

L'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare e renale

Implicazioni cliniche del trattamento con losartan

Serum uric acid as a cardiovascular and renal risk factor

Clinical impact of losartan treatment

Summary

Over the last several years, hyperuricemia has been associated to cardiovascular and renal events in the general population as well as in several high risk subgroups such as patients with hypertension and diabetes. Nonetheless, serum uric acid is still too often underestimated as a prognostic factor and its independent role in promoting cardiovascular and renal damage is debated. New, exciting clinical data from the LIFE study suggest that in patients with primary hypertension changes of serum uric acid over time may significantly contribute to cardiovascular outcome. Losartan, due to its peculiar uricosuric properties, may thus provide additional cardiovascular and renal protection even beyond blood pressure lowering effect.


Pontremoli R. Serum uric acid as a cardiovascular and renal risk factor. Clinical impact of losartan treatment. *Trends Med* 2007; 7(2):165-172.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key- words:
serum uric acid
cardiovascular risk
losartan

L'iperuricemia lieve è un reperto non raro nei pazienti con ipertensione arteriosa. Numerosi studi clinici hanno evidenziato una associazione tra livelli di acido urico e incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto nei soggetti ad alto rischio e nelle donne. I meccanismi patogenetici dell'effetto sfavorevole dell'acido urico a livello tissutale e vascolare sono stati oggetto di molti studi sperimentali. Tuttavia, poiché l'iperuricemia lieve è spesso associata ad altri tradizionali fattori di rischio quali dislipidemia, diabete o sindrome metabolica, il suo ruolo indipendente nel promuovere lo sviluppo di danno vascolare è stato a lungo dibattuto. Recentemente, i risultati dello studio LIFE hanno risvegliato l'interesse per questo argo-

mento, confermando che non solo l'uricemia ha un ruolo prognostico cardiovascolare sfavorevole ma che anche le variazioni di acido urico in corso di terapia antipertensiva sono importanti e possono influenzare significativamente la prognosi del paziente. La maggior protezione cerebro e cardiovascolare osservata nello studio LIFE durante trattamento con losartan rispetto ad atenololo, a parità di effetto antipertensivo, è infatti, almeno in parte attribuibile agli effetti uricosurici ed ipouricemizzanti di losartan. Questa particolare proprietà del farmaco è dovuta alla struttura chimica del suo precursore e non è riscontrabile negli altri farmaci antipertensivi, neanche nelle molecole della stessa classe farmacologica.

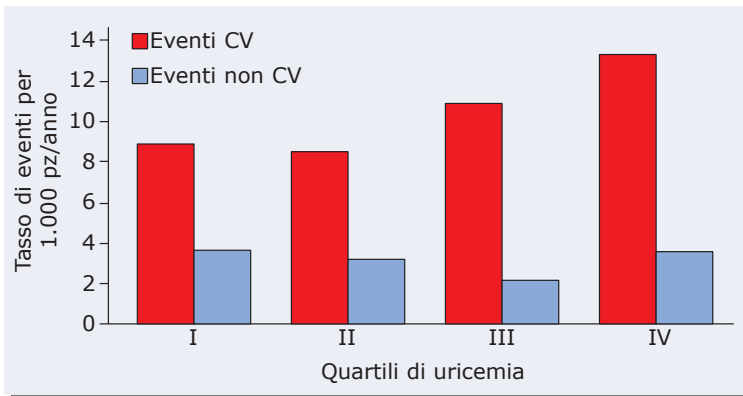
 **Roberto Pontremoli**
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Genova
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova

L'iperuricemia, un fattore di rischio spesso trascurato

Acido urico ed eventi cardiovascolari

E' stato dimostrato che un aumento anche lieve dell'uricemia si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto nelle donne e nei sottogruppi ad alto rischio¹⁻³. Gueyffier e coll., analizzando il database INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials), hanno riscontrato che la prevalenza di eventi cardiovascolari associati con l'aumento dei livelli di acido urico è paragonabile a quella attribuibile alla presenza di ipercolesterolemia o allo stato ipertensivo *di per se*⁴. L'associazione tra acido urico ed eventi cerebro-vascolari è ancora più forte nei pazienti sottoposti a trattamento antipertensivo ed è indipendente dai livelli di pressione arteriosa⁵ (figura 1). La relazione tra acido urico ed incidenza di eventi è particolarmente evidente nei pazienti con malattie cardiovascolari conclamate⁶. Anker e coll. hanno infatti osservato una correlazione tra uricemia e mortalità in corso di scompenso cardiaco. Risultati analoghi sono descritti in pazienti con malattia coronarica, con infarto miocardico o pregresso ictus cerebrale⁷. Sebbene in questi casi l'aumento dei valori di uricemia possa essere attribuito ad una alterazione subclinica della funzione renale, l'associazione tra acido urico e morbilità cardiovascolare risulta essere indipendente dai valori di creatininemia. Osservazioni preliminari indicano

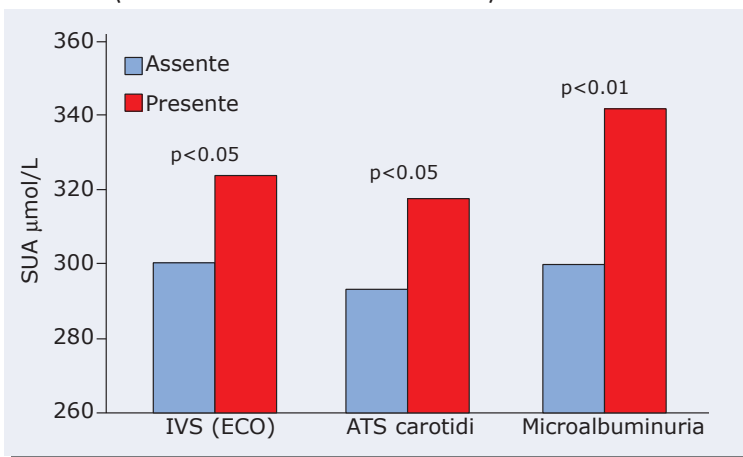
Figura 1. In uno studio osservazionale condotto su 7.978 pazienti con ipertensione lieve-moderata, nell'arco di un follow-up di 20 anni i valori di uricemia registrati al basale correlavano con l'incidenza di eventi cardiovascolari. I pazienti con valori di uricemia più elevati (quarto quartile) mostravano un rischio di eventi cardiovascolari, aggiustato per età e sesso, significativamente maggiore (RR 1.48, IC 1.18-1.86) rispetto ai pazienti con valori di uricemia più bassi (primo quartile). (Modificato da Alderman et al. 1999⁵).



che l'associazione tra uricemia e incidenza di eventi cardiovascolari persiste anche in pazienti con insufficienza renale sottoposti a trattamento emodialitico cronico⁸. Per contro, altri studi condotti per lo più su popolazione generale, non hanno confermato l'associazione tra acido urico e mortalità cardiovascolare dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali⁹.

Numerosi studi trasversali hanno valutato i rapporti tra uricemia e presenza di danno d'organo subclinico a livello vascolare, cardiaco e renale. Una associazione tra acido urico e presenza e gravità delle lesioni aterosclerotiche a livello carotideo è stata spesso evidenziata in letteratura, sebbene essa non fosse sempre indipendente da altre variabili¹⁰. Più solide le evidenze a

Figura 2. I pazienti con ipertensione arteriosa essenziale e danno d'organo subclinico (ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), aterosclerosi carotidea (ATS) e microalbuminuria) mostrano più elevati valori di uricemia. (Modificato da Viazzi et al. 2005¹²).



L'iperuricemia è stata associata ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e renali, tuttavia essa è spesso sottostimata come fattore di rischio nella pratica clinica, ed il suo ruolo prognostico indipendente è ancora dibattuto.

favore di una associazione tra danno cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra, coronaropatia) ed iperuricemia nelle donne¹¹. Anche la presenza di albuminuria è stata messa in relazione con i livelli di uricemia sia in pazienti con diabete mellito di tipo 2 sia in corso di ipertensione essenziale. In uno studio condotto su oltre 400 pazienti ipertesi non trattati, abbiamo riscontrato un'associazione indipendente tra livelli di uricemia e presenza di danno d'organo ipertensivo nelle donne¹² (figura 2). Questa associazione può rendere ragione della maggiore incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari osservata nei pazienti con iperuricemia lieve.

Acido urico e danno renale

Un aumento dei valori di uricemia è assai frequente nei pazienti nefropatici e può essere una conseguenza diretta della riduzione del filtrato glomerulare. Tuttavia non è escluso che l'acido urico contribuisca esso stesso allo sviluppo o alla progressione del danno renale¹³. Sono infatti numerose le condizioni cliniche nelle quali l'effetto patogeno dell'acido urico sulle strutture renali è documentato: dalla nefropatia uratica acuta in corso di sindrome da

lisi tumorale, al danno nefro-angiosclerotico spesso associato a diatesi gottosa. Recentemente il ruolo indipendente dell'acido urico nel promuovere il deterioramento del filtrato glomerulare a lungo termine è stato documentato sia nella popolazione generale sia in pazienti con glomerulonefrite cronica. In una coorte di oltre 48.000 soggetti giapponesi, i valori di uricemia si sono dimostrati predittivi di insufficienza renale terminale anche dopo aggiustamento per alcuni importanti fattori confondenti come la presenza di proteinuria, ipertensione e dislipidemia¹⁴ (figura 3). In uno studio condotto su pazienti con glomerulonefrite cronica a depositi mesangiali di IgA¹⁵, la presenza di iperuricemia comportava un rischio quasi cinque volte superiore di progressione anche dopo correzione per le possibili variabili confondenti. I livelli di uricemia erano inoltre correlati in modo indipendente con la presenza e la gravità delle lesioni vascolari e tubulointerstiziali

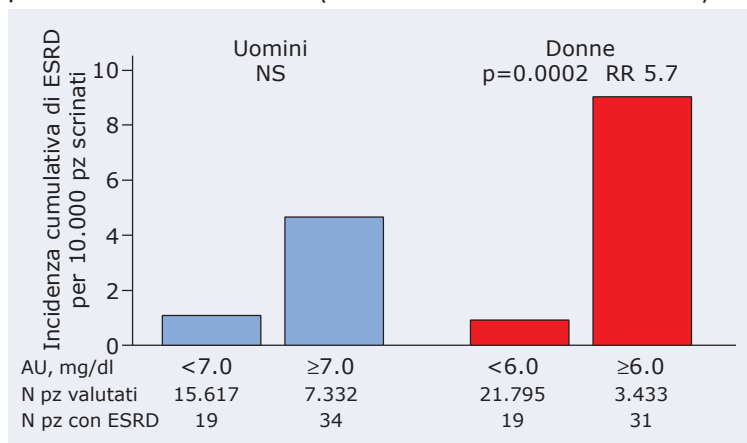
riscontrate mediante biopsia renale. Altri studi, tuttavia, non hanno confermato questi risultati^{16,17}. Nello studio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ad esempio, dopo aver aggiustato per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e renale, i valori di uricemia non mostravano correlazione con la prognosi renale.

Nel complesso, dunque, i dati presenti in letteratura suggeriscono, ma non provano definitivamente, un ruolo dell'acido urico come fattore prognostico indipendente di malattia renale, specialmente nelle donne e nella popolazione generale.

Meccanismi patogenetici

Gli studi condotti *in vitro* e sull'animale da esperimento hanno consentito di identificare diversi meccanismi attraverso i quali l'acido urico potrebbe contribuire alla patogenesi del danno vascolare. Dopo essere entrato nella cellula muscolare liscia della pa-

Figura 3. Uno studio osservazionale condotto in Giappone su oltre 48 000 soggetti, nel corso di un follow-up di sette anni, ha mostrato una correlazione tra valori di uricemia elevati e rischio di ESRD (End Stage Renal Disease). Tale associazione era particolarmente evidente nelle donne e rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per le variabili confondenti. (Modificato da Iseki K et al. 2001¹⁴).



rete vascolare, l'acido urico è in grado di attivare varie protein-kinasi e fattori trascrizionali con effetti pro-mitogeni (figura 4). Successivamente vengono stimolati vari mediatori di infiammazione, la cicloossigenasi 2, il Platelet Derived Growth Factor (PDGF), la proteina C e la proteina ad azione chemioattrattiva sui monociti (MCP-1). L'insieme di questi eventi porta all'ipertrofia della cellula muscolare liscia vascolare e ad attivazione linfomonocitaria a livello interstiziale. Altri meccanismi patogenetici sono all'opera nel determinare la disfunzione endoteliale e conseguentemente favorire lo sviluppo di aterosclerosi. E' stato infatti dimostrato che l'acido urico è in grado di inattivare l'ossido nitrico (NO) ed arrestare la proliferazione delle cellule endoteliali¹⁸. La capacità di esercitare simultaneamente un'azione proliferativa sulle cellule muscolari lisce ed una inibitoria sulle cellule endoteliali rende ragione degli effetti vasculotossici dell'acido urico osser-

vati in vari modelli sperimentali. Nell'uomo è stata descritta una relazione tra acido urico ed alterazione della vasodilatazione flusso mediata, un indice dell'attività in vivo dell'ossido nitrico. Questi risultati tuttavia, non sono stati confermati in un recente studio che non ha evidenziato alcun effetto immediato sull'endotelio dopo infusione e.v. di acido urico. D'altra parte è stato osservato che l'acido urico può produrre effetti potenzialmente favorevoli grazie alla sua capacità di interagire preferenzialmente con i perossinitriti, producendo così una stabilizzazione dell'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale. E' stato inoltre dimostrato che l'acido urico può esercitare una azione antiossidante stimolando l'espressione dell'enzima superossido dismutasi (SOD) extracellulare¹⁹. In conclusione, gli effetti sfavorevoli dell'acido urico a livello vascolare sono la risultante di una complessa combinazione di meccanismi in parte

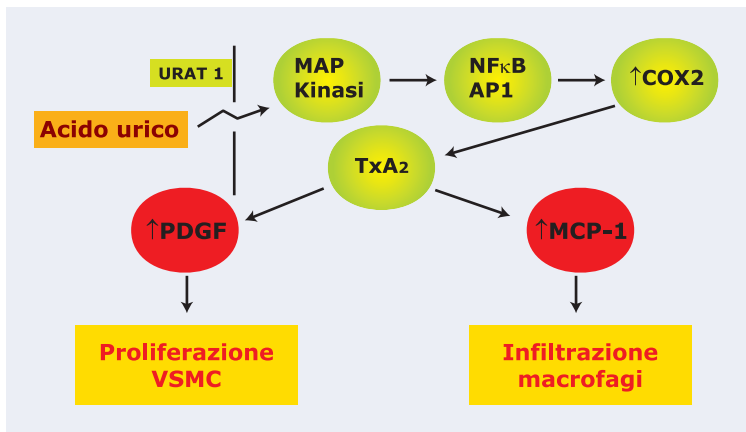
contrastanti. A livello renale, invece, l'acido urico è in grado, almeno nell'animale da esperimento, di *stimolare l'attività del sistema renina-angiotensina, favorendo l'insorgenza di alterazioni ischemiche e sclerotiche a livello glomerulare.*

Acido urico come target terapeutico nell'ipertensione: lo studio LIFE

I dati ad oggi disponibili sugli effetti a lungo termine della riduzione farmacologica dell'acido urico sono assai limitati. A questo proposito, i risultati dello studio LIFE hanno aperto nuove prospettive terapeutiche per i pazienti con ipertensione arteriosa.

Lo studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) è stato disegnato allo scopo di confrontare gli effetti dell'uso del losartan rispetto all'atenololo in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'elettrocardiogramma. Tra i 9.193 partecipanti, 1.195 soggetti erano diabetici al momento dell'inclusione nello studio²⁰. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan o atenololo, entrambi a una dose di 50 mg al giorno. Allo scopo di raggiungere valori pressori inferiori a 140/90 mmHg era previsto un graduale adeguamento della terapia: aggiunta di 12.5 mg di idroclorotiazide (HCTZ), successivamente raddoppio della dose di atenololo o losartan ed infine, se necessario, ulteriore dose di 12.5 mg di HCTZ o di altro farmaco antipertensivo in aperto (ad eccezione di ACEI, ARB, o β -bloccanti). L'end-point composito primario era costituito dalla mortalità per cause cardiovascolari,

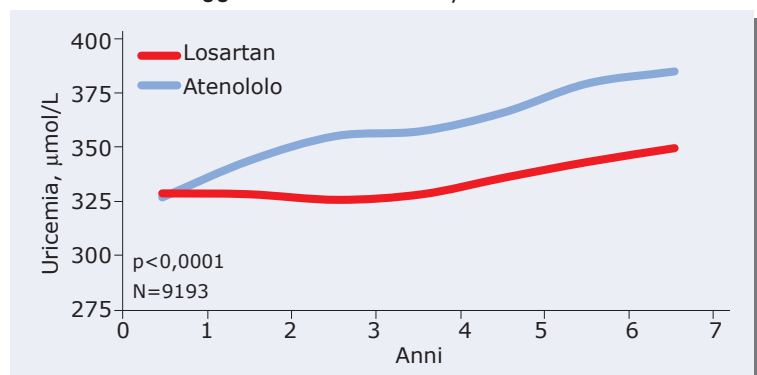
Figura 4. Dopo essere entrato nella cellula muscolare liscia della parete vascolare, l'acido urico è in grado di attivare varie protein-kinasi e fattori trascrizionali con effetti pro-mitogeni e pro-infiammatori. Il risultato finale è l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce della parete vascolare (VSMC), l'infiammazione interstiziale e la disfunzione vascolare.



ictus ed infarto miocardico non fatali. End-point secondari erano la mortalità totale, l'ospedalizzazione per angina pectoris o scompenso cardiaco, e la necessità di procedure di rivascularizzazione. Il follow-up medio è stato di 4.8 anni. La pressione arteriosa al termine dello studio era 144/81 ($\pm 18/10$) mmHg nel braccio trattato con losartan e 145/81 ($\pm 19/10$) mmHg in quello trattato con atenololo²¹. A fronte di una efficacia antipertensiva sovrapponibile nei due bracci terapeutici, nel gruppo trattato con losartan si è osservata una riduzione del rischio relativo (RRR) dell'end-point composito del 14.6% rispetto ad atenololo ($p=0.009$). Tale risultato rimaneva altamente significativo anche aggiustando per diversi fattori confondenti quali età, genere maschile o femminile ed i valori di pressione al basale (RRR del 13%, $p=0.02$). Inoltre, il trattamento con losartan ha comportato una riduzione dell'incidenza di ictus (rischio relativo 0.75, $p=0.001$) rispetto ad atenololo. È interessante osservare che il maggior beneficio osservato con losartan rispetto ad atenololo si è confermato anche ad una analisi condotta su sottogruppi di pazienti con svariate caratteristiche cliniche. Così, ad esempio, nei pazienti diabetici si è registrata una riduzione dell'end-point composito del 24% ($p<0.03$ vs atenololo), mentre nei soggetti senza precedenti complicanze cardiovascolari la riduzione di ictus è stata del 34% ($p<0.001$ vs atenololo). Nei pazienti con ipertensione sistolica isolata, un sottogruppo a rischio particolarmente elevato di eventi cerebrovascolari, la maggior riduzione di ictus associata a terapia con losartan è stata del 40% ($p<0.02$ vs atenololo), e addirittura del 49% nei pazienti con fibrillazione atriale ($p<0.02$). A ciò si aggiunga che nello studio LIFE, losartan ha mostrato maggiore efficacia di atenololo nel prevenire l'insorgenza di fibrillazione *ex novo* (RRR 33%, IC 0.59-0.89, $p<0.001$), un risultato che impone di considerare seriamente le proprietà antiaritmiche di questa molecola anche nella pratica clinica. A questo proposito, in un recente studio condotto su 250 pazienti ipertesi con recente episodio di fibrillazione atriale parossistica, l'associazione di losartan e amiodarone si è dimostrata superiore a quella di amlodipina e amiodarone

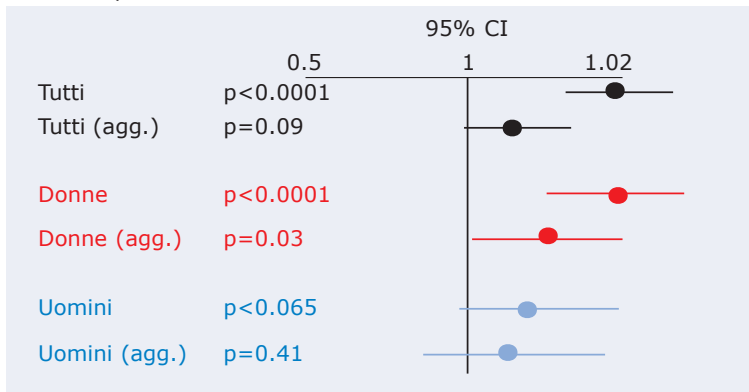
nel prevenire la recidiva di episodi di fibrillazione²². Quanto sopra descritto è ancora più rilevante quando si consideri che il trattamento con losartan è dotato di un profilo di tollerabilità e sicurezza nettamente superiore a quello di atenololo; caratteristica che è stata confermata anche nei confronti delle altre classi di farmaci antipertensivi e che è ritenuta propria della classe degli inibitori recettoriali dell'angiotensina. Nello studio LIFE, i valori di uricemia hanno mostrato una tendenza ad aumentare nel tempo in misura significativamente maggiore nei pazienti trattati con atenololo rispetto a quelli trattati con losartan (figura 5). Per la prima volta è stato inoltre dimostrato che variazioni di uricemia nel tempo comportano altrettante simili variazioni di mortalità cardiovascolare. Infatti, sia i valori di uricemia registrati al basale sia quelli riscontrati in corso di trattamento erano predittivi per quanto riguarda l'end-point primario. Ciò era

Figura 5. Nello studio LIFE, a parità di effetto antipertensivo, il trattamento con losartan si associava ad un minor aumento dei valori di uricemia nel tempo rispetto ad atenololo. La miglior protezione cardio e cerebrovascolare osservata con losartan era attribuibile alle variazioni di uricemia in misura non trascurabile (circa il 30%). L'effetto uricosurico di losartan è dovuto alla particolare struttura chimica della sua molecola e non si associa ad aumento di calcolosi uratica. (Modificata da Hoiegggen A et al. 2004²³).



I risultati dello studio LIFE suggeriscono che le variazioni di uricemia in corso di trattamento antipertensivo contribuiscono in modo significativo alla prognosi cardiovascolare.

Figura 6. Nello studio LIFE, sia i valori di uricemia registrati al basale sia quelli riscontrati in corso di trattamento erano indicativi di prognosi sfavorevole, particolarmente nelle donne, anche dopo aggiustamento per i fattori confondenti. (Modificata da Hoiegggen A et al. 2004²³).



particolarmente manifesto nelle donne, anche dopo aggiustamento per i principali fattori confondenti. Inoltre, a parità di effetto antipertensivo, il trattamento con losartan si associava ad un minor aumento dei valori di uricemia nel tempo rispetto ad atenolo. La miglior protezione cardio e cerebrovascolare osservata con losartan era attribuibile alle variazioni di uricemia in misura non trascurabile (circa il 29%, p=0.004)²³ (figura 6). Inoltre, l'effetto uricosurico ed ipouricemizzante di losartan, dovuto alla particolare struttura chimica della sua molecola, non si associa ad aumento di calcoli uratici.

Peculiarità dell'effetto di losartan sul metabolismo uratico

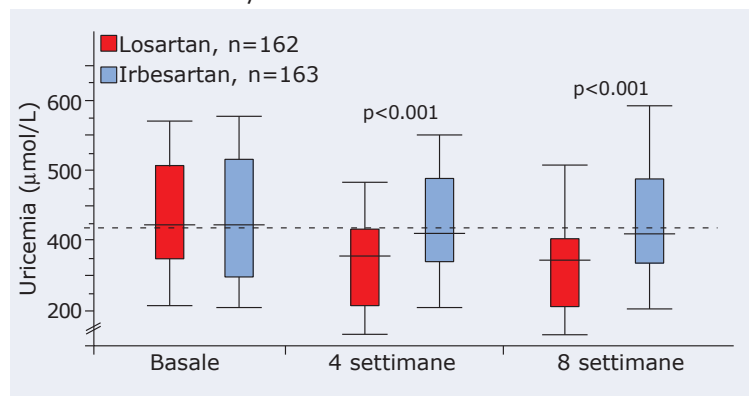
I risultati per alcuni versi sorprendenti dello studio LIFE hanno risvegliato l'interesse per il ruolo dell'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare ed in particolare circa la possibilità di indurre farmacologicamente la riduzione dell'uricemia a lungo termine

al fine di migliorare la prognosi del paziente iperteso. L'aumento dei valori di acido urico è infatti un riscontro non raro nei pazienti ipertesi con profilo di rischio elevato e la terapia antipertensiva costituisce generalmente un ulteriore fattore di peggioramento di questa condizione. Pertanto, la possibilità di ottenere una riduzione clinicamente significativa dei valori di uricemia come effetto ancillare di una terapia antipertensiva di provata efficacia, quale è l'impie-

go di losartan, costituisce un significativo avanzamento nell'armamentario terapeutico cardiovascolare. Negli ultimi anni sono stati quindi condotti alcuni studi per verificare la specificità dell'effetto uricosurico ed ipouricemizzante di losartan anche rispetto ad altri farmaci della classe degli A2 antagonisti.

Wurzner e coll. hanno valutato l'effetto di 50 e 100 mg/die di losartan rispetto a irbesartan (150-300 mg/die) in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, con cross over²⁴. Un totale di 13 pazienti con ipertensione essenziale, con iperuricemia o gotta hanno completato lo studio. Nell'arco di 16 settimane di terapia losartan, ma non irbesartan, ha determinato un aumento significativo dell'uricosuria ed una consensuale riduzione dell'uricemia (figura 7). Tale effetto era già evidente alla dose di 50 mg/die e raggiungeva il plateau dopo circa due mesi di terapia. In un altro studio randomizzato di confronto tra losartan e valsartan, condotto su 495 pazienti ipertesi per un periodo

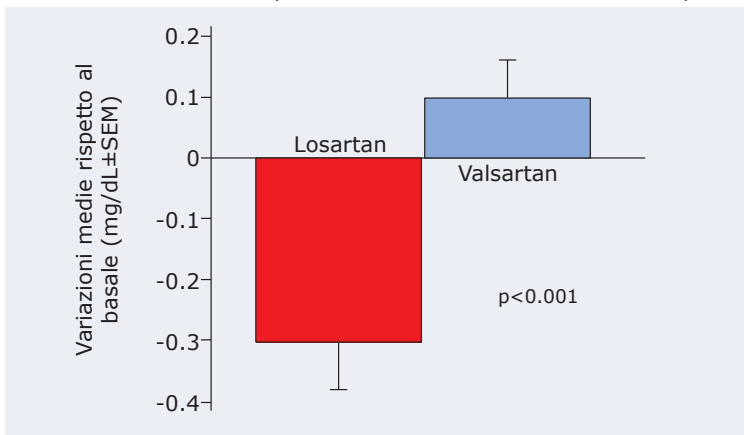
Figura 7. L'effetto uricosurico ed ipouricemizzante di losartan è tipico della molecola e non è condiviso da altri farmaci della stessa classe. In questo studio ad esempio losartan, ma non irbesartan, è in grado di ridurre l'uricemia a breve-medio termine. (Modificata da Wurzner et al. 2006²⁴).



Losartan, grazie alla sua specifica attività uricosurica, può conferire protezione cardio- e cerebrovascolare addizionale, in parte indipendente dall'effetto antipertensivo.

di 12 settimane, a fronte di un simile effetto antipertensivo nei due bracci di studio, solo losartan ha determinato una significativa riduzione dell'uricemia (da 6.0 a 5.7 mg/dL, $p < 0.001$)²⁵ (figura 8). Più recentemente Rayner e coll. hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato, controllato, in aperto nel quale 59 pazienti ipertesi con iperuricemia sono stati randomizzati a ricevere losartan o candesartan in associazione ad un diuretico tiazidico per un periodo di sei mesi²⁶. Ancora una volta a fronte di un simile effetto antipertensivo, solo losartan è stato in grado di ridurre significativamente i valori di uricemia. Infine, Puig ha studiato il metabolismo uratico in 58 pazienti ipertesi, randomizzati a ricevere per quattro settimane losartan 50 mg/die o eprosartan 600 mg/die²⁷. Al termine dello studio non si sono evidenziate differenze di uricemia rispetto al basale in entrambi i bracci, ma il trattamento con losartan si associava ad un significativo aumento dell'escrezione urinaria di acido urico. In conclusione, la maggior parte degli studi presenti in letteratura evidenzia

Figura 8. In uno studio randomizzato di confronto tra losartan e valsartan, condotto su 495 pazienti ipertesi per un periodo di 12 settimane, a fronte di un simile effetto antipertensivo nei due bracci di studio, solo losartan era in grado di determinare una significativa riduzione dell'uricemia. (Modificato da Elliott WJ et al. 2001²⁵).



una specifica azione uricosurica ed ipouricemizzante di losartan, che si attua mediante una riduzione dell'assorbimento di urati a livello tubulare renale. Tale effetto è dovuto alla struttura chimica di losartan precursore e non è riscontrabile negli altri farmaci antipertensivi, neanche nelle molecole della stessa classe farmacologica.

Conclusioni

Il ruolo dell'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare e renale è stato a lungo dibattuto nella letteratura scientifica ed il significato prognostico sfavorevole dell'uricemia è spesso trascurato nella pratica clinica. Lo studio LIFE ha dimostrato, per la prima volta, che i valori di acido urico hanno un ruolo indipendente nel favorire l'incidenza di eventi cerebro e cardiovascolari, ma soprattutto

to che le variazioni di uricemia a lungo termine in corso di trattamento antipertensivo si accompagnano ad analoghe variazioni dello stato di rischio del paziente. Circa il 30 % del maggior beneficio riscontrato con losartan rispetto ad atenololo nel corso dello studio LIFE sembra attribuibile alle variazioni di uricemia indotte da losartan. Losartan infatti, unico tra i farmaci attualmente impiegati nel trattamento dell'ipertensione, associa un effetto uricosurico ed ipouricemizzante all'azione antipertensiva. Questi risultati sono ancora più rilevanti per la pratica clinica, quando si consideri che, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio, il controllo pressorio è spesso difficile da raggiungere e l'impiego dei farmaci antipertensivi è spesso limitato dalla presenza di comorbidità o effetti collaterali. **TIM**

Bibliografia

1. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function

in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:2213-2222.

2. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in pa-

tients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke 1998; 29:635-639.

3. Viaggi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old con-

- troverly revived. *J Clin Hypertens* 2006; 8:510-518.
4. **Gueyffier F, Boissel JP, Pocock S, et al.** Identification of risk factors in hypertensive patients: contribution of randomized controlled trials through an individual patient database. *Circulation* 1999; 100:88-94.
 5. **Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al.** Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34:144-150.
 6. **Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al.** Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131:7-13.
 7. **Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH.** Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78:147-153.
 8. **Hsu SP, Pai MF, Peng YS, et al.** Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:457-462.
 9. **Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A; NIPPON DATA 80 Research Group.** Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. *National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. Eur J Epidemiol* 2001; 17:461-468.
 10. **Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al.** Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1038-1044.
 11. **Tsioufis C, Chatzis D, Vezali E, et al.** The controversial role of serum uric acid in essential hypertension: relationships with indices of target organ damage. *J Hum Hypertens* 2005; 19:211-217.
 12. **Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al.** Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45:991-996.
 13. **Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al.** Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41:1183-1190.
 14. **Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al.** Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24:691-697.
 15. **Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A.** Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:34-42.
 16. **Tomita M, Mizuno S, Yamanaoka H, et al.** Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol*. 2000; 10:403-409.
 17. **Ito K, Nakashima J, Hanawa Y, et al.** The prediction of renal function 6 years after unilateral nephrectomy using preoperative risk factors. *J Urol* 2004; 171:120-125.
 18. **Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, et al.** Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94:932-935.
 19. **Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al.** Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol* 2001; 88:188-1891.
 20. **Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al; LIFE Study Group.** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
 21. **Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 22. **Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al.** Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:46-50.
 23. **Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group.** The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65:1041-1049.
 24. **Wurzner G, Gerster JC, Chiolerio A, et al.** Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19:1855-1860.
 25. **Elliott W J, Calhoun DA, DeLuca PT, et al.** Losartan versus Valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double blind 12-week trial. *Clinical Therapeutics* 2001; 23:8.
 26. **Rayner BL, Trinder YA, Baines D, et al.** Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am J Hypertens* 2006; 19:208-213.
 27. **Puig JG, Mateos F, Buno A, et al.** Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1033-1039.