

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Dottorato di Ricerca in Ipertensione e Prevenzione del Rischio

Cardiovascolare



**STUDIO DI CORRELAZIONE TRA URICEMIA E
PARAMETRI METABOLICI NELLA
POPOLAZIONE GENERALE.
DATI DELLO STUDIO PAMELA.**

Tutore: Chiar.mo Prof. Guido GRASSI

Co-tutore: Prof. Michele BOMBELLI

Tesi di Dottorato di:

Cristiana SCARANNA

Matr. N. 553802

Anno Accademico 2011-2012

A Marco, Martina e Camilla

INDICE

Introduzione	1
1. Metabolismo dell'acido urico	2
1.1 Mutazione dell'uricasi e azioni dell'acido urico	8
2. Iperuricemia	13
3. Complicanze nefro-articolari dell'iperuricemia	18
3.1 Gotta	18
3.2 Nefrolitiasi	24
3.3 Nefropatia da acido urico	25
4. Complicanze cardio-metaboliche dell'iperuricemia	27
4.1 Iperuricemia cronica e rischio cardiovascolare	27
4.2 Iperuricemia cronica e sindrome metabolica	35
4.3 Iperuricemia cronica e ipertensione arteriosa	39
4.4 Iperuricemia cronica e malattia renale	44
4.5 Iperuricemia cronica e scompenso cardiaco	45
4.6 Iperuricemia cronica, rischio coronarico e cerebrovascolare	47

Scopo dello studio	49
Materiali e Metodi	51
1. Selezione del campione	52
2. Procedure diagnostiche	53
3. Follow-up	55
4. Analisi statistica	55
Risultati	57
1. Popolazione generale	58
2. Popolazione oggetto di studio	59
3. Acido urico e mortalità	60
Discussione e conclusioni	62
Tabelle e figure	66
Bibliografia	80

INTRODUZIONE

1. METABOLISMO DELL'ACIDO URICO

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine. Le più importanti fonti di purine possono essere endogene, per sintesi *de novo*, oppure esogene, cioè derivate dalla dieta (1,2).

L'acido urico è un acido debole, con pKa di circa 5.75 nel sangue (5.35 nelle urine). Al pH fisiologico di 7.4, circa il 99% del composto totale si trova nella forma ionizzata di urato ($\text{Acido urico} \leftrightarrow \text{Urato}^- + \text{H}^+$). Gli urati sono largamente presenti nel plasma, nei liquidi extracellulari e nel liquido sinoviale sottoforma di urato monosodico e nelle urine sottoforma di urato di potassio, di ammonio e di calcio. L'urato monosodico viene facilmente dializzato nel plasma; il suo legame alle proteine plasmatiche ha un significato fisiologico marginale.

Il plasma è saturo a una concentrazione di urato monosodico pari a 6.8 mg/dl a 37°C, mentre a concentrazioni superiori è sovrasaturo; si creano quindi, le condizioni per la precipitazione dei cristalli di urato. Tuttavia, a volte, tale precipitazione non avviene neppure a concentrazioni elevatissime (80 mg/dl), probabilmente per la presenza nel plasma di sostanze solubilizzanti.

Nel tratto urinario, dove il pH scende a 5.7, la maggior parte dell'urato si presenta in forma di acido urico.

Nella maggior parte dei mammiferi, l'urato ossidasi o uricasi (enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi) catalizza l'ossidazione dell'acido urico in allantoina.

Quest'ultima, essendo molto più solubile dell'acido urico, non cristallizza nei liquidi biologici e viene eliminata per via renale. L'azione dell'uricasi conduce, pertanto, ad una riduzione marcata del livello di uricemia. Al contrario, nell'uomo l'uricasi è strutturalmente modificata in uno stato silente. Pertanto, l'acido urico, dovendo essere eliminato come tale ed essendo scarsamente solubile, si può depositare a

livello dei tessuti e delle vie escrettrici renali, come si verifica nei soggetti con iperuricemia cronica (3, 4).

La concentrazione degli urati nel plasma varia con l'età e il sesso del soggetto. Nella maggior parte dei bambini l'uricemia è compresa tra 3 e 4 mg/dl. Questi valori tendono poi ad aumentare nei maschi durante la pubertà, mentre restano bassi nelle femmine fino alla menopausa. L'adulto maschio ha normalmente una quantità di urato corporea approssimativamente di 1200 mg, il doppio di una femmina adulta. Questa differenza di sesso può essere spiegata da una maggiore escrezione renale di urato nelle donne fertili dovuta agli effetti degli estrogeni, che verosimilmente riducono il numero di trasportatori attivi renali dell'urato, determinando un minor riassorbimento tubulare renale dell'acido urico e così un'aumentata clearance dell'urato (5). I valori medi nell'adulto sono di 6.8 mg/dl nei maschi e di 6 mg/dl nelle femmine, i cui livelli di uricemia si avvicinano a quelli del sesso maschile dopo la menopausa.

Le concentrazioni plasmatiche di acido urico variano anche in rapporto con l'altezza, il peso, la pressione arteriosa, la funzione renale e l'assunzione di alcool.

Ogni giorno con gli alimenti ne introduciamo in media circa 100-200 mg; più importante è la quota di produzione derivante dal metabolismo endogeno (600-700 mg) con una produzione totale di circa 700-900 mg al giorno.

La concentrazione di urati nell'organismo è il risultato del rapporto tra la quantità di urati prodotta e quella escreta. La produzione degli urati dipende dal contenuto purinico della dieta e quindi dalla velocità dei processi biosintetici, dalla degradazione e dal recupero delle purine.

Le purine (adenina e guanina) vengono sintetizzate secondo una via che ha come primi precursori due molecole: il fosforibosilpirofosfato (P-ribosio-PP) e la glutamina.

Mediante l'azione di un enzima, l'amidofosforibosiltransferasi, si ha la formazione della 5 P-ribosilamina che è il primo elemento che servirà per la sintesi completa dell'anello purinico. Questa è piuttosto complessa e richiede l'intervento di aminoacidi (glicina e acido aspartico), di una seconda molecola di glutamina, di due radicali formilici ed infine di CO₂ e ATP. Si formerà quindi un intermediario il cui nome è acido inosinico (IMP) che può essere convertito in adenosin monofosfato (AMP) e guanosin monofosfato (GMP). Questi sono costituenti fondamentali per la sintesi degli acidi nucleici e per la formazione di molecole energetiche come l'ATP e trasduttori di segnali intracellulari come l'AMP ciclico e il GMP ciclico.

AMP e GMP sono defosforilati rispettivamente in adenosina e guanosina ad opera della 5-nucleotidasi, enzima non specifico. L'adenosina viene deaminata idroliticamente in inosina dalla adenosina deaminasi. Inosina e guanosina vengono poi demolite in ribosio-1-fosfato e, rispettivamente, in ipoxantina e guanina dalla purin nucleoside fosforilasi, enzima non specifico che rompe il legame β-glicosidico fra base e ribosio introducendo una molecola di fosfato. La guanina viene deaminata idroliticamente in xantina dalla guanina deaminasi e la ipoxantina viene ossidata in xantina dalla xantina ossidasi. La stessa xantina ossidasi ossida anche la xantina in acido urico.

Gli acidi nucleici sono strutture precarie e la loro sintesi e catabolismo sono continui: vi sono quindi dei sistemi mediante i quali si cerca di riutilizzare almeno in parte le basi puriniche provenienti dalla loro distruzione. La quota in eccesso, attraverso una serie di passaggi catalizzati da enzimi specifici viene eliminata come acido urico.

Il punto chiave della reazione è quello rappresentato dall'unione del P-ribosio-PP con la glutamina a formare fosforibosilamina ad opera dell'enzima amidofosforibosil transferasi. La quantità di enzima in forma attiva è sotto il controllo a feed-back negativo da parte delle basi puriniche e positivo da parte del P-ribosio-PP.

Un'eccessiva disponibilità di P-ribosio-PP e dell'altro substrato necessario, cioè la glutamina, tende quindi a favorire la reazione.

Una via secondaria di regolazione è rappresentata dal meccanismo di recupero delle basi puriniche per azione della ipoxantina fosforibosiltransferasi (HPRT) che catalizza la reazione tra il PRPP e l'ipoxantina e la guanina con formazione dei rispettivi ribonucleotidi IMP e acido guanilico (GMP). Quindi, un'aumentata azione dell'HPRT determina una riduzione della concentrazione di PRPP e un aumento dei ribonucleosidi ad azione inibitoria con riduzione della biosintesi de novo di purine.

Con l'eccezione del contributo minore aspecifico delle perossidasi e catalasi, i tessuti umani non sono in grado di metabolizzare urato. Così, per mantenere l'omeostasi, l'urato deve essere eliminato da parte dell'intestino e del rene.

L'ingresso di urato nell'intestino è probabilmente un processo passivo che varia con la concentrazione plasmatica di urato. Alcuni batteri possiedono l'enzima uricasi e sono quindi in grado di trasformare in allantoina l'acido urico presente nelle secrezioni gastrica, biliare, pancreatica e intestinale (circa 200-300 mg/die). Questo processo di distruzione (uricolisi intestinale) è responsabile di circa un terzo dell'urato totale smaltito, quasi tutto l'urato eliminato per vie extrarenali. Tale via di eliminazione non appare essere ridotta nell'iperuricemia, ma anzi può rappresentare la principale via di escrezione nei soggetti con un deficit dell'eliminazione renale (6).

Lo smaltimento giornaliero dei rimanenti due terzi avviene a livello renale. Il processo di escrezione di acido urico da parte dei reni è caratterizzato da quattro fasi: la filtrazione glomerulare, il riassorbimento presecretorio, la secrezione e il riassorbimento postsecretorio, dei quali gli ultimi 3 steps si svolgono nel tubulo prossimale. In questo modello il riassorbimento tubulare prossimale è seguito dalla secrezione tubulare nel segmento S2 del tubulo prossimale che riporta circa il 50% dell'urato filtrato indietro nel lume tubulare. Questo processo secretorio è la

spiegazione di molto dell'acido urico escreto. Comunque, la maggior parte dell'urato secreto subisce un riassorbimento postsecretorio che avviene prevalentemente nell'ultimo segmento (S3) del tubulo prossimale.

Tra i trasportatori dell'acido urico vi sono URAT1 e Glut9 che fanno parte della famiglia dei trasportatori anionici organici (OAT) e hanno effetti predominanti sui livelli di urato sierico (8).

Uno scambiatore urato/anioni organici che media il riassorbimento di acido urico a livello del tubulo prossimale (URAT1) è stato identificato e caratterizzato (9). La proteina URAT1 è situata a livello della membrana luminale delle cellule epiteliali del tubulo renale prossimale ma non è presente sulle cellule del tubulo distale. Il trasporto di urato mediato da URAT1 è indipendente da un cotrasporto diretto sodio-urato e non è guidato da un potenziale di membrana.

Il trasporto mediato da URAT1 è, invece, regolato selettivamente da anioni organici, compresi i metaboliti: lattato, nicotinato, acetoacetato, idrossibutirrato e succinato. L'accumulo intracellulare di anioni organici, per i quali URAT1 ha affinità, favorisce il riassorbimento di urato in cambio di questi anioni, che spostano i loro gradienti elettrochimici nel lume tubulare. Questo schema costituisce la base per lo sviluppo di iperuricemia associata ad aumentati livelli di questi anioni.

Anche alcuni farmaci, comprendenti probenecid, fenilbutazone, sulfonpirazone, losartan, benzbromarone e diuretici, coinvolgono il trasporto di urato mediante inibizione di URAT1.

Farmaci e metaboliti con affinità per URAT1 hanno un effetto uricosurico quando agiscono dal lume tubulare, mentre hanno un effetto uricoritenitivo quando agiscono dallo spazio intracellulare, costituendo una base per la regolazione dei livelli di acido urico ematico mediata da URAT1.

Sebbene le caratteristiche funzionali di URAT1 sembrano spiegare molto delle dinamiche di movimentazione dell'acido urico tubulare renale e molti degli effetti di farmaci e metaboliti sul trasporto di acido urico nel rene, la conoscenza di questi processi rimane incompleta. URAT1 non spiega in modo esaustivo il trasporto di urato renale in ogni individuo normale o nei pazienti con gotta primaria.

In primo luogo, studi sulla struttura e funzione di URAT1 nei pazienti con gotta primaria non hanno confermato che la maggior parte dei casi di gotta primaria con escrezione ridotta di acido urico derivi da un'aumentata espressione di URAT1, come risultato di alterazioni strutturali del trasportatore o del suo gene (per un polimorfismo genetico), né da un aumentato numero di molecole trasportatrici dovuto ad un'alterata funzione di un effettore del turnover di URAT1 (10). Infatti, gotta ed iperuricemia sono state associate ad un numero di geni per trasportatori dell'urato renale in aggiunta a SLC22A12. Questi comprendono SLC2A9 (gene codificante Glut9), ABCG2, SLC17A1 (gene codificante un cotrasportatore di sodio-fosfato, NPT1), SLC17A3 (gene codificante un altro cotrasportatore sodio-fosfato, NPT4), SLC22A11 (gene codificante un trasportatore di anioni organici, OAT4) e SLC16A9 (gene codificante un trasportatore di acido monocarbossilico, MCT9). Inoltre, associazioni genetiche tra il livello di acido urico e il gene PDZK1 supportano anche l'importanza del complesso URAT1-PDZ-NPT1 nel controllo del riassorbimento/secrezione di urato.

In secondo luogo, il constatare che la frazione di escrezione renale di urato ($FR_{ur} = \text{clearance acido urico} / \text{clearance creatinina} \times 100$) nei ratti privati di URAT1 rimane sostanzialmente minore di 1.0, suggerisce che altri meccanismi di riassorbimento dell'acido urico oltre ad URAT1 contribuiscano al processo (11).

Il gene trasportatore SLC2A9 ha un effetto più incisivo sui livelli di acido urico. Codificato dal gene SLC2A9 sul cromosoma 4, il trasportatore 9 del glucosio

(GLUT9) è un trasportatore dell'urato regolato dal voltaggio, che media il riassorbimento di urato dalle cellule tubulari al circolo. Nell'uomo, GLUT9 esiste in due isoforme: GLUT9L, identificato sulla parte basolaterale delle cellule epiteliali dei tubuli renali prossimali, e GLUT9S sulla superficie apicale (12). Come per URAT1, il riassorbimento di urato mediato da GLUT9 è inibito da agenti uricosurici, come probenecid e benzbromarone (13).

GLUT9, quando espresso sugli oociti di *Xenopus laevis*, mostra una forte capacità di trasporto dell'acido urico; precedentemente era stato identificato come un trasportatore del fruttosio. È possibile che questo reperto possa contribuire alla comprensione delle associazioni di iperuricemia, gotta e componenti della sindrome metabolica con diete ricche di sciroppo glucosio ad alto contenuto di fruttosio (14).

1.1 Mutazione dell'uricasi e azioni dell'acido urico

L'acido urico è un prodotto del metabolismo delle purine, in quanto generato dalla distruzione di DNA, RNA e ATP. L'enzima dell'immediato precursore è la xantina ossidoreduttasi, che converte la xantina in acido urico con generazione di ossidanti (anione superossido o perossido idrogeno) o NADH. In alcune specie l'acido urico è poi metabolizzato in allantoina dall'enzima uricasi (urato ossidasi). In base alla specie, l'allantoina può essere ulteriormente degradata da parte di allantoinase e allantoincase per generare ammonio.

Molti mammiferi hanno uricasi funzionante e hanno livelli di acido urico nel range di 1-2 mg/dl (0.06-0.12 mM). Diversamente, i livelli di acido urico sierico sono più alti nell'uomo per mutazioni del gene uricasi che avvennero a metà del Miocene. Diverse scoperte indicano che la perdita dell'uricasi negli uomini possa essere avvenuta in modo graduale, con una progressiva perdita di attività (dovuta a mutazioni nella regione promoter) seguita da una completa inattività del gene (15).

L'osservare che mutazioni parallele coinvolgenti uricasi avvennero nell'evoluzione dei primi ominidi suggerisce con forza che avere livelli di acido urico più alti doveva costituire un vantaggio selettivo durante il Miocene.

L'acido urico può funzionare come antiossidante, ma nello stesso tempo può funzionare anche come pro-ossidante. L'acido urico è ritenuto un antiossidante idrosolubile ed è considerato uno dei più importanti antiossidanti del plasma (16). In particolare, è capace di prevenire la tossicità delle forme reattive dell'ossigeno rallentando la degradazione di superossidodismutasi, un enzima dotato di importante attività antiossidante nell'ambito dell'endotelio vascolare, e prevenendo in tal modo la formazione di perossinitrito a partire da monossido di azoto e da radicale superossido. Al perossinitrito viene attribuita la capacità di intervenire nella patogenesi di numerose condizioni morbose quali malattie cardiovascolari, stati infiammatori, neoplasie, ictus cerebrale, diabete mellito e malattie neurodegenerative. Inoltre, l'acido urico può reagire con una varietà di sostanze includenti perossido di idrogeno, radicale idrossilico, ossido nitrico, neutralizzando il loro effetto tossico (17), ma nello stesso tempo alcune di queste reazioni producono radicali e sostanze alchilanti che possono essere dannose (18).

Un'ipotesi è che l'incremento di acido urico portò ad una maggiore durata di vita e ad una più alta performance mentale che aiutò ad accelerare l'evoluzione dell'uomo. È stato infatti segnalato che l'acido urico abbia proprietà neurostimolanti basate sulla sua somiglianza nella struttura chimica con la caffeina (19) e fondate su studi epidemiologici e sperimentali che suggerivano potesse avere un ruolo nell'incremento dell'attività locomotrice e nella performance mentale (20).

Ipotesi alternative potrebbero includere la possibilità che un aumento dell'acido urico possa migliorare la funzione immunologica innata e la capacità di difesa da infezioni e tumori.

A tale proposito, tra le recenti acquisizioni sul ruolo dell'acido urico in patologia umana merita di essere menzionata quella relativa alla capacità immunostimolante di questa molecola. L'ipotesi è stata avanzata considerando che il potenziamento dei vaccini viene ottenuto con l'associazione di adiuvanti che agiscono previo legame ai recettori TLR dei monociti, che svolgono un importante ruolo nella risposta immunitaria, idonei a riconoscere regioni strutturali delle molecole di origine batterica ed a stabilire un legame con esse ma non con quelle di provenienza umana. Il riconoscimento da parte di questi recettori è determinante perché l'antigene possa indurre attivazione dei linfociti T; in assenza di esso, infatti, il contatto con l'antigene può determinare un effetto di tolleranza anziché di stimolo immunitario. Un adiuvante noto per la capacità di attivare i linfociti T è il citosol proveniente da cellule di mammiferi danneggiate. Le componenti citosoliche dotate di attività adiuvante sono due: una sostanza ad elevato peso molecolare, la cui natura non è stata ancora definita; l'altra è l'acido urico (21). Si ritiene pertanto che la morte cellulare programmata dia inizio ad un processo di degradazione delle purine con produzione locale di acido urico, che agirebbe come "segnale di danno" diretto al sistema immunitario. Anche con questo meccanismo la presenza di acido urico conferirebbe una protezione per la sopravvivenza (22).

Johnson e colleghi nel loro studio hanno recentemente proposto un'ipotesi su come una mutazione di uricasi possa determinare un vantaggio selettivo aumentando la pressione arteriosa. Nello specifico, ci sono evidenze che durante il primo Miocene ci fu un marcato incremento delle specie di scimmia. A metà del Miocene ci fu un globale raffreddamento ("la distruzione del Miocene") associato all'estinzione di numerose specie, probabilmente comprendenti molte specie di scimmie. Durante questo periodo vaste aree di foreste pluviali seccarono, lasciando savane e praterie, e obbligando i primi ominidi a sviluppare una camminata con le nocche e a cambiare

dieta. La dieta Paleolitica fu povera di sodio e quindi, la sopravvivenza si sarebbe ottimizzata per quelle specie che potevano mantenere la pressione arteriosa e la sensibilità al sale. E' stato ipotizzato che questo evento abbia conferito un vantaggio ai fini della sopravvivenza di mammiferi che si alimentavano con cibi vegetali, e quindi poveri di sale, e che stavano assumendo la posizione eretta; in altri termini, l'aumento dell'uricemia conseguente alla scomparsa dell'uricasi nei primati viene interpretato come un fenomeno favorevole in quanto capace di compensare l'iponatriemia e quindi utile per mantenere o elevare la pressione arteriosa rendendola adeguata all'ortostatismo (23).

L'evidenza che l'acido urico sia coinvolto nella pressione arteriosa nell'uomo è convincente. Ora ci sono estesi studi che mostrano che un elevato acido urico predice in modo indipendente lo sviluppo di ipertensione arteriosa. Inoltre, recenti trials clinici hanno mostrato che abbassando l'acido urico si riduce la pressione arteriosa sia in adolescenti che in adulti ipertesi.

Oltre ad aumentare la pressione arteriosa, studi recenti sostengono che l'acido urico abbia un ruolo nell'insulino-resistenza e nell'obesità. Infatti, il fruttosio, che è in grado di aumentare rapidamente l'acido urico, induce sindrome metabolica negli animali e questo può essere migliorato abbassando l'acido urico. Il meccanismo mediante cui l'acido urico determina i componenti della sindrome metabolica è probabilmente dovuto alla sua capacità di bloccare alcune azioni dell'insulina riducendo l'ossido nitrico endoteliale, oltre ad un effetto diretto dell'acido urico sull'adipocita.

Così, la mutazione di uricasi può aver conferito un vantaggio selettivo aiutando l'aumento della pressione arteriosa, stimolando la sensibilità al sale e inducendo insulino-resistenza e lieve obesità, e quindi aiutando a promuovere la sopravvivenza durante un periodo di carestia e stress.

Come può una mutazione che costituì un vantaggio selettivo nel Miocene, ora giocare un ruolo nell'epidemia cardiovascolare? La conseguenza della mutazione di uricasi è che gli uomini non solo hanno livelli di acido urico più alti di molti mammiferi, ma inoltre non possono regolare effettivamente tali livelli. Poiché l'abituale dieta Occidentale ha un alto contenuto di carne e fruttosio, entrambi generatori di acido urico, gli uomini oggi hanno valori più alti di acido urico (range 4-10 mg/dl) in confronto ai primati che mancano dell'uricasi (i cui livelli di acido urico sono tipicamente nel range di 3-4 mg/dl). Studi preliminari sugli indiani Yanomamo che vivono nel loro habitat naturale e con la loro dieta primitiva hanno riscontrato livelli di acido urico sierico nel range di 2-4 mg/dl, suggerendo che gli uomini primitivi avevano valori di acido urico più bassi rispetto ad oggi. Nella società d'oggi si assumono significativamente più dolci (contenenti fruttosio) e carni (contenenti purine), così che nei soggetti con più alti livelli di acido urico si sviluppa elevata pressione arteriosa (ipertensione), insulino-resistenza, obesità e anche diabete e patologie cardiovascolari (24).

2. IPERURICEMIA

L'iperuricemia è una alterazione metabolica sempre più diffusa in tutti i paesi industrializzati, ma anche nei paesi in via di sviluppo. La prevalenza dell'iperuricemia varia da 2 a 13.2% nei soggetti seguiti ambulatorialmente ed è in qualche misura maggiore tra i pazienti ospedalizzati.

Per iperuricemia si intende la presenza di concentrazioni sieriche di acido urico eccedenti i livelli di saturazione nel plasma a 37°C (6.8 mg/dl temperatura e pH fisiologico). L'iperuricemia può essere anche definita sulla base del rischio che si sviluppi la gotta o l'urolitiasi. Tale rischio aumenta con concentrazioni di urati nel plasma superiori a 7 mg/dl e aumenta proporzionalmente con l'incremento dell'uricemia. In presenza di iperuricemia, il plasma e il compartimento extracellulare sono sovrasaturi e la concentrazione corporea di urati è aumentata. Un'iperuricemia prolungata predispone all'insorgenza di manifestazioni cliniche come l'artrite gottosa e a disfunzioni renali.

La terapia farmacologica dell'iperuricemia asintomatica nella maggior parte degli individui non è giustificata dall'analisi dei rischi-benefici. I rischi della terapia includono infatti reazioni tossiche potenzialmente severe e anche mortali verso agenti come allopurinolo e colchicina (25). Esistono sostanzialmente tre situazioni nelle quali la terapia è giustificata per forme asintomatiche: in soggetti che presentano concentrazioni di urato plasmatico maggiori di 13 mg/dl negli uomini e 10 mg/dl nelle donne, in quanto si possono accompagnare a elevato rischio nefrotossico; in individui con un'escrezione urinaria di acido urico in eccesso di 1100 mg (6.5 mmol) al giorno poichè si associa ad un rischio aumentato del 50% di calcoli di acido urico (26); nei pazienti sottoposti a radioterapia o chemioterapia che

potrebbero essere esposti al rischio di nefropatia acuta da acido urico per l'estesa citolisi tumorale (27).

L'iperuricemia può dipendere da un'aumentata produzione o da una ridotta escrezione dell'acido urico, o da una combinazione di entrambi questi processi.

1) Aumentata produzione di acido urico

La dieta costituisce per l'organismo una fonte esogena di purine e contribuisce così alla concentrazione degli urati nel siero in rapporto al suo contenuto in purine. Infatti, una dieta povera di purine determina una riduzione della concentrazione degli urati nel siero fino a 60 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl) e dell'escrezione urinaria dell'acido urico fino a 1.2 mmol/die (200 mg/die). Dal momento che il 50% delle purine introdotte con l'alimentazione come RNA e il 25% di quelle introdotte come DNA compaiono nelle urine come acido urico, gli alimenti ricchi di acidi nucleici (quali il fegato, il pancreas e il timo, il rene e le acciughe) influiscono in modo significativo sui livelli degli urati nel siero.

Anche le fonti endogene di purine influenzano la concentrazione degli urati nel siero. I livelli sierici di urato sono strettamente correlati alla sintesi ex novo delle purine, che dipende in parte dai livelli di PRPP, come dimostrato dalle due patologie dovute a errori congeniti del metabolismo delle purine. Sia l'aumentata attività della PRPP sintasi sia il deficit di HPRT sono associati ad un'eccessiva sintesi di purine, a iperuricemia e a iperaciduria. Una malattia legata al cromosoma X che causa un aumento dell'attività dell'enzima PRPP-sintetasi determina un aumento della produzione di PRPP e della biosintesi de novo di acido urico. Il PRPP è substrato e attivatore allosterico dell'amido-PRT, il primo enzima della via biosintetica de novo. Il difetto di HPRT, anch'esso legato al cromosoma X, aumenta la biosintesi di urato in due modi. Il PRPP si accumula in conseguenza del ridotto utilizzo della via di

recupero e a sua volta fornisce una maggiore quantità di substrato per l'amido-PRT e per la biosintesi de novo. Inoltre la ridotta formazione di nucleosidi monofosfati IMP e GMP attraverso la via di recupero riduce l'inibizione a feedback negativo sull'amido-PRT, aumentando ulteriormente la biosintesi.

Anche un'accelerata degradazione dei nucleotidi purinici può causare iperuricemia, come avviene in tutte quelle condizioni che si associano a un rapido turnover cellulare, a rapida proliferazione o a morte cellulare (crisi blastica delle leucemie, chemioterapia, emolisi o rabdomiolisi). In queste situazioni gli acidi nucleici rilasciati dalle cellule vengono idrolizzati da nucleasi e fosfodiesterasi a dare nucleosidi monofosfato che vengono degradati a nucleosidi, basi azotate e urato. L'iperuricemia può comparire dopo un esercizio fisico estremamente intenso o nello stato di male epilettico in seguito all'eccessiva degradazione dell'ATP muscoloscheletrico, nonché nella glicogenolisi di tipo III, V e VII. Sempre a un'aumentata degradazione dell'ATP sono legate le iperuricemie riscontrabili nei fumatori, nei soggetti che hanno un infarto miocardico e nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta.

2) Ridotta escrezione di acido urico

Più del 90% dei soggetti con iperuricemia sostenuta ha un difetto del metabolismo renale dell'acido urico. Nell'iperuricemia associata alla gotta il difetto renale è evidenziato dalla riduzione del normale rapporto tra clearance degli urati e filtrazione glomerulare (o tra clearance degli urati e dell'inulina) in un ampio intervallo di carichi filtrati. L'escrezione renale di acido urico nei pazienti gottosi è quindi del 40% inferiore rispetto a quella dei soggetti normali per qualsivoglia concentrazione plasmatica di urati. Sia nei soggetti gottosi che in quelli sani, l'escrezione di urati aumenta con l'ingestione o l'infusione endovenosa di purine, anche se nei soggetti

gottosi le concentrazioni di acido urico devono essere da 60 a 120 $\mu\text{mol/l}$ (1-2 mg/dl) superiori a quelle dei soggetti normali perché venga raggiunta un'equivalente escrezione di acido urico.

Un'alterata escrezione renale di acido urico può essere teoricamente dovuta a una ridotta filtrazione glomerulare, come a una ridotta secrezione tubulare o a un aumento del riassorbimento tubulare. La ridotta filtrazione degli urati non sembrerebbe causare iperuricemia primitiva, ma contribuirebbe all'iperuricemia osservabile nei pazienti con insufficienza renale. Anche se l'iperuricemia viene costantemente riscontrata nei pazienti con malattie renali croniche, la correlazione tra creatininemia, iperazotemia e livelli di urati è poco significativa. Infatti, anche se l'escrezione di acido urico per unità di filtrato glomerulare aumenta progressivamente nell'insufficienza renale, la capacità di secrezione tubulare appare conservata, la capacità di riassorbimento tubulare si riduce e la clearance extrarenale dell'acido urico aumenta con l'aggravarsi del danno renale.

Una ridotta secrezione del tubulo prossimale causa iperuricemia secondaria in condizioni di acidosi, come nel caso della chetoacidosi diabetica, degli stati di denutrizione, nell'intossicazione da alcool, nell'acidosi lattica e nell'intossicazione da salicilati, in cui gli acidi organici che si accumulano (β -idrossibutirrato, acetoacetato, lattato e salicilati) competono con gli urati per la secrezione tubulare. L'iperuricemia può essere dovuta a un aumentato riassorbimento dell'acido urico, distalmente rispetto al sito di secrezione. Questo è il meccanismo alla base dell'iperuricemia con deplezione del volume cellulare che si verifica nel diabete insipido e in corso di terapia diuretica.

3) Meccanismi combinati

In alcuni casi l'iperuricemia è determinata sia da aumentata produzione che da diminuita escrezione di urati. I pazienti con deficit di glucosio-6-fosfatasi, l'enzima che idrolizza il glucosio-6-fosfato in glucosio, sono iperuricemici fin dall'infanzia e in essi la gotta si sviluppa precocemente. L'aumento della produzione di urati è dovuto all'accelerata degradazione dell'ATP durante il digiuno o nell'ipoglicemia; inoltre, la presenza di bassi livelli di nucleosidi monofosfato determina una riduzione del feedback negativo sull'amido-PRT con incremento della sintesi ex novo delle purine. Questi pazienti possono sviluppare anche una iperlattacidemia che blocca l'escrezione di acido urico riducendo la secrezione tubulare.

Anche nei soggetti con intolleranza al fruttosio da deficit della fruttosio-1-fosfato aldolasi si sviluppa un'iperuricemia sia da aumentata produzione sia da ridotta escrezione di acido urico. Nei soggetti omozigoti il vomito e l'ipoglicemia dopo assunzione di fruttosio possono condurre ad insufficienza epatica e disfunzione del tubulo renale prossimale. L'assunzione di fruttosio, il substrato dell'enzima, causa accumulo di fruttosio-1-fosfato e, conseguentemente, deficit di ATP, accelerato catabolismo dei nucleotidi purinici e iperuricemia. Sia l'acidosi lattica sia l'acidosi tubulare renale contribuiscono alla ritenzione di urati. Nei soggetti eterozigoti si osserva iperuricemia e un terzo di questi pazienti manifesta gotta. La prevalenza dell'eterozigosi è pari allo 0.5-1.5% e ciò suggerisce che il deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi potrebbe essere una causa relativamente comune di gotta familiare.

Anche l'assunzione di alcool causa iperuricemia con lo stesso meccanismo, ovvero accelerando la degradazione epatica di ATP e aumentando la produzione di urato. L'elevato contenuto in purine di bevande alcoliche come la birra può essere un'altra causa.

3. COMPLICANZE NEFRO-ARTICOLARI DELL'IPERURICEMIA

3.1 GOTTA

Mentre in passato la gotta era considerata la "malattia dei ricchi" in quanto si associava ad un tenore di vita elevato, negli ultimi decenni essa è diventata una malattia metabolica diffusa in tutti gli strati della popolazione. Le cause di questa rilevante diffusione vanno ricercate in modificazioni delle abitudini alimentari, nella diffusione epidemica dell'obesità, nell'utilizzo di farmaci che interferiscono con la secrezione e l'eliminazione dell'acido urico, nell'aumentata aspettativa di vita e nella conseguente maggior diffusione di patologie che favoriscono l'accumulo di acido urico come l'insufficienza renale.

La gotta colpisce l'1-2% della popolazione adulta nei paesi sviluppati. In Italia si stima che ne sia affetto circa un milione di individui. La prevalenza della gotta aumenta con l'età fino a raggiungere percentuali del 7% nei maschi di età > di 65 anni e del 3% nelle donne di età > di 85 anni (28,29). La gotta è una patologia legata alla presenza di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni, nelle ossa e nei tessuti molli. Un lungo periodo di iperuricemia conduce alla deposizione di cristalli di urato, con conseguente reazione infiammatoria acuta e/o cronica. L'iperuricemia è una condizione predisponente necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo di depositi di cristalli di urato; la sua presenza non sempre porta allo sviluppo di gotta, anzi la maggior parte dei soggetti iperuricemici non sviluppano gotta. Lo sviluppo di gotta in un paziente con iperuricemia può essere dovuto a differenze individuali circa la formazione dei cristalli o la risposta infiammatoria a questi.

Da circa mezzo secolo, con l'avvento della microscopia a luce polarizzata nella pratica clinica, si ha la conferma del ruolo patogenetico del deposito di cristalli di

urato, grazie alla loro identificazione nel liquido sinoviale, diventata significativa per una rapida e definitiva diagnosi (30). Pertanto la diagnosi di gotta si focalizza sui fondamentali meccanismi fisiopatologici che definiscono la clinica: deposizione tissutale di cristalli di urato e le associate conseguenze infiammatorie, potenzialmente distruttive.

I tre stadi classici nella storia naturale della malattia sono:

- a) artrite gottosa acuta
- b) fase intercritica
- c) gotta cronica ricorrente e tofacea

a) Artrite gottosa acuta

L'artrite gottosa acuta spesso si presenta dopo anni di iperuricemia asintomatica. L'attacco acuto è caratterizzato dall'insorgenza generalmente notturna di intenso dolore, tumefazione ed impotenza funzionale; l'articolazione si presenta calda, rossa e tesa. L'acme della sintomatologia si raggiunge in 12-24 ore e la completa risoluzione, anche in assenza di terapia, avviene in pochi giorni/settimane. Inizialmente si ha il coinvolgimento di una articolazione. Almeno l'80% degli attacchi iniziali coinvolge una singola articolazione, più spesso la prima articolazione metatarsofalangea, ma anche le articolazioni tarsali, le caviglie e le ginocchia, il collo del piede, il polso e la borsa olecranica. È possibile che si verifichi un'estensione dei segni dell'infiammazione in regione periarticolare. Infine, si possono associare altri sfumati episodi infiammatori.

In alcuni casi la gotta compare con concentrazioni ematiche di urato normali o basse al momento dell'evento acuto (31). I bassi livelli di urato sembrano derivare dall'effetto delle citochine liberate durante l'infiammazione. Ad ogni modo, livelli

normali-bassi di urato sono stati rilevati nel 12-43% di pazienti con episodio gottoso acuto (32).

Nell'arco di 3-10 giorni gli attacchi iniziali tendono a cessare autonomamente e la maggior parte dei pazienti non accusa ulteriori sintomi fino all'episodio successivo.

Numerose situazioni promuovono o sono associate all'attacco acuto di artrite gottosa:

- trauma, intervento chirurgico, cibi grassi ed altri eccessi alimentari, disidratazione, infarto del miocardio ed ictus, sospensione della terapia con ormone adrenocorticotropo (ACTH), farmaci che influenzano le concentrazioni ematiche di urato (es. allopurinolo, agenti uricosurici, tiazidici o diuretici dell'ansa), basse dosi di aspirina. Negli uomini, l'aumentato consumo di alcolici è associato ad un aumentato rischio di insorgenza di gotta (33).

- un consumo di grandi quantità di carne e pesce è correlato ad alte concentrazioni ematiche di urato, mentre il consumo di prodotti caseari a basso contenuto di grassi, correla con bassi livelli di urato (34). Il consumo di caffè, e non di the, riduce il rischio di iperuricemia.

- elevate concentrazioni locali di urato, in concomitanza di ripetuti microtraumi articolari, degenerazioni precedenti o riduzione della temperatura da ipoperfusione distale.

- degenerazioni osteoartritiche alle articolazioni interfalangee (noduli di Heberden e Bouchard) (36), specialmente nei soggetti anziani con nefropatia cronica o in terapia con diuretici.

La forma poliarticolare compare come prima manifestazione in meno del 20% dei pazienti affetti da gotta ed è più frequente in fase tardiva. I sintomi poliarticolari sono comuni nelle gotte non trattate, in cui sono frequenti le recrudescenze, intervallate da piccoli o assenti periodi liberi da malattia ed in cui i depositi tofacei sono palpabili.

Una presentazione iniziale di gotta poliarticolare può essere frequente nei pazienti in cui la gotta è secondaria ad una malattia linfo/mieloproliferativa o nei pazienti trapiantati in terapia con ciclosporina.

E' necessario analizzare con microscopio a luce polarizzata il liquido sinoviale od il materiale tofaceo ottenuto dalle articolazioni o dalle borse. Questa metodica applicata durante un episodio gottoso acuto permette l'identificazione di cristalli intracellulari di urato monosodico nel liquido sinoviale. In assenza di mezzi per identificare i cristalli di urato o in caso di negatività dello studio con microscopio a luce polarizzata, un tentativo di diagnosi può essere fatto con criteri clinico-anamnestici (37) che includono: uno o più episodi pregressi di artriti monoarticolari seguite da un periodo intercritico completamente libero dai sintomi, acme dell'inflammazione in circa 24 ore, attacco monolaterale della prima articolazione metatarsofalangea, lesione con aspetto e sede simile a quella di un tofo.

I livelli di acido urico nel sangue possono essere normali o bassi durante un attacco acuto, anche se sono generalmente elevati, e possono essere utilizzati per monitorare la terapia ipouricemizzante. Sono inoltre utili le analisi delle urine, azotemia, creatininemia, conta dei globuli bianchi e profilo lipidico. La raccolta delle urine nelle 24 ore è preziosa per valutare il rischio di calcoli e per evidenziare la sovrapproduzione (acido urico escreto nelle 24 ore > 800 mg) o la ridotta escrezione di acido urico. Anche le indagini strumentali rivestono una certa importanza. E' tipico un quadro radiologico o mediante RMN caratterizzato da cisti ossee sottocorticali associate alla presenza di masse calcifiche nei tessuti molli. La TC può evidenziare depositi di urato. Infine anche lo studio ultrasonografico è in grado di evidenziare apparenti depositi tofacei (38).

L'obiettivo terapeutico dell'attacco gottoso acuto è una rapida e sicura eliminazione del dolore e della disabilità. In assenza di terapia le artriti gottose acute si risolvono

in qualche giorno o settimana. Ad ogni modo i sintomi migliorano velocemente con la somministrazione di farmaci antiinfiammatori. La risoluzione pronta e completa dei sintomi si ha con un inizio precoce di trattamento. FANS/inibitori COX-2 sono la terapia di prima scelta; sono efficaci in circa il 90% dei pazienti. La colchicina offre un più rapido e completo sollievo nelle gotte riacutizzate rispetto agli altri agenti antinfiammatori e gli effetti collaterali sono minori se somministrata a basse dosi. I glucocorticoidi possono essere somministrati per via intraarticolare o sistemica, sia orale che parenterale. L'iniezione intraarticolare è da considerarsi quando FANS e colchicina non possono essere assunti e si ha il coinvolgimento di solo una o due articolazioni.

Nei pazienti che presentano attacchi gottosi ricorrenti, una terapia antiuricemica va iniziata per prevenire e migliorare le complicanze da deposizione dei cristalli di urato.

b) Gotta intercritica ed artriti gottose ricorrenti

E' detto periodo intercritico quello che intercorre tra un attacco e il successivo. Anche dopo attacchi acuti severi e disabilitanti, i periodi intercritici inizialmente sono spesso completamente asintomatici. Questa successione non è comune in altre forme di artropatie e nel reumatismo palindromico, per questo la sua presenza è altamente suggestiva per la diagnosi. Gli intervalli tra gli attacchi hanno una durata variabile. La maggior parte dei pazienti affetti da gotta non trattata vanno incontro ad un secondo episodio nel giro di 2 anni (39). Il trend nei pazienti non trattati è quello di attacchi acuti sempre più ravvicinati, prolungati e disabilitanti, poliarticolari ed associati a febbre. Le artriti gottose tardive poliarticolari possono coinvolgere le articolazioni in modo sequenziale, simultaneo o un gruppo di articolazioni adiacenti, tendini e borse. Possono comparire erosioni ossee e deformità (artropatia gottosa

cronica). Questo stadio di artropatia gottosa cronica è spesso caratterizzato da depositi tofacei che contribuiscono a deformità e disabilità. L'inizio del periodo intercritico è un'ottima opportunità per confermare la diagnosi di gotta e identificare ed eliminare le cause reversibili di iperuricemia ed intraprendere terapia farmacologica per ridurre l'acido urico. La disponibilità di mezzi per controllare l'iperuricemia ha portato ad una riduzione di ricorrenza di artrite gottosa e tofi (40). È importante anche ottenere una modifica dello stile di vita e una correzione dei fattori di rischio; si consiglia di preferire prodotti caseari a basso contenuto di grassi, riducendo il consumo di carne rossa, pesce, bevande zuccherate e moderando il consumo di bevande alcoliche.

c) Gotta cronica tofacea

La gotta cronica tofacea è caratterizzata dalla presenza di tofi, cioè aggregati di cristalli di urato monosodico circondati da infiammazione granulomatosa. Questi possono essere reperiti a livello osseo, articolare, cartilagineo e cutaneo e del tutto raramente negli organi parenchimali. La reazione tissutale ai tofi è generalmente di tipo infiammatorio cronico, in cui concorrono immunità innata ed acquisita. Generalmente i tofi sono visibili o palpabili nei pazienti che hanno ricorrenti attacchi acuti di gotta per molti anni. Ad ogni modo, un esame microscopico della sinovia dei pazienti con attacco acuto, può mostrare microtofi circondati da un sottile strato di fibrociti, anche in assenza di tofi macroscopici. L'effetto patologico dei tofi consiste nel causare erosioni ossee, cartilaginee e dei tessuti molli, anche se questa loro capacità rimane inspiegata.

I tofi sono visibili e/o palpabili e possono comparire sulle orecchie o nei tessuti molli, come nelle strutture e nelle borse articolari. I tofi generalmente non sono dolenti o soffici. Possono assottigliare la pelle, mostrando un colore giallo o bianco.

Una risposta infiammatoria granulomatosa cronica è identificabile con esame istologico della lesione e con acuta infiammazione sui tofi adiacenti. L'infiammazione può estendersi oltre i confini della singola articolazione, producendo un ingrossamento generalizzato di un dito, dovuto alla presenza di tofi e/o all'infiammazione.

3.2 NEFROLITIASI

Il 5-10% di tutti i calcoli urinari in USA ed Europa sono rappresentati da calcoli di acido urico e sono più frequenti negli uomini.

I principali fattori coinvolti nella formazione di calcoli da acido urico sono: un'alta concentrazione urinaria di acido urico (per iper-uricosuria si intende un'escrezione urinaria nelle 24 ore di acido urico maggiore di 750 mg nelle donne e 800 mg negli uomini), un pH acido delle urine (< 6.0) e un ridotto volume urinario.

Vi sono diverse condizioni cliniche che predispongono alla nefrolitiasi da acido urico. In primo luogo la gotta. Si ha infatti che il 20% dei pazienti con gotta in assenza di efficace terapia anti-iperuricemica presentano calcolosi renale. La nefrolitiasi da acido urico può comparire a qualsiasi stadio della gotta, anche prima dell'insorgenza dell'artrite gottosa in circa il 40% dei pazienti. Nei pazienti con gotta e nefrolitiasi da acido urico, come nelle altre patologie da acido urico, il primo fattore predisponente è una persistente acidità urinaria (pH 5.0-5.5). Il basso pH urinario crea una condizione per cui l'acido urico precipita più facilmente, anche se la sua escrezione urinaria nelle 24 ore è normale.

In secondo luogo un'aumentata frazione di escrezione urinaria di acido urico. I farmaci uricosurici usati per la prevenzione della gotta producono solo un aumento transitorio dell'escrezione urinaria di acido urico, per cui non è verosimile che

possano aumentare il rischio di nefrolitiasi da acido urico. Al contrario, alcune rare mutazioni genetiche dei trasportatori renali di urato possono aumentare la frazione di escrezione urinaria di urato, tale da aumentare in modo persistente il rischio di formazioni calcolotiche. Poi vi è l'iperproduzione di acido urico. Infine altre condizioni predisponenti sono il diabete mellito e la sindrome metabolica. Esse infatti sono associate ad una riduzione dell'ammoniogenesi e del pH urinario (41), aumentando così l'incidenza di nefrolitiasi.

Le tre opzioni di trattamento per i pazienti con nefrolitiasi da acido urico comprendono:

- alcalinizzazione delle urine. L'alcalinizzazione delle urine è associata ad una riduzione di episodi ricorrenti di litiasi e può dissolvere i calcoli di acido urico già esistenti. Il target è un pH urinario compreso tra 6.1 e 7.0, non superiore per non aumentare il rischio di calcoli di fosfato di calcio. Si può somministrare bicarbonato di potassio con dosaggio da 40 ad 80 mEq al giorno.
- aumentare l'introito idrico. Almeno 2 litri al giorno.
- inibitori di xantine ossidasi. La somministrazione cronica di allopurinolo è generalmente riservata ai pazienti che continuano a formare calcoli di urato nonostante l'alcalinizzazione delle urine, una dieta a basso contenuto di purine ed incrementato input idrico.

3.3 NEFROPATIA DA ACIDO URICO

a) Nefropatia acuta da acido urico

La nefropatia acuta da acido urico provoca un'insufficienza renale anurica od oligurica dovuta alla precipitazione di acido urico nei tubuli renali e nei dotti collettori con ostruzione del flusso urinario (42). Questa condizione è spesso

secondaria ad un'iperproduzione ed ipersecrezione di acido urico nei pazienti con linfoma, leucemia o malattia mieloproliferativa, soprattutto dopo trattamento chemioterapico o radioterapico che inducono rapida lisi cellulare.

Generalmente non si presenta con sintomi tipici del tratto urinario, a meno di un dolore al fianco in caso di ostruzione pelvica o renale. Quando si ha un'importante lisi tissutale come nelle neoplasie, si possono reperire anche iperkaliemia, iperfosfatemia ed ipocalcemia.

Se riconosciuta, la nefropatia da acido urico è potenzialmente reversibile. Nei pazienti ad alto rischio (leucemia e linfoma da alto grado) la prevenzione consiste in una generosa idratazione endovenosa e nell'assunzione di allopurinolo. La terapia all'inizio del danno renale prevede anche eventualmente l'aggiunta di diuretici come acetazolamide. L'emodialisi può essere una soluzione nei pazienti con persistente oligo-anuria.

b) Nefropatia cronica da acido urico

La nefropatia cronica da acido urico è caratterizzata dalla deposizione di cristalli di urato nell'interstizio midollare. Questo porta ad una risposta infiammatoria cronica che può potenzialmente portare ad una fibrosi interstiziale e ad una nefropatia cronica(43). I cristalli di urato nella midollare sono rilevabili mediante biopsia e la clinica è aspecifica: peggioramento della funzione renale, sedimento urinario, lieve proteinuria ed aumento della concentrazione plasmatica di urato. Questo ne rende difficile la distinzione dalle altre nefropatie, come quella diabetica o ipertensiva.

4. COMPLICANZE CARDIO-METABOLICHE DELL'IPERURICEMIA

4.1 IPERURICEMIA CRONICA E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Il concetto che l'acido urico possa essere coinvolto nel determinismo del rischio cardiovascolare non è nuovo. Dal 1960 molti studi epidemiologici confermarono l'associazione tra il livello di acido urico sierico e varie patologie cardiovascolari, come l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi, l'ictus cerebrale di tipo ischemico, lo scompenso cardiaco acuto e cronico. Questa correlazione è stata osservata non solo per la franca iperuricemia (definita come acido urico plasmatico > 7 mg/dl negli uomini e > 6 mg/dl nelle donne), ma anche per valori di acido urico ai limiti superiori di norma (> 5.5 mg/dl) (44).

L'associazione tra elevato acido urico e ipertensione è stata osservata e riportata ripetutamente dal 1950 al 1980, ma ricevette relativamente poca attenzione per la mancanza di un meccanismo che correlasse queste alterazioni.

Inoltre, alcuni esperti, come il gruppo del Framingham Heart Study, sostennero che l'acido urico non fosse un fattore di rischio per malattie cardiovascolari e che i clinici avrebbero dovuto basarsi solamente sui classici fattori di rischio per la valutazione del paziente. Lo studio prospettico Framingham coinvolse 6763 adulti uomini e donne, reclutati dal 1971 al 1975 e seguiti fino al 1994. Le misurazioni finali compresero gli eventi di coronaropatia (che includevano la morte da coronaropatia, l'infarto miocardico e l'insufficienza coronarica), le morti per patologie cardiovascolari (coronaropatia, scompenso cardiaco, stroke o altre patologie cardiovascolari) e la morte per qualsiasi causa. Furono realizzate analisi separate per uomini e donne e tutti i partecipanti furono divisi in quintili di acido urico sesso-specifici. L'analisi multivariata fu corretta per età, indice di massa corporea, diabete,

pressione arteriosa sistolica, concomitante uso di diuretico, uso di farmaci antiipertensivi diversi dai diuretici, segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, colesterolemia totale, stato del fumo, uso di alcool, stato di menopausa nelle donne. A posteriori sono state effettuate delle analisi di un sottogruppo per determinare una possibile correlazione tra i quintili di acido urico e gli eventi finali dei partecipanti, stratificati in base all'uso di diuretico e allo stato di ipertensione. Risultò che i valori di acido urico non erano associati ad un aumento del rischio di coronaropatia, di mortalità per malattie cardiovascolari o per qualsiasi causa, dopo correzione per i fattori di rischio e potenziali confondenti. In particolare, tra gli uomini un elevato valore di acido urico sierico era associato ad una ridotta incidenza di coronaropatia e non vi era alcuna associazione tra il valore di acido urico e la mortalità per patologia cardiovascolare o per ogni causa. Tra le donne si osservò una forte associazione tra il valore di acido urico e un aumento del rischio di coronaropatia, della mortalità per patologia cardiovascolare e per ogni causa. Questi reperti erano simili a quelli segnalati in studi precedenti. Tuttavia questo rischio fu ridotto in modo sostanziale dopo correzione per età e fu eliminato completamente nel modello multivariato. La spiegazione offerta per la discrepanza tra tali risultati e le conclusioni di altri studi, suggestivi di una stretta associazione tra iperuricemia cronica e malattie cardiovascolari, fu che alcuni autori combinarono i risultati per uomini e donne dopo la correzione per il sesso, mentre gli autori dello studio Framingham credevano a priori che analisi specifiche per sesso fossero necessarie, dal momento che ad ogni età il livello di acido urico sierico è più alto negli uomini rispetto alle donne. Inoltre, studi precedenti avevano suggerito che i livelli di acido urico erano più fortemente associati ad eventi avversi nelle donne rispetto agli uomini. L'acido urico è associato anche al diabete e all'intolleranza glucidica, fattori di rischio che conferiscono un maggior rischio relativo di patologie cardiovascolari

nelle donne. Un'altra differenza è legata al fatto che molti studi non avevano escluso soggetti con patologie cardiovascolari all'arruolamento o escludevano solo quelli con coronaropatia prevalente ma non avevano considerato altre manifestazioni di malattie cardiovascolari. Con tale approccio è difficile distinguere se gli eventi cardiovascolari sono correlati alla malattia preesistente o al livello di acido urico. Per tale motivo nello studio Framingham è stato ritenuto necessario escludere partecipanti con predominante patologia cardiovascolare all'arruolamento. Anche il grado di correzione per possibili variabili confondenti ha costituito una differenza sostanziale nei vari studi osservazionali. Sebbene molti autori avessero corretto per età, peso, pressione arteriosa e colesterolemia, la maggior parte degli stessi non aveva effettuato correzione per diabete, terapia antiipertensiva o utilizzo di diuretico. Da ultimo, è possibile che i risultati negativi dello studio Framingham siano in parte attribuibili al fatto che l'analisi non ha valutato anche i depositi tissutali di urato, che rappresentano un elemento sicuramente rilevante nel determinismo del rischio cardiovascolare. A tale proposito, già nel 1988 Abbott e coll. avevano descritto sempre nella popolazione di Framingham un significativo aumento del rischio di malattia coronarica nei soggetti di sesso maschile con iperuricemia cronica con depositi di urato, definizione fisiopatologica della gotta che sottolinea il ruolo centrale dell'aumento dei livelli circolanti di acido urico nel determinismo della formazione di depositi di urato (45). Del tutto recentemente una rivisitazione critica della letteratura sull'impatto prognostico dell'iperuricemia cronica con depositi di urato ha confermato l'esistenza di una stretta relazione di questa condizione clinica con il rischio di sviluppare eventi fatali cardiovascolari e non cardiovascolari. La presenza di iperuricemia cronica con depositi di urato sembra in grado, quindi, di esporre chi ne è affetto ad una condizione di rischio elevato.

Una difficoltà nel determinare se l'acido urico di per sé debba essere considerato un fattore di rischio cardiovascolare consiste nel fatto che elevati valori di acido urico sono spesso associati a determinati fattori di rischio cardiovascolari. Per esempio, valori di acido urico sono più alti in molti gruppi ad aumentato rischio cardiovascolare, come le donne in post-menopausa, i neri e persone affette da ipertensione, sindrome metabolica e nefropatia. Anche l'aumento del rischio di patologia cardiovascolare osservato nelle popolazioni native dell'Occidente, negli immigrati verso i paesi Occidentali e nelle popolazioni spostatesi da aree rurali alla città correla con aumentati livelli di acido urico. Inoltre, pure il brusco aumento di ipertensione, obesità, diabete e nefropatia negli Stati Uniti negli ultimi 100 anni è stato associato ad un progressivo aumento dei livelli di acido urico.

Valori medi di acido urico negli uomini aumentarono gradualmente da un minimo di 3.5 mg/dl nel 1920 a 6-6.5 mg/dl nel 1970. Questo rilievo è stato messo in rapporto con la crescente diffusione di sovrappeso e obesità e con l'aumentato consumo di alimenti ricchi di purine (soprattutto carni e in minor misura pesce, mentre i latticini sembrano svolgere un'azione protettiva), di bevande alcoliche (soprattutto liquori e birra, mentre il vino sembra avere un effetto modesto o nullo) e di bibite dolcificate con fruttosio. Le donne tendono ad avere valori minori (da 0.5 a 1 mg/dl) rispetto agli uomini, probabilmente per l'effetto uricurico degli estrogeni.

Per indagare il ruolo dell'acido urico nelle patologie, gli studiosi epidemiologi hanno spesso usato analisi multivariate per stabilire se un elevato livello di acido urico è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Utilizzando questo approccio, un gruppo di studi ha suggerito che l'acido urico non è indipendente da altri stabiliti fattori di rischio, soprattutto l'ipertensione, per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Di conseguenza, alcuni esperti hanno sostenuto che gli studi che

indicavano l'acido urico come fattore di rischio indipendente non erano sufficientemente corretti per gli altri fattori di rischio conosciuti.

Inoltre, se l'acido urico fosse stato un fattore di rischio, doveva essere chiaro il meccanismo per cui poteva causare patologie cardiovascolari. Alcuni hanno ipotizzato che una delle principali funzioni dell'acido urico sia il suo ruolo come antiossidante, che semmai, lo renderebbe benefico per le persone con patologie cardiovascolari. Infine, l'aumento dei livelli di acido urico nei pazienti con patologie cardiovascolari potrebbe semplicemente essere il risultato della comune presenza di fattori come una ridotta frazione di filtrato glomerulare, l'iperinsulinemia, la vasocostrizione renale o l'uso di diuretico (che riducono l'escrezione renale netta di acido urico) o dell'uso di alcool, della presenza di ischemia tissutale o di stress ossidativo (che possono aumentare la produzione di acido urico).

Un simile discorso è stato fatto per l'associazione tra elevati valori di acido urico e malattia renale cronica. Prima che divenissero disponibili farmaci in grado di ridurre l'acido urico, più del 50% dei pazienti con la gotta aveva l'insufficienza renale e circa il 100% aveva una patologia renale all'autopsia. Le lesioni renali nei pazienti con gotta sono caratterizzate da arteriosclerosi avanzata, glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale, spesso con presenza di cristalli di urato nello strato esterno della midollare. La presenza di questi depositi di urato ha dato avvio al termine "nefropatia da gotta" per descrivere questa condizione. Comunque, le ipotesi che il danno renale fosse causato dal deposito di cristalli di urato sembrò scorretta o incompleta, considerando che il deposito di cristalli era focale e per questo insufficiente a spiegare la diffusa natura della malattia e il fatto che depositi di cristalli possono trovarsi anche in reni normali in assenza di infiammazione. Inoltre, i reperti più significativi, cioè l'avanzata arteriosclerosi e la glomerulosclerosi, sono indistinguibili da quelli osservati nell'ipertensione di vecchia data o nella

glomerulosclerosi età-correlata e possono semplicemente riflettere il fatto che molti pazienti con la gotta sono ipertesi e anziani. Di conseguenza, in quegli anni c'è stata una diffusa convinzione sull'improbabilità che l'acido urico fosse un fattore di rischio per malattia renale.

Tuttavia, molti eventi hanno portato ad una continua rivalutazione del ruolo dell'acido urico nelle patologie cardiovascolari. Alcuni studi corretti per multipli fattori di rischio suggeriscono che l'acido urico possa essere un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari e nefropatia.

Lo studio NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Survey) fu condotto dal 1971 al 1975 su un campione di popolazione degli Stati Uniti costituito da 20729 persone di età compresa tra i 25 e i 74 anni. Un sottogruppo di 6912, "il campione dettagliato", fu esaminato più approfonditamente, fornendo dati aggiuntivi includenti i livelli di acido urico sierico (46). Il NHEFS (Epidemiologic Follow-up Study) è un follow-up longitudinale dei partecipanti del NHANES I di età compresa tra i 25 e 74 anni al momento della ricerca. Le morti furono analizzate per tutte le cause, per patologie cardiovascolari e per cardiopatia ischemica. I soggetti furono stratificati in quartili in base al livello di acido urico e distinti per sesso. Le analisi furono corrette per età, razza, indice di massa corporea, livello di colesterolo, stato del fumo, consumo di alcool, storia di ipertensione e diabete, uso di diuretico. I risultati di questo studio indicarono una forte, significativa, specifica e indipendente associazione dell'acido urico sierico con la mortalità cardiovascolare e la mortalità per cardiopatia ischemica sia negli uomini che nelle donne. Questa associazione risultava più forte tra le donne rispetto agli uomini e tra i neri rispetto ai bianchi, ed era indipendente dall'uso di diuretico, dallo stato di rischio cardiovascolare o dallo stato di menopausa. L'associazione non è stata trovata in due piccoli sottogruppi di maschi: quelli che assumevano diuretici e quelli che presentavano più di un fattore di

rischio. Freedman e colleghi dimostrarono che ogni incremento di 60 $\mu\text{mol/l}$ del livello di acido urico era associato ad un incremento del 48% del rischio di cardiopatia ischemica nelle donne. La popolazione dello studio NHANES era costituita da soggetti con un profilo basale di rischio cardiovascolare più basso e con una maggiore proporzione di non-caucasici, tale da rendere i dati più generalizzabili rispetto allo studio Framingham.

Lo studio PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) coinvolse 1720 soggetti arruolati dal 1986 al 1996. All'ingresso tutti i soggetti non assumevano farmaci antiipertensivi e sono stati scrupolosamente selezionati in base all'assenza di patologie cardiovascolari, nefropatia, tumori e altre importanti patologie. I soggetti sono stati raggruppati in base al sesso in specifici quartili di distribuzione di acido urico. Sono stati valutati gli eventi cardiovascolari e la morte per ogni causa. In questo vasto gruppo di soggetti con ipertensione essenziale, l'acido urico pretrattamento mostrava un'associazione con successivi eventi cardiovascolari e con la mortalità per ogni causa. Nel quartile di acido urico plasmatico più elevato (>0.369 mmol/l [6.2 mg/dl] negli uomini; >0.274 mmol/l [4.6 mg/dl] nelle donne), questa associazione era clinicamente consistente e indipendente da molti potenziali fattori confondenti come l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, il diabete, il profilo lipidico, la creatinina sierica, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la pressione arteriosa ambulatoria e il trattamento diuretico durante il periodo di follow-up. Il database PIUMA offrì l'opportunità di testare il valore prognostico indipendente di acido urico sierico in un'estesa, apparentemente sana popolazione di ipertesi senza l'influenza di numerosi potenti fattori confondenti come la terapia diuretica, la razza e altre patologie concomitanti, dimostrando una forte associazione tra acido urico e rischio cardiovascolare in soggetti adulti asintomatici con ipertensione essenziale, inizialmente non trattati (47). Tuttavia, i

risultati di questo studio possono essere applicati a questo contesto, ma non alla popolazione generale.

Alderman e il suo gruppo condussero uno studio dal 1973 al 1996, in cui vennero arruolati 7978 soggetti con ipertensione lieve-moderata. Trovarono un'associazione tra acido urico e i successivi eventi cardiovascolari in una larga popolazione multirazziale di New York di soggetti con ipertensione essenziale. In questo studio, il rischio di patologie cardiovascolari era meglio predetto dai valori di acido urico durante il trattamento rispetto ai valori pre-trattamento e questa associazione persisteva dopo aggiustamento per terapia diuretica, creatinina sierica e razza, oltre che per i tradizionali fattori di rischio. Tuttavia, il valore prognostico di acido urico sierico non risultò significativo nei bianchi come nei soggetti con una storia di patologia cardiovascolare (48).

Lo studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), condotto nei primi anni novanta su 1195 soggetti ipertesi con ipertrofia del ventricolo sinistro ha dimostrato la superiorità del losartan rispetto all'atenololo nella riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare. Alla fine dello studio l'acido urico è risultato maggiore in soggetti trattati con atenololo rispetto ai soggetti trattati con losartan; il trattamento con quest'ultimo farmaco ha ridotto del 29% gli end-point compositi, con un'evidenza statistica significativa per il sesso femminile ($p < 0,0001$) rispetto al sesso maschile senza e con aggiustamento per i comuni fattori di rischio. Sembrava dunque che il trattamento con losartan si associasse ad una riduzione dell'uricemia (effetto uricosurico del farmaco) e che ciò potesse contribuire ad una azione protettiva a livello sia cardiaco sia renale (49,50).

Altri studi hanno mostrato che un elevato livello di acido urico predice lo sviluppo di ipertensione, obesità, malattia renale e diabete. Studi su modelli animali e colture cellulari hanno identificato i meccanismi per cui l'acido urico potrebbe indurre

malattie cardiovascolari e renali, e sono stati riportati dei benefici cardiovascolari e renali nella riduzione dei valori di acido urico in recenti trials clinici preliminari.

4.2 IPERURICEMIA CRONICA E SINDROME METABOLICA

L'esistenza di una associazione tra ipertensione, iperlipidemie, obesità, diabete e iperuricemia è nota almeno dagli anni '60 del secolo scorso (51). Questa combinazione di alterazioni metaboliche, che si riscontra frequentemente nella popolazione, è stata variamente indicata nel tempo con il nome di "sindrome plurimetabolica", "sindrome da insulino-resistenza" o, più recentemente, "sindrome metabolica". Questa sindrome, caratterizzata da alcuni elementi patogenetici comuni, rappresenta una condizione di elevato rischio per la comparsa di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari. Nel corso degli ultimi 15 anni sono state proposte varie definizioni di sindrome metabolica, basate su criteri diagnostici differenti (52,53). Sulla base della definizione fornita dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) la sindrome metabolica è una malattia caratterizzata da obesità addominale, dislipidemia, ipertensione, insulino-resistenza e da uno stato protrombotico e proinfiammatorio.

L'iperuricemia e numerose altre alterazioni, notoriamente associate all'insulino-resistenza, quali la steatosi epatica non alcolica e la policistosi ovarica, non rientrano nei criteri diagnostici più utilizzati per la sindrome metabolica. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato l'associazione epidemiologica dell'iperuricemia cronica con l'insulino-resistenza e con altre componenti della sindrome metabolica, quali l'ipertensione e il diabete. Studi epidemiologici e clinici hanno stabilito uno stretto legame tra iperuricemia cronica ed elevata prevalenza della sindrome metabolica e di tutti i suoi singoli componenti. Nel Terzo National Health and Nutrition Examination

Survey, la prevalenza di sindrome metabolica fu determinata in persone con normale indice di massa corporea per differenti livelli di acido urico. La prevalenza di sindrome metabolica era 18.9% per livelli di acido urico minori di 6 mg/dl; al contrario, la prevalenza di sindrome metabolica aumentava al 70.7% per livelli di acido urico maggiori o uguali a 10 mg/dl. Inoltre, l'iperuricemia potrebbe predire indipendentemente lo sviluppo di diverse componenti della sindrome metabolica, come l'obesità, l'iperinsulinemia e il diabete.

Uno studio di popolazione, condotto su 22698 soggetti di sesso maschile con un follow-up di 9 anni, non rilevava rapporti tra incremento di acido urico e mortalità per cancro o malattia cardiovascolare, ma il sottogruppo di soggetti con diabete manifestava un diretto ed evidente incremento di mortalità (54).

I meccanismi attraverso cui l'iperuricemia si associa alla sindrome metabolica sono assai complessi.

Il primo fattore da considerare è l'iperinsulinemia conseguente all'insulino-resistenza, che caratterizza la sindrome metabolica. Infatti, l'insulina inibisce l'escrezione urinaria di acido urico, per cui l'iperinsulinemia potrebbe determinare iperuricemia (55). Non esistono, però, chiare evidenze che i pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento insulinico, la cui insulinemia nella circolazione sistemica è più elevata che nei non diabetici, siano particolarmente a rischio di iperuricemia. Questa condizione è invece spesso presente nei pazienti con diabete di tipo 2, che oltre ad essere iperinsulinemici sono anche insulino-resistenti; ciò suggerisce che il deficit di azione insulinica, più che l'iperinsulinemia, potrebbe essere un fattore determinante. Peraltro, occorre anche ricordare che la glicosuria si accompagna ad un aumento dell'escrezione urinaria di acido urico (56) per cui, nei pazienti con diabete di tipo 1, che presentano più spesso glicosuria, questo fenomeno potrebbe compensare gli effetti diretti dell'insulina.

E' possibile che l'aumento dell'acido urico nella sindrome metabolica sia una conseguenza diretta dell'insulino-resistenza, oppure l'effetto di fattori prodotti dal tessuto adiposo. E' interessante osservare che la perdita di peso, ottenuta con chirurgia bariatrica (57) o con farmaci (58), si accompagna a miglioramento della sensibilità insulinica e ad una riduzione significativa dell'uricemia. E' anche vero che, sia gli interventi chirurgici di restrizione gastrica che i farmaci anoressizzanti, riducono l'assunzione di cibo; è possibile che la riduzione dell'iperuricemia sia la conseguenza della riduzione dell'introito alimentare, più che della perdita di peso in sé. Peraltro, è stato osservato che una riduzione dell'uricemia può essere osservata anche con l'asportazione chirurgica del tessuto adiposo (59), evidenza che rimanda a fattori metabolici o endocrini direttamente connessi con l'eccesso di adiposità.

Un altro fattore importante è rappresentato dall'alimentazione. Una dieta ricca di alimenti di origine animale favorisce sia l'aumento di peso e l'insulino-resistenza che l'iperuricemia. Sul piano delle abitudini alimentari, vari studi hanno messo in evidenza il possibile ruolo negativo del fruttosio e del suo precursore saccarosio (43). E' noto che un'alimentazione ricca di fruttosio favorisce l'insorgenza di insulino-resistenza, obesità, ipertrigliceridemia e diabete. Inoltre, la somministrazione di un carico di fruttosio induce un aumento della sintesi e delle concentrazioni plasmatiche di acido urico. Una recente meta-analisi ha mostrato che le diete addizionate di fruttosio producono iperuricemia solo se ipercaloriche, ma non quando isocaloriche (60); ciò suggerisce che l'effetto del fruttosio sull'acido urico possa essere mediato, almeno in parte, dall'eccesso calorico, più che da un'azione specifica di questo monosaccaride. Considerando il rapido aumento del consumo di zuccheri semplici (compreso il saccarosio) e di alimenti dolcificati con fruttosio nei Paesi industrializzati, tale meccanismo, se confermato, potrebbe avere un impatto notevole sull'iperuricemia nella popolazione.

Un ulteriore fattore patogenetico da tenere presente è l'impiego di farmaci, utilizzati per la cura delle varie condizioni patologiche che costituiscono la sindrome metabolica. In particolare, nel trattamento dell'ipertensione arteriosa si utilizzano spesso i diuretici tiazidici che provocano un aumento dell'uricemia; anche alcuni beta-bloccanti potrebbero avere qualche effetto negativo, anche se di minore entità.

Recentemente è stato ipotizzato che nella sindrome metabolica l'iperuricemia possa essere non la conseguenza, ma la causa dell'insulino-resistenza e delle alterazioni ad essa correlate.

Sono state formulate ipotesi sui potenziali meccanismi che renderebbero l'iperuricemia fattore causale della sindrome metabolica.

In primo luogo, è stato osservato che un alto livello di acido urico, inibendo la biodisponibilità di NO endoteliale, si associa a disfunzione endoteliale, riducendo la vasodilatazione endotelio-mediata. Ciò comporta una riduzione del flusso ematico a livello dei tessuti bersaglio dell'insulina, quali i muscoli scheletrici, provocando così una diminuzione della sensibilità insulinica.

Lo studio di Cook e colleghi mostrò che topi privati dell'ossido nitrico sintetasi presentavano componenti della sindrome metabolica comprendenti ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e aumentata resistenza insulinica.

Potrebbero essere rilevanti ai fini della patogenesi del diabete di tipo 2 anche gli effetti dell'iperuricemia a livello del tessuto adiposo; in questa sede l'acido urico induce espressione di citochine pro-infiammatorie associate all'insulino-resistenza (61) e modula negativamente l'attività del recettore nucleare insulino-sensibilizzante PPAR-gamma (62). L'ipotesi che l'iperuricemia contribuisca alla genesi dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 è confermata anche dal risultato di un piccolo trial randomizzato contro placebo, condotto in pazienti con diabete di tipo 2, nei

quali il trattamento con allopurinolo provoca una riduzione significativa dell'emoglobina glicata (63).

Se l'iperuricemia cronica può indurre insulino-resistenza, è possibile che essa sia coinvolta anche nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa (64). Il peggioramento della funzione endoteliale determinato da livelli elevati di acido urico comporta un aumento delle resistenze periferiche, cui può contribuire anche la proliferazione delle cellule muscolari lisce della media. A conferma del possibile ruolo dell'iperuricemia cronica nella patogenesi dell'ipertensione, il trattamento con allopurinolo riduce la pressione arteriosa in adolescenti con ipertensione essenziale di nuova diagnosi (65). Con il protrarsi dell'esposizione ad elevati livelli pressori, il danno microvascolare diventa irreversibile e non più responsivo alla riduzione dell'uricemia.

Un aspetto ancora poco documentato, ma assai stimolante sul piano speculativo, è il possibile contributo dell'acido urico alla patogenesi dell'obesità. L'acido urico, come già ricordato in precedenza, induce espressione di mediatori flogistici a livello del tessuto adiposo; l'infiammazione adiposa sembra avere a sua volta un ruolo nell'incremento ponderale. Un'osservazione assai interessante è che topi knock-out per la xantina ossidoreduttasi sono resistenti all'obesità indotta da dieta iperlipidica (62); ciò suggerisce un ruolo rilevante dell'acido urico nella regolazione fisiologica dell'adipogenesi. Le implicazioni di queste osservazioni sperimentali per la patologia umana sono potenzialmente importanti, ma ancora tutte da verificare.

4.3 IPERURICEMIA CRONICA E IPERTENSIONE ARTERIOSA

La forte associazione tra ipertensione e iperuricemia è stata rilevata da più di un secolo. Studi dal 1950 al 1960 mostrarono una prevalenza di iperuricemia del 25-

40% in soggetti ipertesi. La prevalenza di ipertensione tra i pazienti con gotta era del 25-50%.

Nel 1972 Kahn e colleghi trovarono che un aumentato livello di urato sierico era un fattore di rischio indipendente per ipertensione. In particolare, osservarono che il 25-40% degli adulti con ipertensione aveva un valore di acido urico sierico > 6.5 mg/dl e più del 60% aveva un valore di acido urico sierico > 5.5 mg/dl e che c'era una relazione lineare tra l'acido urico sierico e la pressione arteriosa sistolica sia nei pazienti bianchi che nei neri. Un anno dopo Klein e colleghi dimostrarono una correlazione lineare tra il livello di urato sierico e la pressione arteriosa sistolica in soggetti sia bianchi che neri (66).

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati alcuni grossi studi epidemiologici che hanno osservato che l'acido urico predice il successivo sviluppo di ipertensione (67). Uno dei più recenti è il Normative Aging Study (NAS), uno studio longitudinale di invecchiamento iniziato nel 1963, caratterizzato da un follow-up ancora in corso (68). Lo studio comprendeva 2280 uomini sani abitanti nell'area di Boston, tra i 21 e gli 80 anni di età all'arruolamento. Risultò che il livello ematico di urato prediceva indipendentemente lo sviluppo di ipertensione, usando una correzione per età e analisi multivariate comprendenti la massa corporea, la circonferenza addominale, l'uso di alcool, i livelli ematici di lipidi, la glicemia e lo stato del fumo (69).

Una valutazione di un sottogruppo del Framingham Heart Study mostrò che il valore di acido urico sierico era predittore indipendente di ipertensione(70); ogni aumento dell'acido urico sierico di 1.3 mg/dl era associato allo sviluppo di ipertensione arteriosa con un Odd ratio di 1.17 (71).

Nel Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) study, negli uomini normotesi con livelli di acido urico maggiori di 7 mg/dl si verificava un aumento dell'80% del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa (72). L'associazione tra iperuricemia e

ipertensione arteriosa era più comune nei giovani. Elevato acido urico sierico è stato osservato in circa il 90% degli adolescenti con ipertensione primitiva e il livello di acido urico correlava sia con l'ipertensione arteriosa sistolica che con la diastolica.

In uno studio che includeva adolescenti con ipertensione arteriosa di recente insorgenza ed iperuricemia, la riduzione dell'acido urico a meno di 5 mg/dl mediante allopurinolo era associata a regressione dell'ipertensione arteriosa nell'86% dei pazienti (65).

Nessuna chiara correlazione causale o meccanicistica tra l'elevazione di acido urico e lo sviluppo di ipertensione fu evidente finchè non fu realizzato un modello di ratto con lieve iperuricemia che si associava allo sviluppo di iniziale ipertensione. Alla fine degli anni Novanta, Johnson e colleghi realizzarono un modello usando un inibitore farmacologico dell'uricasi, l'acido ossonico, che permise lo studio dell'iperuricemia lieve prolungata. Infatti, l'uomo e le scimmie hanno livelli di acido urico maggiori rispetto alla maggior parte degli altri mammiferi, per la mancanza dell'enzima epatico uricasi che degrada l'acido urico in allantoina. Perciò, per rendere i ratti iperuricemici (dato necessario per utilizzarli come modello animale), sono stati trattati con un inibitore dell'uricasi. Quando fu aggiunto 2% di acido ossonico nella loro dieta standard, si osservò nei ratti un incremento delle concentrazioni medie di acido urico. Durante un periodo di trattamento di 7 settimane, la pressione arteriosa sistolica aumentò di 22 mmHg. L'aumento pressorio è stato prevenuto semplicemente mediante la cosomministrazione di allopurinolo, inibitore della xantino-ossidasi o mediante il benziodarone, un agente uricosurico, ad indicare che l'aumento di acido urico era la causa dell'aumento pressorio. Infatti, l'incremento pressorio era correlato in modo lineare con il rialzo dell'acido urico. È importante notare che la massima alterazione pressoria si osservò quando i ratti erano alimentati con una dieta a basso contenuto di sale, in assenza di alterazioni della

funzione renale o dei parametri vitali dei ratti. Dopo 7 settimane di tale dieta e acido ossonico, se quest'ultimo veniva sospeso, l'acido urico tornava nella norma così come la pressione arteriosa, in 3 settimane; invece, se si manteneva l'ipertensione indotta dall'urato e si passava ad una dieta ad alto contenuto di sale, i ratti iperuricemici diventavano progressivamente ipertesi. In sintesi, una lieve iperuricemia portava gradualmente ad un'ipertensione irreversibile sale-dipendente.

Questo meccanismo fu testato in un piccolo studio pilota di 5 bambini con una preesistente ipertensione essenziale non trattata, ai quali è stato somministrato in monoterapia allopurinolo per 1 mese (73). Tutti e cinque i bambini ebbero un calo sostanziale nel monitoraggio pressorio ambulatoriale e quattro di loro raggiunse normali valori pressori (attestato da un monitoraggio in continuo). Dopo la sospensione dell'allopurinolo, la pressione arteriosa di tutti e cinque risalì ai valori abituali. Un trial più ampio, randomizzato con placebo, diede risultati simili (74).

Numerosi altri studi sperimentali su modelli animali di iperuricemia hanno chiarito i meccanismi attraverso cui l'iperuricemia conduce all'aumento di pressione arteriosa. Si mostrò che l'ipertensione era dovuta a vasocostrizione renale mediata dall'acido urico, provocata da una riduzione dei livelli endoteliali di ossido di nitrato e da un'attivazione del sistema renina-angiotensina.

La disfunzione endoteliale, spesso caratterizzata da una riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico endoteliale, è considerata una componente patofisiologica fondamentale nella patologia cardiovascolare e renale. Sebbene una varietà di fattori possa provocare disfunzione endoteliale, un meccanismo centrale di fondo è rappresentato dall'induzione di uno stress ossidativo. Si è osservato che l'acido urico previene l'inattivazione ossidativa della superossido dismutasi extracellulare e in vitro protegge le cellule endoteliali da ossidanti esogeni. Molti studi clinici hanno mostrato che un elevato acido urico è associato a disfunzione

endoteliale e patologie cardiovascolari. Infatti, le specie reattive all'ossigeno (ROS) vengono prodotte in diversi modi, uno dei quali coinvolge la reazione della xantina ossidasi con xantina per generare anione superossido e acido urico (75). Gli ossidanti possono causare disfunzione endoteliale reagendo e rimuovendo l'ossido nitrico (NO), determinando così una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente. L'iperuricemia è associata anche all'attivazione delle piastrine circolanti, che riflettono la disfunzione endoteliale.

Inoltre, si è osservato che abbassando l'acido urico con inibitori della xantina ossidasi migliorava la funzione endoteliale in molte condizioni. Sperimentalmente, aumentare l'acido urico nei ratti può indurre disfunzione endoteliale e sviluppo di ipertensione. Inoltre, i valori ematici di acido urico e ossido nitrico variavano durante il giorno con un pattern reciproco, suggerendo un pattern di fisiologica regolazione. I ratti iperuricemici sviluppano ipertensione e i loro reni sviluppano un'arteriopatia afferente, ipertrofia glomerulare e infiammazione interstiziale. L'espressione di renina renale è aumentata e l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) migliora il danno renale. Queste osservazioni aumentano la possibilità di una nefropatia indotta dall'acido urico e implicano un'attivazione intrarenale del sistema renina angiotensina (RAS) come mediatore della nefropatia indotta da acido urico (76).

Inoltre, è stato osservato che l'acido urico stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari nel ratto in vitro (77). L'acido urico solubile è anche proinfiammatorio. Infatti, l'acido urico solubile stimola le cellule mononucleari umane a produrre interleuchina 1 β , interleuchina 6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF) α . L'infusione di acido urico nel topo conduce ad un marcato aumento dei valori circolanti di TNF- α . Così, nei sistemi sperimentali e in vitro, l'acido urico

sembra avere la capacità di indurre processi infiammatori e vascolari che possono contribuire piuttosto che proteggere, allo sviluppo di malattie cardiovascolari.

4.4 IPERURICEMIA CRONICA E MALATTIA RENALE

Recenti studi epidemiologici hanno suggerito che l'acido urico può rivestire un ruolo nel causare la nefropatia in assenza di deposito di cristalli di acido urico. Studi sperimentali sui ratti hanno mostrato che l'aumento dei valori di acido urico può provocare de novo una nefropatia così come può accelerare una nefropatia preesistente (78). Le lesioni principali dovute all'incremento di acido urico nel ratto sono la glomerulosclerosi, la fibrosi interstiziale e la patologia arteriolare, condizioni simili a quelle osservate nella nefropatia gottosa, ad eccezione dell'assenza di cristalli di urato intrarenali. Il meccanismo di danno appare essere correlato allo sviluppo di una malattia arteriolare preglomerulare che altera la risposta di autoregolazione renale e quindi causa ipertensione glomerulare.

Un elevato livello di acido urico è un predittore indipendente per lo sviluppo sia di microalbuminuria che di disfunzione renale in soggetti con normale funzione renale ed è associato ad un ridotto filtrato glomerulare in pazienti con diabete di tipo 1 che non hanno proteinuria.

L'acido urico è un predittore indipendente della progressione della nefropatia da IgA. Inoltre, correla con lo sviluppo di disfunzione renale nel diabete di tipo 2 e predice indipendentemente la progressione nei pazienti trapiantati renali in ciclosporina.

Comunque, rimane ancora non chiaro se il valore di acido urico sia un fattore di rischio per la progressione renale di una nota malattia renale cronica, suggerendo che in determinate malattie strutturali (e irreversibili) lesioni microvascolari e glomerulari hanno già determinato la progressione di malattia indipendentemente dai

valori di acido urico. Sebbene alcuni studi suggeriscano che l'acido urico può agire come fattore di rischio per la progressione, nello studio MDRD l'acido urico non risultò essere un fattore di rischio (79).

Alcuni lavori suggeriscono che la riduzione dei livelli di acido urico può rallentare la progressione della patologia renale, soprattutto nei pazienti con iperuricemia. Siu e colleghi hanno osservato che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica in pazienti con nefropatia moderata (malattia renale cronica al 3° stadio) ha portato ad un ritardo nella progressione del danno (80). Ugualmente, Kanbay e colleghi hanno recentemente riportato che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica migliora la funzione renale (81). Talaat e colleghi utilizzarono un diverso approccio per cui sospesero l'allopurinolo ad un gruppo di pazienti con malattia renale cronica in stabili condizioni. Questa sospensione portò ad un peggioramento dell'ipertensione e ad un'accelerazione della disfunzione renale nei pazienti che non assumevano ACE-inibitori (82). Tuttavia altri studi non sono stati in grado di confermare queste osservazioni.

4.5 IPERURICEMIA CRONICA E SCOMPENSO CARDIACO

L'iperuricemia rappresenta una frequente alterazione metabolica nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. La sua prevalenza è più elevata nei pazienti con scompenso sistolico (50-55%) rispetto a pazienti con funzione sistolica conservata (20-30%). Anche nei pazienti con disfunzione diastolica i livelli di acido urico sono più elevati quanto più marcata è l'alterazione dei parametri doppler di disfunzione diastolica. L'iperuricemia è anche un marker prognostico indipendente nello scompenso cardiaco cronico e acuto. Nel Derivation study l'acido urico sierico era il più potente predittore di sopravvivenza nei pazienti con severo scompenso cardiaco

cronico (classe NYHA III o IV) (83): nei pazienti con elevati valori di acido urico (> 9.5 mg/dl) il rischio relativo di morte era 7.4. In uno studio sullo scompenso cardiaco acuto e la disfunzione sistolica il valore elevato di acido urico si associava ad un più alto rischio di morte e di nuovo ricovero per scompenso cardiaco.

Recentemente, l'iperuricemia è stata associata all'insorgenza di scompenso cardiaco in popolazioni adulte. Nel Cardiovascular Health Study lo scompenso cardiaco iniziale si verificava nel 21% dei partecipanti con iperuricemia e nel 18% dei partecipanti senza iperuricemia. Ogni incremento dell'acido urico di 1 mg/dl era associato ad un aumento del 12% di insorgenza di scompenso cardiaco (84). Nel gruppo Framingham Offspring la frequenza di insorgenza di scompenso cardiaco era 6 volte più alta tra i soggetti con valori di acido urico compresi nel quartile più alto (> 6.3 mg/dl) rispetto a quelli con valori di acido urico compresi nel quartile minore (< 3.4 mg/dl) (85).

L'allopurinolo e l'ossipurinolo sono inibitori della xantina-ossidasi, utilizzati per il trattamento dell'iperuricemia. Alcuni studi descrivono i potenziali benefici dell'inibizione della xantina-ossidasi nello scompenso cardiaco. Nello scompenso cardiaco cronico l'allopurinolo migliora la disfunzione endoteliale, la capacità di vasodilatazione periferica e la forza contrattile miocardica riducendo lo stress ossidativo. Nel OPT-CHF Study sono stati randomizzati 405 soggetti in classe NYHA III-IV con frazione di eiezione inferiore al 40%, trattati oltre che con la terapia standard, un gruppo con allopurinolo e un altro con placebo (86). L'ossipurinolo aumentava la frazione di eiezione ventricolare sinistra e migliorava il quadro clinico nei pazienti scompensati con elevati valori di uricemia.

4.6 IPERURICEMIA CRONICA, RISCHIO CORONARICO E CEREBROVASCOLARE

L'iperuricemia aumenta il rischio di coronaropatia indipendentemente dagli altri fattori di rischio ed è correlata ad una maggior percentuale di mortalità per coronaropatia nelle donne.

Una recente meta-analisi di uno studio di coorte prospettico ha mostrato che c'è un incremento del 12% nella mortalità per ogni aumento di 1 mg/dl di acido urico in una persona con coronaropatia. La presenza di iperuricemia aumenta il rischio di coronaropatia di circa il 70% nelle donne, ma non negli uomini.

Un'altra meta-analisi pubblicata nel 2005 studiò su 9458 soggetti coronaropatici l'associazione tra iperuricemia e coronaropatia e trovò un aumento del risk ratio di 1.12 negli uomini e 1.22 nelle donne con iperuricemia. I meccanismi sottostanti il maggior rischio di coronaropatia nelle donne con iperuricemia rimangono poco chiari. Comunque, un'analisi combinata di vari studi dimostrò un odd ratio di 1.13, che precipitava a 1.02 dopo correzione per altri fattori di rischio stabiliti e possibili confondenti. Le concentrazioni di acido urico sierico non erano significative nel predire in modo indipendente la coronaropatia.

L'iperuricemia è stata implicata come fattore contribuente allo sviluppo della patologia cardiovascolare, incluso lo stroke.

Nel 2009 Kim e colleghi hanno pubblicato l'unica finora conosciuta vasta revisione sistematica e meta-analisi per indagare la relazione tra lo stroke e l'iperuricemia (87). 16 studi di coorte prospettici per un totale di oltre 230.000 pazienti sono stati inclusi. Si osservò che i pazienti con iperuricemia avevano un rischio significativamente più alto sia per incidenza di stroke (rischio relativo 1.41) che per mortalità (rischio relativo 1.26) rispetto ai controlli con normali valori di acido urico. Dopo

aggiustamento per i noti fattori di rischio per stroke, la significatività tra iperuricemia e stroke rimaneva.

In uno studio condotto in un sottogruppo di soggetti ipertesi con ipertrofia del ventricolo sinistro (circa 10.000) arruolati nello studio LIFE, che avevano di base un incremento dell'acido urico, i soggetti al quartile più alto presentavano una maggiore incidenza di stroke rispetto a quelli che avevano l'acido urico nel quartile più basso. Questa relazione rimaneva statisticamente significativa anche dopo aggiustamento per grado di ipertrofia del ventricolo sinistro, razza, indice di massa corporea, attività fisica o insufficienza renale.

Lo studio epidemiologico ARIC (88), condotto su 17.920 soggetti di cui 13.413 liberi da precedente stroke o malattia coronarica, concludeva che il valore di acido urico era indipendentemente associato all'insorgenza di stroke in soggetti che non utilizzavano diuretici (RR =1.49), mentre questo non era evidente in soggetti che li assumevano e nella totalità della popolazione studiata.

Alle stesse conclusioni è giunto un altro studio , condotto recentemente su 4385 soggetti liberi da pregresso stroke o malattia coronarica seguiti per 8 anni e dopo correzione per i comuni fattori di rischio, i soggetti compresi nel quartile più alto (6.3 mg/dl) avevano una maggiore incidenza di stroke ischemico (RR = 1.49) ed emorragico (RR = 2.03) rispetto a quelli compresi nel quartile più basso (4.1 mg/dl) (89).

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è valutare la rilevanza clinica del dosaggio dell'uricemia in soggetti in sovrappeso appartenenti ad una popolazione generale urbana del Nord Italia. Tale scopo è stato perseguito mediante l'analisi dei seguenti due aspetti:

1. studio della correlazione tra i livelli di acido urico e i parametri metabolici.
2. valore predittivo dell'uricemia nei confronti della mortalità totale e cardiovascolare in soggetti in sovrappeso o caratterizzati da incremento del girovita.

MATERIALI E METODI

1. Selezione del campione

Lo studio PAMELA è stato realizzato nell'area denominata Brianza, un territorio densamente popolato (circa 820.000 residenti con una densità calcolata in 1750 abitanti per chilometro quadrato) e industrializzato, collocato geograficamente a nord-est di Milano. La città in cui è stato effettuato lo studio è Monza.

Dal 1990 al 1993 fra i residenti della città di età compresa tra i 25 e i 74 anni (circa 70.000 persone) è stato selezionato casualmente un campione di 3200 soggetti rappresentativo della popolazione locale per genere e caratteristiche socioeconomiche. Il campione è stato stratificato per decenni di età e per sesso, attenendosi ai criteri usati nel progetto MONICA dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tutti i 3200 soggetti sono stati informati della loro selezione tramite l'invio di una lettera e sono stati quindi contattati telefonicamente per una conferma dell'appuntamento o per eventuali variazioni dello stesso. La percentuale di partecipazione è stata circa del 62%, per un totale di 2051 soggetti. A coloro che non hanno partecipato allo studio è stato somministrato un questionario telefonicamente per indagare l'eventuale presenza di fattori di rischio cardiovascolare, al fine di valutare l'eventuale presenza di "bias" per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolare tra i partecipanti e i non partecipanti allo studio. I medici di base operanti sul territorio di Monza sono stati informati dello studio mediante appositi incontri e tramite comunicazione scritta. Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato scritto di partecipazione allo studio.

2. Procedure diagnostiche

I soggetti partecipanti allo studio sono stati invitati a recarsi presso l'Ospedale San Gerardo di Monza. Sono stati quindi sottoposti alla visita medica con relativa raccolta dell'anamnesi ed effettuazione dell'esame obiettivo.

Durante la visita medica iniziale è stata effettuata una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare e delle variabili psico-sociali e ad ogni soggetto è stato prelevato un campione di sangue per l'analisi della glicemia, colesterolemia totale e frazionata, trigliceridemia, dell'emoglobina glicosilata e dell'acido urico sierico mediante procedure di laboratorio standard con l'utilizzo del reagente urato ossidasi.

Durante l'anamnesi è stata posta particolare attenzione riguardo al numero di sigarette fumate, mentre per la valutazione delle variabili psico-sociali è stato somministrato un questionario compilato dal paziente. Nel questionario venivano contemplate una serie di variabili standardizzate secondo i criteri stabiliti dal progetto WHO-MONICA (MOPSY, Psychological Study Subgroup).

E' stata effettuata la misurazione dell'indice di massa corporea (BMI) mediante formula k/m^2 , identificando una condizione di normopeso per $BMI < 25 k/m^2$, una condizione di sovrappeso per BMI compreso tra 25 e 29,9 k/m^2 , una condizione di obesità per $BMI \geq 30 k/m^2$.

L'adiposità addominale è stata misurata attraverso la circonferenza vita (CV). Tale misurazione è stata effettuata posizionando il metro sull'addome in corrispondenza delle creste iliache senza comprimere la pelle, al termine di una normale espirazione. Sono stati usati i seguenti intervalli di riferimento: assenza di obesità addominale per $CV < 80 (F) - 94 (M) cm$, adiposità addominale aumentata per $CV \geq 80 (F) - 94 (M) cm$, obesità addominale per $CV \geq 88 (F) - 102 (M) cm$.

La pressione arteriosa clinica sistolica e diastolica è stata misurata tre volte consecutive con uno sfigmomanometro a mercurio, applicando il bracciale intorno al braccio non dominante del soggetto mantenuto per almeno cinque minuti in posizione seduta con il braccio comodamente appoggiato ad un supporto allo stesso livello del cuore.

Il monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore della pressione arteriosa ambulatoria è stato effettuato con l'apparecchio Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, Washington, USA), il quale veniva applicato al termine della visita medica, dopo la misurazione della pressione arteriosa clinica. Il registratore è stato programmato in modo tale da ottenere una lettura automatica, tramite il metodo oscillometrico, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ogni venti minuti. La procedura veniva effettuata sempre durante un giorno lavorativo (dal lunedì al venerdì).

L'auto-misurazione veniva effettuata mediante un apparecchio per la rilevazione semi-automatica della pressione arteriosa (modello HP 5331, Philips, Tokyo, Giappone). Il soggetto veniva istruito all'uso di tale strumento, con il quale doveva effettuare due misurazioni domiciliari, la prima alla sera del giorno della visita (alle ore 19 circa), la seconda al mattino successivo (alle ore 7 circa).

È stata misurata la massa ventricolare sinistra indicizzata per l'area di superficie corporea (LVMI), valutata mediante ecocardiografia e calcolata con la formula di Devereux (90).

I sopravvissuti furono contattati 10 anni dopo (dal 2001 al 2003) per un'ulteriore rivalutazione durante la quale tutte le indagini complete sono state ripetute.

3. Follow-up

Ciascun partecipante è stato seguito dalla data della visita medica iniziale fino al 2009 per una durata complessiva del follow-up di 17 anni. L'accertamento dello stato vitale è stato effettuato tramite richiesta postale, inviata all'ultimo indirizzo municipale conosciuto, o intervista telefonica.

Per tutti i soggetti morti durante il periodo di follow-up è stata richiesta una copia del certificato di morte e le cause di morte sono state classificate e codificate secondo la decima revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (identificando le cause cardiovascolari di morte con i codici ICD-IX da 390 a 459).

4. Analisi statistica

E' stata realizzata la curva di distribuzione dell'acido urico sierico per il campione di popolazione generale in esame. Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione lineare, corretti per età e sesso, tra acido urico sierico e le altre variabili cliniche: BMI, circonferenza vita (CV), pressione arteriosa sistolica e diastolica ambulatoria, domiciliare e clinica, colesterolemia, trigliceridemia, glicemia, massa ventricolare sinistra (LVMI).

Sono stati identificati due sottogruppi di soggetti caratterizzati da sovrappeso ($BMI \geq 25$ k/m^2) e obesità ($BMI \geq 30$ k/m^2) e due sottogruppi di soggetti con girovita aumentato (≥ 80 (F) cm / 94 (M) cm) e francamente elevato (≥ 88 (F) cm / 102 (M) cm). In questi sottogruppi sono stati poi calcolati i coefficienti di correlazione lineare tra i livelli di uricemia e i parametri metabolici BMI e CV.

Il modello di regressione Cox (91) (non corretto, corretto per età e sesso e ampiamente corretto per età, sesso, pressione arteriosa sistolica delle 24 h, massa ventricolare sinistra, rapporto colesterolo tot/colesterolo HDL, glicemia e BMI all'arruolamento) è stato utilizzato per calcolare gli Hazard Ratio (HR) per la mortalità cardiovascolare e generale nel gruppo di soggetti con BMI ≥ 25 k/m² e nel gruppo di soggetti con girovita aumentato (≥ 80 cm (F) / 94 cm (M)), all'aumentare di 1 mg/dl di acido urico.

RISULTATI

1. Popolazione generale

Le procedure diagnostiche sono state condotte su 2045 soggetti, dei quali 1037 maschi e 1008 femmine. La Tabella 1 mostra le caratteristiche anagrafiche, antropometriche, emodinamiche e metaboliche dei soggetti: l'età media era di 50.9 anni, simile in maschi e femmine. Il BMI medio era di 25.6 ± 4.4 e la circonferenza vita media era di 85.6 ± 12.4 . Entrambi i parametri erano significativamente maggiori nei maschi rispetto alle femmine (BMI $26.02 \text{ k/m}^2 \pm 4$ vs $25.2 \pm 4.8 \text{ k/m}^2$, CV $91.5 \pm 10.7 \text{ cm}$ vs $79.7 \pm 11.2 \text{ cm}$, $p < 0.0001$). I livelli di colesterolemia totale erano simili nei due gruppi, mentre i livelli di glicemia, trigliceridemia e creatininemia erano significativamente maggiori nei maschi. Il 46% dei soggetti (n. 941) era iperteso e di questi 395 assumevano farmaci antiipertensivi.

I valori medi di acido urico sierico erano $4.94 \pm 1.34 \text{ mg/dl}$, significativamente più alti negli uomini rispetto alle donne ($5.6 \pm 1.21 \text{ mg/dl}$ vs $4.25 \pm 1.09 \text{ mg/dl}$, $p < 0.0001$).

Il valore di uricemia presentava una distribuzione simil-normale all'interno del campione di popolazione generale (Figura 1).

L'acido urico plasmatico era positivamente e significativamente correlato all'età, al BMI, alla circonferenza addominale, al colesterolo plasmatico totale, ai trigliceridi, alla glicemia, alla pressione arteriosa sistolica e diastolica ambulatoria, domiciliare e clinica, alla LVMI. Queste correlazioni rimanevano significative anche facendo le analisi corrette per età e sesso (Figure 2a e 2b).

La popolazione generale risultava così distribuita in base al BMI e alla circonferenza vita. Il 48.3 % dei soggetti presentava un BMI $< 25 \text{ K/m}^2$, il 38.1 % un BMI compreso tra 25 K/m^2 e 30 k/m^2 e il 13.6 % un BMI $\geq 30 \text{ K/m}^2$. Il 56.7 % dei soggetti presentava normale circonferenza vita ($< 80 \text{ cm}$ (F) - 94 cm (M)), il 23.6 %

presentava CV compresa tra 80 cm (F) - 94 cm (M) e 88 cm (F) - 102 cm (M) e il 19.8 % aveva una CV \geq 88 cm (F) - 102 cm (M).

2. Popolazione oggetto di studio

1033 soggetti (51.7%) con BMI \geq 25 k/m² e 840 soggetti (43.3%) con circonferenza vita \geq 80 cm (F) - 94 cm (M) sono stati selezionati per la nostra analisi finale. Ulteriori analisi sono state effettuate in due sottopopolazioni costituite da 271 soggetti obesi (BMI \geq 30 K/m²) e 383 soggetti con girovita francamente aumentato (CV \geq 88 (F) cm / 102 (M) cm).

Le Tabelle 2a e 2b mostrano le caratteristiche anagrafiche, antropometriche, emodinamiche e metaboliche dei soggetti suddivisi in base al BMI e alla circonferenza vita (CV). L'età media era di 55 anni simile nei sottogruppi. Nel gruppo di soggetti obesi e nel gruppo di soggetti con circonferenza vita aumentato e francamente elevato era lievemente maggiore la percentuale di femmine, rispettivamente 52%, 51.7% e 60.3%, mentre nel gruppo di soggetti con sovrappeso era maggiore la percentuale di maschi (57 %). Il sottogruppo di soggetti con BMI \geq 25 k/m² presentava BMI medio di 28.7 ± 3.3 k/m², CV media di 93 ± 10.4 cm, uricemia media di 5.3 ± 1.3 mg/dl; il sottogruppo di soggetti con BMI \geq 30 K/m² presentava BMI medio 33.1 ± 3.2 k/m², CV media 100.9 ± 11.05 cm, uricemia media 5.5 mg/dl; il sottogruppo di soggetti con CV \geq 80 (F) cm - 94 (M) cm presentava BMI medio 28.6 ± 3.9 k/m², CV media 95.3 ± 9.5 cm, uricemia media 5.2 ± 1.4 mg/dl; infine il sottogruppo di soggetti con CV \geq 88 (F) cm / 102 (M) cm presentava BMI medio 30.6 ± 4.2 k/m², CV media 100.4 ± 9.5 cm, uricemia media 5.3 ± 1.4 mg/dl.

I soggetti obesi ($BMI \geq 30 \text{ k/m}^2$) ed in sovrappeso ($BMI \geq 25 \text{ k/m}^2$) presentavano livelli medi di acido urico significativamente più elevati rispetto al resto della popolazione. Allo stesso modo i soggetti con girovita aumentato ($CV \geq 80 \text{ cm (F) - 94 cm (M)}$) e francamente elevato ($CV \geq 88 \text{ (F) / 102 (M) cm}$) avevano livelli medi di acido urico significativamente più elevati rispetto al resto della popolazione (Figura 3). I dati conservavano la loro significatività statistica anche dopo correzione per età e genere ($p < 0.0001$).

Abbiamo inoltre valutato la correlazione tra livelli di acido urico, BMI e CV nei quattro sottogruppi di soggetti con sovrappeso, obesità, adiposità addominale e obesità addominale. La correlazione fra uricemia e BMI o girovita era sempre significativa e (tranne in un caso) positiva nei soggetti in sovrappeso ed obesi, e nei soggetti con girovita aumentato e francamente aumentato. In entrambi i tipi di suddivisione (BMI e CV) la relazione fra acido urico e girovita è più ripida rispetto a quella fra acido urico e BMI (Figura 4a e 4b)

3. Acido urico e mortalità

Dopo il periodo di follow-up di 17 anni, durato fino al 2009, si osservò che nel sottogruppo di soggetti con $BMI \geq 25 \text{ k/m}^2$, 739 soggetti erano viventi, 294 (28.5%) soggetti erano deceduti, di cui 76 (7.36%) deceduti per patologie cardiovascolari; mentre nel sottogruppo di individui con $CV \geq 80 \text{ (F) cm - 94 (M) cm}$, 600 soggetti erano viventi, 240 (28.6%) erano deceduti, di cui 62 (7.38%) deceduti per patologie cardiovascolari.

La Tabella 3a mostra la relazione tra l'uricemia e la mortalità totale e per patologie cardiovascolari nel gruppo di individui con $BMI \geq 25 \text{ k/m}^2$. L'Hazard ratio calcolato

secondo i modelli di regressione Cox mostrava un significativo incremento del rischio di mortalità totale all'aumentare di una unità di acido urico, anche dopo correzione per età e genere. Nell'analisi ampiamente corretta per età, sesso, pressione arteriosa sistolica ambulatoriale, glicemia, rapporto colesterolemia tot/HDL colesterolo, massa ventricolare sinistra indicizzata per BSA, fumo di sigaretta, terapia diuretica, creatininemia e trigliceridemia, l'Hazard Ratio rimaneva ai limiti della significatività (p-value 0.051).

La tabella 3b mostra invece la relazione tra l'uricemia e la mortalità totale e per patologie cardiovascolari nel gruppo di soggetti con $CV \geq 80$ cm (F) - 94 cm (M). In questo gruppo l'incremento di uricemia era correlato ad un incremento significativo del rischio di mortalità totale e cardiovascolare. Correggendo i dati per età e sesso, ma anche per ulteriori fattori confondenti (correzione estesa), l'incremento del rischio di morte per tutte le cause, correlato all'incremento di 1 mg/dl di uricemia, rimaneva significativo.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

E' ampiamente descritta in letteratura l'esistenza di una relazione tra i livelli sierici di acido urico e i parametri metabolici, in particolare una stretta relazione anche con il BMI e la circonferenza vita.

Nel 2005, ad esempio, i ricercatori dello studio PLAD (Project of Longevity and Aging in Dujiangyan) studiarono le variazioni dei livelli sierici di acido urico in rapporto alle variazioni di diversi parametri metabolici ed in particolare del BMI. Vennero selezionati 870 individui di età media 90 anni dalla popolazione generale. I soggetti vennero suddivisi in quattro sottogruppi in base al valore del BMI. I risultati di tale analisi dimostrarono una stretta correlazione dell'uricemia con la glicemia a digiuno nei maschi e con il BMI. I soggetti appartenenti al sottogruppo con BMI più elevato presentavano livelli di acido urico significativamente più alti (92).

Anche nel Framingham Study i soggetti con più elevati livelli di acido urico avevano BMI significativamente più elevato rispetto agli individui con normali livelli di uricemia (45).

Tale relazione è stata confermata peraltro dall'evidenza che la riduzione stabile del peso corporeo si associa a riduzione dell'uricemia, come dimostrato in studi di intervento sulla riduzione del peso corporeo ottenuta attraverso chirurgia bariatrica o con l'utilizzo di farmaci anoressizzanti (93,57). Nel China National Diabetes and Metabolic Disorders Study condotto tra il 2007 e 2008 su 21.414 individui selezionati dalla popolazione generale venne dimostrato che l'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per l'incremento dei livelli di acido urico e che la perdita di peso mantenuta nel tempo può condurre ad una riduzione della concentrazione di uricemia (58).

Numerosi studi hanno inoltre valutato la relazione tra uricemia e l'adiposità addominale misurata attraverso la circonferenza vita. Bonora e collaboratori, nel Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study esaminarono la relazione tra

le concentrazioni dell'acido urico e diversi fattori di rischio cardiovascolare, e trovarono che oltre al consumo di alcolici e ai livelli di trigliceridemia, anche il BMI e la circonferenza vita, erano correlati in modo positivo e indipendente all'uricemia (94). Chen e collaboratori in uno studio che aveva l'obiettivo di valutare l'associazione tra livelli di acido urico e le singole componenti della sindrome metabolica, dimostrarono una stretta relazione tra elevata circonferenza vita e alte concentrazioni di acido urico (95). Infine un'altro studio in accordo con quelli precedentemente illustrati è quello di Hikita e collaboratori che indagarono la relazione tra i livelli di acido urico sierico, la distribuzione di grasso corporeo e la sindrome metabolica. I risultati mostrarono che l'uricemia si correlava in modo significativo e positivo alla trigliceridemia, alla quantità di grasso viscerale e all'Homa index (96).

Anche i nostri dati dimostrano la presenza di una correlazione significativa, lineare e positiva tra i livelli sierici di acido urico e alcuni parametri metabolici, quali il BMI, la circonferenza vita, il colesterolo plasmatico totale, i trigliceridi, la glicemia, la pressione arteriosa sistolica e diastolica ambulatoria, domiciliare e clinica e la LVMI. Esistono numerosi studi che hanno indagato la relazione tra uricemia e BMI o circonferenza vita nella popolazione generale, al contrario meno numerosi sono quelli che hanno indagato tali relazioni specificatamente in soggetti in sovrappeso, obesi o con incremento del girovita e nei quali sia stata indagata la differenza fra la correlazione tra uricemia e BMI vs uricemia e circonferenza vita.

Nel nostro studio abbiamo valutato in particolare la variazione dei livelli di acido urico in relazione a diversi valori di BMI e di circonferenza vita. Dalle analisi dei dati raccolti è emerso che tale correlazione, sebbene pressochè sempre significativa, sembrerebbe più ripida in relazione alla circonferenza vita.

Nei soggetti con incremento della circonferenza addominale l'uricemia è un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause; nei soggetti in sovrappeso questo non si può dire con certezza.

In conclusione i nostri dati sembrano evidenziare il fatto che l'uricemia aumenta marcatamente all'aumentare dell'adiposità addominale, e questo incremento, nei soggetti con circonferenza vita aumentata, è prognosticamente negativo.

Un limite del nostro studio è rappresentato dall'assenza di analisi sesso-specifiche, che potrebbero rivelarsi utili dal momento che ad ogni età il livello di acido urico sierico è più alto negli uomini rispetto alle donne. La nostra scelta è stata dettata da esigenze di numerosità del campione e degli eventi di mortalità cardiovascolare, limitandoci ad effettuare una correzione per sesso nell'analisi del rischio relativo.

Mancano inoltre, altre rilevazioni dell'uricemia oltre a quelle del momento dell'arruolamento, che potrebbero offrire informazioni aggiuntive circa la variazione dei livelli di acido urico durante il periodo di follow-up nella popolazione in esame.

Non sono note anche informazioni circa l'assunzione di terapie in grado di ridurre i valori di acido urico. In futuro potrebbe essere interessante valutare la variazione del rischio cardiovascolare correlato all'acido urico in corso di terapie ipouricemizzanti.

TABELLE E FIGURE

	All (N=2045)	Male (N=1037)	Female (N=1008)	p-value
Age	50.91 ± 13.68	51.36 ± 13.78	50.45 ± 13.57	0.1332
BMI	25.6 ± 4.42	26.02 ± 4	25.17 ± 4.77	<.0001
Weist Circumference	85.65 ± 12.4	91.47 ± 10.66	79.73 ± 11.19	<.0001
Office SBP	132.84 ± 21.32	135.19 ± 20.25	130.44 ± 22.11	<.0001
Office DBP	83.86 ± 10.65	85.66 ± 10.17	82.01 ± 10.82	<.0001
Home SBP	124.62 ± 19.22	129.26 ± 17.77	119.75 ± 19.48	<.0001
Home DBP	76.52 ± 10.6	78.18 ± 9.72	74.78 ± 11.19	<.0001
24h SBP	120.27 ± 11.94	123 ± 11.46	117.47 ± 11.78	<.0001
24h DBP	74.41 ± 7.57	76.46 ± 7.31	72.32 ± 7.26	<.0001
LVMl (BSA)	86.71 ± 21.04	93.03 ± 21.07	80.19 ± 18.93	<.0001
Total cholesterol	224.01 ± 42.78	222.25 ± 41.59	225.82 ± 43.91	0.0597
Glucose	90.8 ± 21.03	93.67 ± 21.51	87.84 ± 20.12	<.0001
Triglycerides	116.07 ± 76.64	130.91 ± 83.82	100.84 ± 65.12	<.0001
Creatinine	0.88 ± 0.19	0.98 ± 0.2	0.78 ± 0.11	<.0001
Urea	36.92 ± 9.7	38.47 ± 10.4	35.33 ± 8.65	<.0001
Uric Acid	4.94 ± 1.34	5.6 ± 1.21	4.25 ± 1.09	<.0001
Treated HT	395 (19.32%)	185 (17.84%)	210 (20.83%)	0.0924
Office BP>140/90 or treated HT	941 (46.01%)	507 (48.89%)	434 (43.06%)	0.0063

Tabella 1. Caratteristiche anagrafiche, antropometriche, emodinamiche e metaboliche del campione di popolazione generale

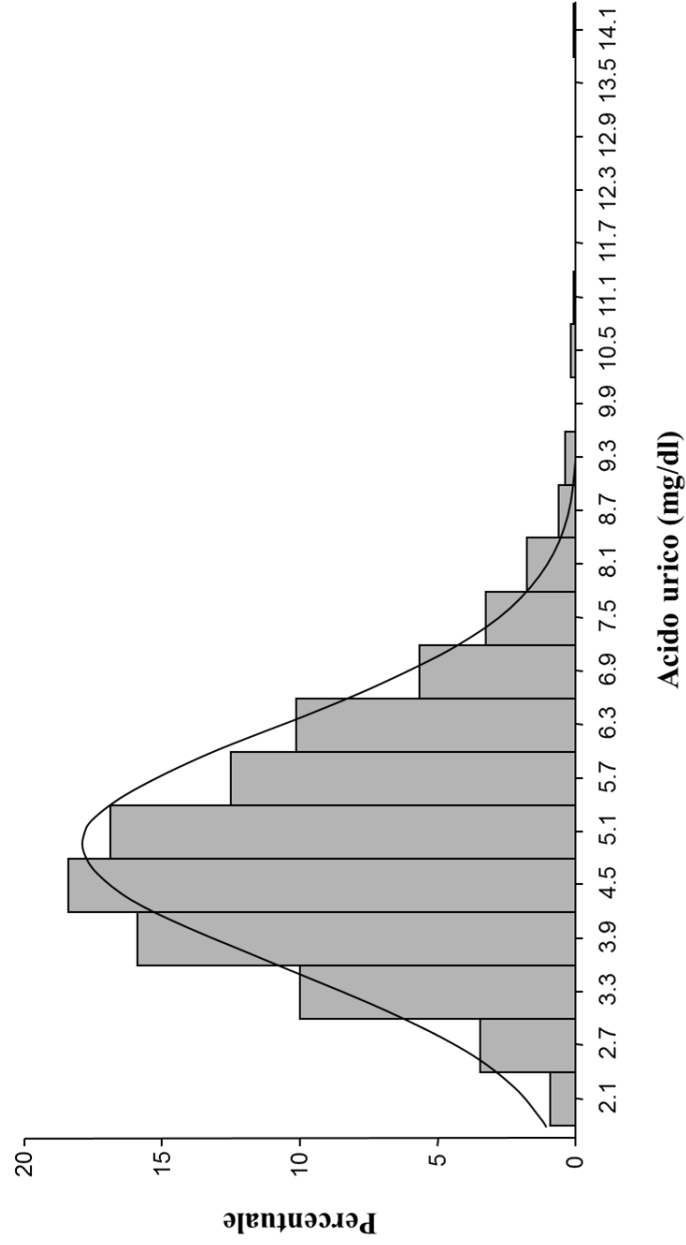
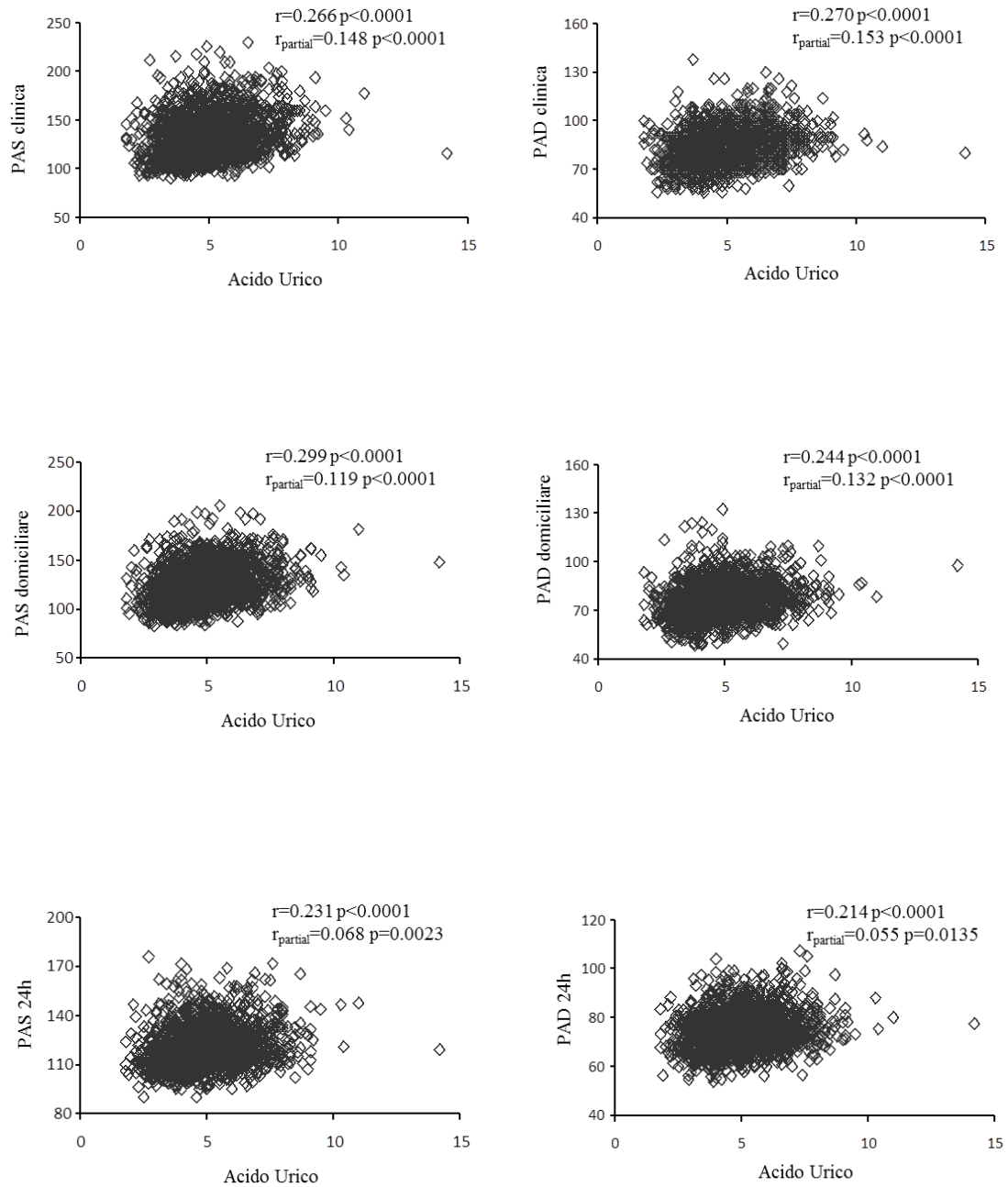


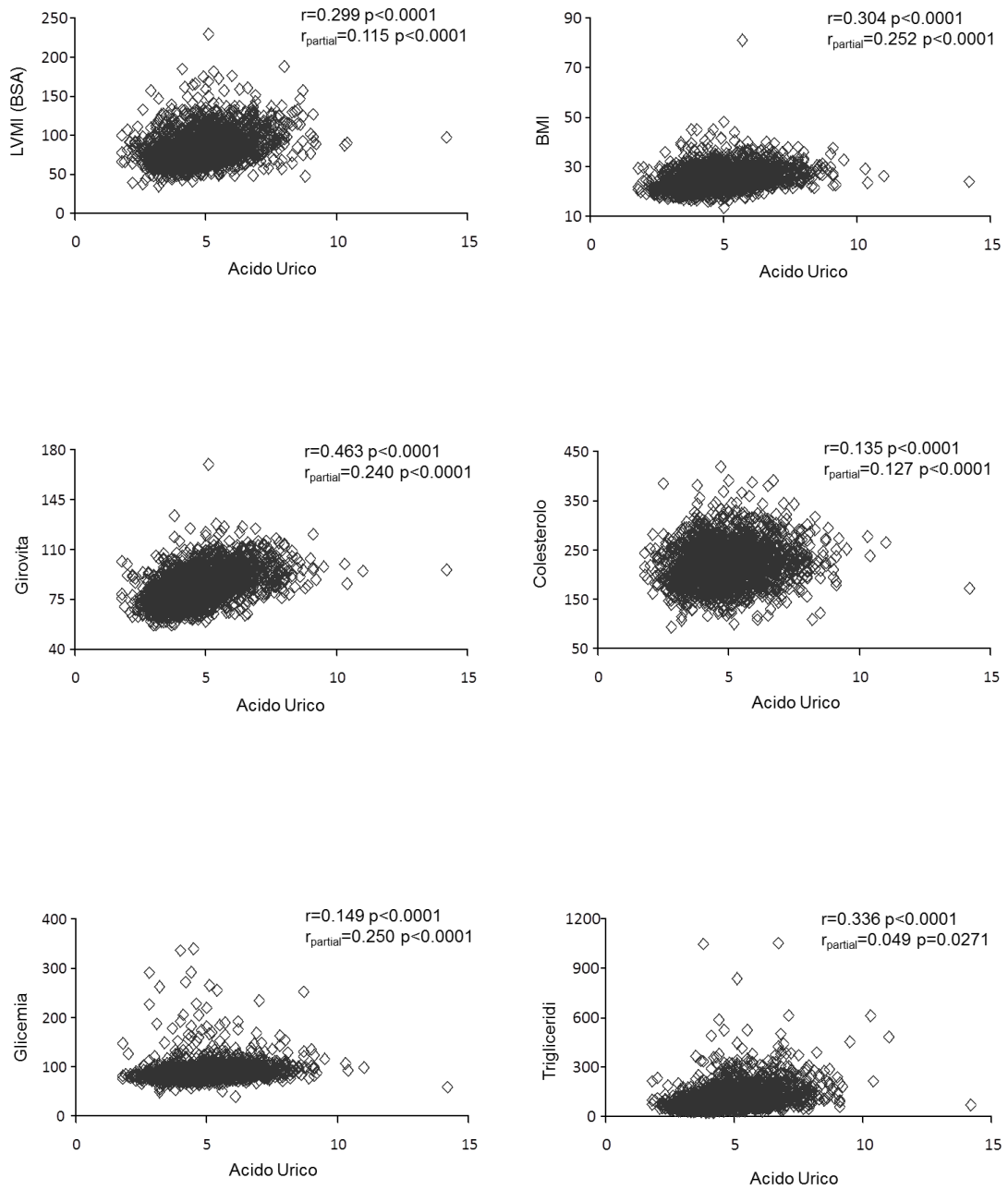
Figura 1. Distribuzione dell'acido urico nel campione di popolazione generale in esame

Figura 2a. Correlazioni lineari tra acido urico e altre variabili cliniche



r partial = analisi corrette per età e sesso

Figura 2b. Correlazioni lineari tra acido urico e altre variabili cliniche



r partial = analisi corrette per età e sesso

Tabella 2a. Tabelle descrittive dei sottogruppi

Obesi (BMI ≥30) N= 271	Media	Dev std	Minimo	Massimo
Uomini	130	47.97%		
Età	56.774	11.670	27.71	75.36
BMI	33.093	3.209	30.01	48.29
Girovita	100.864	11.048	69.00	170.00
PAS Offic	143.070	19.946	90.00	230.00
PAD Office	89.786	10.007	62.00	130.00
PAS Home	134.536	19.136	90.00	206.00
PAD Home	82.141	10.233	60.00	120.00
PAS 24 h	124.598	12.446	90.20	171.91
PAD 24h	76.240	8.415	53.74	107.35
LVMI	97.700	24.691	47.93	229.92
colesterolo	229.262	41.626	116.00	382.00
col totale/Col hdl	4.858	1.445	2.13	12.20
Glicemia	99.601	28.888	72.00	340.00
Trigliceridi	150.985	98.754	41.00	1048.00
Creatinina	0.892	0.261	0.50	3.36
Urea	37.085	12.591	14.00	179.00
Acido Urico	5.487	1.373	2.60	9.50

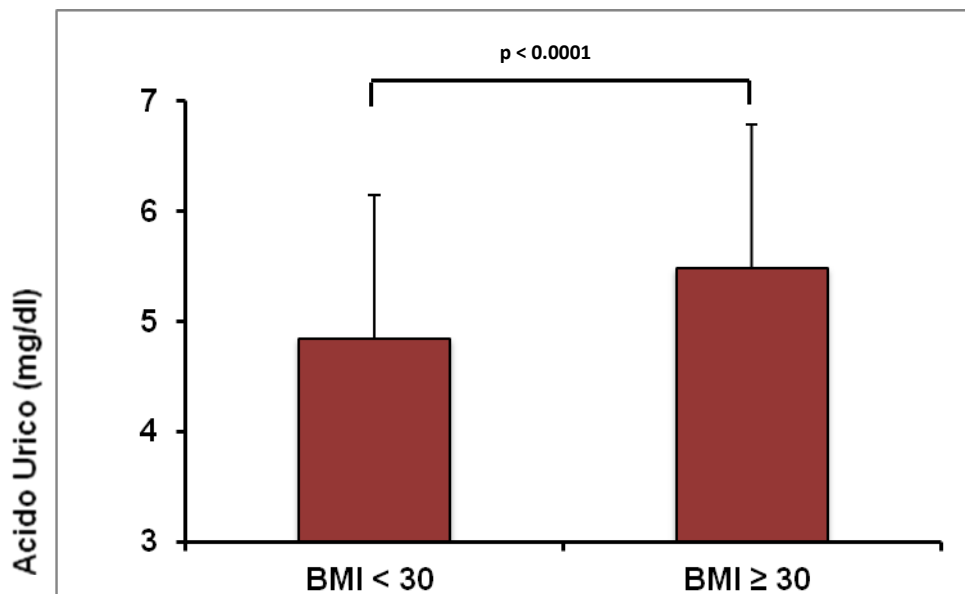
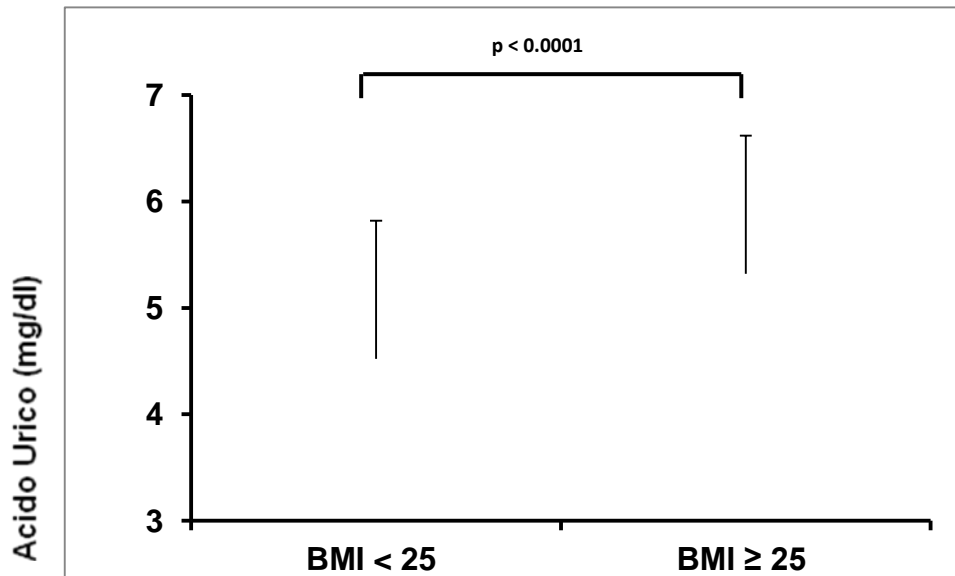
Sovrappeso (BMI ≥25) N=1033	Media	Dev std	Minimo	Massimo
Uomini	589	57.02%		
Età	54.330	12.722	26.15	75.36
BMI	28.728	3.297	25.00	48.29
Girovita	92.999	10.379	63.00	170.00
PAS Offic	138.931	21.064	90.00	230.00
PAD Office	87.193	10.137	56.00	138.00
PAS Home	130.477	18.704	87.50	206.00
PAD Home	79.704	9.867	48.50	124.00
PAS 24 h	123.005	12.264	90.20	171.91
PAD 24h	75.831	7.700	53.74	107.35
LVMI	92.465	21.885	43.65	229.92
colesterolo	230.314	42.942	108.00	392.00
col totale/Col hdl	4.763	1.502	0.25	12.27
Glicemia	95.204	24.843	49.00	340.00
Trigliceridi	136.438	89.827	33.00	1054.00
Creatinina	0.913	0.212	0.50	3.36
Urea	37.917	9.985	14.00	179.00
Acido Urico	5.319	1.330	1.80	11.00

Tabella 2b. Tabelle descrittive dei sottogruppi

Girovita ≥ 88 (F) / 102 (M) N=383	Media	Dev std	Minimo	Massimo
Uomini	152	39.69%		
Età	55.859	11.538	27.71	74.31
BMI	30.606	4.160	13.75	48.29
Girovita	100.391	9.464	88.00	170.00
PAS Offic	142.486	20.013	98.00	230.00
PAD Office	89.368	10.016	62.00	130.00
PAS Home	132.811	18.911	90.00	206.00
PAD Home	81.897	10.273	48.50	124.00
PAS 24 h	123.784	11.939	90.20	169.16
PAD 24h	76.250	8.092	53.74	107.35
LVMI	93.097	21.639	49.61	188.82
colesterolo	232.669	41.939	116.00	392.00
col totale/Col hdl	4.727	1.455	1.90	9.88
Glicemia	100.533	32.261	54.00	337.00
Trigliceridi	143.648	92.839	34.00	1048.00
Creatinina	0.860	0.156	0.50	1.33
Urea	36.655	8.880	12.00	72.00
Acido Urico	5.278	1.363	1.80	10.30

Girovita ≥ 80 (F) / 94 (M) N=840	Media	Dev std	Minimo	Massimo
Uomini	406	48.33%		
Età	54.801	12.104	27.07	75.36
BMI	28.580	3.894	13.75	48.29
Girovita	95.251	9.538	80.00	170.00
PAS Offic	139.478	21.342	94.00	230.00
PAD Office	87.566	10.317	58.00	138.00
PAS Home	130.265	19.258	84.00	206.00
PAD Home	79.792	10.201	48.50	124.00
PAS 24 h	122.843	12.211	90.20	171.91
PAD 24h	75.812	7.879	53.74	107.35
LVMI	92.404	22.500	47.93	229.92
colesterolo	231.628	43.770	110.00	392.00
col totale/Col hdl	4.708	1.517	0.22	12.20
Glicemia	96.513	25.974	54.00	337.00
Trigliceridi	137.267	89.029	34.00	1048.00
Creatinina	0.895	0.221	0.50	3.36
Urea	37.314	10.792	12.00	179.00
Acido Urico	5.240	1.406	1.80	14.20

Figura 3. Livelli medi di acido urico nei vari sottogruppi di BMI e CV.



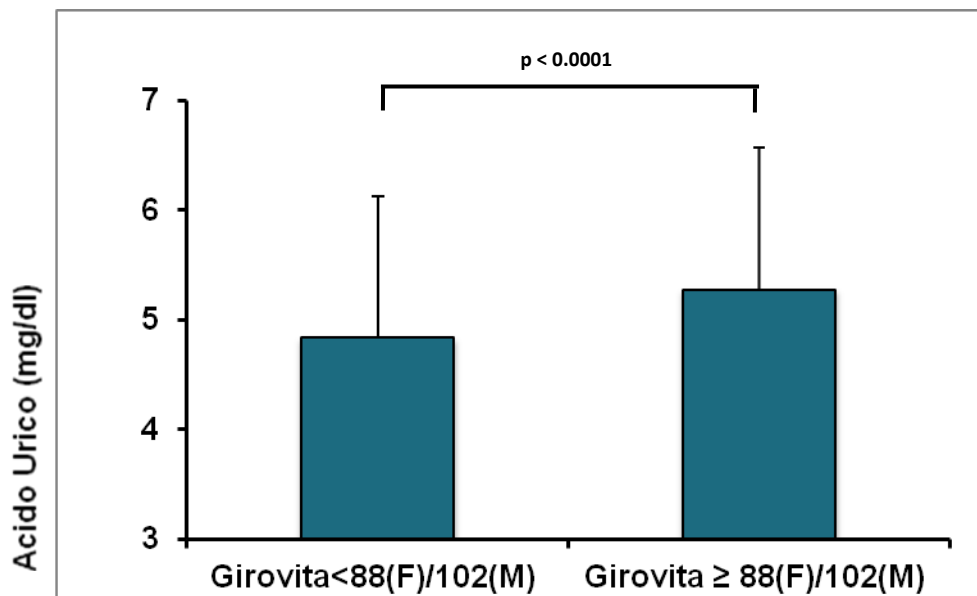
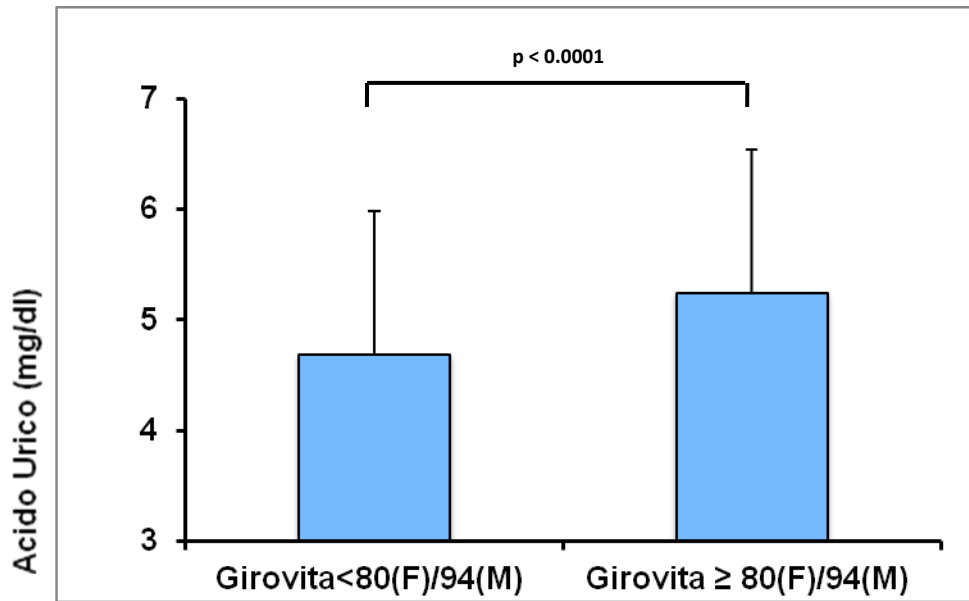
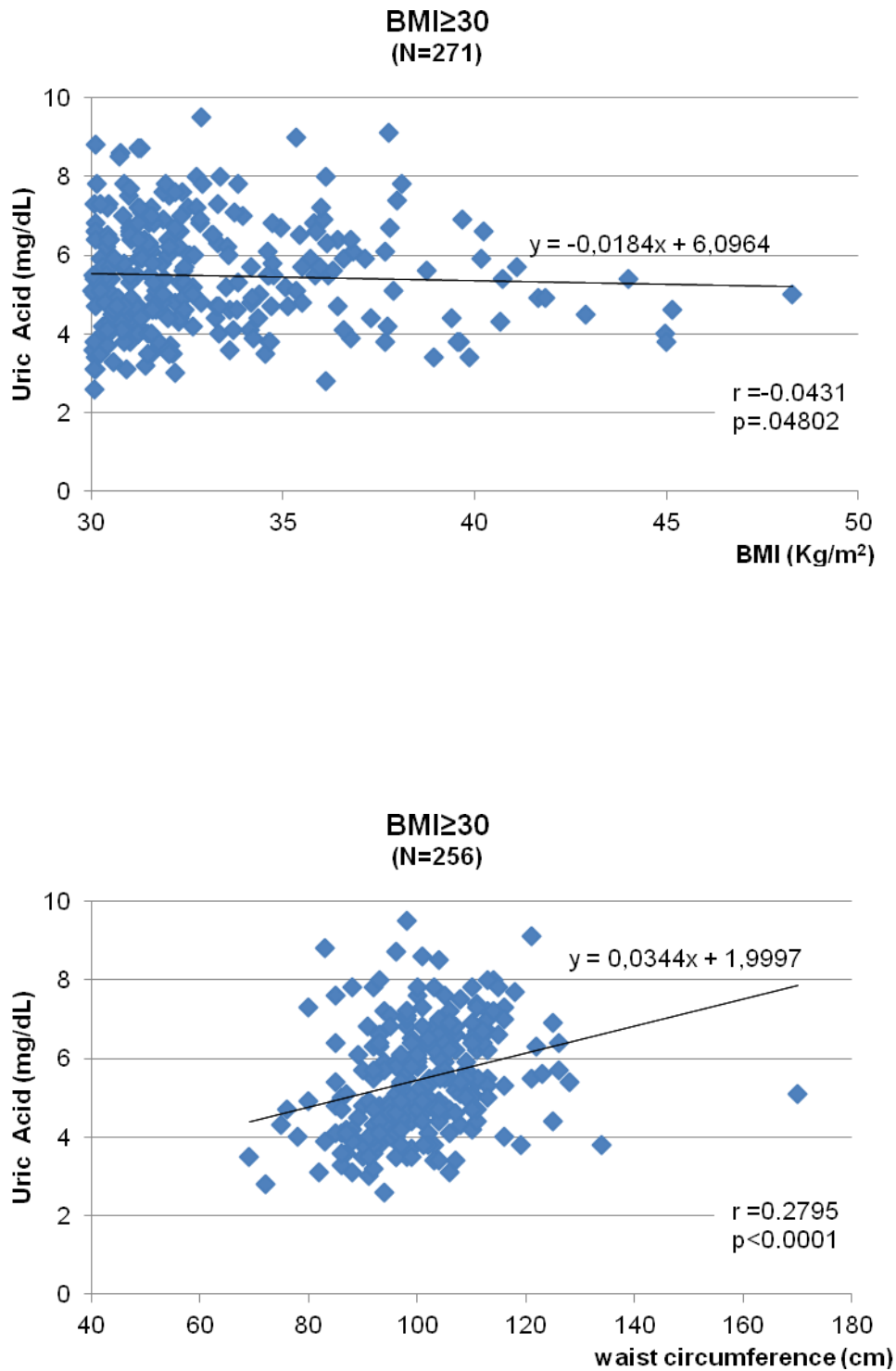


Figura 4a. Correlazioni lineari tra acido urico, BMI e CV in soggetti con BMI ≥ 30 k/m² e goggetti con CV ≥ 88 (F) cm / 102 (M) cm.



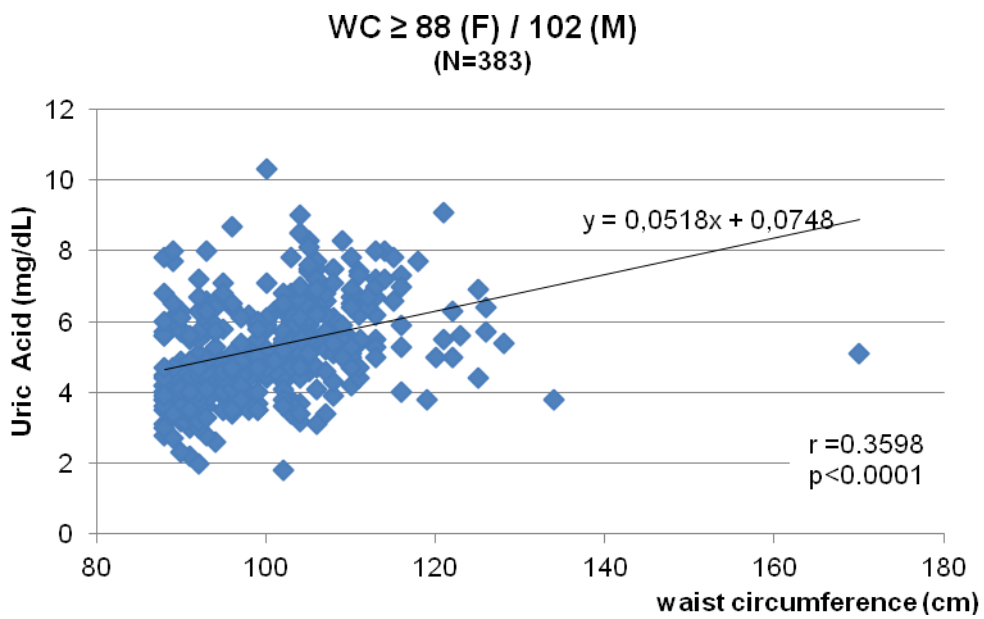
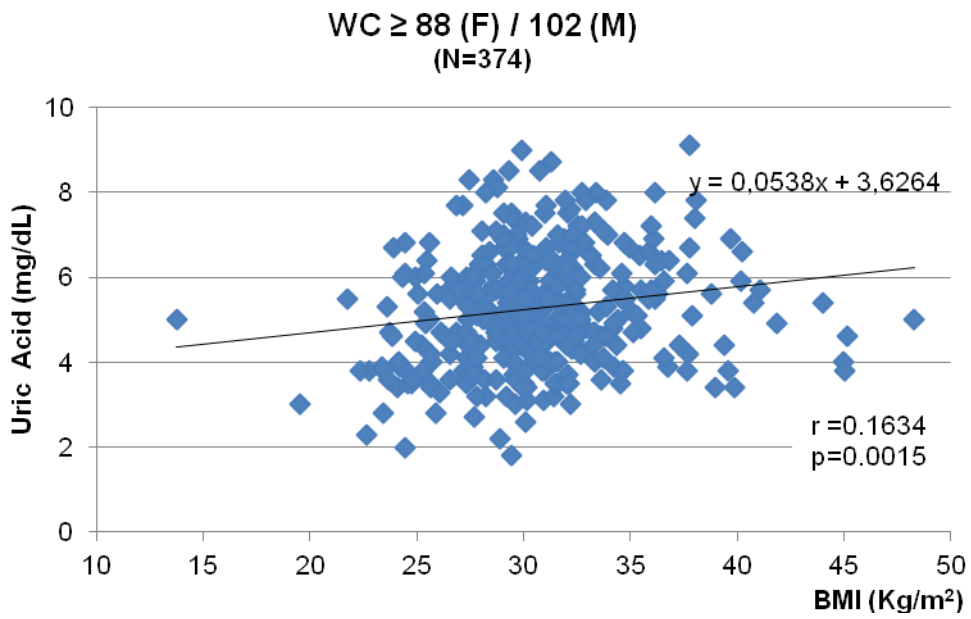
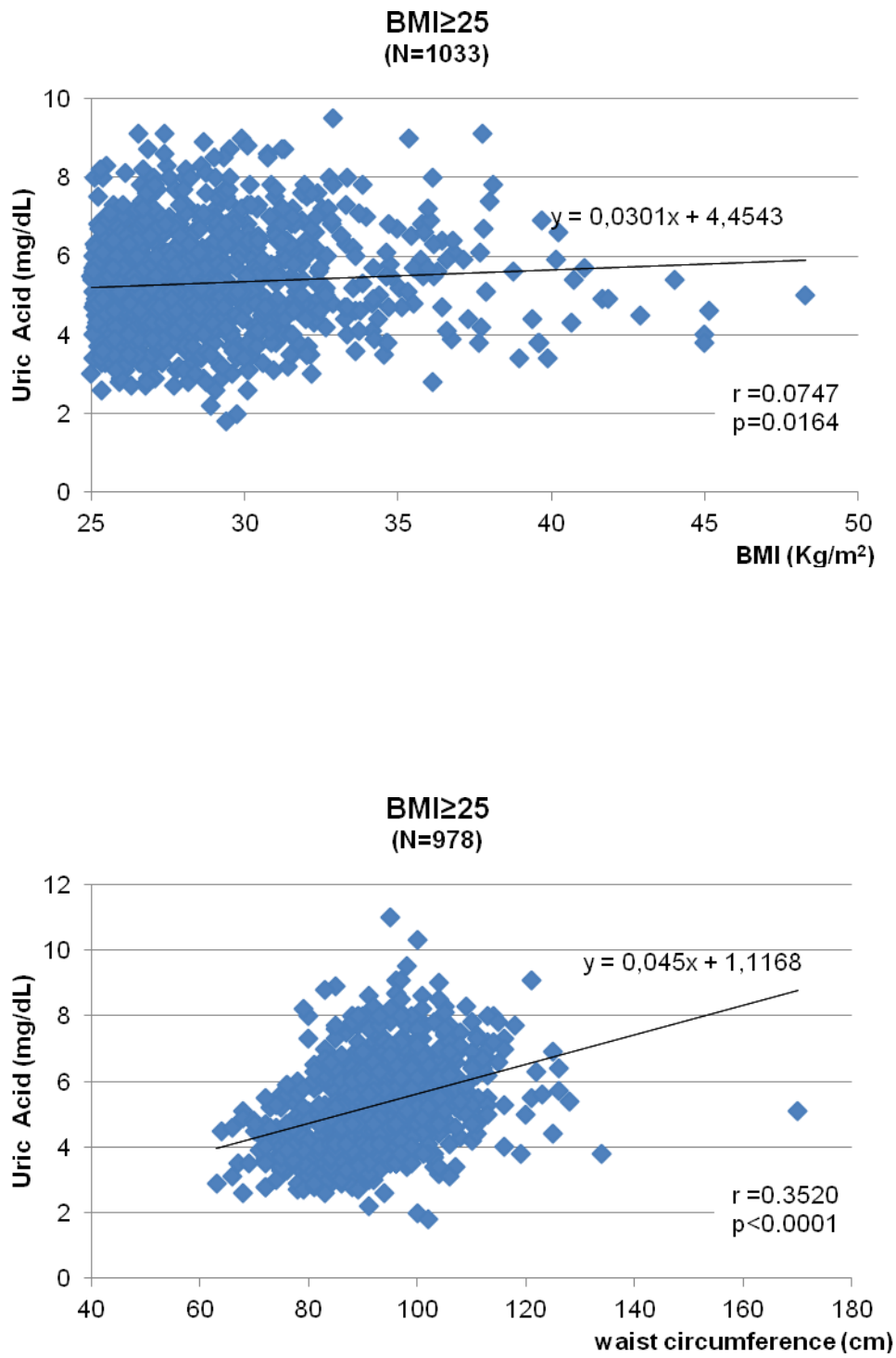


Figura 4b. Correlazioni lineari tra acido urico, BMI e CV in soggetti con BMI ≥ 25 k/m² e soggetti con CV ≥ 80 (F) cm / 94 (M) cm.



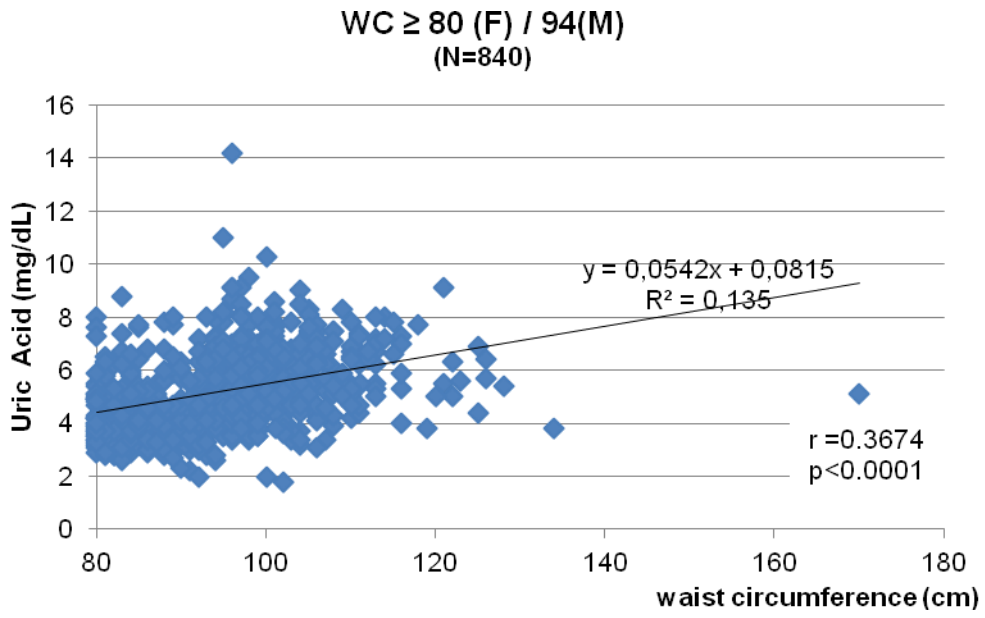
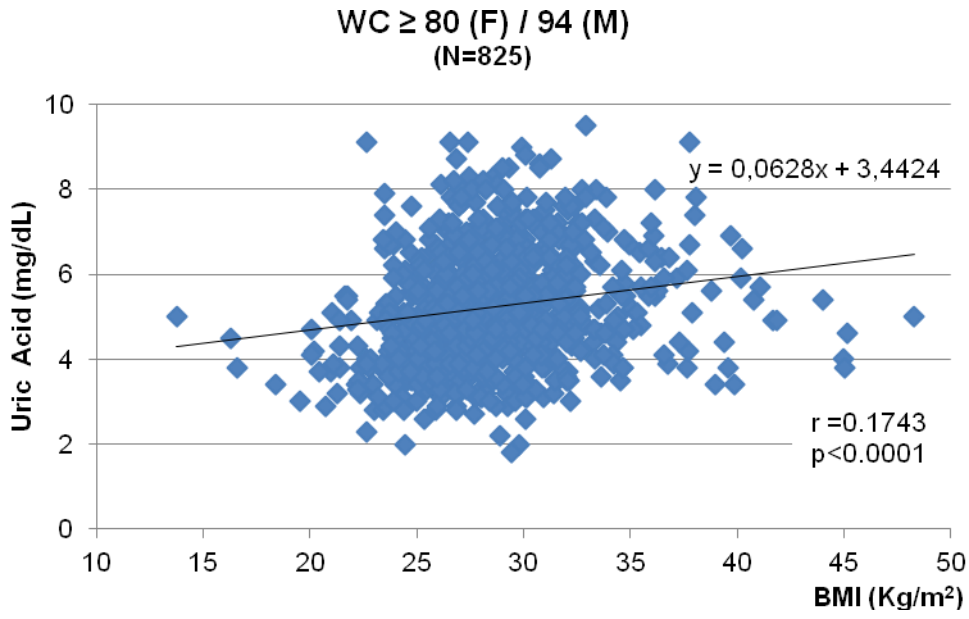


Tabella 3a. Rischio relativo di mortalità in relazione all'incremento unitario dell'acido urico plasmatico nel gruppo di soggetti con BMI ≥ 25 k/m²

	HR	IC95%	p-value
<i>Non aggiustati</i>			
mortalità CV	1.424	1.215 1.669	<.0001
mortalità tutte le cause	1.360	1.237 1.495	<.0001
<i>Aggiustati per sesso ed età</i>			
mortalità CV	1.191	1.004 1.412	0.045
mortalità tutte le cause	1.160	1.048 1.284	0.004
<i>Aggiustati per sesso, età, pas 24h, LVMI (bsa), glicemia, col totale/col hdl, pregresso evento, fumo, assunzione diuretico, creatinina e trigliceridi</i>			
mortalità CV	1.154	0.929 1.433	0.196
mortalità tutte le cause	1.142	0.999 1.306	0.051

Tabella 3b. Rischio relativo di mortalità in relazione all'incremento unitario dell'acido urico plasmatico nel gruppo di soggetti con girovita ≥ 80 (F) cm / 94 (M) cm.

Girovita ≥ 80 (F) / 94 (M)			
	HR	IC95%	p-value
<i>Non aggiustati</i>			
mortalità CV	1.443	1.220 1.708	<.0001
mortalità tutte le cause	1.449	1.314 1.599	<.0001
<i>Aggiustati per sesso ed età</i>			
mortalità CV	1.141	0.939 1.386	0.185
mortalità tutte le cause	1.213	1.083 1.358	0.001
<i>Aggiustati per sesso, età, pas 24h, LVMI (bsa), glicemia, col totale/col hdl, pregresso evento, fumo, assunzione diuretico, creatinina e trigliceridi</i>			
mortalità CV	1.093	0.854 1.399	0.478
mortalità tutte le cause	1.172	1.011 1.358	0.036

BIBLIOGRAFIA

- 1) Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-28.
- 2) Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet - insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1071-3.
- 3) Wu XW, Lee CC, Muzny, Cskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9412-6.
- 4) Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12 (supplement 54): 1
- 5) Antòn FM, Garcia Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism* 1986; 35: 343
- 6) Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12 (supplement 54): 1
- 7) Roch-Ramel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: *Diseases of the Kidney*, 6th, Schrier RW, Gottschalk CE (Eds), Little, Brown, Boston 1996. p 231
- 8) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417-447
- 9) Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008; 5: e197
- 10) Shima Y, Teruya K, Ohta H. Association between intronic SNP in urate-anion exchanger gene, SLC22A12, and serum uric acid levels in Japanese. *Life Sci* 2006; 79: 2234
- 11) Eraly SA, Vallon V, Rieg T, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008; 27: 578
- 12) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 744
- 13) Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 2008; 283:26834
- 14) Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80
- 15) Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002; 19: 640-653

- 16) Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858-6862
- 17) Gersh C, Pali S, Angerhofer A, Imaram W, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of Nitric Oxide by Uric acid: Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2007
- 18) Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999; 372: 285-294
- 19) Orowan E. The origin of man. *Nature* 1955; 175: 683-684
- 20) Stetten D Jr, Hearon JZ. Intellectual level measured by army classification battery and serum uric acid concentration. *Science* 1959; 129: 1737
- 21) Shi JE, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003: 425, 516
- 22) Skoberne M, Beignon AS, Bhardwaj N. Danger signals. A time and space continuum. *Trends Mol Med* 2004: 10, 251
- 23) Watanabe S, King DH, Feig L & al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002: 40, 355
- 24) Richard J. Johnson, M.D., Eric A. Gaucher, Ph. D., Yuri Y. Sautin, Ph. D., George N. Henderson, Ph. D., Alex J. Angerhofer, Ph. D., and Steven A. Benner, Ph. D. The planetary of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 2008; 71 (1): 22-31
- 25) Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 82
- 26) Yü T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967; 67: 1133
- 27) Kjellstrand CM, Cambell DC 2nd, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974; 133: 349
- 28) Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Marche Pain Prevalence Investigation Group Study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: 819-28
- 29) De Leonardis F, Govoni M, Colina M, et al. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatol Int* 2007; 28: 1-6
- 30) McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med* 1961; 54: 452

- 31) Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009; 36: 1287
- 32) Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2265
- 33) Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277
- 34) Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 283
- 35) Simkin PA. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med* 1977; 86: 230
- 36) Simkin PA, Campbell PM, Larson EB. Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 94
- 37) Janssens HJ, Franssen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1120
- 38) Thiele RG, Schlesinger N. diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1116
- 39) Gautman AB. Gout and gouty arthritis. In: *Textbook of Medicine*, Beeson PB, McDermott W (Eds), Saunders, Philadelphia 1958. p.595
- 40) O'Duffy JD, Hunder GG, Kelly PJ. Decreasing prevalence of tophaceous gout. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 227
- 41) Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386
- 42) Rose BD. *Pathophysiology of renal Disease*, 2d ed, McGraw-Hill, New York, 1987, pp 418-425
- 43) Johnson RJ, Kivlighn Sd, Kim YJ, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225
- 44) Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546-1551
- 45) Abbot RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 237-242.

- 46) Jing Fang, Michael H. Alderman. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-2410
- 47) Paolo Verderecchia, Giuseppe Schillaci, GianPaolo Reboldi, Fausto Santeusano, Carlo Porcellati and Paolo Brunetti. Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension: The PIUMA Study. *Hypertension* 2000, 36: 1072-1078
- 48) Michael H. Alderman, Hillel Cohen, Shantha Madhavan and Salah Kivlighn. Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Successfully Treated Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150
- 49) Lars H Lindholm, Hans Ibsen, Björn Dahlöf, Richard B Devereux, Gareth Beevers, Ulf de Faire, Frej Fyhrquist, Stevo Julius, Sverre E Kjeldsen, Krister Kristiansson, Ole Lederballe-Pedersen, Markku S Nieminen, Per Omvik, Suzanne Oparil, Hans Wedel, Peter Aurup, Jonathan Edelman, Steven Snappin for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2000; 359: 1004-1010
- 50) Hrieggen A, Alderman H, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE Study. *Kidney International* 2004; 65: 1041-1049
- 51) Avogaro P, Crepaldi G, Conte N. Sui cambiamenti della lipemia in corso di ipertensione arteriosa essenziale. *Minerva Med* 1961; 52: 1016-19
- 52) NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285: 2486-97.
- 53) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062
- 54) Sun HJ, Soon YL, Miyong TK. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rheab* 2004; 11: 185-191
- 55) Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E1-E5
- 56) Tuomiletho J et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 321-336
- 57) Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid grade 3 obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3555-3561.

- 58) Mc Mahon FG, Fujioka K, Singh BN et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2185-2191.
- 59) Gozalez-Ortiz M et al. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large-volume liposuction treatment. *Horm Metab Res* 2002; 34: 446-49
- 60) Wang DD, Sievenpiper JL et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J Nutr* 2012; 142: 916-923
- 61) Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects on the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293:C584-128
- 62) Cheung KJ, Tzamelis I et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR-gamma activity. *Cell Metab* 2007;5:115-128
- 63) Dogan A, Yarlioglues M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, Dogdu O, Kilinc Y, Zencir C, Akpek M, Ozdogru I, Oguzhan A, Kalay N. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press*. 2011; 20(3): 182-7.
- 64) Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006 May;8(2):111-5
- 65) Feig I, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (8): 924-932
- 66) Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maresky J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med*. 1973; 132: 401-410
- 67) Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 869-872
- 68) Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 288-294
- 69) Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006; 48: 1031-1036

- 70) Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum acid uric and risk of cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 7-13
- 71) Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 28-33
- 72) Eswar Krishnan, C. Kent Kwoh, H. Ralph Schumacher et al. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *Hypertension* Feb 2007; 49: 298-303
- 73) Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 281-287
- 74) Feig DI, Mazzali M, Kang DH, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl): S69-S73
- 75) Khosl UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International.* 2005; 67 (5): 1739-1742
- 76) Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins P, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, Hollenberg NK, Fisher ND. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney International* 2004; vol 66: 1465-1470
- 77) Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604-8608
- 78) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888-97
- 79) Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 318-321
- 80) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-9
- 81) Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1227-33
- 82) Talaat KM, El-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 435-40

- 83) Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in Chronic Heart Failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997
- 84) Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PJ et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *International Journal of Cardiology* 2010; 142: 279-287
- 85) Eswar Krishnan. Hyperuricemia and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 556-562
- 86) Farquharson CA, Butler R, Hill A et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-226
- 87) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism* 2009; 61: 885-92
- 88) Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Nieti FJ, Rosamond WD, Shahar E. Serum acid uric and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis* 2006; 187: 401-407
- 89) Bos M, et al. From Rotterdam Study: uric acid and stroke risk. *Stroke* 2006; advance on line publication
- 90) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-661
- 91) Wiley Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Royal Stat Soc Ser B* 1972; 34: 187-220
- 92) Yue JR, Huang CQ, Dong BR. Association of serum uric acid with body mass index among long-lived Chines. *Experimental Gerontology* 2012; 47: 595-600.
- 93) Bin Gao, Jie Zhou, Jiapu Ge et al. Association of maximum weight with hyperuricemia risk: a retrospective study of 21.414 chinese people. *Plos on* 2012; 7: 1-6.
- 94) Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 975-980.
- 95) Chen LY et al Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 593-598.
- 96) Hikita M, Ohno I, Mori Y et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Internal Medicin* 2007; 46: 1353-1358.

