

# Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

## Stile di vita e farmaci per prevenire e contrastare la gotta

**Domanda** L'acido urico elevato nel sangue (iperuricemia) è un rischio cardiovascolare dimostrato? Il nuovo farmaco contro l'iperuricemia febuxostat è più efficace e sicuro del vecchio allopurinolo? Quale stile di vita protegge dalla gotta ed evita i suoi attacchi?

**Scheda 134/2018**



**Premessa.** La gotta è un'artrite che causa forte infiammazione delle articolazioni periferiche (dita, soprattutto alluce, piedi...) per il deposito di cristalli di sali di **acido urico**, che in forme croniche possono dare accumuli visibili (detti tofi) e calcoli urinari.

I mammiferi hanno un gene che rende l'acido urico più solubile ed eliminabile, ma l'uomo e le scimmie superiori l'hanno perso nell'evoluzione, forse perché livelli maggiori di acido urico aiutano a mantenere la pressione arteriosa nella stazione eretta. L'acido urico, però, è anche un potente **antiossidante** e sembra **potenziare le difese immunitarie da infezioni e tumori**<sup>1, a</sup>, oltre alle **funzioni cerebrali**. Si è anche ipotizzato che riduca il rischio di **morbo d'Alzheimer** e di **Parkinson**<sup>2</sup>; livelli alti si associano anche a **minor rischio di fratture**<sup>2</sup>.

La quantità di acido urico che in genere resta sciolta nei liquidi corporei è di ~7 mg/dl; se superiore, può precipitare in cristalli, a partire dalle articolazioni dove l'acidità è maggiore. Ma ciò non comporta per forza un attacco di gotta, che nell'arco di 15 anni si ha solo nel 9% dei soggetti con iperuricemia a 7-8 mg/dl, e non arriva al 50% neppure nei soggetti con 10 mg/dl o più<sup>2</sup>.

Terapie degli attacchi acuti sono **ghiaccio** e corticosteroidi (30-35 mg di prednisolone per alcuni giorni) o antinfiammatori/FANS o colchicina a dosi basse (1,2 mg, poi 0,6 mg dopo un'ora), efficaci quanto dosi alte e con meno effetti avversi gastrointestinali<sup>2</sup>. Per attacchi singoli o infrequenti non si consigliano farmaci per ridurre l'iperuricemia<sup>2</sup>; se gli attacchi sono frequenti si considera l'**allopurinolo**, che comunque li ridurrebbe solo dopo 1 anno o più di cura<sup>2</sup>. I suoi effetti avversi includono eruzioni cutanee, in genere lievi, ma 1 soggetto su 1.000 può sviluppare forme molto gravi. Puntare a tenere l'acido urico sotto i 6 mg/dL



Alcune variazioni genetiche causano livelli sempre più alti di acido urico. Se questo fosse una causa di ipertensione e infarto, chi ha tali geni dovrebbe avere anche eccessi di ipertensione e infarti, ma non è così!

pare ridurre a metà o meno gli attacchi annuali di gotta (per altro non frequenti), rispetto a chi resta sopra 6 mg/dL, ma alcune linee guida preferiscono il solo controllo dei sintomi<sup>2</sup> rispetto alla profilassi a lungo termine raccomandata dalle Società professionali specialistiche<sup>2</sup>, spesso molto *interventiste*.

La disponibilità di un nuovo farmaco, **febuxostat**, ~20 volte più costoso di allopurinolo, ha aperto un dibattito su presunti rischi cardiovascolari (CV) e di mortalità associati a iperuricemia, con spinte a monitorarla negli assistiti e a **"portare a target"** gli iperuricemici. Varie Società professionali mediche hanno aderito in modo poco critico a queste campagne.

### "Allarmi" da ridimensionare

Analisi combinate di ricerche con problemi metodologici<sup>2</sup> hanno lanciato allarmi su aumenti di mortalità associati e invocano **terapie del dato di laboratorio "iperuricemia"** (da ridurre a 5,5 mg/dl, e persino "4,5 per la donna"<sup>b</sup>), ma non sono state confermate da analisi più attente.

La conclusione a oggi più completa e rigorosa è di una cosiddetta **Revisione Ombrello**, che ha sintetizzato tutte le analisi combinate di ricerche sia di disegno meno valido (osservazionali), sia di maggior validità (randomizzate controllate; e di randomizzazione mendeliana, che considerano l'assetto genetico), su oltre 130 esiti di salute. Nessuna associazione tra uricemia e malattie rilevata nelle ricerche meno valide è classificata **convincente**. Le ricerche più valide confermano prove convincenti solo per iperuricemia e rischio di

Curare *ogni* iperuricemia, o ciò che la provoca?!



Dott. Maurizio Bardi, MMG Milano

**Risposta No.** Mancano prove convincenti che l'iperuricemia causi altre malattie oltre a gotta e ricorrenze di calcoli renali (e l'acido urico si associa anche a benefici inaspettati!).

**Febuxostat** non è più efficace di allopurinolo, e può causare **maggiore mortalità**.

Uno **stile di vita salutare** è la **prima difesa**.

Si ringrazia



Regione Lombardia

**Tab. 1 – CARES: eventi avversi durante la terapia o 30 gg dopo cessazione<sup>2</sup>**

Esito	Febuxostat (n. ~3.100)	Allopurinolo (n. ~3.100)	Aumento % di rischio (con Febuxostat)
	n. di pazienti	pazienti (%)	(%)
Esito primario composito (morte CV, infarto cardiaco e ictus non fatali, rivascolarizz. urgente da angina instabile)	242 (7,8%)	238 (7,7%)	+0,1%
Morte cardiovascolare	62 (2,0%)	41 (1,3%)	+49,0%
Morte da ogni causa	92 (3,0%)	72 (2,3%)	+26,0%
Attacchi acuti gotta/anno	0,68	0,63	+8,0%

**gotta**, e farmaci contro l'iperuricemia e **minor ricorrenza di calcoli renali**. Anche per ipertensione e malattia renale cronica ricerche genetiche non confermano un ruolo causale dell'uricemia.

Chi ha iperuricemia è in genere a maggior rischio d'ipertensione<sup>c</sup>, diabete, patologie CV, ma potrebbe essere perché l'iperuricemia e tali malattie hanno fattori di rischio comuni, ad es. sovrappeso e obesità. Questi fattori non si controllano "curando il parametro iperuricemia".

### Se si tratta l'iperuricemia, preferire allopurinolo

L'insieme delle ricerche<sup>2</sup> mostra che **febuxostat** ha più probabilità di ridurre l'uricemia sotto 6 mg/dl, ma, a sorpresa, **ha aumentato il rischio di attacchi di gotta (+16%)** rispetto ad allopurinolo. Cioè cura meglio il parametro orientato alla malattia, ma peggio quello che interessa al paziente. Dunque, non essendo febuxostat superiore in esiti clinici rilevanti, il suo maggior costo rendeva discutibile prescriverlo.

Una svolta è venuta dalla ricerca CARES<sup>2</sup>, che ha confrontato febuxostat e allopurinolo per 32 mesi in ~6.200 pazienti con malattie CV, gotta e uricemia media 8,7 mg/dl. I risultati (Tab. 1) condannano febuxostat, a maggior ragione perché le altissime interruzioni di terapia (febuxostat oltre 57%, allopurinolo 56%) riducono le differenze negli esiti.

Gli autori di CARES, tutti in relazioni finanziarie con lo sponsor commerciale, concludono "febuxostat non è stato inferiore ad allopurinolo nei tassi di eventi avversi CV. Mortalità da tutte le cause e CV erano più alte con febuxostat". Takeda, produttore di febuxostat e sponsor di CARES, ha partecipato al suo disegno, alla sua conduzione, al monitoraggio e raccolta dati, loro conservazione e analisi (anche se le analisi statistiche per il Comitato di Sorveglianza sulla Sicurezza sono di un gruppo statistico indipendente). Le citate circostanze non rendono meno credibile, ma ancora più credibile il risultato negativo per febuxostat.

### Alimentazione protettiva

**Ridurre (evitare) frattaglie, carni rosse o lavorate, pesci in scatola.** Sono i cibi più ricchi di

acido urico e di purine, suoi precursori, contenute nei nuclei cellulari. Ridurre al minimo le purine nella dieta abbassa l'uricemia di ~1 mg/dl, ma aiuta anche a limitare rischiosi grassi animali. I vegetali, anche quelli piuttosto ricchi di purine (soia/legumi, spinaci, cavolfiori, funghi) **non** si associano a gotta. Meglio **diete vegetariane**. Tra l'altro, anche eccessi di proteine carne e favoriscono la sintesi di acido urico.

**Dieta Dash.** Riduce la gotta<sup>3</sup>; è ricca di cereali integrali, verdura, frutta fresca e secca oleosa, legumi, latticini magri (yogurt e

altri derivati del latte non contengono purine).

**Tornare in peso forma.** Uricemia e gotta migliorano perdendo peso<sup>4</sup>, ma **non troppo in fretta**, per evitare rapide demolizioni di nuclei cellulari (→ purine) e accumulo di acetone e analoghi (il corpo brucia grassi nel dimagrimento drastico), che acidificano, favorendo attacchi di gotta.

**Evitare l'alcol.** Scatenata attacchi di gotta, la **birra** più del vino. Inoltre, una monumentale ricerca mondiale mostra oggi che la **mortalità è minima** con consumi d'alcol **tra 0 e meno di 1 bicchiere di vino** al dì<sup>5</sup>.

**Ridurre zuccheri.** È rischioso soprattutto il **fruttosio** (evitare **bibite zuccherate**), precursore della sintesi di acido urico. La sete va soddisfatta con un buon apporto d'**acqua**<sup>6</sup>. Un buon consumo di frutta, invece, è utile per mantenere l'acido urico in soluzione ed eliminarlo meglio, e apporta altri preziosi principi nutritivi, tra cui la vit. C, che protegge dall'iperuricemia da fruttosio.

**Caffè e tè?** Il consumo complessivo di tè o di caffeina da fonti diverse dal caffè **non** si associa a gotta, mentre il consumo a lungo termine di **caffè risulta preventivo** in proporzione alla dose<sup>7</sup>. Ma chi ha la gotta e non usasse caffè, inizi con cautela. E sempre senza zucchero.

**dott. A. Donzelli, Consulente Appropriately CP – ATS Milano**

1. Tu H. Cancer associated... disease markers: cohort study. *BMJ* 2018; 360.
2. I riferimenti bibliografici sono nella *Pillola di BPC* 150-151/2018.
3. Rai SK et al. Dietary Approaches Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, risk of gout in men: cohort study. *BMJ* 2017;357:j1794.
4. Nielsen SM et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: syst. review longitudinal studies. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1870.
5. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol burden 195 countries, 1990-2016: syst. analysis GB of Disease Study 2016. *Lancet*, agosto 2018.
6. v. *Pillole di educazione sanitaria* 50/2009 e 123/2016.
7. Choi HK. Coffee and incident gout in men. *Arthritis Rheum* 2007;56:2049.

(a) Diabete e altre condizioni croniche si associano a maggior rischio di cancro. Per l'iperuricemia nei maschi può esser vero il contrario<sup>1</sup>.

(b) Presidente Società Italiana Ipertensione Arteriosa, Congresso ESH 2014.

(c) Se per l'ipertensione si usa un sartano, preferire **losartan**, che sembra riduca l'uricemia, mentre **altri sartani** l'aumentano<sup>2</sup>.

