

ARTICOLI ORIGINALI

Iperuricemia, diabete, ipertensione: un'associazione casuale?



Francesca Viazzi¹, Barbara Bonino¹, Elena Ratto¹, Giovambattista Desideri², **Roberto Pontremoli¹**

(1) Università degli Studi and I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy

(2) Dipartimento di Scienze Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila, UO Geriatria, Ospedale S.S. Filippo e Nicola, Avezzano, L'Aquila

Corrispondenza a: Roberto Pontremoli; Università degli Studi and I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Viale Benedetto XV, 16125 Genoa, Italia; Tel:+39 010 3538932 Fax:+39 010 3538932 Mail: roberto.pontremoli@unige.it

Abstract

L'associazione tra iperuricemia e patologie ad alto rischio cardiovascolare, quali ipertensione arteriosa e diabete mellito, risulta di comune riscontro in recenti studi. Tale osservazione ha portato ad interrogarsi in maniera più specifica circa la relazione esistente tra i suddetti fattori. Mentre inizialmente si considerava il rialzo dei valori di acido urico come conseguenza dei due quadri morbosi, approfondimenti sul piano fisiopatologico, pre clinico e clinico hanno consentito di definirne un rapporto di tipo causale.

L'esposizione cronica ad elevati livelli di acido urico sembrerebbe, infatti, favorire la vasocostrizione arteriolare con conseguente ispessimento ed irrigidimento della parete muscolare liscia dei vasi favorendo l'instaurarsi di ipertensione arteriosa. Con un meccanismo di tipo ossidante, invece, l'acido urico sembra aumentare la resistenza insulinica e favorire lo sviluppo di condizioni quali ipertrigliceridemia e steatosi epatica, che comunemente caratterizzano l'altra grande patologia cronica che è il diabete mellito di tipo II. Tali condizioni, tuttavia, sembrerebbero in parte prevenibili riducendo l'esposizione ad alti livelli di acido urico mediante l'utilizzo di terapia ipouricemizzante.

La causalità di tale correlazione permetterebbe di annoverare l'acido urico tra importanti e facilmente accessibili markers di valutazione del rischio cardiovascolare con notevoli vantaggi in ambito di prevenzione primaria di eventi quali ictus e infarti che rappresentano ad oggi una delle principali cause di mortalità e morbilità nella popolazione generale.

Parole chiave: diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperuricemia, rischio cardiovascolare

Hyperuricemia, diabetes and hypertension

Hyperuricemia is frequently found in association with several condition predisposing to cardiovascular events such as arterial hypertension and diabetes mellitus. This has led researchers to investigate possible pathogenetic mechanisms underlying this association. Several experimental studies and some indirect clinical evidence support a causal link between mild hyperuricemia and the development of hypertension as well as new onset diabetes. At the tissue level, chronic exposure to increased uric acid has been shown to promote vascular changes leading to renal ischemia as well as stimulation of the renin angiotensin system. Furthermore, uric acid has been shown to promote the development of insulin resistance, hypertriglyceridemia and hepatic steatosis through pro-oxidative mechanisms. These experimental pathophysiological changes may be partly preventable by hypouricemic treatments. Whether

clinical implications of these findings are confirmed by solid clinical intervention trials, mild hyperuricemia may soon change its status from risk predictor to treatment target for patients at high cardiovascular and renal risk.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, diabetes mellitus, hyperuricemia

Introduzione

La relazione tra iperuricemia lieve e malattie cardiovascolari è divenuta più evidente negli ultimi anni in seguito al drammatico aumento nella prevalenza di condizioni quali ipertensione, obesità, diabete e malattia renale cronica. Una recente metanalisi condotta su studi di tipo prospettico indica che l'iperuricemia lieve comporta un aumento del 41% del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa, indipendentemente dagli altri fattori di rischio tradizionali. Il fenomeno è più evidente nei giovani e nelle donne [1].

Anche la presenza di sindrome metabolica [2] [3] (full text) e dei suoi componenti [4] sembra associarsi ai valori di uricemia in modo diretto, tanto che è stato proposto di includere l'iperuricemia tra i criteri di definizione della sindrome. Altri studi tuttavia non hanno confermato questa associazione in pazienti diabetici [5] [6]. Una recente metanalisi indica che per ogni aumento di 1 mg/dl di uricemia vi è un incremento del 17% del rischio di sviluppare diabete tipo 2 nella popolazione generale [7]. Più recentemente il ruolo predittivo dell'uricemia nei confronti del diabete di nuova insorgenza è stato confermato in soggetti normali [8] ed in popolazioni di ipertesi ad alto [9] e basso rischio [10].

Risulta pertanto evidente l'importanza di stabilire se da un punto di vista patogenetico le correlazioni sopra descritte possano essere causali o casuali. Ciò consentirebbe, infatti, di individuare nell'iperuricemia asintomatica non solo un semplice predittore ma un vero e proprio fattore di rischio per le complicanze cardiorenali con importanti ripercussioni anche di tipo terapeutico. Di seguito verranno passate in rassegna le principali evidenze sull'associazione tra iperuricemia sintomatica, ipertensione e diabete e sui risultati degli studi sperimentali e clinici che sembrano indicare come questa associazione possa avere un razionale di tipo fisiopatologico

Iperuricemia asintomatica ed ipertensione arteriosa

A partire dagli anni '50-'60 diversi studi clinici hanno evidenziato una correlazione tra elevati livelli di acido urico e ipertensione arteriosa [11]. D'altra parte l'associazione tra ipertensione e gotta è documentata da molti anni in letteratura [12] [13]. Attualmente si stima che il 20-40% di pazienti ipertesi presentino, iperuricemia agli esami ematochimici, anche in assenza di sintomatologia correlata. Tale percentuale aumenta nei soggetti in trattamento con diuretici [14].

Recentemente studi di coorte e di intervento su pazienti con iperuricemia sintomatica e non sintomatica hanno, suggerito un possibile ruolo dell'acido urico come precursore di insorgenza di ipertensione arteriosa e non come conseguenza di quest'ultima. Nell'Olivetti Heart Study ad esempio, i livelli basali di uricemia risultavano i più potenti predittori di insorgenza de novo di ipertensione ed ogni incremento di 1 mg/dl di uricemia era associato ad un incremento del 23% del rischio di ipertensione nell'arco di dodici anni di follow up [15].

Nel Normative Aging study, Perlstein and coll. [16] (full text) hanno dimostrato come i valori basali di uricemia erano correlati allo sviluppo di ipertensione nell'arco di oltre 10 anni di follow up. Anche uno studio di coorte condotto in Cina ha recentemente confermato

che l'insorgenza di ipertensione e di sindrome metabolica è correlata ai valori di uricemia sia nei maschi sia nelle femmine [17] (full text).

Nell'uomo l'iperuricemia lieve può svilupparsi in diverse condizioni cliniche: in presenza di insufficienza renale cronica, per riduzione della filtrazione di urato a livello glomerulare ed aumentato riassorbimento ad opera del tubulo prossimale; in concomitanza ad alterazioni del piccolo intestino, poiché esso opera il 15% dello smaltimento di acido urico; in caso di sovraccarico delle vie metaboliche di smaltimento delle purine, in caso di accelerato ricambio o lisi cellulare, ed infine, più comunemente, a conseguenza di eccessivo apporto dietetico di sostanze precursori, quali carne e pesce, ovvero a seguito di elevato consumo di alcool, cibi o bevande ad alto contenuto di fruttosio, che comporta un accelerato metabolismo delle purine per la formazione di ATP [18]. Fu Johnson a proporre per primo un meccanismo fisiopatologica a supporto della causalità nella relazione iperuricemia-ipertensione [19]. Nell'animale da esperimento, l'induzione di iperuricemia lieve mediante somministrazione di acido ossonico è in grado di determinare in condizioni croniche un aumento della pressione sistemica, verosimilmente secondario ad attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone e simultaneo decremento nella produzione di Ossido Nitrico. Queste alterazioni sono prevenibili o reversibili a seguito della riduzione farmacologica dei livelli di acido urico [20] (full text). D'altra parte, il persistere di iperuricemia lieve determina, a livello renale e sistemico l'attivazione di fattori di crescita con proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, ispessimento di parete, perdita di elasticità con l'instaurarsi di un'ipertensione sodio-sensibile [20] (full text) [21] (full text).

A supporto del ruolo dell'iperuricemia come precursore di sviluppo di ipertensione nella popolazione adulta, sono state pubblicati interessanti osservazioni in popolazioni pediatriche a rischio cardiometabolico. Viazzi e coll. hanno infatti dimostrato che i livelli di acido urico sono predittivi del manifestarsi di ipertensione arteriosa indipendentemente da funzionalità renale, insulino resistenza o altri possibili confondenti [22] (full text)

Nella coorte dello studio PREVEND, su un campione di oltre 5000 soggetti normotesi seguiti per una media di 10 anni, il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa era proporzionale all'apporto di sodio con la dieta ed alle variazioni di uricemia nel tempo. Da notare che l'associazione tra uricemia e sodiuria comportava un aumento del rischio di sviluppare microalbuminuria, una condizione che comporta una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari e renali (Figura 1). È inoltre da ricordare come nell'adulto sia da tempo dimostrata una relazione diretta tra iperuricemia lieve e danno d'organo ipertensivo a livello renale cardiaco e vascolare periferico [23]. I soggetti ipertesi con livelli di acido urico più elevato presentano inoltre un incremento delle resistenze vascolari renali indicative di iniziale compromissione angiosclerotica [24] (full text).

Uricemia e diabete mellito

Analogamente a quanto osservato a proposito della relazione tra iperuricemia e ipertensione arteriosa, alcune evidenze sperimentali autorizzano ad ipotizzare un nesso di causalità tra i valori di uricemia e l'insorgenza di diabete mellito di tipo II [10].

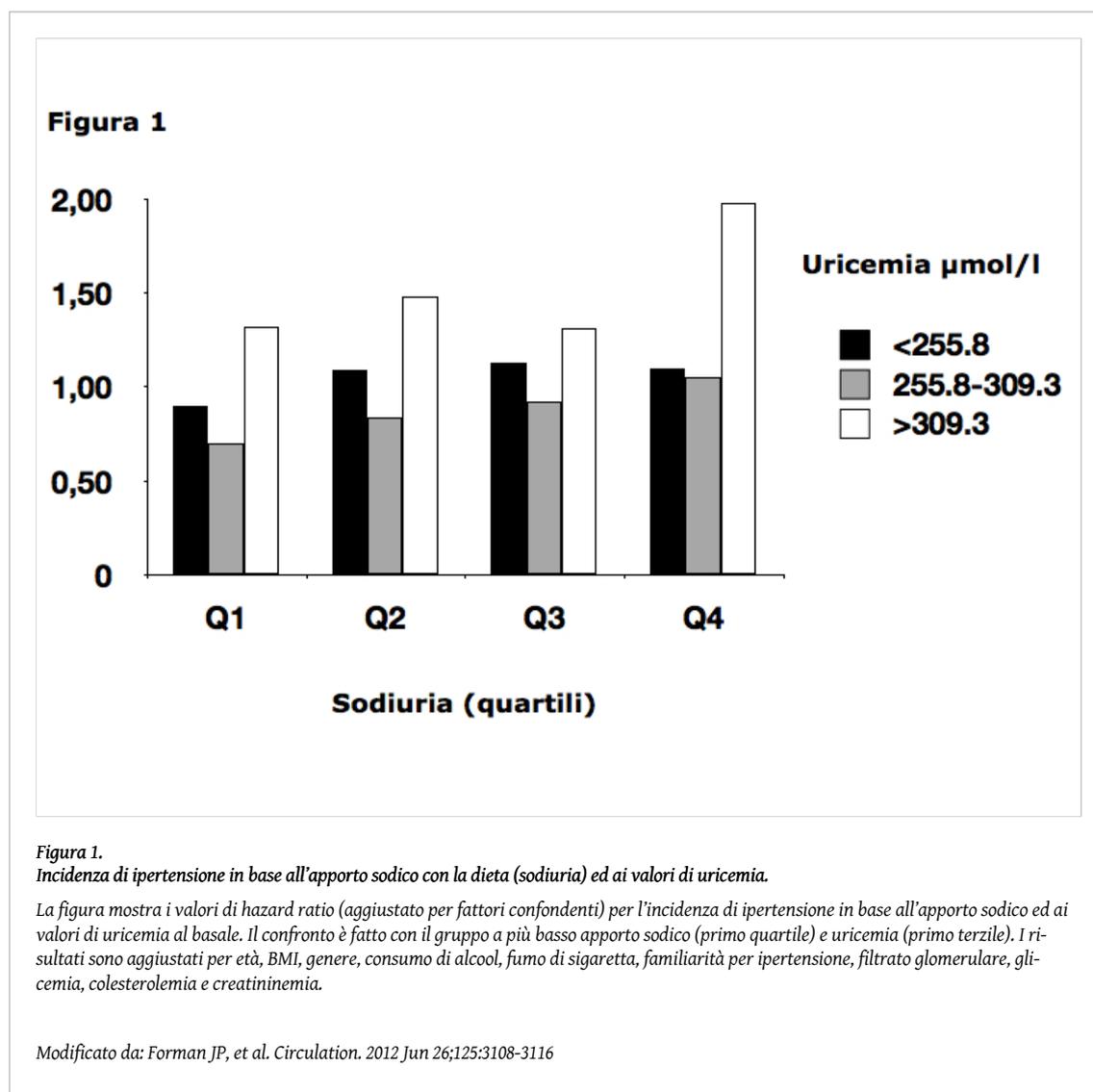
È stata infatti descritta un'associazione tra la presenza di sindrome metabolica o diabete di tipo II e fegato steatosico, ipertrigliceridemia e iperuricemia [25]. Dal punto di vista fisiopatologico, la giustificazione a tale correlazione prende origine dall'analisi dei meccanismi di metabolizzazione del fruttosio [26]. A differenza di altri zuccheri il fruttosio è in grado di stimolare il catabolismo nucleotidico stimolando a livello epatico la conversione di ATP in

ADP mediata da fruttochinasi; l'AMP prodotto dalla degradazione dell'ATP viene a sua volta deaminato ad acido urico determinandone l'accumulo [27]. In accordo con queste osservazioni, gli studi epidemiologici confermano una significativa associazione tra il consumo di bevande zuccherate, particolarmente ricche di fruttosio, e la prevalenza di iperuricemia, gotta, ipertensione e diabete e malattie renali nella popolazione [28].

A sua volta l'iperuricemia può comportare un'aumentata produzione di trigliceridi e l'accumulo di acidi grassi a livello epatico, fino alla condizione di fegato steatosico non alcolico [25]. L'acido urico può inoltre contribuire allo sviluppo di insulino resistenza. Lo stress ossidativo indotto dall'acido urico, dovuto ad una diminuita produzione di ossido nitrico, può infatti danneggiare i meccanismi di internalizzazione del glucosio da parte delle cellule, oltre ad esercitare un effetto tossico diretto sulle stesse beta cellule pancreatiche [29] (full text).

Tali ipotesi sono state confermate dai risultati di studi condotti sull'animale da esperimento [29] (full text). Ratti resi sperimentalmente iperuricemici andavano incontro a sviluppo di steatosi epatica, incremento ponderale e insulino resistenza. Ancora una volta queste alterazioni potevano essere prevenute al trattamento con farmaci ipouricemizzanti.

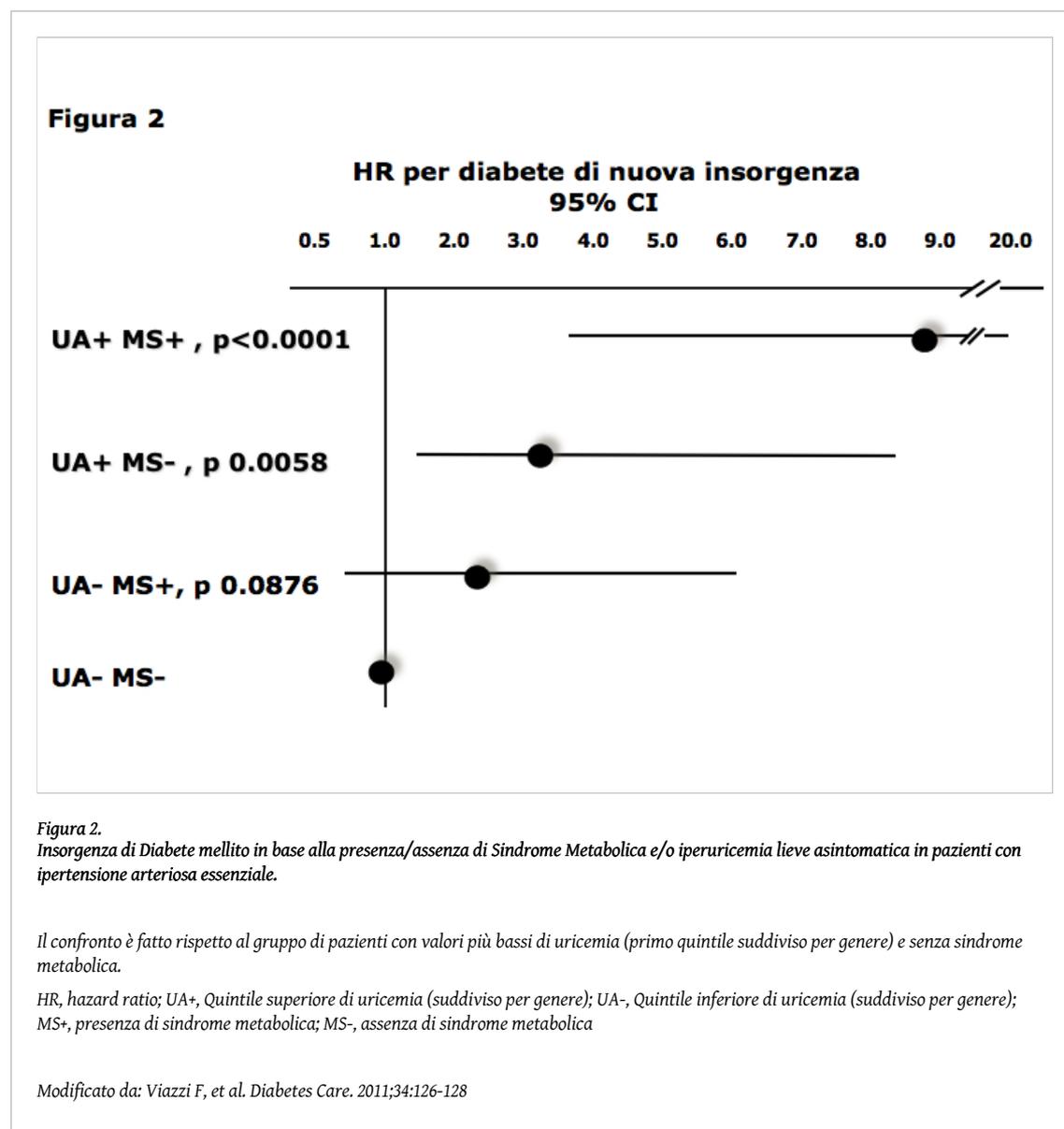
In ambito clinico numerosi studi e alcune metanalisi sembrano supportare una correlazione iperuricemia e sviluppo di diabete [8]. Più recentemente in una coorte di ipertesi non dia-



betici seguiti per oltre 10 anni [10] i valori di uricemia registrati in condizioni basali risultavano essere potenti predittori dello sviluppo di diabete, indipendentemente da numerosi fattori confondenti (Figura 2).

Conclusioni

L'iperuricemia asintomatica è una condizione frequentemente associata all'ipertensione arteriosa ed al diabete. Recentemente sono emerse importanti evidenze sperimentali e cliniche che supportano un ruolo causale tra i valori di uricemia ed il rischio di sviluppare ipertensione e diabete. Molteplici meccanismi patogenetici potrebbero essere alla base di questa associazione. Alcune evidenze preliminari [19] sembrano indicare infine che la riduzione farmacologica dei valori di uricemia potrebbe contribuire a prevenire lo sviluppo di queste due patologie. Qualora questi risultati venissero confermati da studi di numerosità e durata adeguate l'uricemia potrebbe a buon diritto essere considerata non solo un potente predittore di eventi ma un vero e proprio fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e renali.



Bibliografia

- [1] Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research* 2011 Jan;63(1):102-10
- [2] Choi HK, Ford ES Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *The American journal of medicine* 2007 May;120(5):442-7
- [3] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005 May;25(5):1038-44 (full text)
- [4] Lin SD, Tsai DH, Hsu SR et al. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA* 2006 Nov;69(11):512-6
- [5] Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *Journal of hypertension* 2001 Jul;19(7):1209-15
- [6] Nan H, Dong Y, Gao W et al. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes research and clinical practice* 2007 Apr;76(1):68-74
- [7] Kodama S, Saito K, Yachi Y et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009 Sep;32(9):1737-42
- [8] Bhole V, Choi JW, Kim SW et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *The American journal of medicine* 2010 Oct;123(10):957-61
- [9] Wiik BP, Larstorp AC, Høieggen A et al. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *American journal of hypertension* 2010 Aug;23(8):845-51
- [10] Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes care* 2011 Jan;34(1):126-8
- [11] Ruilope LM, Pontremoli R Serum uric acid and cardio-renal diseases. *Current medical research and opinion* 2013 Apr;29 Suppl 3:25-31
- [12] Richette P, Bardin T Gout. *Lancet* 2010 Jan 23;375(9711):318-28
- [13] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK et al. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *The American journal of medicine* 2012 Jul;125(7):679-687.e1
- [14] Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *The New England journal of medicine* 1966 Sep 1;275(9):457-64
- [15] Mazza A, Pessina AC, Pavei A et al. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. *The Cardiovascular Study in the ELderly. European journal of epidemiology* 2001;17(12):1097-104
- [16] Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006 Dec;48(6):1031-6 (full text)
- [17] Zhang W, Sun K, Yang Y et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clinical chemistry* 2009 Nov;55(11):2026-34 (full text)
- [18] Feig DI The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 2012 Jun;14(6):346-52
- [19] Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney international* 2004 Jul;66(1):281-7
- [20] Kang DH, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Dec;16(12):3553-62 (full text)
- [21] 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 Jun;41(6):1287-93 (full text)
- [22] Viazzi F, Antolini L, Giussani M et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. *Pediatrics* 2013 Jul;132(1):e93-9 (full text)
- [23] Viazzi F, Leoncini G, Ratto E et al. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *American journal of hypertension* 2007 Dec;20(12):1276-82
- [24] Viazzi F, Parodi D, Leoncini G et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005 May;45(5):991-6 (full text)
- [25] Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology* 2008 Jun;48(6):993-9
- [26] Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2012 Sep;56(3):952-60
- [27] Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine reviews* 2009 Feb;30(1):96-116
- [28] Curhan GC, Forman JP Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney international* 2010 Apr;77(7):569-70
- [29] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013 Oct;62(10):3307-15 (full text)