

# Approccio non solo farmacologico all'iperuricemia: un fattore sottovalutato?

Dario Bertolotti

Ospedale Regionale di Lugano - EOC

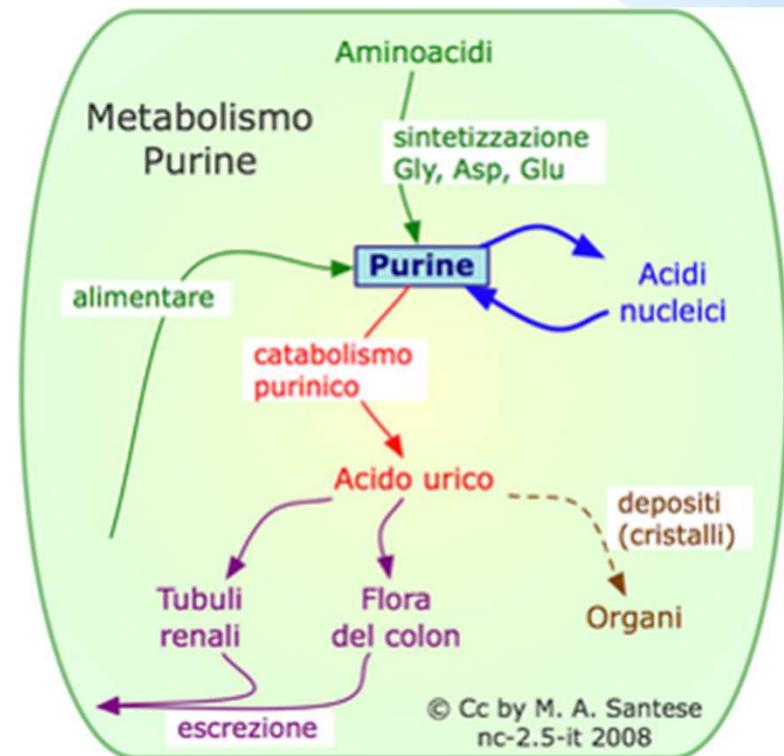


Société Suisse de Nutrition Clinique  
Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz  
Società Svizzera della Nutrizione Clinica

*Nutrition, Zurigo ETH 30.06.2017*

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine. Le più importanti fonti di purine possono essere endogene, per sintesi *de novo*, oppure esogene, cioè derivate dalla dieta.

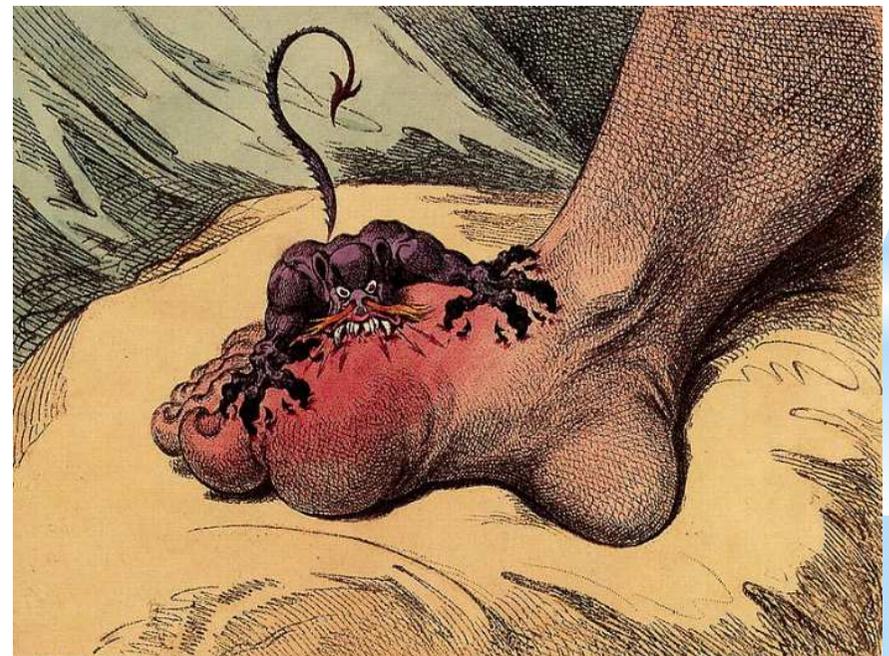
L'iperuricemia può dipendere da un'aumentata produzione o da una ridotta escrezione dell'acido urico, o da una combinazione di entrambi questi processi.

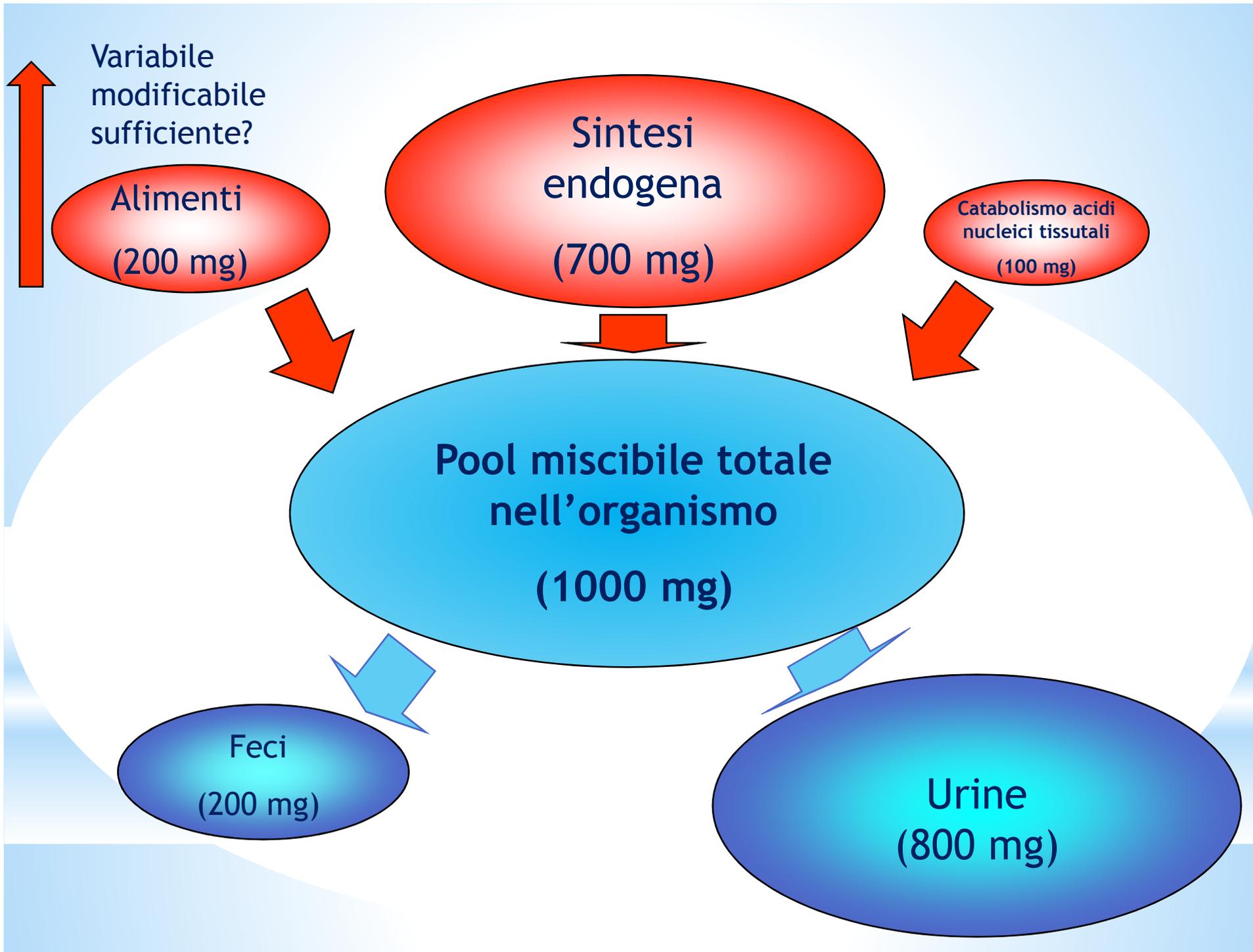


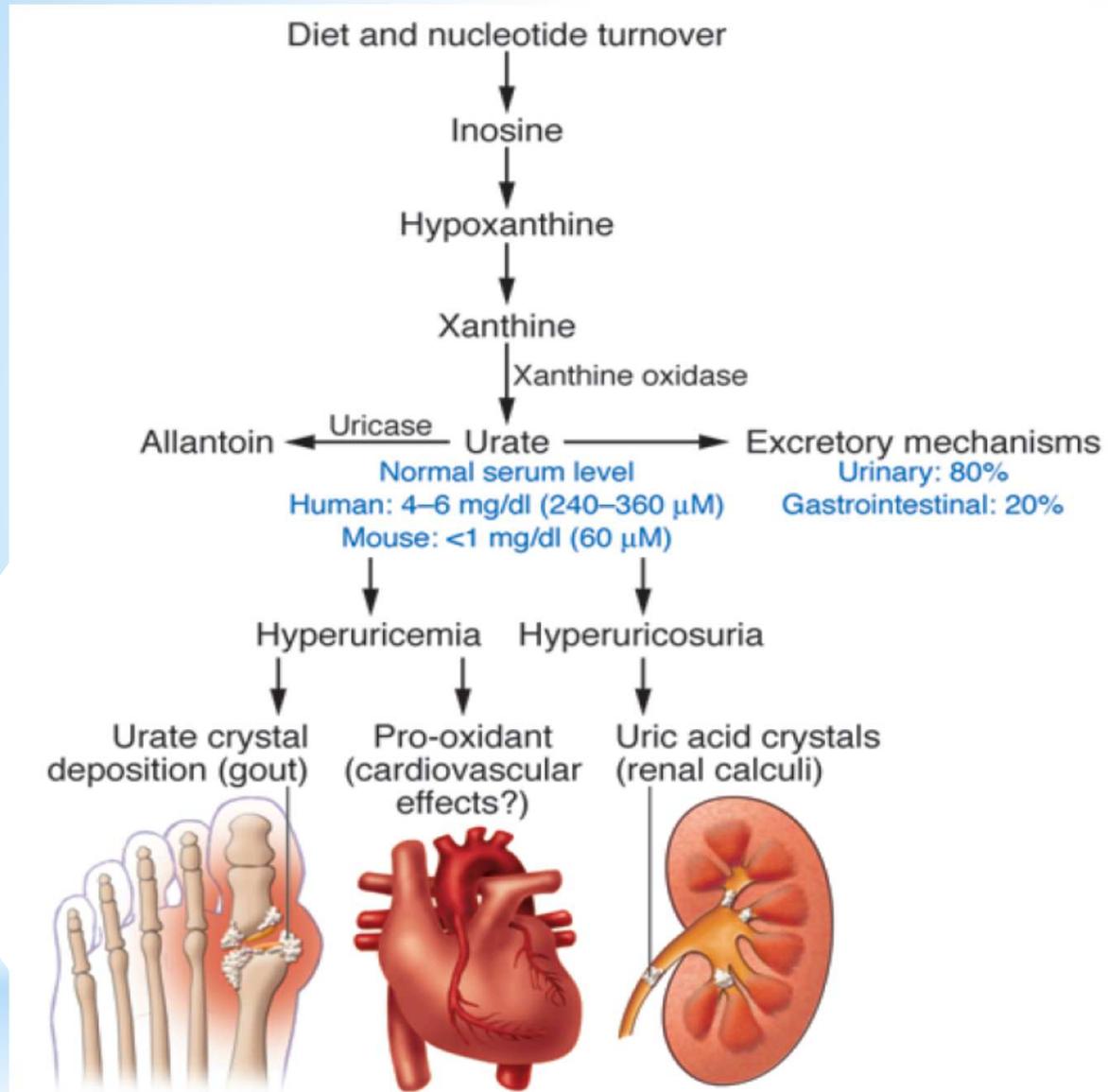
Si parla di **iperuricemia** quando i livelli di acido urico nel sangue (uricemia) superano i livelli di normalità, che poi sono quelli di solubilità di questa sostanza ( $> 360 \mu\text{mol/l}$ ).

Il 25% dei soggetti con iperuricemia asintomatica ha depositi di cristalli intrarticolari, con **forte predisposizione alla gotta**.

*(Ann Rheum Dis, 2015,74,908-911)*



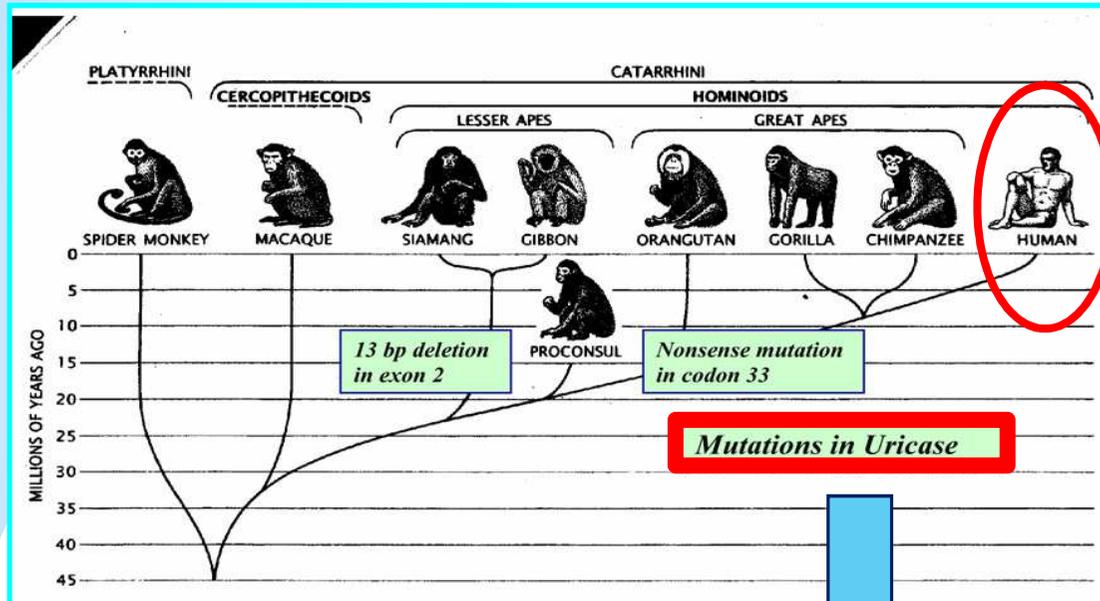




# Condizioni associate alla iperuricemia

- Sindrome metabolica
- Ipertensione arteriosa
- Obesità, sovrappeso
- Nefropatie (ridotto GFR, microalbuminuria)
- Vasculopatie (carotide, coronarie, periferiche)
- Ictus
- Disfunzione endoteliale
- Stress ossidativo

# Conseguenze delle mutazioni dell'uricasi durante l'evoluzione



Maggiore sopravvivenza in carenza di nutrienti, acqua e sali

↑ Neuroprotezione

↑ Acido urico

↑ Pressione arteriosa

↑ Sodiocensibilità

↑ Insulinorestenza

Obesità centrale

## Specific Recommendations: GENERAL HEALTH, DIET, AND LIFESTYLE MEASURES FOR GOUT PATIENTS#:

# Evidence Grades for Recommendations:

Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses

Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.

Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

- Weight loss for obese patients, to achieve BMI that promotes general health
- Healthy overall diet <sup>^</sup>                      • Smoking cessation
- Exercise (Achieve physical fitness)    • Stay well hydrated

Avoid	Limit	Encourage <sup>&gt;</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organ meats high in purine content (eg, sweetbreads, liver, kidney)</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>B</b></p>	<p>Serving Sizes of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beef, Lamb, Pork</li> <li>• Seafood with high purine content (eg, sardines, shellfish)</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-fat or non-fat dairy products</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>B</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• High fructose corn syrup-sweetened sodas, other beverages, or foods</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Servings of naturally sweet fruit juices</li> <li>• Table sugar, and sweetened beverages and desserts</li> <li>• Table salt, including in sauces and gravies</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vegetables</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>C</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol overuse (defined as more than 2 servings per day for a male and 1 serving per day for a female) in all gout patients</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any alcohol use in gout during periods of frequent gout attacks, or advanced gout under poor control</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol (particularly beer, but also wine and spirits) in all gout patients</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>B</b></p>	

<sup>^</sup>Without a specific task force panel (TFP) vote, adherence to diets for cardiac health and control of co-morbidities such as obesity, metabolic syndrome, diabetes, hyperlipidemia, and hypertension was stressed for gout patients, as appropriate.

<sup>></sup> The TFP recommendation to "encourage" intake was not intended to advocate excesses in consumption of specific dietary items. There was a lack of TFP voting consensus on: Cherries and Cherry Products, Ascorbate (In Supplements or Foods), Nuts, Legumes. The TFP did not specifically vote on the question of limits on consumption of purine-rich vegetables and legumes.

## Strategia dietetica:

- Molto importante una abbondante idratazione (2-3 l/die) aiuta la solubilità degli urati.
- L' alcalinizzazione delle urine aiuta ad aumentare l'escrezione di acido urico quindi:
  - abbondanti quantità di verdura
  - basso tenore in grassi
  - abolizione degli alcolici e superalcolici.
- La birra contiene un purina, la guanosina, che contribuisce direttamente a produrre acido urico. Invece accettabile un quantitativo moderato (due bicchieri) di vino rosso al giorno.

*Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.- Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 2004; 363: 1277.*

*Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2004;51:1023-9.*

### ALIMENTI DA EVITARE ricchi in purine

#### Cibi ad elevatissimo contenuto in purine (150 - 825mg/100g di alimento)

Minestre :	evitare estratti e brodi di carne
Carne :	cervella, fegato, selvaggina, vitello, manzo, rognone
Pesce :	molluschi, sardine, acciughe, aringhe
Salumi:	in genere
Dadi	in genere
Salse :	di carne e pesce, concentrati di carne e pesce

#### Cibi ad elevato contenuto in purine (15 - 150mg/100g di alimento)

Minestre :	estratti e brodi di carne
Cereali integrali:	in genere, crusca di grano, farina d'avena, germe di grano
Carne :	in genere
Pesce :	in genere
Formaggi :	formaggi stagionati, formaggi piccanti (gorgonzola, pecorino, ecc..)
Legumi :	ceci, fagioli, fave, piselli, lenticchie
Verdura :	asparagi, cavolfiori, funghi, spinaci
Frutta :	secca in genere

### ALIMENTI CONSIGLIATI poveri in purine:

#### Cibi a basso contenuto in purine (0 - 50mg/100g di alimento)

Bevande :	in genere come: acqua, the, caffè, spremute di frutta fresca
Minestre:	di sole verdure
Cereali non integrali :	riso, pasta, pane bianco, cracker, fette biscottate
Carne :	carni non vietate, precedentemente una volta al giorno
Uova :	in genere
Latte e derivati: come:	latte parzialmente scremato, yogurt magro, formaggi magri ricotta fresca magra, formaggio fresco, mozzarella magra, formagella magra
Verdure :	escluse quelle elencate sopra
Frutta :	fresca in genere

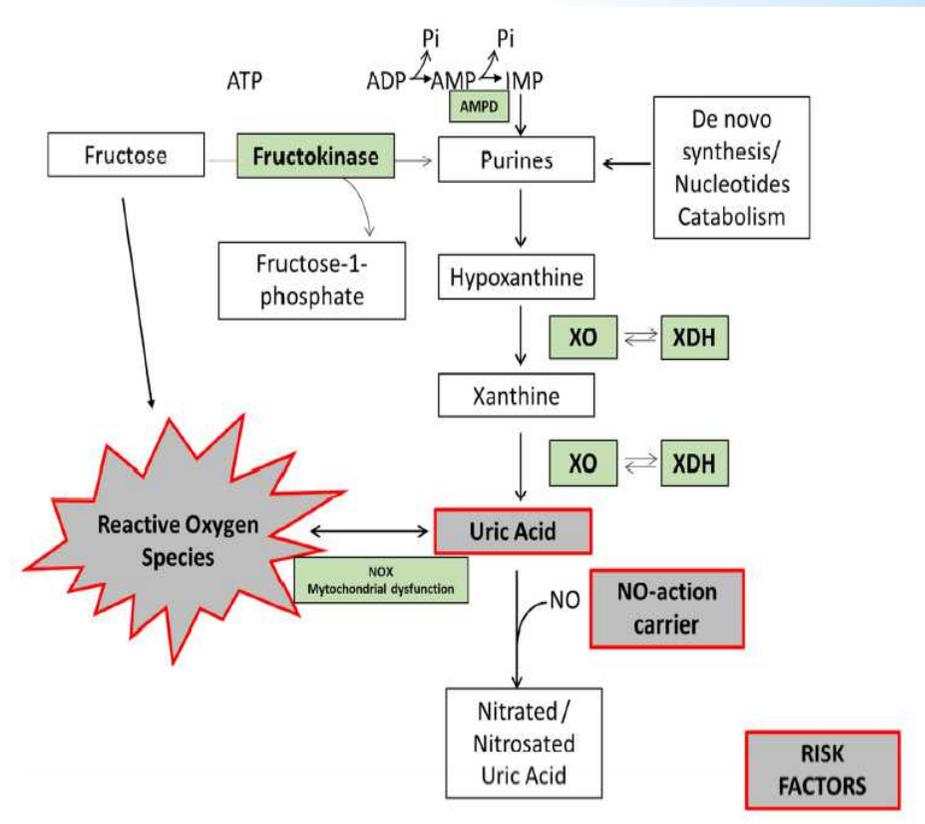
Choi HK, Liu S, Curhan G.  
*Intake of purine-rich foods, protein and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2005; 52: 283.*

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G.  
*Purine rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med 2004;350:1093-103.*

Il fruttosio, presente in grandi quantità come additivo in molte bevande e alimenti, è un potente induttore dell'iperuricemia.

### Dolcificanti come:

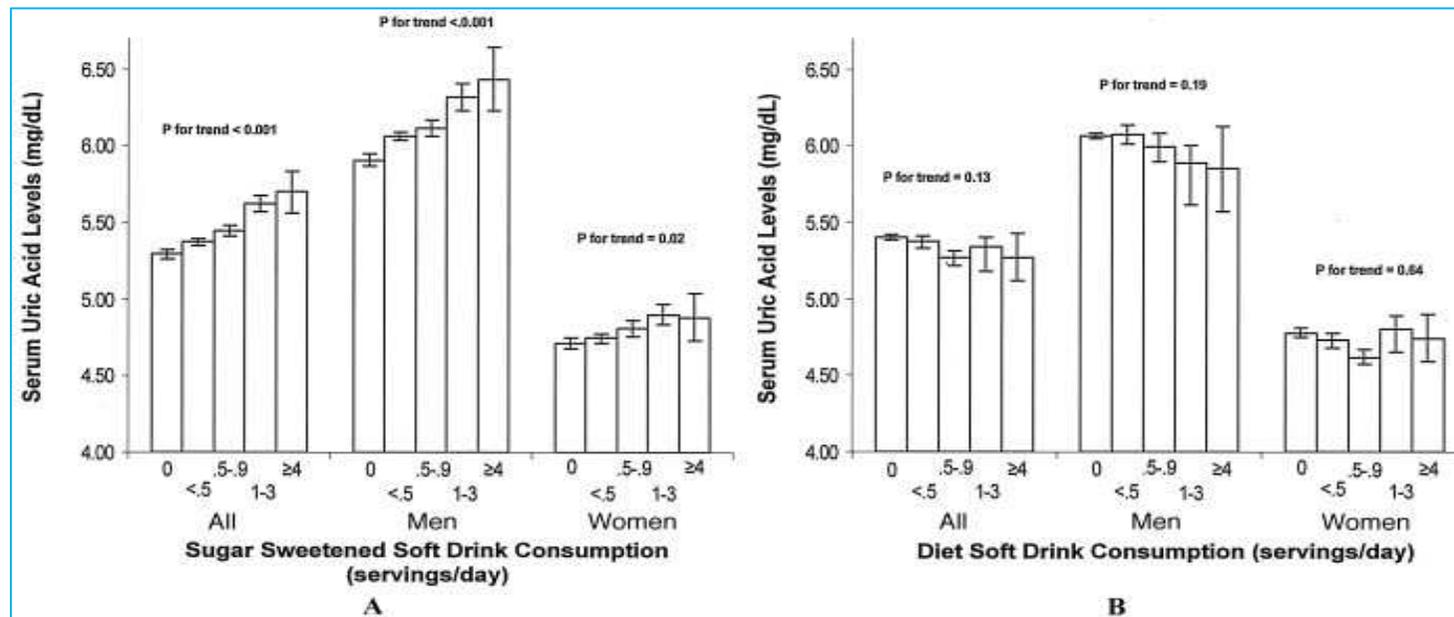
- Miele
- Saccarosio (glucosio-fruttosio)
- HFCS fruttosio libero (High Fructose Corn Syrup - 55% Fru e 45% Glu). Prodotto dal mais. Amido idrolizzato a glucosio, che viene poi parzialmente convertito in fruttosio attraverso una isomerizzazione enzimatica. Basso costo, alto potere dolcificante, buona lavorabilità.



Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG - Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients* - 2017 Apr 18;9(4).

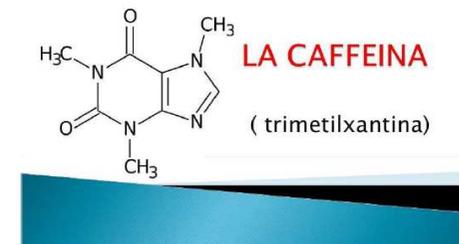
Choi HK, Curhan G. - Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336:309-12.

Nel Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) condotto in 14.761 soggetti sani (età  $\geq 20$  anni) si è evidenziata una correlazione diretta tra assunzione di bevande zuccherate ricche in fruttosio e livelli sierici di acido urico (A), correlazione che viceversa non è emersa in seguito ad assunzione di bevande prive di zuccheri (B).



## Possono contribuire nel miglioramento dell'iperuricemia alcuni alimenti quali:

- Ciliegie, contengono antocianine, che sono potenti antiossidanti, hanno proprietà anti-infiammatorie e sono in grado di ridurre la sintesi di acido urico.
- Caffè, grazie all'azione della caffeina (1,3,7 trimetil xantina) che potrebbe avere un effetto inibitore sulla xantina ossidasi già dimostrato sui ratti.



Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter D, Choi HK. - Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis & Rheum* Vol. 64, No. 12, December 2012, pp 4004 - 4011.

Hyon K. Choi, Walter Willett, Gary Curhan - Coffee Consumption and Risk of Incident Gout in Men Vol. 56, No. 6, June 2007, pp 2049-2055. *American College of Rheumatology*.

Choi HK, Curhan G. - Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:816-21.

- Alimenti ricchi in vitamina C e sua integrazione, tra le vitamine è la più studiata e ha dato risultati promettenti, nella diminuzione dei livelli sierici di acido urico, la sua azione sembra riferita alla capacità di aumentare l'escrezione di urati tramite le urine.
- Importante evitare digiuni prolungati e diete rigorosamente ipocaloriche.



*Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. J Rheumatol 2008;35:1853-8.*

*Mitch WE, Johnson MW, Kirshenbaum JM, Lopez RE. Effect of large oral doses of ascorbic acid on uric acid excretion by normal subjects. Clin Pharmacol Ther 1981 Mar;29:318-21.*

*Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. Ann Intern Med 1976 Apr;84:385-8.*

*Berger L, Gerson CD, Yu TF. The effect of ascorbic acid on uric acid excretion with a commentary on the renal handling of ascorbic acid. Am J Med 1977.*

**Proteins:** 10–20% of total energy in patients without nephropathy (if nephropathy, less protein).

**Saturated and transaturated fatty acids:** combined <10% of the total daily energy. A lower intake, <8%, may be beneficial if LDL-C is elevated.

**Oils rich in monounsaturated fatty acids** are useful fat sources and may provide 10–20% total energy, provided that total fat intake does not exceed 35% of total energy.

**Polyunsaturated fatty acids:** up to 10% total daily energy.

**Total fat intake** should not exceed 35% of total energy, or those who are overweight, fat intake <30% may facilitate weight loss. Consumption of two to three servings of—preferably—oily fish each week and plant sources of n-3 fatty acids (e.g. rapeseed oil, soybean oil, nuts and some green leafy vegetables) are recommended to ensure an adequate intake of n-3 fatty acids. Cholesterol intake should be <300 mg/day and be further reduced if LDL-C is elevated. The intake of trans fatty acids should be as small as possible, preferably none from industrial origin and limited to <1% of total energy intake from natural origin.

**Carbohydrate** may range from 45–60% of total energy. Metabolic characteristics suggest that the most appropriate intakes for individuals with DM are within this range. There is no justification for the recommendation of very low carbohydrate diets in DM. Carbohydrate quantities, sources and distribution should be selected to facilitate near-normal long-term glycaemic control. In those treated with insulin or oral hypoglycaemic agents, timing and dosage of the medication should match quantity and nature of carbohydrate. When carbohydrate intake is at the upper end of the recommended range, it is important to emphasize foods rich in dietary fibre and with a low glycaemic index.

European Heart Journal Advance Access published August 30, 2013



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehs108

ESC GUIDELINES

**Vegetables, legumes, fruits and wholegrain cereals** should be part of the diet.

**Dietary fibre** intake should be >40 g/day (or 20 g/1000Kcal/day), about half of which should be soluble. Daily consumption of ≥5 servings of fibre-rich vegetables or fruit and ≥4 servings of legumes per week can provide minimum requirements for fibre intake. Cereal-based foods should be wholegrain and high in fibre.

**Alcohol drinking** in moderate amounts, not exceeding two glasses or 20 g/day for men and one glass or 10 g/day for women,<sup>89</sup> is associated with a lower risk of CVD, compared with teetotalers and heavy alcohol drinkers, both in individuals with and without DM.<sup>137</sup> Excessive intake is associated with hypertriglyceridaemia and hypertension.<sup>89</sup>

**Coffee drinking:** >4 cups/day is associated with a lower risk of CVD in people with T2DM,<sup>138</sup> but it should be noted that boiled coffee without filtering raises LDL-C and should be avoided.<sup>139</sup>

## Dieta quali quantitativa bilanciata (modello mediterranea):

- Carboidrati 45 - 60% kcal/tot (no esclusione)
- Zuccheri semplici preferibile esclusione (alto Indice Glicemico) **Fruttosio**
- Proteine 10 - 20% **Purine**
- Grassi fino ad un 30 - 35% di qualità:
  - polinsaturi > 10%, monoinsaturi 10 -20%, saturi e trans < 10%, colesterolo < 300mg/die
- Fibre > 40g/die
- Vitamine e sali minerali adeguati **Antocianine, Vitamina C.**

# Conclusioni

Ad oggi la prassi più comune è di prescrivere farmaci nella gestione delle iperuricemie.

Anche se la terapia farmacologica rappresenta ancora il rimedio principale, l'importanza dello stile di vita e degli aspetti dietetici è ormai confermata.

Un corretto stile di vita associato ad una corretta alimentazione, possono aiutare a mantenere livelli adeguati di acido urico, al fine di evitare depositi di cristalli intrarticolari, fattore molto predisponente alla gotta.

Abbiamo ancora poca letteratura sugli effetti e i dosaggi specifici dei vari “farmakonutrienti” che potrebbero essere molto utili alla modulazione del metabolismo purinico.

Doh je <sup>De Gra!</sup> sin

**Dhanyawaad**

**Thank you!** Muchas gracias

**Spasibo Shukran gazilan**

**obrigado Grazie** Dhanyabad

**Danke schön! Domo Arigato**

**Maraming salamat** **Dank u wel**

**Gestena** **Dakujem vam**

**MERCI BEAUCOUP** **Köszönöm**

**Dziękuję** قUSEN قAKK **Kiitos**

**De Gra!** **TACKAR SA MYCKET**