



Iperuricemia: dall'evoluzione della specie al rischio cardiovascolare

Fulvio Floccari¹, Luca Di Lullo², Rodolfo Rivera³, Alberto Santoboni², Andrea Stella³, Moreno Malaguti¹

¹ Centro di Riferimento Regionale per la Nefrologia e la Dialisi "M. Biagini", ASL RM4 - Civitavecchia (RM)

² UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Parodi Delfino, Colferro (RM)

³ UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Gerardo, Monza

Hyperuricemia: from the evolution of species to cardiovascular risk

In this review we analyze the cardiorenal effects of hyperuricemia and try to answer the eternal question of whether it is or is not to be considered a true risk factor in addition to a well-established marker of cardiovascular, cerebrovascular and renal risk.

Keywords: Cardiorenal syndrome, Chronic renal failure, Gout, Uric acid



Fulvio Floccari

L'acido urico è un prodotto intermedio del catabolismo degli acidi nucleici e dell'ATP, destinato a essere trasformato in allantoina dall'enzima uricasi.

Umani e poche altre specie di primati, nel corso dell'evoluzione delle specie, hanno perso tale funzione enzimatica e in tali specie pertanto il metabolismo delle purine si arresta a quello che tra i restanti mammiferi è invece il penultimo passaggio della catena metabolica. Il gene dell'uricasi è stato infatti

inattivato da una mutazione missense, acquisita circa 23 milioni di anni fa dalla linea evolutiva dei primati (1).

L'iperuricemia è quindi in natura un problema di salute solo per orangutan (evoltesi 15.7 milioni di anni fa), gorilla (8.8 milioni di anni addietro), scimpanzè e umani (6.3 milioni di anni).

Come l'inattivazione del gene per l'uricasi sia stata pacificamente accettata proprio nelle specie che in una visione antropocentrica dovrebbero rappresentare il vertice dell'evoluzione rappresenta un interessante mistero.

L'ipotesi più semplice al riguardo è forse che gli effetti generati sulla salute e sulla performance fisica giungono prevedibilmente solo dopo che l'età riproduttiva è già stata raggiunta e superata, sfuggendo così al vaglio della selezione darwiniana.

A ben guardare appaiono però interessanti ipotesi alternative, secondo le quali la disattivazione dell'uricasi potrebbe addirittura aver rappresentato un vantaggio evolutivo.

Vediamo alcune delle ipotesi che la letteratura scientifica formula al riguardo.

Iperuricemia e intraprendenza. Topini di laboratorio, resi precocemente iperuricemici, si dimostrano nel tempo più intelligenti e curiosi, appaiono più interessati all'esplorazione di percorsi complessi e trascorrono maggior tempo in posizione eretta sulle zampe, rispetto ai soggetti "normali". Nelle osservazioni degli Autori di tali studi l'acido urico, accumulatosi a causa della perdita dell'uricasi, avrebbe avuto un ruolo causale nel determinare impulsività e spirito di iniziativa (2).

L'acido urico come antiossidante. Ames et al hanno dimostrato oltre trent'anni addietro che l'acido urico è un efficace antiossidante *in vitro* (3). Quanto questo sia confermato in vivo e in quale intervallo di concentrazioni rappresenti una sfida interessante per le scienze di base, ma il lettore perdonerà se in questa sede non risponderemo alla domanda riguardo a quanto questo sia confermato.

Acido urico e gluconeogenesi. Elevati livelli intracellulari di acido urico (e di fosfati) inibiscono l'AMP chinasi, inducendo la gluconeogenesi e la steatosi epatica (4). È possibile che la perdita dell'uricasi abbia così conferito un vantaggio evolutivo, favorendo lo sviluppo di un atteggiamento metabolico *energy saving* e quindi utile nei lunghi periodi di carestia alimentare.

Il ruolo della dieta. Oltre alle affascinanti ipotesi sopra riportate, merita uno spazio in questa rapida disamina anche

Accepted: November 2, 2016

Published online: November 28, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Fulvio Floccari

Centro di Riferimento Regionale per la Nefrologia e la

Dialisi "M. Biagini" ASL RM4, Ospedale San Paolo

Largo Donatori di Sangue, 1

00053 Civitavecchia (RM)

Fulvio.floccari@aslroma4.it

l'interazione tra la perdita dell'uricasi, il progressivo mutare delle abitudini alimentari della nostra specie e i livelli di uricemia.

I primati dotati di uricasi sono prevalentemente frugivori, come il *Macacus Rhesus*, e mostrano livelli di uricemia che si attestano intorno a 3 mg/dL (1).

Le specie che hanno acquisito la mutazione missense, fin tanto che hanno mantenuto le abitudini alimentari vegetariane del *M. Rhesus*, hanno continuato a mostrare valori sierici distribuiti intorno a 4 mg/dL di acido urico (1).

L'incremento dell'uricemia legato alla perdita dell'uricasi sarebbe stato quindi piuttosto limitato sin tanto che carne, pesce (e in ultimo alcolici) non hanno fatto il loro trionfale ingresso nella dieta dei primati carnivori, portando quest'ultimi a livelli di uricemia vicini a 5 mg/dL anche in perfette condizioni di salute.

Il progressivo allungarsi dell'aspettativa di vita della nostra specie ha finito di elevare i valori di uricemia "normali". Se infatti tra donne in pre-menopausa il 99% della popolazione sana mostra valori compresi tra 2.6 e 6.0 mg/dL, uomini e donne in post-menopausa mostrano una distribuzione che oscilla da 3.5 a 7.2 mg/dL.

Come identificare quindi il limite superiore della normalità da ritenersi univocamente patologico?

L'iperuricemia, definita per livelli >7.2 mg/dL è una condizione patologica la cui prevalenza spazia dal 7% dell'Estremo Oriente (5, 6) sino al 21% degli USA. Il mondo occidentale, per motivi evidentemente non solo di natura genetica ma legati allo stile di vita e all'età media detiene quindi il primato nella diffusione di tale problematica (7).

Ma è possibile definire in maniera così netta un valore certamente patologico di uricemia? In altri termini: è corretto ritenere che valori di poco inferiori a questa fatidica soglia siano privi di effetti sulla salute? E di conseguenza: è lecito ritenere l'iperuricemia una condizione patologica di second'ordine, riservandosi la facoltà di non comprenderla tra le priorità di trattamento?

Consentiteci di affrontare il tema con una prospettiva prevalentemente cardiocentrica.

Acido urico e ipertensione

La relazione tra uricemia e ipertensione è stata descritta già negli anni Sessanta, quando studi prospettici hanno rivelato che, se un quarto dei pazienti ipertesi non trattati, dotati di funzione renale conservata, mostravano iperuricemia, la percentuale saliva al 60% circa tra quelli trattati e al 70% tra quelli trattati con diuretici (8).

L'ipertensione è la comorbidità più frequente tra i pazienti affetti da artropatia gottosa, il 74% dei quali manifesta cattivo controllo pressorio, secondo la *US National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2008)*.

L'iperuricemia ha dimostrato inoltre di essere solidamente correlata con la presenza di aterosclerosi intrarenale (9).

Tra gli anti-ipertensivi maggiormente capaci di elevare l'uricemia occorre ricordare i betabloccanti e i diuretici (10), mentre calcioantagonisti e losartan si associano a un ridotto rischio di gotta incidente. Tale dato si spiega con buona probabilità con la nota capacità uricosurica di tali farmaci.

Anche ace-inibitori e sartani diversi dal losartan si associano a una maggior probabilità di attacco di gotta, anche se in misura minore rispetto a betabloccanti e diuretici (10, 11). È interessante osservare come risultati analoghi siano stati osservati anche tra pazienti normotesi trattati con tali tipologie di farmaci (10, 11).

Come confermato da una analisi *post hoc* dello studio LIFE non solo il losartan ha effetto uricosurico, ma questo si correla con la capacità reno-protettiva di questo sartano (12) e spiega per quasi il 30% l'effetto protettivo del trattamento sull'*end point* composito di infarto miocardico e *stroke* (13).

Più recentemente metanalisi che includono un numero decisamente generoso di pazienti hanno confermato (5-7) un nesso epidemiologico diretto tra iperuricemia e ipertensione arteriosa.

Seppure gli studi epidemiologici non abbiano alcuna capacità di descrivere eventuali rapporti causa-effetto (e ciò è particolarmente vero quando si analizza l'iperuricemia, una caratteristica che tende a segregare con altri fattori di rischio pesanti, quali l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito e l'obesità), è sufficiente fare qualche passo indietro nella storia della letteratura scientifica per trovare una grande quantità di studi su animali da laboratorio, che resi iperuricemici con acido ozonico o diete ricche in fruttosio divengono ipertesi, mentre ristabiliscono un buon controllo pressorio quando i livelli di uricemia rientrano nei ranghi.

Il danno anatomico vascolare e cardiaco e l'uricemia

Il nesso tra iperuricemia e ipertrofia ventricolare sinistra è presente a più riprese in letteratura sin dai primi del Novecento. Il rapporto epidemiologico tra iperuricemia e ipertensione essenziale è certamente in grado di spiegarne almeno in parte le ragioni, ma non basta.

Ridurre in maniera efficace l'uricemia ha dimostrato di indurre una riduzione della massa ventricolare sinistra in pazienti affetti da diabete mellito e ipertrofia ventricolare sinistra (14).

Tale effetto è stato confermato anche in pazienti affetti da insufficienza renale cronica, i quali mostrano, a seguito del trattamento, anche una miglior risposta vasomotoria (15).

Noman et al hanno invece riportato un netto miglioramento della performance fisica (tempo di insorgenza del dolore toracico e del sottoslivellamento ST, durata totale dell'esercizio fisico) in pazienti affetti da angina cronica stabile, sottoposti a studio elettrocardiografico da sforzo, dopo sole sei settimane di trattamento con allopurinolo (16).

È evidente che quest'ultimo report non si possa spiegare unicamente sulla base dell'effetto sulle geometrie

cardiache, quindi sull'ipertrofia ventricolare sinistra, e che le ricadute funzionali osservate sulla performance da sforzo, lascino ipotizzare come anche la salute delle arterie possa rappresentare un mediatore del danno cardiaco. Tale ipotesi è stata confermata da più di un Autore. Trattando infatti un modello murino di aterosclerosi precoce con febuxostat si osserva una netta riduzione dell'estensione dei fenomeni aterosclerotici a carico dell'albero arterioso (17).

Tale dato non deve stupire, in quanto il febuxostat è un potente inibitore della Xantina-ossidasi e ha dimostrato la capacità di inibire l'espressione di molteplici geni proinfiammatori (MCP-1, IL-1 α , IL-1 β e CD68) (18).

L'iperuricemia è quindi un fattore di rischio cardiovascolare?

Molteplici studi epidemiologici hanno dimostrato che le concentrazioni ematiche di acido urico predicono la progressione della malattia renale cronica (19), lo sviluppo dello *stroke* (20), e si associano a ipertensione (21), diabete (22), sindrome metabolica (23). La relazione tra acido urico e scompenso cardiaco appare più controversa, con metanalisi che escludono tale agente dai principali determinanti dello scompenso nella popolazione generale (24), mentre al contrario l'uricemia sembra prevedere in maniera efficace la mortalità cardiovascolare, l'infarto del miocardio, lo *stroke* (25, 26).

Tante evidenze quindi a favore del ruolo dell'acido urico come predittore, ma quante come fattore di rischio?

A seguito delle molteplici evidenze sin qui riportate la *European Society of Cardiology* ha pubblicato nel 2012 il seguente aggiornamento:

«Le evidenze riguardanti la relazione esistente tra iperuricemia, ipertensione ed altri fattori di rischio cardiovascolari sono numerose. Inoltre i dati più attuali suggeriscono che l'iperuricemia possa incrementare il rischio di sviluppare malattie renali e cardiovascolari. Nonostante tutto è troppo presto per dare raccomandazioni cliniche riguardo al beneficio dell'utilizzare allopurinolo o febuxostat in pazienti affetti da iperuricemia asintomatica ad alto rischio cardiovascolare. Ulteriori studi sono necessari per definire il ruolo esatto della terapia ipouricemizzante nella riduzione della progressione degli eventi cardiorenali» (27).

A poco più di un anno da questa pubblicazione, a settembre 2015, ancora il gruppo di Wang et al (28) ha concluso le fatiche dello studio CARDIA, disegnato con l'intenzione di turbare l'apparente quiete della comunità scientifica interessata al mondo dell'iperuricemia.

Lo studio ha seguito oltre 5000 pazienti per 27 anni e ha definito come rischio cardiovascolare l'*endpoint* composito di infarto del miocardio, *angina pectoris*, scompenso cardiaco, *stroke*, attacco ischemico transitorio, vasculopatia periferica.

Wang et al dimostrano un incremento del rischio cardiovascolare così definito del 20% per ogni singolo mg/dL di incremento dell'uricemia (28): un dato eclatante del quale non si può non tener conto a conclusione di tale rapida revisione.

Il dato in questione però risulta ridimensionato quando si scompone l'*endpoint* dello studio nelle sue singole componenti: tale associazione non si rivela infatti più statisticamente significativa.

Come lo stesso Wang in più di una pubblicazione sottolinea, è estremamente probabile che l'iperuricemia sia un marcatore assai affidabile dell'aterosclerosi subclinica. Ancora una evidenza certa del ruolo di marcatore del rischio, quindi.

I dati di Nomura et al (17) su topini aterosclerotici e febuxostat, le evidenze sull'ipertrofia ventricolare sinistra e sulla capacità di esercizio fisico e altro ancora sembrano però far intendere che non si tratti di un semplice marcatore passivo degli eventi, quanto di un agente determinante nelle lesioni aterosclerotiche e in quanto ne consegue.

Occorre infine segnalare al lettore come la recentissima edizione delle Linee Guida sulla Prevenzione Cardiovascolare della *European Society of Cardiology* dia indicazione al dosaggio sistematico dell'uricemia nel paziente iperteso, salvo poi non dare indicazioni se l'iperuricemia asintomatica vada o meno trattata (29).

In conclusione le evidenze di letteratura disponibili sembrano suggerire un atteggiamento più propenso a trattare l'iperuricemia, nell'ottica della protezione cardiorenale dei nostri pazienti. L'assenza di trial multicentrici randomizzati e in doppio cieco pesa notevolmente sulla incapacità delle Società scientifiche a schierarsi apertamente verso un atteggiamento di tal genere e, in un'epoca in cui tale tipologia di ricerca è stata delegata completamente all'industria farmaceutica, tali evidenze potrebbero non arrivare mai, lasciando il medico da solo a decidere se trattare o meno in maniera più aggressiva una condizione che in laboratorio ha dimostrato abbondantemente la propria pericolosità.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Kratzer JT, Lanasa MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(10):3763-8.
2. Sutin AR, Cutler RG, Camandola S, et al. Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice. *Biol Psychiatry*. 2014;75(1):31-7.
3. 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(11):6858-62.
4. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, et al. Uric acid-dependent inhibition

- of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339-50.
5. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118031.
 6. Fu S, Luo L, Ye P, Xiao W. Epidemiological associations between hyperuricemia and cardiometabolic risk factors: a comprehensive study from Chinese community. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:129.
 7. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259.
 8. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in. *N Engl J Med*. 1966;275:457-64.
 9. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980;93(6):817-21.
 10. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension. *BMJ*. 2012;344:d8190.
 11. Mikuls T, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR Jr, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):267-72.
 12. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist. *Hypertension*. 2011;58(1):2-7.
 13. Holeggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041-9.
 14. Szejewski BR, Gandy SJ, Rekhraj S, et al. Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *J Am Col Cardiol*. 2013;62(24):2284-93.
 15. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1382-9.
 16. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7.
 17. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4554.
 18. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Febuxostat, an inhibitor of xanthine oxidase, suppresses lipopolysaccharide-induced MCP-1 production via MAPK phosphatase-1-mediated inactivation of JNK. *PLoS One*. 2013;8(9):e75527.
 19. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2888-97.
 20. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA.: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:885-92.
 21. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, Choi HK.: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10.
 22. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of. *Diabetes Care*. 2009;32:1737-42.
 23. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-31.
 24. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005;2(3):e76.
 25. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. VHM&PP study group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):232-9.
 26. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1358-64.
 27. <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Uric-Acid-and-Cardiovascular-Risk-Considered-an-Update>. Accessed October 2016.
 28. Wang H, Jacobs DR Jr, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC Jr, Carr JJ. Serum urate and incident cardiovascular disease: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138067.
 29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016.