

20

**Attualità in tema di
Cardiopatìa Ischemica,
Scompenso e Aritmie:
nuove acquisizioni di fisiopatologia,
clinica e terapia medico-chirurgica**

Atti del XX Corso di Aggiornamento



Bormio (SO) 17-20 aprile 2012
Centro Congressi Bormio Terme

GIUSEPPE GERMANÒ I calcioantagonisti nella terapia antiipertensiva: quando farmaci di prima scelta, quando farmaci di associazione?	117
ANTONINO CIMINO Novità nella terapia antidiabetica	131
VALENTINA SPIGONI Terapia farmacologica e cellule progenitrici endoteliali: risultati sperimentali dopo pioglitazone e n-3 PUFA	141
<hr/>	
Lettura	
ALESSANDRA DEI CAS Microalbuminuria e rischio cardiovascolare nel diabetico	151
<hr/>	
Prevenzione cardiovascolare (sessione seconda)	
GIUSEPPE LICATA Iperuricemia: significato clinico e nuove prospettive di trattamento	161
MARCO METRA La tachicardia: un fattore di rischio nel continuum cardiovascolare	171
CARLO LOMBARDI Home monitoring in cardiologia oggi	181
<hr/>	
Pneumopatie: quello che il cardiologo deve sapere	
VALENTINA PINELLI L'Asma Bronchiale	195
GIORDANÒ BOZZOLA La terapia della BPCO	205
<hr/>	
Lecture	
SABINO ILICETO Nuove prospettive nell'imaging cardiovascolare	221
FRANCESCO ROMEO Le LDL ossidate: cosa ci è rimasto da sapere	233
<hr/>	
Farmacologia cardiovascolare (sessione prima)	
SAVINA NODARI Novità nella terapia antiaggregante delle sindromi coronariche acute	237
RICCARDO RADDINO Gli ACE inibitori nel post infarto: nuove prospettive	257

Iperuricemia: significato clinico e nuove prospettive di trattamento

Giuseppe Licata, Tiziana Di Chiara, Salvatore Petta, Rosario Scaglione

DIPARTIMENTO BIOMEDICO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA,
UNIVERSITÀ DI PALERMO

INTRODUZIONE

L'acido urico (AU) è un composto organico, che rappresenta il prodotto finale del catabolismo delle basi puriniche (adenina e guanina) endogene ed esogene; è un acido debole, si presenta in forma ionizzata (urato) per il 98% e, a seguito dell'elevata concentrazione di sodio nel liquido extracellulare, lo ione urato è presente in larga parte come urato monosodico con un limite di solubilità di circa 6.8 mg/dl a 37°C. Quando la concentrazione di urato supera tale limite, si creano condizioni favorevoli per la formazione e precipitazione di cristalli di urato (1).

I valori normali di uricemia nell'adulto sono compresi tra 4.5 e 7 mg/dl nel sesso maschile e tra 3 e 6 mg/dl nel sesso femminile. Essi sono influenzati da diversi fattori, tra cui peso corporeo, pressione arteriosa, funzione renale, abitudini alimentari e consumo di alcool (2). Gli esseri umani e i primati superiori non possiedono, a seguito di una mutazione occorsa nel gene codificante, l'enzima uricasasi, responsabile della degradazione dell'acido urico in allantoina, un composto molto solubile. Per tale ragione la concentrazione degli urati nell'uomo è molto più elevata rispetto a quella della maggior parte dei mammiferi non-primati, che possiedono tale enzima. Giornalmente circa due terzi degli urati prodotti vengono escreti dai reni, mentre la maggior parte della quota residua viene eliminata per via intestinale attraverso un meccanismo di uricolisi non catalizzata dall'uricasasi. Circa il 90% dell'acido urico filtrato dai reni viene riassorbito, così da mantenere l'equilibrio fisiologico e tale processo è mediato da specifici trasportatori di anioni organici (1,2).

Da un punto di vista epidemiologico si definisce iperuricemia la media più due deviazioni standard del valore medio nella popolazione sana (7 mg/dl) e rappresenta un disordine metabolico la cui prevalenza varia dal 2 al 13,2% nelle diverse popolazioni considerate. L'aumento dell'AU serico al di sopra dei livelli fisiologici può essere attribuito sostanzialmente a due diversi meccanismi fisiopatologici: iperproduzione di urati (10%) e inefficiente escrezione di acido urico da parte dei reni (90%) o all'associazione di entrambi. L'iperuricemia di per sé non rappresenta necessariamente una malattia né costituisce un'indicazione assoluta alla terapia farmacologica, tuttavia oggi molti studi hanno riconsiderato il ruolo dell'iperuricemia asintomatica (3,4).

IPERURICEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'esistenza di un'associazione tra iperuricemia e alcune condizioni, quali l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, le malattie cardiovascolari e il danno renale cronico, è stata riportata sin dal diciannovesimo secolo. Spesso valori elevati di acido urico sono associati con fattori di rischio cardiovascolari noti, ad esempio nei soggetti con elevato rischio cardiovascolare (RCV), come le donne in età post-menopausale, i neri, i soggetti ipertesi o con malattia metabolica o renale. Anche l'aumento del RCV osservato nei gruppi etnici che assumono uno stile di vita occidentale, che emigrano nelle nazioni occidentali, o che si spostano da aree rurali a urbane, correla positivamente con i livelli di acido urico (4,5).

Il brusco aumento della prevalenza di ipertensione, obesità, diabete e malattia renale osservato nelle popolazioni industrializzate negli ultimi 100 anni si associa ad un aumento progressivo dell'uricemia: da meno di 3,5 mg/dl negli USA negli anni Venti a 6-6,5 mg/dl negli anni Settanta.

Infine, la presenza di iperuricemia è abbastanza frequente nei soggetti con arteriopatie periferiche, carotidiche e coronariche, con ictus, con eclampsia e con demenza vascolare. Un dato interessante riguarda la dimostrazione che alcuni benefici del losartan riportati dallo studio LIFE (6), e dell'atorvastatina dallo studio GREACE (7) possono essere attribuiti all'effetto ipouricemizzante di entrambi questi farmaci, anche se rimane da chiarire l'esistenza di una relazione causale.

Sebbene un ruolo patogenetico dell'acido urico nella fisiopatologia di tali condizioni è stato ipotizzato da diversi Autori, esso rimane a tutt'oggi controverso, in quanto gli studi (sperimentali, epidemiologici e clinici) che si sono susseguiti, al fine di verificare tale legame, hanno fornito dati contrastanti.

A tal proposito, risultati della fine degli anni 90 provenienti dal Framingham Heart Study (8) non hanno dimostrato un ruolo causale dei livelli di AU sulla comparsa e progressione delle malattie cardiovascolari, ed ogni apparente legame tra di loro è stato attribuito alla concomitante presenza di altri fattori di RCV. Al contrario i risultati dello studio LIFE (6) e dello studio Rotterdam (9), hanno invece indicato che l'iperuricemia riveste un ruolo predittivo sulla comparsa degli eventi cardio e cerebrovascolari.

Inoltre in alcuni studi recenti è riportato che, soprattutto nel sesso maschile, l'iperuricemia si può associare a lesioni della sostanza bianca cerebrale, valutata con RMN (10), e condiziona anche la severità delle complicanze cliniche che possono intervenire in pazienti con infarto STEMI sottoposti ad angioplastica percutanea (11). Infine, è associata ad un aumento della mortalità per tutte le cause nei soggetti con scompenso cardiaco (12)

In uno studio condotto su 1.152 pazienti con scompenso cardiaco, classe II/IV NYHA e frazione di eiezione inferiore al 30%, arruolati dal 1992 al 1994 nel PRAISE Trial (13), è stato valutato il ruolo dell'iperuricemia e del suo trattamento quali predittori di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Le conclusioni dello studio indicano che i pazienti appartenenti ai quartili più alti di uricemia e quelli in

trattamento con allopurinolo presentavano uno scompenso più grave, con classe NYHA più elevata, maggior frequenza di insufficienza renale, aumentato bisogno di diuretici, mortalità totale più elevata ed un aumento di morbilità/mortalità combinate. I risultati di questo studio prospettico avvalorerebbero l'ipotesi di un ruolo rilevante dell'iperuricemia come predittore di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica.

Iperuricemia, ipertensione arteriosa e danno renale

Un altro aspetto interessante riguarda le relazioni esistenti tra iperuricemia, ipertensione arteriosa e danno renale. Studi condotti fra il 1950 e il 1960 hanno stimato la prevalenza dell'iperuricemia in pazienti ipertesi tra il 20 e 40% (14). Nel 1972 Kahn (15) ipotizzò che l'AU fosse un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione e l'anno successivo Klein dimostrò l'esistenza di una relazione lineare tra i livelli serici di AU e la pressione sistolica in soggetti di razza bianca e nera (16). Studi epidemiologici più recenti hanno dimostrato che i valori di uricemia possono essere predittivi dello sviluppo di ipertensione. (17). Uno studio condotto da Feig e Johnson nel 2003 (18) su 125 ragazzi ipertesi di età compresa tra i 6 e 18 anni ha evidenziato come nel 90% dei soggetti con ipertensione essenziale i valori di uricemia risultavano superiori alla norma, mentre essi erano significativamente inferiori nei controlli. Inoltre uno studio su una popolazione di adolescenti ipertesi con uricemia superiore a 6 mg/dl (19) ha evidenziato che la somministrazione di allopurinolo, in confronto con placebo, ha indotto una differenza altamente significativa nei valori pressori, con normalizzazione nel 70% dei casi.

Tra i meccanismi responsabili di tale associazione, appare preminente il ruolo della disfunzione endoteliale e l'attivazione del sistema renina-angiotensina (20).

In un modello sperimentale nel ratto reso iperuricemico mediante la somministrazione di acido ossonico (OA), un inibitore dell'enzima uricasi, è stato dimostrato lo sviluppo di ipertensione e danno renale (21). I ratti iperuricemici sviluppano ipertensione dopo tre settimane dalla somministrazione di OA, mentre i ratti di controllo si mantengono normotesi. Nei ratti iperuricemici si può osservare un aumento della renina iuxtaglomerulare e un decremento dell'NO-sintasi della macula densa. In relazione a quest'ultima evidenza si avvalorava l'ipotesi che il meccanismo sottostante la comparsa di ipertensione e di danno renale coinvolga il sistema renina-angiotensina e la ridotta produzione di NO. Tale ipotesi è stata ulteriormente avvalorata dalla dimostrazione che la somministrazione di un ACE-inibitore (enalapril) e di uno stimolante la sintesi di NO (L-arginina) è in grado di prevenire l'insorgenza di ipertensione e danno renale (20,21).

L'iperuricemia e la sindrome metabolica

La sindrome metabolica (SM) rappresenta un cluster di fattori di rischio cardiometabolici, in grado di aumentare il rischio di malattie ed eventi cardiovascolari (22,23). Molti studi hanno dimostrato che la presenza di SM si associa ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido urico (24). L'insulinoreistenza è considerata uno

dei meccanismi responsabili del manifestarsi della SM ed è stato suggerito che essa possa determinare anche un innalzamento dei livelli sierici di AU. Faccini et al. (25) hanno dimostrato che l'iperinsulinemia è, in effetti, in grado di ridurre l'escrezione renale di AU. Recentemente però è stato ipotizzato che l'iperuricemia possa precedere l'insorgenza stessa di iperinsulinemia (26, 27), obesità (28) e diabete (29) ed è associata a vari gradi di danno epatico in corso di NAFLD (non alcoholic fatty liver disease), condizione anch'essa caratteristica della SM (30). Sono state formulate ipotesi sui potenziali meccanismi che renderebbero l'iperuricemia uno degli starter della SM. Il primo meccanismo proposto si basa sulle alterazioni infiammatorie ed ossidative indotte dall'AU nell'adipocita (31), un processo chiave nello sviluppo della SM osservato in modelli sperimentali con ratti obesi (32). Inoltre è stato rilevato che l'enzima xantina ossidasi è espresso nelle cellule adipose ed ha un ruolo critico nell'adipogenesi: topi privati di tale enzima possiedono solo metà della massa di adipociti rispetto ai controlli (33).

PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO

La riduzione dell'uricemia può essere ottenuta in due modi: facendo aumentare l'escrezione renale dell'acido urico o riducendone la produzione. I farmaci capaci di promuovere l'escrezione urica sono Probenecid, Benzbromarone (entrambi non disponibili in Italia) e Sulfipirazone. Altre molecole dotate di effetto uricosurico, peraltro modesto, sono Losartan, Fenofibrato e Vitamina C (34-36). Anche se il trattamento con uricosurici sarebbe appropriato per una ampia proporzione di pazienti, esso è ben poco utilizzato per gli inconvenienti cui questi farmaci possono esporre e, in Italia, per la loro limitata disponibilità. D'altra parte la riduzione della produzione di acido urico con Allopurinolo si dimostra efficace sia negli iper- che negli ipoescretori ed è di fatto il trattamento abituale dell'iperuricemia (37). Un nuovo inibitore selettivo di xantina ossidasi, Febuxostat, (38) è stato approvato da EMEA nel 2008 e dalla FDA nel 2009. Questa molecola, che a differenza di Allopurinolo non è un analogo purinico, alla dose giornaliera di 80 e di 120 mg ha mostrato una capacità ipouricemizzante superiore a quella di Allopurinolo. Non sono ancora definite le eventuali limitazioni all'uso imposte da gravi alterazioni della funzione epatica o renale, mentre lievi deficit di tali funzioni appaiono ininfluenti sulla cinetica di Febuxostat (39).

Il Problema dell'iperuricemia asintomatica

E' attualmente sempre più frequente, soprattutto in soggetti con sindrome metabolica, il riscontro di valori uricemici elevati. Si pone in questi casi la necessità di stabilire se sia opportuno iniziare un trattamento farmacologico e quindi di valutare i possibili benefici a fronte dei rischi di un trattamento ipouricemizzante a tempo indefinito.

A questo fine, il rilievo di iperuricemia persistente in un soggetto fino a quel mo-

mento asintomatico richiede una completa valutazione clinica e biochimica volta a identificare se il soggetto stesso sia ad alto rischio di artrite gottosa, o di litiasi urinaria o, se l'iperuricemia sia secondaria ad altre patologie (malattie mielo- e linfoproliferative, psoriasi, deficit di Vitamina B12, preeclampsia) o di una esposizione a farmaci sostituibili o a sostanze tossiche eliminabili ed esposizione al piombo. Una volta escluse queste condizioni deve essere eseguita un'adeguata analisi della funzione renale e, se la stessa è conservata, bisogna stabilire se vi è iperescrezione di acido urico (uricurìa superiore a 800 mg/die o a 12 mg/Kg/die), ovvero se l'uricurìa è normale. In quest'ultimo caso si tratta di un soggetto ipoescretore in cui la "normalità" dell'uricurìa esprime la necessità di una più elevata uricemia perché l'escrezione possa essere pari alla produzione. La distinzione fra iperproduzione e ipoescrezione guiderà il trattamento.

Pertanto un trattamento farmacologico dell'iperuricemia asintomatica appare giustificato solo nei soggetti con persistenti valori uricemici superiori a 13 mg/dL nell'uomo e 10 mg/dL nella donna per il rischio nefrotossico che comportano, escludendo i casi in cui l'iperuricemia è provocata da ipoperfusione renale secondaria a insufficienza cardiaca. Costituisce indicazione al trattamento anche una uricurìa eccedente i 1.100 mg/die per l'elevato rischio di calcolosi, ma in questi casi il primo provvedimento consiste nella restrizione delle purine nella dieta e solo in caso di insuccesso della somministrazione di farmaci ipouricemizzanti, che deve mirare a portare l'uricurìa a meno di 800 mg/die. Altra indicazione al trattamento è costituita dai casi in cui iperuricurìa sia secondaria a radio- o chemioterapia (39)

Trattamento dell'iperuricemia e malattie cardiovascolari

Alcuni trials clinici hanno recentemente fornito delle prove sia dirette che indirette che la riduzione dell'iperuricemia può migliorare il rischio cardiovascolare. L'analisi di un sottogruppo dello studio GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation) (7) ha dimostrato che una riduzione di circa l'8% dei livelli serici di AU veniva osservata nei pazienti con CHD trattati con atorvastatina mentre nei non trattati si osservava un incremento di AU del 3%. Questo studio dimostrava, inoltre, che l'AU poteva essere considerato un predittore indipendente di eventi coronarici ricorrenti e ad ogni mg di aumento di AU corrispondeva un aumento di probabilità del 30% di eventi. Lo studio LIFE ha altresì dimostrato che l'aumento di AU durante il periodo di osservazione era attenuato nel gruppo trattato con Losartan ed era in grado di spiegare il 29% degli effetti del trattamento sugli end point primario e composito (6). In un altro studio più recente è stato evidenziato che la riduzione dell'iperuricemia indotta dal trattamento con allopurinolo si associava ad un più basso rischio di mortalità per tutte le cause. La somministrazione di allopurinolo in pazienti affetti da nefropatie cronica può migliorare sensibilmente la funzione endoteliale, riducendo la rigidità arteriosa e garantendo al contempo una regressione della massa ventricolare sinistra (40).

Per quel che riguarda gli effetti della riduzione dell'iperuricemia sullo scompenso cardiaco, uno studio randomizzato ha indicato che l'Allopurinolo può ridurre gli

esiti avversi tra i pazienti con iperuricemia e scompenso cardiaco. Un'analisi, caso-controllo, retrospettiva, (41) ha esaminato una coorte di pazienti canadesi di età uguale o superiore a 66 anni con insufficienza cardiaca. L'endpoint primario era una misura composita di ricovero per scompenso cardiaco e mortalità per tutte le cause. Tra i 25.090 pazienti in questa coorte, l'end point primario è stato riscontrato in 14.327 di loro. Sia un'anamnesi remota di gotta sia un episodio acuto di gotta (entro 60 giorni dalla data dell'evento) sono risultati associati a un aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco o a mortalità. L'uso continuo di Allopurinolo (più di 30 giorni di utilizzo consecutivo) è risultato associato ad una riduzione dell'end point primario all'interno della popolazione totale con scompenso cardiaco. In conclusione, i pazienti con scompenso cardiaco e un'anamnesi di gotta hanno dimostrato di rappresentare una popolazione ad alto rischio. Tra questi pazienti, l'uso di Allopurinolo è associato ad una significativa riduzione di mortalità per tutte le cause e dei ricoveri per scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-328.
2. Luk AL, Simkin MD. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care* 2005;11:S435-S442.
3. Schumacher HR, Chen LX. Newer therapeutic approaches: gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:235.
4. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
5. Mohamed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879;1:399-401.
6. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65(3):1041-1049.
7. Athyros VG, Elisaf M., Papageorgiou AA et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary artery disease: a subgroup analysis of the GREEK Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREECE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (4):588-599.
8. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
9. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2006;37(6):1503-1507.
10. Shih CY, Chen CY, Wen CJ, Liu HM, Kuo HK. Relationship between serum uric acid and cerebral white matter lesions in the elderly. *NMCD* 2012; 22:154-159.
11. Luzzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF: Uric acid in the early risk stratification of ST elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 33-39
12. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of ALL-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 25-30
13. Wu AH, Ghali JK, Neuberg GW, O'Connor CM, Carson PE, Levy WC. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J*; 2010; 160: 928-933.
14. Kinsey D, Walther R, Sise HS et al. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive patients. *Circulation* 1961;24:972-976.

15. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN et al. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972;84:171-182.
16. Klein R, Klein BE, Cornoni JC et al. Serum uric acid. Its relationships to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Int Med* 1973;132:401-410.
17. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension in the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006;48:1031-1036.
18. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-252.
19. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-932.
20. Khosla U, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International* 2005;67:1739-1742.
21. 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;38:1101-1106.
22. Scaglione R, Di Chiara T, Cariello T, Licata G. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? *Journal of Internal and Emergency Medicine* 2010;.5(2):111-119
23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
24. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT et al. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:113-119.
25. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid and clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;206:3008-3011.
26. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA et al. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-86.
27. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003;158:1058-1067.
28. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-480.
29. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-362.

30. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxì A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 2011; 34: 757-766.
31. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C584-C596.
32. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761.
33. Cheung KJ, Tzameli I, Pissios P et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR gamma activity. *Cell Metab* 2007;5:115-128.
34. Feher MD, Hepburn AL, Hogart MB & al, Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with Allopurinol for hyperuricemia and gout. *Rheumatology* 2003;42,321
35. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ & al, The effects of Vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 2005;52,1843
36. Wurznier G, Gerster JC, Chioloro A & al, Comparative effects of Losartan and Irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001;19,1855
37. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76,47
38. Shumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL & al, Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59,1540
39. Luk AJ, Levin G.P., Moore E.E. et.al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology* 2009; 48 (7): 804-806
40. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, Struthers AD. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Am Soc Nephrol.*; 2011, 22 (7):1382-9.
41. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1358-1364.