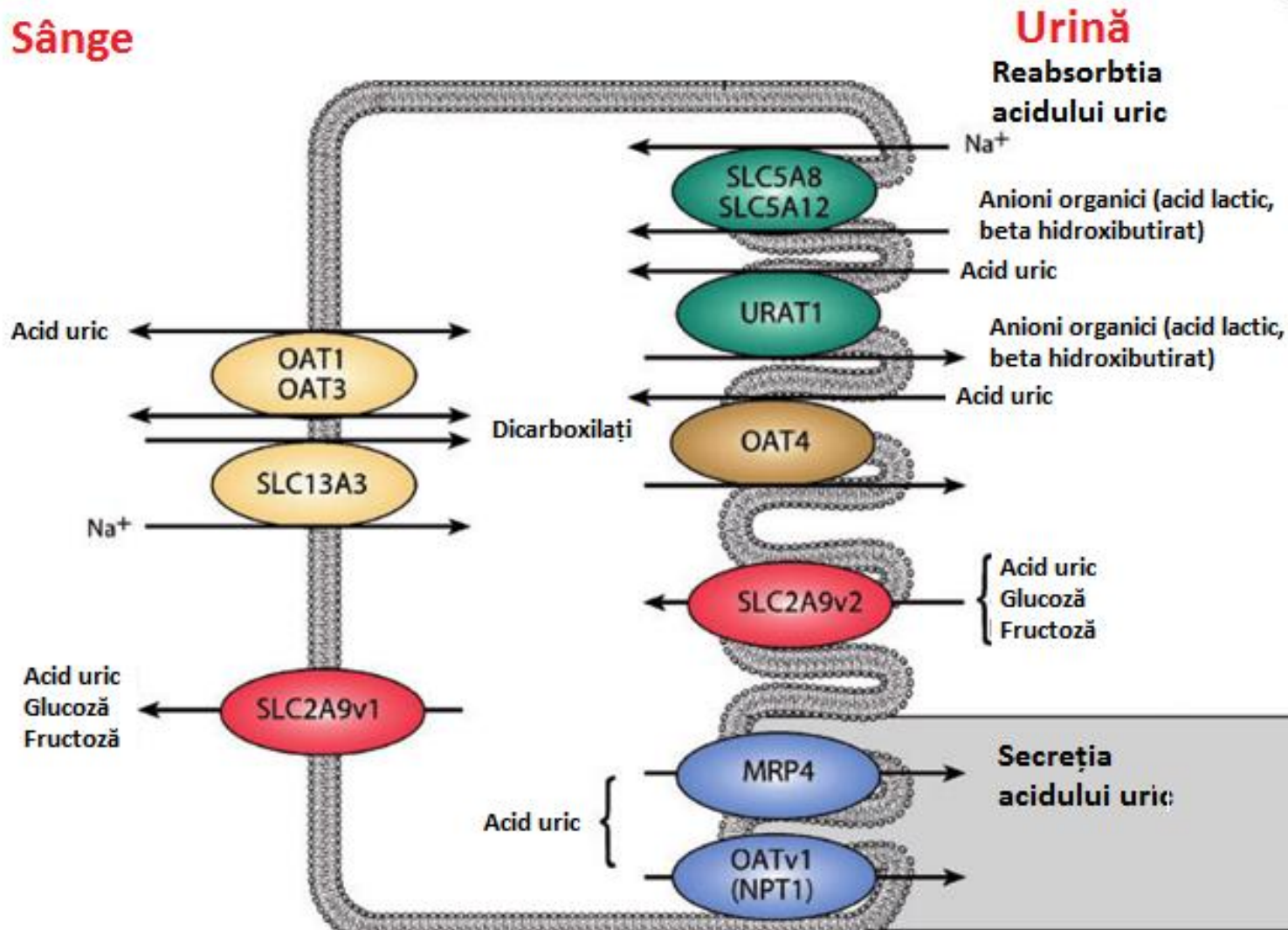
Intestinală



FIZIOPATOLOGIA HIPERURICEMIEI - PRODUCTIA DE ACID URIC



Excretia renala a acidului uric



CLASIFICARE

Scăderea excreției de acid uric poate fi determinată de:

- **Scăderea filtrării glomerulare:** insuficiență renală
- **Scăderea secreției tubulare** apare la pacienții cu acidoză (acizii organici care se acumulează în aceste condiții concurează cu uratii pentru secreția tubulară):
 - Cetoacidoza diabetică,
 - Acidoza lactică
 - Intoxicația cu etanol
 - Intoxicația cu salicilați,
 - Cetoza de foame
- **Cresterea reabsorbției tubulare**
 - terapie diuretică, acid nicotinic, etambutol, pirazinamidă, aspirină (doze mici)
 - diabet insipid

CLASIFICARE

Creșterea producției de acid uric

- **Exogena** – dieta bogata in purine si fructoza
- **Endogena** – distructie importanta a nucleotidelor cu cresterea eliberarii de purine
 - proliferare celulara rapida si liza celulara crescuta (tulburări limfoproliferative, tulburări mieloproliferative, psoriazis, rabdomioliză, terapie citotoxică)
- **Defecte enzimatice:**
 - Sindrom Lesch-Nyhan (encefalopatia cu automutilare) - absența sau insuficiența enzimei hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGFT)
 - Sindrom Kelley-Seegmiller – deficienta partiala de HGFT

CLASIFICARE

Mecanisme combinate

- **Consumul de alcool** crește acidul uric prin:
 - conținut ridicat de purine în unele băuturi, cum ar fi berea
 - generarea de acid lactic care concurează cu uratul pentru secreția tubulară
- **Obezitatea**
- **Fructoza** crește acidul uric prin:
 - Accentuarea degradării nucleotidelor și creșterea sintezei de purine
 - Scaderea excreției renale de acid uric
- **Defecte enzimatice**
 - Glicogenoza tip I (boala von Gierke)
 - Intoleranța ereditară la fructoză (deficit de fructozo-1-fosfat-aldolaza)

HIPERURICEMIA ASIMPTOMATICA

- Hiperuricemia asimptomatica se definește ca **acid uric seric** crescut mai mare de **7 mg/dl** și o **excreție urinară** de acid uric mai mare de **600-800 mg/dl**, **fără simptome clinice**
- Se depistează **întâmplător** sau prin **screening** la persoanele cu risc: obezi, dislipidemici, diabetici, hipertensivi, rude ale pacienților cu hiperuricemie/gută.
- Aproximativ 5% dintre hiperuricemici dezvoltă gută

ARTRITA ACUTA GUTOASA

- Este consecința **depunerii de cristale de urat monosodic în articulații** ca urmare a hiperuricemiei persistente;
- Artrita acuta gutoasa se manifesta de obicei ca **monoartrita**, cel mai frecvent la nivelul **articulației metatarso-falangiene halucelui**.
- **Articulațiile frecvent atinse** de atacul acut sunt: **haluce, articulațiile tarso-metatarsiene, gleznă, călcâie, genunchi, încheietura mâinii, articulațiile degetelor mâinii, coatele**.
- Atacurile acute ale **umărului, șoldului, coloanei vertebrale, articulațiile sacro-iliace, sternoclaviculare, mandibulare** sunt rare, cu excepția pacienților cu forme severe.
- **Bursitele acute** pot să apară **prepatelar, la nivelul coatelor. Tendonul lui Achilles, alte tendoane, fascia plantară, noduli Heberden**.

ARTRITA ACUTA GUTOASA

- **Factorii declanșatori** ai artritei acute gutoase pot fi: traumatismele, intervențiile chirurgicale, supraalimentația, consumul de alcool, stresul, infecțiile, curele de slăbire, initierea terapiei cu allopurinol.
- Artrita acută se caracterizează prin **durere** cu debut **brutal**, de obicei în **cursul nopții**, si atinge **maximum de intensitate in primele 24 de ore** și **cedează spontan într-o perioadă ce variază între 3 până la 14 zile**
- **Durerea articulara** se asociaza cu fenomene inflamatorii acute: **eritem, edem, căldură locală, subfebră, hiperestezie cutanată**

ATACURI RECURRENTE DE ARTRITA ACUTA GUTOASA

- Următoarele atacuri de artrită acută pot reapărea **după luni/ani de evoluție, mai brusc, mai des și implicând mai multe articulații**
- **Date paraclinice: acid uric crescut** (rareori normal sau scăzut), VSH crescut, fibrinogen crescut, leucocitoză cu neutrofilie.
- În neutrofilele din **lichidul sinovial** se vizualizează **cristale de urat monosodic la microscopul cu lumină polarizată (diagnostic de certitudine).**

ARTRITA ACUTA GUTOASA

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

- **Artrita septică** (culturi pozitive din lichidul sinovial);
- **Artrita reumatoidă** (factori reumatoid prezent, context clinic);
- **Artrita psoriazică** (coexistența modificărilor cutanate)
- **Artrita lupică** (prezența în sânge a celulelor lupice, a factorului antinuclear, a complementului seric scăzut)
- **Artroze**

GUTA

PERIOADA INTERCRITICA

- Se definește ca acea perioadă ce apare după un atac de artrită acută gutoasă și durează atât timp cât pacientul este asimptomatic.

GUTA CRONICĂ TOFACEE

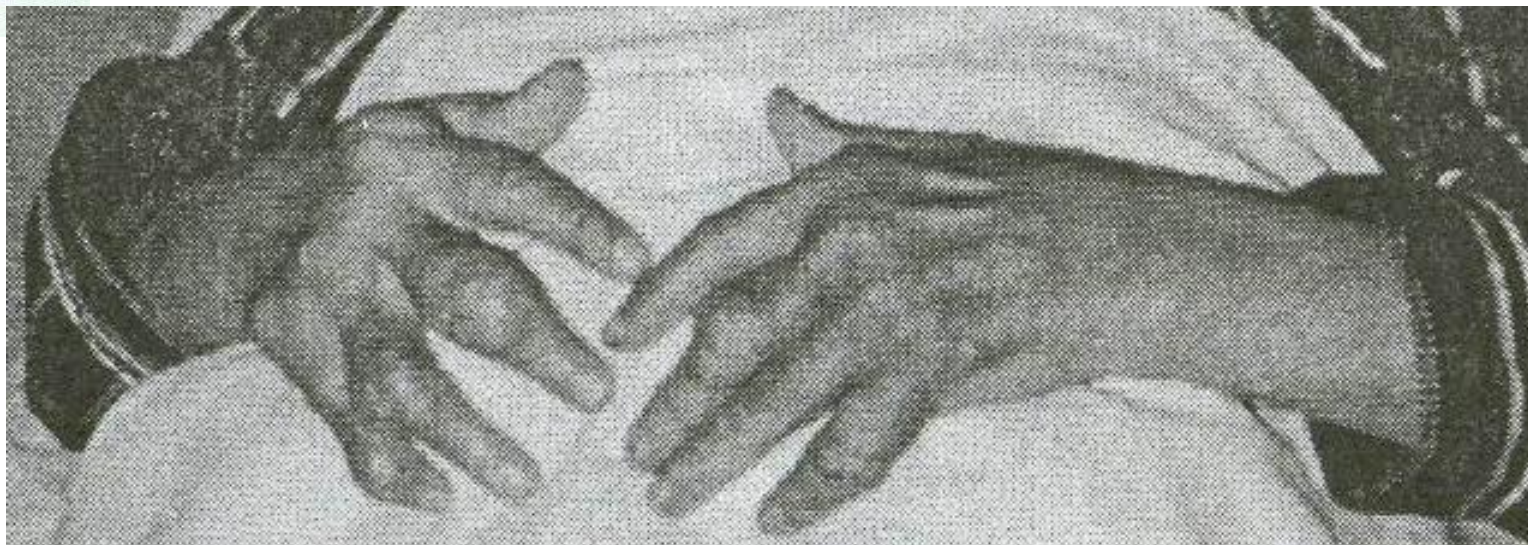
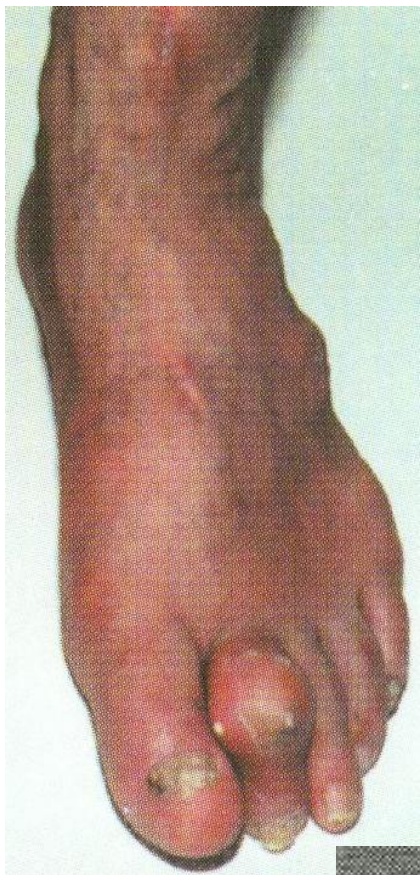
- Guta cronică apare la pacienții la care **hiperuricemia nu a fost controlată** și apare cu atât mai **frecvent** cu cât **hiperuricemia este mai severă și datează de mai multă vreme.**
- Durata de timp dintre **primul atac de gută** și instalarea **gutei cronice tofacee** este foarte variabilă și poate varia între **3 și 42 de ani**
- Guta cronică se caracterizează prin **dureri poliarticulare persistente**, de **intensitate scăzută**, articulațiile prezentând fenomene inflamatorii acute sau subacute
- În timpul acestui stadiu la examenul fizic se decelează **tofi gutoși**, care apar la **5-10 ani de la primul atac**, la peste 50 % din pacienții cu **uricemie peste 11mg**

GUTA CRONICĂ TOFACEE

- **Tofii gutoși** apar ca depozite tisulare semnificative de urați și au aspectul unor tumorete albe gălbui, nedureroase
- Apar **frecvent** la nivelul cartilajelor, pe pavilionul urechii, fața cubitală a antebrațelor, bursa olecraniană, tendonul lui Achile, palme, tălpi
- Tofii gutoși **pot să apară**, la nivelul limbii, epiglotei, corzilor vocale, cartilajelor aritenoide, corpilor cavernoși, preputului penian, aortei, valvelor aortice și mitrale, sistemului de conducere cardiac
- Tofii gutoși **nu apar** în ficat, plămâni, sistemul nervos central

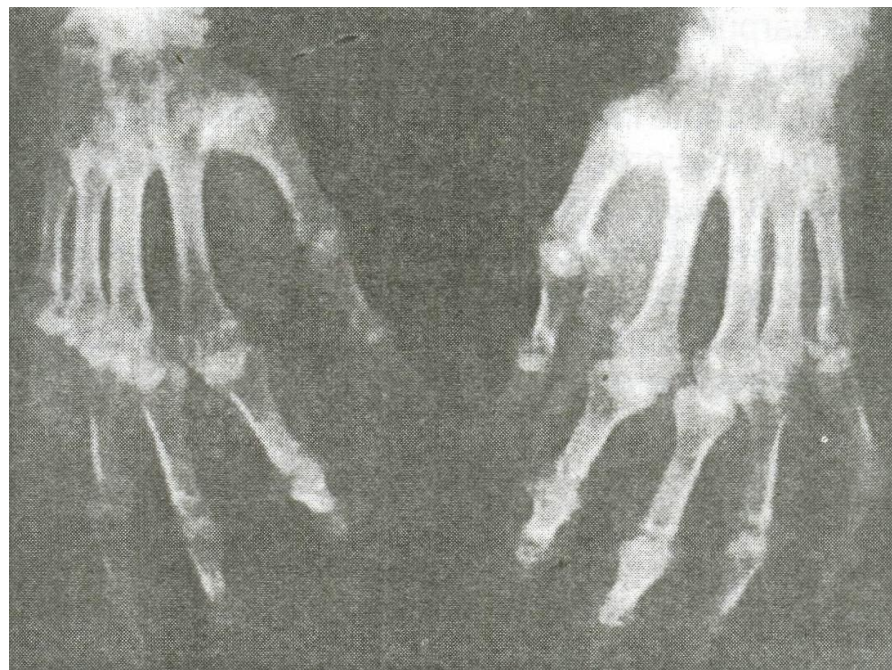






GUTA CRONICĂ TOFACEE

- **Examenul radiologic** evidențiază:
 - **Geode** de 2mm-1cm, uneori cu contur de osteoscleroză, ce pot fi unice sau multiple, realizând imagine de **figure de miere**.
 - **Îngustarea spațiului interarticular** este dată de distrucția cartilajelor, fără infiltrare cu urați.
 - **Osteofite** pe conturul suprafețelor articulare apar.
- În timp apar **anchiloze, deformări** articulare secundare depunerilor tofacee, distrucție osoasă marcată.
- **Biopsia sinovialei** decelează uneori **microtofi tipici** sau formațiuni nodulare cu reacție de “corp străin” (**celule gigante**).



COMPLICATII RENALE ALE HIPERURUICEMIEI

- Trei forme de boală renală au fost atribuite hiperuricemiei:
 - Nefropatia uratică acută
 - Nefropatia uratică cronică
 - Litiaza renală urică

NEFROPATIA URATICĂ ACUTĂ

- Nefropatia uratică acută este reprezentată de **insuficiența renală acută**, care apare prin **precipitarea acidului uric în tubii renali, canalele colectoare, uretere** blocând eliminarea urinei.
- Apare datorită unei **supraproducții si supraexcreției bruște de urat**, induse de **liză celulară rapidă**, urmată de hiperuricemie marcată.
- **Cauze:** limfoame, leucemie, policitemia vera, în special după chimioterapie sau radioterapie.

NEFROPATIA URATICĂ CRONICĂ

- Reprezinta formarea de **microtofi** prin precipitarea uraților în **țesutul interstițial al medularei profunde**
- Depozitele de urați conțin **monohidrat de urat monosodic** si induc o reacție **inflamatorie cronică de tip “corp strain”** cu **celule gigant** și variate grade de **fibroză**.
- Când pacienții se prezintă tardiv la medic, este greu de apreciat dacă **insuficiența renală este consecința sau cauza hiperuricemiei**. Când **hiperuricemia este disproporțional de mare comparativ cu creșterea creatininei**, cu mare probabilitate este vorba de **nefropatie uratică cronică**.

LITIAZA RENALĂ URICĂ

- Calculii de acid uric reprezintă 5-10% din totalul calculilor renali, rezultand din precipitarea acidului uric în tubii renali colectori
- **Factorii de risc:** creșterea excreției de acid uric, **pH-ul acid al urinei** care favorizează precipitarea acidului uric, reducerea volumului urinei, staza urinară.
- **Diagnosticul pozitiv:**
 - context clinic (pacient cu antecedente de guta care prezintă dureri în flancul, abdomenul sau regiunea inghinală, disurie sau hematurie),
 - examenul ecografic și radiologic (calculii de acid uric sunt radiotransparenți),
 - examenul de urină,
 - analiza chimică a calculilor

MANAGEMENTUL HIPERURICEMIEI

- **Obiective terapeutice**

- Tratatamentul individualizat al hiperuricemiilor asimptomatice;
- Remisia atacului acut de artrită urică și prevenirea recurențelor;
- Prevenirea formării depozitelor tisulare de urați și diminuarea sau dispariția celor constituite.

- **Mijloace de realizare a obiectivelor terapeutice**

- Modificarea stilului de viață;
- Tratatamentul antiinflamator (colchicină, antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene);
- Medicamente care cresc eliminarea de acid uric (uricozurice);
- Medicamente care reduc sinteza acidului uric;
- Tratatament etiologic în cazul formelor secundare.

MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

- **Dieta hipocalorica** (maxim 1600 kcal/zi) cu **scădere ponderală treptată** (500g/săptămână) pentru a evita catabolismul protidic cu creșterea producției de acid uric și acidoza de foame care scade eliminarea urinară de acid uric;
- **Dieta hipoproteica** (0,8-1 g/kgc/day), maxim 100 g/zi, 3 zile/saptamana carne de animal batran (gaina, vita, etc), lactate degresate in zilele fara carne
- Aport maxim de **200 g de purine/zi**. Se evita ingestia de cacao, ciocolată, scrumbii, heringi, sardele, viscere, carne de vanat, carne de animal tanar (pui, vitel)
- **Dieta hipolipidica** (max 60g/zi) deoarece împiedică eliminarea renală a acidului uric
- **Dieta hiposodata** (max. 2 grame Natriu/zi) deoarece Na favorizează precipitarea uraților și scade eliminarea urinară a acidului uric
- **Dieta normoglucidica**. Se recomanda aportul de hidrați cu absorbție lentă (pâine, paste făinoase, cartofi) cu evitarea dulciurilor concentrate si bauturilor indulcite cu fructoza (cresc sinteza acidului uric, scad eliminarea acestuia prin stimularea sintezei de trigliceride)
- Evitarea consumului excesiv de **alcool** (în special **bere**);
- Evitarea alimentelor cu conținut crescut de **acid oxalic** (mazăre, spanac, sparanghel, smochine uscate, sfecla roșie, castraveți, țelină, fasole albă etc)
- **Aport hidric** 2000-2500ml/zi (ceaiuri dietetice, apă potabilă, ape alcalinizante, sucuri de fructe și legume, lapte) **daca nu exista hidronefroza!**

TRATAMENT FARMACOLOGIC

Recomandari:

- hiperuricemie persistentă cu nivelul **acidului uric seric peste 13mg/dl la bărbați și 10mg/dl la femei**, valori ce cresc riscul de nefrotoxicitate;
- **excreția urinară de acid uric peste 1100mg/zi**, valori ce cresc la 50% riscul formării calculilor de urați;
- **antecedente familiale** de gută, litiază renală, insuficiență renală;
- pacienții care urmează **radioterapie sau chimioterapie** pentru procese neoplazice

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL ARTRITEI ACUTE GUTOASE

- **Indometacinul** a fost primul AINS utilizat, dar pot fi folosite **toate AINS**.
- Se **începe** cu **doză maximă**, care se **menține încă 24 de ore după rezoluția completă a atacului acut**, scăzându-se în următoarele zile

AINS

COLCHICINA

- **1tb de 1mg la 2 ore**, până la **maxim 6mg/zi** sau până la **remisie** sau la apariția **efectelor digestive** (diaree, greata, dureri abd.).
- Doza se scade progresiv, atingând **1 mg pe zi în ziua a cincea**, cu menținerea acestei doze timp de **50-60 de zile**,
- În **ultimele 30 de zile** se adăuga **medicația hipouricemiantă (Allopurinol)**

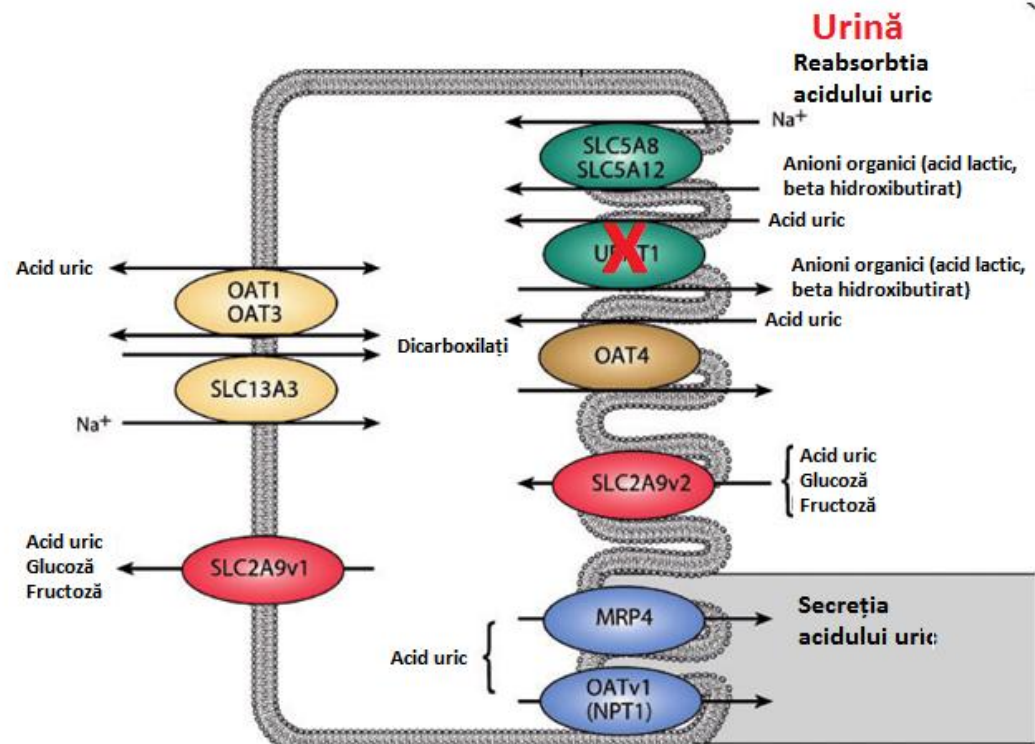
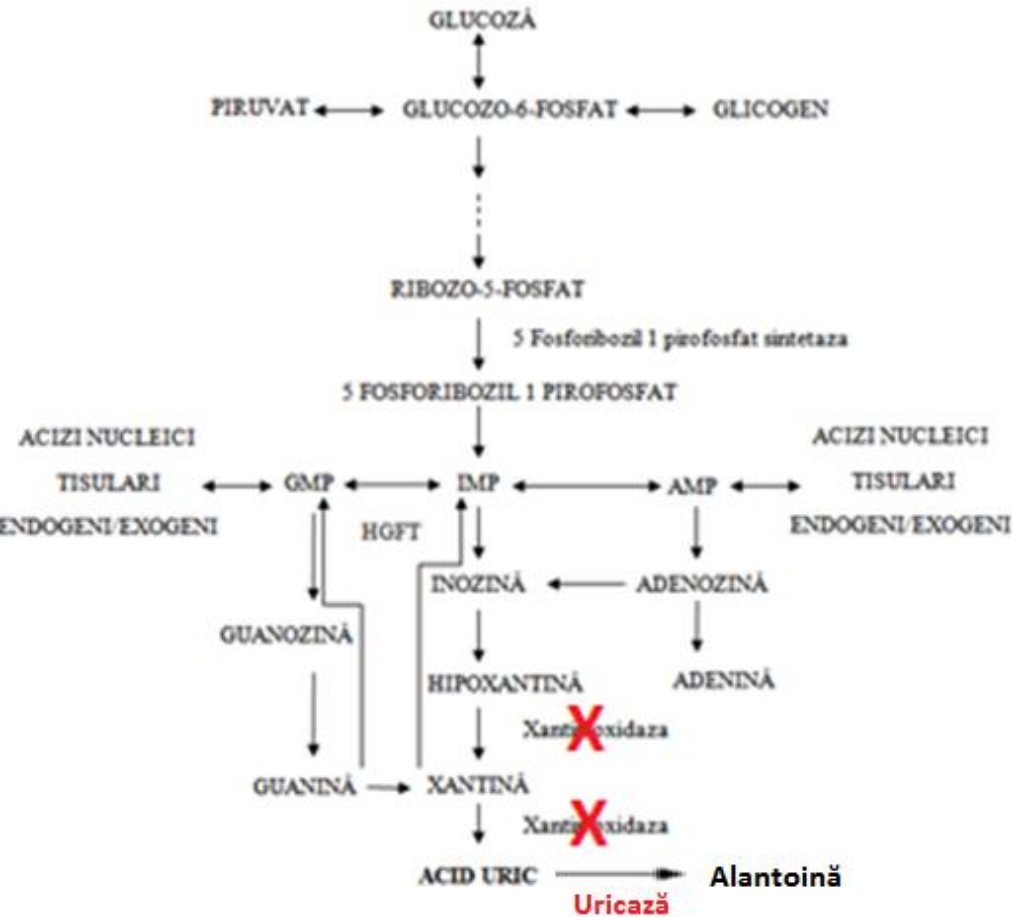
- Se adm când **Colchicina și AINS nu au dat rezultate sau sunt contraindicate**.
- Doză **15-20mg/zi**, adm **im, iv sau intraarticular**, până la dispariția fenomenelor acute, cu scăderea treptată a dozelor

CORTICOSTEROIZI SISTEMICI

Medicația hipouricemiantă nu se recomandă în puseul acut, întrucât poate agrava fenomenele inflamatorii. Dacă bolnavul se află în momentul atacului acut pe medicație hipouricemiantă, aceasta nu se va întrerupe!

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC IN PERIOADA INTERCRITICA SI IN GUTA CRONICA TOFACEE

- **Obiective terapeutice:**
 - scăderea uraților serici la valori sub 5-6mg/dl,
 - prevenirea formării depozitelor de urați și diminuarea sau dispariția celor constituite,
 - profilaxia unor noi atacuri.
- **Modalități de realizare ale acestor obiective:**
 - **Regim alimentar** - se va continua diata recomandată în hiperuricemii.
 - **Tratament antihiperuricemic** de durată care se recomandă pacienților care au avut unul sau mai multe atacuri artritice, prezintă tofi gutoși sau litiază urică
 - **Kinetoterapia** pentru evitarea complicațiilor musculo-articulare datorate imobilizării prelungite.
 - **Tratament chirurgical**, ca excepție



TRATAMENTUL FARMACOLOGIC IN PERIOADA INTERCRITICA SI IN GUTA CRONICA TOFACEE - TRATAMENTUL ANTIHIPERURICEMIC

- **Inhibitori ai sintezei acidului uric** – inhiba **xantinoxidaza** enzima cheie in sinteza acidului uric.

Reprezentanti: Allopurinolul (Milurit) - 100-300mg/zi, doza trebuie ajustată în raport cu funcția renală. Allopurinolul intră în acțiune în primele 24 de ore de la administrare și atinge vârful la două săptămâni de la începerea terapiei si este indicat în toate hiperuricemiile primitive și secundare; **Oxipurinolul; Tiopurinolul**.

- **Medicamente uricoeliminatoire (uricozurice)** - a doua linie terapeutică, scad urații serici prin creșterea eliminării lor renale, datorită **inhibiției reabsorbției tubulare a uraților filtrați și secretați**.

Reprezentanti: Probenecid (Benemid) – este cel mai frecvent folosit. Inhibă **URAT 1** (acid uric transporter) la nivelul tubului contort proximal, blocând reabsorbția acidului uric filtrat. Doza initiala 250mg de 2 ori/zi și se crește până se atinge un nivel al uraților serici sub 6mg/dl, până la 3g/zi.; **Ederen (acetazolamidă); Sulfipirazona (Anturan); Aspirina în doze mari** (4-5g/zi) are efect uricozuric, in doze mici (1-2g/zi), poate declanșa criza de gută.

- **Medicația uricolitică** acționează prin **degradarea acidului uric, inainte de a traversa rinichiul**, prin actiune pe enzima **uricaza**.

Reprezentanti: Rasburicaza (uricaza recombinată) este indicată în cazurile severe de gută - sindrom de liză tumorală. **Pegloticaza** (pegilated recombinant porcine uricase)

ALGORITHM FOR TREATMENT OF HYPERURICEMIA

Establish Diagnosis of Gout



Baseline Recommendations for Patients with Diagnosis of Gout

- Patient education, with initiation of diet, lifestyle recommendations
- Consider secondary causes of hyperuricemia
- Consider elimination of non-essential prescription medications that induce hyperuricemia*
- Clinically evaluate gout disease burden (palpable tophi, frequency and severity of acute and chronic symptoms and signs)

* Examples of serum urate-elevating drugs that may not be essential in a given patient:

- Thiazide and loop diuretics not essential for optimal management of hypertension in an individual patient.
- Niacin not essential for optimal management of hyperlipidemia in an individual patient.
- Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus) not essential for immune suppression, such as in a major organ transplant patient.

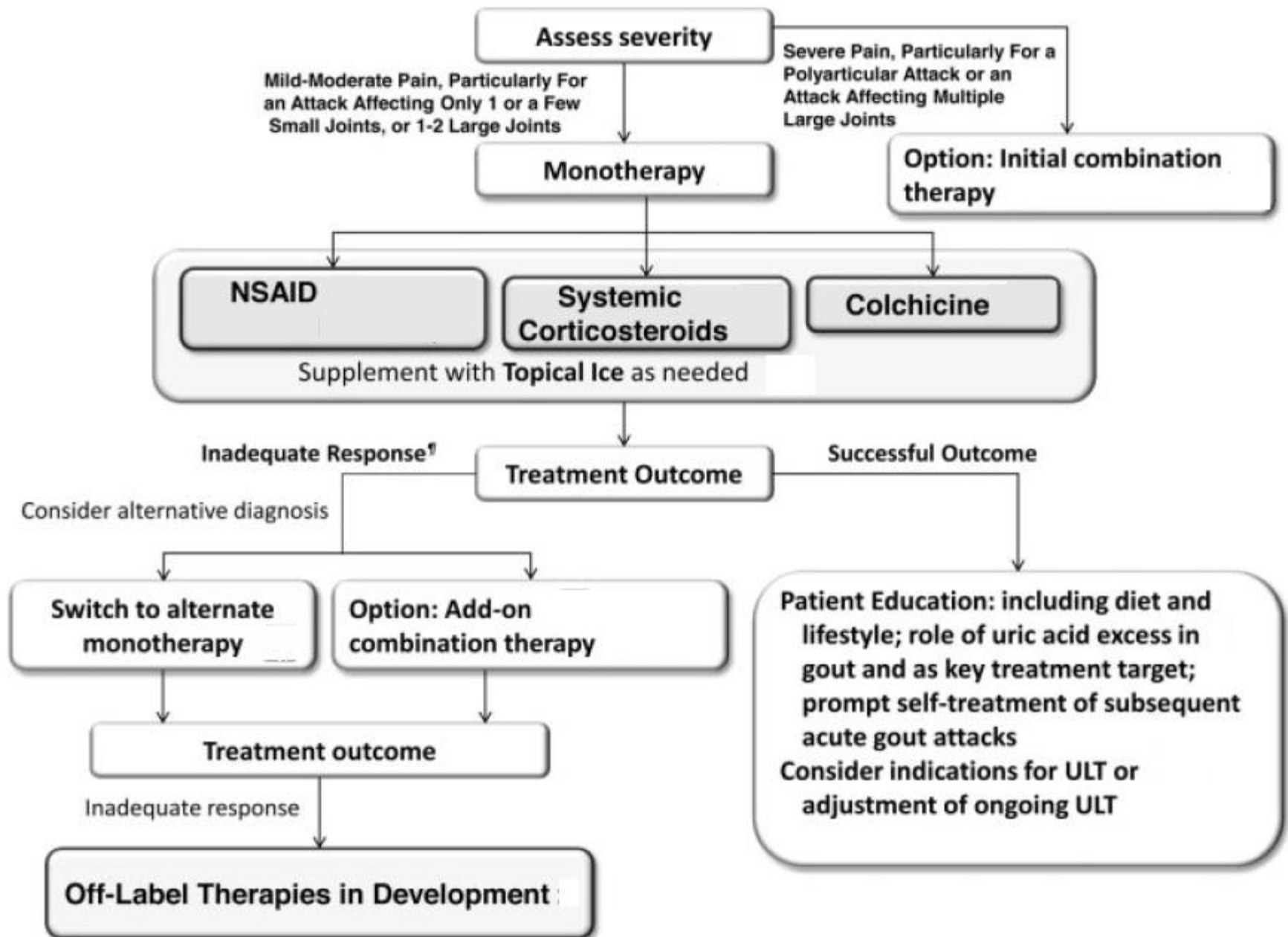


Indications for Pharmacologic ULT

Any patient with established diagnosis of gouty arthritis and

- **Tophus or tophi** by clinical exam or imaging study
- **Frequent attacks** of acute gouty arthritis (≥ 2 attacks/yr)
- **CKD stage 2 or worse**
- **Past urolithiasis**

MANAGEMENT OF AN ACUTE GOUT ATTACK



ALGORITHM FOR TREATMENT OF HYPERURICEMIA

