

ACIDO URICO, PREVENZIONE RENALE E CARDIOVASCOLARE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Ugo Teatini

Divisione Nefrologia e Dialisi, A.O. "G. Salvini", Garbagnate Milanese (MI)

Uric acid and the prevention of renal and cardiovascular disease in CKD

Uric acid is an end product of the purine metabolism. The total production is about 700-900 mg/day. Two thirds are eliminated by the kidney; the total amount delivered is about 6-12% of the filtered uric acid. Also fructose raises the uric acid concentration as a result of the activation of fructokinase with ATP consumption and stimulation of AP deaminase. Several studies have demonstrated that uric acid plays a role in renal and cardiovascular disease but none of these studies evaluated its real role as an independent risk factor. Despite studies to find an answer, the current evidence still cannot definitively prove or refute the hypothesis that a high uric acid level can directly induce chronic renal injury.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORD:

Uric Acid,
Chronic kidney
disease,
Prevention

PAROLE CHIAVE:

Acido urico,
Insufficienza
renale cronica,
Prevenzione

Indirizzo degli Autori:

Dr. Ugo Teatini
Divisione Nefrologia e Dialisi
A.O. "G. Salvini"
Via Varese 41
20024 Garbagnate Milanese (MI)
e-mail:
uteatini@aogarbagnate.lombardia.it

Nell'uomo, l'acido urico trae origine dal metabolismo delle purine (Fig. 1) e normalmente si elimina attraverso l'emuntorio renale. Rispecchia quindi la norma che, al peggiorare della funzione renale per qualsiasi motivo, si assiste a un aumento dei valori ematici di acido urico nel sangue. Infatti, in questa circostanza, si rende evidente lo squilibrio fra la produzione di urato e la sua eliminazione. Esistono studi epidemiologici che dimostrano un'associazione tra livelli di uricemia e sviluppo di malattia renale cronica in pazienti con alti valori plasmatici.

Ogni giorno con gli alimenti ne introduciamo in media circa 100-200 mg; più importante è la quota di produzione derivante dal metabolismo endogeno (600-700 mg): così, abbiamo una produzione totale di circa 700-900 mg al giorno. Per quanto riguarda l'eliminazione sappiamo che un terzo viene eliminato dalla via dell'apparato digerente mentre due terzi vengono eliminati dal rene (Fig. 2).

Nell'uomo e nelle grandi scimmie, i valori normali sono più elevati (4-7 mg/dL) che nella maggior parte dei mammiferi, nei quali il metabolismo delle basi puriniche, adenina e guanina, porta alla formazione di allantoina, molto idrosolubile, mentre il suo precursore

acido urico, meno solubile, non raggiunge i 2 mg/dL. Infatti l'uomo non possiede l'enzima urato-ossidasi (uricasi). Si pensa che questa perdita dell'uricasi abbia rappresentato un vantaggio per i mammiferi vegetariani con propensione alla stazione eretta; la dieta vegetariana comporta una dieta povera di sale e valori più alti di acido urico plasmatico potevano compensare la bassa concentrazione sodica e rendere più facile pertanto la stazione eretta mantenendo un'adeguata pressione arteriosa.

La filtrazione glomerulare di acido urico è praticamente del 100%; a livello del tubulo prossimale avviene un riassorbimento di circa il 95%; in seguito, nelle successive porzioni tubulari, hanno luogo i fenomeni di secrezione (circa 50%) e di riassorbimento post-secretivo (tra il 40 e il 45%). L'escrezione netta quindi risulta essere pari a circa il 6-12% del filtrato iniziale.

Nell'uomo, l'acido urico normalmente si elimina attraverso l'emuntorio renale. Rispecchia, quindi, la norma che, al peggiorare della funzione renale per qualsiasi motivo, si assiste a un aumento dei valori ematici di acido urico nel sangue. Infatti, in questa circostanza, si rende evidente lo squilibrio fra la produzione di urato e la sua eliminazione. Pur essendo vero che l'aci-

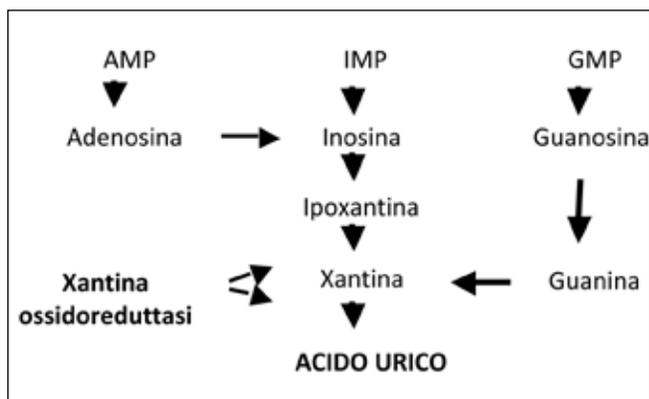


Fig. 1 - Sintesi metabolica dell'acido urico.

do urico possiede proprietà antiossidanti, d'altra parte studi su animali hanno rivelato una nefrotossicità, il *release* di componenti piastrinici con variazione dell'adesività, l'attivazione del sistema renina-angiotensina, un'arteriopatologia nei vasi preglomerulari e l'inibizione locale dei livelli di ossido nitrico. Esistono studi epidemiologici che dimostrano un'associazione tra livelli di uricemia e sviluppo di malattia renale cronica in pazienti con alti valori plasmatici.

È anche dimostrato che il consumo di fruttosio (sostituto dello zucchero comune per i pazienti diabetici e presente in preparati "dietetici" commerciali) può far salire i livelli di acido urico molto più velocemente del glucosio. È stato infatti evidenziato che il fruttosio viene metabolizzato a derivati fosforilati molto più efficientemente del glucosio. Questo porta alla deplezione rapida di composti fosfati ad alta energia (soprattutto ATP) dentro le cellule. Questo ATP viene poi degradato prima ad ADP e poi ad AMP e, infine, ad adenosina; quest'ultima va incontro a ossidazione fino a generare acido urico. Recentemente, l'acido urico sembra avere un ruolo causale nella sindrome metabolica indotta sperimentalmente dal fruttosio (1). Il fruttosio aumenta l'acido urico per via dell'attivazione della fruttosiochinasi con consumo di ATP, deplezione del fosfato intracellulare e stimolazione dell'AMP deaminasi (2). Già nel lontano 1897, il Dr. Haig a Londra proponeva l'acido urico come coinvolto in varie patologie tra cui la malattia renale cronica, l'ipertensione e i "reumatismi" (3). Un fattore di confondimento importante deriva dal fatto che l'acido urico è prevalentemente elaborato dai reni e quindi, con il decrescere della funzione renale, si assiste, nella quasi totalità dei nostri pazienti, all'aumento della concentrazione plasmatica dell'acido urico.

L'iperuricemia è stata implicata nella comparsa di ipertensione negli adolescenti (4); è stata inoltre trovata una relazione tra livelli di acido urico e malattia car-

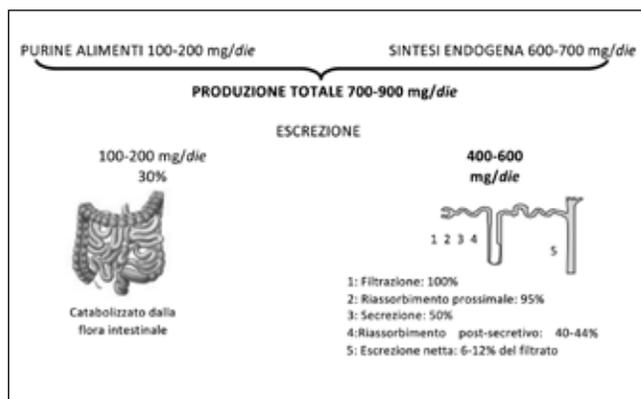


Fig. 2 - Vie di eliminazione dell'acido urico introdotto nell'organismo umano e/o da esso prodotto.

diovascolare (5). Circa la possibilità dell'insorgere di diabete, in letteratura esistono invece dati abbastanza controversi: due studi differenti giungono a conclusioni opposte: uno studio vede un'associazione tra iperuricemia e comparsa di diabete (6), mentre un altro associa la comparsa di diabete a valori bassi di acido urico plasmatico (7).

Molti fattori possono contribuire al cronicizzarsi di una malattia renale; anche gli aumentati livelli di acido urico possono concorrere a peggiorare la funzione renale, diminuendo la perfusione renale attraverso la stimolazione della muscolatura liscia delle arteriole afferenti; inoltre, la deposizione di urato sodico nell'interstizio midollare può innescare una reazione infiammatoria cronica (simile ai microtubi), portando a una fibrosi interstiziale (8).

Esistono studi epidemiologici che dimostrano un'associazione tra livelli di uricemia e sviluppo di malattia renale cronica in pazienti con alti valori (>9 mg/dL) in un lungo *follow-up* di nove anni (9, 10).

D'altra parte, in letteratura sono presenti anche studi dove questa associazione non è stata osservata, anche se era presente già all'inizio del *follow-up* una malattia renale, pur confermando l'acido urico come fattore di rischio per malattia cardiovascolare (11-13).

In particolare, i vari Autori citati invocano un futuro studio per capire se il trattamento farmacologico dell'iperuricemia possa essere utile nel rallentare l'evoluzione della malattia renale.

Di interesse, posso segnalare un articolo di Miao, in cui si descrive l'effetto di un sartano nel diminuire gli eventi renali nel *follow-up* di pazienti con diabete di tipo II con nefropatia; il grado di riduzione dell'uricemia è successivamente associato a una riduzione del rischio renale a lungo termine (48 mesi) (14).

L'argomento della relazione tra acido urico e nefropatia si rivela interessante e ha avuto corsi e ricorsi storici. Nonostante gli sforzi e le logiche domande che ci

si è posti, concordo con Moe (15) che al momento non vi è sufficiente evidenza per raccomandare o negare il trattamento dell'iperuricemia allo scopo di rallentare la progressione della malattia renale cronica; rimane sempre il sospetto che i valori alti di acido urico siano solo un marker di alterata funzione renale e che direttamente non influiscano sull'evoluzione della malattia renale.

RIASSUNTO

Nell'uomo, l'acido urico è formato come prodotto del metabolismo delle purine; la produzione totale è di circa 700-900 mg al giorno. Due terzi sono eliminati dall'emuntorio renale eliminando il 6-12% del carico di acido urico filtrato. Anche il fruttosio viene degradato ad adenosina; quest'ultima va incontro a ossidazione fino a generare acido urico. In letteratura sono presenti studi controversi dove l'associazione tra malattia renale e livelli alti di acido urico non è stata osservata, anche se era presente già all'inizio del follow-up una

malattia renale, pur confermando l'acido urico come fattore di rischio per malattia cardiovascolare. Al momento non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare o negare il trattamento dell'iperuricemia allo scopo di rallentare la progressione della malattia renale cronica; è possibile che i valori alti di acido urico nel plasma siano solo un marker di alterata funzione renale e che direttamente non influiscano sull'evoluzione della malattia renale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. 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: F625-31.
2. Cirillo P, Sato W, Reungjui S, et al. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(Suppl. 3): S165-8.
3. Haig A. Uric acid as a factor in the causation of disease. London: J & A Churchill 1897.
4. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924-32.
5. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
6. 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 (1): 126-8.
7. Bandaru P, Shankar A. Association between Serum Uric Acid Levels and Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol* 2011; 2011: 604715. Epub 2011 Nov 2.
8. Johnson RJ, Heining M. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225.
9. Obermayr R, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2407-13.
10. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1204-11.
11. Madero M, Sarnak MJ, Xuelei Wang, et al. Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (5): 796-803.
12. Liu WC, Hung CC, Chen SC, et al. Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (4): 541-8.
13. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011; 32 (6): 712-20.
14. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment. *Hypertension* 2011; 58: 2-7.
15. Moe OW. Posing the Question Again: Does Chronic Uric Acid Nephropathy exist? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 395-7.