

Prevalenza di iperuricemia in pazienti con scompenso cardiaco in una comunità dell'Italia meridionale

Lo Scompenso Cardiaco (SC) è considerato uno stato iperuricemico sia per ridotta escrezione urinaria di acido urico che per aumentata produzione da parte della xantina-ossidasi. **Scopo:** valutare la prevalenza di iperuricemici in soggetti affetti da scompenso cardiaco. **Materiali e metodi:** sono state valutate le cartelle cliniche di 122 consecutivi soggetti afferiti presso la nostra Unità Operativa di Medicina Interna nel corso del 2001. **Risultati:** dei 122 soggetti valutati il 64% presentava iperuricemia. **Conclusioni:** l'iperuricemia è caratterizzata da un'esaltata attivazione della xantina-ossidasi che aumenta la formazione dei radicali liberi dell'ossigeno coinvolti nel fenomeno dello stordimento cardiaco.

Hyperuricemic prevalence in heart failure patients in a Southern Italy community

Summary

Background: Heart Failure (HF) is believed to be an "hyperuricemic state" either because of a decrease excretion of urinary uric acid either because an overproduction of uric acid by the raised xanthine oxydase activity. **Aim:** To evaluate the prevalence of Hyperuricemic subjects with heart failure. **Materials and Methods:** We report data from up to 122 consecutive patients referred to our Depth of Internal Medicine from January to December 2001. **Results:** From up to 122 patients with CHF 64% had increased levels of uric acid. **Conclusions:** Hyperuricemia in CHF seems to be related to xanthine oxidase raised activation that increases the production of free oxygen radicals involved in the stunning myocardial phenomenon.

Ferraro M, Mauro GF. Hyperuricemic prevalence in heart failure patients in a Southern Italy community. *Trends Med* 2004; 4(4):351-355.

© 2004 Pharma Project Group srl

Maria Ferraro, Gaetano Francesco Mauro

Unità Operativa di Medicina Interna
Presidio Ospedaliero di San Giovanni in Fiore
San Giovanni in Fiore -CS-

Key words:

hyperuricemia
heart Failure
xanthine-oxidase
myocardial stunning
oxygen radicals

Ricevuto il 7-7-2004
Accettato il 16-7-2004



Maria Ferraro

Unità Operativa di Medicina Interna
Presidio Ospedaliero di San Giovanni in Fiore
Via Gramsci
87055 San Giovanni in Fiore -CS-
Tel. e fax 0984/979269
e-mail: maria.ferraro9@tin.it

Introduzione

Lo scompenso cardiaco è considerato una condizione caratterizzata da una ridotta gittata cardiaca nonostante un adeguato riempimento ventricolare o in alternativa, una condizione in cui il cuore è incapace di pompare sangue in quantità sufficienti alle richieste tissutali nonostante parametri funzionali normali¹.

È una sindrome clinica complessa che rappresenta il punto evolutivo finale di una serie di patologie cardiache. Esso si realizza attraverso differenti tappe evolutive rappresentate inizialmente da un danno miocardico che induce una disfunzione ventricolare e da una serie complessa di risposte adattative di tipo emodinamico e neuro-ormonale, da una fase terminale caratterizzata dalla comparsa di scompenso cardiaco conclamato².

Le cause più frequenti di scompenso cardiaco sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica e dall'ipertensione arteriosa, rare sono le cardiomiopatie, le cardiopatie valvolari, le cardiopatie con-

genite. Secondo i dati del Framingham Study è l'ipertensione arteriosa, associata o meno alla cardiopatia ischemica, la più comune causa di scompenso cardiaco negli Stati Uniti³.

Al contrario, in Europa la causa predominante di scompenso è rappresentata dalla cardiopatia ischemica mentre l'ipertensione arteriosa e/o le cardiomiopatie rappresentano solo il 10%. Lo scompenso cardiaco rappresenta uno dei maggiori problemi di salute pubblica. Esso colpisce dallo 0,4 al 2% della popolazione adulta europea di età media di 74 anni, rappresentando così la principale causa di ospedalizzazioni e di disabilità⁴.

Lo scompenso cardiaco si può sviluppare come conseguenza di alterazioni patologiche a carico del miocardio, dell'endocardio e del pericardio ma, quello di più comune riscontro nella pratica clinica, è lo scompenso conseguente la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Nella patogenesi dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica intervengono alterazioni miocardiche, emodinamiche e neuro-ormonali. La sintomatologia è in gran parte attribuibile ad alterazioni di ordine emodinamico, anche se i meccanismi attraverso cui la disfunzione ventricolare si collega allo sviluppo dei sintomi non sono del tutto chiari. Secondo Packer i meccanismi sono riconducibili a 3 modelli di scompenso: disordine da ritenzione idrosalina, disordine della funzione di pompa, disordine neuroormonale⁵.

Lo scompenso cardiaco viene anche considerato uno stato iperuricemico ed all'iperuricemia viene assegnato un ruolo fondamentale nella disfunzione ventricolare. Particolare attenzione viene oggi data all'attività della xantina-ossidasi, il cui sito principale si trova nell'endotelio dei capillari. Una di-

sregolazione della xantina-ossidasi (che produce radicali liberi dell'ossigeno) può contribuire alla disregolazione del tono vascolare presente nello scompenso cardiaco⁶.

L'acido urico (figura 1) rappresenta il prodotto finale del metabolismo delle nucleoproteine sia endogene che esogene e, più precisamente, del metabolismo delle basi puriniche nel DNA nucleare.

La maggior parte dell'acido urico viene eliminato per via renale. Esiste uno stretto legame tra riassorbimento del sodio e riassorbimento tubulare dell'acido urico. Nelle condizioni caratterizzate da aumentato riassorbimento del sodio si ha una riduzione della clearance dell'acido urico e viceversa nelle situazioni con ridotto riassorbimento di sodio la clearance di acido urico è aumentata. Con il termine di iperuricemia si deve intendere la condizione asintomatica nella quale i valori plasmatici di acido urico sono tali da indurre rischio di precipitazione di urati o nei liquidi organici o nei tessuti⁷.

In diversi studi su pazienti affetti da scompenso cardiaco è stata rilevata la presenza di iperuricemia, tanto che lo scompenso viene considerato uno stato iperuricemico sia per ridotta escrezione renale di acido urico che per un'aumentata produzione da parte della xantina-ossidasi, coinvolta inoltre nella formazione dei radicali liberi dell'ossigeno.

Scopo

Scopo del nostro studio era valutare la prevalenza di iperuricemia in una popolazione di soggetti affetti da scompenso cardiaco congestizio.

Figura 1. Formula di struttura dell'acido urico.

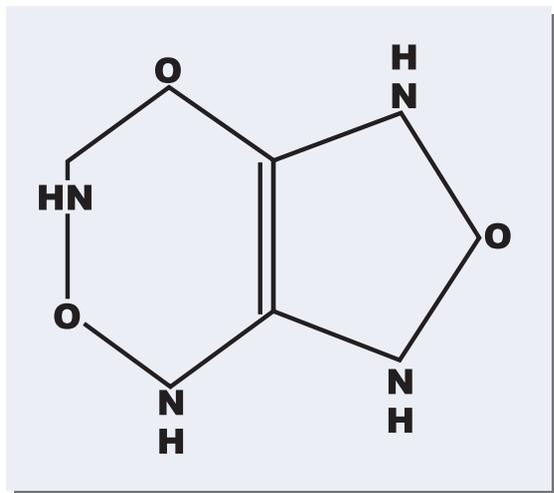


Figura 2. Percentuale di soggetti di sesso maschile e femminile della popolazione in esame.

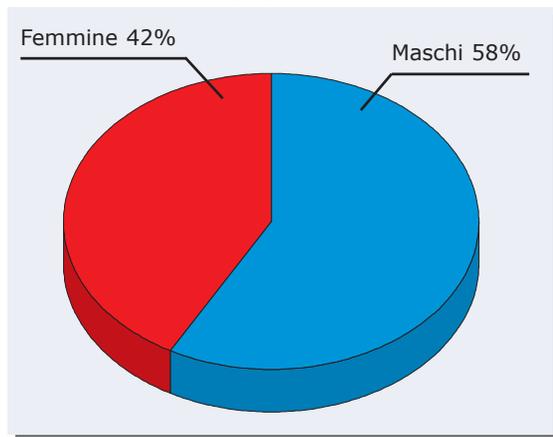


Tabella 1. Valori medi e deviazione standard (DS) dei parametri e degli indici ematochimici valutati.

	Caratteristiche della popolazione				
	Media	DS		Media	DS
BMI (Kg/m ²)	28,7	5,2	Glicemia (mg/dL)	142	72
PAS (mmHg)	155	15	Col. totale (mg/dL)	187	35,6
PAD (mmHg)	82	5	Trigliceridi (mg/dL)	123	97,7
Creatinina (mg/dL)	1	0,1	HDL (mg/dL)	47	12,9
Azotemia (mg/dL)	18	3	Uricemia (mg/dL)	9	2,7

Materiali e metodi

Sono state valutate 1250 diagnosi di dimissione di soggetti ricoverati presso la nostra Unità Operativa di Medicina Interna nel periodo compreso tra il 1 gennaio ed il 31 dicembre del 2001. Da queste sono state selezionate 122 cartelle cliniche di soggetti che al momento della dimissione venivano etichettati come affetti da scompenso cardiaco.

È stato condotto uno studio retrospettivo su questo pool di soggetti. Dalle cartelle cliniche dei soggetti sono stati rilevati i parametri antropometrici, ematochimici, le patologie concomitanti e le terapie in atto.

Risultati

L'età media dei 122 soggetti valutati era di 74 anni. Il 58% apparteneva al sesso maschile (figura 2) ed il 42% al sesso femminile. Le caratteristiche

del campione sono espresse in tabella 1.

Dall'analisi fatta abbiamo rilevato che il 59% dei pazienti era affetto da ipertensione arteriosa, il 41% erano valvulopatici, l'8% dislipidemicici, il 34% diabetici, il 35% erano affetti da cardiopatia ischemica, il 48% da fibrillazione atriale, il 44% da BPCO (figura 3). Il 64% presentava iperuricemia (≥ 9 mg/dL); (figura 4). Il 7% dei pazienti presentava al momento del ricovero uno stato anasarco ed il 20% versamento pleurico.

Discussione

Elevati livelli di acido urico sembrano essere direttamente correlati con la disfunzione ventricolare diastolica⁸.

In pazienti con scompenso cardiaco cronico l'iperuricemia è associata con una ridotta capacità vasodilatatoria ed alterato flusso sanguigno periferico. Tali alterazioni sembrerebbero dovute ad aumentata attività della xantina ossidasi cui si as-

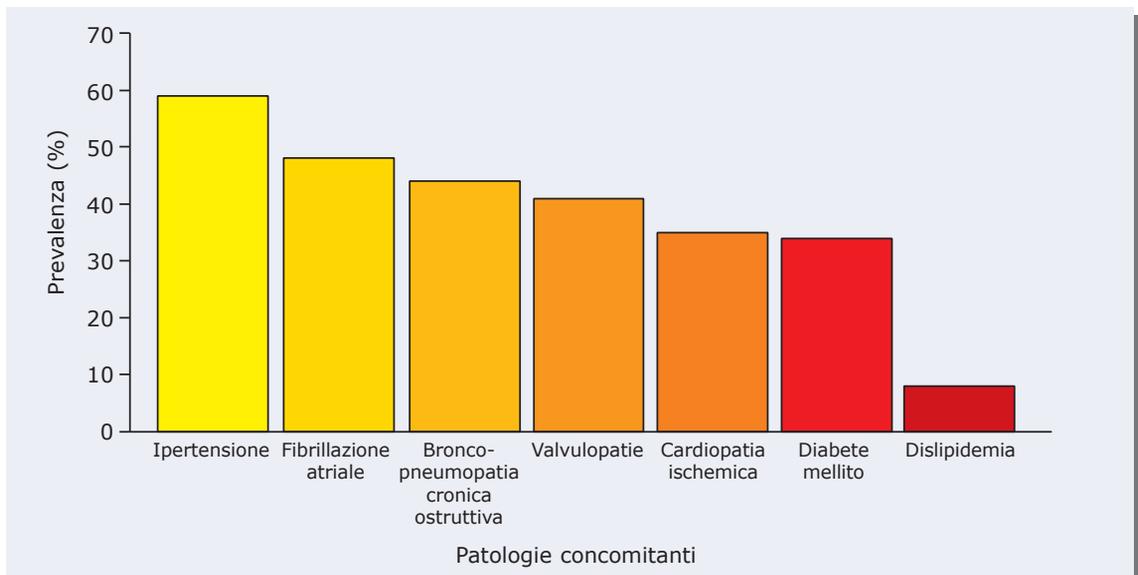
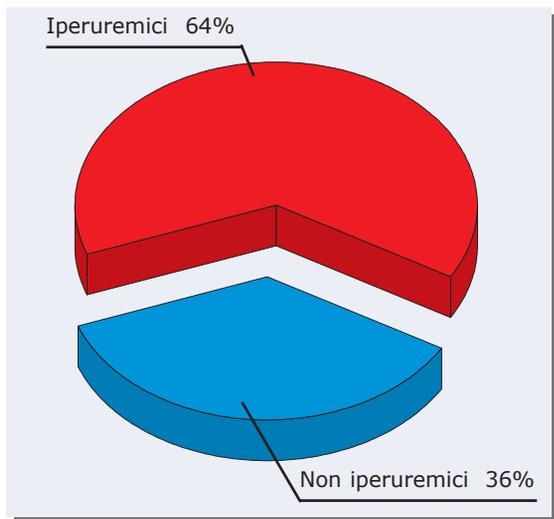
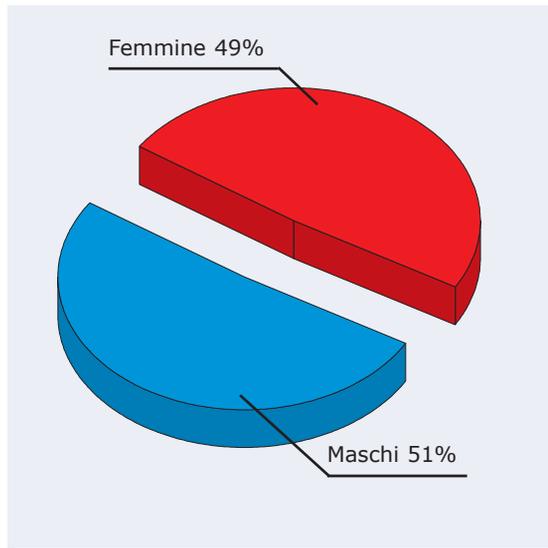
Figura 3. Prevalenze di malattie associate alla diagnosi di scompenso cardiaco.

Figura 4. Percentuale di iperuricemici registrata nei pazienti con SC.**Figura 5.** Iperuricemia distribuita per sesso.

socia esagerata produzione di radicali liberi dell'ossigeno, a loro volta implicati nella disfunzione endoteliale. La sede di maggiore attività della xantina ossidasi è rappresentata dall'endotelio dei capillari e delle piccole arterie, in questa sede l'enzima riduce la vasodilatazione mediante formazione di radicali liberi che a loro volta agiscono sull'NO⁹.

L'importanza della xantina-ossidasi nello scompenso cardiaco risiede nel fatto che essa aumenta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, peggiorando la capacità vasodilatatoria attraverso un aumentato stress ossidativo. La xantina-ossidasi producendo radicali liberi può ridurre l'attività vasoattiva dell'NO con formazione di ONOO⁻⁹. Insieme all'aumentata attività della xantina ossidasi è stata rilevata una ridotta attività della superossido dismutasi, enzima ad attività antiossidante vascolare. La perdita dell'equilibrio ossidativo vascolare è alla base della disfunzione endoteliale nello scompenso cardiaco¹⁰.

L'iperuricemia, inoltre, sembrerebbe associata ad un aumentata concentrazione di markers dell'infiammazione, in modo particolare del TNF- α e dei leucociti¹¹.

I radicali liberi dell'ossigeno sembrano anche coinvolti nel fenomeno dello stordimento cardiaco. I meccanismi mediante i quali i radicali liberi dell'ossigeno mediano il fenomeno dello stordimento miocardio non sono del tutto chiari, sebbene molti ritengano che la causa possa risiedere nel danno indotto dai radicali sulle membrane cellulari. Quello che sembra assodato è che elevati livelli di acido urico possano contribuire alla pro-

gressione della disfunzione ventricolare interferendo con il metabolismo energetico miocardico e con la calcio-sensibilità dei miofilamenti^{11,12}. Comunque sia bisogna tener presente che l'iperuricemia viene considerata un fattore di rischio cardiovascolare. Aumentati livelli di acido urico possono indurre un danno vascolare diretto riducendo la disponibilità di ossigeno per la sintesi dell'ATP. L'ipossia tissutale determina un aumento della degradazione dell'adenina che ha come evento finale una sovrapproduzione di acido urico. La formazione di acido urico si accompagna ad un'aumentata sintesi di anione superossido che inizia il danno tissutale¹³.

Conclusioni

Dai dati da noi raccolti è stata stimata una prevalenza nello SC di iperuricemici del 64% con nessuna sostanziale differenza tra i due sessi (figura 5). I meccanismi chiamati in causa nell'iperuricemia nei soggetti affetti da scompenso cardiaco sono molteplici. Tra questi l'uso di diuretici, patologie concomitanti (quali diabete, iperlipidemie, obesità, ipertensione arteriosa ed altri ancora), iperattività della xantina ossidasi, ridotta escrezione renale di acido urico.

I diuretici determinerebbero iperuricemia attraverso una deplezione di volume, che da un lato induce una ridotta filtrazione di urato e dall'altro un aumento del suo riassorbimento tubulare. È stato visto che l'uso prolungato di diuretici può determinare un aumento dell'uricemia dell'ordine di 1,7-1,8 mg/dL¹⁴.

I legami tra diabete e metabolismo dell'acido urico sono molto complessi e in gran parte non del tutto chiari. Esiste la possibilità in corso di scompenso chetoacidotico che il diabete possa accompagnarsi ad iperuricemia secondaria a ridotta escrezione tubulare di urati. A parte tale situazione, nei diabetici sono stati segnalati tanto livelli ridotti quanto livelli elevati di uricemia. Nel 1987 Modam *et al.* segnalavano una correlazione positiva tra livelli plasmatici di acido urico e valori di insulinemia. I meccanismi con cui l'insulina potrebbe essere in grado di incrementare l'uricemia sono molteplici. Il primo tra questi potrebbe essere la ridotta escrezione renale di acido urico da ridotto flusso urinario quale è stato suggerito nell'ipertensione arteriosa. La ritenzione di urati potrebbe essere anche legata al modesto aumento dei chetoacidi quale è stato segnalato nei diabetici

di tipo 2 non trattati. Inoltre, un certo ruolo potrebbe avere l'effetto ritentivo dell'insulina sul sodio, nel senso che l'aumentato riassorbimento tubulare del sodio potrebbe essere responsabile di un analogo effetto ritentivo sull'acido urico. Infine, non va ignorato un possibile effetto positivo dell'insulina sulla sintesi de novo di acido urico. In presenza di iperinsulinismo ed insulinoresistenza la compromissione della via glicolitica sarebbe responsabile di un aumentato flusso di glucosio 6 fosfato attraverso lo shunt degli esoso monofosfati e quindi di un'aumentata disponibilità di PRPP (fosforibosilpirofosfato) per la sintesi dell'acido urico¹⁵.

L'iperuricemia, pertanto, rappresenta una condizione comune tra i soggetti affetti da scompenso cardiaco. Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato una prevalenza del 64%. **TiM**

Bibliografia

1. **Braunwald E.** Clinical manifestations of heart failure. In: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988:471-484.
2. **Gorlin R.** Treatment of congestive heart failure: where are we going? *Circulation* 1987; 75 (suppl. IV):IV108-IV111.
3. **Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, et al.** Epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
4. **The Task Force on heart failure of the European Society of cardiology.** Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:741-751.
5. **Packer M.** How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71:3C-11C.
6. **Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al.** Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J* 2001; 141:792-799.
7. **Fedele D.** Iperuricemia e gotta. Idelson-Gnocchi Ed, 2003:5-20.
8. **Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, et al.** Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002; 143:1107-1111.
9. **Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al.** Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105:2619-2624.
10. **Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al.** Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106:3073-3078.
11. **Hare JM, Johnson RJ.** Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107:1951-1953.
12. **Saavedra WF, Paolocci N, St John ME, et al.** Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circulation Research* 2002; 90:297-304.
13. **Puig JG, Ruilope LM.** Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *Journal Hypertensions* 1999; 17:869-872.
14. **Fedele D.** Iperuricemia e gotta: classificazione e patogenesi. Idelson-Gnocchi Ed, 2003:29-32.
15. **Fedele D.** Le iperuricemie: malattia diabetica. Idelson-Gnocchi Ed, 2003:41-43.

