

ARTICOLI ORIGINALI

Iperuricemia e malattie cardiovascolari: dalla filogenesi ai meccanismi fisiopatologici



Francesco Trepiccione¹, Alessandra F. Perna¹

(1) *Divisione di Nefrologia Adulto e Bambino, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università di Napoli.*

Corrispondenza a: Dr. Francesco Trepiccione; Divisione di Nefrologia Adulto e Bambino Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie Seconda Università di Napoli; Fax: +39 081 5666821 Mail: francesco.trepiccione@ana.au.dk

Abstract

Durante l'evoluzione dei primati si è progressivamente persa la capacità di catabolizzare l'acido urico in seguito all'accumulo di mutazioni a perdita di funzione del gene dell'uricasi. In questo modo i livelli di acido urico sierico sono progressivamente aumentati nelle diverse ere a seconda della disponibilità alimentare di cibi ricchi in purine. Inizialmente, quest'incremento dell'uricemia si pensa che abbia contribuito all'evoluzione dei primati e dell'uomo significativamente, conferendo potere antiossidante, contribuendo ad un innalzamento della pressione arteriosa e al metabolismo dei lipidi. Tuttavia, negli ultimi tempi con le modificate abitudini e disponibilità alimentari questi meccanismi fisiopatologici benefici per l'organismo sono stati surclassati da altri lesivi. Le caratteristiche molecolari di scarsa solubilità dell'acido urico, infatti, predispongono alla sua precipitazione in cristalli per concentrazioni troppo alte (gota e calcolosi renale), ma anche a fenomeni più subdoli come disfunzione endoteliale e fibrosi renale. Oggi è chiaro un effetto curva J nella relazione tra uricemia e mortalità cardiovascolare, i duplici effetti fisiopatologici qui descritti spiegano quest'evidenza epidemiologica.

Parole chiave: acido urico, filogenesi, ipertensione, ritenzione salina

Hyperuricemia and cardiovascular diseases: from phylogenesis to pathogenetic mechanisms

During human evolution, the accumulation of loss of function mutations of the uricase gene lead progressively to the lack of the ability to metabolize uric acid into further end-products. Consequently, serum uric acid levels progressively increased with time along with the dietary availability of purine-rich foods. At first, the increase in uricemia contributed positively to primate development by increasing the antioxidant power of the organism, favouring an increase in blood pressure and lipid metabolism. However, later, these positive effects have been overcome by more dangerous consequences. In fact, in the recent era of human being history, dietary changes impacted so much on uricemia that pathological consequences such as gout or renal stones appeared. Furthermore, it has been proved that abnormal uric acid level induces endothelial dysfunction and renal fibrosis. The shift between positive and negative consequences secondary to uric acid is clearly in accordance with the J curve shaped relation that describes the correlation between mortality and serum uric acid level.

Key words: hypertension, phylogenesis, salt retention, uric acid, uricase

Introduzione

L'equilibrio tra apporto di sostanze nutritive dall'ambiente esterno e l'escrezione dei prodotti del catabolismo è fondamentale per la sopravvivenza di ogni organismo vivente.

L'azoto (N) è una sostanza tossica per gli organismi viventi. Le cellule eccitabili sono particolarmente sensibili agli effetti tossici del N ed, in generale, in tutte le cellule l'N altera il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi [1] (full text). Pertanto, i diversi organismi, per migliorarne l'escrezione, hanno imparato a complessare l'N in forme molecolari diverse, i cosiddetti prodotti di scarto dell'azoto. Questi sono prevalentemente l'ammonio (per cui qui s'intende sia NH_3 sia NH_4^+), l'urea e l'acido urico.

L'uomo e i mammiferi, per esempio, sono più sensibili alla tossicità del N sotto forma di ammonio, piuttosto che di urea o acido urico.

L'evoluzione verso la capacità di sintetizzare uno specifico prodotto di scarto azotato è dipesa soprattutto dalle caratteristiche dell'ambiente in cui l'organismo vive e, in particolare, dalla disponibilità d'acqua.

L'azoto sotto forma di $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$, per esempio, è molto solubile in acqua e facilmente trasportabile attraverso le membrane cellulari. Pertanto sono necessarie grandi quantità d'acqua per mantenerlo in concentrazioni poco tossiche. I pesci, ed in generale gli organismi acquatici, sono preferenzialmente ammoniotelici, cioè in grado di gestire grandi quantità di ammonio come molecola di escrezione per l'azoto. Gli animali che vivono sulla terra ferma, invece, hanno sviluppato sistemi enzimatici in grado di inglobare l'azoto in molecole come

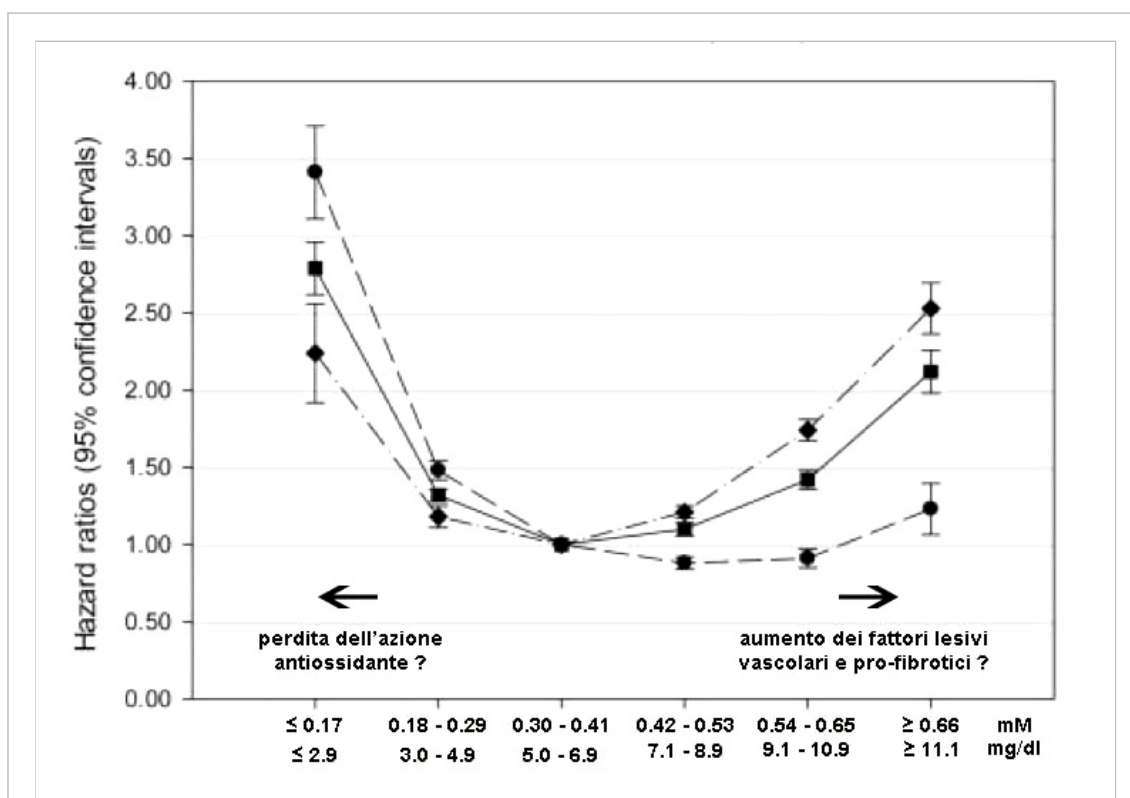


Figura 2.

Potenziati meccanismi fisiopatologici alla base dell'effetto curva J

La reazione tra uricemia e rischio di mortalità disegna un effetto curva J. Pertanto sia valori troppo bassi che troppo alti si associano ad un aumentata mortalità. La riduzione del potere antiossidante conferito dall'acido urico potrebbe in parte spiegare l'associazione tra mortalità ed ipouricemia. Immagine rielaborata da (23).

l'urea che richiede quantità di acqua minori per la sua escrezione. È questo il caso dei mammiferi, che sono, pertanto, detti ureotelici. Infine, la maggior parte degli uccelli elimina, quasi esclusivamente, l'azoto complessandolo in acido urico. Quest'ultima molecola contiene in sé ben quattro gruppi azotati e richiede per la sua escrezione pochissima acqua (uricotelici).

I mammiferi eliminano l'N soprattutto come urea e sono molto sensibili all'accumulo di altri prodotti azotati di scarto come l'ammonio e l'acido urico. Tuttavia, nel corso dell'evoluzione dei primati maggiori e nel cane dalmata, si è persa progressivamente la capacità di catabolizzare l'acido urico (attività uricasica) in composti azotati meno complessi rispetto ai propri discendenti evolutivi.

In questo lavoro si ripercorre la filogenesi della scomparsa dell'attività uricasica nell'uomo e nei primati ad esso più vicini, delineando le teorie più accreditate sul ruolo evolutivo che l'acido urico ha avuto nella storia dell'uomo. Infine, come spesso accade quando i cambiamenti ambientali sono più repentini di quelli genetici, viene ripercorso il percorso ideale dell'acido urico, da fattore evolutivo cruciale per l'evoluzione degli ominidi a fattore di rischio cardiovascolare.

Filogenesi dell'uricasasi

L'acido urico (AU) è una molecola composta da quattro gruppi azotati ed ha una relativa scarsa solubilità. Nei liquidi biologici è presente soprattutto come urato di sodio, ma ad esso ci si riferisce prevalentemente come acido urico. Questa nomenclatura verrà adottata anche in questo lavoro. L'accumulo di AU nel sangue e nei liquidi interstiziali ne causa la precipitazione e formazione di cristalli. Questi ultimi sono i determinanti della gotta e della calcolosi uratica.

Sin dal diciottesimo secolo, quando è stato identificato nei tofi, l'AU è stato considerato una sostanza nociva per l'organismo e legata alla gotta [2]. Oggi, i livelli di iperuricemia che si raggiungono per il regime alimentare dei paesi industrializzati classificano l'AU tra i fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, il concetto di tossicità legato all'AU è ancora molto presente nella percezione comune del personale sanitario.

Ci sono, tuttavia, evidenze per cui, nella storia dell'umanità, la ritenzione di acido urico è stata un elemento fondamentale per l'evoluzione dei primati verso la specie umana odierna.

L'uomo possiede nel suo patrimonio genetico il gene dell'uricasasi, ovvero dell'enzima necessario alla idrogenazione dell'AU in una forma molecolare a maggiore solubilità e quindi più facilmente eliminabile, come il 5-idrossi urato. Tuttavia, nell'uomo e nelle scimmie, l'uricasasi è uno pseudogene, ovvero un gene, il cui trascritto di mRNA messaggero non dà vita ad una proteina funzionante. Ne risulta l'assenza dell'attività uricasica nell'uomo e nella maggior parte delle scimmie. In questa via metabolica l'uomo si distingue dai roditori.

Ripercorrendo filogeneticamente la storia di questo gene si è riusciti a datare la perdita dell'attività uricasica nel Miocene. È in quest'epoca, risalente a circa 15-20 milioni di anni fa, che viene datata la selezione di una mutazione STOP-codon nel gene dell'uricasasi. Questo tipo di mutazione impedisce la sintesi di un'efficiente proteina a partire dal gene dell'uricasasi e lo trasforma in uno pseudogene. Questa mutazione accomuna il gene dell'uricasasi a molte delle scimmie maggiori come gorilla, orango e scimpanzé (Figura 1) [3] (full text). È nel Miocene che si calcola che molte specie di scimmia si estinsero a causa di forti cambiamenti ambientali indotti dall'impatto di un asteroide in Baviera in grado di liberare un'energia calcolata di circa 1.8 mila bombe atomiche. Non si conoscono bene le caratteristiche di questi

cambiamenti ambientali, ma sta di fatto che furono selezionate positivamente le specie con un deficit dell'attività uricasica e quindi con livelli di uricemia tendenzialmente più alti.

Da un recente studio filogenetico, si è appreso che in realtà la pressione selettiva dell'ambiente sull'attività uricasica è stato un processo cominciato già antecedentemente al Miocene. L'albero filogenetico di alcune specie mostra infatti come nel corso di milioni di anni si siano selezionate specie portatrici di mutazioni del gene dell'uricasasi con un'attività enzimatica sempre minore (Figura 1). A parità di disponibilità alimentare pertanto, nel corso dei millenni, i livelli di acido urico sono progressivamente aumentati, prima gradualmente e poi in maniera più repentina durante il Miocene, distinguendo i primati superiori e l'uomo dagli altri mammiferi. Evidentemente la perdita dell'attività uricasica e l'incremento dei livelli di uricemia hanno conferito un vantaggio per la specie, tuttavia quali processi l'AU abbia favorito/promosso non è ancora molto chiaro e numerose ipotesi restano in campo.

Gli effetti positivi ma misconosciuti dell'acido urico

Molte ipotesi sono state fatte sui potenziali effetti positivi dell'AU durante l'evoluzione umana. Sebbene non sia ancora chiaro in che modo l'AU abbia condizionato l'evoluzione degli ominidi, sembra invece esserci unanimità sul fatto che l'aumento dell'uricemia abbia arrecato dei vantaggi evolutivi. La progressiva perdita di funzione del gene dell'uricasasi e lo sviluppo di un fenotipo renale capace di riassorbire circa il 95% dell'AU filtrato sono i due principali argomenti a sostegno di tale ipotesi.

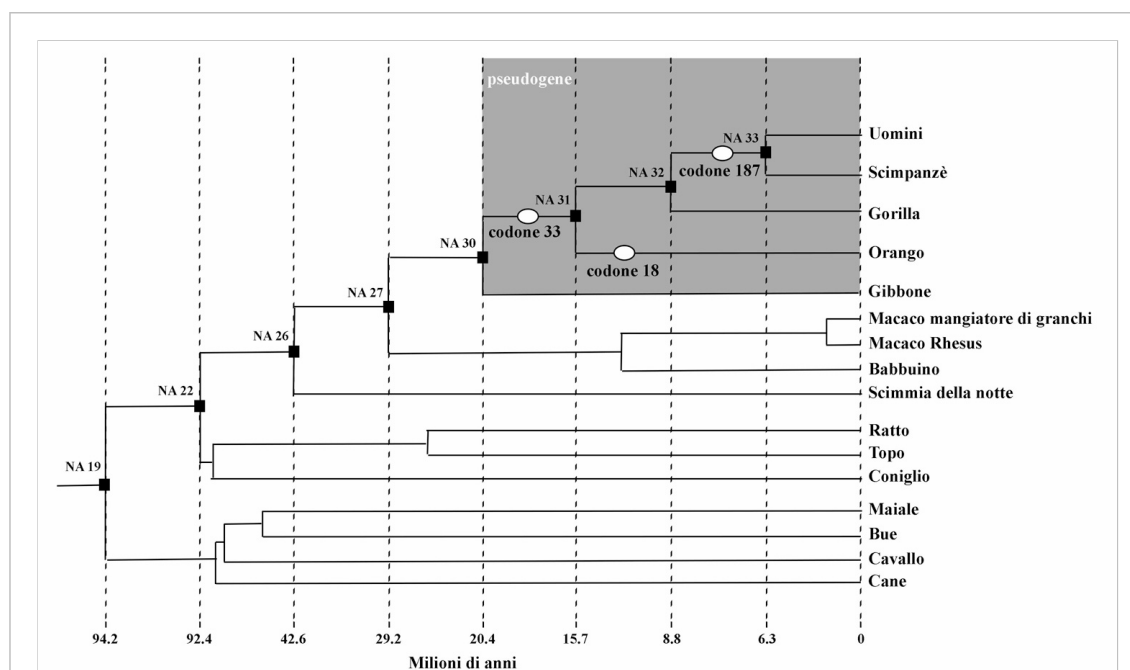


Figura 1.

Albero filogenetico del gene dell'uricasasi

Il diagramma mostra l'albero filogenetico del gene dell'uricasasi nel corso dei milioni di anni che hanno segnato l'evoluzione umana. Nel riquadro grigio sono rappresentate le specie in cui le mutazioni dei codoni indicati hanno determinato la perdita di funzione del gene e così la capacità di metabolizzare l'acido urico. L'uricasasi è, pertanto, in queste specie uno pseudogene. Col succedersi dei diversi Nodi Ancestrali (NA), si stima che l'attività uricasica sia progressivamente diminuita, indipendentemente dalle mutazioni occorse nei codoni 33, 18 e 187. Immagine rielaborata come da (3).

Ruolo antiossidante

L'acido urico è una molecola in grado di neutralizzare i radicali liberi e altre specie reattive dell'O₂. Oltre a queste caratteristiche biochimiche questa molecola è in grado di chelare metalli reattivi come il ferro e il rame [4]. Queste caratteristiche insieme alla sua alta idrosolubilità, fanno sì che l'AU sia considerato tra i principali antiossidanti presenti nel sangue. Oltre alla sua azione di scavenger, l'AU previene l'inattivazione della superossido dismutasi extracellulare, potenziando il potere antiossidante dell'endotelio vascolare [5] (full text). Pertanto l'aumento dei livelli di uricemia nei primati ha di sicuro conferito maggiore potere antiossidante. Se questo sia risultato in un vantaggio selettivo e in che modo si sia concretizzato, resta ancora da chiarire. Certo è che la perdita dell'attività enzimatica dell'uricasi e quindi l'aumento dei livelli di uricemia, sono successivi ad un altro evento genetico fondamentale nella storia dell'evoluzione dei primati, la scomparsa della capacità di sintetizzare la vitamina C [6] (full text). Quest'ultima condivide con l'AU l'alto potere antiossidante. L'incapacità di sintesi della vitamina C si ritiene sia stata inoffensiva in un'epoca di grande disponibilità alimentare di questa sostanza. Tuttavia, in seguito a cambiamenti ambientali che hanno ridotto l'apporto di vitamina C con la dieta, livelli di acido urico più alti nel sangue, hanno garantito un potere antiossidante sufficiente e quindi un vantaggio di specie. Questa è una delle ipotesi più accreditate sul ruolo svolto dall'acido urico nell'evoluzione dei primati. Se un potere antiossidante maggiore abbia inciso sulla durata della vita non è ancora chiaro.

Ruolo nella determinazione della pressione arteriosa

Ben nota è l'associazione tra iperuricemia ed ipertensione arteriosa sia negli adulti [7] (full text) che nei bambini [8]. Nella popolazione Framingham è emerso come elevati livelli di AU correlano con l'ipertensione arteriosa indipendentemente da malattia renale, gotta e altre complicanze cardiovascolari [7] (full text). Tuttavia, non è evidente il rapporto di causalità tra iperuricemia e sviluppo d'ipertensione come recentemente dimostrato in uno studio di randomizzazione mendeliana per mutazioni del gene SLC2A9, predisponenti all'iperuricemia [9] (full text).

Alcuni studi sperimentali sui ratti hanno ciò nondimeno trovato evidenze sul rapporto di causalità tra iperuricemia ed ipertensione arteriosa. Come detto in precedenza, i ratti hanno un'attività uricasica residua e pertanto livelli di AU più bassi rispetto all'uomo. Inibendo l'uricasi con la somministrazione di acido oxonico s'induce iperuricemia nei ratti senza modificare l'apporto dietetico. Mazzali M *et al.* [10] (full text) hanno mostrato che in questi ratti iperuricemici la somministrazione di una dieta iposodica non produce lo stesso effetto ipotensivo che nei ratti controllo, ma al contrario, la pressione arteriosa aumenta rispetto ai valori basali. Con la normalizzazione dell'uricemia indotta dall'allopurinolo anche la pressione arteriosa ritorna ai livelli dei ratti controllo. Alla base dell'azione ipertensivante dell'AU, sembra esserci l'aumento delle resistenze vascolari intra ed extrarenali. L'AU infatti ha un'azione diretta sullo spessore delle arteriole e sulla possibilità di secernere NO [11]. Questo meccanismo indurrebbe, inoltre, una maggiore e persistente sensibilità a sviluppare ipertensione arteriosa in risposta all'ingestione di sale (sale sensibilità) anche diverse settimane dopo la normalizzazione dei livelli di uricemia [10] (full text). Questo modello è considerato rappresentativo delle stesse condizioni ambientali degli ominidi del Miocene medio. La scarsa disponibilità di sale derivante da una dieta ricca di vegetali avrebbe esercitato una pressione selettiva in favore dei meccanismi fisiopatologici sodio-ritentivi. Tra questi sarebbe da ascrivere anche la perdita di funzione del gene dell'uricasi. L'aumento dei livelli di pressione arteriosa e la maggiore sale sensibilità secondaria all'aumento dell'uricemia avrebbe infine favorito l'acquisizione della stazione eretta.

Ruolo di molecola “risparmiatrice” e di neurostimolante

L'iperuricemia è parte del corredo sintomatologico della sindrome metabolica. Tuttavia, l'iperuricemia non è sempre secondariamente associata ad obesità, ipertensione e resistenza insulinica, ma come recentemente dimostrato spesso precede e predispone allo sviluppo di sindrome metabolica [12] (full text). Questo dato lascia ipotizzare che il progressivo aumento dei livelli di AU abbia migliorato la possibilità di conservazione delle calorie, ascrivendo lo pseudogene dell'uricasi tra i geni “risparmiatori” [3] (full text). L'aumento dell'AU, infatti, favorisce il deposito e formazione di trigliceridi. L'AU sarebbe stato il coadiuvante ideale con il fruttosio per la sintesi e stoccaggio dei trigliceridi ed oggi con le maggiori disponibilità alimentari di entrambi, contribuirebbe allo sviluppo del Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

Infine, una delle prime ipotesi formulate sulla progressiva perdita di funzione dell'uricasi suggeriva che l'AU potesse aver svolto un ruolo chiave nello sviluppo dell'intelligenza nei primati più vicini all'uomo. Per la vicinanza molecolare alla caffeina ed altre molecole neurostimolanti gli aumentati livelli di uricemia avrebbero potuto stimolare la diffusione delle reti neuronali. A supporto di quest'ipotesi ci sono esclusivamente studi di associazione tra livelli di AU ed alto quoziente intellettuale [13]. Non molte e dirimenti sono le evidenze in sostegno di questa ipotesi.

Fisiopatologia dell'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare

La perdita dell'uricasi ha determinato nei primati un aumento dei livelli di AU significativi anche in un ambiente con una disponibilità alimentare povera di purine (precursori dell'AU). Con il passaggio ad una dieta ricca in purine (introduzione della carne nel regime alimentare), i livelli di AU sono progressivamente aumentati esasperando alcuni meccanismi fisiopatologici in cui è coinvolto l'AU e, pertanto, dando vita a complicanze fisiopatologiche nuove come la gotta e l'obesità ed il danno cardiovascolare.

L'aumento di AU in un ambiente con buona disponibilità di fruttosio, come quello in cui vissero i primati, si pensa abbia favorito l'accumulo di scorte di adipe e pertanto preparato l'organismo a periodi più lunghi di digiuno. Tuttavia questo meccanismo da quando il fruttosio è diventato una delle sostanze di arricchimento di bevande e cibi è diventato lesivo per l'organismo. Oggi, infatti, perdita dell'uricasi (fattore genetico) e dieta ricca in purine e fruttosio (fattore ambientale) sono considerati tra i fattori causali dell'epidemia di obesità tra la popolazione dei paesi industrializzati [2].

Ci sono evidenze contrastanti sul fatto che elevati livelli di AU siano un fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale. Infatti, nell'ampio studio della popolazione americana NANHES (National Health and Nutrition Epidemiologic Study), livelli di AU elevati (>7.0 mg/dl nei maschi e > 5.6 mg/dl nelle femmine) correlano con un rischio aumentato di eventi cardiovascolari [14]. Su questa linea, dati del Rotterdam Study database confermano, in una popolazione europea, questo dato in soggetti di età superiore ai 55 anni [15] (full text). Discordanti in questo senso sono invece i dati derivanti dalla popolazione Framingham [16]. Quando si prendono in esame coorti di pazienti, la relazione tra AU e rischio cardiovascolare è supportata da evidenze più forti. Tra i soggetti ipertesi [17] (full text) (mg/dl > 6.2 per i maschi e > 4.6 per le femmine) e tra i diabetici (mg/dl > 5.0) [18] (full text), l'iperuricemia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari indipendentemente da eventi confondenti come precedenti patologie cardiovascolari, uso di diuretici ed altri. Le differenze nella composizione delle coorti esaminate potrebbe essere responsabile della

non univocità di queste evidenze. Tuttavia, alcuni studi sperimentali mostrano che raddoppiando i livelli di AU sierici nei ratti, l'AU induce insulino-resistenza e disfunzione endoteliale, interferendo con la cascata del segnale PI3K/Akt/eNOS e pertanto limitando la produzione di ossido nitrico (ON) e quindi demodulando il tono vascolare [19].

In corso di malattia renale cronica (MRC), i livelli di AU tendono ad aumentare non solo per una minore clearance (ridotto GFR e ridotta secrezione) della molecola, ma anche per il frequente e concomitante utilizzo di diuretici. Inoltre, quest'incremento è solo in parte mitigato dalle modifiche dietetiche, soprattutto riduzione dell'apporto proteico, che i pazienti praticano. Infine, non solo la MRC determina un aumento dell'AU, ma, come emerso da un recente studio su una coorte coreana di soggetti maschi, livelli elevati di AU aumentano il rischio di sviluppare MRC [20] (full text). Questa complessa relazione tra livelli di AU e MRC è stato il limite maggiore degli studi che si sono proposti di valutare l'iperuricemia come fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo rispetto alla MRC. Uno studio recente ha mostrato che l'iperuricemia (> 7 mg/dl) correla con la mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti con MRC stadio 2-4 [21]. Indipendentemente dal rapporto temporale tra iperuricemia e MRC, evidenze sperimentali diverse hanno mostrato che aumentare i livelli sierici di AU nei roditori peggiora la proteinuria e la funzione renale promuovendo glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale [22]

Conclusioni

L'AU rappresenta uno dei principali prodotti di scarto dell'azoto dell'organismo umano. Tuttavia, le sue caratteristiche molecolari e biofisiche hanno fatto sì che abbia contribuito all'evoluzione dei primati e dell'uomo quando con la perdita dell'attività uricasica i livelli sierici sono sensibilmente aumentati. Con il progressivo arricchimento della dieta umana con cibi ricchi di purine i livelli di AU hanno, di gran lunga, ecceduto quelli dei nostri antenati e contribuito a processi fisiopatologici di danno cardiovascolare e renale. La sintesi di questo duplice ruolo fisiopatologico è rappresentata dalle recenti evidenze emerse da una coorte di soggetti giapponesi, in cui, non solo si conferma l'associazione tra iperuricemia e rischio di mortalità cardiovascolare, ma, anche per valori bassi di AU (< 2.9 mg/dl), delineando, pertanto, un effetto curva J [23]. Il momento fisiopatologico che sottende questi dati epidemiologici potrebbe essere dovuto alla perdita di potere antiossidante per valori tendenzialmente bassi e all'azione lesiva cardio-reno-vascolare per quelli più alti, suggerendo pertanto di mantenere in un range fisiologico uricemia (Figura 2). Se le dimensioni di questo range di benessere siano fisse per tutte le fasi della vita e/o varino a seconda delle comorbidità resta da valutare.

Bibliografia

[1] Wright PA Nitrogen excretion: three end products, many physiological roles. *The Journal of experimental biology* 1995 Feb;198(Pt 2):273-81 (full text)

[2] Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology* 2009 Jan;179(1):67-76

[3] Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America 2014 Mar 11;111(10):3763-8 (full text)

[4] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM et al. Uric acid and oxidative stress. *Current pharmaceutical design* 2005;11(32):4145-51

[5] Hink HU, Santanam N, Dikalov S et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002 Sep 1;22(9):1402-8 (full text)

- [6] Álvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010 Nov;49(11):2010-5 (full text)
- [7] Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):28-33 (full text)
- [8] 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
- [9] Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)* 2013 Jul 18;347:f4262 (full text)
- [10] 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 Nov;38(5):1101-6 (full text)
- [11] Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochemical pharmacology* 2005 Aug 1;70(3):343-54
- [12] Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003 Oct;42(4):474-80 (full text)
- [13] STETTEN D Jr, HEARON JZ Intellectual level measured by army classification battery and serum uric acid concentration. *Science (New York, N.Y.)* 1959 Jun 26;129(3365):1737
- [14] Fang J, Alderman MH Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000 May 10;283(18):2404-10
- [15] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006 Jun;37(6):1503-7 (full text)
- [16] Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine* 1999 Jul 6;131(1):7-13
- [17] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000 Dec;36(6):1072-8 (full text)
- [18] Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998 Mar;29(3):635-9 (full text)
- [19] Choi YJ, Yoon Y, Lee KY et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2014 Jul;28(7):3197-204
- [20] Ryoo JH, Choi JM, Oh CM et al. The association between uric acid and chronic kidney disease in Korean men: a 4-year follow-up study. *Journal of Korean medical science* 2013 Jun;28(6):855-60 (full text)
- [21] Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T et al. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Heart and vessels* 2014 Jul;29(4):504-12
- [22] Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J et al. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal medicine* 2013 Oct;3(3):208-20
- [23] Kuo CF, See LC, Yu KH et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013 Jan;52(1):127-34