



Acido urico e rischio cardiovascolare

Linda Porretti¹, Antonia Mancini¹, Michela Tonani¹, Clara Sacco¹,
Gabriele Savioli¹, Carmine Tinelli², Eugenia Marchesi¹

¹*Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e*

²*Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Acido urico e rischio cardiovascolare

Un legame fra iperuricemia e disordini cardiovascolari è stato ipotizzato da decenni. Non è mai stato chiarito comunque se l'acido urico (AU) rappresenti solo un marcatore di rischio o sia un vero fattore di rischio. Questo studio si è proposto di verificare, in soggetti ipertesi di prima diagnosi, l'esistenza di una correlazione tra uricemia e parametri classici di rischio cardiovascolare (RCV) nonché tra uricemia e presenza di danno d'organo subclinico, sia cardiaco che renale. Sono stati arruolati 534 soggetti (166 donne e 368 uomini, età media 47 anni) affetti da ipertensione arteriosa primaria, esenti da complicanze. La prevalenza di soggetti iperuricemici è risultata del 15%. Indice di massa corporea (BMI) e circonferenza addominale (CA) sono significativamente più elevati nei soggetti appartenenti al terzo rispetto al primo terzile di distribuzione di AU ($p<0.001$), così come gli score di RCV (Framingham e progetto cuore italiano), nonché glicemia ($p<0.001$), trigliceridemia ($p<0.001$), omocisteinemia ($p<0.001$), mentre i valori di C-HDL sono significativamente inferiori ($p<0.001$). L'uricemia è risultata significativamente più elevata nei soggetti con sindrome metabolica (SM) ($p<0.001$). Alla analisi multivariata i parametri della SM si correlano in modo indipendente con l'uricemia nel sesso maschile, mentre nel sesso femminile l'uricemia si correla significativamente solo con la CA elevata. I soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra, rispetto a quelli senza, presentano valori di uricemia significativamente più elevati ($p<0.01$) così come quelli con microalbuminuria ($p=0.01$). I risultati ottenuti confermano l'utilità clinica della determinazione dell'uricemia nell'inquadramento del rischio cardiometabolico in pazienti ipertesi di prima diagnosi, in particolare nell'ottica di identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare danno d'organo.

Uric acid and cardiovascular risk

An association of hyperuricemia with cardiovascular diseases has been hypothesized for decades. However, it has never been clarified if uric acid (UA) is merely a risk marker or a true risk factor. The aim of this study was to investigate, in newly diagnosed hypertensive subjects, the existence of a correlation between serum uric acid and classic cardiovascular risk parameters as well as between serum uric acid and the presence of end organ damage, cardiac or renal. We enrolled 534 subjects (166 women and 368 men, mean age 47 years) with primary hypertension, without any complications. The prevalence of hyperuricemic subjects was 15%. Body mass index (BMI) and waist measurement are significantly higher in subjects belonging to the third tertile of UA, compared to the ones belonging to the first ($p<0.001$), as well as cardiovascular risk scores (Framingham score and Italian heart project), blood glucose ($p<0.001$), triglycerides ($p<0.001$) and homocysteine ($p<0.001$), while C-HDL values are

significantly lower ($p < 0.001$). Serum uric acid was significantly higher in subjects with metabolic syndrome (MS) ($p < 0.001$). The multivariate regression shows an independent correlation between the MS parameters and serum uric acid in male sex, while in the female one was found only a correlation between serum uric acid and high waist measurement. Individuals with left ventricular hypertrophy, compared to those without end organ damage, have significantly higher values of serum uric acid ($p < 0.01$) as well as those with microalbuminuria ($p = 0.01$). The results obtained confirm the clinical utility of serum uric acid assessment in determining cardiometabolic risk in hypertensive patients of first diagnosis, in particular as regards the risk of end organ damage.

Introduzione

Acido urico e iperuricemia

L'acido urico (AU) è un composto organico, dalla formula chimica $C_5H_4N_4O_3$, che rappresenta il prodotto finale del catabolismo delle basi puriniche (adenina e guanina) endogene ed esogene nell'uomo [1]. L'AU è un acido debole con pK_a di 5.75 e, al pH fisiologico di 7.4 del compartimento extracellulare, si presenta in forma ionizzata (urato) per il 98%. A seguito dell'elevata concentrazione di sodio nel liquido extracellulare, lo ione urato è presente in larga parte come urato monosodico (UMS) con un limite di solubilità di circa 6.8 mg/dl a 37°C [2]. Quando la concentrazione di urato supera tale limite, si creano condizioni favorevoli per la formazione e precipitazione di cristalli di urato. I valori normali di uricemia nell'adulto sono compresi tra 4.5 e 7 mg/dl nel sesso maschile e 3 e 6 mg/dl nel sesso femminile e sono influenzati da diversi fattori tra cui peso corporeo, pressione arteriosa, funzione renale, abitudini alimentari e consumo di alcool [2-5].

Gli esseri umani e le scimmie superiori non possiedono, a seguito di una mutazione occorsa nel gene codificante circa 20 milioni di anni fa, l'enzima uricasi, responsabile della degradazione dell'acido urico in allantoina, un composto molto solubile. Per tale ragione nell'uomo la concentrazione degli urati è molto più elevata rispetto a quella della maggior parte dei mammiferi non-primati, dei pesci e degli anfibi che possiedono tale enzima [1-5]. La fisiologica concentrazione dello ione urato nell'uomo è strettamente legata alla sua solubilità. Giornalmente circa due terzi degli urati prodotti vengono escreti dai reni, mentre la maggior parte della quota residua viene eliminata per via intestinale attraverso un meccanismo di uricolisi non catalizzata dall'uricasi [1-4]. Circa il 90% dell'acido urico filtrato dai reni viene riassorbito, così da mantenere l'equilibrio fisiologico e tale processo è mediato da specifici trasportatori di anioni organici tra cui il trasportatore 1 di urati (URAT1) e il trasportatore di acido urico umano (hUAT).

Da un punto di vista epidemiologico si definisce iperuricemia la media più due deviazioni standard del valore nella popolazione sana (7 mg/dl). Tale condizione rappresenta un disordine metabolico la cui prevalenza varia dal 2 al 13.2% nelle diverse casistiche considerate [2]. L'aumento dell'AU sierico al di sopra dei livelli fisiologici può essere attribuito sostanzialmente a due diversi meccanismi fisiopatologici: iperproduzione di urati (10%) e inefficiente escrezione di acido urico da parte dei reni (90%) o all'associazione di entrambi [1-5]. L'iperuricemia di per sé non rappresenta necessariamente una malattia né costituisce un'indicazione assoluta alla terapia farmacologica, tuttavia oggi molti studi hanno riconsiderato il ruolo dell'iperuricemia asintomatica [6-9].

L'iperuricemia e il rischio cardiovascolare

Un'associazione tra iperuricemia e condizioni quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, patologie cardiovascolari e danno renale cronico, è stata osservata sin dal diciannovesimo secolo [5, 8-12]. Sebbene un ruolo causale dell'acido urico nella patogenesi di tali condizioni fu inizialmente suggerito da

autori come Frederick Mohamed, Alexander Haig e Nathan Smith Davis [9, 12], non furono formulate ipotesi scientifiche soddisfacenti. Tale rapporto di causalità è, pertanto, rimasto controverso e diversi studi (sperimentali, epidemiologici e clinici) si sono susseguiti al fine di verificare l'eventuale ruolo eziologico dell'acido urico nell'ambito del rischio cardiovascolare (RCV). In uno studio prospettico del 1999 il gruppo del Framingham Heart Study [11] giunse alla conclusione dell'assenza di una relazione causale tra AU e malattia cardiovascolare, ed ogni apparente legame tra i due fu attribuito all'associazione tra il livello di AU ed altri fattori di rischio. Indagini successive hanno riesaminato tale tesi ed importanti lavori, quali lo studio LIFE pubblicato nel 2004 e lo studio Rotterdam del 2006 [13-14], propendono per un ruolo causale dell'AU nella genesi dei disordini cardiovascolari [9].

Effetti tossici dell'acido urico sul sistema vascolare

In recenti studi riportati dalla Società Internazionale di Nefrologia [15] è stato ipotizzato che l'innalzamento dei livelli sierici di AU sia legato a disordini cardiovascolari e renali attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e conseguente alterazione endoteliale [15-16]. Le specie reattive dell'ossigeno possono essere generate mediante diversi meccanismi, uno dei quali coinvolge la reazione dell'enzima xantina ossidasi con la xantina per produrre anioni superossido e acido urico. In un modello sperimentale nel ratto, reso iperuricemico mediante la somministrazione di acido ossonico (OA), un inibitore dell'enzima uricasi, è stato dimostrato lo sviluppo di ipertensione e danno renale [17]. I ratti iperuricemici hanno sviluppato ipertensione dopo tre settimane dalla somministrazione di OA, mentre i ratti di controllo si sono mantenuti normotesi. Nei ratti iperuricemici si è verificato, in concomitanza, un aumento della renina iuxtaglomerulare e un decremento dell'NO-sintasi della macula densa (NO è la formula del monossido d'azoto). In relazione a quest'ultima evidenza si avvalorava l'ipotesi che il meccanismo sottostante la generazione di ipertensione e di danno renale coinvolga il sistema renina-angiotensina e la ridotta produzione di NO. Tale ipotesi è stata supportata dal fatto che la somministrazione di un ACE-inibitore (enalapril) e di uno stimolante la sintesi di NO (L-arginina) è in grado di prevenire l'insorgenza di ipertensione e danno renale [15, 17].

Uno studio del 2005 condotto sull'uomo sostiene l'ipotesi che elevati livelli sierici di AU siano associati ad un'alterata funzione endoteliale [18]. I cristalli di urato possono depositarsi nelle pareti dei vasi sanguigni [19-20] ed i granulociti neutrofili, attivati da tali depositi, possono danneggiare l'endotelio vascolare [21].

Una forte associazione tra ipertensione ed iperuricemia è nota da tempo. Studi condotti fra il 1950 e il 1960 stimarono la prevalenza dell'iperuricemia in pazienti ipertesi tra il 20 e 40% [22]. Nel 1972 Kahn [23] ipotizzò che l'AU fosse un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione e l'anno successivo Klein dimostrò l'esistenza di una relazione lineare tra i livelli sierici di AU e la pressione sistolica in soggetti di razza bianca e nera [24]. Studi epidemiologici più recenti [25-31] hanno sostenuto che i valori di uricemia sono predittivi dello sviluppo di ipertensione; in particolare The Normative Aging Study [31] e The Multiple Risk Factor Intervention Trial Study (MRFIT) [26]. Uno studio condotto da Feig e Johnson nel 2003 [32] su 125 ragazzi ipertesi di età compresa tra i 6 e 18 anni ha evidenziato come nel 90 % dei soggetti con ipertensione primaria i valori di uricemia risultassero superiori alla norma, mentre i livelli di AU fossero significativamente inferiori nei controlli. Inoltre uno studio su una popolazione di adolescenti ipertesi con uricemia superiore a 6 mg/dl [33] la somministrazione di allopurinolo, in confronto con placebo, ha indotto una differenza altamente significativa nei valori pressori, con normalizzazione nel 70% dei casi. L'attività reninica plasmatica si è ridotta nel gruppo sottoposto a trattamento con allopurinolo, e ciò sembra fornire sostegno all'ipotesi che l'azione tossica dell'acido urico si esplichi attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina. Gli autori suggeriscono che l'ipertensione nelle sue fasi iniziali sia urato-sensibile e sodio-insensibile, fenomeno che si esaurisce successivamente con il progredire del danno vascolare.

L'iperuricemia e la sindrome metabolica

La sindrome metabolica (SM) rappresenta un insieme di anomalie metaboliche, fra loro correlate, in grado di aumentare il rischio di diabete mellito di tipo 2 e di malattia cardiovascolare [34-35]. Si stima che circa 50 milioni di Americani ne siano affetti [35-40]. Molti studi hanno dimostrato che la presenza di SM si associa ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido urico [41-45]. L'insulino-resistenza è considerata uno dei meccanismi responsabili del manifestarsi della SM ed è stato suggerito che essa possa determinare anche un innalzamento dei livelli sierici di AU. Faccini et al. [46] hanno dimostrato che l'iperinsulinemia è, in effetti, in grado di ridurre l'escrezione renale di AU. Recentemente però è stato ipotizzato che l'iperuricemia possa precedere l'insorgenza stessa di iperinsulinemia [47-48], obesità [27] e diabete [29, 49-50]. Sono state formulate ipotesi sui potenziali meccanismi che renderebbero l'iperuricemia fattore causale della SM. Il primo meccanismo proposto si basa sulle alterazioni infiammatorie ed ossidative indotte dall'AU nell'adipocita [51], un processo chiave nello sviluppo della SM osservato in modelli sperimentali con ratti obesi [52]. Inoltre è stato rilevato che l'enzima xantina ossidasi è espresso nelle cellule adipose ed ha un ruolo critico nell'adipogenesi: topi privati di tale enzima possiedono solo metà della massa di adipociti rispetto ai controlli [53].

Scopo del lavoro

L'interesse che ci ha condotto ad esaminare una casistica di soggetti ipertesi di prima diagnosi da un punto di vista particolare, cioè quello della possibile rilevanza, nel quadro del rischio cardiovascolare che li caratterizza, di un parametro metabolico, quale la concentrazione sierica di acido urico, si inquadra nel concetto sempre più in espansione del cosiddetto rischio cardiometabolico che può o potrebbe soppiantare il concetto di rischio cardiovascolare basato soltanto sui fattori di rischio classici. Abbiamo, pertanto, cercato di caratterizzare la nostra popolazione di soggetti ipertesi di prima diagnosi, esenti da malattie concomitanti e da complicanze cardiovascolari, sulla base della valutazione della uricemia, per verificare se:

- tale parametro si correlasse, e come, con i parametri di rischio classico;
- tale parametro si correlasse in qualche modo con la presenza di danni d'organo, e in particolare con la presenza di danno cardiaco e renale subclinico.

In sintesi lo scopo finale è stato quello di verificare se la determinazione di questo parametro metabolico, considerando un rapporto costo/ beneficio, possa essere adottato con profitto e rivestire una utilità pratica nella stratificazione del rischio di un paziente iperteso di prima diagnosi.

Materiali e metodi

Casistica

Sono stati presi in considerazione i soggetti consecutivamente afferiti all'Ambulatorio per l'Iperensione della Clinica Medica 2° - Malattie Vascolari e Metaboliche - della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo 1 gennaio 2009 - 30 giugno 2011 affetti da ipertensione arteriosa mai trattata in precedenza. Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti in cui la diagnosi di ipertensione arteriosa primaria fosse confermata nel corso della visita ambulatoriale, e cioè quelli in cui la pressione arteriosa sistolica (PAS) risultasse ≥ 140 mmHg, oppure la diastolica (PAD) ≥ 90

mmHg, e quelli in cui i valori medi di pressione monitorata nelle 24 ore fossero $\geq 125/80$ mmHg.

Sono stati esclusi i soggetti:

- di età inferiore a 25 anni o superiore a 69 anni;
- portatori di forme secondarie di ipertensione arteriosa, diagnosticata con gli accertamenti di volta in volta ritenuti opportuni in base al sospetto clinico;
- affetti da diabete mellito;
- affetti da malattie croniche gravi o in trattamento con farmaci in grado di influenzare la pressione arteriosa e gli indici metabolici (cortisonici, ormoni tiroidei, ipolipidemizzanti, antidiabetici);
- affetti da malattia cardiovascolare manifesta.

Sono stati in questo modo selezionati 534 soggetti, 166 di sesso femminile e 368 di sesso maschile, che rappresentano la popolazione del nostro studio.

Disegno dello studio

Ciascuno dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa è stato invitato a presentarsi presso l'ambulatorio al mattino, a digiuno da dodici ore, ed è stato sottoposto a:

- indagine anamnestica concernente la patologia cardiovascolare familiare (parenti di I grado) e personale, le abitudini di vita (fumo, alcool, attività fisica, uso di contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva);
- rilevazione del peso corporeo (kg) e dell'altezza (m), da cui è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI, kg/m^2), e circonferenza addominale (cm);
- misurazione della pressione arteriosa in posizione assisa (media della 2° e 3° di una serie di 3 misurazioni eseguite a distanza di 2 minuti l'una dalle altre);
- prelievo di sangue venoso per le seguenti determinazioni biochimiche: glucosio, creatinina, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, acido urico, lipoproteina(a), fibrinogeno, omocisteina e PCR ad alta sensibilità (hs-PCR);
- calcolo del colesterolo LDL secondo la formula di Friedewald;
- dosaggio della microalbuminuria su un campione delle prime urine emesse al mattino.

Le determinazioni dei principali parametri bioumorali sono state eseguite presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche della Fondazione.

Nei giorni seguenti venivano inoltre effettuati:

- elettrocardiogramma;
- Eco colorDoppler cardiaco, da cui è stata valutata la massa ventricolare sinistra indicizzata, secondo il metodo di Devereaux et al.;
- monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa, per il quale è stato utilizzato un apparecchio SpaceLabs mod. 90207, programmato a rilevare la pressione arteriosa ogni 30 minuti, e di cui si sono considerati i seguenti parametri:
 - media dei valori sistolici e diastolici delle 24 ore;
 - media dei valori sistolici e diastolici delle ore diurne (h 6-22);
 - media dei valori sistolici e diastolici delle ore notturne (h 22-6).

È stato inoltre calcolato per ciascun soggetto lo score di rischio cardiovascolare utilizzando lo score di Framingham e lo score di rischio italiano messo a punto secondo i criteri del Progetto Cuore.

Analisi statistica

Il confronto fra i gruppi è stato condotto mediante il test t di Student per dati non appaiati in caso di variabili continue; sono state considerati significativi i valori di $p < 0.05$.

La correlazione lineare fra i parametri è stata effettuata con il metodo di Pearson.

È stata effettuata quindi una regressione logistica multivariata inserendo le variabili risultate statisticamente significative alle univariate, dividendo la casistica per sesso.

Risultati

Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'osservazione sono descritte nella tabella 1.

Prendendo ora in considerazione i livelli di uricemia nella popolazione di studio (Tabella 2), si evidenzia innanzitutto una correlazione significativa positiva fra questo parametro ed i valori di BMI ($r=0.326$), di circonferenza addominale ($r=0.345$), di consumo di alcool ($r=0.310$), di glicemia a digiuno ($r=0.237$), di trigliceridemia ($r=0.292$); una correlazione e significativa ma negativa esiste tra i livelli di acido urico e il valore di colesterolemia HDL ($r=-0.204$). Una correlazione significativa si evidenzia anche con i valori di massa ventricolare sinistra ($r=0.243$), di score di Framingham ($r=0.222$) e di rischio italiano ($r=0.252$). Nessuna correlazione emerge con l'età, con il fumo di sigaretta, con i livelli di pressione arteriosa sia casuale che monitorata.

Confrontando primo e terzo terzile di distribuzione dei valori di uricemia, i soggetti appartenenti al terzo terzile (Tabella 3) presentano alcune differenze significative nei parametri in esame. Prima di tutto i soggetti del III rispetto al I terzile bevono più alcool ($p < 0.001$), e presentano inoltre BMI e circonferenza addominale significativamente più elevati ($p < 0.001$) (Figura 1). Esaminando i parametri metabolici, i pazienti appartenenti al terzile più elevato hanno una glicemia significativamente più elevata ($p < 0.001$), una trigliceridemia più elevata in modo altamente significativo ($p < 0.001$); anche omocisteinemia ed Lp(a) risultano significativamente più elevati (Figura 2) mentre i valori di colesterolo HDL sono significativamente più bassi ($p < 0.001$). Lo score di Framingham, così come lo score di rischio italiano, risulta più elevato in modo altamente significativo ($p < 0.001$) nei soggetti appartenenti al terzo terzile di uricemia (Figura 3). I valori di pressione arteriosa sia clinici che monitorati non differiscono fra soggetti appartenenti al primo ed al terzo terzile di distribuzione di uricemia. Considerando che i parametri che maggiormente differiscono fra soggetti con diversi livelli di uricemia sono quelli che identificano la presenza di SM, nella tabella 4 è riportato un confronto fra soggetti che presentano le caratteristiche della SM (n. 219, 40 %) e soggetti che non le presentano (n. 316). I due gruppi non si differenziano per età. L'uricemia ha un valore medio più elevato in modo altamente significativo ($p < 0.001$) nei soggetti con SM (Figura 4). Nella figura 5 sono evidenziate le differenze, in termini di uricemia, fra i soggetti con le singole alterazioni tipiche della SM.

La regressione logistica multivariata dei parametri che identificano la sindrome metabolica, divisi per genere, ha evidenziato una correlazione significativa indipendente tra uricemia e circonferenza addominale elevata, alterata glicemia a digiuno e ipertrigliceridemia nel sesso maschile, mentre nelle donne tale correlazione si mantiene solo con la circonferenza addominale elevata (Tabella 5).

Se consideriamo i possibili marcatori di danno d'organo, quali la microalbuminuria per il danno renale e la massa ventricolare sinistra per il danno cardiaco, i soggetti nel terzile più elevato di uricemia presentano dei valori di massa ventricolare sinistra indicizzata significativamente più elevati ($p=0.001$). Paragonando i parametri in esame fra soggetti senza ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra, si nota che le differenze significative che caratterizzano i due gruppi sono quelle riguardanti l'età ($p < 0.001$), il BMI ($p=0.04$), e tutte le pressioni sia cliniche che

monitorate ($p < 0.001$). I soggetti con IVS hanno un valore di uricemia significativamente superiore rispetto a quelli senza IVS ($p = 0.006$) (Figura 6). Il confronto dei parametri in esame fra soggetti con o senza microalbuminuria fa emergere una differenza significativa fra i soggetti con microalbuminuria (12% della popolazione in esame) rispetto a quelli senza microalbuminuria, per quanto riguarda i valori pressori sia di pressione clinica che monitorata, sistolica e diastolica, con indici elevati di significatività. Significativamente diversa risulta anche la concentrazione di C-HDL che è inferiore nei soggetti con microalbuminuria ($p = 0.02$). I livelli di trigliceridi sono più elevati ($p = 0.01$) nei soggetti con microalbuminuria come pure quelli di fibrinogeno ($p = 0.02$) e di omocisteina ($p = 0.001$). La massa ventricolare sinistra indicizzata risulta superiore nei soggetti con microalbuminuria, ma ai limiti della significatività statistica. Ancora una volta emerge una differenza significativa per quanto riguarda la uricemia, con valori significativamente più elevati ($p = 0.01$) nei soggetti con microalbuminuria rispetto a quelli nei soggetti non microalbuminurici (Figura 7).

Discussione

Le osservazioni si articolano in diversi punti, emersi dall'esame dei dati ottenuti e dalla disamina della letteratura sull'argomento:

1. valutazione di una relazione fra uricemia e pressione arteriosa;
2. valutazione di una relazione fra uricemia e altri fattori di rischio cardiovascolare;
3. valutazione di una relazione fra uricemia e rischio cardiovascolare globale;
4. valutazione di una relazione fra uricemia e danno d'organo subclinico.

Innanzitutto bisogna precisare che la popolazione del nostro studio è una popolazione di ipertesi primari di prima diagnosi, di sesso maschile e femminile, con una età media di 47 anni, quindi relativamente giovani, rigorosamente privi di danno d'organo clinicamente documentabile e senza diagnosi di diabete o altre patologie dismetaboliche rilevanti. Questo primo dato giustifica anche il fatto che la prevalenza di soggetti iperuricemici risulti piuttosto bassa; infatti l'iperuricemia, definita secondo i criteri classici, è presente soltanto nel 15% dei casi. In questo studio non si è trattato, quindi, di valutare le conseguenze della iperuricemia, ma di esaminare i valori sierici di AU più o meno elevati, comunque sostanzialmente in ambito di normalità.

Per quanto riguarda il primo punto, in letteratura viene segnalata una correlazione positiva fra livelli di uricemia ed ipertensione arteriosa. Nella nostra casistica non abbiamo riscontrato alcuna relazione fra uricemia e valori pressori, tuttavia bisogna considerare che tutti i soggetti sono ipertesi, con una ipertensione di media gravità e non complicati. Il valore medio di uricemia nella popolazione globale risulta nella norma (5.3 ± 1.4 mg/dl), significativamente superiore, come atteso, nel gruppo dei maschi (5.8 ± 1.29 mg/dl) rispetto a quello delle femmine (4.3 ± 1.31 mg/dl). Non abbiamo a disposizione un gruppo di controllo paragonabile, senza diagnosi di ipertensione. Non tutti gli autori, comunque, concordano con l'opinione che l'acido urico abbia un ruolo causale nell'ipertensione; gran parte, piuttosto, considera l'eventuale aumento dell'uricemia un fenomeno secondario. Una delle ipotesi più accreditate su questo versante è quella che l'iperuricemia nell'iperteso derivi da un aumentato riassorbimento renale di acido urico per riduzione del flusso plasmatico renale conseguente ad un aumento delle resistenze vascolari renali. Quando il flusso renale diminuisce si verificherebbe un aumento del riassorbimento prossimale di sodio e acido urico [54]. Un'altra possibilità potrebbe essere quella di un incremento dell'uricemia nell'iperteso come effetto di un incremento dello stress ossidativo. Attraverso l'attivazione dell'enzima XOR, che genera due molecole di anione superossido,

avviene la degradazione di ipoxantina e xantina ad acido urico [55-56]. Alcuni soggetti ipertesi, in particolare quelli con ipertensione più grave, possono presentare ischemia tissutale con aumento dei lattati che competono con il trasporto degli urati nel tubulo prossimale. L'iperinsulinemia è un altro fattore associato a ridotta escrezione di urati [46]. La difficoltà a spiegare con quale meccanismo l'iperuricemia possa indurre ipertensione e la mancanza di documentazione in merito ad un reale beneficio della riduzione dell'uricemia sui valori pressori hanno indotto un grande scetticismo nell'attribuire un ruolo causale all'acido urico nello sviluppo o mantenimento dell'ipertensione arteriosa. Per quanto riguarda il secondo punto è necessario esaminare prima di tutto l'indice di correlazione lineare di Pearson fra uricemia ed altri parametri di rischio cardiovascolare misurati nella popolazione. Il livello sierico di acido urico si correla significativamente in modo positivo con i parametri antropometrici, vale a dire con BMI e circonferenza addominale, e con l'assunzione di alcol, in particolare con la quantità di vino consumata settimanalmente in termini, un po' generici, di bicchieri bevuti. Per quanto concerne i parametri metabolici una correlazione positiva emerge fra uricemia e glicemia a digiuno e fra uricemia e trigliceridemia ed una correlazione inversa fra uricemia e livelli plasmatici di colesterolo HDL. È subito ben evidente che i livelli di uricemia mostrano una relazione preferenziale con i parametri che caratterizzano e definiscono la SM. Quando si confrontano soggetti senza e con SM, i livelli di uricemia sono significativamente superiori nei soggetti con diagnosi di tale sindrome (figura 4). Anche con la regressione logistica multivariata, previa divisione per genere, si conferma la correlazione significativa indipendente tra uricemia e circonferenza addominale elevata, alterata glicemia a digiuno e ipertrigliceridemia nel sesso maschile, mentre nelle donne tale correlazione si conferma solo con la circonferenza addominale elevata. La associazione clinica tra diabete ed obesità con iperuricemia e gotta è un concetto noto da tempo. Un vasto registro compilato in Inghilterra e Germania ha evidenziato che la comorbidità più frequente nei soggetti con gotta è rappresentata dalla obesità in Inghilterra e dal diabete in Germania. La concomitante presenza di iperuricemia e SM nel suo complesso è stata attribuita alla presenza di insulino-resistenza e conseguente iperinsulinemia; è noto infatti che l'insulina riduce la escrezione di acido urico attraverso un maggior riassorbimento renale, stimolando il trasportatore URAT1 e/o il cotrasportatore di anioni sodio-dipendente a livello del tubulo prossimale. L'iperuricemia potrebbe, quindi, essere interpretata come un epifenomeno della presenza di SM. Nella condizione di insulino-resistenza, inoltre, la compromissione della fosforilazione ossidativa può aumentare la concentrazione sistemica di adenosina aumentando i livelli intracellulari del coenzima A degli acidi grassi a catena lunga. L'aumento della adenosina comporta anche ritenzione di sodio, di urato e di acqua. Alcuni ritengono che un incremento cronico delle concentrazioni extracellulari di adenosina contribuisca all'insorgenza di iperuricemia favorendo la produzione di urati. Studi recenti ipotizzano che l'iperuricemia possa anche precedere lo sviluppo di obesità, diabete ed iperinsulinemia. In uno studio, in particolare, comparso su *Am J Med*, in soggetti non obesi che sviluppavano sindrome metabolica [57], quelli con iperuricemia mostravano un rischio dieci volte maggiore di quelli con uricemia normale. Nell'ambito di uno studio comparso nel 2008 su *Diabetes Care* [49] sono stati seguiti per 10 anni 4500 soggetti non diabetici per valutare quali parametri potessero essere più predittivi del futuro sviluppo di diabete. Si giungeva alla conclusione che, dopo la correzione per tutti i fattori confondenti, l'uricemia costituisce un forte predittore indipendente per lo sviluppo di diabete. Gli autori suggerivano la sorveglianza dell'uricemia ed eventualmente la sua correzione come mezzo di prevenzione del diabete. La associazione quindi fra uricemia e SM e sue componenti risulta evidente. Meno chiaro è se l'incremento della uricemia, anche non a livelli di iperuricemia clinicamente definiti, sia conseguenza di una condizione quale la insulino-resistenza che sottende la SM nel suo complesso, oppure se sia un fenomeno indipendente e possa essere considerato un parametro in più da inserire nel novero di quelli che configurano la SM.

In merito al terzo punto, rilevante è il riscontro della associazione fra livelli di uricemia e score di rischio cardiovascolare, sia il classico di Framingham che quello italiano. Questo riscontro è importante soprattutto per il fatto che l'uricemia non fa attualmente parte dei fattori inclusi nel calcolo dello score. Naturalmente è possibile che il risultato sia frutto soltanto di un trascinarsi da parte degli altri fattori coinvolti nel calcolo.

Per quanto riguarda il quarto punto, nella nostra popolazione di soggetti ipertesi di prima diagnosi, relativamente giovani e non complicati, la relazione con il danno d'organo preclinico sembra particolarmente utile per indagare il possibile coinvolgimento di questo fattore nello sviluppo di malattia cardiovascolare. I dati emersi dallo studio mostrano che i livelli di uricemia si associano con la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, con i livelli di creatinemia e con la presenza di microalbuminuria. Questi risultati suggeriscono che la concentrazione sierica di acido urico potrebbe essere in qualche modo implicata negli stadi patogenetici iniziali del danno cardiovascolare. A tal proposito diversi meccanismi possono essere proposti come responsabili della associazione fra uricemia e danno cardio-renale. Da una parte si potrebbe pensare che la iperuricemia sia solo reattiva e che quindi una aumentata produzione di acido urico si verifichi per contrastare lo stress ossidativo ed il danno endoteliale, insiti nella condizione di ipertensione e di sindrome metabolica; dall'altra parte l'aumento della uricemia potrebbe essere conseguenza di una, sia pure iniziale, riduzione del filtrato glomerulare con compromissione della clearance dell'acido urico. Un dato comunque su cui riflettere è che nei nostri pazienti non è stata riscontrata correlazione fra valori pressori, sia clinici che monitorati, e livelli di uricemia. Alcuni autori hanno da tempo ipotizzato che anche lievi incrementi di uricemia possano esercitare un effetto nefrotossico. In un modello sperimentale animale il ratto reso iperuricemico ha sviluppato un danno vascolare renale caratterizzato da vasocostrizione corticale, ispessimento della arteriola afferente ed ipertensione glomerulare. Il danno renale sembrerebbe realizzarsi attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina. L'effetto vasocostrittore dell'acido urico potrebbe però anche esplicarsi attraverso la endotelina1: cellule muscolari lisce da aorta umana, incubate con concentrazioni crescenti di acido urico vanno incontro a proliferazione con aumento dell'espressione di recettori per la endotelina1. D'altra parte in uno studio effettuato su 217 ipertesi è stata osservata una relazione inversa fra livelli di AU e funzione endoteliale, valutata come vasodilatazione acetilcolina-dipendente. Nel nostro studio la associazione fra livelli di AU e massa ventricolare sinistra potrebbe essere influenzata da altri fattori, soprattutto alcuni parametri della sindrome metabolica che si correlano con i livelli di uricemia. Non si può, però, escludere un ruolo patogenetico dell'acido urico di per sé, attraverso la compromissione della produzione di NO e la induzione di disfunzione endoteliale e di proliferazione di cellule muscolari lisce. In studi sperimentali si è osservato che l'AU ha la capacità di indurre mediatori della infiammazione come il tumor necrosis factor alfa (TNF- α) ed è in grado di stimolare le proteinchinasi mitogene che inducono ipertrofia cardiaca.

In conclusione livelli elevati di AU sono stati associati, in studi di popolazione, ad una aumentata incidenza di malattia cardiovascolare come infarto miocardico, ictus e arteriopatia periferica. Quello che non è chiaro è se la uricemia contribuisca in modo indipendente alla fisiopatologia dell'evento o sia semplicemente un epifenomeno dovuto alla presenza di condizioni ben note e consolidate di rischio. Bisogna considerare anche l'ipotesi, proposta nel 2002 da Ghei e collaboratori che esista un link genetico tra diversi fattori fra i quali rientrano la iperuricemia, la dislipidemia e la alterazione del metabolismo glucidico. Un lavoro recentissimo comparso su JACC [58] ha dimostrato che in 50 soggetti con angina stabile, ben trattati in modo tradizionale, alte dosi di allopurinolo aboliscono la presenza di stress ossidativo e favoriscono la vasodilatazione endotelio-dipendente, migliorando quindi la prognosi della malattia. A questo punto se l'uricemia rappresenti un fattore o un marcatore di rischio probabilmente si può considerare un problema secondario. La questione primaria è se la rilevazione della uricemia possa dimostrarsi clinicamente utile ai pazienti. Si ritiene di poter proporre che un parametro tanto semplice ed

economico nella sua determinazione rientri nel novero delle indagini cui sottoporre, in particolare, quei soggetti ipertesi che presentano un profilo suggestivo di rischio cardiometabolico.

Tabelle e figure

Tabella 1. Principali parametri esaminati (534 soggetti).

Parametri	Media	DS	Min	Max
<i>ETÀ, anni</i>	47	9.00	25	68
<i>PESO, kg</i>	77.4	14.90	41.4	114
<i>ALTEZZA, cm</i>	170.2	9.50	142.0	197.0
<i>BMI, kg/m²</i>	26.52	4.10	18	45.96
<i>CA, cm</i>	95	11.07	65	142
<i>FC, battiti per minuto</i>	74	10.11	42	108
<i>PAS clinica, mmHg</i>	146	17.21	95	220
<i>PAD clinica, mmHg</i>	94	9.82	60	130
<i>PAS media, 24 ore</i>	138	11.79	107	181
<i>PAD media, 24 ore</i>	90	8.95	67	130
<i>PAS giorno, mmHg</i>	143	12.28	90	185
<i>PAD giorno, mmHg</i>	93	9.13	59	131
<i>PAS notte, mmHg</i>	127	14.65	11	184
<i>PAD notte, mmHg</i>	80	10.12	52	125
<i>SIGARETTE/die, numero</i>	4.5	9.03	0	40
<i>BICCHIERI DI VINO/settimana, numero</i>	8	10.01	0	60
<i>BOCCALI BIRRA/settimana, numero</i>	0.9	3.43	0	35
<i>SUPERALCOLICI/settimana, numero</i>	0.8	2.51	0	20
<i>ATTIVITÀ FISICA/settimana, ore</i>	1.6	3.71	0	49
<i>GLICEMIA, mg/dl</i>	90	11.73	62	124
<i>FIBRINOGENO, mg/dl</i>	283	57.48	119	491
<i>Lp(a), mg/dl</i>	21	24.58	0	146
<i>OMOCISTEINA, mmol/L</i>	16	10.64	4	158
<i>hs-PCR, mg/dl</i>	0.39	1.09	0.02	13
<i>MALB, mg/L</i>	29	114.55	0	330
<i>COLESTEROLO TOT, mg/dl</i>	227	46.11	122	402
<i>COLESTEROLO HDL, mg/dl</i>	52	13.56	4	119
<i>COLESTEROLO LDL, mg/dl</i>	147	39.49	48	300
<i>TRIGLICERIDI, mg/dl</i>	145	100.53	26	896
<i>CREATININA, mg/dl</i>	0.9	0.168	0.5	1.78
<i>MVSI, g/m²</i>	110	28.09	4.0	207
<i>Framingham Score</i>	7.87	7.45	0.90	30
<i>Rischio Italiano</i>	4.41	4.03	0.3	25.9
<i>ACIDO URICO, mg/dl</i>	5.3	1.47	1.7	10.2

Tabella 2. Correlazione lineare tra uricemia ed altri parametri.

Parametri	R
<i>ETÀ, anni</i>	-0.022
<i>BMI, Kg/m²</i>	0.326
<i>CA, cm</i>	0.345
<i>FC, battiti per minuto</i>	-0.100
<i>PAS clinica, mmHg</i>	-0.042
<i>PAD clinica, mmHg</i>	0.015
<i>PAS media, 24 ore</i>	0.042
<i>PAD media, 24 ore</i>	-0.023
<i>PAS giorno, mmHg</i>	0.040
<i>PAD giorno, mmHg</i>	-0.009
<i>PAS notte, mmHg</i>	0.008
<i>PAD notte, mmHg</i>	0.003
<i>SIGARETTE/die, numero</i>	0.008
<i>BICCHIERI DI VINO/settimana, numero</i>	0.310
<i>BOCCALI BIRRA/settimana, numero</i>	0.050
<i>SUPERALCOLICI/settimana, numero</i>	0.109
<i>ATTIVITÀ FISICA/settimana, ore</i>	-0.031
<i>GLICEMIA, mg/dl</i>	0.237
<i>FIBRINOGENO, mg/dl</i>	0.054
<i>Lp(a), mg/dl</i>	-0.073
<i>OMOCISTEINA, mmol/L</i>	0.114
<i>hs-PCR, mg/dl</i>	-0.029
<i>MALB, mg/L</i>	0.195
<i>COLESTEROLO TOT, mg/dl</i>	0.071
<i>COLESTEROLO HDL, mg/dl</i>	-0.204
<i>COLESTEROLO LDL, mg/dl</i>	-0.068
<i>TRIGLICERIDI, mg/dl</i>	0.292
<i>CREATININA, mg/dl</i>	0.343
<i>MVSI, g/m²</i>	0.243
<i>Framingham Score</i>	0.222
<i>Rischio Italiano</i>	0.252

Tabella 3. Confronto tra I e III terzile di distribuzione di acido urico in tutta la casistica.

Parametri	p	I terzile		III terzile	
		Media	DS	Media	DS
ETÀ, anni	0.754	48	9.30	48	9.03
PESO, kg	0.000	67.1	13.54	85.0	14.93
ALTEZZA, cm	0.000	164.7	9.40	173.2	7.65
BMI, kg/m ²	0.000	24.63	3.93	28.25	4.12
CA, cm	0.000	89	11.07	100	10.12
FC, battiti per minuto	0.020	77	9.89	73	11.59
PAS clinica, mmHg	0.335	148	17.74	146	16.56
PAD clinica, mmHg	0.642	94	8.90	94	8.93
PAS media, 24 ore	0.546	138	10.99	139	12.79
PAD media, 24 ore	0.956	89	9.17	89	10.03
PAS giorno, mmHg	0.487	143	12.14	144	13.30
PAD giorno, mmHg	0.578	92	7.80	93	10.78
PAS notte, mmHg	0.889	128	12.57	128	13.92
PAD notte, mmHg	0.854	79	9.67	79	10.85
SIGARETTE/die, numero	0.920	5.0	8.25	5.1	9.70
BICCHIERI DI VINO/settimana, numero	0.000	3.9	6.32	12.8	12.32
BOCCALI BIRRA/settimana, numero	0.178	0.3	1.04	0.8	2.88
SUPERALCOLICI/settimana, numero	0.140	0.4	1.56	0.9	2.65
ATTIVITÀ FISICA/settimana, ore	0.597	1.5	2.60	1.3	2.25
GLICEMIA, mg/dl	0.000	87	10.18	93	12.74
FIBRINOGENO, mg/dl	0.278	284	52.85	292	61.75
Lp(a), mg/dl	0.045	24	28.65	17	20.28
OMOCISTEINA, mmol/L	0.001	14	6.83	18	8.99
hs-PCR, mg/dl	0.498	0.65	2.09	0.38	0.45
MALB, mg/L	0.090	16	20.70	60	235.25
COLESTEROLO TOT, mg/dl	0.300	220	47.90	227	44.06
COLESTEROLO HDL, mg/dl	0.000	57	12.94	50	12.52
COLESTEROLO LDL, mg/dl	0.055	156	35.26	146	38.92
TRIGLICERIDI, mg/dl	0.000	116	72.50	184	126.46
CREATININA, mg/dl	0.000	0.85	0.15	0.99	0.19
MVSI, g/m ²	0.000	98	26.24	119	28.26
Framingham Score	0.000	5.05	5.64	9.98	8.19
Rischio Italiano	0.001	2.97	3.47	5.77	5.55
ACIDO URICO, mg/dl	0.000	3.5	0.61	7.3	0.84

Tabella 4. Confronto tra soggetti con e senza sindrome metabolica.

Parametri	p	Senza SM		Con SM	
		Media	DS	Media	DS
<i>ETÀ, anni</i>	0.793	48	9.47	47	8.77
<i>PESO, kg</i>	0.000	81.3	14.13	74.7	14.87
<i>ALTEZZA, cm</i>	0.052	171.1	9.01	169.5	9.82
<i>BMI, kg/m²</i>	0.000	27.71	3.83	25.87	3.95
<i>CA, cm</i>	0.000	98	10.01	93	11.44
<i>FC, battiti per minuto</i>	0.521	74	10.46	75	14.01
<i>PAS clinica, mmHg</i>	0.176	145	17.31	147	17.52
<i>PAD clinica, mmHg</i>	0.013	93	9.62	95	9.90
<i>PAS media, 24 ore</i>	0.175	137	12.83	139	11.64
<i>PAD media, 24 ore</i>	0.000	88	8.77	91	9.43
<i>PAS giorno, mmHg</i>	0.298	142	13.30	144	12.14
<i>PAD giorno, mmHg</i>	0.000	91	9.37	95	8.90
<i>PAS notte, mmHg</i>	0.054	125	13.83	128	15.40
<i>PAD notte, mmHg</i>	0.000	77	9.82	81	11.09
<i>SIGARETTE/die, numero</i>	0.064	5.4	10.40	3.9	7.89
<i>BICCHIERI DI VINO/settimana, numero</i>	0.010	9.3	11.03	6.9	9.10
<i>BOCCALI BIRRA/settimana, numero</i>	0.935	0.9	3.97	0.9	2.99
<i>SUPERALCOLICI/settimana, numero</i>	0.716	0.9	2.72	1.1	5.44
<i>ATTIVITÀ FISICA/settimana, ore</i>	0.131	1.2	2.42	2.4	11.02
<i>GLICEMIA, mg/dl</i>	0.000	93	12.49	88	11.50
<i>FIBRINOGENO, mg/dl</i>	0.197	286	55.85	279	60.49
<i>Lp(a), mg/dl</i>	0.347	19	23.46	21	25.37
<i>OMOCISTEINA, mmol/L</i>	0.009	18	14.25	15	6.80
<i>hs-PCR, mg/dl</i>	0.435	0.4	0.41	2.4	20.01
<i>MALB, mg/L</i>	0.978	29	57.24	29	136.85
<i>COLESTEROLO TOT, mg/dl</i>	0.002	234	44.28	221	47.68
<i>COLESTEROLO HDL, mg/dl</i>	0.000	45	10.33	57	13.20
<i>TRIGLICERIDI, mg/dl</i>	0.000	204	121.33	103	52.72
<i>MVSI, g/m²</i>	0.631	110	27.76	109	28.98
<i>Framingham Score</i>	0.000	9.8	8.08	6.5	6.66
<i>Rischio Italiano</i>	0.002	5.2	4.82	3.8	3.27
<i>ACIDO URICO, mg/dl</i>	0.000	5.7	1.43	5.03	1.43

Tabella 5. Regressione logistica multivariata dei parametri della SM suddivisi per genere (Abbreviazioni: OR= odds ratio, SE= errore standard, CI= intervallo di confidenza).

Maschi	OR	SE	t	p	95% CI	
<i>CA elevata</i>	0.025	0.008	0.140	0.001	0.010	0.041
<i>Alterata glicemia a digiuno</i>	0.439	0.176	0.117	0.013	0.093	0.0786
<i>Ipertrigliceridemia</i>	0.484	0.157	0.131	0.002	0.175	0.794
<i>Tutti</i>	2.945	0.772	0.182	0.000	1.426	4.464
Femmine	OR	SE	t	p	95% CI	
<i>CA elevata</i>	0.019	0.009	2.12	0.037	0.001	0.038
<i>Alterata glicemia a digiuno</i>	0.548	0.332	1.65	0.102	0.109	1.207
<i>Ipertrigliceridemia</i>	0.052	0.262	0.20	0.043	0.468	0.572
<i>Tutti</i>	2.382	0.831	2.87	0.005	0.736	4.029

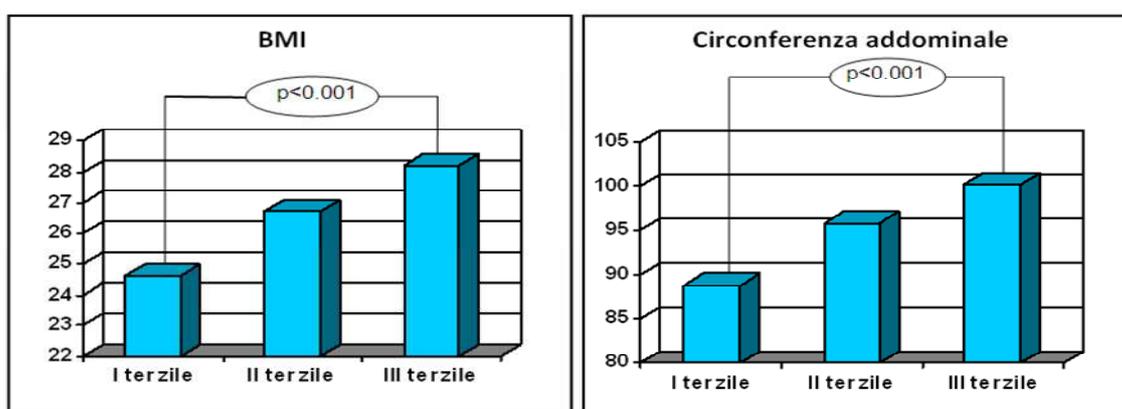


Figura 1. Distribuzione dei parametri antropometrici nei diversi terzili di concentrazione sierica di AU.

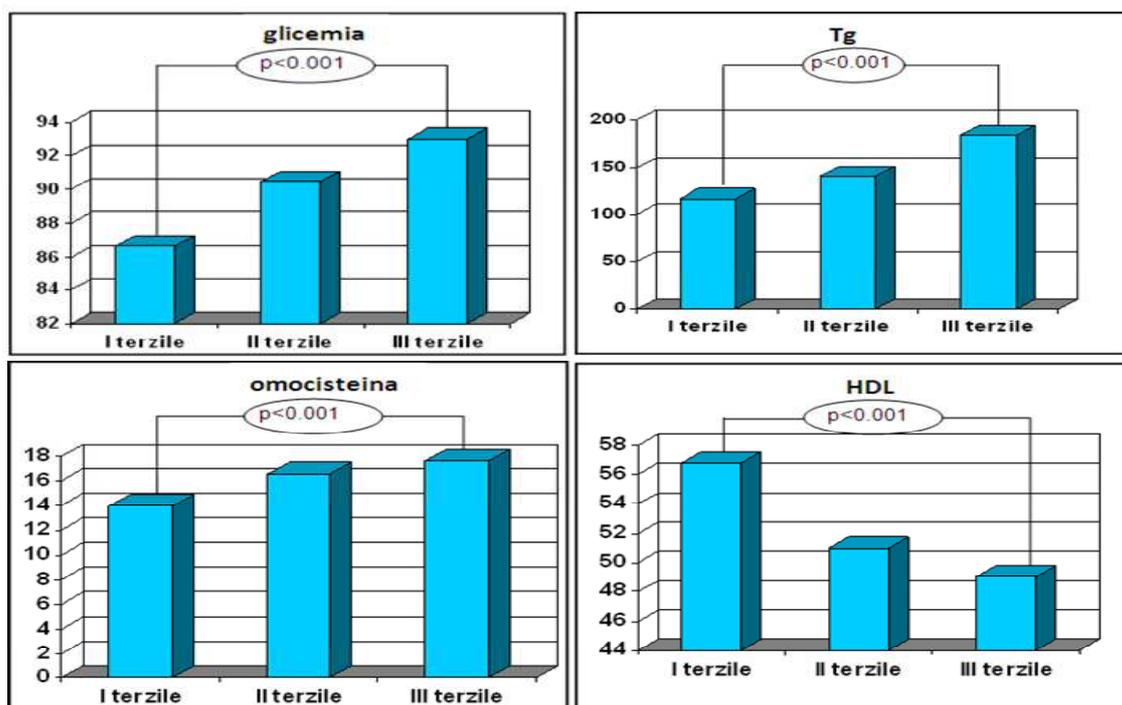


Figura 2. Distribuzione dei parametri metabolici nei diversi terzili di concentrazione sierica di AU.

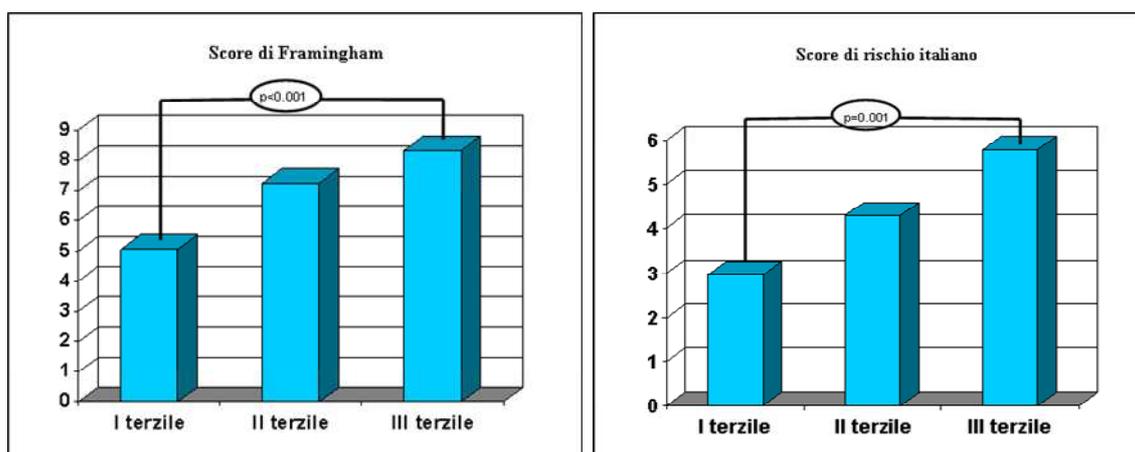


Figura 3. Distribuzione degli score di rischio cardiovascolare nei diversi tertili di concentrazione sierica di AU.

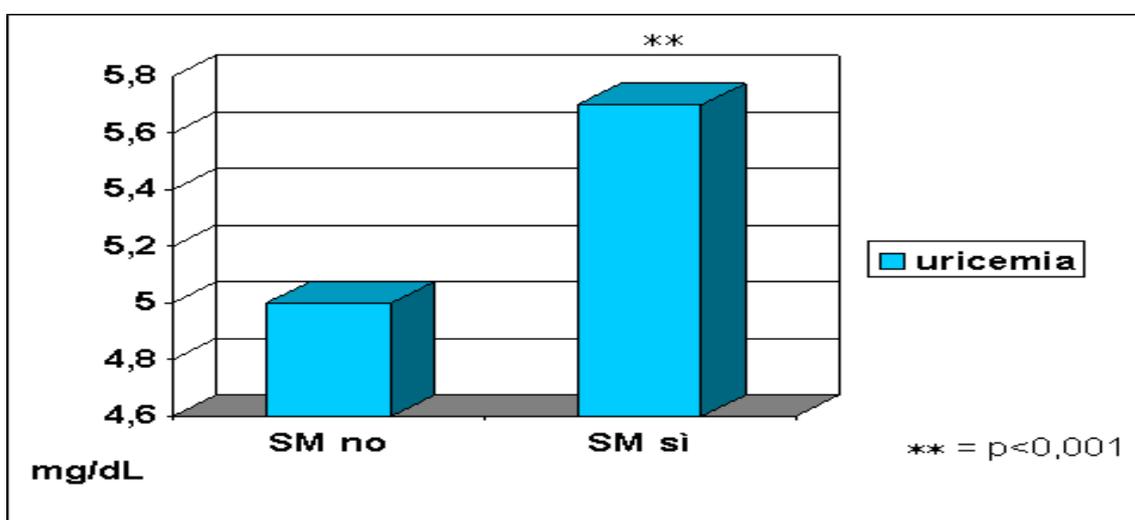


Figura 4. Concentrazione sierica di acido urico nei pazienti con e senza sindrome metabolica.

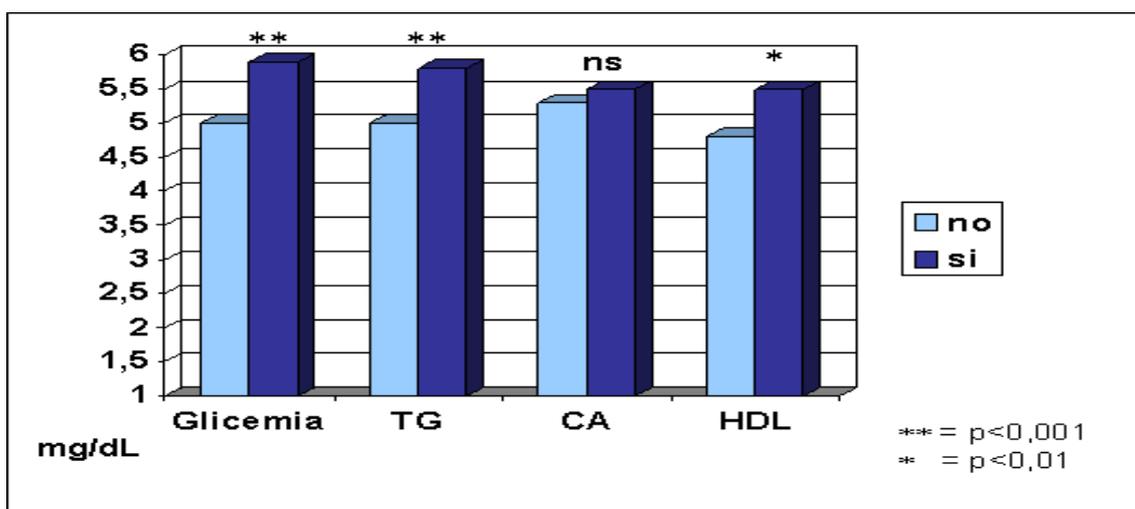


Figura 5. Concentrazione sierica di AU nei pazienti con e senza SM in relazione ai parametri della stessa.

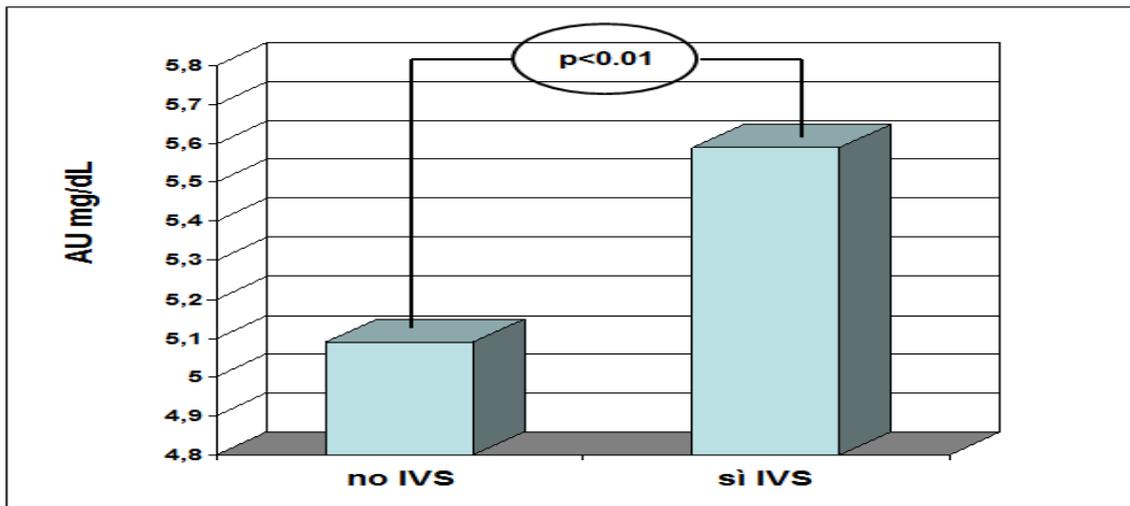


Figura 6. Concentrazione sierica di acido urico nei pazienti con e senza ipertrofia ventricolare sinistra.

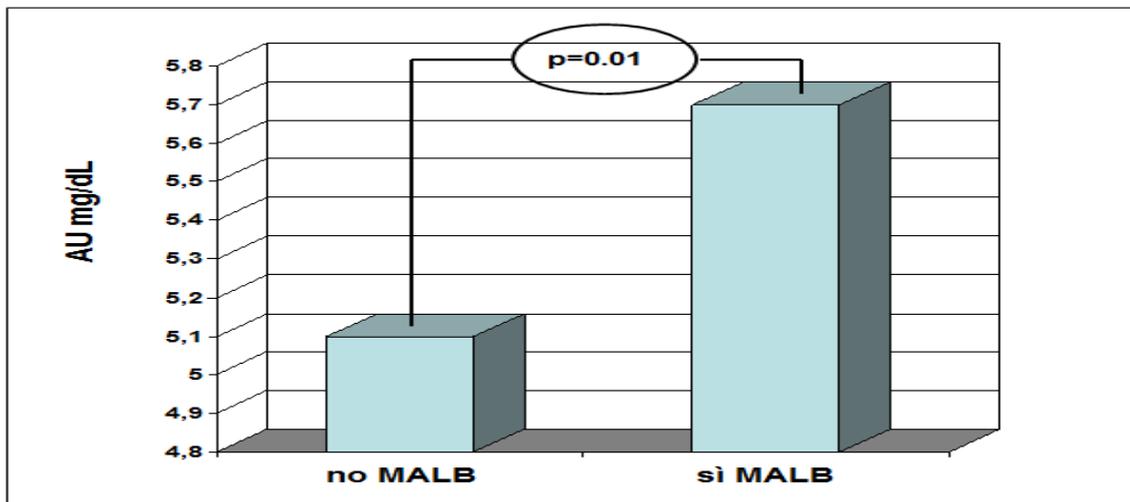


Figura 7. Concentrazione sierica di acido urico nei pazienti con e senza microalbuminuria.

Bibliografia

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-328.
2. Wortmann RL. Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine. In: Harrison principi di medicina interna, 17a ed. *McGraw-Hill*, New York, NY, 2009.
3. Ostuni PA, Punzi L. Artriti da microcristalli. In: Malattie reumatiche, 4a ed. *McGraw-Hill*, New York, NY, 2007.
4. Cantatore FP, Corrado A. Gotta. In: Reumatologia. *Idelson-Gnocchi*, Milano, IT, 2008.
5. Luk AL, Simkin MD. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care* 2005;11:S435-S442.
6. Schumacher HR, Chen LX. Newer therapeutic approaches: gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:235.
7. Choi HK. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499.
8. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic Hyperuricemia. Risk and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-426.
9. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
10. Brand FN, McGee DL, Kannel WB et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11-8.

11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
12. Mohamed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879;1:399-401.
13. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65(3):1041-1049.
14. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2006;37(6):1503-1507.
15. Khosla U, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International* 2005;67:1739-1742.
16. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555:589-606.
17. 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.
18. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y et al. Status of endothelial dependent vasodilatation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol* 2005;96:1576-1578.
19. Bunim JJ, McEwan C. Tophus of mitral valve in gout. *Arch Pathol* 1960;29:700-704.
20. Trant EF, Knight AA. Specific vascular changes in gout. *JAMA* 1954;156:591-602.
21. Boogaerts MA, Hammerschmidt DE, Roelant C et al. Mechanism of vascular damage in gout and oxalosis: crystal induced, granulocyte mediated, endothelial injury. *Thromb Haemostas* 1983;50:576-580.
22. Kinsey D, Walther R, Sise HS et al. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive patients. *Circulation* 1961;24:972-976.
23. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN et al. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972;84:171-182.
24. Klein R, Klein BE, Cornoni JC et al. Serum uric acid. Its relationships to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Int Med* 1973;132:401-410.
25. Price KL, Sautin YY, Long DA et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1791-1795.
26. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.
27. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-480.
28. Nagahama K, Inoue T, Iseki K et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:835-841.
29. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-530.
30. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966.
31. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension in the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006;48:1031-1036.
32. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-252.
33. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-932.
34. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-3072.
35. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
36. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
37. Expert panel on detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: 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.
38. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745.
39. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; International National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
40. Eckel RH. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415.

41. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR et al. Relation of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998;8:250-261.
42. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT et al. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:113-119.
43. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS et al. 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.
44. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis* 1998;57:509-510.
45. Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002;29:1350-1355.
46. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid and clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;206:3008-3011.
47. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA et al. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-86.
48. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003;158:1058-1067.
49. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-362.
50. Chien KL, Chen MF, Hsu HC et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin Chem* 2008;54:310-316.
51. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C584-C596.
52. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761.
53. Cheung KJ, Tzamelis I, Pissios P et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR gamma activity. *Cell Metab* 2007;5:115-128.
54. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR et al. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-821.
55. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858-865.
56. Ruilope LM, Rodicio JL. Renal surrogates in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:609-614.
57. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-447.
58. Rajendra NS, Ireland S, George J et al. Mechanistic insight into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820-828.