

# Calcolosi di acido urico ed ipertensione arteriosa

A. CUIPISTI<sup>1</sup>, G. SETTI<sup>2</sup>, E. MORELLI<sup>1</sup>, M. MEOLA<sup>1</sup>, C. LENTI<sup>1</sup>, P. PAPPARATTO<sup>2</sup>,  
G. BALDARI<sup>2</sup>, G. BARSOTTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Medica I, Università di Pisa - Pisa

<sup>2</sup> Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Livorno, Livorno

## Uric acid stone disease and arterial hypertension

**ABSTRACT:** To further investigate the association urolithiasis-hypertension, we studied 334 patients forming uric acid (54 m, 16 f) or calcium stones (175 m, 89 f). The prevalence of hypertension was higher in the former than in the latter, both in males (40.7% vs 22.3%,  $p < 0.05$ ) and in females (50.0% vs 21.3%,  $p < 0.05$ ).

The uric acid stone formers showed higher age, body weight, mass body index, triglycerides and uric acid plasma levels than calcium stone formers. Moreover, in the uric acid stone group the prevalence of hypercalciuria was lower than in the calcium stone group. The hypertensive patients forming uric acid stones differed from the non-hypertensive ones in higher body weight and mass body index but not in age, which was the major difference between hypertensive and non-hypertensive calcium stone formers.

Our data confirm the higher risk of hypertension in uric acid than in calcium stone formers; it seems to be related mainly to overweight rather than sex, age or hypercalciuria.

Moreover, the association of hypertension, overweight, high plasma levels of uric acid and triglycerides would prompt further metabolic investigations in the uric acid stone formers. (*Giorn It Nefrol* 1997; 14: 37-41)

**KEY WORDS:** Urolithiasis, Uric acid, Arterial hypertension

## PAROLE CHIAVE

- Calcolosi renale
- Acido urico
- Ipertensione arteriosa

## INTRODUZIONE

Studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale adulta hanno dimostrato che la prevalenza di calcolosi renale è maggiore nei soggetti con ipertensione arteriosa rispetto ai normotesi (1, 2), ma mancano dati sul tipo di calcolosi più frequen-

te. Recentemente, all'interno di un gruppo di pazienti con storia di nefrolitiasi, abbiamo osservato che la prevalenza di ipertensione arteriosa è diversa nelle varie forme di calcolosi (3).

L'introduzione dietetica (ed escrezione urinaria) di calcio e di sodio, ed il sovrappeso sono noti fattori in grado di influenzare sia il rischio di ipertensione arteriosa che di formazione di calcoli (4-8). Questo ci ha indotto ad approfondire alcuni aspetti relativi all'associazione tra ipertensione arteriosa e tipo di calcolosi.

In particolare, per la diversa epidemiologia ed etiopatogenesi delle due più frequenti forme di calcolosi renale, ci siamo proposti di verificare la pre-

valenza di ipertensione arteriosa nei soggetti con calcolosi calcica e di acido urico, cercando di individuare i possibili fattori favorevoli.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati esaminati 334 pazienti di età compresa tra 20 e 70 anni, con funzione renale conservata (creatininemia  $<1.2$  mg/dl), afferenti ai nostri ambulatori perché affetti da calcolosi renale accertata radiologicamente, mediante ecografia o dall'emissione del calcolo stesso.

Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con calcolosi a stampo di struvite, sepsi delle vie urinarie, cistinuria, iperparatiroidismo primitivo, ipercalcemia o altre forme di calcolosi secondaria; sono stati altresì esclusi i pazienti con ipertensione secondaria, diabete mellito o malattie mieloproliferative. Settanta pazienti (54 m, 16 f) presentavano calcolosi di acido urico e 264 (175 m, 89 f) calcolosi calcica. Laddove l'analisi chimica del calcolo non fosse stata disponibile, la distinzione è stata effettuata in base alla radiotrasparenza o meno del calcolo.

Sono stati definiti ipertesi i pazienti con valori di pressione arteriosa diastolica  $>95$  mmHg in almeno tre misurazioni o che, al momento della prima visita presso i nostri ambulatori, erano già in trat-

tamento con farmaci anti-ipertensivi per una precedente diagnosi di ipertensione arteriosa. La pressione arteriosa veniva misurata da un medico con un sfigmomanometro a mercurio, dopo almeno 5 minuti di riposo in posizione seduta.

Al momento della prima visita sono stati eseguiti i seguenti esami: creatininemia, colesterolemia, trigliceridemia, sodiemia, potassiemia, uricemia, urea urinaria; inoltre, è stato effettuato lo screening dei principali fattori di rischio litogeno quali ipercalcemia, iperuricemia, iperossaluria, ipocitraturia (9).

I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test di Student per dati non appaiati, il Chi-quadro per l'analisi delle frequenze, e la correlazione lineare di Pearson. Sono stati considerati statisticamente significativi i valori di  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

Nel gruppo dei pazienti con calcolosi di acido urico la prevalenza di ipertensione è risultata superiore, sia nei maschi (40.7% vs 22.3%,  $p < 0.05$ ) che nelle femmine (50% vs 21.3%,  $p < 0.05$ ), rispetto ai pazienti con calcolosi calcica (Tab. I). La prevalenza di ipertensione arteriosa aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età nella calcolosi

**TABELLA I - DATI RELATIVI ALL'ETÀ, PESO CORPOREO, INDICE DI MASSA CORPOREA (IMC), TRIGLICERIDEMIA, COLESTEROLEMIA, URICEMIA, CREATININEMIA ED UREA URINARIA NEI SOGGETTI CON CALCOLOSI CALCICA E DI ACIDO URICO, INSIEME AL NUMERO DI PAZIENTI IPERTESI (IT) O NORMOTESI (NT)**

Calcolosi n.	Maschi		Femmine	
	Calcica 175	Ac. Urico 54	Calcica 89	Ac. Urico 16
Età (anni)	43 $\pm$ 10	50 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	45 $\pm$ 12	48 $\pm$ 15
Peso (kg)	76.1 $\pm$ 11.7	82.3 $\pm$ 12.8 <sup>a</sup>	61.4 $\pm$ 8.3	70.6 $\pm$ 16 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 $\pm$ 3.1	27.7 $\pm$ 3.9 <sup>b</sup>	23.9 $\pm$ 3.3	27.0 $\pm$ 3.8 <sup>c</sup>
Trigliceridi (mg/dl)	147 $\pm$ 74	213 $\pm$ 126 <sup>a</sup>	112 $\pm$ 53	176 $\pm$ 95 <sup>b</sup>
Colesterolo (mg/dl)	203 $\pm$ 41	212 $\pm$ 45	200 $\pm$ 36	218 $\pm$ 54
Uricemia (mg/dl)	5.3 $\pm$ 1.2	6.3 $\pm$ 1.8 <sup>a</sup>	4.3 $\pm$ 1.1	5.9 $\pm$ 1.6 <sup>a</sup>
Urea u. (g/24 h)	22.6 $\pm$ 5.7	26.6 $\pm$ 6.8 <sup>a</sup>	18.4 $\pm$ 5.8	24.3 $\pm$ 9.9 <sup>b</sup>
Creat. P (mg/dl)	1.0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.2
IT-NT	39-136	22-32	19-70	8-8
(%)	22.3	40.7 <sup>c</sup>	21.3	50.0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0.001$ ; <sup>b</sup>  $p < 0.01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0.05$  vs calcolosi calcica

calcica (Fig. 1): per questo la maggiore prevalenza di ipertensione nella calcolosi di acido urico risulta più evidente nella fascia di età compresa tra i 25 e i 44 anni (34.6% vs 10.7%,  $p < 0.01$ ) (Fig. 1).

Quarantasei degli 86 pazienti ipertesi erano in trattamento farmacologico, ed i farmaci più impiegati, in monoterapia o in associazione, erano nell'ordine: gli ace-inibitori (21 casi), calcio-antagonisti (15 casi), clonidina (10 casi),  $\beta$ -bloccanti (6 casi) e diuretici (5 casi).

Oltre alla più frequente distribuzione della calcolosi di acido urico nella popolazione maschile e nell'età più avanzata, sia i maschi che le femmine con calcolosi di acido urico avevano valori di peso corporeo, indice di massa corporea, trigliceridemia, uricemia e urea urinaria superiori rispetto ai pazienti con calcolosi calcica (Tab. I). In particolare nel gruppo della calcolosi di acido urico, i livelli di uricemia si correlavano direttamente con quelli di trigliceridemia ( $r: 0.564$ ,  $p < 0.001$ ). Anche se in modo meno evidente, questa correlazione era presente anche nella totalità della popolazione studiata ( $r: 0.453$ ,  $p < 0.001$ ); in quest'ultima una debole correlazione è stata riscontrata anche tra l'Indice di massa corporea e la trigliceridemia ( $r: 0.355$ ,  $p < 0.001$ ).

Come atteso, la prevalenza di ipercalcemia è risultata superiore nella calcolosi calcica (37.4% vs 11.5%,  $p < 0.001$ ) rispetto alla calcolosi di acido uri-

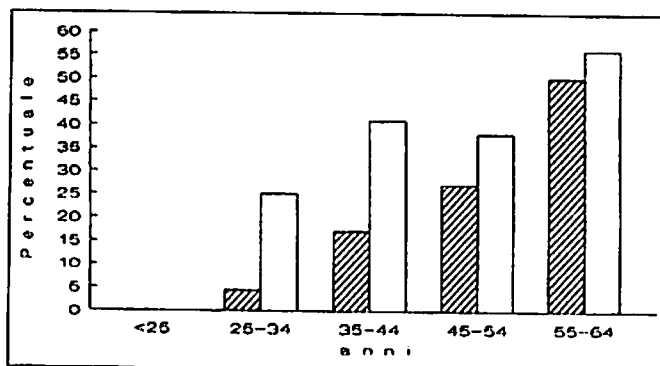


Fig. 1 - Prevalenza di ipertensione arteriosa nei soggetti con calcolosi calcica (colonne tratteggiate) o di acido urico (colonne vuote) nelle diverse fasce di età.

co dove era superiore l'incidenza di iperuricemia (50.0% vs 32.8%,  $p < 0.05$ ).

La prevalenza di ipercalcemia non era significativamente diversa fra ipertesi e normotesi (34.2% vs 34.6%).

I maschi con ipertensione arteriosa e calcolosi di acido urico differivano dai normotesi per valori superiori di peso corporeo ( $87.9 \pm 10.7$  vs  $77.4 \pm 12.4$  kg,  $p < 0.01$ ) e di indice di massa corporea ( $29.0 \pm 4.2$  vs  $26.5 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) ma non per l'età che è invece il principale fattore distintivo fra i maschi ipertesi e normotesi ( $50 \pm 8$  vs  $41 \pm 10$  anni,  $p < 0.001$ ) con calcolosi calcica (Tab. II).

TABELLA II - ALCUNE CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI MASCHI CON CALCOLOSI CALCICA E DI ACIDO URICO, SUDDIVISI SULLA BASE DELLA PRESENZA O MENO DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

Calcolosi n.	Maschi			
	Normotesi 138	Calcica	Ipertesi 39	Ac. Urico
			Normotesi 23	Ipertesi 24
Età (anni)	41 ± 10		50 ± 13	50 ± 11
Peso (kg)	75.2 ± 10.6		77.4 ± 12.4	87.9 ± 10.7 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 2.7		26.5 ± 3.1	29.0 ± 4.2 <sup>c</sup>
Colester. (mg/dl)	201 ± 41		205 ± 36	222 ± 52
Trigl. (mg/dl)	143 ± 76		232 ± 136	195 ± 115
Uricemia (mg/dl)	5.2 ± 1.2		6.5 ± 1.6	6.1 ± 1.9
Urea u. (g/24 h)	22.2 ± 5.4		26.2 ± 6.3	27.1 ± 7.4

<sup>a</sup>  $p < 0.001$ ; <sup>b</sup>  $p < 0.01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0.05$  vs normotesi

## DISCUSSIONE

È da tempo noto che l'ipertensione arteriosa si associa a calcolosi renale, ma non è ancora chiaro quale sia il tipo più frequente di calcolosi negli ipertesi essenziali.

I nostri dati indicano che i soggetti con calcolosi di acido urico hanno una prevalenza di ipertensione arteriosa superiore ai soggetti con calcolosi calcica, sia tra i maschi che tra le femmine. In aggiunta, i valori di prevalenza stratificati per età nei soggetti con calcolosi calcica non sono molto dissimili da quelli riportati nella popolazione generale (10, 11), almeno per quanto riguarda le fasce di età inferiori ai 55 anni.

Studiando quindi una popolazione di soggetti con litiasi renale, l'associazione clinica con l'ipertensione arteriosa appare più evidente nella calcolosi di acido urico che in quella calcica, sebbene la descritta maggior prevalenza di ipercalciuria negli ipertesi avrebbe portato ad ipotizzare il contrario.

I pazienti con calcolosi di acido urico, indipendentemente dal sesso, presentano livelli superiori di uricemia, di trigliceridemia e di peso corporeo rispetto a quelli con calcolosi calcica. Queste caratteristiche, unitamente al rischio superiore di ipertensione arteriosa, ricordano quelle presenti nella sindrome da insulino-resistenza (12, 13). In particolare nei soggetti con calcolosi di acido urico, l'uricemia si correla direttamente alla trigliceridemia: questo è già stato riportato unitamente ad una correlazione inversa tra uricemia e sensibilità all'insulina (14, 15).

Il sovrappeso sembra essere l'elemento principale che si associa all'ipertensione arteriosa, soprattutto nella popolazione dei soggetti con calcolosi di acido urico (Tab. II). Particolare attenzione dovrà quindi essere posta nel trattamento di questi pazienti, dove la terapia medica dovrà avere come obiettivo non solo la prevenzione delle recidive della calcolosi renale ma anche la correzione e la prevenzione del sovrappeso e dell'obesità.

La coesistenza con sovrappeso, ipertensione, elevati livelli di trigliceridemia ed uricemia, fa ipotizzare che la nefrolitiasi di acido urico possa essere un ulteriore elemento della sindrome da insulino-resistenza.

Dai dati emersi in questo studio il ruolo dell'ipercalciuria quale fattore in comune tra il rischio di

calcolosi renale e di ipertensione arteriosa non appare significativo: infatti l'ipercalciuria prevale nella calcolosi calcica dove è invece minore il rischio di ipertensione, e nessuna differenza è stata osservata tra ipertesi e normotesi.

Quest'ultimo dato può essere stato influenzato dal tipo di pazienti esaminati che, proprio perché affetti da calcolosi renale, possono presentare alterazioni a carico del metabolismo intestinale, renale o osseo del calcio tali da mascherare la maggior prevalenza di ipercalciuria descritta negli ipertesi (4-6).

In conclusione, i nostri dati confermano un'associazione tra calcolosi di acido urico ed ipertensione arteriosa. Questa appare indipendente dal sesso e dall'ipercalciuria, ma in larga parte connessa al sovrappeso, ipertrigliceridemia ed iperuricemia.

## RIASSUNTO

Per studiare l'associazione tra ipertensione e calcolosi renale, abbiamo esaminato 334 pazienti con storia di calcolosi calcica o di calcio urico.

La prevalenza di ipertensione è risultata superiore nella calcolosi di acido urico, sia tra i maschi (40.7% vs 22.3%,  $p < 0.05$ ) che tra le femmine (50% vs 21.3%,  $p < 0.05$ ). Inoltre questi pazienti hanno età, peso, indice di massa corporea, trigliceridi, uricemia e urea urinaria superiori rispetto ai pazienti con calcolosi calcica nei quali la prevalenza di ipercalciuria era nettamente superiore. Nella calcolosi di acido urico, il sovrappeso era il principale elemento distintivo tra ipertesi e normotesi a parità di età. I nostri dati confermano un'associazione tra calcolosi di acido urico ed ipertensione. Questa appare in larga parte indipendente dal sesso, dall'ipercalciuria e dall'età, ma associata al sovrappeso. La coesistenza di ipertensione, sovrappeso, elevati livelli di trigliceridi e uricemia, suggerisce ulteriori indagini metaboliche in particolare nei soggetti con calcolosi di acido urico.

Indirizzo degli Autori:  
Prof. Giuliano Barsotti  
Clinica Medica I  
Università di Pisa  
Via Roma, 67  
56100 Pisa

## BIBLIOGRAFIA

1. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *Br Med J* 1990; 300: 1234-6.
2. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl 4): S485-6.
3. Cupisti A, Morelli E, Meola M, et al. Hypertension in kidney stone patients. *Nephron* 1996; 73: 569-72.
4. Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, et al. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Cli Sci* 1983; 65: 137-41.
5. Tillman DM, Semple PF. Calcium and magnesium in essential hypertension. *Cli Sci* 1988; 75: 395-402.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Curatola G, et al. Mechanism of hypercalciuria in essential hypertension and primary nephrolithiasis. *Contrib Nephrol* 1991; 90: 49-53.
7. Nordin BEC, Peacock M, Wilkinson R. Hypercalciuria and renal stone disease. *Clin Endocrinol Metab* 1972; 1: 169-83.
8. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
9. Pak CYC, Britton FB, Peterson R, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *Am J Med* 1980; 69: 19-30.
10. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio population study. *Hypertension* 1992; 20: 319-26.
11. Lew EA. Hypertension and longevity. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press Ltd 1990; 175-92.
12. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
13. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995; 99: 420-6.
14. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 25-9.
15. Facchini F, Chen Y-DI, Hollembeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-11.

Giunto in Redazione il 10-06-1996

Accettato il 15-10-1996