



ACIDO URICO E RISCHIO CARDIORENALE: MARKER O CONCAUSA?

Gianni Bellomo, Sandro Venanzi, Mario Timio

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Battista, Foligno (PG)

Uric acid and cardiorenal risk: marker or cause?

An association between high levels of serum uric acid and cardiovascular as well as renal disease has been proposed for many decades. However, only recently compelling basic science data, small clinical trials, and epidemiological studies have provided support to the idea of a true causal effect. In this noncomprehensive review, we present recently published data that evaluate the association between hyperuricemia and selected cardiovascular and renal diseases, with a final conclusion about the possibility of this association being causal.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Uric acid,
Chronic
kidney disease,
Cardiovascular
risk

PAROLE CHIAVE:

Acido urico,
Malattia renale
cronica,
Rischio
cardiovascolare

Indirizzo degli Autori:

Dr. Gianni Bellomo
S.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Giovanni Battista
Via Arcamone 1
06034 Foligno (PG)
e-mail: bellompg@tin.it

L'acido urico (UA), un composto organico dotato di proprietà antiossidanti, dalla formula chimica $C_5H_4N_4O_3$, rappresenta il prodotto finale di ossidazione del catabolismo delle purine nell'uomo. Presenteremo qui di seguito le evidenze sperimentali, epidemiologiche e cliniche, che legano l'UA alla malattia cardiovascolare e renale; esula dallo scopo di questa rassegna la trattazione della fisiologia e della genetica dell'UA: i lettori interessati possono consultare gli interessanti lavori di So e Thorens (1) e di Wright (2).

ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Un legame fra iperuricemia e disordini cardiovascolari è stato ipotizzato per decenni. Non era stato chiarito, tuttavia, se l'UA rappresentasse solo un marker di rischio cardiovascolare o se ne costituisse un vero fattore causale. Nel 1965, Sir Austin Bradford Hill propose una serie di criteri (Tab. I) per stabilire la causalità epidemiologica (3). Basandosi su tali principi e sulla letteratura fino ad allora disponibile, ancora all'inizio del 2001, Culleton (4) affermava: "... Una revisione critica della letteratura esistente non fornisce alcun supporto a un ruolo causale dell'acido urico nello sviluppo delle malattie cardiovascolari; l'acido urico probabilmente riflette e integra differenti fattori di rischio e le loro interrelazioni...". Negli anni successivi, sono stati pubblicati sull'argomento più di 1200

studi sperimentali, epidemiologici e clinici: lo scopo di questa rassegna è quello di rivalutare, in base alle evidenze più recenti, seguendo i criteri di Hill, la probabilità di un'associazione causale fra iperuricemia e danno cardiorenale. I lettori interessati a una revisione comprensiva della letteratura possono riferirsi alle rassegne di Baker (5), Edwards (6) e Feig (7).

EFFETTI TOSSICI DELL'ACIDO URICO SUL SISTEMA VASCOLARE: STUDI SPERIMENTALI

In un modello sperimentale nel ratto, reso iperuricemico mediante la somministrazione di acido oxonico, un inibitore dell'enzima uricasi, è stato dimostrato lo sviluppo di un danno vascolare renale (8), caratterizzato da vasocostrizione corticale, ispessimento dell'arteriola afferente e ipertensione glomerulare. Tali alterazioni risultavano almeno parzialmente reversibili dopo la somministrazione di un inibitore della xantina-ossidasi (9). Il danno renale indotto dall'UA sembrerebbe realizzarsi mediante l'attivazione del sistema renina-angiotensina (RAS): infatti, cellule muscolari lisce vascolari incubate con l'UA andavano incontro a proliferazione, produzione di angiotensina II e incremento dello stress ossidativo (10), effetti che venivano prevenuti dal trattamento con captopril o losartan. L'UA può esercitare un effetto vasocostrittore mediato dall'endotelina-1: cellule muscolari lisce provenienti dall'aorta umana, incubate

TABELLA I - CRITERI DI HILL

Critero	Comento
Forza di associazione (<i>strength of association</i>)	Associazioni forti vengono considerate evidenze più cogenti di causalità, ma associazioni deboli non la escludono
Gradiente biologico (<i>biologic gradient</i>)	A un aumento dell'intensità dell'esposizione al fattore causale proposto dovrebbe corrispondere un incremento dell'effetto
Riproducibilità (<i>consistency</i>)	L'associazione viene riscontrata in studi diversi, effettuati su popolazioni diverse e in circostanze diverse
Rapporto temporale (<i>temporality</i>)	La causa deve precedere l'effetto
Plausibilità biologica (<i>biologic plausibility/coherence</i>)	L'associazione proposta presenta un meccanismo fisiopatologico credibile e non è in conflitto con le conoscenze esistenti
Evidenze sperimentali (<i>experimental evidence</i>)	L'effetto può essere ridotto/modificato eliminando o alterando il fattore causale proposto
Esclusione (<i>analogy</i>)	Meccanismi alternativi per l'effetto causale proposto sono stati valutati ed esclusi mediante studi appropriati
Specificità (<i>specificity</i>)	È il principio più controverso; un fattore che produce un singolo effetto fornisce maggiore supporto a un'ipotesi di causalità, rispetto a uno che porta a effetti multiformi

con crescenti concentrazioni di UA, vanno incontro a proliferazione (11) e a un'accresciuta espressione di endotelina-1. Osservazioni simili sono state riprodotte su fibroblasti di origine cardiaca.

STUDI NELL'UOMO

In uno studio effettuato su 217 pazienti con ipertensione essenziale (12), è stata osservata una relazione inversa fra livelli di UA e funzione endoteliale, valutata come vasodilatazione indotta dall'infusione intrarteriosa di acetilcolina.

In un gruppo di pazienti con cardiomiopatia dilatativa, l'infusione intracoronarica di allopurinolo diminuiva il consumo di ossigeno e migliorava l'efficienza contrattile delle cellule muscolari cardiache (13). Altri studi hanno confermato l'effetto benefico dell'allopurinolo nello scompenso cardiaco, anche se non è ben chiaro se tale effetto sia la conseguenza della riduzione dei livelli di uricemia o dell'inibizione della xantina-ossidasi per sé (14).

Per quanto riguarda il circolo cerebrale, il trattamento dell'iperuricemia con allopurinolo è stato in grado di indurre una riduzione degli indici di rigidità della parete arteriosa (15) in soggetti con pregresso ictus e, in un *trial* randomizzato, di aumentare il flusso ematico mediato dall'ossido nitrico nel circolo carotideo in un gruppo di soggetti con diabete di tipo 2 (16). Al contrario, un altro studio randomizzato (17), condotto in soggetti con ictus sottocorticale, non ha mostrato differenze nella reattività cerebrovascolare fra pazienti trattati con allopurinolo o con placebo: va segnalato, però, che i

due gruppi non erano ben bilanciati; infatti, nel gruppo placebo, era significativamente più elevata la frazione di pazienti trattati con antagonisti del RAS.

ACIDO URICO E IPERTENSIONE

Svariati studi di popolazione hanno stabilito un'associazione abbastanza forte fra livelli di uricemia e ipertensione nell'uomo (per una trattazione dettagliata si fa riferimento alla rassegna di Feig (7)). Anche se non si può escludere l'effetto di fattori di confondimento, nella maggior parte degli studi i risultati sono stati aggiustati per covariate, quali uso di diuretici, fattori dietetici e consumo di alcool. Gli studi di intervento sono, tuttavia, pochi, anche se recentemente sono stati pubblicati due lavori che hanno dato sostegno all'ipotesi di un ruolo causale dell'iperuricemia nell'ipertensione. Nel primo studio (18), 30 adolescenti con ipertensione essenziale, non sottoposti in precedenza ad alcuna terapia farmacologica, e con uricemia superiore a 6.0 mg/dL sono stati randomizzati a ricevere allopurinolo o placebo. Nel gruppo trattato, si assisteva a una riduzione dei valori pressori (valutati mediante monitoraggio ambulatoriale), con normalizzazione in circa il 70% dei casi, mentre, nel gruppo di controllo, i valori si normalizzavano in un solo paziente. Inoltre, l'attività reninica plasmatica si riduceva solo nel gruppo sottoposto a trattamento attivo, fornendo supporto all'ipotesi che l'azione tossica dell'UA possa esplicarsi attraverso il sistema renina-angiotensina. Gli Autori di questo studio hanno ipotizzato che l'ipertensione

essenziale, nelle sue fasi iniziali, sia urato-sensibile e sodio-insensibile; successivamente, con il progredire della malattia e del danno vascolare, la situazione si rovescerebbe, risultando in un'ipertensione sodio-sensibile e urato-insensibile. Queste conclusioni sono confortate dai risultati di un altro studio (19) in cui l'allopurinolo veniva somministrato a 48 pazienti ipertesi e iperuricemici (UA >7.0 mg/dL) per 12 settimane: alla fine dello studio, i soggetti trattati presentavano una riduzione dei valori pressori rispetto ai livelli di partenza e a un gruppo di controllo con uricemia normale.

ACIDO URICO E MALATTIA MACROVASCOLARE

Evidenze cliniche di una significativa associazione fra iperuricemia e *markers* di aterosclerosi e/o danno endoteliale si sono andate accumulando negli ultimi anni. In uno studio trasversale effettuato su 234 donne in menopausa (20), si riscontrava una forte associazione fra IMT (*Intima Media Thickness*) carotidea e livelli di UA, anche dopo l'aggiustamento per variabili quali glicemia, lipidi, creatinina e uso di diuretici. In un altro lavoro (21), è stato valutato un gruppo di pazienti ipertesi e iperuricemici, rispetto a un gruppo di ipertesi normouricemici e a un gruppo di soggetti normotesi sani di età sovrapponibile: l'IMT risultava più elevato negli ipertesi iperuricemici rispetto ai due gruppi di controllo e, complessivamente, i livelli di UA si correlavano significativamente all'IMT. Una stretta correlazione fra IMT e uricemia è stata riscontrata anche in un gruppo di 120 bambini obesi, anche dopo un'analisi multivariata (22). In soggetti ipertesi non trattati (23), l'iperuricemia risultava essere un predittore indipendente di danni d'organo.

Uno studio trasversale (24), condotto su 848 soggetti sani (sia uomini che donne), ha dimostrato una significativa associazione fra uricemia e livelli di microalbuminuria.

Diversi studi hanno anche segnalato l'UA come fattore prognostico indipendente di eventi cardiovascolari. In uno studio su 80 pazienti di età inferiore ai 35 anni con sindrome coronarica acuta (25), è stato osservato che i pazienti con uricemia elevata (>7.0 mg/dL) presentavano segni di malattia coronarica all'angiografia, mentre quelli con uricemia <5.0 mg/dL presentavano coronarie indenni. Dunkelgrun (26) ha osservato che livelli elevati di UA si associavano con mortalità globale, mortalità cardiaca ed eventi cardiaci non fatali, in una coorte di 936 pazienti con coronaropatia valutati retrospettivamente. I risultati di due ampi studi (27) condotti in Gran Bretagna (*UK-TIA Aspirin*, un *trial* clinico controllato e randomizzato, e *Oxford TIA Study*, uno studio prospettico osservazionale) hanno mostrato che livelli più elevati di UA conferivano un maggior rischio di successivi eventi coronarici nelle donne (ma non negli uomini) che erano state colpite in precedenza da

ictus ischemico. Infine, un altro studio (28) ha dimostrato, dopo una valutazione retrospettiva di 466 pazienti consecutivi ricoverati per infarto acuto del miocardio, che l'iperuricemia rappresentava un fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera.

Negli ultimi anni sono anche emerse evidenze che legano l'UA a eventi cerebrovascolari o ai loro *markers* surrogate. Alterazioni della sostanza bianca, indicative di ischemia cerebrale, sono state rilevate (alla risonanza magnetica) con maggiore frequenza nei soggetti iperuricemici che nei controlli normouricemici (29). È stata anche riscontrata una significativa correlazione fra deficit cognitivo e livelli di UA in una popolazione di anziani (30). In un recente studio di intervento (31), è stato somministrato allopurinolo ad alto (1000 mg) e convenzionale (300 mg/die) dosaggio a un gruppo di 50 pazienti con recente ictus ischemico, inclusi in un *trial* randomizzato. Il trattamento si associava a una riduzione della concentrazione di adhesion-molecole 1, una citochina proinfiammatoria, la cui espressione solitamente aumenta dopo un'ischemia cerebrale.

ACIDO URICO E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

La Figura 1 riassume i risultati dei principali studi di associazione fra livelli sierici di UA e mortalità cardiovascolare. Nel 1999, il Framingham Heart Study pubblicò i risultati dello studio secondario sulla relazione fra UA e malattie e mortalità cardiovascolari (32). I dati si riferivano a una popolazione di 6763 individui per un totale di 117376 persone-anno di *follow-up*. In questo studio, non si sono osservate associazioni significative dopo l'aggiustamento per fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e uso di diuretici. Le affermazioni di Culleton riportate all'inizio di questa rassegna si basavano essenzialmente sui risultati di questo studio. Da allora, si sono resi disponibili i risultati di diversi studi di popolazione, la maggior parte dei quali a supporto di un'associazione indipendente fra UA e mortalità cardiovascolare. Nel 2000, è stato riportato uno studio di *follow-up* longitudinale dei pazienti afferenti alla coorte NHANES (33), che dimostrava un'associazione indipendente fra UA e mortalità cardiovascolare, sia nel sesso femminile che in quello maschile. In generale, la popolazione dello studio NHANES era costituita da soggetti con un profilo basale di rischio cardiovascolare più basso e con una maggiore proporzione di non-caucasici, tale da rendere i dati più generalizzabili rispetto allo studio di Framingham. In un'altra indagine epidemiologica effettuata su 7978 ipertesi (34), con *follow-up* di circa 7 anni, l'UA risultava essere un fattore prognostico indipendente di eventi cardiovascolari. Risultati simili sono stati ottenuti nello studio LIFE (*The Losartan Intervention for Endpoint*

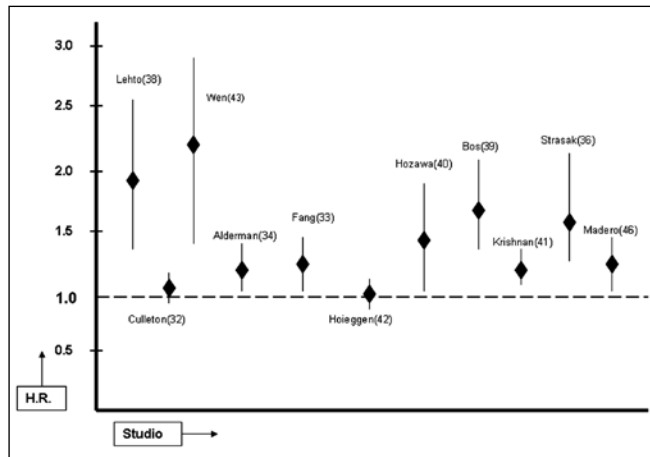


Fig. 1 - Hazard ratios (H.R.) per eventi cardiovascolari, con limiti di confidenza al 95%, in soggetti iperuricemici rispetto ai normouricemici, secondo i principali studi epidemiologici (riferimento bibliografico in parentesi).

Reduction in Hypertension Study) (35). Nello studio Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program (36), condotto in Austria, è stata valutata la relazione fra uricemia e mortalità da malattia coronarica, scompenso cardiaco e ictus in 83683 uomini seguiti per 20 anni. Al termine dell'osservazione, si concludeva che i soggetti con uricemia superiore a 6.7 mg/dL presentavano un rischio di morte per scompenso cardiaco e ictus, ma non per coronaropatia, superiore rispetto a quelli con uricemia inferiore a 4.6 mg/dL (*hazard ratio* 1.51, 95% CI 1.03-2.22 per scompenso cardiaco e 1.59, 95% CI 1.23-2.04 per ictus). Lo stesso gruppo ha seguito 28613 donne di età superiore ai 50 anni, provenienti dalla medesima popolazione, per 21 anni (37). Nel gruppo di donne con uricemia più elevata (>5.4 mg/dL), rispetto al gruppo con uricemia più bassa (<3.7 mg/dL), i valori di *hazard ratio* per morte da coronaropatia, scompenso cardiaco e ictus erano rispettivamente 1.35 (95% CI 1.20-1.52), 1.58 (95% CI 1.10-2.10) e 1.25 (95% CI 1.01-1.56). Una significativa associazione indipendente fra i livelli di uricemia e l'insorgenza di ictus ischemico è stata anche rilevata in soggetti diabetici di tipo 2 (38), nello studio Rotterdam, condotto su una popolazione generale (39), e nello studio ARIC (40), effettuato negli USA, sempre su una popolazione generale.

In un altro studio (41), si è osservato un incremento del 26% della mortalità assoluta per ogni incremento di 1 mg/dL dell'uricemia. Al contrario, nello studio MRFIT (42), non si è rilevata nessuna significativa associazione fra iperuricemia e mortalità cardiovascolare; tale associazione risultava, però, significativa, nei pazienti affetti da gotta. Infine, un recente studio di popolazione condotto a Taiwan (43) ha mostrato che il rischio di mortalità cardiovascolare in soggetti con iperuricemia (8.0 mg/dL o superiore) e senza evidenti fattori di

rischio alla valutazione di base era significativamente accresciuto (*hazard ratio* 2.30, 95% CI 1.24-4.54).

Sono stati pubblicati anche studi relativi all'associazione fra UA e mortalità globale in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In due di questi studi (44, 45), effettuati su pazienti con malattia renale cronica allo stadio 5, è stata riscontrata un'associazione a "J", o quadratica, con un aumento della mortalità globale nei sottogruppi a uricemia più bassa e più elevata. Infine, Madero (46) ha osservato, in 838 pazienti con malattia renale cronica allo stadio 3 e 4, che l'UA rappresentava un fattore di rischio indipendente per mortalità globale e cardiovascolare (*hazard ratio* 1.17, 95% CI 1.05-1.30 e 1.47, 95% CI 1.01-1.33), anche se non per progressione a ESRD.

ACIDO URICO E MALATTIA RENALE CRONICA (CKD)

È ben noto che l'iperuricemia può causare un danno renale diretto tramite la precipitazione di microcristalli di urato nei tubuli e nell'interstizio. Tuttavia, già nel 1928, Gudzent descriveva una "nefropatia gottosa", che veniva riscontrata nel 79.99% dei pazienti all'autopsia, caratterizzata da fibrosi interstiziale, glomerulosclerosi e ispessimento delle pareti arteriolari con fibrosi intimale (47). Si è, quindi, documentata una nefropatia nei soggetti iperuricemici, indipendente dalla deposizione di microcristalli, i cui possibili meccanismi patogenetici sono stati in parte riassunti nella precedente sezione relativa agli studi sperimentali.

Diversi studi epidemiologici (i principali sono elencati nella Tab. II), condotti sia nella popolazione generale che in specifici sottogruppi, hanno stabilito un legame fra elevati livelli sierici di UA e successivo sviluppo di CKD. Un primo studio di Campion (48) non aveva evidenziato tale associazione; tuttavia, il numero di eventi osservati in tale studio, undici, era estremamente basso, così da renderlo di potenza insufficiente. Due studi di popolazione giapponesi (49, 50) hanno dimostrato una significativa relazione fra livelli di UA e CKD: nel primo, condotto su 6403 soggetti, livelli di uricemia superiori a 8.0 mg/dL conferivano un rischio di sviluppare CKD 2.9 volte superiore negli uomini e 10.4 volte nelle donne, rispetto ai soggetti con valori basali <5.0 mg/dL. Nel secondo studio, a cui prendevano parte 48177 soggetti, con un *follow-up* di 7 anni, un'uricemia superiore a 7.0 mg/dL comportava un significativo rischio di sviluppare una malattia renale terminale (ESRD), con un *hazard ratio* pari a 2.31 negli uomini e a 5.87 nelle donne. Un'indagine recentemente condotta in Austria (51) ha valutato il rischio di sviluppare una malattia renale allo stadio 3 in 21475 soggetti sani, con un *follow-up* mediano di 7 anni, suddivisi in 3 sottogruppi, secondo i livelli basali

TABELLA II - PRINCIPALI STUDI EPIDEMIOLOGICI RELATIVI ALL'ASSOCIAZIONE FRA URICEMIA E CKD

Autore	Popolazione	Numerosità (n)	Follow-up (anni)	End-point renale	Covariate di aggiustamento	Rischio relativo, odds ratio, hazard ratio (95% CI), P
Iseki (49)	Popolazione generale	48177	8	Incidenza di ESRD	Età, pressione, BMI, colesterolo, trigliceridi, glicemia, ematocrito	M=2.31 (0.90-4.44) F=5.78 (2.31-4.42)
Iseki (50)	Popolazione generale	6403	2	Creatinina	Età, pressione, BMI, colesterolo, trigliceridi, glicemia, ematocrito	M=2.91 (1.79-4.75) F=10.39 (1.91-56.62)
Campion (48)	Popolazione generale	1658	15	Creatinina	NA	NA
Obermayr (51)	Popolazione generale	21475	7	e-GFR stage 3	Età, pressione, farmaci antipertensivi, componenti della sindrome metabolica	1.74 (1.45-2.09) e 3.12 (2.29-4.25) per i due tertili di UA più elevato
Hsu (52)	Popolazione generale	177750	25	ESRD	Età, pressione, BMI, colesterolo, trigliceridi, glicemia, status socio-economico, proteinuria, creatinina basale	2.14 (1.65-2.77)
Chonchol (53)	Popolazione generale	5408	5	e-GFR	Età, pressione, peso, lipidi, uso di farmaci, emoglobina, PCR, glicemia, creatinina basale	1.0 (0.89-1.14)
Weiner (54)	Soggetti con funzione renale normale	13338	8.5	e-GFR	Età, pressione, BMI, colesterolo, trigliceridi, glicemia, status socio-economico, proteinuria, creatinina basale	1.07 (1.01-1.14)
Bellomo (55)	Soggetti sani normotesi	900	5	e-GFR	Età, pressione, BMI, colesterolo, trigliceridi, glicemia, fumo, albuminuria, creatinina basale	1.23 (1.09-1.39)
Myllymaki (56)	Nefropatia IgA	202	11	Parametri istologici	Età, pressione, BMI, colesterolo, trigliceridi, glicemia, proteinuria	P < 0.05
Syrjanen (57)	Nefropatia IgA	223	10	Creatinina	Farmaci, e-GFR, glicemia, età, proteinuria, ipoalbuminemia	2.2 (0.8-5.7), tutti i pazienti 4.6 (1.1-19.4), pazienti con creatinina basale normale
Meier-Kriesche (59)	Trapianto renale	1645	3	e-GFR	Creatinina basale	P=0.62
Gerhardt (60)	Trapianto renale	350	5	Perdita del graft	NA	P=0.03
Haririan (61)	Trapianto renale	212	1	Perdita del graft	Età, creatinina basale	1.26 (1.03-1.53)

di UA: soggetti con uricemia <7.0, fra 7.0 e 9.0 e >9.0 mg/dL. Al termine del periodo di osservazione, risultava che i due sottogruppi con uricemia basale più elevata presentavano un accresciuto rischio di sviluppare una malattia renale (*odds ratio* 3.12 e 1.74, rispettivamente); da un'analisi secondaria risultava, inoltre, che il rischio aumentava in maniera lineare fino a un'uricemia di 7.0 mg/dL e in maniera esponenziale per livelli superiori. In uno studio pubblicato recentemente negli USA (52), condotto su 177750 individui, seguiti per un totale di 5275957 persone-anno, in cui si osservavano 842 casi di ESRD, il rischio di sviluppare ESRD era 2.14 volte superiore nei soggetti appartenenti al quartile di uricemia basale più elevata (>6.0 mg/dL). Nello studio di Chonchol (53), invece, condotto su 5808 soggetti afferenti al *Cardiovascular Health Study*, è stata trovata un'associazione fra livelli di UA e prevalenza, ma non incidenza, di malattia renale cronica. Al contrario, Weiner (54), in 13338 soggetti seguiti in media per 8.5 anni, ha osservato che l'iperuricemia si associava a un accresciuto rischio di malattia renale cronica incidente. Infine, in uno studio da noi condotto su soggetti sani normotesi (55), seguiti per 5 anni, abbiamo riscontrato che l'iperuricemia comportava un rischio più elevato di riduzione del filtrato glomerulare (*hazard ratio* 1.23, 95% CI 1.09-1.39).

In pazienti con nefropatia IgA è stato dimostrato che livelli elevati di UA si associano ad atrofia tubulare e a fibrosi interstiziale (56). Syrjanen (57) ha valutato i fattori

che si associano a una prognosi sfavorevole nella nefropatia IgA, concludendo che l'UA risulta essere un fattore di rischio indipendente, anche in soggetti non ipertesi.

Il *Second Joslin Kidney Study* (58), condotto in pazienti non-proteinurici affetti da diabete di tipo 1, ha dimostrato che, in questa sottopopolazione di pazienti, livelli normali-alti di uricemia si associavano a una compromissione della funzione renale.

Nel trapianto renale, la situazione appare più controversa. Mentre, dopo la correzione per la funzione renale basale, Meier-Kriesche non ha riscontrato associazioni significative fra uricemia e funzione renale 3 anni post-trapianto (59), altri Autori (60, 61) hanno osservato una sopravvivenza del rene trapiantato più breve nei soggetti iperuricemici rispetto ai normouricemici o una correlazione inversa fra livelli di UA e filtrato glomerulare.

Esistono, infine, pochi dati relativi a studi di intervento: Siu (62), in uno studio randomizzato e controllato, ha valutato gli effetti renali del trattamento con allopurinolo in pazienti con CKD: nel gruppo sottoposto a trattamento attivo, l'84% dei pazienti manteneva una funzione renale stabile, rispetto al 53.8% del gruppo di controllo. Neal (63), in un'indagine condotta su pazienti iperuricemici sottoposti a trapianto di fegato, ha dimostrato che i livelli di creatinemia si riducevano significativamente in 8 soggetti affetti da gotta e in 10 iperuricemici non gottosi, dopo il trattamento con allopurinolo per un periodo mediano di 3 mesi. Anche in questo caso, resta da stabilire se i benefici del tratta-

TABELLA III - VALUTAZIONE DELL'ACIDO URICO COME FATTORE CAUSALE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E RENALI SECONDO I CRITERI DI HILL

Critério	Commento
Forza di associazione (<i>strength of association</i>)	Un'associazione positiva fra UA ed eventi cardiovascolari si riscontra nella gran parte degli studi, anche se la forza di tale associazione è modesta, non giungendo, di solito, a raddoppiare il rischio di base. L'intensità dell'associazione è più forte, invece, per quanto riguarda gli <i>end-points</i> renali
Gradiente biologico (<i>biologic gradient</i>)	Molti studi epidemiologici hanno ormai stabilito una relazione "dose-dipendente" fra livelli di uricemia nella popolazione ed eventi cardiovascolari e renali
Riproducibilità (<i>consistency</i>)	Ampi studi epidemiologici eseguiti in Asia, in Europa e negli USA hanno condotto a conclusioni sostanzialmente sovrapponibili, anche se con qualche eccezione
Rapporto temporale (<i>temporality</i>)	Numerose evidenze da studi prospettici hanno stabilito una relazione temporale fra uricemia e ipertensione, ictus, mortalità cardiovascolare e CKD
Plausibilità biologica (<i>biologic plausibility/coherence</i>)	Gli studi sperimentali nell'animale e in laboratorio hanno posto delle basi ragionevoli a supporto di un effetto tossico dell'acido urico; resta, in parte, da conciliare l'apparente paradosso delle sue capacità antiossidanti con la sua tossicità
Evidenze sperimentali (<i>experimental evidence</i>)	I dati di intervento nell'animale sono convincenti; nell'uomo, sono stati pubblicati alcuni studi di intervento con risultati favorevoli, ma si pone la necessità di ulteriori evidenze
Esclusione (<i>analogy</i>)	Spiegazioni alternative sono state progressivamente escluse, generalmente ricorrendo all'uso di modelli multivariati, anche se, forse, sono necessarie evidenze ancora più forti
Specificità (<i>specificity</i>)	Questo criterio, fra l'altro quello ritenuto più discutibile, risulta di difficile applicazione al rapporto fra uricemia e danno cardiorenale, dato che quest'ultimo presenta una genesi comunque multifattoriale

mento siano da attribuire alla riduzione dell'uricemia o all'inibizione della xantina-ossidasi per sé. Recentemente, Goicoechea (64) ha presentato i risultati di un trial clinico randomizzato, condotto su 113 pazienti con filtrato glomerulare <60 mL/min, trattati con allopurinolo (n=57) rispetto alla terapia abituale (n=56) per 2 anni: al termine di tale periodo, il gruppo trattato con allopurinolo presentava un incremento medio del filtrato glomerulare pari a 1.3 mL/min, mentre, nei controlli, si riscontrava una diminuzione media di 3.3 mL/min.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In base alle recenti acquisizioni scientifiche, possiamo tentare di rivalutare l'ipotesi di causalità dell'UA nei confronti della malattia cardiovascolare e renale, utilizzando i criteri di Hill (Tab. III). A tale proposito, si può ragionevolmente affermare che i criteri di riproducibilità, gradiente biologico, plausibilità, rapporto temporale ed evidenza sperimentale risultano sufficientemente soddisfatti, mentre ulteriori dati sono necessari per quanto concerne i criteri di esclusione, specificità e, in parte, anche forza di associazione, considerando anche il fatto che quest'ultima, relativamente alla malattia cardiovascolare, risulta meno forte, seppure significativa, rispetto a quella osservata per fattori di rischio tradizionali, quali ipertensione, fumo, dislipidemia e diabete. Per meglio definire la natura di tale associazione, sono, probabilmente, necessari studi di natura diversa; in particolare mancano, al momento attuale, dati epidemiologici su soggetti giovani. Sarebbero utili, inoltre, ulteriori studi di intervento, ben pianificati e condotti su gruppi più numerosi di pazienti.

Concludendo, se, come sembra, il legame fra iperuricemia e malattia cardiovascolare e renale venisse confermato, quale potrebbe esserne la patogenesi? Si tratta di un'azione tossica diretta o mediata da altri fattori quali ipertensione, aterosclerosi e sindrome metabolica?

Le evidenze accumulate negli ultimi anni sembrano, comunque, spostare il paradigma di un'associazione causale fra iperuricemia e malattia cardiovascolare e renale da una condizione di scetticismo a quella di conferma di una vera e propria relazione causale.

TEST DI VERIFICA

1) Quale dei seguenti non è un criterio di Hill per la causalità epidemiologica?

- Plausibilità biologica
- Riproducibilità
- Sensibilità

- Specificità
- Rapporto temporale.

2) L'acido urico può esercitare un'azione tossica mediante:

- Incremento dello stress ossidativo
- Attivazione del RAS
- Precipitazione di microcristalli nei tubuli e nell'interstizio
- Danno endoteliale
- Tutti i precedenti.

3) La somministrazione di allopurinolo ha indotto una riduzione della pressione arteriosa in:

- Soggetti con ipertensione secondaria
- Soggetti anziani con ipertensione sistolica isolata
- Soggetti con ipertensione "resistente"
- Adolescenti con ipertensione essenziale
- Nessun soggetto.

4) I dati dello studio NHANES rispetto a quelli di Framingham risultano:

- Più generalizzabili per una maggiore rappresentazione del sesso femminile
- Meno generalizzabili per una minore rappresentazione del sesso femminile
- Più generalizzabili per una maggiore rappresentazione di non-caucasici
- Meno generalizzabili per una minore rappresentazione di non-caucasici
- Nessuna delle precedenti.

5) La relazione fra acido urico e mortalità cardiovascolare nei pazienti con CKD:

- Non è stata comprovata
- È stata comprovata solo per lo stadio 5
- Assume un andamento esponenziale
- Può assumere un andamento a "J"
- Nessuna delle precedenti.

6) Nello studio condotto a Taiwan si osservava un'associazione fra uricemia e mortalità cardiovascolare nei soggetti:

- Con uricemia <6.0 mg/dL ed elevato rischio cardiovascolare di base
- Con uricemia ≥ 8.0 mg/dL e basso rischio cardiovascolare di base
- Con uricemia ≥ 8.0 mg/dL ed elevato rischio cardiovascolare di base
- Di sesso femminile
- Con insufficienza renale.

7) Secondo lo studio di Madero, nei pazienti con insufficienza renale:

- L'iperuricemia si associa a un aumentato rischio di progressione verso ESRD
- L'iperuricemia si associa a un aumentato rischio di morte cardiovascolare
- L'iperuricemia si associa a un aumentato ri-

schio di progressione verso ESRD e morte cardiovascolare

d. Nessuna delle due

e. I dati sono inconclusivi.

8) Nel Second Joslin Kidney Study, l'iperuricemia si associa a una compromissione della funzione renale:

a. Nei diabetici di tipo 2 con proteinuria

b. Nei diabetici di tipo 1 con proteinuria

c. Nei diabetici di tipo 2 senza proteinuria

d. Nei diabetici di tipo 1 senza proteinuria

e. In tutti i diabetici.

9) L'associazione fra iperuricemia e funzione renale nei pazienti trapiantati di rene:

a. È stata comprovata solo nel sesso maschile

b. È stata comprovata solo nel sesso femminile

c. È stata comprovata solo nei pazienti trattati con ciclosporina

d. È tutt'ora controversa

e. È dimostrabile solo nel primo anno post-trapianto.

RIASSUNTO

Una relazione fra iperuricemia e malattie cardiorenali è stata ipotizzata per decenni; tuttavia, solo recentemente, evidenze derivate da studi sperimentali ed epidemiologici e da trials clinici di dimensioni limitate hanno cominciato a fornire sostegno all'ipotesi di un vero rapporto causale. In questa rassegna, che non ha la pretesa di essere esaustiva, presentiamo i dati più recenti relativi all'associazione fra iperuricemia e malattia cardiovascolare e renale, valutando, nelle considerazioni finali, la possibilità che tale associazione sia di natura causale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010; 120 (6): 1791-9.
2. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, Campbell H. A 'complexity' of urate transporters. *Kidney Int.* 2010; 78 (5): 446-52.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300.
4. Culleton BF. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10 (3): 371-5.
5. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005; 118 (8): 816-26.
6. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75 (Suppl 5): S13-6.
7. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359 (17): 1811-21.
8. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283 (5): F1105-10.
9. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (4): 1179-85.
10. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008; 26 (2): 269-75.
11. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol.* 2010; 139 (1): 42-9.
12. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (5): 1466-71.
13. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 104 (20): 2407-11.
14. George J, Struthers AD. The role of urate and xanthine oxidase inhibitors in cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26 (1): 59-64.
15. Khan F, George J, Wong K, McSwiggan S, Struthers AD, Belch JJ. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26 (4): 247-52.
16. Dawson J, Quinn T, Harrow C, et al. Allopurinol and nitric oxide activity in the cerebral circulation of those with diabetes: a randomized trial. *Diabetes Care.* 2009; 32 (1): 135-7.
17. Dawson J, Quinn T, Harrow C, Leeks KR, Walters MR. The effect of allopurinol on the cerebral vasculature of patients with subcortical stroke: a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68 (5): 662-8.
18. 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 (8): 924-32.
19. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39 (4): 1227-33.
20. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Sesti G, Perticone F, Pujia A. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med.* 2007; 2 (1): 19-23.
21. Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis.* 2008; 197 (1): 159-63.
22. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (1): 45-52.
23. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and tar-

- get organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2005; 45 (5): 991-6.
24. Bellomo G, Berardi P, Saronio P, et al. Microalbuminuria and uric acid in healthy subjects. *J Nephrol*. 2006; 19 (4): 458-64.
 25. Tatli E, Aktöz M, Buyuklu M, Altun A. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction. *Cardiol J*. 2008; 15 (1): 21-5.
 26. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D, et al. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (7): 797-801.
 27. Koton S, Howard SC, Warlow CP, Murphy MF, Rothwell PM. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26 (5): 517-24.
 28. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Sori A, Bernardo P, Gensini GF. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers: a single center experience. *Int J Cardiol*. 2010; 138 (2): 206-9.
 29. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007; 69 (14): 1418-23.
 30. Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, Rao V, Gordon B, Pearson GD. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*. 2007; 21 (1): 136-40.
 31. Muir SW, Harrow C, Dawson J, et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39 (12): 3303-7.
 32. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999; 131 (1): 7-13.
 33. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000; 283 (18): 2404-10.
 34. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 34 (1): 144-50.
 35. Høieggen 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): 1041-9.
 36. Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008; 54 (2): 273-84.
 37. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008; 125 (2): 232-9.
 38. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29 (3): 635-9.
 39. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006; 37 (6): 1503-7.
 40. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Javier Nieto F, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2006; 187 (2): 401-7.
 41. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (10): 1104-10.
 42. Høieggen 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): 1041-9.
 43. Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56 (2): 273-88.
 44. Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Chiang CK, Ho TI, Hung KY. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (2): 457-62.
 45. Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48 (5): 761-71.
 46. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53 (5): 796-803.
 47. Talbot JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960; 39: 405-67.
 48. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987; 82 (3): 421-6.
 49. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res*. 2001; 24 (6): 691-7.
 50. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (4): 642-50.
 51. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (12): 2407-13.
 52. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (4): 342-50.
 53. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50 (2): 239-47.
 54. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (6): 1204-11.
 55. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56 (2): 264-72.
 56. 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 (1): 89-95.
 57. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (1): 34-42.
 58. Rosolowski ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (3): 706-13.
 59. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Uric acid levels have no significant effect on renal function in adult renal transplant recipients: evidence from the symphony study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (10): 1655-60.
 60. Gerhardt U, Grosse Hüttmann M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 1999; 13 (5): 375-9.
 61. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; 89 (5): 573-9.
 62. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47 (1): 51-9.
 63. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72 (10): 1689-91.
 64. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (8): 1388-93.