

IPERURICEMIA QUALE FATTORE DI RISCHIO: MITO O REALTÀ?

Giovambattista Desideri

Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari

Sapienza Università di Roma

L'iperuricemia cronica con deposito di urato oggi rappresenta una delle problematiche dismetaboliche più diffuse nel mondo occidentale (1). Nel nostro Paese la prevalenza dell'iperuricemia, definita da livelli circolanti di acido urico $> 6,0$ mg/dL (2), è aumentata di circa il 40% nell'arco di un solo quinquennio, passando dall'8,5% nel 2005 all'11,9% nel 2009 (1). Il valore medio dell'uricemia nelle popolazioni occidentali è sostanzialmente raddoppiato dagli inizi del '900 ai giorni nostri, passando nella popolazione maschile americana da meno di 3,5 mg/dL negli anni '20 (3) a 6,25 mg/dL negli anni '70, con un trend verso un ulteriore aumento (4). Le principali cause di questa diffusione epidemica dell'iperuricemia sono da ricercare soprattutto nella enorme frequenza dell'eccedenza ponderale e della franca obesità in tutte le fasce di età (5) e nell'aumentato consumo di cibi ricchi in purine (6), di birra e superalcolici (7) e di bevande edulcorate con fruttosio di sintesi (8,9). Il progressivo invecchiamento della popolazione e, quindi, l'espansione di quelle fasce di età in cui la prevalenza dell'iperuricemia cronica è maggiore (1), anche a causa della riduzione della funzionalità renale e, quindi, della capacità del rene di eliminare urati, rappresenta un ulteriore determinante della notevole diffusione di questa condizione nel nostro Paese.

Questa rilevante diffusione dell'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato giustifica il crescente interesse che la letteratura scientifica sta rivolgendo da alcuni anni al dismetabolismo dell'acido urico anche in ragione della sua stretta relazione con le problematiche cardio-nefro-metaboliche (2,10). Nel recente passato, le uniche patologie fisiopatologicamente ricondotte ad un aumento dei livelli circolanti di questo metabolita erano la gotta, fondamentalmente nella sua classica estrinsecazione clinica in forma di "podagra", e la nefrolitiasi uratica. La precipitazione di cristalli di urato monosodico a livello articolare è il determinante fisiopatologico dell'iperuricemia cronica con deposito di urato. Quando i cristalli precipitano per eccesso di soluto, o si staccano da depositi articolari preformati, innescano i diversi meccanismi sottesi alla flogosi articolare acuta che caratterizza l'iperuricemia cronica con deposito di urato (2,11,12). Questi meccanismi fisiopatologici non necessariamente si attivano in forma tumultuosa per determinare la classica estrinsecazione clinica magistralmente descritta da Thomas Sydenham (13). Studi basati sull'uso dell'ecografia

articolare dimostrano, infatti, come la deposizione articolare di cristalli di urato monosodico si riscontri nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato in circa il 9% delle articolazioni esenti da segni clinici di flogosi. Ancora più interessante è l'evidenza di segni ecografici di deposito articolare di cristalli di urato monosodico nel 25% dei soggetti iperuricemici clinicamente asintomatici e senza storia di artrite acuta (12). Le evidenze scientifiche degli ultimi anni suggeriscono,

invero, da un lato l'esistenza di un non trascurabile sommerso di danno articolare da acido urico clinicamente silente e dall'altro un'ampia lesività extra-articolare di acido urico che comincia a estrinsecarsi per livelli di uricemia inferiori al limite di solubilità della molecola (2,11,12). L'iperuricemia cronica con deposito di urato, infatti, si associa frequentemente ad ipertensione, obesità, diabete mellito, malattie renali e cardiovascolari e ad un'aumentata mortalità (15,16,17).

Non sorprende, quindi, che le linee guida European Society Hypertension abbiano incluso la valutazione dei livelli di uricemia tra le raccomandazioni per l'inquadramento clinico del paziente iperteso (18). Invero, nella definizione del rischio cardio-nefro-metabolico connesso al dismetabolismo dell'acido urico è importante tenere conto dei diversi fenotipici fisiopatologici prevalenti nei diversi pazienti per le possibili implicazioni gestionali che ne possono derivare (19,20). I livelli di uricemia possono essere determinati da un eccesso di produzione o da una ridotta escrezione di acido urico ed esistono elementi per immaginare che questo aspetto debba essere preso in considerazione nell'ambito delle scelte terapeutiche. Infatti, mentre l'eccesso di produzione potrebbe giovare di un intervento indirizzato a inibire i meccanismi di trasformazione biochimica incentrati sulla xantina ossidasi (XO), i limiti della escrezione potrebbero essere superati mediante l'impiego di farmaci uricosurici. Nell'ambito del rischio cardiovascolare sono ipotizzabili tre principali meccanismi fisiopatologici alla base della lesività cardio-nefro-metabolica del dismetabolismo dell'acido urico, meccanismi che possono variamente embricarsi nei diversi pazienti (19).

In primo luogo, va considerato lo stato infiammatorio cronico legato alla malattia con deposito di urato, patologia troppo spesso erroneamente interpretata come confinata agli attacchi artritici acuti (19). L'iperuricemia cronica con deposito di urato, invero, è una malattia cronica nella quale gli accessi acuti rappresentano solo la "punta dell'iceberg" di un processo infiammatorio cronico che, in quanto tale, condiziona un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. A conferma di ciò anche la presenza di depositi subclinici di urato a livello articolare nel paziente iperuricemico è associata a una maggiore estensione della patologia aterosclerotica.

In secondo luogo, va considerata la possibilità di una lesività diretta dell'acido urico, indipendente dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico a livello articolare e tissutale, come suggerito

dall'evidenza che la relazione tra livelli circolanti di acido urico e problematiche cardio-nefro-metaboliche si delinea a partire da livelli di uricemia inferiori al limite di solubilità della molecola nei fluidi biologici (19). A tale riguardo non appare inutile sottolineare come le funzioni fisiologiche o, all'opposto, fisiopatologiche dell'acido urico siano condizionate dai suoi livelli raggiunti nei liquidi biologici e dal contesto biochimico in cui si trova. Questa interpretazione fisiopatologica, pur supportata da robuste evidenze scientifiche, non giustifica l'uso della terapia farmacologica ipouricemizzante che è attualmente raccomandata solo per i pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato.

Da ultimo, va considerato il complesso ruolo biologico dell'enzima chiave nella sintesi di acido urico, la XO, enzima capace di esercitare effetti ora favorevoli ora lesivi condizionati principalmente dal suo livello di attività (19). Invero, il meccanismo prevalente potrebbe essere proprio quello della sintesi eccessiva di acido urico e, quindi, la sua identificazione potrebbe rappresentare il presupposto essenziale per identificare correttamente i pazienti iperuricemici passibili di un intervento terapeutico indirizzato anche alla prevenzione cardiovascolare.

La xantina ossidoreduttasi mostra una certa attività ossidativa in presenza di una ridotta biodisponibilità di NAD^+ , ad esempio in quelle condizioni di ischemia/ipossia che si osservano nella flogosi vascolare aterogena (21). In queste condizioni, peraltro, si osserva anche un aumento dell'espressione di XO e, conseguentemente, un aumento della generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che finiscono per influenzare profondamente la fisiologia vascolare. L'attività enzimatica della xantina ossidoreduttasi, soprattutto quando esageratamente aumentata, può influenzare negativamente la fisiologia vascolare perché le specie reattive dell'ossigeno – in particolare superossido e perossido di idrogeno – sono in grado di reagire con l'ossido nitrico per formare perossinitrito, una specie ossidante di natura non radicalica. Questa reazione porta a un duplice effetto negativo: da un lato la degradazione dell'ossido nitrico si accompagna a uno sbilanciamento della funzione endoteliale in senso proaterogeno, protrombotico, vasocostrittore; dall'altra il perossinitrito di per sé è una specie altamente reattiva che amplifica gli effetti dello stress ossidativo. A conferma del coinvolgimento fisiopatologico della XO nella genesi del danno vascolare, è stato descritto un incremento dell'attività di questo enzima in sezioni di tessuto proveniente da placche aterosclerotiche ma non da tessuto vascolare di soggetti sani (21). L'azione benefica degli inibitori della XO potrebbe essere, quindi, dovuta prevalentemente alla loro capacità di migliorare indirettamente la disfunzione endoteliale riducendo lo stress ossidativo, piuttosto che alla riduzione dell'uricemia.

Alla luce delle attuali evidenze scientifiche, in attesa di una revisione delle linee guida possibilmente centrate sul paziente, la soglia di normalità per l'uricemia non può che corrispondere a quei 6 mg/dL

che le raccomandazioni internazionali già suggeriscono come obiettivo da raggiungere per il paziente con iperuricemia cronica con deposito di urato. Questo livello desiderabile è senza dubbio quello che ha le maggiori possibilità di intercettare la totalità della lesività dell'acido urico, obiettivo che sempre ci si dovrebbe prefiggere nella definizione di ogni intervallo di normalità (2,18)

La gestione terapeutica delle problematiche cliniche del dismetabolismo dell'acido urico è, tuttavia, ancora largamente inadeguata e subottimale, sia in termini di identificazione dei pazienti da trattare che di target terapeutici da raggiungere e di gestione farmacologica. Molti pazienti ricevono non di rado un trattamento solo "cosmetico", inefficace al raggiungimento del target, peraltro mantenuto per un periodo di tempo limitato. Il problema è fin troppo spesso affrontato in maniera monodisciplinare – la più rilevante tra le criticità – e si fatica a raggiungere e mantenere i valori di uricemia al di sotto della soglia minima dei 6 mg/dL raccomandata dalle linee guida EULAR (12). A questo concorre spesso l'impiego di molecole non adeguatamente potenti e/o sottodosate rispetto al target da raggiungere. Le evidenze della letteratura trialistica sembrano suggerire la possibilità che il blocco della XO possa configurarsi come un prezioso strumento di protezione cardiovascolare in molti ma non in tutti i pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare. La XO parrebbe, infatti, rappresentare un importante bersaglio terapeutico in prevenzione cardiovascolare in quelle condizioni, assai frequenti, nella quali la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogena. Il naturale derivato di questa ipotesi interpretativa è rappresentato dalla necessità di poter disporre di misure affidabili e riproducibili del grado di attività della XO per individuare al meglio quegli individui, probabilmente molti, che possono maggiormente beneficiare di un blocco potente e selettivo della XO. Non appare inutile ricordare come attualmente l'indicazione all'uso degli inibitori della XO sia rappresentata dal trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa, nel caso di febuxostat, e per tutte le forme di iperuricemia (> 9 mg/dL) non controllabili con la dieta e nelle complicazioni cliniche degli stati di iperuricemia, nel caso di allopurinolo.

Bibliografia

1. Trifirò G, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013;72(5):694–700. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2011-201254>
2. Desideri G, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1295-306.

3. Fishberg AM. The interpretation of blood uric acid in hypertension. *Arch Intern Med.* 1924;34(4):503-507.
4. Glynn RJ, et al. Trends in serum uric acid levels 1961-1980. *Arthritis Rheum.* 1983;26(1):87-93.
5. Choi HK, et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:742–748. doi: 10.1001/archinte.165.7.742
6. Choi HK, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004; 350:1093–1103. doi: 10.1001/archinte.165.7.742
7. Choi HK, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363(9417):1277–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
8. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309–312.
9. Choi JW, et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59: 109–116. doi: 10.1002/art.23245.
10. Borghi C, et al. Urate-Lowering Drugs and Prevention of Cardiovascular Disease: The Emerging Role of Xanthine Oxidase Inhibition. *Hypertension.* 2016 Mar;67(3):496-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26865197.
11. Dorwart, B. B. Thomas sydenham (1624-1689), on gout: 1717. *Journal of Clinical Rheumatology*, 2004; 10(4), 227. <https://doi.org/10.1097/01.RHU.0000135772.83956.74>
12. Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42.
13. Bardin T, et al. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014, 26, 186–191.
14. Dorwart, B. B. Thomas sydenham (1624-1689), on gout: 1717. *Journal of Clinical Rheumatology*, 2004; 10(4), 227. <https://doi.org/10.1097/01.RHU.0000135772.83956.74>
15. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* 2020; published online Sept 1. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6).
16. Zhu Y, et al. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012; 125: 679-687.e1.
17. Richette P, et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 142–47.

18. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens.* 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621. PMID: 37345492.
19. Desideri G, et al. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: Don't shoot in the dark. *Eur J Intern Med.* 2023 Jul; 113:10-12. doi: 10.1016/j.ejim.2023.04.006. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37059604.
20. Desideri G, et al. Clinical implications of the biological ambivalence of uric acid. *Eur J Intern Med.* 2023 Jun; 112:24-26. doi: 10.1016/j.ejim.2023.03.021. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990877.
21. Polito L, et al. Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama. *Redox Biol.* 2021 Nov24; 48:102195