

ARTICOLI ORIGINALI

Acido Urico, Rene e Rischio Cardiovascolare



Antonio Santoro¹, Marcora Mandreoli²

(1) Dipartimento di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna,

(2) Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria della Scaletta, Imola (Bo)

Corrispondenza a: Antonio Santoro, MD; U.O. Nefrologia e Dialisi Malpighi Policlinico S. Orsola-Malpighi Via P. Palagi 9 40138 Bologna (Italy); Tel:+39 051 6362430 Fax:+39 051 6362511 Mail: antonio.santoro@aosp.bo.it

Abstract

L'iperuricemia è una delle tante alterazioni metaboliche che compaiono nel corso della malattia renale cronica (MRC). Mentre però, è chiara la sua genesi (ridotta clearance renale, iperproduzione, sommazione di entrambi i fattori), non se ne conosce il significato nei riguardi degli effetti sul sistema cardiovascolare (CV). D'altronde non è nemmeno assodato il ruolo stesso dell'iperuricemia nella popolazione generale dove, accanto a studi che mostrano una stretta correlazione tra livelli di acido urico e morbidità e mortalità CV, ve ne sono altrettanti che suggeriscono un ruolo di spettatore innocente dell'acido urico anche in presenza di elevati livelli sierici. Recentemente almeno nel campo della MRC si stanno però accumulando evidenze che sottolineano lo stretto legame tra acido urico e patologia CV. Nello popolazione dei pazienti che partecipano al progetto di Prevenzione della Insufficienza Renale Progressiva della Regione Emilia-Romagna (progetto PIRP) noi abbiamo riscontrato, anche con analisi multivariate, un ruolo indipendente degli alti livelli di acido urico nei riguardi sia della comparsa di eventi CV che della mortalità CV.

Parole chiave: acido urico, eventi CV, morbidità CV, mortalità CV, mrc

Uric acid, the kidney and cardiovascular mortality

Hyperuricemia is one of the many metabolic changes that occur during the course of chronic kidney disease (CKD). While, however, it is clear its genesis of high uric acid levels (decreased renal clearance, overproduction, summation of both factors), we do not know the significance with regard to the effects on the cardiovascular (CV) system. On the other hand, it is not even established the exact role of hyperuricemia in the general population. In the general population, many studies have showed a strong correlation between uric acid levels and CV morbidity and mortality. However there are many that suggest a role of innocent bystander of uric acid even in presence of elevated serum levels. Recently, at least in the field of CKD, there is an accumulation of evidences that emphasize a close link between uric acid and CV disease. In the population of patients participating to the project, Prevention of Progressive Renal Failure of the Emilia-Romagna Region (PIRP project) we have seen, even with multivariate analysis, an independent role of high levels of uric acid against both, the occurrence of CV events and CV mortality.

Key words: Cardiovascular Events, ckd, CV morbidity, CV mortality, uric acid

Introduzione

L'acido urico (AU) è stato considerato in passato il maggior anti-ossidante presente nel plasma e ne sono stati sottolineati i possibili effetti benefici nella prevenzione del danno vascolare [1]. Negli ultimi vent'anni però sono stati pubblicati nella letteratura internazionale

numerosi lavori che contraddicono questa ipotesi e che, invece, considerano l'AU come un fattore di rischio cardio-vascolare responsabile di una maggiore incidenza non solo di ipertensione, ma anche di infarto miocardico, insufficienza cardiaca e mortalità CV in generale [2] [3] (full text).

Nel corso della Malattia Renale Cronica (MRC) l'escrezione e quindi la clearance dell'AU si riducono, dando luogo ad un innalzamento dei livelli ematici. Il conseguente accumulo di acido urico genera uno stato infiammatorio cronico che si associa ad un accresciuto danno endoteliale. Sottolineato questo possibile lato negativo di quello che è il principale elemento finale del metabolismo delle purine, va anche detto che non tutta la letteratura scientifica è unanime in questo giudizio. Infatti accanto a lavori che dipingono l'AU come un fattore distruttore dell'apparato cardio-vascolare, se ne trovano altrettanti che ne sottolineano i pregi nella protezione cardio-vascolare. Sorge quindi spontanea una domanda: l'AU può essere definito un mister Jekyll o un dottor Hyde e cioè è un fattore di protezione o un fattore di danno per il sistema cardio-vascolare?

In questa revisione cercheremo di analizzare gli argomenti a favore e quelli contro l'ipotesi che l'AU sia una fattore deleterio sul piano cardio-vascolare. Cercheremo di chiarire in un secondo tempo i legami che possono esserci tra aumenti dell'AU sierico e l'accresciuto rischio CV che si osserva nella MRC.

L'acido urico come fattore anti-ossidante

L'acido urico insieme all'acido ascorbico viene considerato il maggior accettore di radicali liberi intracellulari e quindi un classico antiossidante [4] che reagisce con il perossido di idrogeno, l'anione superossido, i radicali idrossilici come l'anione perossinitrito. Il perossinitrito induce disfunzioni e morte cellulare e quindi un elemento di disturbo del sistema vascolare. In colture cellulari alte concentrazioni di perossinitrito riducono la produzione endogena cellulare di Ossido Nitrico (ON) e aumentano lo stress ossidativo. L'aggiunta alle colture di AU riduce lo stress ossidativo facendo aumentare i livelli di ossido nitrico e di superossido dismutasi; quest'ultimo è un potente scavenger dei radicali liberi dell'ossigeno.

Acido urico come induttore di endoteliopatia

La metabolizzazione delle purine in particolare adenosina, guanosina, inosina prevede una loro degradazione a ipoxantina e xantina che sono i substrati della xantina-ossidasi nella formazione di AU. La xantina-ossidasi dona facilmente elettroni all'ossigeno molecolare producendo perossido di idrogeno e radicali superossido (O_2^-). Come la xantina-ossidasi anche la xantina deidrogenasi, altra forma della xantina-reduttasi, contiene un sistema di trasporto interno di elettroni in grado di generare specie reattive dell'ossigeno (ROS). Infatti i radicali superossido prodotti sia dalla XO che dalla xantina-deidrogenasi (XD) formano perossinitrito una specie di radicale ossidante estremamente potente. L'acido urico reagendo con il perossinitrito dà luogo ad una grande varietà di radicali altamente ossidanti come il triuretto, prodotti alchilati e l'allantoina. L'aumento del potenziale ossidativo a livello delle pareti vascolari riduce a sua volta la produzione di ossido nitrico endotelio-derivato e quindi viene compromesso il tono vascolare.

Nelle colture cellulari di cellule muscolari lisce vascolari l'aggiunta di acido urico stimola la proliferazione cellulare, la produzione di angiotensina e lo stress ossidativo. L'aggiunta di inibitori del Sistema Renina Angiotensina (SRA) blocca questi processi suggerendo una mediazione nella genesi del danno vascolare AU-indotto, da parte del SRA. Al seguito delle alterazioni biochimiche a livello delle pareti vascolari aumentano l'adesione di piastrine,

leucociti e l'aggregazione piastrinica e viene compromessa la proliferazione endoteliale. Tutti fattori che minano la funzione endoteliale e generano danno vascolare.

L'AU oltre ad impedire la produzione di ON è anche in grado di neutralizzare l'ON presente a livello endoteliale. Infatti reagisce rapidamente con l'ON in maniera irreversibile, dando luogo a 6-aminouracile e quindi inducendo deplezione a livello locale. La reazione è facilitata dalla presenza di idrogeno superossido e perossinitrito, mentre è inibita dalla contemporanea presenza di glutatione. Queste osservazioni potrebbero in parte spiegare le azioni apparentemente contraddittorie dell'acido urico. E così comportamenti differenti in senso biologico si giustificerebbero a seconda dell'ambiente in cui l'AU si trova, e anche forse in funzione delle sue concentrazioni. Infatti la deplezione di ON è massimizzata quando non è presente glutatione ed il potenziale di stress ossidativo è espresso al massimo.

L'acido urico come fattore di rischio vascolare nella popolazione generale

Nella popolazione generale, in particolare in quella anziana, l'acido urico sembra favorire uno stato infiammatorio cronico ed accompagnarsi a tutte le condizioni di malattia cronica tipiche dell'età avanzata, ipertensione, scompenso cardiaco, BPCO, insufficienza renale e sindrome metabolica. Alti livelli di AU nell'anziano si associano alla presenza di più alti livelli di proteina C reattiva, interleuchine 1, 6, 10, 18 e del recettore della interleuchina 6, come anche del Tumor Necrosis Factor (TNF). Inoltre l'AU fa aumentare i livelli di endotelina e stimola la risposta immune innata, che sembra avere un ruolo fondamentale nel determinismo della ipertensione e delle malattie cardiovascolari. Mankovsky [5] ha recentemente rivisto la letteratura sull'acido urico per valutare quali potrebbero essere i livelli di AU dannosi per il sistema cardio-vascolare. La relazione tra AU e disordini cardiovascolari sembra non esistere solo in condizioni di franca iperuricemia (oltre i 6 mg/dl per le donne e oltre i 7 mg/dl per gli uomini), ma anche con valori vicini ai range di normalità paranormali (tra 5.2 e 6 mg/dl). Livelli elevati di acido urico in associazione con altri biomarkers come la troponina, ed il BNP si osservano in corso di ipertensione, scompenso cardiaco ed altri eventi cardio-vascolari acuti. Come spesso succede in queste condizioni patologiche i biomarcatori cosiddetti "nuovi", come potrebbe essere l'acido urico, e i vecchi come il BNP, la proteina C reattiva, ecc. si associano ai fattori di rischio tradizionali e quindi diventa difficile scorporre un ruolo causale o compensatorio da una coincidenza di fattori. Una revisione sistematica che ha preso in esame 26 studi di coorte prospettici, ha mostrato una modesta, ma significativa associazione tra iperuricemia, eventi coronarici acuti, indipendente dai fattori tradizionali [5]. Altre metanalisi hanno sostenuto un ruolo dell'acido urico come predittore indipendente di ipertensione [6], diabete tipo 2 [7], stroke [8] ed altri eventi CV [9] [10] ([full text](#))

L'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare nella MRC

Analogamente a quanto descritto nella popolazione generale, nei pazienti con MRC gli studi che correlano AU e morbi-mortalità CV hanno dato risultati discordanti e ancora oggi la discussione è aperta per cercare di dirimere se l'AU deve essere considerato un fattore di rischio CV indipendente o se rappresenta solo un marcatore/predittore o, ancora, se AU e MRC "catturano" gli stessi fattori di rischio CV. Come già accennato, iperuricemia e MRC molto spesso coesistono e questo è ulteriore fattore confondente. È noto infatti che la MRC di per sé si associa ad un aumento del rischio CV e di mortalità [11] ([full text](#)), con un ri-

schio incrementale man mano si riduce la funzione renale in concomitanza con l'aumento dei livelli di AU. Inoltre, le due condizioni, MRC ed iperuricemia si possono ritrovare associate in diverse patologie (diabete, sindrome metabolica, ipertensione) correlate ad un aumentato rischio CV. Tutto questo sovrapporsi di patologie, che di per sé comportano le più svariate alterazioni metaboliche, rende estremamente proteiforme il quadro clinico complessizzando i vari passaggi fisiopatologici. In alcuni degli studi in cui è stata trovata una relazione positiva tra iperuricemia e malattia coronarica e tra iperuricemia e stroke, non è stata fatta una correzione per l'effetto confondente derivante dalla concomitante presenza di MRC. Ci potrebbe essere stata pertanto una sovrastima nel rapporto causale tra iperuricemia ed eventi CV. Due studi epidemiologici recenti sembrano superare questi bias metodologici [12] [13]. Lo studio di Neri [12] comprende una coorte storica di 148.217 pazienti, di cui circa 8000 con MRC. L'iperuricemia era presente nel 41% dei soggetti con insufficienza renale da moderata a severa. Nei soggetti in studio con MRC, i livelli di AU si correlano in modo indipendente con il rischio CV e l'associazione è maggiormente significativa nei pazienti con insufficienza renale più avanzata [12]. Inoltre il rischio di eventi avversi CV aumenta anche per valori di AU al di sotto dei valori soglia comunemente impiegati per definire l'iperuricemia. Questi dati, se confermati da altri studi, aprono la via a trials di intervento, volti a chiarire se trattare anche l'uricemia asintomatica contribuisca a ridurre l'eccesso di morbi-mortalità CV dei pazienti con MRC. Un altro studio molto recente [13], che analizza 10.956 soggetti partecipanti alla Survey del National Health and Nutrition Examination dal 1988 al 2002, ha messo in correlazione i livelli di acido urico, di funzione renale con la mortalità CV e con la mortalità per tutte le cause. La risultante è una curva ad U tra livelli di uricemia e la mortalità CV, sia negli uomini sia nelle donne. L'associazione in analisi multivariata è fortemente significativa anche dopo aver aggiustato per gli altri fattori di confondimento. Tuttavia, la significatività si attenua, quando viene corretta per i valori di albuminuria e di filtrato glomerulare stimato. Questo potrebbe avere un duplice significato o che acido urico e filtrato glomerulare causano il danno CV attraverso una via patogenetica comune, oppure che esiste un overlap tra AU e livelli di filtrato glomerulare, perché entrambi non fanno altro che esprimere "lo stato di salute" del rene.

Noi di recente abbiamo analizzato alcuni dati del Progetto PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva) della regione Emilia-Romagna [14] [15] (full text) [16]. In una larga coorte di pazienti con MRC già accertata, e che afferiscono ad ambulatori nefrologici di 3° livello, abbiamo verificato diverse relazioni tra variabili e progressione della MRC [16] e rischio CV, compresa la relazione tra livelli di ac. urico al baseline e eventi CV fatali e non fatali e la mortalità per tutte le cause [17]. Lo studio ha preso in esame 1943 pazienti con MRC (stadi 2-5) non in dialisi (M =65,6%), le cui caratteristiche cliniche e demografiche sono riassunte in Tabella 1. I valori basali di AU sono stati considerati per tertili differenziati tra maschi (M) e femmine (F) [nei maschi: T1=1.5-5.6, T2=5.7-7.0, T3=7.1-13.8 mg/dl; nelle femmine: T1=1.2-5.4, T2=5.5-6.8, T3=6.9-12.6 mg/dl]. Venivano presi in considerazione diversi eventi CV: infarto miocardico acuto; cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare. Per comprendere la relazione tra i tertili basali di AU e gli esiti considerati sono state eseguite sia analisi univariate che una multivariata, aggiustata per età, genere, stadio di MRC al baseline, diabete, colesterolo, proteinuria/microAlbuminuria, valori di PAS/PAD, trattamento con allopurinolo, diuretici e precedenti eventi CV. Globalmente circa un terzo dei pazienti (36.5%) ha presentato nel corso del periodo di osservazione un evento CV non fatale; un 37.1% ha raggiunto l'end-point combinato (evento CV non fatale e morte per evento CV acuto), mentre un altro terzo di pazienti (33.1%) è deceduto per cause anche non CV. Nel dettaglio i pazienti che, al baseline, presentavano valori di AU più elevati (terzo tertile), presentavano un rischio maggiore per eventi CV non fatali e di raggiungere l'end-point combinato rispetto ai pazienti con valori di AU compresi nei primo tertile. La rela-

zione era significativa sia all'analisi univariata sia alla multivariata (Tabella 2). All'analisi univariata, l'OR per gli eventi CV non fatali era 1.348, [95%CI=1.075-1.690, p=0.01] mentre per l'end point combinato l'OR era di 1.325, [95%CI=1.058-1.660 p=0.014]. L'analisi aggiustata per i fattori sopracitati mostrava un OR di 1.413, [95%CI=1.096-1.821, p<0.01] per gli eventi CV non fatali, e un OR di 1.392, [95%CI=1.080-1.793, p=0.011] per l'end point combinato. Viceversa non abbiamo trovato alcuna relazione significativa tra valori basali di AU e mortalità per tutte le cause e per mortalità per eventi CV acuti. In sintesi, nella coorte di pazienti esaminati, valori basali di AU rispettivamente maggiori di 7 mg/dL nei maschi e 6.9 mg/dL nelle femmine erano correlati in modo significativo con gli eventi CV non fatali e con l'end point combinato. E quindi dai nostri dati l'AU sembra comportarsi come un fattore di rischio indipendente dai tradizionali fattori di rischio CV. Questo nostro risultato è confortato dallo studio di Liu [18] (full text) in 3303 pazienti di Taiwan con MRC negli stadi 3-5, in cui si dimostra che l'iperuricemia aumenta il rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi CV. L'analisi per sottogruppi mostra che l'entità del rischio mortalità è simile in tutti gli stadi della MRC [18] (full text).

Un discorso completamente diverso riguarda i soggetti con MRC già in fase di terapia sostitutiva. In questa popolazione gli studi epidemiologici ci indicano che la prevalenza di iperuricemia aumenta con l'aumento degli anni di dialisi [19], nonostante l'AU sia una molecola di piccole dimensioni, facilmente diffusibile. Hsu et al [20] (full text) in un setting di 146 pazienti in emodialisi cronica, hanno trovato una relazione tra AU e mortalità globale con "curva a J". I valori più bassi di AU potrebbero esprimere un quadro di malnutrizione, e quindi l'eccesso di mortalità nella parte bassa della curva, potrebbe essere legato ad una protein-malnutrition wasting syndrome. Oppure, si potrebbe ipotizzare che livelli sierici ridotti di AU non riescano a conferire un sufficiente effetto protettivo, inteso come effetto anti-ossidante. Riprendendo i dati dello studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), Latif [21] (full text), in una coorte di 5.827 pazienti in emodialisi, ha evidenziato che elevati valori di AU sembrano essere protettivi e riducono il rischio di morte per tutte le cause e di morte CV. Anche se i dati di questo studio sono robusti, prima di definire l'acido urico come fattore protettivo nei pazienti in dialisi, saranno necessarie ulteriori conferme. Per quanto riguarda i pazienti in dialisi peritoneale gli studi condotti sino ad ora, parimenti hanno dato esiti contrastanti [22] [23] [24] (full text) e quindi non è ancora accertato se elevati livelli di AU rappresentino un fattore di rischio indipendente in questa popolazione di pazienti.

In sintesi, gli studi epidemiologici e di associazione sia nella popolazione generale, sia nei pazienti con MRC in tutti gli stadi, compresa la fase di terapia dialitica, mostrano che elevati

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e parametri clinici dei pazienti con MRC

Età (anni; media + ds)	70.7+12.8
Genere (% M)	65,6 %
Acidi Urico sierico (mg/dL)+ ds)	6.46 +1.79 (M) 6.27 +1.79 (F)
Stadio di CKD	
CKD2	2.0%
CKD3a	7.2%
CKD3b	32.2%
CKD4	49.4%
CKD5	9.2%

La popolazione dei pazienti presi in esame è stata ottenuta dai pazienti presenti nel Registro PIRP (progetto Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva della Regione Emilia-Romagna).

livelli di acido urico si inseriscono in un intreccio di fattori (ipertensione, danno endoteliale, diabete, ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi e progressione di MRC) in grado di amplificare il rischio CV. Inoltre non è ancora perfettamente noto se il mediatore del danno sia l'acido urico come tale o l'attività pro-ossidante della xantina-ossidasi.

Tra le tante incertezze che ci fanno pensare all'acido urico come fattore di rischio indipendente o solo come a un marcatore di rischio, resta aperto il quesito se dobbiamo trattare l'iperuricemia asintomatica e quale livello target di AU si deve cercare di ottenere. Infatti anche per l'acido urico, così come è avvenuto per il colesterolo e sta probabilmente avvenendo per il fosforo, in letteratura vengono proposti come ottimali valori di AU molti più bassi dei valori attualmente considerati come normali/fisiologici [19]. Anche per l'AU quindi potrebbe essere valido l'assioma: "the lower, the better". Infatti in ambito cardiologico [25] (full text) [26] (full text) i risultati migliori in termini di outcome sono stati ottenuti con dosi elevate (600-900 mg/die) di inibitore della xantina-ossidasi, fino a raggiungere valori di acido urico post-terapia di 2,5 mg/dL [26] (full text). Tuttavia, nel paziente con MRC, specie in stadio avanzato, può essere problematico utilizzare dosi elevate di allopurinolo o di febuxostat, il nuovo farmaco in grado di correggere efficacemente l'iperuricemia. Inoltre, considerando le curve a U o a J rilevate nelle casistiche nefrologiche e l'effetto anti-ossidante dell'acido urico, ridurre di molto i livelli potrebbe risultare controproducente. Ancora occorre considerare che nei vari stadi della insufficienza renale, l'iperuricemia può accompagnarsi alle manifestazioni gottose classiche, ma anche a precipitazioni di sali uratici sia a livello tubulare sia nelle vie urinarie, e questo è un altro aspetto da tenere presente per evitare l'aggravarsi del danno renale. Infine in ambito nefrologico, dove ai fattori di rischio tradizionali si sommano quelli legati alla disfunzione renale, un trial che controlli un solo

Tabella 2. Analisi univariata e multivariata con OR per eventi CV, end point combinato, morte per eventi CV e mortalità per tutte le cause

	Univariata		Multivariata			
	OR	p	IC 95%	OR	p	IC 95%
Eventi CV						
I° tertile	1.000	0.017				
II° tertile	1,036	0.761	0.823- 1.305	1,196	0.174	0.924 - 1.548
III° tertile	1,348	0.010	1.075- 1.690	1,413	0.010	1.096 - 1.821
End point combinato						
I° tertile	1.000	0.017		1.000	0.036	
II° tertile	1,001	0.997	0.795- 1.259	1,151	0.285	0.890- 1.488
III° tertile	1,325	0.014	1.075- 1.690	1.392	0.011	1.080- 1.793
Morte per eventi CV						
I° tertile	1.000	0.355		1.000	0.399	
II° tertile	1.287	0.453	0.666 - 2.491	1.399	0.327	0.714- 2.740
III° tertile	1.589	0.151	0.844- 2.991	1.548	0.182	0.815- 2.942
Mortalità per tutte le cause						
I° tertile	1.000	0.414		1.000	0.284	
II° tertile	1.170	0.185	0.927- 1.477	1.224	0.114	0.953- 1.572
III° tertile	1.076	0.541	0.852- 1.359	1.093	0.483	0.852- 1.404

La popolazione dei pazienti presi in esame è stata ottenuta dai pazienti presenti nel Registro PIRP (progetto Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva della Regione Emilia-Romagna); la suddivisione in tertili è stata fatta sulla base dei livelli sierici di acido urico.

fattore per volta, come il solo acido urico, è facile che porti ad un risultato negativo nella valutazione della patogenicità diretta dell'unico fattore preso in esame. Pertanto dato l'ampio "interplay" tra i vari mediatori fisici e biochimici del rischio CV nel corso della MRC, non sarà facile, (se non attraverso ampi studi controllati) dimostrare con certezza il ruolo causale dell'acido urico sia nella genesi degli eventi CV che nella mortalità CV.

Bibliografia

- [1] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981 Nov;78(11):6858-62
- [2] Viazzi F, Leoncini G, Ratto E et al. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 2006 Jul;8(7):510-8
- [3] George J, Struthers AD Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vascular health and risk management* 2009;5(1):265-72 (full text)
- [4] Kand'ár R, Záková P, Muzáková V et al. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2006 Mar;365(1-2):249-56
- [5] Mankovsky B, Kurashvii, Sadikor S. Is uric acid a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A review of the clinical evidence. Part 1, diabetes and metabolic syndrome. *Clin Res Rev* 2010;4:176-84.
- [6] Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research* 2010 Feb;62(2):170-80
- [7] Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research* 2011 Jan;63(1):102-10
- [8] Kodama S, Saito K, Yachi Y et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009 Sep;32(9):1737-42
- [9] Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism* 2009 Jul 15;61(7):885-92
- [10] Edwards NL The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2008 Jul;75 Suppl 5:S13-6 (full text)
- [11] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004 Sep 23;351(13):1296-305 (full text)
- [12] Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Sep;58(3):398-408
- [13] Odden MC, Amadu AR, Smit E et al. Uric Acid Levels, Kidney Function, and Cardiovascular Mortality in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Oct;64(4):550-7
- [14] Santoro A. Il Progetto PIRP: Prevenzione della Insufficienza Renale Progressiva. *Bollettino notiziario dell'Ordine dei Medici di Bologna*. 10 ottobre 2006; 8-9
- [15] Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Apr;6(4):883-91 (full text)
- [16] Rucci P, Mandreoli M, Gibertoni D et al. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Mar;29(3):603-10
- [17] Sestigiani E, Tedesco D, Mandreoli M, Olmeda F, Rucci P, Gibertoni D, Santoro A. Baseline serum uric acid and cardiovascular outcomes in patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (Suppl 1): i140-i154
- [18] Liu WC, Hung CC, Chen SC et al. Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Apr;7(4):541-8 (full text)
- [19] Murea M Advanced kidney failure and hyperuricemia. *Advances in chronic kidney disease* 2012 Nov;19(6):419-24
- [20] Hsu SP, Pai MF, Peng YS et al. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Feb;19(2):457-62 (full text)
- [21] Latif W, Karaboyas A, Tong L et al. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Oct;6(10):2470-7 (full text)
- [22] Xia X, He F, Wu X et al. Relationship between serum uric acid and all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Aug;64(2):257-64
- [23] Feng S, Jiang L, Shi Y et al. Uric acid levels and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney & blood pressure research* 2013;37(2-3):181-9
- [24] Dong J, Han QF, Zhu TY et al. The associations of uric acid, cardiovascular and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS one* 2014;9(1):e82342 (full text)

[25] Rekhraj S, Gandy SJ, Szejkowski BR et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2013 Mar 5;61(9):926-32 (full text)

[26] Rajendra NS, Ireland S, George J et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology* 2011 Aug 16;58(8):820-8 (full text)