

ARTICOLI ORIGINALI

Iperuricemia e rischio renale



Francesca Viazzi¹, Barbara Bonino¹, Elena Ratto², Giovambattista Desideri³, **Roberto Pontremoli¹**

(1) Università degli Studi and I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy

(2) I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.

(3) Dipartimento di Scienze Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila, UO Geriatria, Ospedale S.S. Filippo e Nicola, Avezzano, L'Aquila

Corrispondenza a: Roberto Pontremoli; Università degli Studi and I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Viale Benedetto XV, 16125 Genoa, Italia; Tel:+39 010 3538932 Fax:+39 010 3538932 Mail: roberto.pontremoli@unige.it

Abstract

Il rapporto tra elevati valori di acido urico e malattia renale cronica è riscontrabile nell'ambito di diverse patologie croniche quali ipertensione arteriosa, aumentata resistenza insulinica e diabete mellito, patologie cardiovascolari e renali. Risultano interessanti, inoltre, i dati emersi da recenti studi che mostrano come i livelli di acido urico possano essere collegati direttamente al danno renale tramite meccanismi sia a livello cellulare che tissutale.

Questa correlazione diretta e le evidenze emerse da studi clinici potrebbero incoraggiare l'uso della terapia ipouricemizante nell'ottica di prevenire l'avanzamento della malattia renale cronica.

Parole chiave: ipertensione, iperuricemia, malattia renale cronica

Hyperuricemia and renal risk

Recent studies revealed an association between elevated levels of uric acid and conditions correlated to chronic kidney disease as hypertension, cardiovascular and cerebral disease, insulin resistance. Several pathogenetic mechanism at cellular and tissue levels could justify a direct correlation between serum uric acid levels and renal damage. Growing evidence indicating a correlation between urate lowering therapy and renal morbidity could encourage the use of urate lowering therapy in primary or secondary prevention in chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney diseases, hypertension, hyperuricemia

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni, si è andata consolidando l'evidenza che elevati livelli di acido urico sono correlati ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari e renali, nonché allo sviluppo di diabete mellito e ipertensione arteriosa [1]. I meccanismi patogenetici che sottendono questa associazione riguardano per lo più lo sviluppo di vasocostrizione a livello del glomerulo renale indotta dall'inibizione della produzione di ossido nitrico e dall'attivazione del sistema renina-angiotensina [2] (full text).

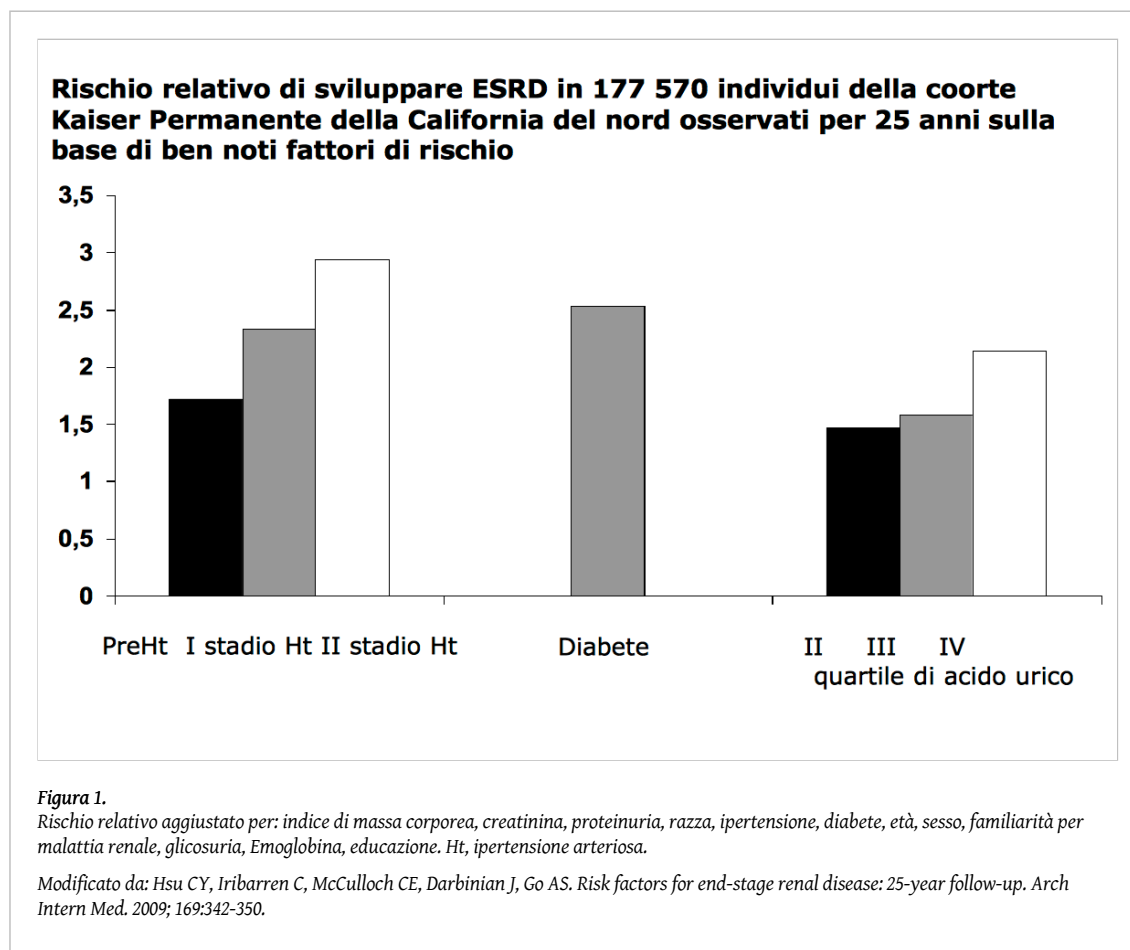
Sul modello animale, è stato dimostrato che inducendo un quadro di iperuricemia, mediante un introito elevato di fruttosio con la dieta, si stimolano i meccanismi di conversione ATP-ADP con conseguente insorgenza di ipertrigliceridemia, aumentata resistenza insulinica, vasocostrizione a livello della corticale renale e a livello glomerulare [3]. Studi epidemiologici condotti sull'uomo hanno messo in evidenza come una dieta ricca in fruttosio, contenuto in cibi e bevande dolci, sia correlata ad una maggior incidenza e prevalenza di ipertensione, ipertrigliceridemia e iperuricemia [4].

La correlazione esistente tra pressione arteriosa ed elevati livelli di acido urico è stata confermata da metanalisi che indicano come l'iperuricemia asintomatica comporti un eccesso di rischio di insorgenza di ipertensione addirittura fino al 41%.

Inoltre l'iperuricemia asintomatica è stata associata alla presenza di danno d'organo sub-clinico, in particolare: a livello cardiaco, con ipertrofia ventricolare sinistra [5] (full text); a livello vascolare con aterosclerosi carotidea [6]; e a livello renale, con aumento degli indici di resistenza all'esame ultrasonografico con doppler [7], riduzione del volume renale e riscontro di albuminuria [8]. (Figura 1)

Acido urico come predittore di danno renale

La correlazione indipendente tra iperuricemia e malattia renale cronica è stata confermata in diversi studi condotti su campioni di popolazione con e senza ipertensione arteriosa. Successivamente è emerso che elevati valori di acido urico possano essere in grado di predire l'insorgenza della patologia renale in maniera indipendente. In particolare, uno studio di follow-up di sette anni effettuato su un ampio campione di popolazione ha mostrato che i



pazienti con acido urico elevato presentavano il 26% di rischio in più di sviluppare malattia renale cronica indipendentemente da altri fattori di rischio, ivi compreso il valore di GFR al basale [9] (full text). Inoltre studi successivi quantificavano in un 7% l'aumento di rischio di malattia renale associato ad ogni mg/dl di incremento di acido urico [10] (full text).

In aggiunta a questo, l'iperuricemia risulta correlata a micro e macroalbuminuria nei pazienti affetti da diabete mellito tipo II [11] (full text) e ad un maggior rischio di rigetto nei pazienti portatori di trapianto renale [12].

Terapia ipouricemizzante e nefropatia

Nonostante le evidenze presentate a favore di un ruolo causale dell'acido urico nella progressione di danno renale, esistono pochi studi di intervento che dimostrino un effetto favorevole della terapia ipouricemizzante nella prevenzione primaria. Ad oggi vi sono ancora controversie nel definire il limite di valori di acido urico da trattare in assenza di sintomatologia, anche se il parere degli esperti è piuttosto unanime nell'indicare un valore tra 6 e 7 mg/dl come il limite al di sopra del quale è prudente intervenire.

Tra le evidenze a favore dell'impiego di terapia ipouricemizzante per prevenire il danno renale va ricordato un grosso studio condotto su oltre 9000 veterani affetti da iperuricemia [13] (full text), che mostra una diminuzione di mortalità per tutte le cause di circa il 25% in presenza di trattamento con allopurinolo. Altri piccoli studi evidenziano una diminuzione dei valori di pressione arteriosa in soggetti in terapia con allopurinolo. Goicoechea e coll. ad esempio, hanno descritto una significativa riduzione della velocità di deterioramento della funzione renale nonché una riduzione del rischio cardiovascolare in un gruppo di pazienti con malattia renale cronica [14] (full text). Discusso, però, è il fatto se questo sia dovuto alla diminuzione di acido urico in sé oppure all'effetto di miglioramento della funzione endoteliale attribuibile al farmaco stesso. Noto è invece il meccanismo alla base dell'effetto uricosurico di Losartan il quale, inibendo URAT1 a livello tubulare, blocca una delle principali vie di riassorbimento dell'acido urico. Tale meccanismo è di interesse in quanto sia nello studio RENAAL [15] (full text), condotto su 1342 pazienti affetti da diabete mellito di tipo II, che LIFE [16] i soggetti sottoposti a terapia con Losartan traevano beneficio in termini di protezione nefrocardiovascolare dal decremento dei livelli di acido urico nel sangue.

Tra le possibilità terapeutiche in ambito di farmaci ipouricemizzanti è necessario ricordare anche la possibilità di utilizzo di febuxostat che agisce come inibitore selettivo della Xantina-ossidasi. Alcuni studi, infatti, documentano come il febuxostat non solo sia più efficace nel ridurre i livelli di acido urico rispetto all'allopurinolo, ma fornisca anche un effetto renoprotettore. Infatti, sia in pazienti cardiocirurgici [17] (full text) con danno renale non severo, sia in pazienti con danno renale avanzato [18], la terapia con febuxostat ha mostrato nei primi sei mesi di trattamento un significativo miglioramento del filtrato glomerulare associato a riduzione dell'albuminuria.

Conclusioni

Studi clinici e sperimentali mettono in evidenza come i valori di acido urico siano da correlare in maniera diretta e indipendente da altri fattori di rischio alla patologia renale. Alla luce di questo, sarebbe importante implementare il numero di studi di intervento al fine di determinare con consenso unanime i vantaggi di un trattamento ipouricemizzante anche in pazienti affetti da nefropatia.

Bibliografia

- [1] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ et al. Uric acid and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine* 2008 Oct 23;359(17):1811-21
- [2] Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *American journal of physiology. Renal physiology* 2002 Nov;283(5):F1105-10 (full text)
- [3] Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine reviews* 2009 Feb;30(1):96-116
- [4] Curhan GC, Forman JP Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney international* 2010 Apr;77(7):569-70
- [5] Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2009 Apr;73(4):667-72 (full text)
- [6] Cicero AF, Salvi P, D'Addato S et al. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *Journal of hypertension* 2014 Jan;32(1):57-64
- [7] Viazzi F, Leoncini G, Ratto E et al. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *American journal of hypertension* 2007 Dec;20(12):1276-82
- [8] Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental* 2008 May;57(5):625-9
- [9] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Dec;19(12):2407-13 (full text)
- [10] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Jun;19(6):1204-11 (full text)
- [11] Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Jun;25(6):1865-9 (full text)
- [12] Akalin E, Ganeshan SV, Winston J et al. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2008 Sep 15;86(5):652-8
- [13] Luk AJ, Levin GP, Moore EE et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009 Jul;48(7):804-6 (full text)
- [14] Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Aug;5(8):1388-93 (full text)
- [15] Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011 Jul;58(1):2-7 (full text)
- [16] Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *American journal of hypertension* 2008 Oct;21(10):1157-62
- [17] Sezai A, Soma M, Nakata K et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NUFLASH Trial). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77(8):2043-9 (full text)
- [18] Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2014 Jun 19;