

RASSEGNA

IPERURICEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

ISABELLA PICHIRI, GIOVANNI TARGHER

Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

SOMMARIO

Per molti anni l'acido urico è stato considerato una sostanza ad attività anti-ossidante in grado di svolgere azioni potenzialmente protettive sull'apparato cardiovascolare.

Tuttavia, un crescente numero di dati clinici e sperimentali tende oggi a suggerire che livelli moderatamente elevati di acido urico possono rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare a causa della capacità di tale sostanza, quando superi determinate concentrazioni nel plasma, di indurre un aumentato stress ossidativo, uno stato infiammatorio cronico e tutta una serie di altre alterazioni che sono potenzialmente deleterie a livello cardiovascolare.

Scopo di questa rassegna è quello di descrivere brevemente le principali evidenze cliniche ed epidemiologiche che supportano il ruolo dell'iperuricemia come possibile fattore di rischio cardiovascolare emergente e di analizzare i potenziali meccanismi fisiopatologici attraverso cui elevati livelli di acido urico possono esercitare un effetto dannoso sull'apparato cardiovascolare.

Parole chiave: iperuricemia, rischio cardiovascolare, mortalità, ictus, infarto miocardio.

Introduzione

L'acido urico è stato considerato, per molti decenni, esclusivamente come un potente agente anti-ossidante in grado di fungere da "scavenger" intra-cellulare dell'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno, che sono presenti in condizioni di aumentato stress ossidativo (1).

In realtà, molteplici dati clinici e sperimentali suggeriscono che quando i livelli plasmatici di acido urico raggiungono valori sovra-fisiologici, esso è in grado di esplicare azioni pro-ossidanti, inducendo un'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno ed una serie di altre alterazioni che risultano potenzialmente dannose per la parete vascolare ed altri tessuti (1).

La prima segnalazione di un possibile legame tra gotta (iperuricemia), ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare ed insufficienza renale risale già alla fine del 19° secolo (2).

Tale legame è rimasto, tuttavia, poco studiato fino alla fine degli anni Cinquanta

Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Giovanni Targher

Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria

Integrata di Verona

Piazzale A. Stefani, 1

37126 Verona

E-mail: giovanni.targher@univr.it

(3, 4). Da allora si sono susseguiti numerosi studi epidemiologici che hanno variabilmente documentato la presenza di una significativa associazione fra iperuricemia ed un'ampia varietà di patologie cardio-metaboliche, incluso ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, sindrome metabolica, diabete tipo 2, cardiopatia ischemica, demenza vascolare, pre-eclampsia e malattia renale cronica (1, 5).

Tuttavia, il possibile ruolo dell'iperuricemia nella patogenesi della malattia cardiovascolare rimane ancora oggi oggetto di un intenso dibattito scientifico, non essendo completamente chiaro se l'aumento dell'uricemia rappresenti semplicemente un marcatore od un fattore di rischio cardiovascolare (1, 5, 6).

Lo stretto legame dell'iperuricemia con i fattori di rischio cardiovascolare classici (quali obesità addominale, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia e malattia renale cronica) rende per altro estremamente difficile chiarire il possibile ruolo causale dell'iperuricemia nello sviluppo e nella progressione della malattia cardiovascolare (1, 5, 6).

Del resto, è evidente che il riconoscimento di un possibile ruolo causale dell'iperuricemia nella patogenesi del danno vascolare potrebbe risultare di notevole importanza clinica dato che i farmaci ipouricemizanti attualmente disponibili nella pratica clinica sono assai efficaci nel ridurre i livelli circolanti di acido urico.

Lo scopo di questa rassegna è quello di descrivere brevemente le principali evidenze cliniche ed epidemiologiche che supportano il ruolo dell'iperuricemia come un possibile fattore di rischio cardiovascolare emergente e di analizzare i potenziali meccanismi fisiopatologici attraverso cui l'iperuricemia cronica potrebbe esercitare i suoi effetti dannosi sull'apparato cardiovascolare.

Effetti vascolari dell'iperuricemia: dati sperimentali

In *figura 1* sono schematicamente rappresentati i principali meccanismi biologici attraverso cui elevati livelli plasmatici di acido urico possono contribuire al danno vascolare.

Diversi dati epidemiologici avevano suggerito che l'iperuricemia cronica era in grado di predire lo sviluppo di ipertensione arteriosa in maniera indipendente dai fattori di rischio classici (5-7). La prima evidenza sperimentale a supporto della capacità dell'iperuricemia di indurre la comparsa di ipertensione arteriosa è derivata da un modello sperimentale condotto su cavie di laboratorio, che venivano trattate per alcune settimane con un inibitore dell'uricasi (l'acido oxonico) al fine di indurre la comparsa di iperuricemia (8).

In tale modello sperimentale lo sviluppo di iperuricemia precedeva la comparsa di ipertensione arteriosa, con una correlazione diretta tra valori pressori e livelli plasmatici di acido urico. Inoltre, quando le cavie venivano trattate con inibitori della xantina-ossidasi (allopurinolo) e/o farmaci uricosurici (benziodarone), la riduzione dei livelli di acido urico si associava ad una significativa riduzione della pressione arteriosa (8).

Alla base della comparsa dell'ipertensione è stato ipotizzato un meccanismo di vasocostrizione renale che è mediata dall'incremento dell'acido urico attraverso la riduzione del rilascio endoteliale di ossido nitrico (NO) e l'attivazione del sistema renina-angiotensina con conseguente danno istologico a livello vascolare e renale (9-12). Una significativa associazione tra iperuricemia, disfunzione endoteliale ed attivazione del sistema renina-angiotensina è stata documentata anche nell'uomo (13, 14). Ad ulteriore conferma del pos-

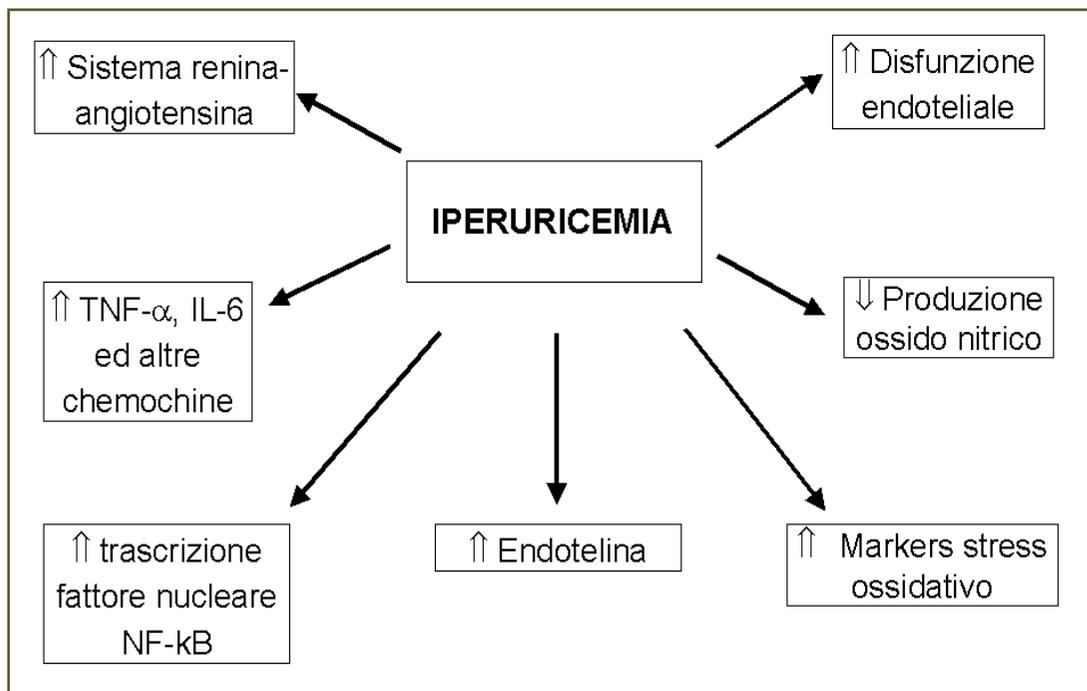


Figura 1 - Rappresentazione schematica dei possibili meccanismi attraverso cui elevati livelli circolanti di acido urico possono contribuire al danno vascolare.

sibile legame causale fra iperuricemia e pressione arteriosa, in un trial clinico in doppio-cieco, cross-over, randomizzato e controllato con placebo è stato chiaramente dimostrato che la riduzione dei livelli di acido urico mediante l'impiego degli inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo 400 mg/die *versus* placebo per 1 mese) determinava un significativo calo dei valori pressori (-6,9 mmHg per la pressione sistolica e -5,1 mmHg per la pressione diastolica) negli adolescenti con ipertensione arteriosa di nuova insorgenza (15).

È interessante ricordare che molteplici dati epidemiologici e sperimentali hanno recentemente permesso di formulare una suggestiva ipotesi patogenetica che considera l'elevato consumo di fruttosio con la dieta un possibile mediatore dell'associazione fra ipertensione arteriosa ed iperuricemia (16, 17).

È noto che il fruttosio, rispetto ad altri

tipi di zuccheri, ha la capacità di determinare un rapido consumo di ATP ed un aumento della sintesi di acido urico (18).

L'incremento epidemico dell'ipertensione arteriosa e dell'iperuricemia, che si è osservato nei Paesi occidentali negli ultimi decenni, potrebbe quindi essere, secondo tale ipotesi, in parte dovuto all'aumento del consumo di fruttosio con la dieta (17).

A livello sperimentale è stato anche dimostrato che l'incubazione di acido urico con cellule endoteliali e/o cellule muscolari lisce vascolari è in grado di indurre proliferazione cellulare (attraverso l'induzione di molteplici chinasi e fattori di crescita intracellulare), aumento dello stress ossidativo e di favorire la produzione di angiotensina II, tutte anomalie che sono potenzialmente reversibili con l'aggiunta di un inibitore dell'asse renina-angiotensina (8, 12, 19, 20).

Studi sperimentali hanno inoltre dimo-

strato una regressione delle principali alterazioni emodinamiche, che sono osservabili in presenza di iperuricemia, a seguito della somministrazione di uno “scavenger” dei radicali liberi dell’ossigeno, postulando quindi un ruolo diretto dello stress ossidativo nella mediazione del danno vascolare indotto dall’iperuricemia cronica (11, 19, 20). L’osservazione sperimentale di un’ aumentata produzione di radicali liberi dell’ossigeno e di acido urico da parte dell’enzima xantina-ossidasi, che risulta essere notevolmente attivata a livello dei tessuti ischemici, potrebbe in parte contribuire a spiegare la frequente associazione tra iperuricemia, disfunzione endoteliale ed aumentato stress ossidativo, che si osserva in alcune condizioni patologiche oltre al miglioramento della funzione endoteliale, che si osserva in seguito all’inibizione farmacologica di tale enzima con l’allopurinolo (13, 21-23).

Studi *in vitro* condotti esponendo fibroblasti cardiaci di ratto a differenti concentrazioni di acido urico, hanno evidenziato che l’acido urico è anche in grado di aumentare la sintesi ed il rilascio di endotelina-1, che è un potente agente vasocostrittore. L’iperuricemia sembra essere in grado di indurre tale effetto mediante un’ aumentata produzione di radicali liberi dell’ossigeno e la fosforilazione di specifiche chinasi all’interno dei fibroblasti coltivati (24).

Altri studi sperimentali hanno dimostrato un importante ruolo pro-infiammatorio dell’acido urico con capacità di attivare la trascrizione del fattore nucleare NF-kB, di indurre la sintesi di tumor necrosis factor- α , interleuchina (IL)-1 e l’espressione di varie altre chemochine tra cui il fattore chemiotattico monocitario (MCP)-1 - una chemochina direttamente coinvolta nei processi di aterogenesi - attraverso l’attivazione della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2),

della protein-chinasi C e di altre protein-chinasi (25-28).

Dal punto di vista epidemiologico è noto inoltre che esiste una forte associazione tra iperuricemia, aumentata insulino-resistenza e sindrome metabolica (1, 5).

Recenti evidenze sperimentali suggeriscono che l’iperuricemia possa non essere solo una conseguenza dell’aumentata insulino-resistenza ma anche un fattore in grado di svolgere un ruolo causale nell’eziopatogenesi dell’insulino-resistenza (che rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare noto) attraverso l’induzione di una disfunzione endoteliale sistemica ed alterazioni pro-infiammatorie ed ossidative specie a livello degli adipociti, che rappresenta un meccanismo patogenetico essenziale per indurre sperimentalmente la comparsa di sindrome metabolica in topi obesi (29).

Iperuricemia e rischio cardiovascolare: dati epidemiologici

L’iperuricemia è una condizione patologica che si riscontra assai frequentemente sia nella popolazione generale che nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. In *tabella 1* sono riportati i dati di alcuni ampi studi di popolazione che sono stati condotti nella popolazione generale italiana ed americana. In *tabella 2* sono invece riportate le prevalenze di iperuricemia che sono state riportate in casistiche di pazienti italiani ad elevato rischio cardiovascolare (quali, per esempio, i pazienti con infarto miocardico acuto, obesità severa, ipertensione arteriosa e diabete tipo 2).

1. Iperuricemia e malattia cardiovascolare preclinica

In letteratura sono disponibili vari studi clinici che hanno esaminato l’associazione tra iperuricemia e markers surrogati di

Tabella 1 - Prevalenza di iperuricemia nella popolazione generale adulta.

Autore	Caratteristiche dello studio	Prevalenza di iperuricemia
Puddu PE et al. Acta Cardiol 2001; 56: 243-51	n=2469; età 35-74 anni Studio di Gubbio	~19%
Bonora E et al. Diabetes 1998; 47: 1643-49	n=888; età 40-79 anni Studio di Brunico	~15%
Zhu Y et al. Arthritis Rheum 2011; 63: 3136-41	n=5707; età 18-79 anni Studio americano NHANES III	~21%

aterosclerosi come l'aumentato ispessimento medio-intimale carotideo e la rigidità dei grandi vasi (30-34).

In un ampio studio osservazionale, che includeva oltre 8.000 soggetti, è stato osservato che livelli moderatamente elevati di uricemia erano indipendentemente associati ad una maggiore frequenza di placche aterosclerotiche a livello carotideo specie nei soggetti che non avevano la sindrome metabolica (30).

Gli stessi autori hanno anche dimostrato che l'iperuricemia era associata ad una maggior rigidità vascolare aortica, indi-

pendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare concomitanti (31).

In uno studio condotto su 234 donne in fase post-menopausale è emersa una significativa associazione tra livelli circolanti di acido urico ed ispessimento medio-intimale carotideo, indipendentemente da pressione arteriosa, glicemia, profilo lipidico, creatinina, fumo ed uso di diuretici (32).

In uno studio condotto su pazienti ipertesi ed iperuricemici che venivano confrontati con ipertesi che avevano normali livelli di uricemia e con controlli sani, è stato dimostrato che lo spessore caroti-

Tabella 2 - Prevalenza di iperuricemia in popolazioni ad elevato rischio cardiovascolare.

Autore	Caratteristiche dello studio	Prevalenza di iperuricemia
Lazzeri C et al. Int J Cardiol 2010; 138: 206-9	n=466 pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica coronarica	~22%
Venturi C et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14: 200-4	n=86 pazienti con obesità severa (BMI 40 kg/m ²) e normale tolleranza ai carboidrati	~30%
Verdecchia P et al. Hypertension 2000; 36: 1072-78	n=1.720 pazienti con ipertensione arteriosa	~23%
Zoppini G et al. Diabetes care 2009; 32: 1716-20	n=2.726 pazienti affetti da diabete tipo 2 (Verona Diabetes study)	~16%
Panero F et al. Atherosclerosis 2012; 221: 183-88	n=1.540 pazienti affetti da diabete tipo 2 (studio di Casale Monferrato)	~13%

deo medio-intimale era significativamente maggiore negli ipertesi iperuricemici rispetto agli altri due gruppi e che vi era una relazione di tipo dose-effetto tra uricemia e spessore medio-intimale carotideo (33).

In uno studio condotto su 130 bambini obesi è emersa un'analoga associazione tra uricemia ed ispessimento medio-intimale carotideo, che rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per le possibili variabili confondenti (34).

2. *Iperuricemia ed aumentata incidenza di malattia cardiovascolare*

Come già accennato in precedenza, il riconoscimento dell'iperuricemia come possibile fattore di rischio cardiovascolare emergente è ancora oggetto di intenso dibattito scientifico (1, 5, 6, 36, 37), specie a causa della frequente coesistenza dell'iperuricemia con gli altri fattori di rischio cardiovascolare classici (obesità addominale, ipertensione, sindrome metabolica, diabete, dislipidemia e malattia renale cronica). Ciò rende particolarmente difficile discriminare il ruolo causale ed indipendente dell'iperuricemia rispetto a quello degli altri fattori di rischio cardio-metabolico presenti.

Uno dei primi studi epidemiologici ad aver sollevato il dubbio riguardo all'esistenza di un'associazione indipendente dell'iperuricemia con la mortalità e morbilità cardiovascolare è stato quello condotto sulla coorte di 6.763 soggetti sani del Framingham Heart Study (38).

In tale studio, elevati livelli di acido urico risultavano significativamente associati ad aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare nell'analisi univariata ma perdevano la loro significatività statistica dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare classici (38). Tali risultati sono stati confermati anche nello studio Atherosclerosis Risk in Communities

(ARIC) almeno per quanto riguarda la relazione fra iperuricemia e rischio di eventi coronarici acuti (39); nella stessa coorte di soggetti, elevati livelli di acido urico mantenevano invece un'associazione indipendente con il rischio di sviluppare eventi cerebrovascolari acuti (40).

A favore dell'esistenza di un'associazione indipendente tra iperuricemia ed aumentato rischio cardiovascolare si sono recentemente accumulati numerosi studi epidemiologici (41-50).

Nell'ambito dello studio statunitense National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I), che includeva 5.926 soggetti adulti di età compresa fra 25 e 74 anni, è emersa una significativa ed indipendente associazione tra elevati livelli di acido urico e mortalità cardiovascolare con un rischio che era circa doppio negli uomini e circa triplo nelle donne dopo aggiustamento per le possibili variabili confondenti (41).

Nello studio austriaco Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program (VHM & PP) (42, 43), che ha arruolato un ampio gruppo di uomini e donne, seguiti per un follow-up di oltre 15 anni, è stata documentata un'associazione indipendente tra elevati livelli di acido urico (>5,4 mg/dl) e rischio di morte per cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco ed ictus nelle donne ed un'associazione indipendente tra livelli di acido urico elevato (>6,7 mg/dl) e rischio di morte per scompenso cardiaco ed ictus (ma non per coronaropatia) negli uomini (42, 43).

Elevati livelli di acido urico sono risultati un predittore indipendente di mortalità totale e cardiovascolare anche in un'ampia coorte di maschi finlandesi apparentemente sani, indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio tradizionali e dalle componenti della sindrome metabolica (44). Lo studio AMORIS, un ampio

studio prospettico di popolazione che ha coinvolto oltre 410.000 uomini e donne, ha dimostrato che livelli moderatamente elevati di acido urico sono indipendentemente associati ad un elevato rischio di infarto miocardico fatale e non fatale, ictus e scompenso cardiaco cronico (48).

Un'ulteriore conferma del potere predittivo indipendente dell'iperuricemia nei confronti del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare è derivata anche dai recenti risultati di due ampi studi prospettici condotti su popolazioni asiatiche (49, 50).

Numerosi altri studi epidemiologici hanno confermato la capacità dell'iperuricemia di mantenere un potere predittivo indipendente anche in popolazioni di soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (51-55).

Per esempio, in uno studio retrospettivo condotto su 936 pazienti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione miocardica mediante by-pass coronarico, Dunkelgrun M et al. hanno dimostrato che elevati livelli di acido urico erano indipendentemente associati ad un maggior rischio di mortalità cardiaca tardiva ed infarto miocardico acuto non fatale (51).

In un campione di circa 1.600 pazienti affetti da coronaropatia grave all'esame angiografico, Madsen et al. hanno dimostrato che aumentati livelli di acido urico erano associati ad elevata mortalità, indipendentemente da molteplici fattori di rischio cardiovascolare concomitanti (52).

In un recente studio retrospettivo condotto su una coorte di 466 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto e che erano sottoposti ad angioplastica coronarica, Lazzeri et al. hanno confermato che l'iperuricemia è assai frequente e rappresenta un predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera precoce (53).

Alcuni ampi studi epidemiologici (56-59), anche se non tutti (60), hanno inoltre evidenziato che livelli moderatamente elevati di acido urico sono indipendentemente associati ad un elevato rischio di mortalità cardiovascolare ed ictus anche nei pazienti affetti da diabete tipo 2. Per esempio, in un nostro ampio studio prospettico condotto su 2.726 diabetici tipo 2 ambulatoriali abbiamo dimostrato che livelli moderatamente elevati di acido urico si associavano ad un'elevata incidenza di mortalità cardiovascolare durante un periodo di osservazione di ~5 anni (56). Tale associazione rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per molteplici fattori di rischio cardiovascolare, inclusi i parametri di funzionalità renale (stima del filtrato glomerulare ed albuminuria) e l'uso di farmaci anti-ipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti (56).

Negli ultimi anni è emerso infine un possibile legame tra elevati livelli di acido urico e rischio di sviluppare demenza vascolare (61, 62).

Alla luce di questi numerosi dati epidemiologici, vari autori hanno cercato di studiare se il trattamento farmacologico dell'iperuricemia con allopurinolo potesse rappresentare un approccio terapeutico potenzialmente efficace ed innovativo per la prevenzione ed il trattamento della malattia cardiovascolare (13, 15, 21-23, 63-67).

In *tabella 3* sono riassunti i risultati dei principali trials clinici che hanno valutato l'effetto del trattamento con allopurinolo su alcuni marcatori e/o fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia, ulteriori e più ampi trials clinici randomizzati sono necessari per confermare il possibile effetto benefico del trattamento farmacologico dell'iperuricemia per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare (68).

Conclusioni e Prospettive

Benchè in letteratura esistano sempre maggiori evidenze di una significativa associazione fra elevati livelli di uricemia e rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale che in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (come ad esempio i pazienti ipertesi, diabetici, dislipidemici, cardiopatici e nefropatici), la rilevanza clinica e la plausibilità biologica di tale associazione rimangono ancora dibattute e controverse. In particolare, tenendo presenti le strette e complesse interazioni che l'iperuricemia intesse con altri fattori di rischio cardiovascolare classici, come l'ipertensione arte-

riosa, il diabete, l'obesità addominale, la dislipidemia e la malattia renale cronica, non è ancora del tutto chiaro se l'iperuricemia rappresenti un fattore di rischio o sia semplicemente un marker di malattia cardiovascolare.

Recenti evidenze sperimentali suggeriscono che l'iperuricemia eserciti azioni di tipo ossidativo e pro-infiammatorio ma è verosimile che elevati livelli di acido urico siano in grado anche di danneggiare l'apparato cardiovascolare attraverso una miriade di altri meccanismi non ancora completamente chiariti.

Sebbene alcuni trials clinici, che hanno utilizzato "end-points" surrogati di rischio cardiovascolare (*Tabella 3*), suggeriscano

Tabella 3 - Principali trials clinici che hanno valutato l'effetto del trattamento con allopurinolo (o della sua sospensione) su diversi fattori o marcatori di rischio cardiovascolare.

Autore	Caratteristiche dello studio	Risultati principali
Butler R et al. Hypertension 2000; 35: 746-51	Trial clinico randomizzato controllato con placebo; n=23 soggetti (11 diabetici tipo 2 e 12 controlli sani) trattati con allopurinolo 300 mg/die o con placebo per 1 mese	Allopurinolo migliorava significativamente la vasodilatazione endotelio-dipendente a livello dell'avambraccio e riduceva i livelli plasmatici di markers di stress ossidativo (malonildialdeide) nei diabetici
Doehner W et al. Circulation 2002; 105: 2619-24	Trial clinico randomizzato in doppio cieco, cross-over, controllato con placebo; n=19 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (10 normouricemici e 9 iperuricemici) trattati con allopurinolo 300 mg/die o con placebo per 1 settimana	Allopurinolo migliorava significativamente la vasodilatazione endotelio-dipendente a livello dell'avambraccio e riduceva i livelli plasmatici di markers di stress ossidativo (allantoina)
Farquharson CA et al. Circulation 2002; 106: 221-26	Trial clinico randomizzato in doppio cieco, cross-over, controllato con placebo; n=11 con insufficienza cardiaca cronica trattati con allopurinolo 300 mg/die o con placebo per 1 mese	Allopurinolo migliorava significativamente la vasodilatazione endotelio-dipendente a livello dell'avambraccio e riduceva i livelli plasmatici di markers di stress ossidativo (malonildialdeide)
Georg J et al. Circulation 2006; 114: 2508-16	Trial clinico randomizzato in doppio cieco, cross-over, controllato con placebo; n=30 pazienti con insufficienza cardiaca cronica trattati con allopurinolo 300 mg/die, 600 mg/die, probenidic o con placebo per 1 mese	Allopurinolo migliorava significativamente la vasodilatazione endotelio-dipendente a livello dell'avambraccio. L'utilizzo di probenidic (agente uricosurico) al posto di allopurinolo non modificava la vasodilatazione endotelio-mediata

Feig DI et al. JAMA 2008; 300: 924-32	Trial clinico randomizzato in doppio cieco, cross-over, controllato con placebo; n=30 adolescenti affetti da ipertensione ed iperuricemia trattati con allopurinolo 200 mg/die o con placebo per 1 mese	Allopurinolo riduceva significativamente i valori pressori sistolici e diastolici (misurati ambulatorialmente e con monitoraggio presso rio delle 24 ore)
Siu YP et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 51-59	n=54 pazienti con insufficienza renale cronica ed iperuricemia trattati con allopurinolo (100/ 300 mg/die) od in terapia standard per 12 mesi	Allopurinolo riduceva significativamente la progressione dell'insufficienza renale cronica
Kanbay M et al. Int Urol Nephrol 2007; 39: 1227-33	n=48 pazienti con iperuricemia e normale funzionalità renale trattati con allopurinolo (300 mg/die) per 3 mesi e 21 soggetti normouricemici di controllo	Allopurinolo riduceva significativamente i livelli di pressione arteriosa e di proteina C reattiva e aumentata i valori di filtrato glomerulare renale
Talaat KM et al. Am J Nephrol 2007; 27: 435-40	n=50 pazienti con insufficienza renale cronica ed iperuricemia già in trattamento con allopurinolo (che veniva sospeso per 12 mesi)	La sospensione dell'allopurinolo dopo 12 mesi si associava ad un significativo incremento dei valori pressori, a peggioramento di filtrato glomerulare renale ed incremento dell'escrezione urinaria di TGF-beta
Muir SW et al. Stroke 2008; 39: 3303-07	Trial clinico randomizzato in doppio cieco; n=50 pazienti con ictus ischemico acuto trattati con allopurinolo (100/300 mg/die) o con placebo per 6 settimane	Allopurinolo ad alte dosi riduceva significativamente i livelli circolanti di ICAM-1
Goicoechea M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1388-93	Trial clinico randomizzato; n=103 pazienti con insufficienza renale cronica trattati con allopurinolo (100 mg/die) o terapia usuale per 24 mesi	Allopurinolo riduceva significativamente livelli di proteina C reattiva, migliorava i valori di filtrato glomerulare renale e riduceva l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori

che il trattamento farmacologico dell'iperuricemia possa esercitare un possibile effetto benefico sull'apparato cardiovascolare tuttavia le evidenze in tal senso sono ancora poche e talora contrastanti.

È utile ribadire che attualmente non esistono in letteratura dati sufficienti per raccomandare il trattamento farmacologico dell'iperuricemia asintomatica per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare.

Sono necessari ulteriori studi clinici e sperimentali al fine di chiarire meglio il ruolo che elevati livelli di acido urico

possono rivestire nella patogenesi e nella progressione della malattia cardiovascolare.

Elenco degli argomenti trattati

- Numerose evidenze epidemiologiche dimostrano che elevati livelli circolanti di acido urico sono associati ad un aumentato rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare.
- Recenti evidenze sperimentali suggeriscono che elevati livelli di acido urico sono in grado di esercitare effetti poten-

- zialmente deleteri sul sistema vascolare.
- Non è ancora chiaro se l'iperuricemia rappresenti un fattore di rischio o sia semplicemente un marker di malattia cardiovascolare.
 - Alcuni piccoli trials clinici suggeriscono che la riduzione farmacologica dell'iperuricemia (con allopurinolo) può esercitare un possibile effetto benefico sull'apparato cardiovascolare.
 - Attualmente non esistono in letteratura dati sufficienti per raccomandare il trattamento farmacologico dell'iperuricemia asintomatica per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare.

Conflitti d'interesse: nessuno.

Bibliografia

1. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 392: 1-7.
2. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA*. 1897; 29: 261-62.
3. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1951; 34: 1421-1431.
4. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966; 275: 457-464.
5. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1811-1821.
6. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12: 118-124.
7. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 170-180.
8. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001; 38: 1101-1106.
9. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005; 67: 1739-1742.
10. Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increased arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008; 295: C1183-C1190.
11. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F1238-F1244.
12. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 282: F991-F997.
13. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002; 105: 2619-2624.
14. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 932-935.
15. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA*. 2008; 300: 924-932.
16. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294: R730-R737.
17. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 899-906.
18. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J*. 1990; 4: 2652-2660.

19. Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005; 25: 425-433.
20. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008; 26: 269-275.
21. Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improve endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002; 106: 221-226.
22. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000; 35: 746-751.
23. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006; 114: 2508-2516.
24. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol.* 2010; 139: 42-49.
25. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood.* 1997; 89: 577-582.
26. Han HJ, Lim MJ, Lee YJ, et al. Uric acid inhibits renal proximal tubule cell proliferation via at least two signalling pathways involving PKC, MAPK, cPLA2, and NF-kappaB. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 292: F373-F381.
27. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003; 41: 1287-1293.
28. 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: 2888-2897.
29. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic anti-oxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/ nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293: C584-C596.
30. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1038-1044.
31. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis.* 2007; 192: 131-137.
32. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, et al. Relation between serum uric acid and carotid intima media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med.* 2007; 2: 19-23.
33. Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis.* 2008; 197: 159-63.
34. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 45-52.
35. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003; 41: 1183-1190.
36. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005; 2: e76-e76.
37. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 170-180.
38. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 7-13.
39. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.* 2000; 10: 136-143.
40. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke:

- the ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2006; 187: 401-407.
41. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA*. 2000; 283: 2404-2410.
 42. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008; 54: 273-284.
 43. Strasak A, Kelleher CC, Brant LJ, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor of all major forms of cardiovascular death in 28613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008; 125: 232-239.
 44. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen 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. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 34: 144-150.
 46. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 709-711.
 47. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 623-630.
 48. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009; 266: 558-570.
 49. Wen CP, David Cheng TY, Chen HT, et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 273-288.
 50. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, et al. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol*. 2012; 154: 316-321.
 51. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D, et al. Association between serum uric acid and peri-operative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 797-801.
 52. Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Nephrol*. 2005; 25: 45-49.
 53. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers. A single centre experience. *Int J Cardiol*. 2010; 138: 206-209.
 54. Koton S, Howard SC, Warlow CP, et al. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26: 517-524.
 55. Akpek M, Kaya MG, Uyarel H, et al. The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Atherosclerosis*. 2011; 219: 334-341.
 56. Zoppini G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1716-1720.
 57. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study. *Diabet Med*. 2007; 24: 1369-1374.
 58. Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, et al. Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people. The Cardiovascular Study in the ELderly (CASTEL). *Acta Diabetol*. 2007; 44: 99-105.

59. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29: 635-9.
60. Ong G, Davis WA, Davis TM. Serum uric acid does not predict cardiovascular or all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2010; 53: 1288-1294.
61. Vannorsdall TD, Jinnah HA, Gordon B, et al. Cerebral ischemia mediates the effect of serum uric acid on cognitive function. *Stroke*. 2008; 39: 3418-3420.
62. Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*. 2007; 21: 136-140.
63. 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: 51-59.
64. Talaat KT, 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: 435-440.
65. 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: 1227-1233.
66. Muir SW, Harrow C, Dawson J, et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39: 3303-3307.
67. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1388-1393.
68. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev*. 2011; 19: 265-271.