
L'iperuricemia: una vecchia conoscenza riconsiderata

C. Di Veroli

Introduzione.

Per *fattore di rischio cardiovascolare* s'intende una "variabile attiva che nel tempo sia in grado di incrementare in modo rilevante la probabilità che una specifica malattia si sviluppi in un gruppo di persone esposte a tale elemento, rispetto ad un altro gruppo non esposto". Tuttavia, non è né causa necessaria, né sufficiente di malattia. Attualmente possono essere distinti in:

1. Fattori di rischio non modificabili, come il sesso, l'età, la genetica, la positività cardiovascolare dell'anamnesi familiare, ecc.
2. Fattori di rischio modificabili da opportuni trattamenti che possono a loro volta essere distinti in:
 - a. Maggiori, ove il legame con il danno è alto e la probabilità statistica è ben definita: diabete, dislipidemia, fumo ed ipertensione arteriosa.
 - b. Minori, ove il rapporto con il danno cardiovascolare è meno sicuro e statisticamente meno certo: omocisteinemia, iperuricemia, frequenza cardiaca, indici spirometrici alterati, sedentarietà, ecc.

Un fattore di rischio, quindi, aumenta la probabilità che si realizzi una malattia, nel nostro caso, cardiovascolare. Dai fattori di rischio si può transitare lentamente e progressivamente verso un danno d'organo, in un primo tempo *sub-clinico*, quindi non sintomatico, e successivamente sintomatico, che potrebbe progredire nel tempo sino all'*exitus*, se non opportunamente trattato.

Nel contempo però è difficile che un soggetto abbia un solo fattore di rischio cardiovascolare. Essi tendono prima o poi a presentarsi in maniera associata (*cluster*) ed integrata nelle stesse persone con effetto sinergico verso il danno clinico. La presenza di più fattori di rischio cardiovascolare, escludendo il fumo, è stata dimostrata con la clinica e con la presenza di legami genetici, che prima o poi tenderanno con differenti modulazioni a comparire insieme.

E l'iperuricemia?

Sino ad un recente passato l'iperuricemia veniva considerata un fattore di rischio cardiovascolare minore, probabilmente perché aveva un numero limitato di studi epidemiologici e clinici, ma anche perché ha sempre ricevuto poca considerazione.

Infatti, è sempre stata valutata in modo settoriale e subordinata ad altre condizioni, come l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica, la cardiopatia ischemica, lo *stroke*, ecc.

In tempi relativamente recenti, invece, diversi studi di epidemiologia e sperimentali, hanno iniziato a fornire alcuni interessanti razionali probabilistici per un rapporto favorevole con il danno cerebrale, cardiaco e/o renale. Inoltre, l'iperuricemia tenderebbe a combinarsi con i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (specie con quelli maggiori) incrementandone la lesività, ed in più si ritiene che abbia una propria potenzialità di danno cardiovascolare. Infine, a conferma, è da tener presente che un aumento dell'uricemia è praticamente sempre presente nei soggetti con sindrome metabolica.

Uricemia e metabolismo.

Il metabolismo delle purine esogene (alimentazione) ed endogene (adenina e guanina del DNA), dopo alcune trasformazioni arriva a formare una sostanza idrosolubile (allantoina) e dopo altri passaggi terminali si formano ammoniaca (NH_3) ed anidride carbonica (CO_2) (Fig. 1). Il precursore acido urico è meno solubile con una concentrazione plasmatica di 2-2,5 mg/dl. D'altro canto, nell'uomo, nelle grandi scimmie o primati (*Chimpanzee, Gibbone, Gorilla, Orango*) e nel cane dalmata i valori non patologici sono più alti (4-6 mg/dl).

Tale difformità è espressione di una lenta, ma progressiva mutazione temporale, con il risultato ultimo di una perdita di attività del gene dell'*enzima urato-ossidasi o uricasi* (enzima che degrada l'acido urico in allantoina) (Fig. 1). In particolare, per l'uomo si tradusse in modo progressivo in un vantaggio. Infatti, secondo alcuni studi di paleontologia genetica, fu ipotizzato che questa lenta e graduale sottrazione dell'enzima uricasi si dovrebbe con buona probabilità collocare durante il Miocene (10-20 milioni di anni fa). In questo lungo periodo l'uricemia nell'uomo aumentò progressivamente in relazione all'assunzione della posizione ortostatica, condizione che ha fatto rendere inefficace l'attività dell'uricasi. Tale postura infatti implicava la presenza di una maggiore quantità di sodio plasmatico che non era necessaria in precedenza, ovvero prima dell'ortostatismo perché ci si alimentava in prevalenza di vegetali e frutta che sono poveri in sodio. *L'acido urico più elevato forse ha vicariato la bassa sodiemia, almeno in un primo momento. Successivamente, grazie ad un'alimentazione carnea, si sarebbe introdotta una maggiore quantità di sodio necessario all'incremento dei valori pressori.*

È stato un evento positivo, in quanto l'acido urico (acido debole e composto organico eterociclico) nell'ambito dei suoi valori normali nell'organismo:

1. effettua un'attività *antiossidante*, che protegge dall'attacco dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), prolungando in tal modo l'aspettativa di vita e diminuendo, sembrerebbe, anche l'incidenza di forme tumorali;
2. proviene dal catabolismo delle basi puriniche endogene (adenina e guanina) ed esogene (alimentazione), (Fig. 1) in quei tessuti ove è presente l'enzima xantina-ossidasi (fegato, rene, cuore ed intestino tenue) e viene eliminato per 3/4 circa per via renale ed un'altra quota attraverso la via intestinale. Nel plasma è presente sotto forma ionizzata (urato), ma si ritrova pure nei liquidi *extra*-cellulari e sinoviali. Con un pH di 5,4 gli urati sono presenti al 98% come urato monosodico.

La *xantina-ossidoreduttasi* trasforma l'ipoxantina in acido urico (Fig. 1) e contiene due principali attività enzimatiche in una sola catena proteica. In relazione alla sua formulazione chimica può pertanto esprimersi con una:

1. attività Xantina-Deidrogenasi (XDH), come avviene nel fegato o nell'intestino (*in vivo*), in questo caso ha la funzione di *conversione dell'ipoxantina in acido urico* in condizioni normali;
2. attività Xantina-Ossidasi-Reduttasi (XOR) (*in vitro e in vivo*), che costituisce il *substrato di azione dei farmaci* quando esiste una eccessiva produzione di acido urico. Studi sperimentali hanno evidenziato che l'attività di XOR possiede anche altre funzioni, tra cui ricordiamo:
 - a. la *prima è fisiologica* e promuove la diversificazione cellulare e l'adipogenesi;
 - b. la *seconda è patologica* e consiste nella trasformazione dei macrofagi in «*foam cell*» e nell'accumulo di grasso (obesità);
 - c. la *terza si attiva* per motivi genetici o per una abbondanza di un substrato favorevole la presenza di ROS.

In corso di *stress ossidativo* o di fenomeni di ischemia-riperfusiona a livello tissutale, le modificazioni metaboliche indotte da questi processi trasformano la XDH in XOR. Quest'ultima continua a produrre acido urico, ma genera pure radicali superossidi che trasformandosi in perossido d'idrogeno favorisce uno stato di citotossicità. L'incremento dell'attività di XOR (*xantino-ossido-reduttasi*) a livello endoteliale, in particolare, facilita lo *stress ossidativo* e la risposta infiammatoria, favorendo lo stato aterosclerotico con le successive conseguenze. Questa risposta è ovviamente modulata dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, specie di quelli maggiori.

I livelli plasmatici dell'acido urico sono bassi nell'infanzia ed aumentano dopo la pubertà raggiungendo valori nell'adulto, cosiddetti normali, compresi tra 3 e 6 mg/dl nel sesso maschile; nel sesso femminile soltanto in *post-menopausa* raggiungono tali valori (in età *pre-menopausale* gli estrogeni incrementano la *clearance* renale dell'acido urico, per cui l'uricemia è bassa). Molti laboratori considerano normali i valori dell'uricemia sino a 7 mg/dl. In realtà è un valore elevato, in quanto la solubilità degli urati è intorno a 6,8 mg/dl per cui al di sopra di questi valori tende a depositarsi nei tessuti con le varie complicanze. Vi sono inoltre alcuni farmaci che incrementano l'acido urico nel plasma (come l'ASA) oppure lo eliminano per via tubulare. Il trattamento con diuretici in particolare costituisce una delle cause di iperuricemia nell'anziano, riconducibile ad una combinazione tra una deplezione di volume ed una diminuzione della secrezione tubulare di acido urico.

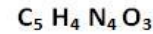
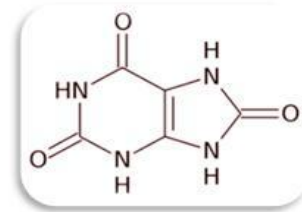
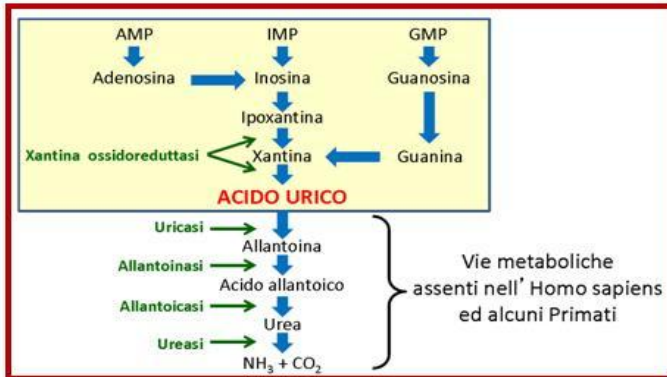
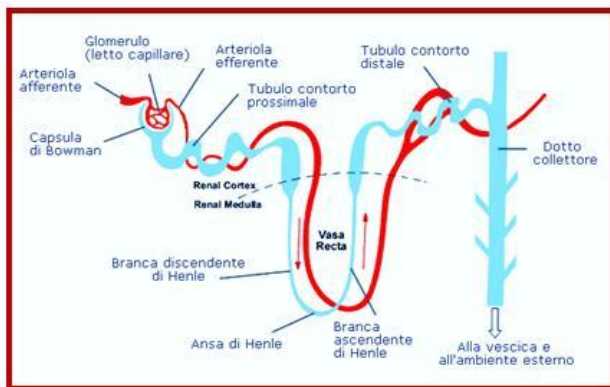


Fig. 1. La via metabolica delle purine. Dalle basi puriniche all'allantoina, attraverso gli enzimi xantina-ossidoreduttasi (xantina-acido urico) ed urato-ossidasi o uricasi (acido urico-allantoina). A questo punto, attraverso altri passaggi enzimatici, si giunge all'ammoniaca (NH₃) e all'anidride carbonica (CO₂). Nell'uomo, nei primati e nel cane dalmata la via metabolica si ferma all'acido urico, mancando i successivi passaggi. Viene riportata a lato la formula chimica dell'acido urico.

In sintesi riportiamo nella Fig. 2 l'eliminazione renale dell'acido urico. È opportuno però considerare che molti fattori condizionano la *clearance* renale dell'acido urico (urato): il riassorbimento tubulare di glucosio, fosfati, calcio, sodio, bicarbonati, secrezione di acidi organici; gli estrogeni, il flusso plasmatico renale, ecc.



1. L'acido urico, idrosolubile e con un basso legame proteico, passa attraverso il letto capillare del *glomerulo* (100%).
2. Il 95% circa *si riassorbe dal tubulo contorto prossimale* in modo attivo con l'URAT-1 (trasportatore di anioni organici), che viene regolato da un sistema genetico.
3. Il 50% viene eliminato nel *tubulo contorto distale*.
4. Il 40-45% viene riassorbito (*post-secretorio*).
5. *Escrezione finale* di 300-800 mg/die, circa l'8-12%, con un riassorbimento finale del 90% circa.

Fig. 2. In modo sintetico si rappresenta l'eliminazione renale dell'acido urico. Si consideri che molti fattori possono condizionare la *clearance* renale dell'acido urico (urato): riassorbimento tubulare di glucosio, fosfati, calcio, sodio, bicarbonati; secrezione di acidi organici; estrogeni (aumentano l'escrezione renale di acido urico); flusso plasmatico renale, ecc.

Sindrome malformativa di Lesch-Nyhan o gotta giovanile.

Sono state identificate alcune sindromi malformative legate ad importanti difetti metabolici dell'acido urico. A titolo di esempio si ricorda la "*Sindrome di Lesch-Nyhan*"

(iperuricemia ed encefalopatia). La sindrome è dovuta alla mancanza dell'enzima HGPRT (*ipoxantina-guanina-fosfo-ribosil-transferasi, che è ubicato nel cromosoma X*), determinando un *deficit* di attività della *fosfo-ribosil-transferasi ipoxantina-guanina*, che ha la funzione di inibire la sintesi delle basi puriniche. Questo difetto comporta la mancanza di controllo lungo la via principale di sintesi causando, sia un accumulo di prodotti purinici, che del loro catabolismo (acido urico).

Si vengono così a determinare importanti depositi di urati con diffuse alterazioni vascolari. Colpisce in prevalenza bambini di sesso maschile dopo il sesto mese di vita, inducendo: ritardo psicomotorio, coreo-atectosi, grave ritardo mentale, vertigini, disartria, presenza di una «sabbia giallognola» (urati) nei pannolini, iper-riflessia tendinea, spasmo degli estensori del tronco, arresto dell'accrescimento, aggressività verso gli altri e verso se stessi con gravi mutilazioni per il continuo mordersi la lingua e le labbra (probabilmente per anomalie del metabolismo di dopamina e serotonina). L'uricemia è >100 mg/dl alla nascita e la litiasi uratica è una manifestazione precoce con superinfezioni, nefropatia cronica ed in seguito presenza di tofi e di manifestazioni articolari.

Incremento dell'acido urico.

L'iperuricemia può essere indotta da problemi metabolici oppure favorita da alcune alterazioni dell'organismo come una lisi cellulare (rabbdomiolisi, trattamento di forme tumorali) o un aumento del riassorbimento tubulare (contrazione di volume per l'assunzione di diuretici). In ogni caso l'incremento plasmatico dell'acido urico determina alcuni effetti:

1. un'iperuricemia senza sintomi o con manifestazione gottosa. In queste circostanze in genere è presente un *deficit* del metabolismo renale dell'acido urico (per filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e/o aumentato riassorbimento) con un'eccessiva ritenzione finale;
2. se il paziente non viene trattato si realizzano nell'organismo importanti danni diretti e/o indiretti.

Una iperuricemia può essere prodotta o favorita da alcuni fattori scatenanti, come gli eccessi alimentari (in particolare, il pesce azzurro e le sostanze ricche in zuccheri, come il fruttosio), l'abuso di alcol, il digiuno protratto, alcuni farmaci (diuretici, ecc.). Spesso, quindi non sempre, all'aumento dell'uricemia può conseguire una manifestazione gottosa.

La gotta è una malattia metabolica, determinata da un cronico aumento dell'uricemia, che colpisce in modo più frequente il sesso maschile generalmente con oltre 40-45 anni ed il sesso femminile in età *post-menopausale*. Si può presentare, se non opportunamente trattata ovvero nella sua storia naturale, a causa di una deposizione di cristalli con una o nel tempo con più manifestazioni artritiche:

1. a livello articolare, con uno stato di infiammazione (artrite);
2. a livello sottocutaneo, con la presenza di infiammazione e tofi, cioè delle tumefazioni nodulari, asimmetriche e non dolenti, formate da cristalli di urato mono-sodico posti in

una matrice amorfa; la cute diventa tesa, lucida, sottile e se si dovesse ulcerare, fuoriuscirebbe in prevalenza una sostanza bianca e gessosa;

3. a livello renale, con depositi di urato nel parenchima e nelle vie urinarie.

Nella storia naturale della gotta (patologia poligenica e molto complessa) i sintomi il più delle volte iniziano durante la notte (circa tra le ore 01-03) con un dolore acuto (intollerabile è l'aderenza con le lenzuola!). L'articolazione metatarso-falangea di un alluce è la prima ad essere colpita e si presenta arrossata, calda e tumefatta. Una volta superata la crisi, a livello dell'alluce in genere sopraggiunge del prurito seguito da una desquamazione più o meno evidente. Nel tempo questa manifestazione, se non opportunamente trattata, si andrà sempre più ad estendere ad altre articolazioni.

L'iperuricemia, *non più con un'attività antiossidante* come brevemente considerato, diviene pro-infiammatoria e favorisce la disfunzione endoteliale. Questa esprime un precoce danno vascolare *intra-* ed *extra-*parenchimale con il risultato ultimo di una ridotta vasodilatazione per riduzione dell'azione dell'ossido nitrico, favorendo così l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La presenza plasmatica di uno o più fattori di rischio cardiovascolare induce modificazioni *redox* a livello delle cellule endoteliali e della trascrizione genetica dei leucociti (monociti e T-linfociti), sia rendendoli ipersensibili ai normali stimoli, con il risultato di una maggiore adesività ed infiltrazione a livello endoteliale, sia favorendo una risposta patologica con increzione di citochine e di altre sostanze. Si vengono quindi a produrre un incremento di molecole ad attività flogistica (PCR, interleuchina-6 ed altre), fattori di crescita, chemochine (MPC-1 - *monocyte-chemotactic-protein-1*) ed enzimi. Alcuni *trial* clinici hanno a questo proposito evidenziato che il cronico aumento dell'uricemia, con e senza deposito di cristalli, costituisce un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (*ictus, infarto del miocardio, nefropatia, arteriopatie*). Infatti, l'associazione tra iperuricemia cronica e patologie cardiovascolari sono espressione, oppure facilitate nella loro manifestazione, da questa ridotta attività dell'ossido nitrico (NO) che favorisce uno stato di vasocostrizione.

L'iperuricemia, come abbiamo già osservato, facilmente coesiste con altri fattori di rischio cardiovascolare, specialmente maggiori, e spesso è parte integrante della sindrome metabolica, vuoi in modo diretto, vuoi in sinergia con gli altri fattori di rischio, come dimostrato da numerosi studi.

Iperuricemia e sindrome metabolica.

L'aumento dell'acido urico, se non opportunamente trattato, nella sua storia naturale è fortemente legato alla sindrome metabolica. Infatti, in vari modi è collegato ai vari fattori di rischio cardiovascolare, specie maggiori, e nel contempo anche allo sviluppo del danno d'organo con i successivi eventi (*continuum cardiovascolare, per uno stato di infiammazione generalizzata e costante*). Secondo la predisposizione genetica si può presentare in modi e tempi diversi: inizialmente da solo, per associarsi successivamente agli altri fattori di rischio

cardiovascolare, oppure aumentare in un secondo tempo dopo la presenza emodinamica e/o plasmatica degli altri fattori di rischio.

Secondo studi prospettici (n=8) su un totale di 32.016 soggetti iperuricemici, il 9,15% (n=2.930) ha presentato nel tempo un diabete di tipo 2. Questo dato dimostra come l'insulina giochi un ruolo importante perché ostacola a livello tubulare l'eliminazione dell'acido urico. L'iperinsulinemia inoltre in tempi diversificati e in vari modi si accompagna ad altre manifestazioni che sono proprie della sindrome metabolica (ipertensione arteriosa, eccesso ponderale, diabete di tipo 2 e/o dislipidemia). Alcuni studi hanno dimostrato nell'animale lo sviluppo della sindrome metabolica e, in parallelo, un'alterazione endoteliale che possono essere evitate/ridotte con ipouricemizzanti che inducono una riduzione/normalizzazione, favorendo così l'azione antiossidante. Altre evidenze hanno documentato, come già sottolineato, che l'iperuricemia favorisce a livello degli adipociti flogosi e processi ossidativi, mentre la XOR (attività xantino-ossidasi-reduttasi) è presente pure negli adipociti favorendo e potenziando l'adipogenesi.

Nei soggetti con ipertensione arteriosa un progressivo aumento dell'uricemia "preannuncia" un diabete di tipo 2. Lo "**Studio MAGIC**" (*Microalbuminuria A Genova Investigation on Complications*) ha evidenziato a questo proposito che per ogni incremento di 1 mg/dl di uricemia vi è un aumento del 17% per lo sviluppo di un diabete del 2° tipo. La logica consisterebbe in una dieta abbondante ricca in fruttosio che farebbe aumentare l'insulino-resistenza e favorirebbe la glomerulosclerosi a partire dall'arteria glomerulare afferente. Sono state anche ben documentate correlazioni positive tra BMI, peso, adiposità viscerale, HOMA-test, ipertensione arteriosa, dismetabolismo, insulinemia, spessore del miocardio verso l'incremento dell'uricemia.

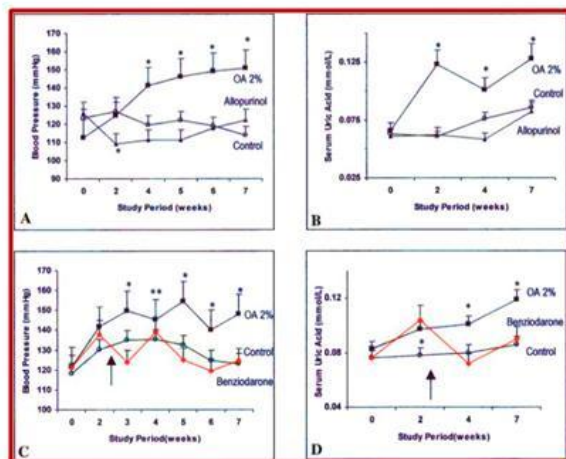
Iperuricemia ed ipertensione arteriosa.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare più importanti che sono presenti nella sindrome metabolica, abbiamo già visto, c'è l'ipertensione arteriosa. L'associazione tra lo stato ipertensivo e l'iperuricemia è stata riscontrata da più di un secolo (ipertesi con iperuricemia 25-40%, ipertesi con malattia gottosa 25-50%). Secondo alcuni studi un aumento dell'uricemia anticiperebbe (specie nell'età giovanile) l'ipertensione essenziale, ma non quella secondaria. *Grayson e coll.* nel 2011 riscontrarono, confermando, che l'iperuricemia costituiva un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione con una relazione lineare e positiva tra l'acido urico e la pressione sistolica, sia nei soggetti bianchi, che negli afro-americani. Un sottogruppo del *Framingham Heart Study* mostrò che l'iperuricemia favoriva l'ipertensione e un aumento dell'acido urico di 1,3 mg/dl era associato in modo lineare allo sviluppo di ipertensione e/o ad un suo aggravamento. Nello "**Studio MRFIT**" (*Multiple Risk Factor Intervention*) i normotesi di sesso maschile con livelli di acido urico superiori a 7 mg/dl presentavano un aumento dell'80% del rischio di ipertensione e tale associazione era più frequente nei giovani.

Gli eventi gottosi sono maggiormente presenti negli ipertesi, specie se anziani (≥ 65 anni). Infatti, l'ipertensione, con la mediazione dell'acido urico elevato, probabilmente è

indotta da fattori genetici e/o ambientali oppure da un ridotto numero di nefroni o da un eccessivo introito di fruttosio o da un'alimentazione in prevalenza purinica. A sua volta l'iperuricemia favorisce l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e può inibire il rilascio dell'ossido nitrico. In ogni caso una vasocostrizione renale può contribuire a determinare ipertensione arteriosa con le conseguenze che ciò comporta.

Per dare un razionale a tale relazione sono stati effettuati alcuni studi sui ratti. La Fig. 3 considera gli effetti sulla pressione sistolica quando viene dato un inibitore farmacologico dell'uricasi (acido ossonico) ed allopurinolo (A e B). Si noti nella figura che quando viene somministrato un prodotto uricosurico (benziodarone), si ottiene una riduzione della pressione arteriosa e dell'uricemia (C e D). Inoltre, nei ragazzi ipertesi con iperuricemia l'assunzione di allopurinolo verso placebo determina una normalizzazione dell'uricemia ed una significativa riduzione pressoria. Un'ulteriore indagine ha evidenziato però che nel tempo si realizza un danno microvascolare di tipo aterosclerotico, che probabilmente altera tale rapporto.



1. In A e B è stata aggiunto acido ossonico (OA) (inibitore farmacologico dell'uricasi *che induce uno stato di iperuricemia*) nella dieta al 2% ed è stato somministrato allopurinolo.
2. Non è stato evidenziato un incremento della pressione arteriosa (A) ed un aumento dell'uricemia (B).
3. In C e D, quando è stato somministrato benziodarone, vi è stato un effetto simile (decremento) della pressione arteriosa (C) e dell'uricemia (D).
4. In questi ratti il benziodarone è stato aumentato da 10 a 15 mg/kg al giorno e somministrato per 2 settimane (freccia).

Fig. 3. Effetti sulla pressione arteriosa sistolica di ratti trattati con allopurinolo, quando viene effettuata una inibizione dell'uricasi con acido ossonico. Quando tutti i ratti dall'esperienza 2 e 3 (n=69) sono stati analizzati (non in figura) è stata evidenziata una correlazione significativa e positiva tra l'uricemia e la pressione arteriosa sistolica.

Lo “**Studio PIUMA**” (*Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale*) ha seguito e studiato per 12 anni (media 4 anni) l'andamento dell'uricemia ed il rischio cardiovascolare in 1.720 ipertesi essenziali, non trattati e di entrambi i sessi che non presentavano patologie cerebrali, renali, cardiovascolari e tumorali. Lo studio ha dimostrato che un incremento dei quartili dell'uricemia determina un aumento significativo di morbosità e mortalità cardiovascolare ed una crescita significativa di eventi per tutte le cause.

Altri studi clinici effettuati nei giovani hanno evidenziato con il trattamento dell'uricemia una riduzione anche della pressione arteriosa elevata. In sintesi riportiamo:

1. un elevato valore di acido urico plasmatico è stato osservato nel 90% circa degli adolescenti con ipertensione essenziale con una correlazione positiva, sia con la

sistolica, che con la diastolica. La riduzione dell'acido urico al di sotto di 5 mg/dl si correlava ad una diminuzione dell'ipertensione arteriosa nell'86% dei soggetti.

2. ragazzi iperuricemici con ipertensione di 1° grado di recente diagnosi (PAS 140-159 e/o PAD 90-99 mmHg) trattati per 14 giorni con allopurinolo hanno avuto una normalizzazione dei valori pressori nel 67% dei casi a confronto dei soggetti che assumevano il placebo.

Iperuricemia e danni cerebro-cardio-vascolari.

Alcuni Autori hanno rilevato a livello *sub-clinico* una significativa e positiva correlazione tra l'iperuricemia cronica verso l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento dello spessore intima-media (IMT) nel sistema carotideo e la presenza di placche a livello dell'aorta, delle arterie renali e dei vasi periferici (sistemi carotideo e degli arti inferiori). Altri studi hanno dimostrato con significatività statistica che l'iperuricemia correla in modo positivo e significativo con: la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, gli eventi coronarici, la mortalità cardiovascolare e tutte le cause di tipo cardiovascolare.

Alcune osservazioni hanno anche puntualizzato una correlazione positiva e significativa con un andamento elevato dell'uricemia e la presenza di patologia ictale, di declino cognitivo sino alla demenza vascolare. Tali rapporti sembrerebbero più marcati nel sesso femminile e nei soggetti con altri fattori di rischio e/o con pre-esistenti patologie cardiovascolari, come spesso si presentano nella sindrome metabolica. I soggetti che assumevano farmaci per altre patologie, ma con effetti ipouricemizzanti (come losartan e atorvastatina), presentavano meno problemi cerebro-cardio-vascolari, come dimostrato nello "**Studio LIFE**" (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*) su 1.195 soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato anche documentato che nella persona anziana l'iperuricemia, moderata o lieve che sia, e a cui sono stati effettuati *test* della funzione esecutiva, è causa di una riduzione dell'elaborazione ed in particolare delle memorie di lavoro, verbali e visive. La patogenesi di tali modificazioni sarebbero da ascrivere alle alterazioni vascolari secondarie alla disfunzione endoteliale, proprie dello stato iperuricemico.

Sono stati osservati durante sette anni 1.017 soggetti con diabete del 1° tipo (maschi 551, femmine 466) tra i 45 e i 64 anni ed è stata valutata la progressiva incidenza percentuale di *stroke* (fatali e non fatali) in relazione diretta con l'andamento dell'uricemia espressa in quartili ($\mu\text{mol/l}$).

Lo "**Studio ROTTERDAM**" è stato effettuato su soggetti di entrambi i sessi ($n=4.385$; età media 55 anni) senza pregresse patologie ictali e malattie cardio-coronariche. Il *follow-up* è stato di 8,4 anni (36.794 anni-persona). Un elevato livello di acido urico, espresso in quintili progressivi, è stato associato agli eventi cerebro-cardio-vascolari in studio; la stima è stata effettuata tra il 1° ed il 5° quintile e l'età ed il sesso sono stati aggiustati con *Hazard-ratio* (stima di rischio relativo) (Fig. 4).

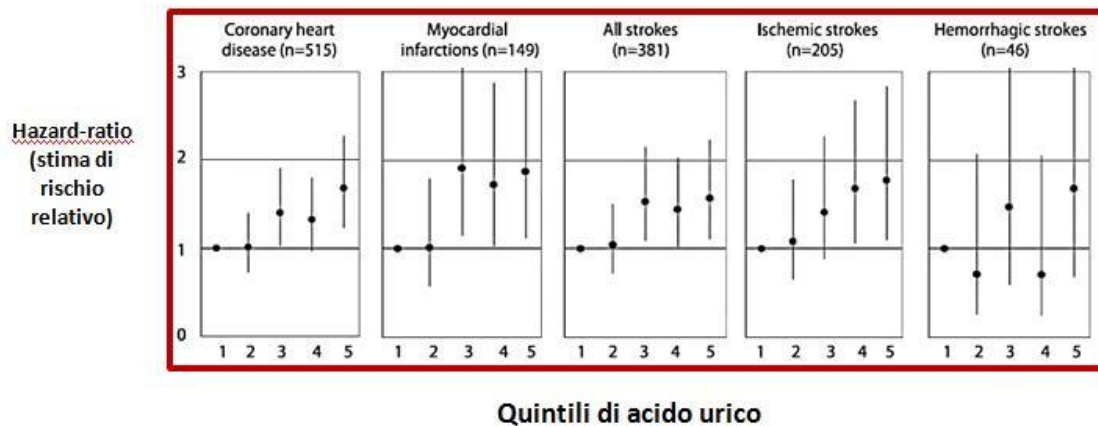


Fig. 4. Nello “Studio ROTTERDAM” l’associazione tra l’uricemia, espressa in quintili di progressività, e le patologie ischemiche cerebro-cardio-vascolari (*coronaropatie e stroke*) hanno dimostrato un aumento in relazione all’incremento dell’uricemia. Si noti come lo *stroke* emorragico non sia legato all’incremento dell’uricemia.

Iperuricemia e rene. L’iperuricemia cronica può favorire alcuni danni a livello renale che possono essere aggravati se il soggetto è portatore anche di altri fattori di rischio cardiovascolare:

1. la *nefropatia acuta* (insufficienza renale acuta) è caratterizzata da precipitati *intra*-tubulari di acido urico;
2. la *nefropatia cronica* da acido urico può evolvere subdolamente verso la glomerulosclerosi, la fibrosi interstiziale ed il danno arteriolare giungendo all’insufficienza renale cronica, che a sua volta può essere causa di iperuricemia. Il quadro istologico è prevalentemente caratterizzato da deposizione di urato nell’interstizio che può evolvere dalla fibrosi interstiziale all’atrofia tubulare. Più recentemente è stato evidenziato un incremento delle resistenze vascolari (<NO) che potrebbe essere una causa non secondaria di perdita proteica con le urine. A questo proposito esisterebbe una correlazione positiva tra l’andamento dell’uricemia e la microalbuminuria;
3. la *calcolosi uratica* deriva, con diversa modulazione, sia dal volume urinario (solubilità dell’acido urico), che da un pH stabilmente acido (più il pH è alcalino, maggiore è il dissolvimento del calcolo). Il trattamento consiste nell’alcalinizzazione delle urine con incremento di cibi alcalinizzanti (frutta e verdure) e riducendo/eliminando i cibi acidificanti (carni);
4. sono stati forniti altri razionali legati all’attività lesiva dell’acido urico o dei suoi urati a livello renale. Il più importante sarebbe da ascrivere ad un *danno cronico arteriolare pre-glomerulare* che renderebbe difficoltosa l’autoregolazione del sangue nel glomerulo con un’aumentata pressione *intra*-glomerulare e successivo danno da insufficienza renale cronica.

La nefropatia uratica (rene gottoso) può determinare una ridotta funzione renale con perdita proteica, ridotta capacità di concentrazione delle urine e, secondo alcuni studi, può indurre un danno microvascolare. Il decremento farmacologico dell'uricemia elevata invece può rallentare la progressione del danno renale, con un netto miglioramento della perdita proteica e del filtrato glomerulare.

È stato anche documentato con l'esame bioptico un certo grado di correlazione positiva tra l'andamento dell'uricemia e la gravità delle alterazioni tubulo-interstiziali nei soggetti con una nefropatia da depositi di IgA.

Iperuricemia e dieta.

Dal 1988 al 1994 è stato effettuato lo “**Studio NHANE**” (*National Health And Nutrition Examination Survey*) su 14.761 soggetti sani e con un età ≥ 20 anni. È stata documentata una correlazione positiva e significativa tra l'assunzione di bevande industriali ricche di fruttosio e livelli plasmatici di acido urico, mentre non è stata dimostrata una correlazione positiva tra l'assunzione di bevande non zuccherate e l'andamento plasmatico dell'acido urico. Infatti, esistono alcuni rapporti tra fruttosio ed uricemia nella degradazione delle due sostanze. Quando il fruttosio si trasforma, con l'enzima fruttochinasi, in fruttosio-1-fosfato, l'AMP-ciclico presente prima dell'ipoxantina è in comune con la degradazione delle purine. Il fruttosio entra così a far parte del metabolismo che porterà a “formare” acido urico. Esiste però una diversa risposta tra il fruttosio presente nella frutta e quello industriale, probabilmente per la presenza nella frutta di fibre ed antiossidanti, in particolare della vitamina C che incrementa l'uricuria.

Vengono riportati e distinti i cibi più importanti da evitare, da limitare e da assumere prima e durante l'assunzione dei farmaci ipouricemizzanti:

1. *cibi da evitare* (per l'alto contenuto di purine): acciughe, sardine, cozze, crostacei, vongole, lenticchie, fegato, cuore, cervello ed altre interiora. Ma anche cacao, cioccolato, caffè e tè forti andrebbero esclusi dall'alimentazione perché apportano quantità importanti di teobromina, teofillina e caffeina, sostanze che derivano dalla xantina e che pertanto contribuiscono all'aumento dell'uricemia;
2. *cibi da limitare* (alcuni vegetali): spinaci, piselli freschi e surgelati, asparagi e cavolfiori. La frutta pur contenendo fruttosio può essere assunta in quantità moderate per la presenza di fibre;
3. *cibi controindicati*: le diete iperproteiche (la quota proteica non dovrebbe superare il grammo per kg di peso ideale) e le assunzioni elevate di fruttosio (fa parte della via metabolica che porta alla formazione dell'acido urico) che è presente in prevalenza nel miele, nei dolcificanti ipocalorici e nelle bibite industriali.

Il carico ponderale, il consumo eccessivo di alcol ($>300-350$ ml/*die*), la sedentarietà e i grassi saturi (contenuti in prevalenza nelle carni per il grasso visibile e invisibile, nel burro, nello strutto, nel lardo e negli oli di palma e di cocco aumentano la ritenzione degli urati) sono fattori che aggravano lo stato iperuricemico. Anche le diete dimagranti troppo restrittive

(quando si saltano i pasti!) e povere di carboidrati (che in qualsiasi regime dietetico dovrebbero rappresentare la fonte energetica principale) possono determinare uno stato di chetosi per sopperire alla mancanza di energia. Lo stato chetosico provoca a sua volta la riduzione del pH (acidificazione) che può favorire l'iperuricemia.

Iperuricemia e trattamento farmacologico cronico.

Tutti i lavori clinici considerati e le principali fonti della letteratura ci suggeriscono che la regolarizzazione dell'uricemia può favorire una prevenzione del danno *sub-clinico* e clinico, oltre ovviamente alle manifestazioni gottose. Ovviamente, devono essere trattati con cura tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare presenti nella sindrome metabolica, sia i maggiori (ipertensione arteriosa, dislipidemia nelle sue varie forme, diabete, eliminazione del fumo), che i minori. Il decremento dell'iperuricemia, da effettuarsi sempre dopo un attacco acuto di flogosi artritica gottosa con:

1. colchicina: mediamente 1 mg prima di ogni pasto (3 mg/*die* per 3-4 giorni) con attenzione agli effetti collaterali e ad eventuali interferenze farmacologiche;
2. antiinfiammatori/antidolorifici (FANS) presenti nella nostra farmacopea, secondo i comuni dosaggi proposti.

Superato lo stato di acuzie gottosa, oppure se ci si trova davanti ad un aumento cronico dell'uricemia, è *imperativo* effettuare la riduzione dello stato iperuricemico. Questo può essere raggiunto con un incremento dell'uricuria (Sulfinpirazone) oppure con una diminuita produzione (Allopurinolo e Febostat).

È possibile effettuare il *trattamento uricosurico* soltanto nei soggetti con una normale funzione renale ed in assenza di calcolosi uratica, ma viene utilizzato molto poco. Unico prodotto presente in Italia che aumenta l'uricuria è il *Sulfinpirazone* (100-800 mg/*die*) che può indurre effetti collaterali come flogosi a livello cutaneo, problemi a livello dell'intestino ed interazioni con il trasporto tubulare di alcuni farmaci. Altre sostanze, utilizzate per altre patologie, come ad esempio l'antiipertensivo Losartan ed il Fenofibrato che riduce i trigliceridi, hanno dimostrato un certo effetto uricosurico, ma non possono essere considerati sostanze di prima scelta.

Allopurinolo.

L'Allopurinolo (100-900 mg/*die* – in media 100-300 mg/*die*) inibisce, abbiamo visto, in modo competitivo l'enzima xantina-ossidasi, riducendo il passaggio metabolico da ipoxantina a xantina (Figura 1), le quali vengono eliminate con le urine. L'obiettivo è il raggiungimento di livelli accettabili dell'uricemia (<6 mg/dl). La sua efficacia è dimostrata da decenni di esperienza da parte di medici e pazienti, tuttavia l'effetto dell'Allopurinolo sull'incidenza degli attacchi ricorrenti di gotta non è stato mai dimostrato da studi controllati. Dopo la regressione di un attacco acuto di gotta è opportuno iniziare il trattamento con piccole dosi per aumentarle gradualmente (ad esempio, da 50 mg/*die* a 300 mg/*die* in 15-20 giorni).

Gli effetti collaterali sono molti, ma non frequenti (digestivi, dermatologici, ipersensibilità specie in presenza di insufficienza renale e durante terapie diuretiche, vasculiti, nefriti interstiziali, calcolosi di xantina e di ossipurinolo nei soggetti con elevata uricemia). Le principali interazioni farmacologiche sono con l'Azatioprina e con l'Ampicillina. In caso di insufficienza renale è opportuno ridurre la dose. Merita di essere ricordato un importante effetto collaterale ma molto raro, la "*Sindrome di Stevens-Johnson*" (caratterizzata da una reazione allergica, tra cui gravi reazioni cutanee con bolle simili a scottature a livello delle mucose).

Febuxostat.

Un secondo farmaco, il Febuxostat (80-120 mg/die), è stato in tempi recenti commercializzato in Italia. Si tratta di una molecola ipouricemizzante che non è un analogo purinico come l'Allopurinolo. È in grado di inibire la xantina-ossidasi e nel contempo riduce in maniera più efficace dell'Allopurinolo le specie reattive dell'ossigeno (ROS) nell'endotelio. Ad 80 mg/die ha dimostrato un effetto superiore all'Allopurinolo a 300 mg/die. Gli effetti collaterali sono in prevalenza disturbi digestivi, varie manifestazioni cutanee ed un lieve incremento delle transaminasi. Anche questo prodotto può determinare alcune forme di ipersensibilità come la "*Sindrome di Stevens-Johnson*".

Alcune interazioni farmacologiche possono essere indotte anche con questo prodotto (diminuita bio-trasformazione di Azatioprina e di Teofillina). L'efficacia è ridotta in presenza di insufficienza epatica. Viene eliminato attraverso la coniugazione con un enzima (UDGT – Uridin-Difosfato-Glucuronosil-Transferasi) e per ossidazione (citocromo P-450). Presenta una doppia via per l'eliminazione (epatica e renale) e non richiede aggiustamento di dose. L'eliminazione renale: il 3% come Febuxostat ed il 49% come metaboliti. Il farmaco non è stato studiato nei bambini o in giovani con meno di 18 anni.

Lo "**Studio CONFIRMS**" (*Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in subjects With Gout*) si è caratterizzato perché ha seguito per 180 giorni soggetti con normale ed alterata funzione renale (n=2.269) e tutti con una uricemia superiore ad 8 mg/dl. In modo casuale sono stati somministrati: Febuxostat 40 mg/die (non presente in Italia), Febuxostat 80 mg/die, Allopurinolo 300 mg/die (200 mg/die nei soggetti con ridotta funzione renale). L'*end-point* primario è stata la percentuale di soggetti che ha ottenuto una normalizzazione dell'uricemia (<6,0 mg/dl), sia in quelli con normale funzione renale, sia in quelli con un'alterata funzionalità (Fig. 5).

Sempre lo "**Studio CONFIRMS**" ha dimostrato in un sottogruppo di soggetti anziani (>65 anni) una maggiore efficacia di Febuxostat verso Allopurinolo nel portare l'uricemia a livelli ≤6 mg/dl. La Figura 6 mostra, in ratti trattati con una dieta normale ed una dieta ricca di fruttosio, gli effetti istologici nel rene a livello di un'arteria afferente al glomerulo di Febuxostat (FX) verso il Placebo (P).

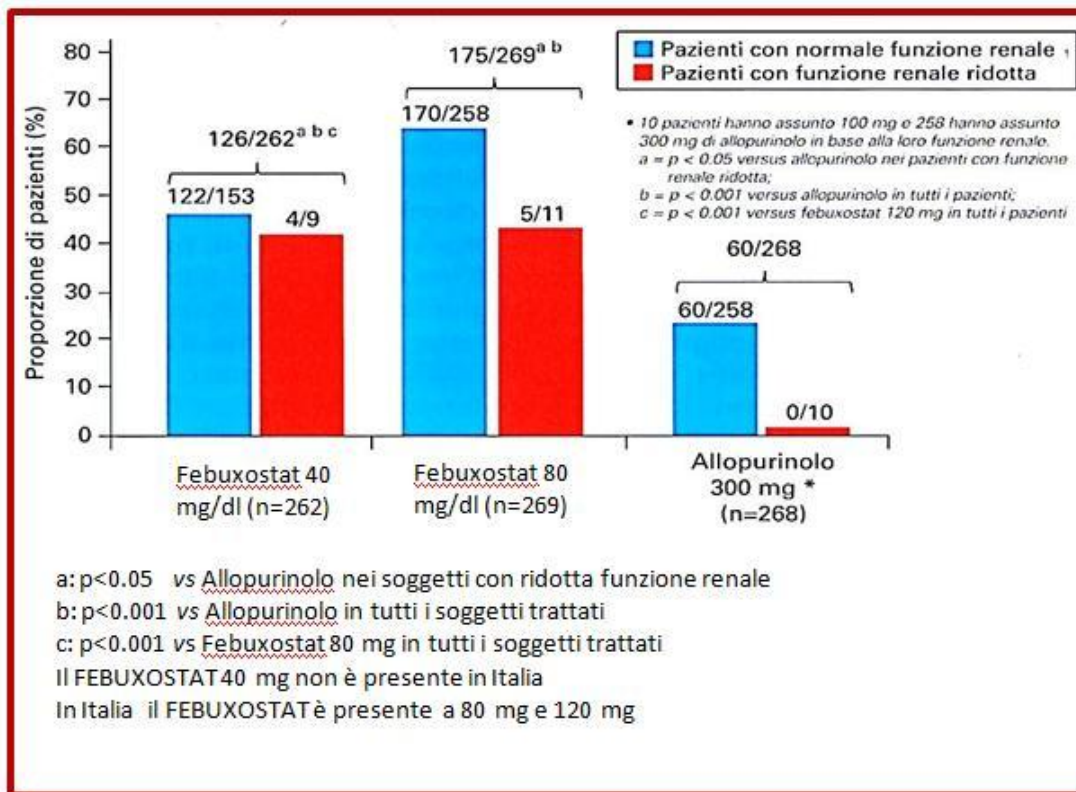


Fig. 5. Lo “Studio CONFIRMS” ha evidenziato una superiorità terapeutica (normalizzazione dell’uricemia: <6 mg/dl) del Febuxostat (80 mg/die) rispetto all’Allopurinolo (200-300 mg/die) nei soggetti con normale e con alterata funzione renale.

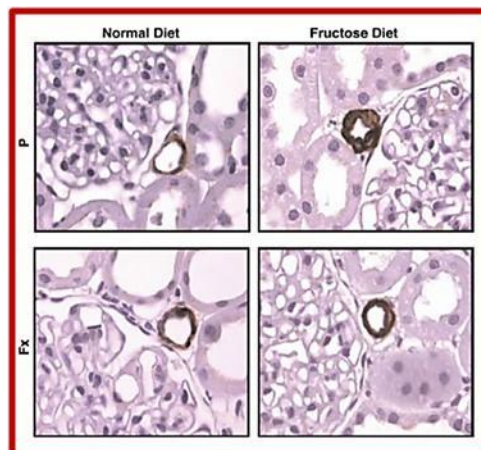


Fig 6. Effetti renali del Febuxostat (Fx) a confronto con il Placebo (P), a livello di un’arteria afferente al glomerulo, in ratti trattati con una dieta normale e con una dieta ricca di fruttosio. Si noti come il diverso trattamento (Febuxostat vs Placebo) influisca sul differente spessore dell’arteria. Per l’effetto iperuricemizzante del fruttosio si veda il testo.
 (Colorazione con acido periodico di Schiff [$\times 1,000$])

Confronto tra Allopurinolo e Febuxostat.

L'*Allopurinolo* effettua la cosiddetta "inibizione suicida" della xantina-ossidasi, a cui si lega, determinando la riduzione dall'enzima del "co-fattore molibdeno". Nei soggetti con ipertensione arteriosa e diabete di tipo 2° la terapia ipouricemizzante con Allopurinolo ha migliorato la disfunzione endoteliale.

Il *Febuxostat* invece è in grado di inibire in modo non competitivo la xantina-ossidasi, la formazione di urati e sembrerebbe più efficace nel ridurre le specie reattive dell'ossigeno (ROS) a livello endoteliale.

Pegloticase (non disponibile in Italia).

Per gli adulti colpiti da gotta o da una iperuricemia asintomatica *non-responder* oppure non tolleranti al trattamento con Allopurinolo o Febuxostat, l'Agenzia regolatoria degli Stati Uniti (*FDA - Food and Drug Administration*) ha approvato il Pegloticase (*Krystexxa*). Si tratta di un enzima che viene somministrato per infusione intravenosa ogni 14 giorni. L'effetto è quello di ridurre, sia i depositi dei cristalli di acido urico nelle articolazioni e nei tessuti, sia i livelli plasmatici dell'acido urico metabolizzandolo ed eliminandolo con le urine.

Rimedi fitoterapici.

Esistono alcuni rimedi fitoterapici che possono coadiuvare o, in casi non gravi, sostituire la terapia farmacologica ipouricemizzante. Se ne possono ricordare alcuni tra i principali:

1. il *Ribes Nigrum*: che può essere utilizzato per l'azione antiinfiammatoria, diuretica, nell'iperuricemia e negli episodi gottosi.
2. la *Spiraea Ulmaria* (regina dei prati): che facilita l'escrezione di acido urico.
3. l'*Equisetum Arvensis* (coda cavallina): è particolarmente indicata nelle nefropatie e nelle infiammazioni delle vie urinarie specie vescicali.
4. l'*Urtica Dioica* (ortica): possiede un'azione nel ridurre l'acido urico aumentato.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858-62.

Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xantine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis* 2014; 237: 562-7.

Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 63.

- Bologna E. L'acido urico: fatti e misfatti. *Il Policlinico, Sez. pratica* 2010; 117:161-74.
- Borghi C, Desideri G, Degli Esposti L, et al. L'evoluzione delle conoscenze su acido urico: il Progetto Cristal. Ed Scientifiche SINERGIE, Milano 2014. www.edizionisinergie.com.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37: 1503-7.
- Di Veroli C. Ipertensione Arteriosa. In: Di Veroli C, De Blasio A. *Nefrologia*. Milano: McGraw-Hill, 1994.
- 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. *Circulation* 2002; 105: 2619-24.
- ESH/ESC Task Force. Guidelines 2013 for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
- Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-11.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247-52.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811.
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 924-32.
- Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescent. *Circulation* 2007; 115: 2526-32.
- George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508-16.
- Grayson PC, Kim SY, La Valley M, et al. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102-10.
- Hofman A, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 661-708.
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-90.
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298-303.

Laura G, Tapia E, Bautista-Garcia P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F710-F718.

Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-70.

Lindholm LH, Ibsen H, Dallof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2000; 359: 1004-10.

Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. *Reumatismo* 2013; 65: 4-21.

Mara A, McAdams-DeMarco P, Maynard JW, et al. From the Department of Epidemiology, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; 1 and the Division of Rheumatology, School of Medicine, Johns Hopkins University Baltimore. *Clin Hypertension* 2012; 14: 675-9.

Masciangelo R. *Statistica. Verifiche, simulazioni, esercizi*. Roma: Nuova cultura, 2010.

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: 1101-6.

Menotti A. *La prevenzione della cardiopatia coronarica*. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1976.

Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 89-95.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-631.

Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-6.

Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric excretion in humans. *Am J Physiol* 1965; 268: E1-E5.

Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-28.

Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 710-8.

Schächinger V, Zeiher AM. Atherogenesis: recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2055-64.

Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 136-40.

Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et 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: 1540-8.

Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.

Trifiro G, Morabito P, Tavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 694-700.

Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072-8.

Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care* 2011; 34: 126-8.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147-53.

Prof. Claudio Di Veroli, già Docente di Nefrologia "Sapienza" Università di Roma.
"Centro dell'Ipertensione e delle Malattie Metaboliche e Renali", Casa di Cura "San Domenico", Roma.

Per la corrispondenza: c.diveroli@tin.it