

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E  
FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**I livelli di acido urico sierico nella malattia  
renale cronica**

**Relatore:**

*Ch.mo Prof. Roberto Pontremoli*

**Candidato:**

*Marta La Milia*

Anno accademico 2020-2021



# Indice

<b>1. Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>2. Materiali e metodi</b>	<b>4</b>
<b>3. Risultati</b>	<b>9</b>
<b>4. Discussione</b>	<b>26</b>
<b>5. Conclusioni</b>	<b>32</b>
<b>6. Bibliografia</b>	<b>34</b>

# Introduzione

L'iperuricemia è un noto predittore di rischio per malattie cardiovascolari e renali (1-3) nelle popolazioni con (4) e senza (5) malattia renale cronica, indipendentemente dalla presenza di gotta. Inoltre, è stato dimostrato che gli alti livelli sierici di urato, anche se ancora nel range normale, sono predittivi per lo sviluppo di albuminuria (6) e sia l'iperuricemia che l'albuminuria predicono l'occorrenza di progressione della malattia renale cronica (MRC) (7-9).

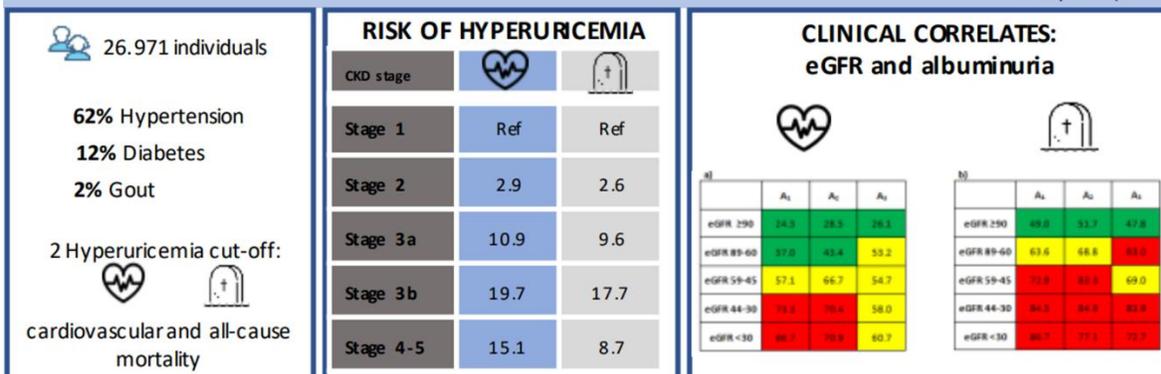
La MRC è nota di per sé come un moltiplicatore di rischio cardiovascolare. La riduzione del filtrato glomerulare e l'albuminuria comportano entrambi un aumento di rischio indipendente di mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari (10). La presenza di MRC porta a molte modifiche nella gestione renale dell'acido urico, dovute alla riduzione del filtrato glomerulare, all'aumentato riassorbimento e/o all'insufficiente secrezione da parte dei tubuli renali. Queste anomalie rendono conto di più del 90% dei meccanismi che portano all'iperuricemia e alla gotta (11,12). Infatti, la MRC e l'iperuricemia spesso coesistono e i livelli sierici di urato aumentano linearmente alla riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (13).

Inoltre, non è chiaro se l'aumento del rischio cardiovascolare associato a maggiori livelli di acido urico sierico sia almeno in parte correlato con la simultanea presenza di funzione renale alterata. Una migliore comprensione della relazione tra

i valori di acido urico sierico, la velocità di filtrazione glomerulare e l'albuminuria può chiarire quali sono i meccanismi sottostanti all'eccesso di mortalità cardiovascolare associati sia all'iperuricemia che alla MRC e portare ad una migliore stratificazione del rischio di mortalità cardiovascolare. Abbiamo valutato la relazione tra livelli di acido urico sierico e gli indicatori della MRC nella popolazione dello studio Uric Acid Right for heArt Health (URRAH).

# Uric acid and its relationship with eGFR and other correlates: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project.

Russo *et al.*  
J Nephrol (2020)



**Conclusions.** The lower the eGFR the higher the prevalence of hyperuricemia, allopurinol use and gout. In persons with eGFR <60 ml/min the occurrence of hyperuricemia is about 10 times higher than in those with eGFR >90 ml/min.

# Materiali e metodi

## *Popolazione*

Lo studio URRAH è uno studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale e di coorte, che utilizza i dati raccolti su base regionale provenienti da tutto il territorio italiano, sotto il patrocinio della Società Italiana di Ipertensione. Sia i centri partecipanti che i risultati sono stati già descritti in studi precedentemente pubblicati (14).

Lo studio URRAH è stato eseguito rispettando la Dichiarazione di Helsinki sulla Ricerca Umana (41st World Medical Assembly, 1990). L'elaborazione dei dati personali dei pazienti si è attenuta alle Direttive Europee sulla Riservatezza dei Dati. Tutti i dati raccolti, memorizzati ed elaborati sono anonimi e tutti i documenti correlati allo studio sono conservati in una posizione sicura. Nessuna informazione personale è stata memorizzata su computer personali locali.

L'approvazione è stata richiesta al Comitato Etico del centro di coordinazione della Divisione di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Bologna (no. 77/2018/Oss/AOUBo). Il consenso informato è stato ottenuto da tutti gli individui al momento del reclutamento.

## ***Raccolta dei dati***

L'ipertensione arteriosa è stata definita, secondo le linee guida dell'European Society of Hypertension e dell'European Society of Cardiology (ESH-ESC), da una pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg o dall'utilizzo di terapia antiipertensiva. La pressione arteriosa sistolica e diastolica veniva misurata due volte, in una stanza tranquilla, dopo cinque minuti di riposo e con il paziente in posizione seduta. Per tutte le analisi è stata utilizzata la seconda misurazione della pressione arteriosa.

I dati corrispondenti ai pazienti (3.689; 1.910 maschi, 1.779 femmine) per cui non era stato possibile valutare la velocità di filtrazione glomerulare o ai pazienti in terapia con allopurinolo sono stati esclusi dall'analisi. I dati relativi ai rimanenti 26.971 pazienti (13.768 maschi, 13.203 femmine) sono stati inseriti nel database del presente studio.

La funzione renale è stata valutata mediante la misurazione della creatinina sierica e dell'escrezione renale di albumina. La velocità di filtrazione glomerulare è stata stimata (eGFR) per ogni paziente usando un metodo di misurazione di laboratorio standardizzato della creatinina sierica e la formula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (15). I campioni di urine per le misurazioni dell'escrezione di albumina sono stati raccolti prima di ogni visita (solitamente entro una settimana). L'escrezione urinaria anormale di albumina è stata definita come: 1. microalbuminuria se la concentrazione urinaria di albumina era  $>30$  e  $\leq 300$  mg/L o se la velocità di escrezione urinaria di albumina era  $>20$  e  $\leq 200$

$\mu\text{g}/\text{min}$  o se il rapporto albumina- creatinina era  $>3,4 \text{ mg}/\text{mmol}$  e  $\leq 34 \text{ mg}/\text{mmol}$ , in entrambi i sessi; 2. macro-albuminuria se la concentrazione urinaria di albumina era  $>300 \text{ mg}/\text{L}$  o se la velocità di escrezione urinaria di albumina era  $>200 \mu\text{g}/\text{min}$  o se il rapporto albumina- creatinina era  $>34 \text{ mg}/\text{mmol}$ , in entrambi i sessi.

Il termine albuminuria indica pazienti sia con microalbuminuria sia con macro-albuminuria. La MRC è stata valutata con una velocità di filtrazione glomerulare stimata  $<60 \text{ ml}/\text{min}$  per  $1,73 \text{ m}^2$  di superficie corporea (SC) e/o per la presenza di albuminuria. L'iperuricemia è stata definita sulla base del cutoff classico ( $\geq 7 \text{ mg}/\text{dl}$ ) e dei cutoff precedentemente descritti nello studio URRAH (16) per la mortalità cardiovascolare ( $\geq 5,6 \text{ mg}/\text{dl}$ ) e per tutte le cause di mortalità ( $\geq 4,7 \text{ mg}/\text{dl}$ ). La diagnosi di gotta è stata valutata in base alla storia clinica. L'obiettivo principale del presente studio è la valutazione dell'associazione tra iperuricemia, l'utilizzo di allopurinolo e i parametri della malattia renale.

## *Analisi statistica*

Le caratteristiche basali dei pazienti, cliniche e demografiche, sono state riportate globalmente, in base alla stratificazione dei valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata e in base alla severità dell'albuminuria, espressi come media e deviazione standard per le variabili con distribuzione normale e come mediana (range interquartile) per le variabili con distribuzione asimmetrica. I valori logaritmici delle variabili asimmetriche sono stati usati per l'analisi statistica. Le comparazioni tra i gruppi sono state effettuate utilizzando l'analisi della varianza. Le comparazioni delle proporzioni tra i gruppi sono state fatte utilizzando il test  $\chi^2$

o test esatto di Fisher quando appropriato. I valori mancanti, quando presenti, erano al di sotto del 5%.

Per descrivere la relazione tra tutte le variabili biologicamente rilevanti e la presenza di iperuricemia sono state utilizzate le analisi di regressione logistica univariata e multivariata. L'Odds ratio e il 95% dell'intervallo di confidenza sono stati calcolati mediante l'elevazione a esponente dei coefficienti della regressione logistica.

I calcoli statistici sono stati effettuati con STATA, versione 14.2 (StataCorp, College Station, TX). L'ipotesi nulla è stata rifiutata per valori di  $p < 0,05$ .



# Risultati

## *Caratteristiche cliniche sulla base della eGFR*

Le caratteristiche cliniche principali della popolazione studiata globalmente e quando analizzate sulla base della stratificazione della velocità di filtrazione glomerulare sono mostrate nella **Tabella 1**. 26.971 su 30.660 pazienti sono stati inclusi nell'analisi in quanto erano disponibili i dati completi sia di acido urico sierico che di eGFR. L'età media era  $58 \pm 15$  anni, il valore medio di acido urico sierico era  $5,08 \pm 1,44$  mg/dl, la eGFR media era  $81 \pm 21$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup>, 51,1% erano maschi, 61,8% avevano una storia clinica di ipertensione arteriosa e 12,3% di diabete mellito. La prevalenza globale di riduzione della eGFR, cioè inferiore a 60 ml/min per  $1,73$ m<sup>2</sup>, era del 16% ed era significativamente maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (23% vs 9%  $p < 0.0001$ , dati non mostrati). I dati riportati in **Tabella 1** mostrano alcune differenze rilevanti tra i sottogruppi di pazienti. Infatti, i pazienti con ridotta eGFR erano più spesso donne, anziani e con una storia di diabete mellito quando confrontati con i pazienti con eGFR preservata. Inoltre, erano più probabilmente trattati con una classe di farmaci antiipertensivi e con statine, e ciò può rendere conto del fatto che avevano un profilo pressorio e lipidico migliore. Come previsto, i livelli sierici di acido urico e la percentuale di gotta aumentavano al peggiorare della eGFR e la prevalenza di iperuricemia (definita sulla base della soglia per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause) aumentava progressivamente al decrescere della eGFR: dal 20% al

43% nei pazienti con eGFR di almeno 90 ml/min per 1,73m<sup>2</sup>, dal 33% al 60% in coloro con eGFR tra 60 e 90 ml/min per 1,73m<sup>2</sup>, dal 50% al 75% in quelli con eGFR tra 45 e 60 ml/min per 1,73m<sup>2</sup>, dal 59% al 82% in quelli con eGFR tra 45 e 60 ml/min per 1,73m<sup>2</sup> e dal 54% al 70% in quelli con eGFR minore di 30 ml/min per 1,73m<sup>2</sup> (p<0.0001), malgrado un incremento molto marcato nella percentuale di utilizzo dell'allopurinolo dall'1%, al 2%, 7%, 21% e 35%, rispettivamente. La sintesi di questi dati è raffigurata in **Figura 1** e mostra come la prevalenza di iperuricemia o dell'utilizzo di allopurinolo è crescente rispetto alla riduzione progressiva della eGFR. Inoltre, la percentuale di maschi con gotta e trattati con allopurinolo era due-tre volte più alta rispetto alle femmine per ogni stadio di eGFR, eccezione fatta per i maschi con eGFR inferiore a 30 ml/min che erano meno frequentemente trattati con allopurinolo (33% vs 37%, p<0.001) (dati non mostrati).

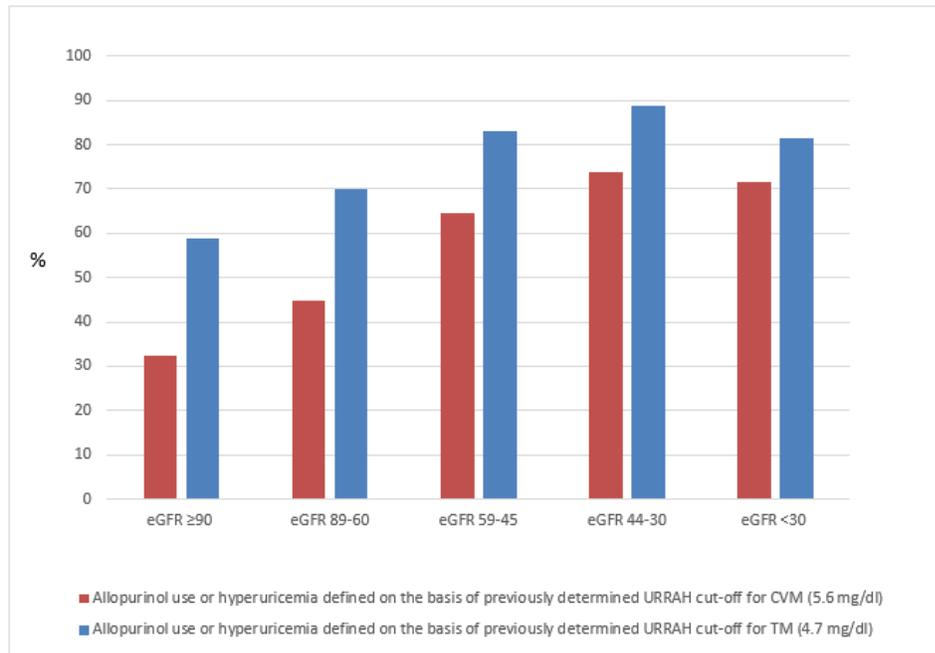
**Table 1. Clinical characteristics on the basis of glomerular filtration rate strata.**

	All	eGFR $\geq$ 90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	eGFR <30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	p
N	26971	9461	13222	2915	954	419	
Age, years	58 $\pm$ 15	48 $\pm$ 13	61 $\pm$ 13	68 $\pm$ 12	74 $\pm$ 10	73 $\pm$ 13	<0.0001
Males, %	51.1	64.2	48.9	24.4	33.0	49.9	<0.0001
Smokers, %	24.6	26.5	21.3	19.9	21.1	19.3	<0.0001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27 $\pm$ 4	26 $\pm$ 5	27 $\pm$ 4	27 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4	27 $\pm$ 5	<0.0001
Family history for hypertension, %	53.1	53.8	52.7	53.1	52.6	44.3	0.2686
Diabetes, %	12.3	7.6	12.8	17.7	24.2	39.8	<0.0001
Hypertension, %	61.8	56.0	64.8	68.2	63.2	53.0	<0.0001
Systolic BP, mmHg	143.1 $\pm$ 22.8	137 $\pm$ 21	154 $\pm$ 23	150 $\pm$ 22	149 $\pm$ 24	143 $\pm$ 21	<0.0001
Diastolic BP, mmHg	84.6 $\pm$ 12.6	84 $\pm$ 12	85 $\pm$ 12	85 $\pm$ 13	81 $\pm$ 14	77 $\pm$ 13	<0.0001
Heart rate, bpm	71 $\pm$ 12	72 $\pm$ 12	71 $\pm$ 11	71 $\pm$ 12	71 $\pm$ 12	73 $\pm$ 13	<0.0001
Creatinine, mg/dl	0.96 $\pm$ 0.37	0.8 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.2	3.0 $\pm$ 1.5	<0.0001
eGFR, ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	81 $\pm$ 21	103 $\pm$ 10	76 $\pm$ 8	54 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	21 $\pm$ 7	<0.0001
Microalbuminuria, %	14.8	11.1	11.3	19.7	42.5	41.2	<0.0001
Macroalbuminuria, %	4.1	1.0	1.6	5.3	16.4	48.6	<0.0001
Albuminuria, %	18.9	12.1	12.8	25	59.0	89.7	<0.0001
Serum uric acid, mg/dl	5.08 $\pm$ 1.44	4.61 $\pm$ 1.30	5.16 $\pm$ 1.36	5.76 $\pm$ 1.46	6.15 $\pm$ 1.58	5.99 $\pm$ 2.22	<0.0001
Allopurinol use or hyperuricemia accordingly with URRAH cut-off for CVM (5.6 mg/dl), %	69.1	58.9	70.0	83.1	88.7	81.4	<0.0001
Allopurinol use or hyperuricemia accordingly with URRAH cut-off for ACM (4.7 mg/dl), %	45.4	32.5	44.9	64.6	73.9	71.7	<0.0001
Gout, %	1.7	0.8	1.7	2.6	3.3	20.9	<0.0001
Allopurinol use, %	3.7	1.0	1.7	6.9	21.3	34.7	<0.0001
Hemoglobin, g/dl	14.2 $\pm$ 1.5	14.2 $\pm$ 1.4	14.4 $\pm$ 1.3	14.2 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.7	12.1 $\pm$ 1.7	<0.0001
Glucose, mg/dl	99 $\pm$ 25	94 $\pm$ 22	100 $\pm$ 24	105 $\pm$ 30	109 $\pm$ 34	108 $\pm$ 39	<0.0001
Cholesterol, mg/dl	209 $\pm$ 40	205 $\pm$ 39	214 $\pm$ 39	210 $\pm$ 41	194 $\pm$ 44	173 $\pm$ 45	<0.0001
HDL-cholesterol, mg/dl	54 $\pm$ 18	55 $\pm$ 18	54 $\pm$ 18	54 $\pm$ 20	53 $\pm$ 21	50 $\pm$ 18	<0.0001
LDL-cholesterol, mg/dl	130 $\pm$ 38	127 $\pm$ 37	134 $\pm$ 37	129 $\pm$ 39	114 $\pm$ 42	94 $\pm$ 39	<0.0001
Triglycerides, mg/dl	128 $\pm$ 78	116 $\pm$ 78	132 $\pm$ 76	142 $\pm$ 80	141 $\pm$ 75	144 $\pm$ 72	<0.0001
ACE inhibitors, %	16.1	12.2	16.5	24.9	25.5	25.5	<0.0001
ARB, %	13.2	11.3	12.0	19.4	23.1	20.8	<0.0001
Calcium channel blockers, %	10.1	8.3	9.7	13.5	18.5	20.5	<0.0001
Beta blockers, %	9.6	9.5	9.2	11.4	11.3	8.3	0.0032
Diuretics, %	18.8	13.2	17.7	26.5	42.7	66.1	<0.0001
Statins, %	7.6	5.1	6.7	12	22.3	26.5	<0.0001

Data presented as mean  $\pm$  standard deviation or percentage.

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure; ACM, all-cause mortality; CVM, cardiovascular mortality; SUA, serum uric acid; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blockers.

Figure 1. Prevalence of allopurinol use or hyperuricemia on the basis of glomerular filtration rate strata in the whole study population



Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate (ml/min per 1.73m<sup>2</sup>); CVM, cardiovascular mortality; ACM, all-cause mortality.

## *Caratteristiche cliniche sulla base dell'albuminuria*

Tra i 7.484 pazienti con dati disponibili sull'albuminuria, il 19% avevano micro- o macro-albuminuria. I pazienti con albuminuria erano più spesso maschi, anziani, con eGFR < 60 ml/min e con una storia di diabete mellito rispetto a coloro con normo-albuminuria (**Tabella 1 Supplementare**). Inoltre, erano più frequentemente trattati con antiipertensivi (soprattutto diuretici) e con statine e quindi avevano valori pressori e lipidici migliori. I livelli di acido urico sierico e la percentuale di gotta aumentavano con la progressione della severità dell'albuminuria e, la prevalenza di iperuricemia (definita sulla base della soglia per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause) aumentava progressivamente dal 34% al 60% nei pazienti con normo-albuminuria, dal 44% al 65% in quelli con micro-albuminuria e dal 39% al 66% in quelli con macro-albuminuria ( $P < 0,001$ ), malgrado un incremento molto marcato nella percentuale di utilizzo dell'allopurinolo dal 2%, al 16% al 35%, rispettivamente. La **Figura 2** mostra come l'iperuricemia (definita per il cutoff di mortalità cardiovascolare: 5,6 mg/dL) o l'utilizzo di allopurinolo erano più probabilmente associati con una eGFR inferiore a 45 ml/min e con normo o microalbuminuria rispetto ai pazienti con una eGFR maggiormente conservata o macro-albuminuria.

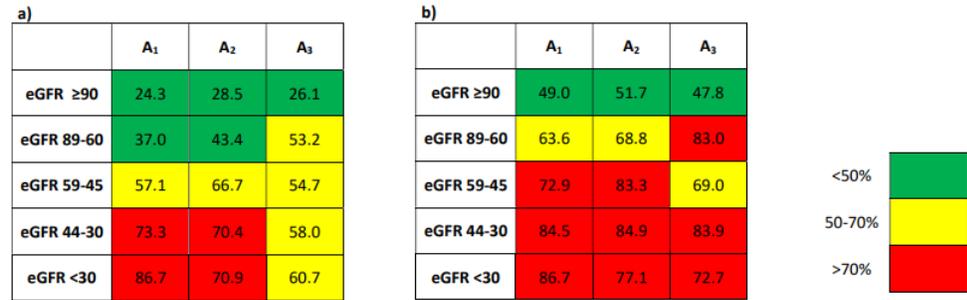


**Supplemental Table 1. Correlates of serum uric acid levels at linear regression analyses**

	Univariate				Multivariate			
	Regr. Coef.	CI 95%	R	p	Regr. Coef.	CI 95%	t-value	p
<b>Gender, male</b>	0.38	0.35-0.42	0.133	<0.0001	0.67	0.64-0.71	38.75	<0.0001
<b>Age, years</b>	0.01	0.01-0.01	0.135	<0.0001	-0.01	-0.01 -0.01	-16.45	<0.0001
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	0.08	0.07-0.08	0.237	<0.0001	0.06	0.05-0.06	29.12	<0.0001
<b>Triglycerides, mg/dl</b>	0.01	0.01-0.01	0.257	<0.0001	0.00	0.00-0.00	28.54	<0.0001
<b>eGFR, each 10 ml/min per 1.73m<sup>2</sup> increase</b>	-0.80	0.80-0.81	0.318	<0.0001	-0.76	0.74-0.76	-56.46	<0.0001

Abbreviations: Regr. Coef., regression coefficient; R, Std coefficient; CI, confidence intervals; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Figure 2. Prevalence of allopurinol use or hyperuricemia accordingly with URRAH cut-offs for (a) cardiovascular and (b) all-cause mortality on the basis of kidney disease measures



Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate (ml/min per 1,73m<sup>2</sup>); A<sub>1</sub>, normoalbuminuria; A<sub>2</sub>, microalbuminuria; A<sub>3</sub>, macroalbuminuria.

## *Correlazioni dell'iperuricemia*

I pazienti con livelli di acido urico sierico superiori alla soglia per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause erano: più anziani, avevano una funzionalità renale peggiore, una più alta albuminuria e avevano più spesso una storia di ipertensione arteriosa, diabete mellito e gotta rispetto a coloro con livelli di acido urico sierico inferiore a 5,6 mg/dl e 4,7 mg/dl, rispettivamente. Inoltre, i pazienti con iperuricemia erano più spesso maschi, fumatori e avevano un maggiore indice di massa corporea (BMI), dei valori pressori e di glicemia più elevati e un peggior profilo lipidico (**Tabella 2**).

L'analisi di regressione multipla logistica indicava che le correlazioni principali dell'iperuricemia erano: gli stadi della malattia renale cronica, il sesso maschile, la storia di ipertensione arteriosa, i valori di BMI e di trigliceridi (TG). Nei pazienti con eGFR <60 ml/min la presenza di iperuricemia era circa 10 volte maggiore rispetto a coloro che avevano una eGFR >90 ml/min. L'età era inversamente correlata alla presenza di iperuricemia mentre la presenza di diabete mellito perdeva la significatività statistica all'analisi multivariata (**Tabella 3 e Tabella 4**). I pazienti con valori di acido urico sierico maggiori di 7 mg/dl erano 2759 e quelli con gotta 459. Il rischio di avere un livello di acido urico sierico maggiore di 7 mg/dl, la prescrizione di allopurinolo o in alternativa una storia di gotta aumentava significativamente al decrescere della eGFR indipendentemente dalla presenza di diabete mellito o ipertensione arteriosa o obesità o aumentati TG (**Tabella 5 e Tabella 6**).

Tra i pazienti con dati disponibili di albuminuria all'analisi multivariata, la presenza di micro- e macro- albuminuria aumentava il rischio di iperuricemia rispettivamente del 20% e del 30%, definita sulla base dei cutoff dello studio URRAH predittivi di mortalità cardiovascolare. (**Tabella 3 Supplementare**) e aumentava il rischio da tre a sei volte, rispettivamente, di avere livelli di acido urico sierico maggiori di 7 mg/dl o di assumere allopurinolo (**Tabella 5 Supplementare**). Non c'era alcuna relazione tra la presenza di albuminuria e il rischio di avere valori di acido urico superiori a 4.5 mg/dl (**Tabella 4 Supplementare**). Inoltre, c'era una correlazione inversa tra livelli di acido urico e la presenza di macro-albuminuria dopo l'aggiustamento di potenziali fattori confondenti. (**Tabella 3 e 4 Supplementare**).

**Table 2. Clinical Characteristics on the basis of presence/absence of hyperuricemia accordingly with URRAH cut-offs for cardiovascular (5.6 mg/dl) and all-cause mortality (4.7 mg/dl) or allopurinol use.**

	SUA <5.6 mg/dl	SUA ≥5.6 mg/dl	P	SUA <4.7 mg/dl	SUA ≥4.7 mg/dl	P
N	9,726	9,821		6,904	15,462	
Age, years	60±15	61±15	0.0001	59±15	60±15	0.0287
Males, %	41.9	60.2	<0.0001	36.3	57.9	<0.0001
Smokers, %	20.7	23.4	<0.0001	20.4	23.6	<0.0001
Alcohol consumption, %	64.5	65.5	0.1801	62.4	64.6	0.005
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.4±4.4	28.0±4.2	<0.0001	26.0±4.4	27.5±4.2	<0.0001
Family history for hypertension, %	53.3	52.5	0.3236	53	52.2	0.3163
Diabetes, %	12.5	15.8	<0.0001	12.1	14.1	<0.0001
Hypertension, %	59.3	62.7	<0.0001	57.4	62.5	<0.0001
Systolic BP, mmHg	141.4±23.4	145.6±22.2	<0.0001	139.9±24.0	144.8±22.2	<0.0001
Diastolic BP, mmHg,	82.5±11.7	85.5±12.8	<0.0001	81.8±11.6	85.3±12.5	<0.0001
Heart rate, bpm	72±12	71±12	<0.0001	73±12	71±12	<0.0001
Creatinine, mg/dl	0.89±0.34	1.09±0.45	<0.0001	0.87±0.35	1.03±0.41	<0.0001
eGFR, ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	83.6±20.0	72.5±21.6	<0.0001	85.5±20.0	76.1±21.0	<0.0001
eGFR<60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> , %	11	27.7	<0.0001	9.2	21.9	<0.0001
Nomo-micro-macroalbuminuria, %	77.8-17.2-4.9	74.2-19.7-6.1	0.0062	78.7-16.8-4.6	78.5-16.5-5.0	0.7812
Serum uric acid, mg/dl	4.28±0.87	6.66±1.04	<0.0001	3.79±0.67	6.03±1.09	<0.0001
Gout, %	0.1	4.4	<0.0001	0.1	2.8	<0.0001
Allopurinol use, %	0	11.3	<0.0001	0	6.5	<0.0001
Hemoglobin, g/dl	14.0±1.4	14.5±1.6	<0.0001	13.9±1.3	14.5±1.5	<0.0001
Glucose, mg/dl	99±28	102±24	<0.0001	98±29	101±24	<0.0001
Cholesterol, mg/dl	207±40	209±41	0.0043	207±40	210±41	0.0004
HDL-cholesterol, mg/dl	56±19	51±19	<0.0001	57±19	52±18	<0.0001
LDL-cholesterol, mg/dl	129±38	128±40	0.6699	129±37	130±39	0.321
Triglycerides, mg/dl	117±67	152±91	<0.0001	112±65	141±84	<0.0001
ACE inhibitors,%	12.5	19	<0.0001	11.1	18	<0.0001
ARB, %	10.2	18.4	<0.0001	8.4	16.3	<0.0001
Calcium channel blockers,%	7.1	12.6	<0.0001	6.3	11.5	<0.0001
Beta blockers, %	13.7	26	<0.0001	12.1	22.3	<0.0001
Diuretics, %	6.3	10.7	<0.0001	5.6	9.4	<0.0001

Data presented as mean ± standard deviation or percentage.

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure; ACM, all-cause mortality; CVM, cardiovascular mortality; SUA, serum uric acid; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blockers.

Table 3. Correlates of hyperuricemia defined on the basis of URRAH cutoff predictive for cardiovascular mortality

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>		ref				ref				ref		
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.691	1.69	1.58-1.81	<0.0001	1.042	2.84	2.62-3.07	<0.0001	1.055	2.87	2.62-3.14	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.386	3.80	3.44-4.20	<0.0001	2.329	10.27	9.08-11.60	<0.0001	2.394	10.96	9.55-12.56	<0.0001
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.759	5.89	5.02-6.92	<0.0001	2.806	16.54	13.83-19.79	<0.0001	2.892	19.73	16.03-24.28	<0.0001
eGFR<30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.539	5.25	4.19-6.56	<0.0001	2.474	11.87	9.33-15.10	<0.0001	2.716	15.12	11.23-20.37	<0.0001
Gender, male	0.554	1.74	1.98-2.22	<0.0001	1.168	3.21	3.01-3.43	<0.0001	1.214	3.37	3.13-3.62	<0.0001
Age <45 years		ref		<0.0001		Ref				Ref		
Age 45-65 years	0.239	1.27	1.17-1.38	<0.0001	-0.173	0.84	0.77-0.92	0.0002	-0.536	0.58	0.52-0.65	<0.0001
Age >65 years	0.145	1.16	1.06-1.26	0.0005	-0.836	0.43	0.39-0.48	<0.0001	-1.343	0.26	0.23-0.29	<0.0001
Hypertension, presence of	0.497	1.70	1.60-1.81	<0.0001					0.681	1.98	1.83-2.13	<0.0001
Diabetes, presence of	0.409	1.31	1.21-1.43	<0.0001					0.086	1.09	0.98-1.21	0.1069
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	0.503	1.65	1.54-1.78	<0.0001					0.493	1.64	1.51-1.78	<0.0001
Triglycerides >200 mg/dl	0.947	2.58	2.36-2.82	<0.0001					0.780	2.18	1.97-2.41	<0.0001
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	-0.026	0.77	0.76-0.78	<0.0001								
eGFR <60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.054	3.10	2.87-3.35	<0.0001								

Table 4. Correlates of hyperuricemia defined on the basis of URRAH cutoff predictive for all-cause mortality

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>		ref				ref				ref		
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.489	1.63	1.53-1.74	<0.0001	0.997	2.71	2.51-2.92	<0.0001	0.974	2.65	2.43-2.88	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.241	3.46	3.09-3.87	<0.0001	2.192	8.52	7.87-10.18	<0.0001	2.260	9.58	8.31-11.03	<0.0001
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.699	5.47	4.44-6.74	<0.0001	2.681	14.61	11.70-18.23	<0.0001	2.837	17.06	13.23-22.00	<0.0001
eGFR<30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.115	3.05	2.37-3.92	<0.0001	1.865	6.46	4.95-8.43	<0.0001	2.163	8.70	6.21-12.18	<0.0001
Gender, male	0.879	2.41	2.27-2.55	<0.0001	1.260	3.52	3.30-3.76	<0.0001	1.358	3.89	3.62-4.18	<0.0001
Age <45 years		ref				ref				ref		
Age 45-65 years	0.262	1.30	1.20-1.41	<0.0001	-0.106	0.90	0.82-0.98	0.0176	-0.438	0.65	0.58-0.72	<0.0001
Age >65 years	0.113	1.12	1.03-1.21	0.0055	-0.712	0.49	0.45-0.54	<0.0001	-1.217	0.30	0.26-0.33	<0.0001
Hypertension, presence of	0.565	1.76	1.66-1.87	<0.0001					0.736	2.08	1.94-2.25	<0.0001
Diabetes, presence of	0.173	1.19	1.09-1.30	0.0001					0.010	1.01	0.91-1.12	0.8561
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	0.492	1.63	1.51-1.78	<0.0001					0.488	1.63	1.49-1.78	<0.0001
Triglycerides >200 mg/dl	0.882	2.41	2.18-2.68	<0.0001					0.713	2.04	1.81-2.29	<0.0001
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	-0.18	0.82	0.81-0.84	<0.0001								
eGFR <60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.023	2.78	2.54-3.04	<0.0001								

Abbreviations: Regr. Coef., logistic regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Table 5. Correlates of hyperuricemia defined as SUA>7 mg/dl or allopurinol use

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	ref				ref				Ref			
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.813	2.25	2.03-2.51	<0.0001	0.954	2.59	2.31-2.91	<0.0001	0.939	2.56	2.24-2.92	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.695	5.45	4.80-6.18	<0.0001	2.113	8.28	7.14-9.59	<0.0001	2.106	8.22	6.95-9.71	<0.0001
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	2.547	12.77	10.90-14.96	<0.0001	2.924	18.62	15.53-22.32	<0.0001	2.949	19.08	15.42-23.61	<0.0001
eGFR<30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	3.045	21.01	16.99-25.99	<0.0001	3.288	26.72	21.24-33.62	<0.0001	3.407	30.17	22.76-39.99	<0.0001
Gender, male	0.447	1.56	1.45-1.69	<0.0001	0.913	2.49	2.90-2.71	<0.0001	0.956	2.60	2.36-2.87	<0.0001
Age <45 years	ref				ref				ref			
Age 45-65 years	0.518	1.68	1.48-1.90	<0.0001	0.100	1.10	0.97-1.26	0.1421	-0.066	0.94	0.80-1.09	0.3846
Age >65 years	1.043	2.84	2.51-3.20	<0.0001	0.015	1.02	0.88-1.70	0.8301	-0.183	0.83	0.71-0.98	0.0256
Hypertension, presence of	0.519	1.68	1.54-1.83	<0.0001					0.494	1.64	1.48-1.82	<0.0001
Diabetes, presence of	0.723	2.06	1.87-2.27	<0.0001					0.213	1.24	1.10-1.39	0.0159
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	0.708	2.03	1.86-2.21	<0.0001					0.605	1.83	1.66-2.02	<0.0001
Triglycerides >200 mg/dl	1.075	2.93	2.67-3.22	<0.0001					0.918	2.50	2.25-2.79	<0.0001
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	-0.038	0.68	0.66-0.69	<0.0001								
eGFR <60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.520	4.57	4.22-4.96	<0.0001								

Abbreviations: Regr. Coef., logistic regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Table 6. Correlates of gout

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	P	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	ref				ref				ref			
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.737	2.09	1.46-3.00	<0.0001	0.662	1.93	1.30-2.88	0.0010	0.631	1.88	1.22-2.90	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.134	3.11	2.00-4.84	<0.0001	1.258	3.52	2.14-5.79	<0.0001	1.166	3.21	1.85-5.57	0.0043
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.384	3.99	2.14-7.43	<0.0001	1.499	4.48	2.28-8.78	<0.0001	1.335	3.80	1.78-8.11	0.0006
eGFR<30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	3.229	30.84	16.96-56.08	<0.0001	3.493	32.89	17.07-63.37	<0.0001	3.531	34.16	16.40-71.17	<0.0001
Gender, male	1.026	2.79	2.12-3.67	<0.0001	1.306	3.69	2.77-4.91	<0.0001	1.428	4.17	3.02-5.76	<0.0001
Age <45 years	ref				ref				ref			
Age 45-65 years	0.558	1.75	0.96-3.18	0.0676	0.328	1.39	0.75-2.57	0.2954	-0.069	0.93	0.49-1.79	0.8361
Age >65 years	1.297	3.66	2.08-6.44	<0.0001	0.746	2.11	1.14-3.89	<0.0001	0.181	1.20	0.61-2.34	0.5969
Hypertension, presence of	1.330	3.81	2.88-5.04	<0.0001					0.616	1.85	1.26-2.72	<0.0017
Diabetes, presence of	0.102	1.11	1.08-1.13	<0.0001					0.896	2.45	1.74-3.36	<0.0001
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	0.903	2.47	1.90-3.21	<0.0001					0.722	2.06	1.53-2.78	<0.0001
Triglycerides >200 mg/dl	0.705	2.02	1.47-2.77	<0.0001					0.462	1.59	1.12-2.24	0.0087
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	0.921	2.51	1.91-3.30	<0.0001								
eGFR <60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>												

Abbreviations: Regr. Coef., logistic regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Supplemental Table 3. Correlates of hyperuricemia defined on the basis of URRAH cutoff predictive for cardiovascular in patients with available albuminuria (N=7484)

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>		ref				ref				ref		
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.707	2.03	1.79-2.30	<0.0001	1.141	2.65	2.65-3.70	<0.0001	1.148	3.15	2.66-3.73	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.845	6.33	5.14-7.80	<0.0001	2.915	13.86	13.86-24.58	<0.0001	2.967	19.44	14.56-25.94	<0.0001
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.835	6.27	4.81-8.16	<0.0001	3.053	14.49	14.49-30.96	<0.0001	3.205	24.65	16.69-36.40	<0.0001
eGFR <30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.396	4.04	3.02-5.39	<0.0001	2.317	6.76	6.76-15.21	<0.0001	2.741	15.50	9.81-24.50	<0.0001
Gender, male	0.624	1.87	1.68-2.08	<0.0001	0.916	2.50	2.16-2.88	<0.0001	0.943	2.57	2.22-2.98	<0.0001
Age <45 years		ref				ref				ref		
Age 45-65 years	0.126	1.13	0.96-1.33	0.1272	-0.472	0.62	0.51-0.76	<0.0001	-0.476	0.62	0.51-0.76	<0.0001
Age >65 years	0.293	1.34	1.14-1.57	0.0004	-1.128	0.32	0.25-0.41	<0.0001	-1.145	0.32	0.25-0.40	<0.0001
Hypertension, presence of	0.172	1.19	1.05-1.34	<0.0001	0.523	1.69	1.44-1.97	<0.0001	0.525	1.69	1.45-1.97	<0.0001
Diabetes, presence of	0.144	1.15	0.98-1.35	0.0752	-0.196	0.82	0.65-1.04	0.1040	-0.128	0.88	0.69-1.12	0.3015
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	0.589	1.80	1.56-2.09	<0.0001	0.574	1.78	1.49-2.12	<0.0001	0.581	1.79	1.50-2.13	<0.0001
Triglycerides >200 mg/dl	0.951	2.59	2.12-3.15	<0.0001	0.864	2.37	1.87-3.00	<0.0001	0.891	2.44	1.92-3.09	<0.0001
Albuminuria, absence		ref								ref		<0.0001
Microalbuminuria	0.177	1.19	1.04-1.37	0.0115					-0.064	0.94	0.76-1.15	0.5364
Macroalbuminuria	0.266	1.30	1.03-1.65	0.0267					-0.865	0.42	0.28-0.63	<0.0001
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	-0.027	0.76	0.74-0.78	<0.0001								

Supplemental Table 5. Correlates of hyperuricemia defined as SUA>7 mg/dl or allopurinol use in patients with available albuminuria (N=7484)

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>		ref				ref				ref		
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.632	1.88	1.57-2.25	<0.0001	0.833	2.30	1.83-2.89	<0.0001	0.855	2.35	1.87-2.96	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.441	4.22	3.40-5.24	<0.0001	1.986	7.29	5.43-9.78	<0.0001	1.920	6.82	5.07-9.17	<0.0001
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	2.474	11.87	9.26-15.22	<0.0001	3.091	22.00	15.35-31.52	<0.0001	2.856	17.40	12.01-25.20	<0.0001
eGFR<30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	2.702	14.91	11.12-19.98	<0.0001	3.177	23.98	15.87-36.22	<0.0001	2.691	14.75	9.38-23.21	<0.0001
Gender, male	0.431	1.54	1.35-1.75	<0.0001	0.714	2.04	1.71-2.44	<0.0001	0.626	1.87	1.56-2.23	<0.0001
Age <45 years		ref				ref				Ref		
Age 45-65 years	0.347	1.41	1.14-1.76	0.0017	-0.244	0.80	0.612-1.03	0.0869	-0.244	0.78	0.61-1.01	0.0638
Age >65 years	0.872	2.39	1.94-2.95	<0.0001	-0.484	0.62	0.46-0.82	0.0010	-0.535	0.59	0.44-0.78	0.0003
Hypertension, presence of	0.138	1.15	0.99-1.33	<0.0001	0.641	1.90	1.57-2.29	<0.0001	0.654	1.92	1.59-2.33	<0.0001
Diabetes, presence of	0.810	2.25	1.88-2.68	<0.0001	0.398	1.49	1.16-1.91	0.0017	0.194	1.21	0.94-1.57	0.1376
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.704	2.02	1.73-2.36	<0.0001	0.538	1.71	1.42-2.06	<0.0001	0.527	1.69	1.40-2.04	<0.0001
Triglycerides, mg/dl	1.044	2.84	2.36-3.41	<0.0001	0.830	2.29	1.84-2.85	<0.0001	0.822	2.27	1.82-2.83	<0.0001
Albuminuria, absence		ref								Ref		
Microalbuminuria	1.077	2.94	2.52-3.42	<0.0001					0.734	2.08	1.67-2.59	<0.0001
Macroalbuminuria	1.833	6.25	4.93-7.93	<0.0001					0.768	2.16	1.48-3.14	<0.0001
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	-0.035	0.70	0.69-0.72	<0.0001								

Abbreviations: Regr. Coef., logistic regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

**Supplemental Table 4. Correlates of hyperuricemia defined on the basis of URRAH cutoff predictive for all-cause mortality in patients with available albuminuria (N=7484)**

	Univariate				Model 1				Model 2			
	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p	Regr. Coef.	OR	CI 95%	p
eGFR ≥90 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>		ref				ref				ref		
eGFR 89-60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.730	2.07	1.83-2.35	<0.0001	1.281	3.60	3.03-4.29	<0.0001	1.283	3.61	3.03-4.30	<0.0001
eGFR 59-45 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.649	5.20	4.09-6.61	<0.0001	2.953	19.17	13.84-26.54	<0.0001	2.979	19.67	14.20-27.26	<0.0001
eGFR 44-30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	1.697	5.46	3.89-7.66	<0.0001	3.097	22.14	13.80-35.52	<0.0001	3.207	24.70	15.31-39.84	<0.0001
eGFR<30 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	0.757	2.13	1.56-2.91	<0.0001	1.875	6.52	4.18-10.18	<0.0001	2.224	9.24	5.63-15.16	<0.0001
Gender, male	0.810	2.25	2.00-2.52	<0.0001	1.199	3.32	2.85-3.85	<0.0001	1.214	3.37	2.90-3.91	<0.0001
Age <45 years		ref				ref				ref		
Age 45-65 years	0.195	1.21	1.03-1.43	0.0212	-0.365	0.69	0.56-0.85	0.0005	-0.364	0.69	0.57-0.85	0.0005
Age >65 years	0.166	1.18	1.00-1.39	0.0483	-1.250	0.29	0.22-0.37	<0.0001	-1.252	0.29	0.22-0.37	<0.0001
Hypertension, presence of	0.299	1.35	1.19-1.52	<0.0001	0.626	1.87	1.60-2.19	<0.0001	0.628	1.87	1.60-2.19	<0.0001
Diabetes, presence of	-0.033	0.97	0.81-1.15	0.7094	-0.371	0.69	0.53-0.89	0.0048	-0.291	0.75	0.57-0.97	0.0313
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup>	0.612	1.84	1.55-2.19	<0.0001	0.591	1.81	1.47-2.21	<0.0001	0.600	1.82	1.49-2.23	<0.0001
Triglycerides >200 mg/dl	0.795	2.21	1.75-2.81	<0.0001	0.665	1.94	1.46-2.59	<0.0001	0.684	1.98	1.49-2.64	<0.0001
Albuminuria, absence		ref								ref		
Microalbuminuria	-0.012	0.99	0.85-1.15	0.8728					-0.177	0.84	0.67-1.04	0.1164
Macroalbuminuria	0.091	1.09	0.84-1.43	0.5062					-0.701	0.50	0.50-0.76	0.0015
eGFR, each 10 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> increase	-0.024	0.79	0.77-0.81	<0.0001								

Abbreviations: Regr. Coef., logistic regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

# Discussione

Nell'attuale studio, cross-sectional del database dello studio URRAH, descriviamo la relazione tra acido urico sierico e valori di malattia renale in un grande numero di pazienti con aumento del rischio cardiovascolare.

La prevalenza di iperuricemia, definita sulla base dei cutoff precedentemente validati dallo studio URRAH per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, era del 32 % e del 57%, rispettivamente ed era aumentata significativamente dal 20% al 33% nei pazienti con eGFR >90 ml/min e dal 60% fino all' 80 % nella MRC stadio 3b. Poiché più del 70% di urato è escreto con le urine, l'alterata funzione renale causa un accumulo dell'acido urico sierico (17), quindi i pazienti con MRC più probabilmente mostrano iperuricemia e gotta (18) rispetto a coloro con funzione renale preservata. Tuttavia, gli studi sulla prevalenza dell'iperuricemia e la sua relazione con i valori di funzionalità renale sono stati limitati a piccoli gruppi di pazienti (19) o a pazienti selezionati (20). L'unico studio precedente che riporta la relazione tra gotta e la stratificazione della eGFR si era basato sui codici amministrativi relativi alle cartelle di ricovero per definire la gotta (21) ma non aveva riportato i valori di acido urico. Quindi, il nostro studio ha fornito, per la prima volta, informazioni dettagliate riguardo la prevalenza e le correlazioni dell'iperuricemia nei differenti stadi di MRC.

Nella popolazione del nostro studio la percentuale globale di pazienti con storia di gotta era inferiore al 2%. La percentuale di pazienti trattati con allopurinolo era

inferiore al 2% quando la eGFR era superiore a 60 ml/min, aumentata al 20% in presenza di MRC in stadio 3b e aumentata fino al 35% nei pazienti con macro-albuminuria (**Tabella 1 e 2 Supplementare**). Questi dati indicano che nella pratica clinica in Italia la terapia ipouricemizzante è attualmente prescritta in una grossa popolazione di persone con iperuricemia asintomatica.

I nostri dati hanno fornito nuove conoscenze sulla complessa relazione tra acido urico sierico e malattia renale cronica. Più grave è lo stadio di MRC, maggiore è l'occorrenza di iperuricemia (usando le soglie per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause) anche dopo l'aggiustamento per età, sesso, storia di ipertensione arteriosa e componenti della sindrome metabolica come BMI e TG. I pazienti con eGFR <60 ml/min erano dieci volte più propensi ad avere iperuricemia rispetto a coloro con eGFR >90 ml/min. Da un punto di vista pratico, i medici dovrebbero essere consapevoli del fatto che i soggetti con MRC sono a rischio aumentato di presentare iperuricemia. Il valore prognostico della coesistenza di queste condizioni non può essere indagato in uno studio cross-sectional ma, l'associazione di iperuricemia e MRC, insieme a parametri clinici e metabolici sfavorevoli, supportano l'ipotesi dei loro effetti avversi sull'outcome cardiovascolare.

A nostra conoscenza, questo è lo studio di popolazione più ampio che abbia studiato la relazione tra i livelli di acido urico sierico e la presenza di micro- e macro-albuminuria. I pazienti con iperuricemia avevano più spesso albuminuria (**Tabella 2**) e, quelli con albuminuria avevano maggiori livelli di acido urico sierico, una storia di gotta e utilizzavano più spesso allopurinolo rispetto ai

pazienti normo-albuminurici. All'analisi multivariata, il rischio di avere livelli di acido urico sierico superiori a 7 mg/dl o di utilizzare allopurinolo era raddoppiato dalla presenza di albuminuria ma, questa relazione sembra largamente affetta da molti fattori confondenti quando viene utilizzato un cutoff più stringente, come è suggerito dai risultati inconsistenti dell'analisi di regressione logistica multivariata. Infatti, mentre il sesso maschile, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'obesità e l'insulino resistenza sono fortemente e direttamente correlate all'aumento di acido urico sierico e albuminuria, questi parametri possono essere influenzati da condizioni specifiche in senso opposto (quindi perdono la significatività statistica di predittori). L'utilizzo di terapia antiipertensiva (in particolar modo diuretici) può effettivamente ridurre l'albuminuria e contribuire a un importante aumento dei livelli di acido urico. D'altro canto, i comportamenti dietetici che non abbiamo monitorato, come una dieta ad alto contenuto di sodio, sono associati ad un aumento della velocità di escrezione di albumina e possono contribuire a ridurre i livelli di acido urico. Inoltre, bisogna prendere in considerazione il rischio di eccessivi aggiustamenti statistici, specialmente includendo, come abbiamo fatto nel nostro modello, la stratificazione della eGFR e riducendo il campione dei pazienti in sottogruppi di cui erano disponibili i dati albuminuria.

Utilizzando il cutoff per la mortalità per tutte le cause (4,7 mg/dL), non abbiamo riscontrato una riduzione della prevalenza di iperuricemia o di utilizzo di

allopurinolo nei pazienti con eGFR inferiore a 45 ml/min in presenza di macroalbuminuria, riscontro avvenuto invece utilizzando il cutoff per la mortalità cardiovascolare (5,6 mg/dL) (**Figura 2**). Questo dato è imprevisto, ma potrebbe essere correlato a una maggior prevalenza di pazienti con diabete tra quelli con albuminuria e ridotta eGFR. Infatti, è stato precedentemente riportato che in pazienti con diabete scompensato, l'aumento della glicosuria si accompagna ad un' aumentata perdita di acido urico nelle urine (22). L'aumentato traffico di glucosio nel lume tubulare causa una saturazione del SGLT2. Il tentativo di riassorbire il glucosio sfuggito a monte all'SGLT2 forza l'eliminazione di più acido urico nelle urine da parte di GLUT9 tramite il contro-trasporto con il glucosio (23,24). Questo può portare a un bilancio negativo finale dell'acido urico, come visto nella pratica clinica quando vengono utilizzati gli inibitori di SGLT2. Si può ipotizzare che i soggetti con albuminuria abbiano un danno renale più severo e questo può compromettere, a livello tubulare, la gestione del bilancio dell'acido urico. Quindi un danno tubulare potrebbe potenzialmente contribuire ad una maggiore eliminazione di acido urico sierico, nonostante la riduzione del filtrato abbia l'effetto opposto. Inoltre, può essere ipotizzato che l'albuminuria possa segnalare la severità del danno tubulare e perciò possa essere correlata ad una gestione meno efficiente delle concentrazioni di acido urico attraverso il nefrone. Tuttavia, questa ipotesi non è supportata dai dati recenti nei pazienti con MRC senza diabete mellito (25). L'ipotesi principale del nostro studio, quindi, resta quella correlata alla glicosuria.

In effetti, è stato dimostrato che l'aumento dei livelli sierici di acido urico è un fattore predittivo di progressione di malattia renale negli stadi precoci della MRC e negli individui senza proteinuria rispetto a coloro con un danno più severo (26).

Una riduzione nei livelli di acido urico sierico con l'utilizzo di allopurinolo non ha rallentato efficacemente la progressione di malattia renale nei due trial clinici randomizzati e controllati condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (27) e con stadio 3 o 4 di MRC (28), rispettivamente.

Tuttavia, la dimostrazione che il trattamento con inibitori della xantina ossidasi fornisca una protezione efficace nel sottogruppo di pazienti con MRC nelle fasi precoci di malattia rispetto a quelli con MRC più avanzata (29-33) suggerisce l'utilità di una caratterizzazione dettagliata degli individui che potrebbero trarre vantaggio dalla terapia per ridurre l'acido urico. Di conseguenza, i risultati contrastanti (riportati da studi pubblicati in precedenza) sull'effetto degli inibitori della xantina ossidasi sull'outcome renale potrebbero essere dovuti all'eterogeneità nella popolazione studiata, cioè a differenti stadi basali di MRC, a una differente durata di follow-up, a una differente definizione degli outcome e a terapie concomitanti che possono influenzare i livelli di acido urico sierico (34).

Un'ipotesi interessante per spiegare le apparenti discrepanze nei dati riportati, è che il ruolo dell'acido urico sierico possa variare in base al grado e alla severità di malattia renale. Quindi, il livello di acido urico sierico può agire come un forte promotore di danno renale e il suo ruolo sfavorevole può essere rilevabile nelle prime fasi della MRC mentre in seguito potrebbe essere mascherato dai molti altri biomarcatori tipicamente associati alla MRC nella sua fase evidente.

Supplemental Table 2. Clinical characteristics on the basis of albumin excretion.

	All	Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria	p
N	7484	6067	1109	308	
Age, years	59 ±15	58 ±14	66 ±14	68 ±14	<0.0001
Males, %	54.9	53.5	58.2	70.1	<0.0001
Smokers, %	22.0	21.9	22.8	23.1	0.8189
Alcohol consumption, %	44.6	43.8	51.4	53.8	0.0050
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.6 ±4.3	26.4 ±4.1	27.6 ±4.5	28.0 ±5.6	<0.0001
Family history for hypertension, %	62.7	61.9	68.8	65.0	<0.0001
Diabetes, %	10.9	6.5	27.5	33.7	<0.0001
Hypertension, %	62.3	65.6	61.7	48.1	<0.0001
Systolic BP, mmHg	144.7 ±20.4	145.2 ±20.3	142.6 ±20.8	143.5 ±19.9	<0.0001
Diastolic BP, mmHg	84.4 ±13.3	85.2 ±13.0	81.2 ±13.7	78.2 ±12.3	<0.0001
Heart rate, bpm	69 ±11	69 ±11	71 ±12	75 ±13	<0.0001
Creatinine, mg/dl	1.0 ±0.5	0.9 ±0.2	1.2 ±0.5	2.2 ±1.5	<0.0001
eGFR, ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	78.8 ±23.2	82.6 ±19.8	68.2 ±27.1	43.5 ±28.6	<0.0001
eGFR <60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	20.1	13.8	39.7	74.4	<0.0001
Uric acid, mg/dl	5.23 ±1.44	5.18 ±1.40	5.45 ±1.56	5.41 ±1.69	<0.0001
Allopurinol use or hyperuricemia accordingly with URRAH cut-off for CVM (5.6 mg/dl), %	51.7	50.5	54.9	57.1	0.0062
Allopurinol use or hyperuricemia accordingly with URRAH cut-off for ACM (4.7 mg/dl), %	73.9	73.8	73.6	75.6	0.7812
Allopurinol use, %	7.4	2.1	16.5	35.1	<0.0001
Gout, %	0.9	0.7	1.7	6.3	<0.0001
Hemoglobin, g/dl	14.0 ±1.5	14.3 ±1.3	13.6 ±1.6	12.9 ±1.9	<0.0001
Glucose, mg/dl	96 ±21	95 ±18	104 ±30	108 ±39	<0.0001
Cholesterol, mg/dl	201 ±40	205 ±38	187 ±42	172 ±45	<0.0001
HDL-cholesterol, mg/dl	53 ±15	53 ±15	51 ±15	48 ±14	<0.0001
LDL-cholesterol, mg/dl	126 ±37	129 ±35	112 ±38	95 ±40	<0.0001
Triglycerides, mg/dl	120 ±70	117 ±67	129 ±85	156 ±85	<0.0001
ACE inhibitors, %	19.5	17.0	28.0	31.1	<0.0001
ARB, %	15.2	12.2	25.8	25.2	<0.0001
Calcium channel blockers, %	10.9	8.7	19.7	21.1	<0.0001
Beta blockers, %	10.9	10.5	14.1	5.4	<0.0001
Diuretics, %	23.3	16.4	43.4	60.5	<0.0001
Statins, %	15.8	12.4	28.3	30.2	<0.0001

Data presented as mean ± standard deviation or percentage.

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure; ACM, all-cause mortality; CVM, cardiovascular mortality; SUA, serum uric acid; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blockers.

# Conclusioni

In conclusione, l'iperuricemia con o senza deposizione di urato e l'utilizzo di allopurinolo sono riscontri frequenti nella MRC. L'iperuricemia sembra essere un marker di danno cardiaco che ci permette un'ulteriore stratificazione del rischio per i pazienti con MRC. Lo stretto rapporto tra iperuricemia e danno renale pone la questione se l'iperuricemia e la MRC giochino un ruolo indipendente o meno nell'aumento drammatico del rischio di mortalità cardiovascolare e di tutte le cause di mortalità osservate nei pazienti con MRC. Inoltre, l'altissima prevalenza di iperuricemia che abbiamo riscontrato nei pazienti con MRC necessita di chiarire quale sia la definizione corretta di iperuricemia in presenza di MRC e se la terapia con ipouricemizzanti sia utile per la protezione cardiovascolare e renale negli individui con MRC.



# Bibliografia

1. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1811-21. doi: 10.1056/NEJMra0800885. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2235. PMID: 18946066; PMCID: PMC2684330.
2. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al; from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020 Feb;75(2):302-308. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
3. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol.* 2020 Aug;33(4):715-724. doi: 10.1007/s40620-020-00702-7. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31933161.
4. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V (2009) Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 53:796–803.
5. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K (2015) Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: a prospective cohort study. *PLoS ONE* 10:e0118031
6. Mauer M, Doria A. Uric acid and diabetic nephropathy risk. *Contrib Nephrol* 2018; 192: 103-9.
7. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):239–247. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.013>. PMID: 17660025.
8. Zhu P, Liu Y, Han L, Xu G, Ran JM. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One.*2014;9(6):e100801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100801>.
9. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Feig D, Johnson RJ, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 6;10(11):1921-9. doi: 10.2215/CJN.03140315.
10. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townsend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Ärnlöv J; CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul;3(7):514-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6. Epub 2015 May 28. PMID: 26028594; PMCID: PMC4594193.
11. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, Ruibal A, Herrero-Beites AM. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):610–3.

12. Kannangara DR, Ramasamy SN, Indraratna PL, Stocker SL, Graham GG, Jones G, Portek I, Williams KM, Day RO. Fractional clearance of urate: validation of measurement in spot-urine samples in healthy subjects and gouty patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R189
13. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int.* 2006; 70:800-806. doi: 10.1038/sj.ki.5001641.
14. Desideri G, Viridis A, Casiglia E, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Exploration into Uric and Cardiovascular Disease: Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project, A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Jun;25(2):197-202. doi: 10.1007/s40292-018-0250-7.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612
16. Viridis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020;75(2):302-308. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643
17. Lipkowitz MS (2012) Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep* 14(2):179–188.
18. Krishnan E (2012) Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS One* 7(11):e50046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050046>
19. Madala ND, Dubula T, Assounga AGH, Naicker S. Association of Kidney Function and Waist Circumference with Uric Acid Levels in South Africans. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017 Dec;15(10):500-506. doi: 10.1089/met.2017.0025. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29154722.
20. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, McAdams-DeMarco M, Kronenberg F, Eckardt KU, Köttgen A; GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(4):613-21. doi: 10.1093/ndt/gfu352. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395390.
21. Tan VS, Garg AX, McArthur E, Lam NN, Sood MM, Naylor KL. The 3-Year Incidence of Gout in Elderly Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 3;12(4):577-584. doi: 10.2215/CJN.06790616. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28153936; PMCID: PMC5383383.
22. Yan D, Tu Y, Jiang F, Wang J, Zhang R, Sun X, Wang T, Wang S, Bao Y, Hu C, Jia W. Uric Acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population. *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0129797. doi: 10.1371/journal.pone.0129797. PMID: 26029914; PMCID: PMC4451151.
23. Bjornstad P, Lanasa MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Johnson RJ, Nakagawa T. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2015 Sep;58(9):1993-2002. doi: 10.1007/s00125-015-3650-4. Epub 2015 Jun 7. PMID: 26049401; PMCID: PMC4826347.
24. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, Koepsell H, Busslinger M, Onishi A, Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal

glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Jan 1;316(1):F173-F185. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427222; PMCID: PMC6383194.

25. Li F, Guo H, Zou J, Chen W, Lu Y, Zhang X, Fu C, Xiao J, Ye Z. Urinary excretion of uric acid is negatively associated with albuminuria in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2018 Apr 24;19(1):95. doi: 10.1186/s12882-018-0892-7. PMID: 29699501; PMCID: PMC5922015.

26. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC (2017) Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS ONE* 12:e0170393

27. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, Parsa A, Rossing P, Sigal RJ, Afkarian M, Aronson R, Caramori ML, Crandall JP, de Boer IH, Elliott TG, Goldfine AB, Haw JS, Hirsch IB, Karger AB, Maahs DM, McGill JB, Molitch ME, Perkins BA, Polsky S, Pragnell M, Robiner WN, Rosas SE, Senior P, Tuttle KR, Umpierrez GE, Wallia A, Weinstock RS, Wu C, Mauer M; PERL Study Group. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2493-2503. doi: 10.1056/NEJMoa1916624. PMID: 32579810.

28. Badve SV, Pascoe EM, Tikunov A, Boudville N, Brown FG, Cass A, Clarke P, Dalbeth N, Day RO, de Zoysa JR, Douglas B, Faulkner R, Harris DC, Hawley CM, Jones GRD, Kanellis J, Palmer SC, Perkovic V, Rangan GK, Reidlinger D, Robison L, Walker RJ, Walters G, Johnson DW; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2504-2513. doi: 10.1056/NEJMoa1915833. PMID: 32579811.

29. Siu YP, Leung KT, Tong MLK, 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): 51-59.

30. 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):1388-1393.

31. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(4):543-549.

32. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, Yokota N, Tokutake E, Wakasa Y, Jinnouchi H, Kakuda H, Hayashi T, Kawai N, Mori H, Sugawara M, Ohya Y, Kimura K, Saito Y, Ogawa H. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J.* 2019 Jun 7;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119. PMID: 30844048; PMCID: PMC6554652.

33. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, Ito S, Yamamoto T, Tomino Y, Ohno I, Shibagaki Y, Iimuro S, Imai N, Kuwabara M, Hayakawa H, Ohtsu H, Ohashi Y; FEATHER Study Investigators. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):798-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30177485.

34. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict?. *J Nephrol.* 2020;33(4):715-724. doi:10.1007/s40620-020-00702-7





# Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il Ch.mo Prof. Roberto Pontremoli, relatore di questa tesi.

Mi ha guidata nella stesura di questo lavoro ed è sempre stato disponibile e presente.

Un ringraziamento speciale alla mia famiglia, in particolare a mia madre a mio padre: mi hanno sostenuta e sono stati fonte di ispirazione.

Grazie a Laura e Francesco per l'incoraggiamento e per l'affetto dimostratemi in questi anni.

Grazie ai miei colleghi per aver condiviso questo percorso con me.

Grazie a tutti i miei amici per essermi stati accanto.