

Iperuricemia asintomatica. I nuovi indirizzi: cosa sapere per ben agire in Medicina Generale

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale, SIMG Varese; Collaboratore nazionale Area Metabolica SIMG

PAROLE CHIAVE

Medicina Generale • Iperuricemia Asintomatica • Allopurinolo • Febuxostat

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Riassunto

La condizione iperuricemica presenta una prevalenza in lento, ma progressivo aumento. Il suo interesse, negli ultimi anni, è andato sensibilmente aumentando alla luce della sostanziale modifica di indirizzo e di raccomandazioni che rimarcano una associazione tra i livelli di uricemia, con o senza deposito di urati, e varie patologie cardiovascolari quali l'ipertensione arteriosa, lo stroke ischemico, lo scompenso acuto o cronico. In questo scritto faremo riferimento solo alla condizione di iperuricemia asintomatica di frequente osservazione in medicina generale. La letteratura specifica è assai povera, rispetto all'abbondanza di lavori presenti nella condizione di iperuricemia con deposito di urati, ma raccomanda che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica è molto efficace per prevenire gli eventi cardiovascolari per valori di uricemia > 7,0 mg/dl nel sesso maschile e > 5,0 mg/dl in quello femminile. L'obiettivo del trattamento, è quello di raggiungere una concentrazione di uricemia < 6,5 mg/dl.

Introduzione

La condizione iperuricemica è, nella pratica clinica, motivo quotidiano di valutazione e di presa in carico di decisioni da parte del medico di medicina generale (MG). I dati epidemiologici sono, nello specifico, eloquenti, mostrando che quasi il 10% della popolazione adulta presenta un livello di uricemia elevata, almeno una volta nella propria vita¹.

La prevalenza della condizione è in lento, ma progressivo aumento e i dati dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) - *Health Search* lo testimoniano (Fig. 1). Si è, infatti, passati da una prevalenza, nel 2005, di 67,3 casi ogni 1000 assistiti (81,6 e 54,8/1000 rispettivamente per il sesso maschile e femminile) a, nel 2009, 89,9/1000 (107,1 e 74,6 M/F).

L'interesse dell'iperuricemia, negli ultimi anni, sta sensibilmente aumentando in relazione alla sostanziale modifica di indicazioni frutto dell'analisi di studi clinico-epidemiologici, che rimarcano un'associazione tra i livelli di uricemia, con o senza deposito di urati, e varie patologie cardiovascolari (CV) quali l'ipertensione arteriosa, lo stroke ischemico, lo scompenso acuto o cronico.

Con questo scritto, entreremo esclusivamente nel merito della condizione di iperuricemia asintomatica, di frequente osservazione in medicina generale, ma con una relativa povertà di lavori in letteratura internazionale.

I livelli di uricemia

Come ben noto, l'acido urico rappresenta il prodotto finale del metabolismo delle basi puriniche (adenina e guanina) endogene ed esogene. L'acido urico è un acido debole che al pH fisiologico di 7,4 si presenta in forma ionizzata (urato) per il 96-97%, con il limite di solubilità plasmatica, a 37°C, di 6,8 mg/dl. Quando la concentrazione di urato supera il limite di solubilità si creano le condizioni favorevoli per la precipitazione e la formazione di cristalli di urato (depositi). È bene sapere che la saturazione dipende da più variabili, tra cui la temperatura, il

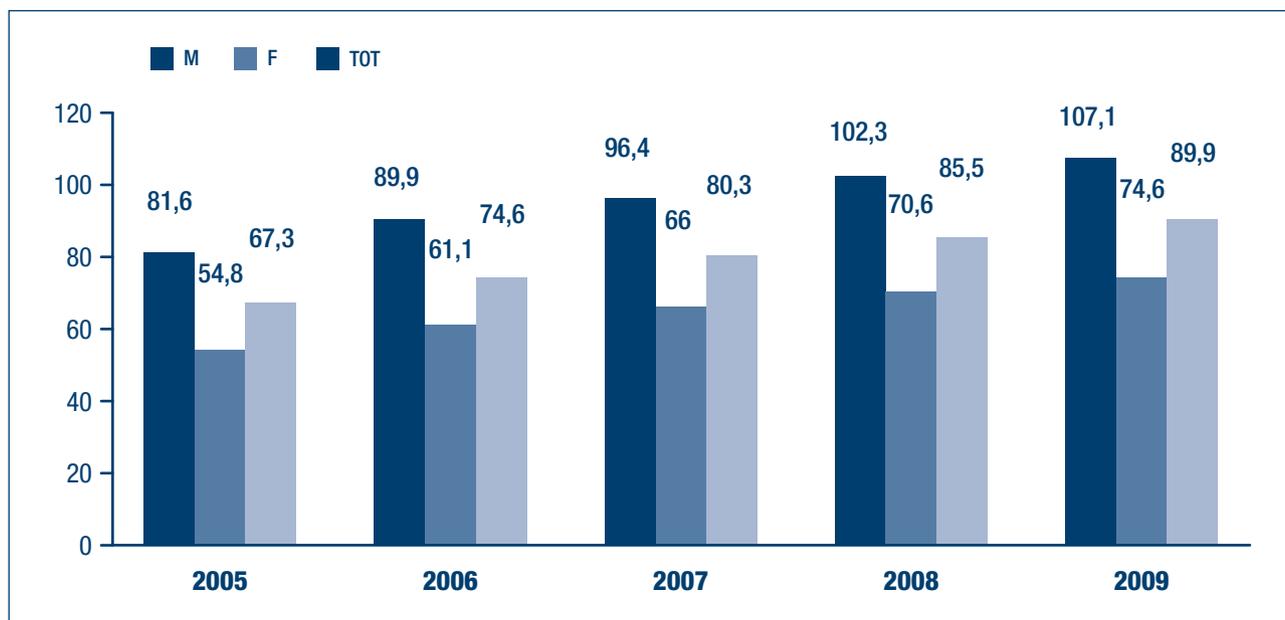


Figura 1.

Prevalenza della condizione di iperuricemia (n./1000 assistiti). Istituto di Ricerca della SIMG (Health Search).

pH, la concentrazione di sodio. Ad esempio, nei tessuti avascolari (cartilagini) o poco vascularizzati (tendini e legamenti) o più distali (padiglione auricolare), che sono più freddi, si saturano a concentrazioni assai inferiore ($> 4,0$ mg/dl a 30°C) e quindi più facilmente si possono avere depositi. Nelle urine la solubilità, grazie all'urea e mucopolissaccaridi, aumenta, mentre l'acidità la diminuisce.

L'iperuricemia è definita, variabilmente, come un livello di acido urico sierico sia $> 6,8$ o $> 7,0$ mg/dl ¹⁻³.

Nei ragazzi, l'uricemia aumenta alla pubertà passando da un valore medio di $3,5$ mg/dl a $5,0 \pm 2,0$ mg/dl. Di contro, il livello resta, praticamente, costante a $4,0 \pm 2,0$ mg/dl, nel sesso femminile fino alla menopausa, quando tende a salire e a raggiungere il livello del sesso maschile.

Poiché solo il 3-4% dell'acido urico si lega alle proteine plasmatiche, quasi tutto è filtrato dai glomeruli renali e ben il 99% viene poi riassorbito a livello del tubulo prossimale ².

La condizione iperuricemica può essere conseguente a un aumento della produzione, a una riduzione dell'escrezione o a entrambe ¹. Per la maggior parte dei soggetti iperuricemici la riduzione dalle clearance dell'acido urico a livello glomerulare rappresenta il difetto principale. Si è provato che i soggetti con iperuricemia e deposito di urati presentano una escrezione, in media, ridotta del 41% di acido urico rispetto alla popolazione normale per ogni valore plasmatico di uricemia ⁵.

Le complicazioni della condizione iperuricemica dipendono sia dal livello di eccesso che dalla tempo di durata. Ricordiamo, anche se non è obiettivo di questo scritto, che le complicazioni includono, principalmente, la gotta, l'urolitiasi e la nefropatia acuta. Va però, sottolineato con forza, che la maggior parte dei soggetti con iperuricemia, si manterranno, per tutta la vita, asintomatici, non sviluppando mai alcuna di queste complicanze ¹.

Le complicazioni dell'iperuricemia senza deposito di urati

A partire dal 1960 alcuni studi epidemiologici misero in evidenza l'associazione tra i livelli di acido urico sierico, depositi tissutali di urati e le diverse estrinsecazioni cliniche del continuum fisiopatologico che dall'esposizione ai fattori di rischio porta allo sviluppo di danno d'organo e, quindi, di eventi CV, cerebrali e renali. La tematica appare di non trascurabile rilevanza se si considera che le malattie CV rappresentano la prima causa di morte nelle civiltà occidentali.

Nella review di H. Erhan Dincer et Coll., del 2002, in merito all'iperuricemia asintomatica ¹, la conclusione fu che i dati, allora, non provavano che l'iperuricemia dovesse essere considerata un fattore di rischio indipendente per le malattie CV. I risultati del *The National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I) ⁶ svolto su 5421 Pazienti, dal 1971 al 1987, mostrarono come non ci fosse alcuna associazione tra l'iperuricemia e la malattia coronarica nell'uomo, ma, nella donna, tutte le cause di mortalità e la malattia ischemica coronarica aumentarono in modo lineare con i livelli di acido urico. Questa associazione era indipendente dai valori della pressione diastolica, obesità e uso di farmaci anti-ipertensivi. Anche nello studio, pubblicato nel 1997 da Wannamethee et al. ⁷ su 7688 uomini di età compresa tra 40 e 59 anni, si concluse che l'iperuricemia non era un vero fattore di rischio indipendente CV, malgrado si mostrava un'associazione tra i livelli di acido urico e il rischio coronarico. La stessa conclusione fu raggiunta dal *A multivariate analysis of the framingham heart study data* ^{8,9} che studiò 6763 soggetti (età media 47 anni) dopo un appropriato aggiustamento per età e altri fattori di rischio ischemico coronarico.

Con il passare degli anni il *link* tra elevati livelli di acido urico

e malattie CV quali ipertensione arteriosa, malattia coronarica, arteriopatia obliterante periferica, stroke fu periodicamente osservato, ma largamente ignorato causa un'assenza di una spiegazione causale ¹⁰. Nella popolazione adulta ipertesa, dal 25 al 40% è iperuricemico (> 6,8 mg/dl). Una recente meta-analisi (2011) ¹¹ dimostra come l'iperuricemia si associa a un aumento del rischio incidente di ipertensione, dove, per ogni 1 mg/dl di uricemia aumenta il rischio di ipertensione incidente pari al 13%. Per questo, l'iperuricemia viene giudicato, ora, essere un fattore di rischio indipendente di riduzione della aspettanza di vita nei soggetti con scompenso cardiaco ed elevato rischio coronarico e di stroke ^{12,13}. Quindi, secondo questi autori, il trattamento dell'iperuricemia asintomatica sarebbe da intraprendere per una più completa strategia di prevenzione primaria per il rischio cardio-cerebrovascolare.

Anche il modello di studio simulato (*Markov state-transition model*) con lo scopo di valutare l'interferenza del trattamento con allopurinolo sulla frequenza di eventi CV comparando i soggetti iperuricemici sintomatici rispetto a quelli asintomatici in una coorte di maschi e femmine di 50 anni d'età per un periodo di 20 anni, mostra come nel braccio iperuricemico asintomatico, il trattamento induceva una riduzione del 30% degli eventi vascolari e del 39% delle morti per eventi CV rispetto al braccio iperuricemico sintomatico. Il *number needed to treat* per la prevenzione è stato calcolato di 1 evento ogni 20 trattati. La conclusione del lavoro è che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica è molto efficace per prevenire gli eventi CV per valori di uricemia > 7,0 mg/dl nel sesso maschile e > 5,0 mg/dl in quello femminile ¹⁰. Di rilevanza pratica, particolarmente per noi MG, sono le conclu-

sioni a cui sono giunti il gruppo di Shaye Kivity del *The Chaim Sheba Medical Center* in Israele ¹⁴ che ha studiato l'associazione tra uricemia ed eventi CV in una popolazione sana. Lo studio, retrospettivo, con una media di 4,8 anni di follow-up condotto su 9139 soggetti sani (72% maschi) aveva come outcome la comparsa di eventi CV. L'uricemia media \pm DS era $6,2 \pm 1,1$ mg/dl per i maschi e $4,4 \pm 1,1$ mg/dl per le femmine. La percentuale di comparsa di eventi CV fu di 11,6% per le donne con valori di uricemia compresi nel quartile più elevato vs 5,0% per quelle nel quartile più basso. Per i maschi si ebbero 14,0% di eventi per il quartile con uricemia più elevata vs il 10,8% per i soggetti compresi nel quartile con uricemia più bassa. L'azard-ratio per gli eventi CV fu di 1,24 (95% CI 1,08-1,41) per le donne e 1,06 (95% CI 1,00-1,13) per gli uomini. La conclusione degli autori fu il sottolineare la forte correlazione tra valori di uricemia ed eventi cardio-cerebrovascolari per il sesso femminile rispetto a una grado di correlazioni assai più modesto per il sesso maschile. Nelle conclusioni dello studio, gli Autori, raccomandano con forza la necessità di indagare l'uricemia come marker di rischio CV nella popolazione sana, stratificandola per sesso ¹⁴.

Le opzioni di trattamento nell'iperuricemia asintomatica

Alla luce delle conclusioni dei risultati degli studi recenti, che conferiscono all'iperuricemia una responsabilità fisiopatologica non trascurabile circa le patologie cardio-cerebrovascolari, il dosaggio dell'uricemia dovrà entrare con regolarità nel panel degli

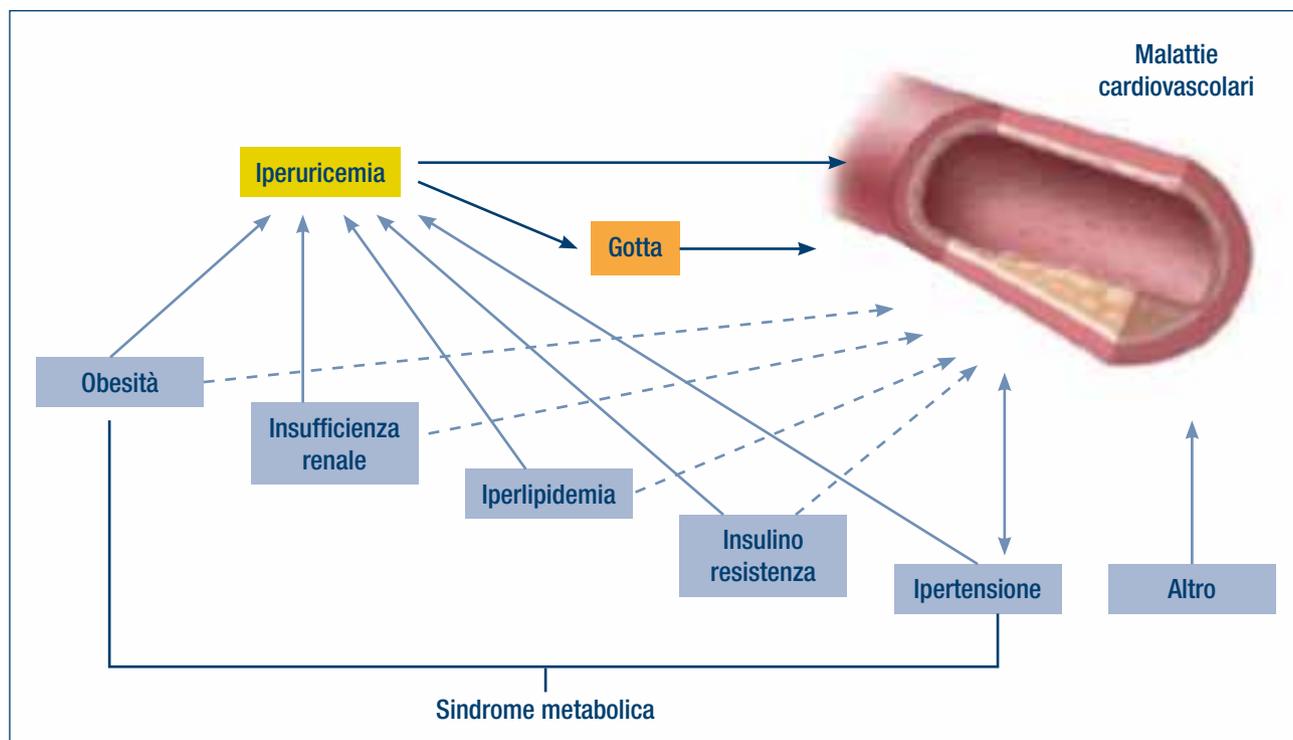


Figura 2. Associazione dell'iperuricemia cronica con o senza deposito di urati e fattori di rischio cardiovascolare.

Tabella I. Le indicazioni alimentari.

EVITARE	LIMITARE	INCORAGGIARE
Carni di organi ad alto contenuto di purine (ad esempio, animelle, fegato, rene)	Porzioni di: manzo, agnello, maiale, frutti di mare ad alto contenuto di purine (sardine, crostacei)	Prodotti lattiero-caseari non grassi o basso contenuto di grasso
Bibite contenenti fruttosio, bibite e cibo sciroppato o zuccherato	Succhi di frutta dolce naturali Zucchero da tavola, e le bevande zuccherate e dolci	Verdure
Uso eccessivo di alcol (definita come più di 2 porzioni al giorno per un maschio e 1 porzione al giorno per una femmina)	Birra	Ref. Bibliografica 3

accertamenti da intraprendere per una più completa valutazione nell'ottica della prevenzione CV (Fig. 2).

Il goal del trattamento, nell'iperuricemia asintomatica, è quello di ridurre il pool totale di acido urico nell'organismo, per questo la concentrazione di uricemia da raggiungere è: < 6,5 mg/dl¹.

Anche nei soggetti con iperuricemia asintomatica le appropriate modificazioni dello stile di vita, quali il raggiungimento di un *Body Mass Index* ideale, la cessazione del fumo di sigaretta, l'incremento dell'esercizio fisico e il mantenere una buona idratazione sono cardini terapeutici e raccomandazioni da caldeggiare ai nostri

pazienti. Altrettanto importante è la riduzione dell'uso di alcool¹ e di cibo ricchi in purine³ (Tab. I). Anche il consumo di bevande edulcorate con fruttosio va evitato in quanto questo zucchero favorisce la produzione di acido urico. La *review* del 2002¹ sottolinea, comunque che, nel contesto dell'iperuricemia asintomatica questi provvedimenti giocano un ruolo non poi così rilevante nel contribuire a ridurre i livelli circolanti di uricemia. È bene sapere che la riduzione dell'introito di purine con l'alimentazione non è in grado, in genere di abbassare l'uricemia di un valore > 1,0 mg/dl.

Quando i valori di uricemia sono > 7 mg/dl nell'uomo e > 5,0 mg/dl nella donna¹⁰, malgrado la correzione dello stile di vita secondo quanto indicato precedentemente, abbiamo a disposizione, come prima linea di intervento, due farmaci della classe degli inibitori della xantina-ossidasi, che bloccano il metabolismo delle purine alla formazione di ipoxantina e xantina, intermedi metabolici che vengono eliminati come tali: l'allopurinolo e il febuxostat. Nella Tabella II si mostrano le raccomandazioni d'uso dell'allopurinolo, che resta, senza dubbio la molecola ampiamente più utilizzata dal MG.

Le linee guida, dell'*American College of Rheumatology*³, circa l'inizio del trattamento con allopurinolo invitano, quindi, a cominciare con una dose non maggiore di 100 mg/die e incrementarne la dose, se necessario ogni 2-5 settimane fino al raggiungimen-

Tabella II.**Titolazione del dosaggio dell'allopurinolo nella pratica clinica.**

Comincia con una bassa dose di allopurinolo, non > 100 mg/die in tutti i pazienti. Usa una dose di partenza di 50 mg/die nel soggetto con insufficienza renale cronica in stadio 4 o superiore

Ogni 2-5 settimane, aumenta il dosaggio fino a raggiungere la dose minima che consente di ottenere una uricemia a target

to del valore di uricemia normale. La dose necessaria, in alcuni casi potrebbe richiedere un dosaggio di allopurinolo superiore a 300 mg/dl³ e questo può essere intrapreso anche nei soggetti con insufficienza renale cronica, ma deve essere accompagnato da un'adeguata "educazione" del paziente e al monitoraggio della comparsa di segni di iniziale tossicità del farmaco (prurito, rash cutaneo, aumento delle transaminasi epatiche e all'eventuale sviluppo dell'eosinofilia). L'evento più temuto, usando l'allopurinolo, anche se, con un'incidenza di 1 caso ogni 1000 trattati (3,15), è la c.d. sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo (*Allopurinolo Hypersensitivity Syndrome - AHS*) che può essere ragione di una severa morbidità con una mortalità elevata (20-25%)³. Lo spettro dei sintomi della AHS includono non solo una Sindrome di Stevens-Johnson, ma anche malattie sistemiche con una costellazione di caratteristiche come eosinofilia, vasculite, rash. Tipicamente la AHS compare nei primi mesi di trattamento e la raccomandazione delle linee guida circa il dosaggio ne riduce significativamente la comparsa.

Come a tutti ben noto, l'allopurinolo è, nella stragrande maggioranza dei casi, ben tollerato. La dose giornaliera necessaria per raggiungere il target uricemico è compresa tra 100 e 600 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale è prevista la possibilità di arrivare a una dose giornaliera di 800 mg, per ottenere i valori uricemici desiderati, ma nella pratica clinica, questi dosaggi, sono molto raramente usati. Tipicamente la dose di 300 mg/die consente il raggiungimento del target uricemico¹. Gli effetti indesiderati più comuni sono prurito e rash che occorre nel 3-10% dei casi. Le altre tossicità sono rare e includono febbre, leucocitosi, epatite, eosinofilia, come già descritto¹.

Un nuovo farmaco, oggi a nostra disposizione, è il febuxostat che, ha ricevuto la licenza d'uso nel 2008 per il trattamento dell'iperuricemia cronica in pazienti con o senza deposito di urati¹⁶. Nella meta-analisi di dieci trial, pubblicata da Ye P. su *Clinical Therapeutics*¹⁶, si sottolinea come, rispetto all'allopurinolo, il febuxostat è in grado di consentire il raggiungimento del target uricemico in una proporzione molto maggiore di pazienti (OR = 3,14; p < 0,01) già al dosaggio di 40 mg/die quando comparato al gruppo in trattamento con allopurinolo (100-300 mg/die) (50,9% vs 45,6%; OR = 1,25; 95% CI, 1,05-1,49; p = 0,01). All'incremento del dosaggio del febuxostat (80, 120 mg/die) la proporzione dei pazienti a target uricemico aumentava gradualmente (71,4 e 82% rispettivamente). Febuxostat, rispetto ad allopurinolo presenta un maggior profilo di maneggevolezza d'uso senza interferenze farmacologiche con

i farmaci di comune utilizzo nei soggetti con iperuricemia cronica con o senza deposito di urati. Dato, però, l'elevato costo, il febuxostat non dovrebbe essere routinariamente usato nei soggetti con iperuricemia cronica con o senza depositi di urati¹⁷, ma solo nei soggetti con intolleranza all'allopurinolo o che, anche al massimo suo dosaggio non sia raggiunto il target uricemico.

Nella gestione del soggetto con iperuricemia asintomatica è bene tenere presente gli effetti uricosurici di cui sono dotati alcuni farmaci di comune utilizzo in medicina generale: il Losartan e il fenofibrato³. Il primo andrà preferito, nel soggetto iperuricemico e iperteso agli altri farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche più recenti, collocano l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato in una posizione di sempre maggiore importanza nel contesto delle patologie CV conferendogli una responsabilità fisiopatologica non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dall'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali. Alla luce dell'analisi dei recenti studi¹⁴, l'iperuricemia cronica, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio CV tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico.

In considerazione di quanto segnalato è importante che il MG prenda atto di questa innovativa impostazione e tenga in considerazione la variabile uricemia agendo con i farmaci consoni al fine di abbassare il valore con l'obiettivo di ridurre in modo significativo il rischio cardio-cerebrovascolare, particolarmente nel sesso femminile. È, d'altro canto, estremamente importante chiarire con forza che, attualmente, non esistono linee guida che con evidenza raccomandino un sistematico intervento, da parte del medico, atto all'abbassamento dei valori uricemici, in particolare nel caso dell'iperuricemia asintomatica.

Bibliografia

¹ Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. *Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat*. Cleve Clin J Med 2002;69:594-608.

- ² Neogi T. *Clinical practice: gout*. N Engl J Med 2011;364:443-52.
- ³ Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. *American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*. Arthritis Care Res 2012;64:1431-46.
- ⁴ Khan AM. *Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule*. Kidney Int 1989;36:378-84.
- ⁵ Simkin PA. *Urate excretion in normale and gouty men*. Adv Exp Med Biol 1977;76B:41-5.
- ⁶ Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. *Relation of serum uric acid mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study*. Am J Epidemiol 1995;141:637-44.
- ⁷ Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. *Serum urate and the risk of major coronary heart disease events*. Heart 1997; 78:147-53.
- ⁸ Cullerton BF, Larson MB, Kannel WB, et al. *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Frammingham Heart Study*. Ann Intern Med 1999;131:7-13.
- ⁹ Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. *Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Frammingham Study*. Am J Epidemiol 1985;121:11-18.
- ¹⁰ Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. *Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach*. J Rheumatol 2014;41:739-48.
- ¹¹ Grayson PC, Kim SY, LaValley et al. *Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res 2011;63:102-10.
- ¹² Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheum 2009;61:885-92.
- ¹³ Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. *Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheum 2010;62:170-80.
- ¹⁴ Kivity S, Kopel E, Maor E, et al. *Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults*. Am J Cardiol 2013;111:1146-51.
- ¹⁵ Zineh I, Mummaneni P, Lyndly J, et al. *Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness*. Pharmacogenomics 2011;12:1741-9.
- ¹⁶ Ye P, Yang S, Zhang W, et al. *Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis*. Clin Ther 2013;35:180-9.
- ¹⁷ Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, et al. *A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout*. Semin Arthritis Rheum 2013;43:367-75.