

Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva

Parte 3 – L'acido urico: un'amicizia finita male

Riassunto

L'acido urico è generalmente considerato un inutile, anzi nocivo scarto finale del metabolismo purinico. Oltre a precipitare a livello articolare provocando l'artropatia infiammatoria caratteristica della gotta, l'acido urico è chiamata in causa come fattore di rischio per danno renale, ipertensione, insulinoresistenza, obesità, diabete e coronaropatie. L'iperuricemia è un problema tipico dell'uomo (e delle grandi scimmie) perché in tutti gli altri mammiferi è presente l'uricasa, un enzima in grado di trasformare l'acido urico in un composto (l'allantoina) assai più solubile e più facilmente eliminabile dall'organismo. Se però l'acido urico è solo un pericoloso scarto metabolico appare strano che il processo evolutivo nelle grandi scimmie ominoidi abbia favorito il progressivo silenziamento del gene che codificava l'uricasa determinando un considerevole aumento dei livelli di acido urico nel sangue. Sembra anche strano che i reni si preoccupino di riassorbire gran parte dell'acido urico filtrato a livello glomerulare attraverso un complesso sistema di trasportatori. Generalmente "in biologia nulla ha un senso se non alla luce dell'evoluzione" e pertanto c'è da chiedersi quali vantaggi evolutivi abbia potuto conferire alle grandi scimmie e all'uomo la presenza di più elevati livelli di acido urico in circolo. Nel tentativo di fornire risposte plausibili abbiamo contestualizzato ogni valutazione al momento geologico, evolutivo e climatico in cui i fatti si sono verificati. In un periodo caratterizzato da radicali e drammatiche variazioni geo-climatiche l'aumento dei livelli di acido urico nel sangue potrebbe aver conferito importanti vantaggi evolutivi. Oggi, dopo milioni di anni stili di vita e abitudini "moderne" sono entrati in conflitto con il nostro genotipo ancestrale determinando ancora una volta quel disadattamento evolutivo che viene indicato come "collisione evolutiva" (*evolutionary mismatch*) in grado di trasformare un vecchio amico (l'acido urico) in una minaccia.

Il metabolismo purinico e il "silenziamento" dell'uricasa nell'uomo

Negli uccelli e in molti rettili (organismi uricotelici) l'acido urico rappresenta il prodotto finale del metabolismo purinico (e azotato) (Fig. 1) e viene eliminato attraverso la cloaca in forma pressoché solida. Negli altri animali invece l'acido urico viene trasformato dall'uricasa in allantoina, estremamente più solubile. Nei mammiferi viene poi trasformato in urea (organismi ureotelici) mentre in molti pesci e nei molluschi viene trasformato in ammoniaca (organismi ammoniotelici). L'uomo e le grandi scimmie nell'uomo sono gli unici mammiferi privi dell'uricasa (pertanto sono anch'essi uricotelici) ed eliminano dall'organismo direttamente acido urico attraverso le urine.

Nell'uomo al pH di 7,4 e alla temperatura di 37°C del sangue circolante la saturazione dell'acido urico è intorno a 6,8 mg/dl, il che ha indotto a fissare nell'uomo il limite "convenzionale" per la diagnosi di iperuricemia a 7 mg/dl (sebbene negli ultimi tempi questo limite sia stato rivisto al ribasso). La solubilità si riduce drasticamente sia per abbassamento del pH come avviene nelle vie urinarie (5,3 mg/dl al pH 5,7) sia per abbassamento della temperatura come avviene nelle dita o dei padiglioni auricolari (4,5 mg/dl a 30°C). Numerose altre variabili influenzano la solubilità dell'acido urico nei liquidi biologici spiegandone la mancata precipi-

Franco Gregorio¹
Maurizio Sudano²
Daniele Gregorio³
Nicoletta Musacchio⁴

¹ UOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, Ospedale "E. Profili" Fabriano (AN), ASUR Marche, AV2; ² Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Urbino, ASUR Marche, AV1; ³ Laurea in Scienze Tecniche Psicologiche dei Processi Mentali, Università di Perugia; ⁴ Responsabile UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

PAROLE CHIAVE

Acido urico • Uricasi • Fruttosio • Evoluzione Homo

CORRISPONDENZA

FRANCO GREGORIO
 franco.gregorio@sanita.marche.it

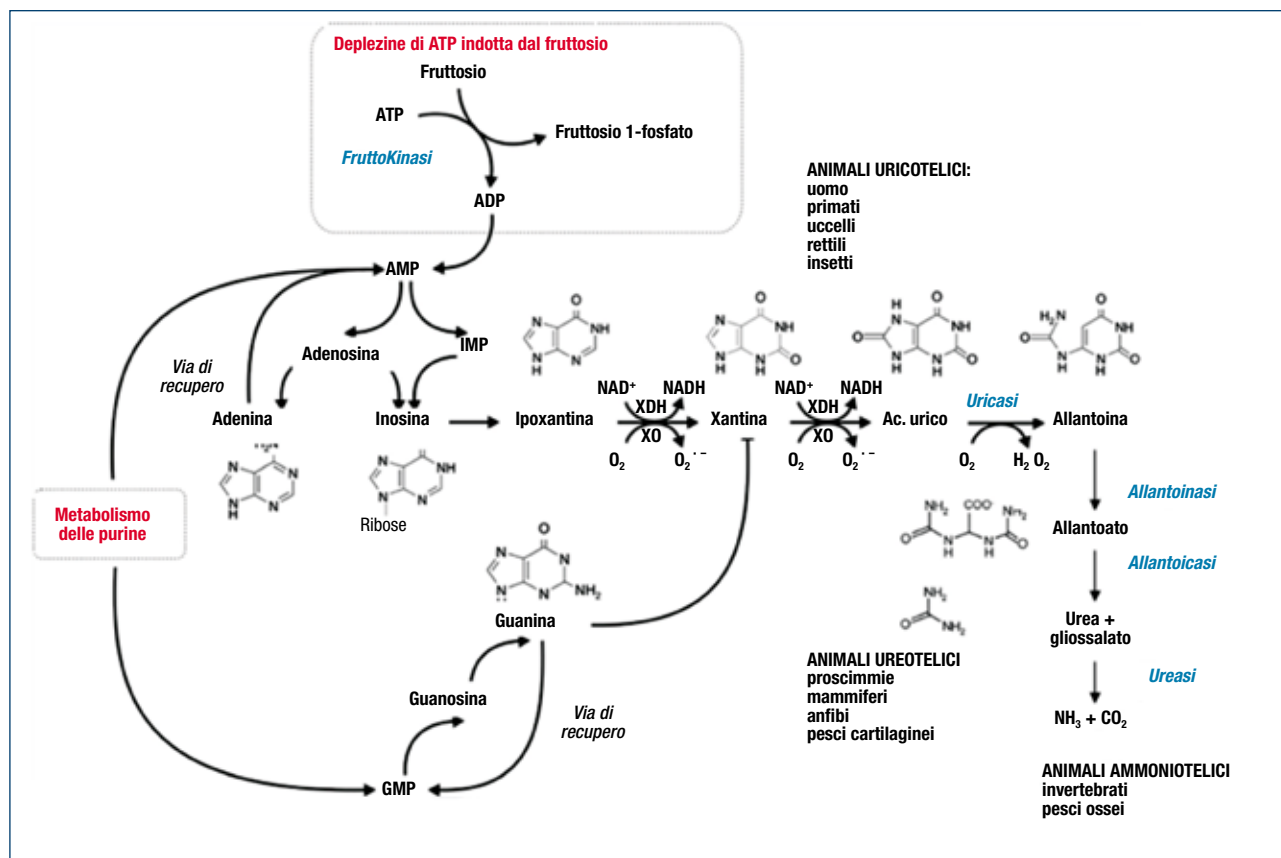


Figura 1. Metabolismo delle purine negli animali e nell'uomo.

tazione talvolta osservata anche per concentrazioni elevatissime. Altre variabili importanti sono l'età e il sesso. I livelli di acido urico sono infatti costantemente inferiori nei bambini (di circa 3 mg/dl) e nelle donne in età fertile (di 1-2 mg/dl) confermando antiche osservazioni di Ippocrate (V secolo a.C.) il quale, nei suoi aforismi sulla gotta, aveva sostenuto che “gli eunuchi non si ammalano di gotta né divengono calvi”, “la donna non si ammala prima della menopausa” e “i fanciulli *ante usum veneris*”.

Le concentrazioni medie di acido urico nel sangue variano a seconda dei paesi e delle popolazioni ma presentano un progressivo incremento un po' dovunque nel mondo. Al pari di altre “patologie del benessere”, oggi l'iperuricemia è un problema sempre più diffuso nei paesi industrializzati (in Italia è passata dall'8,5% del 2005 all'11,9% del 2009) ¹ e l'incremento risulta particolarmente evidente proprio in quei paesi e presso quelle popolazioni dove un tempo era una patologia quasi sconosciuta come fra i Maori, i Micronesiani o gli abitanti delle Seychelles dove nei maschi ha raggiunto prevalenze elevatissime. Di particolare interesse il caso dei Maori. Sebbene particolarmente predisposti all'iperuricemia per un difetto nel riassorbimento renale di acido urico ² non hanno mai sofferto di gotta prima del 18° secolo ³. Tutto ciò non è senza conseguenze dal momento che numerosi lavori hanno documentato la relazione esistente fra iperuricemia e mortalità totale e cardiovascolare ⁴⁻⁷, scompenso cardiaco ⁸,

stroke ischemico ed emorragico ^{9,10} e danno renale ¹¹⁻¹³ in genere con un andamento concentrazione-dipendente ¹⁴. Esistono comunque altri dati che negano il ruolo causale dell'acido urico in queste patologie conferendogli il semplice ruolo di innocente bystander e in alcuni casi anche un ruolo protettivo ¹⁵⁻²¹.

Inoltre è importante sottolineare che in molti di questi studi la relazione fra livelli di acido urico e mortalità totale, eventi cardiovascolari ⁴ e danno renale ¹¹ ha un andamento a J e l'aumento del rischio si manifestano per livelli di uricemia compresi fra i 4,5 e i 6 mg/dl nei maschi e fra i 3 e i 5 mg/dl nelle donne, cioè entro un range di valori considerato “normale” ma che invece evidentemente normale non è. È altrettanto importante sottolineare che l'andamento a J (caratteristico tutti i parametri biologici, dalla glicemia alla pressione, dalla colesterolemia all'indice di massa corporea, BMI) implica un effetto neutro/protettivo alle concentrazioni più basse indicando quindi che l'acido urico non può essere considerato semplicemente un lesivo prodotto di scarto ma deve avere (o aver avuto) un suo qualche ruolo benefico.

D'altra parte se l'acido urico fosse solamente un pericoloso catabolita tossico non si spiegherebbe quale vantaggio evolutivistico potrebbe mai essere derivato all'uomo e alle grandi scimmie dalla perdita dell'attività dell'uricasi. Infatti in tutti gli altri mammiferi, in cui è presente un'elevata attività uricaseica, i livelli di acido urico in circolo risultano generalmente inferiori a 0,5-1 mg/

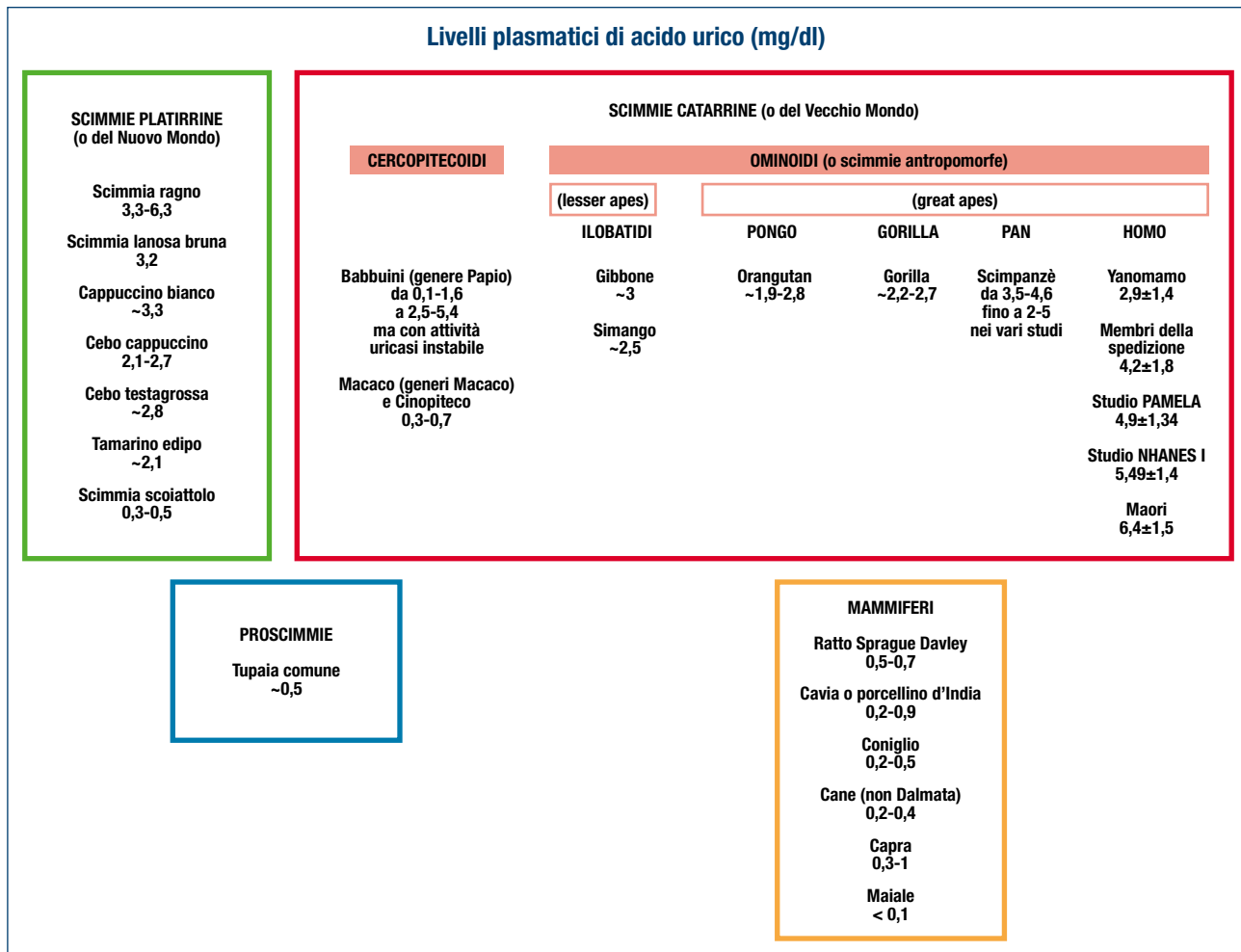


Figura 2.

Livelli plasmatici di acido urico nelle proscimmie, nelle scimmie, nell'uomo e in alcuni altri mammiferi.

dl. Al contrario nell'uomo e nelle grandi scimmie antropomorfe del Vecchio Mondo l'attività uricasica è assente e i livelli di acido urico risultano notevolmente più elevati (Fig. 2). Inoltre se l'acido urico rappresentasse solamente un mero prodotto di scarto del catabolismo purinico non si spiegherebbe neanche il motivo per cui reni si preoccupano di riassorbirne oltre il 90% attraverso un complesso sistema di trasportatori (dei quali l'URAT-1 è il principale) e con il contributo aggiuntivo del trasportatore 9 del glucosio (GLUT-9), quello che media anche il riassorbimento del fruttosio.

L'inattivazione del gene che codifica per l'uricasica è derivata da una mutazione a carico del codone 33 dell'esone 2 che è comune ai generi pongo (orangutan), pan(scimpanzé) e homo e che quindi deve essersi verificata (circa 24 MYA) in un progenitore antropoide comune ai tre generi. Inoltre tale alterazione sembrerebbe essersi determinata quando già la regione promoter del gene era stata compromessa da una precedente mutazione²³. Una distinta mutazione a carico del codone 187 dell'esone 2 (e un'alterazione nel sito di giunzione dell'esone 3) è presente nello scimpanzé e nell'uomo ma non nell'orangutan e quindi ri-

sulta successiva al divergere dell'orangutan lungo un'altra linea evolutiva (circa 16 MYA)²³. Anche fra gli ilobatidi, scimmie antropomorfe più piccole, come il gibbone l'attività uricasica è assente ma per mutazioni differenti da quelle presenti nelle grandi scimmie^{23,24} mutazioni che quindi sarebbero intervenute (forse 9 MYA) dopo il distacco della linea evolutiva degli ilobatidi da quella delle grandi scimmie (Fig. 3).

Il distacco evolutivo dei cercopitecoidi (babuini e macachi) dalle scimmie antropomorfe (intorno a 30-35 MYA) spiega la presenza di attività uricasica in queste scimmie del vecchio Mondo²⁴ ma l'attività enzimatica risulta assai variabile e instabile²⁵ facendo ipotizzare che il processo di inattivazione dell'attività uricasica nei primati sia un fenomeno tutt'ora in corso. Ciò trova conferma negli studi condotti sulle scimmie Platarrine del Nuovo Mondo distaccatesi dalla linea evolutiva dalle Catarrine oltre 40 MYA. In alcune specie l'attività uricasica risulta ridotta con conseguente aumento dei livelli di acido urico, come alcuni cebi e tamarini, mentre in altre, come la scimmia scoiattolo e l'aote dalle tre strisce, l'attività uricasica è elevata e si approssima a quella del coniglio, delle specie pro-simiane ma è altamente instabile²⁵. Tutto

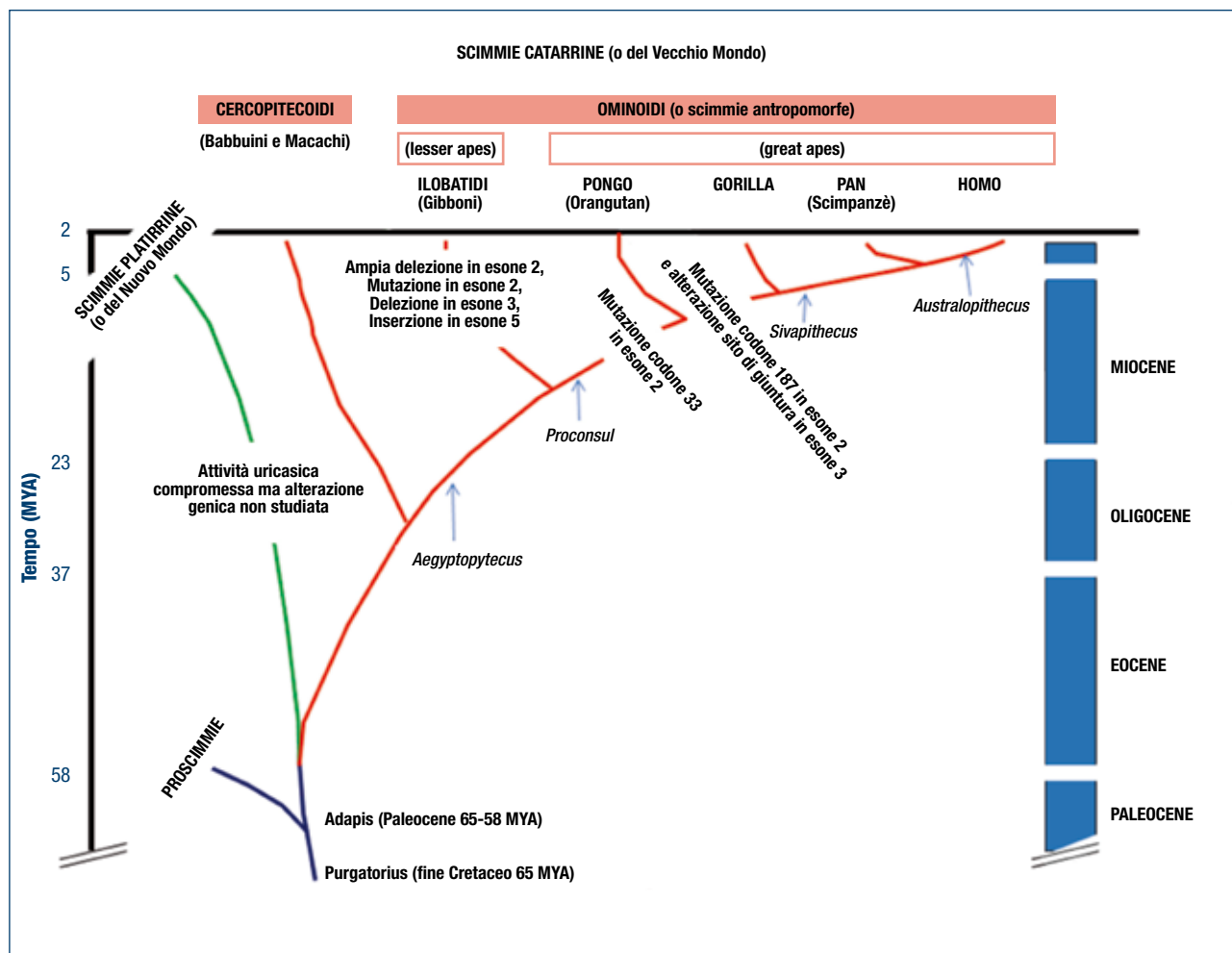


Figura 3. Cladogramma dell'inattivazione dell'uricasi nelle grandi scimmie e nell'uomo. È indicato il distacco evolutivo delle scimmie Platirrine del Nuovo Mondo, la cui storia evolutiva è ferma praticamente al Miocene, dalle Catarrine da cui ha avuto origine la linea evolutiva delle grandi scimmie e successivamente degli ominidi.

ciò sembra indicare che il processo di progressiva inattivazione dell'uricasi nelle scimmie sia ancora in corso e fa pensare che il processo di inattivazione dell'enzima nelle grandi scimmie e nell'uomo si sia verificato in modo lento e graduale consentendo un processo di adattamento. Infatti il blocco improvviso dell'attività uricasica nei mammiferi che ne sono provvisti non risulta vantaggioso ma letale²⁶.

Certamente nei primati il gene che codifica l'uricasi risulta particolarmente suscettibili a mutazioni che lo silenziano. Ciò però non spiega il motivo per cui la selezione naturale abbia preferito "risparmiare" i soggetti con livelli aumentati di acido urico "sacrificando" gli altri. Perciò, ricordando che "nothing in biology makes sense, except in the light of evolution"²⁷, la pressione selettiva a favore di individui privi di attività uricasica deve aver conferito un qualche vantaggio evolutivo alle grandi scimmie.

Però, per interpretare i possibili vantaggi evolutivi, dobbiamo "attualizzare" il fenomeno nell'epoca geologica in cui esso si è verificato. Da ciò deriva immediatamente una prima considerazione:

i livelli biologicamente "normali", potremmo dire "darwiniani" di acido urico sono quelli riscontrati in tribù primitive, come gli Yanomano del Sud Venezuela, livelli intorno ai 3 mg/dl²⁸ che sono simili a quelli determinati nelle grandi scimmie e largamente inferiori a quelli che oggi consideriamo "normali" nei paesi industrializzati.

Tenendo sempre in mente questa fondamentale premessa, valutiamo quali siano i possibili vantaggi che l'acido urico potrebbe aver conferito alle scimmie (e segnatamente le grandi scimmie) e all'uomo rendendoli i "primi" (appunto primati) fra tutti i mammiferi. Le varie ipotesi via via avanzate in letteratura non si escludono necessariamente a vicenda.

L'ipotesi antiossidante

Questa ipotesi sposta l'inizio della storia indietro di qualche decina di milioni di anni, collocandola dopo il distacco delle scimmie dalle prosimmie verificatosi circa 50 MYA. Infatti, a differenza di

gran parte dei pesci, degli anfibi, dei vertebrati terrestri e delle stesse proscimmie, i primati sono fra i pochi animali a non essere in grado di sintetizzare l'acido ascorbico (insieme alla cavia, alcuni pipistrelli della frutta e qualche specie di pesce). Pertanto il "silenzamento" della L-glucolattone ossidasi, l'enzima chiave della via biosintetica che conduce alla sintesi dell'acido ascorbico dal glucosio, deve essere avvenuto durante l'Eocene Medio (55-40 MYA). Alcuni Autori ipotizzano anche in questo caso possibili vantaggi evolutivi derivanti dal blocco della sintesi endogena di acido ascorbico²⁹. Sta di fatto che tale blocco ha determinato la necessità per tutti i primati di assumere costantemente acido ascorbico con la dieta. Per antropoidi arboricoli ciò non doveva rappresentare un problema: durante tutto l'Eocene e il successivo Oligocene era impossibile che si potesse determinare un deficit di ascorbato poiché i nostri progenitori vivevano in lussureggianti foreste umide e avevano un'ampia disponibilità di frutta che garantiva loro un costante apporto di acido ascorbico rendendo inoffensiva la mutazione. Inoltre in queste condizioni nutrizionali la contemporanea disponibilità di fruttosio e vitamina C permetteva a quest'ultima di contrastare l'azione lipido-sintetizzatrice del fruttosio (vedi oltre). Per converso il fruttosio inibisce la sintesi di acido ascorbico nei mammiferi in grado di sintetizzarlo³⁰. *A latere* è importante sottolineare che una tale dieta determinava anche una introduzione di sodio limitatissima e valutabile intorno a 0,6 g di NaCl /die). Durante il Primo Miocene (23-18 MYA) le grandi scimmie avevano raggiunto un'enorme espansione soprattutto in Europa e nell'Africa Orientale, con oltre cento specie documentate. Nel Miocene Medio (18-8 MYA) si determinarono progressivi e radicali cambiamenti climatici che determinarono un drastico abbassamento delle temperature (la media termica scese di circa 7°C), resero l'ambiente più secco, sottoposero il clima a spiccate variazioni stagionali prima assai più sfumate e causarono la trasformazione dell'habitat da foresta a prateria/savana (in alcune aree fino a deserto) in un processo che è continuato anche durante in successivo Pliocene e Pleistocene³¹⁻³⁵ culminando con i fenomeni glaciali. Questo fu probabilmente il principale motivo della cosiddetta "Miocene Distruption" che produsse un'estinzione di massa fra le grandi scimmie con solo poche specie (come il Sivapithecus) che riuscirono a sopravvivere. Studi di DNA molecolare inducono a ritenere che in questo periodo si verificò una profonda pressione selettiva a carico di vari determinanti genetici e caratteri somatici allo scopo di favorire l'adattamento alle mutate condizioni ambientali, più fredde e aride^{34,35} (Fig. 4). Il "silenzamento" dell'uricasi potrebbe essere uno di questi. Infatti l'acido urico è uno dei tre più potenti anti-ossidanti presenti nei mammiferi. Nell'uomo e nelle grandi scimmie è responsabile di oltre il 60% del potere antiossidante del plasma in condizioni di elevato stress ossidativo e nei diabetici obesi insulinoresistenti rappresenta la maggiore difesa anti-ossidante disponibile²². Gli altri due anti-ossidanti sono il glutathione e, appunto, l'acido ascorbico i cui livelli sono quattro volte più elevati nei mammiferi che sintetizzano ascorbato^{29,36}. Come considerazione "a margine" riportiamo la sottolineatura di Johnson et al. che a tale proposito rimarcano la distanza biologica esistente fra l'uomo e, ad esempio il ratto, un animale ampiamente

utilizzato nella ricerca biomedica per valutazioni da estendersi poi all'uomo²⁹. In conclusione il "silenzamento" dell'uricasi, con il conseguente aumento dell'acido urico in circolo, potrebbe aver supplito al venir meno della disponibilità di vitamina C proteggendo l'organismo dai danni ossidativi dei radicali liberi³⁷. Un altro meccanismo di compenso al venir meno di un adeguato apporto di vitamina C è rappresentato dallo sviluppo di un efficientissimo meccanismo di trasporto che consente il raggiungimento di livelli intracellulari di ascorbato intorno alle 2-4 mM, concentrazioni simili a quelle presenti nei mammiferi che lo sintetizzano²⁹. In presenza di uno scarso apporto di acido ascorbico mantenere un adeguato potere anti-ossidante diventa ancor più importante in quanto la vitamina C a basse concentrazioni diviene essa stessa pro-ossidante, soprattutto in presenza di ioni metallici come Fe e Cu. In queste condizioni l'acido urico è in grado di proteggere l'acido ascorbico dall'ossidazione stabilizzando i livelli anti-ossidanti del plasma^{35,38,39}. Quest'effetto protettivo è reciproco confermando la stretta interrelazione biologica fra i due agenti riducenti. Infatti anche l'acido urico (nel suo caso quando raggiunge concentrazioni elevate) può trasformarsi in un agente pro-ossidante^{19,20,40} e in questa condizione l'acido ascorbico è in grado di rigenerare urato in forma ridotta⁴¹. Studi recenti hanno gettato una nuova luce sul doppio effetto pro- e anti-ossidante dell'acido urico indicando che l'acido urico è un potente antiossidante a livello extracellulare ma determina un forte stress ossidativo mitocondriale quando è trasportato all'interno delle cellule (endoteliali, muscolari lisce vasali, epatociti, adipociti, tubulari renali)^{42,43}. Negli anziani l'effetto antiossidante dell'acido urico non solo sembra favorire la performance fisica e diminuire il grado di disabilità⁴⁴ ma sembra anche tradursi in un aumento densità minerale ossea e in una ridotta prevalenza di fratture vertebrali e non⁴⁵.

Però è probabile che il maggior vantaggio evolutivo dell'azione anti-ossidante dell'acido urico abbia riguardato l'effetto neuroprotettivo su di una corteccia cerebrale che si andava rapidamente potenziando ed espandendo⁴⁶. Infatti numerosi lavori hanno dimostrato che l'acido urico riduce la perossidazione lipidica, la formazione di specie reattive dell'ossigeno e di perossinitriti proteggendo i neuroni dagli effetti lesivi di insulti ossidativi e ischemici⁴⁶⁻⁴⁸.

Numerose osservazioni cliniche supportano il ruolo neuroprotettivo dell'acido urico. È stato osservato che la prognosi dopo stroke ischemico risulta migliore nei pazienti con livelli più alti di uricemia^{18,49} e l'aggiunta di acido urico e.v. alla terapia standard in pazienti con stroke ischemico in fase acuta determina un miglioramento dell'outcome che sfiora la significatività statistica (sebbene non la raggiunga anche per il numero relativamente basso delle osservazioni)⁵⁰. È un fatto che ridotti livelli di acido urico sono presenti nella SLA, nell'Alzheimer, nella demenza vascolare e nel Parkinson, tutte patologie correlate ad un elevato stress ossidativo⁵¹⁻⁵⁵, è stato osservato che elevati livelli di acido urico riducono il rischio di sviluppare demenza e rallentano il declino cognitivo dell'età avanzata⁵² ed è noto che sclerosi multipla e gotta si escludono reciprocamente⁵¹.

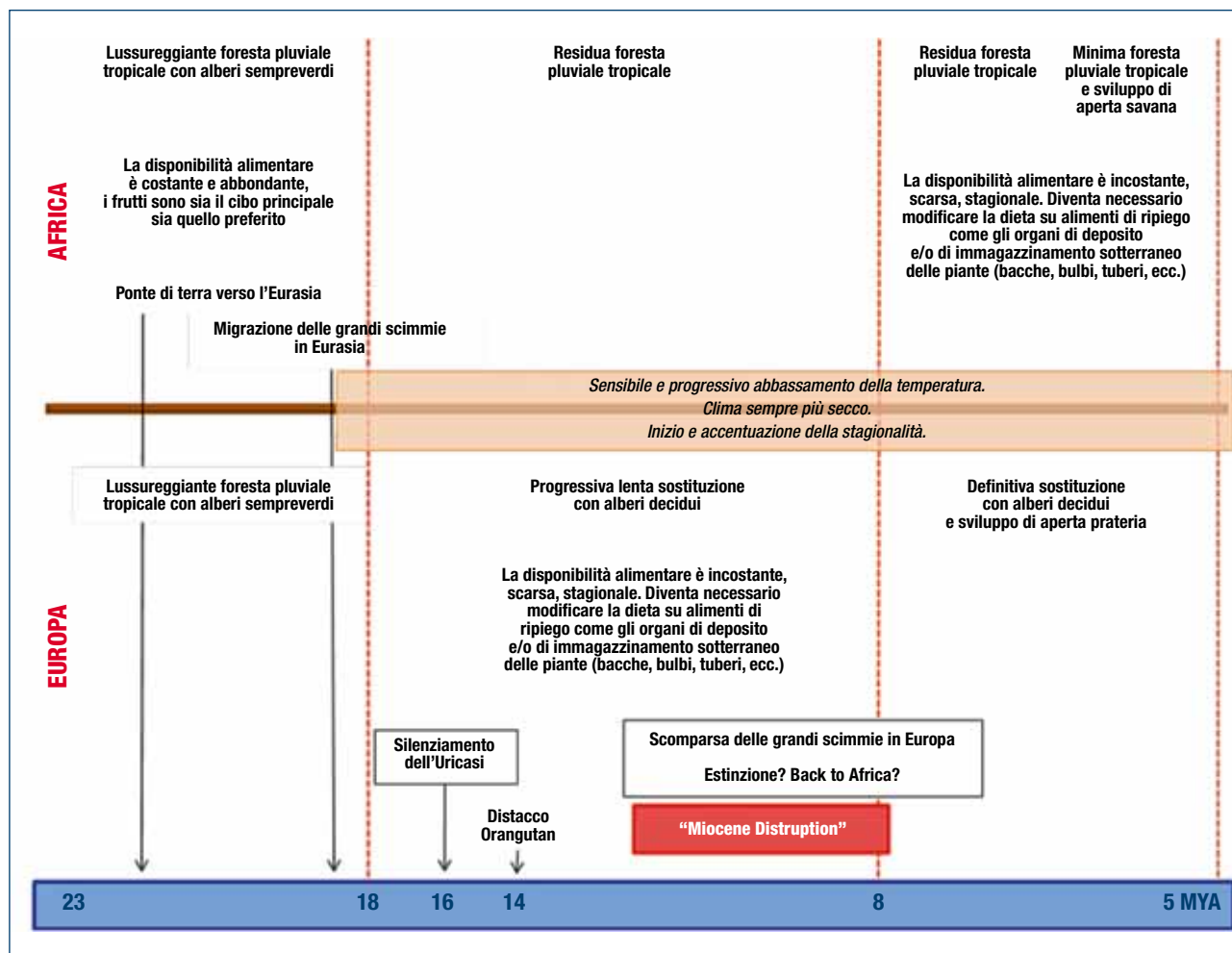


Figura 4.

La figura schematizza i principali avvenimenti verificatisi durante il Miocene: il primo Miocene durante il quale gli ominoidi sono passati dall’Africa all’Europa (fossili di Proconsul, Sivapiteco e Keniapiteco si ritrovano in entrambi i continenti), le modifiche climatiche che si sono determinate durante il Miocene medio, il periodo del silenziamento dell’uricasi e l’epoca della “Miocene Disruption”. Durante questo drammatico periodo si è verificata l’estinzione delle grandi scimmie in Europa e/o il loro parziale ritorno in Africa. Da qui in poi il gene dell’uricasi silenziato avrebbe accordato un qualche vantaggio evolutivo agli individui modificati.

L’ipotesi neurostimolante

Rappresenta la prima, datata ipotesi sul possibile vantaggio evolutivo conferito ai primati e all’uomo dall’aumento dell’acido urico in circolo. Partendo dalla somiglianza strutturale fra l’acido urico e stimolanti corticali quali caffeina e teobromina Orowan ipotizzò che uno stimolo cerebrale cronico avesse potuto facilitare lo sviluppo intellettuale degli ominidi ⁵⁶. D’altra parte già Gaio Svetonio Tranquillo nel I secolo d.C. aveva definito la gotta “morbus dominorum” giacché colpiva in prevalenza personaggi importanti e famosi mentre Sydenham, che soffriva lui stesso di gotta, osservò che questa malattia colpiva più spesso “le persone sagge rispetto ai sempliciotti”. In effetti l’elenco dei gottosi geniali e potenti è lunghissimo e comprende personaggi mitologici, re, papi, scienziati e artisti. In un elenco largamente incompleto per necessaria brevità ricordiamo Priamo, re di Troia, Edipo, re

di Tebe, Achille, Alessandro Magno, Cesare Ottaviano Augusto, Carlo Magno, Lorenzo il Magnifico, Napoleone, i Borbone, Enrico VIII, papi come Pio III, Giulio II, Clemente VII, ma anche Lutero e Calvino, personaggi storici come Cronwell e Nelson, letterati come Orazio, Ovidio, Marziale, Goethe artisti come Michelangelo, Leonardo, Rubens, filosofi e scienziati come Kant, Newton, Franklin, Linnè e lo stesso Darwin ^{57 58}. Certamente le malattie dei personaggi famosi passano alla storia con più facilità di quelle della gente comune ed è anche possibile che soggetti benestanti seguissero un’alimentazione più ricca e quindi fossero più predisposti all’iperuricemia e alla gotta. Tutto ciò però non spiega perché solamente la podagra (nome che deriva da Artemide Podagra, il tempio greco in cui si recavano i gottosi per invocare la guarigione) sia stata considerata nei secoli “morbus divitum” (Celio Aureliano I secolo d.C.) e non altre “patologie del benessere” come, ad esempio, il diabete.

L'ipotesi avanzata da Orowan che considera l'acido urico come utile neuro stimolante, sebbene apparentemente fantasiosa, oltre a trovare supporto nella storia e nella storiografia della gotta, ha trovato sostegno negli anni in tutta una serie di osservazioni cliniche. Per esempio è stato osservato che la somministrazione di acido glutammico (impiegato nella produzione endogena di acido urico) migliora le funzioni cognitive di soggetti con ritardo mentale⁵⁹. Inoltre nei primi anni '80 uno studio effettuato sugli appartenenti al MENSA (un'associazione che raccoglie individui con elevato QI) riportò una prevalenza di iperuricemia e gotta superiore a quella della popolazione generale e la sua insorgenza ad un'età più giovanile⁶⁰. Sebbene non manchino segnalazioni contrarie⁶¹, queste valutazioni hanno trovato successive conferme in valutazioni condotte sia in età pediatrica⁶² sia in studi su gemelli⁶³ e sono stati recentemente supportati da un lavoro effettuato su studenti universitari di medicina che ha documentato la presenza di una correlazione altamente significativa fra i livelli circolanti di acido urico e i valori di QI⁶⁴. L'effetto neuro stimolante è ulteriormente confermato dalla documentata riduzione dell'acido urico – e dell'acido ascorbico⁶⁵ – nei pazienti depressi e dal suo successivo incremento in corso di trattamenti con farmaci antidepressivi^{66,67}.

Di particolare interesse un recente studio in cui si evidenzia che in soggetti con livelli più alti di acido urico si osserva una maggiore impulsività con maggiore curiosità e accentuata spinta alla ricerca di novità. Lo stesso si osservava in topi in cui venivano aumentati i livelli di acido urico in circolo⁶⁸. È possibile che un atteggiamento cognitivo-comportamentale caratterizzato da una spinta esplorativa più accentuata, maggiore curiosità, maggiore ricerca di novità e ricerca di eccitazione abbia consentito un vantaggio evolutivo sia durante l'attività predatoria che nel corso dei conflitti gerarchici tribali.

L'ipotesi salina

Abbiamo già ricordato come le grandi scimmie nel Miocene seguissero una dieta vegetariana a bassissimo contenuto giornaliero di sodio, circa 0,6 g di NaCl. Il contenuto di sodio aumenta un po' durante il Plio/Pleistocene (intorno a 1,9 di NaCl/die) grazie all'inizio di un'importante attività predatoria in età Paleolitica. Si tratta comunque di apporti modestissimi, cinque/dieci volte più bassi di quelli medi attuali nei paesi industrializzati (valutabili intorno ai 9-12 g/die) e ampiamente inferiori perfino ai 6 g/die che indicano il consumo massimo raccomandato nelle odierne linee-guida (ADA etc). Nel contempo l'apporto di potassio era estremamente più elevato, circa 30 volte superiore a quello del sodio, ed è noto che il potassio determina un effetto ipotensivo opposto all'effetto ipertensivo prodotto dal sodio⁶⁹⁻⁷¹.

L'acido urico è in grado di determinare un aumento dei valori pressori con un processo a due steps. All'inizio produce una stimolazione del sistema renina-angiotensina e un'inibizione della produzione endoteliale di ossido nitrico provocando una sorta di disfunzione endoteliale che causa vasocostrizione e conseguente incremento pressorio. Questo effetto è largamente sodio-indipendente, si verifica cioè anche in presenza di un limitato

apporto di sodio. Successivamente se i livelli di acido urico si mantengono persistentemente elevati si viene a determinare un danno microvascolare diffuso delle arteriole renali che si traduce in un aumento pressorio questa volta sodio-sensibile⁷²⁻⁷⁵.

Quando nel Plio/Pleistocene il genere Homo si è ampiamente diffuso in aree calde e aride del Corno d'Africa la sudorazione ha rappresentato un meccanismo efficientissimo di raffreddamento che gli ha fornito un vantaggio predatorio formidabile consentendogli un'attività di "running for hunt" nelle ore centrali del giorno quando gli altri predatori riposano e le prede faticano a fuggire⁷⁶. La capacità di sudare ci ha reso termogenicamente unici ma ha posto il problema della reintroduzione dei liquidi e del sodio perduti (1 l di sudore contiene circa 2 g di Na) per evitare la disidratazione e l'ipotensione⁷⁶.

L'aumento dei livelli di acido urico sulla pressione arteriosa deve aver apportato un sicuro vantaggio evolutivo contribuendo al mantenimento di adeguati livelli pressori anche in ambienti poveri di acqua e ancor più di sodio. Ai nostri giorni l'eccessivo apporto di sodio unito all'eccessiva produzione di acido urico ha determinato uno sbilanciamento del sistema che ha perso il suo iniziale carattere protettivo favorendo l'insorgenza di ipertensione e contribuendo all'attuale collisione evolutiva.

L'aumento dei livelli di acido urico e di sodio debbono però coesistere per determinare ipertensione. Infatti è stato osservato che scimmie vegetariane hanno livelli pressori inferiori a quelle che mangiano carne e che tacchini a cui vengono aggiunte proteine nel cibo sviluppano ipertensione e gotta. Inoltre l'iperuricemia, pur frequente in alcune tribù primitive (Indiani Puka Puka, Indiani Kuna), non determina ipertensione probabilmente per il basso apporto di sodio⁷³.

L'ipotesi del gene risparmiatore

È noto che in condizioni di insulinoresistenza esiste un eccesso di inappropriata gluconeogenesi che determina l'iperglicemia a digiuno caratteristica del diabete di tipo 2. L'enzima chiave di questo processo metabolico è l'AMP-Kinasi, una sorta di "energy sensor enzyme" in grado di limitare sia la sintesi lipidica che la gluconeogenesi epatica. L'attività dell'AMP-K, che viene stimolata dalla metformina⁷⁷, viene invece ridotta dall'acido urico ed è in questo modo elevati livelli di acido urico favoriscono l'insorgenza di steatosi epatica, insulinoresistenza e diabete^{78,79}. Per converso la riattivazione del pseudo gene dell'uricasin in linee cellulari di epatociti umani oltre a produrre la prevedibile riduzione dei livelli di acido urico determina un aumento dell'AMP-K, una riduzione della gluconeogenesi e una diminuzione dell'accumulo di trigliceridi^{80,81}.

Ma è proprio l'acido urico il reale responsabile di tutto ciò? Studi recenti sembrano spostare la responsabilità al fruttosio, il principale induttore della biosintesi endogena di acido urico.

Gli alimenti principali e preferiti per i nostri progenitori arboricoli (e tutt'oggi per le grandi scimmie) erano la frutta matura e il miele, quest'ultimo ghiotta ma occasionale e pericolosa prelibatezza. Fruttosio e saccarosio (fruttosio+glucosio) sono largamente presenti nelle frutta mature mentre nel miele è presente soprattutto

fruttosio. Il fruttosio si differenzia per molti aspetti da tutti gli altri zuccheri e dal glucosio in particolare (Fig. 5). Attiva la gliconeogenesi, favorisce l'accumulo di grassi e l'obesità viscerale, induce insulinoresistenza e aumenta i valori pressori. Contrariamente al glucosio il fruttosio non stimola la produzione di leptina, diminuisce i livelli di GLP-1, stimola scarsamente la secrezione insulinica e non influenza la grelina. In sintesi riduce gli ormoni della sazietà senza inibire quelli dell'appetito. Se iniettato all'interno dei ventricoli cerebrali il fruttosio stimola l'introduzione di cibo mentre il glucosio l'inibisce. Nell'uomo stimola il flusso cerebrale nell'ipotalamo e nelle altre regioni cerebrali che controllano il *feeding* e ciò spiega gli atteggiamenti compulsivi di *binge eating* facilitati dall'ingestione di fruttosio. Di segno opposto gli effetti prodotti dall'ingestione di glucosio⁸². In soggetti sovrappeso il fruttosio, ma non il glucosio, è in grado di ridurre il metabolismo basale. È in grado di indurre ipertrigliceridemia e steatosi epatica anche in condizioni di restrizione calorica purché la dieta lo contenga in elevata quantità (circa il 40% dell'apporto calorico totale)⁸³. Mentre il glucosio, in presenza di un surplus energetico, viene metabolizzato lungo la via glicolitica ed incorporato

all'interno dei trigliceridi, è stato osservato che l'effetto lipogenico del fruttosio è largamente indipendente dal suo metabolismo energetico. Infatti è stato dimostrato che solo una piccola parte della molecola viene incorporata all'interno dei trigliceridi sintetizzati. Ciò concorda con l'osservazione che il fruttosio è in grado di indurre steatosi epatica (e iperuricemia) anche nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio, una malattia in cui il suo metabolismo è bloccato per un deficit genetico di aldolasi-B^{78,79}. Eppure il metabolismo epatico del fruttosio si differenzia da quello del glucosio solamente nei primi due steps, quello mediato dalla fruttochinasi (FK) che lo trasforma in fruttosio-1-P e quello mediato dall'aldolasi-B che lo immette definitivamente nella via glicolitica (Fig. 5). È la FK a rendere particolare e unico il metabolismo del fruttosio. La FK ha un'elevata affinità per il fruttosio, un effetto rapido e un rapido turnover. Non è regolata dall'insulina né sottostà a meccanismi di feed-back ma anzi è indotta dall'aumento dei livelli del suo substrato⁷⁹. In presenza di elevate concentrazioni di fruttosio la FK determina un rapido consumo di ATP e di fosfati che provoca l'attivazione dell'AMP-deaminasi la quale catalizza la trasformazione dell'AMP in inosina monofo-

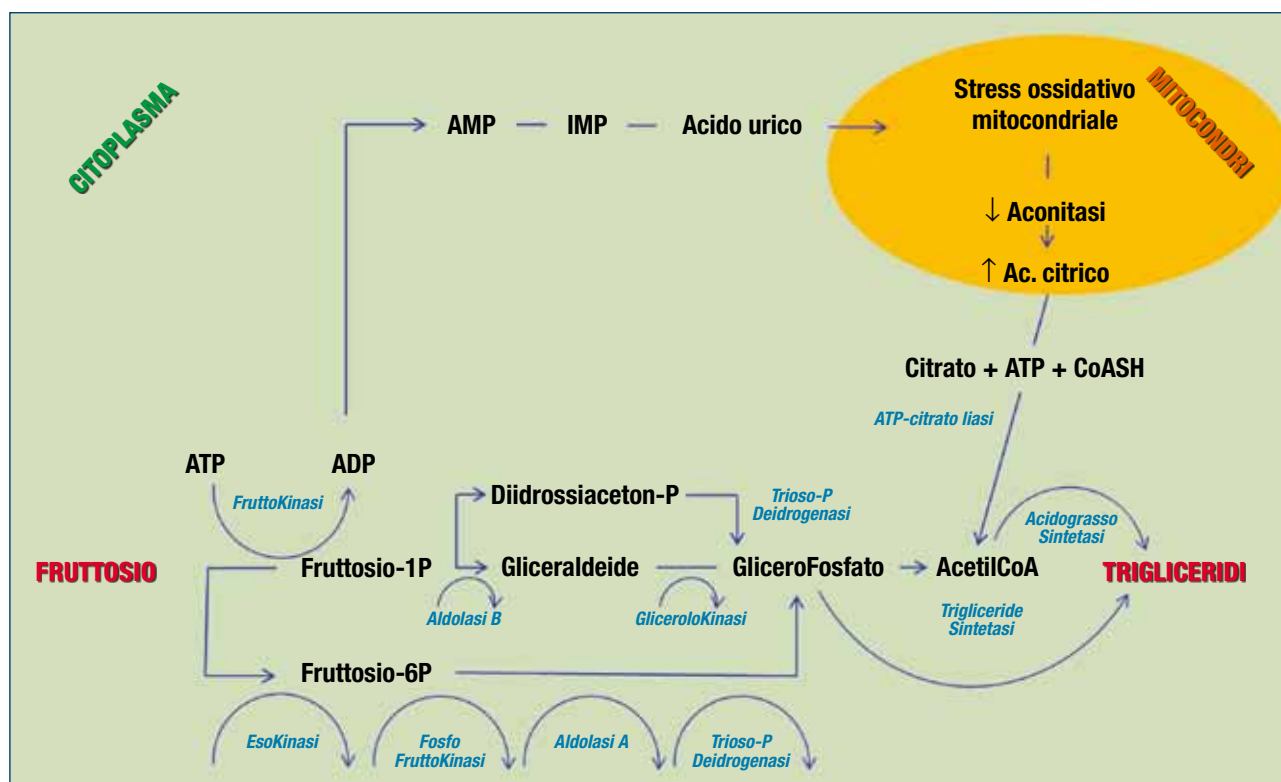


Figura 5.

Metabolismo del fruttosio. Il fruttosio viene metabolizzato per l'80-85% a livello epatico e renale dove presenta un'intensa attività lipogenetica seguendo una via specifica ed una aspecifica. La via specifica è quella classica e segue l'attivazione di una catena multienzimatica che comprende la fruttochinasi, l'aldolasi B, l'acidograsso sintetasi e la trigliceride sintetasi. La via aspecifica si attiva solo in presenza di elevate concentrazioni di fruttosio che aumentano la produzione di acido urico il quale determina uno stress ossidativo mitocondriale. Ciò causa una riduzione di attività dell'aconitasi, enzima chiave del ciclo di Krebs, con conseguente aumento di citrato che passa nel citoplasma attivando ulteriormente la sintesi lipidica. Il rimanente 15-20% viene metabolizzato a livello del muscolo scheletrico e cardiaco dall'Esochinasi (per il quale il fruttosio è venti volte meno affine del glucosio) in fruttosio-6P il quale viene poi indirizzato dalla fosfofruttochinasi verso la via glicolitica (il fruttosio-1P non è substrato per la fosfofruttochinasi).

sfato avviandolo quindi verso la sintesi di acido urico (Fig. 5). In aggiunta il fruttosio stimola la sintesi di acido urico da precursori aminoacidici come la glicina⁸⁴. A sua volta l'acido urico aumenta l'espressione di GLUT5 (trasportatore intestinale del fruttosio) di GLUT2 (trasportatore epatico) e della FK⁸⁵.

È l'acido urico prodotto dal metabolismo del fruttosio a mediare gran parte degli effetti di quest'ultimo. Infatti la riattivazione del pseudo gene dell'uricasi riduce l'aumento dei livelli di acido urico e contrasta la gluconeogenesi e l'accumulo di trigliceridi indotti dal fruttosio⁸¹.

Infine è interessante osservare che il digiuno prolungato (fase di break down proteico) determina un incremento dei livelli di acido urico sia negli animali che nell'uomo, incremento che risulta associato ad un parallelo aumento di cortisolo in circolo⁷⁴.

L'insieme di queste osservazioni ha condotto alcuni autori a ritenere che il silenziamento dell'uricasi possa essere stato vantaggioso in un momento evolutivo particolarmente drammatico, la "Miocene Disruption", in cui radicali modifiche geoclimatiche provocavano un progressivo abbassamento della temperatura, un inaridimento ambientale ed una stagionalità prima sconosciuta. Ciò determinò la graduale sostituzione della foresta sempreverde pluviale con la foresta decidua e produsse brevi momenti di ampia disponibilità alimentare alternati a lunghi periodi di scarsa alimentazione (o vero digiuno).

Durante i momenti in cui la disponibilità alimentare era più abbondante l'acido urico stimolava l'accumulo di trigliceridi, ricostituiva le scorte energetiche e facilitava l'aumento di peso. È un comportamento che si osserva in molte grandi scimmie^{74 78}. Per esempio gli orangutan amano abbuffarsi di frutta matura quando questa è presente in grande quantità, aumentano così il peso corporeo e si preparano ai successivi, inevitabili periodi di carestia⁸⁶.

Durante i periodi di scarsa alimentazione l'aumento dell'acido urico (e del cortisolo) indotto dallo stress, dal digiuno stesso e dalle piccole quantità di fruttosio/carni introdotte favoriva lo sviluppo di insulinoresistenza e gluconeogenesi entrambe funzionali al mantenimento di livelli glicemici sufficienti a consentire l'apporto energetico al sistema nervoso centrale. Questo aspetto sarebbe poi stato fondamentale per sostenere il rapido processo di encefalizzazione che si sarebbe a breve sviluppato e fronteggiare la necessità evolutiva prioritaria, cioè quella di "feed the brain"^{34 35 76 78}.

L'effetto neuro stimolante posseduto sia dall'acido urico che dal cortisolo era invece funzionale ad attivare al massimo le capacità predatorie del cacciatore affamato.

Secondo questi Autori il silenziamento dell'uricasi potrebbe così rappresentare il "Thrifty Gene" proposto da Neel oltre 50 anni fa⁷⁸.

Conclusioni

È indubbio che "noi tutti siamo prigionieri della nostra storia" ma è anche vero che "possiamo comunque trovare delle soluzioni migliori per il futuro imparando dal passato"⁸⁷. In quest'ottica la medicina evoluzionistica da un lato ci indica con (drammatica) evidenza quanto ci siamo allontanati dal nostro passato genetico ma dall'altro ci può anche proporre soluzioni

innovative. Per esempio la "riattivazione" genetica per la codifica dell'uricasi umana potrebbe rappresentare una possibilità terapeutica nel trattamento di iperuricemie refrattarie⁸¹, una sorta di "ritorno al futuro". Studi preliminari in questa direzione sembrano promettenti⁸⁸.

Bibliografia

- 1 Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. *Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide, population-based study*. Ann Rheum Dis 2013;72:694-700.
- 2 Hollis-Moffatt JE, Xu X, Dalbeth N, et al. *Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Maori, Pacific Island and Caucasian case-control sample sets*. Arthritis Rheum 2009;60:3485-92.
- 3 Johnson RJ, Rideout BA. *Uric acid and diet—insights into epidemic of cardiovascular disease*. N Engl J Med 2004;350:1071-3.
- 4 Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study*. Hypertension 2000;36:1072-8.
- 5 Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. *Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study*. Eur Heart J 2011;32:218-25.
- 6 Fang J, Alderman MH. *Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992*. JAMA 2000;283:2404-10.
- 7 Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. *EVEREST trial investigators. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial)*. Am J Cardio 2014;114:1713-21.
- 8 Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. *The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease*. Heart 2013;99:759-66.
- 9 Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. *Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study*. Atherosclerosis 2006;187:401-7.
- 10 Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, et al. *Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study*. Stroke 2006;37:1503-7.
- 11 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. *Elevated uric acid increases the risk for kidney disease*. J Am Soc Nephrol 2008;19:2407-13.
- 12 Liu P, Chen Y, Wang B, et al. *Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study*. Clin Endocrinol 2014 Nov 17 [Epub ahead of print].
- 13 Menbè P, Punzo G. *Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease?* J Hypertens 2008;26:2085-92.
- 14 Wang J, Qin T, Chen J, et al. *Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. PLOS ONE December 1, 2014 [Epub ahead of print].
- 15 Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. *The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease*. Clinica Chimica Acta 2008;392:1-7.
- 16 Moe OW. *Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist?* J Am Soc Nephrol 2010;21:395-7.
- 17 Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M, et al. *What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension?* Hypertension 2013;61:948-51.

- ¹⁸ Romanos E, Planas AM, Amaro S, et al. *Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke.* J Cereb Blood Flow Metab 2007;27:14-20.
- ¹⁹ Dawson J, Quinn T, Lees K, et al. *The continued Yin and Yang of uric acid stroke.* Stroke 2008;39:e9.
- ²⁰ Proctor PH. *Uric acid: neuroprotective or neurotoxic?* Stroke 2008;39:e88.
- ²¹ Mehrpour M, Khuzan M, Najimi N, et al. *Serum uric acid level in acute stroke patients.* Med J Islam Repub Iran 2012;26:66-72.
- ²² Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. *Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects.* Diabetes 2014;63:976-81.
- ²³ Wu X, Muzny DM, Lee CC, et al. *Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution.* J Mol Evol 1992;34:78-84.
- ²⁴ Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. *Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications.* Mol Biol Evol 2002;19:640-53.
- ²⁵ Christen P, Peacock WC, Christen AE, et al. *Urate oxidase in primate phylogenesis.* Eur J Biochem 1970;2:3-5.
- ²⁶ Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S, et al. *Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice.* Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:742-6.
- ²⁷ Dobzhansky T. *Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.* American Biology Teacher, National Association of Biology Teachers 1973;35:125-9.
- ²⁸ Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. *Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture.* Circulation 1975;52:146-51.
- ²⁹ Johnson RJ, Gaucher ES, Sautin YY, et al. *The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease.* Medical Hypotheses 2008;71:22-31.
- ³⁰ Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. *Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications.* Mol Biol Evol 2002;19:640-53.
- ³¹ Potts R. *Environmental hypotheses on ominin evolution.* Yearbook of Physical Anthropology 1998;41:93-136.
- ³² Passey BH, Levin NE, Cerling TE, et al. *High-temperature environments of human evolution in east Africa based on bond ordering in paleosol carbonates.* Proc Natl Acad Sci 2010;107:11245-9.
- ³³ Antón SC, Snodgrass JJ. *Origin and evolution of genus Homo. New perspectives.* Curr Antropol 2012;56 (suppl.3):S479-96.
- ³⁴ Andrews P. *Evolution and environment in the Hominoidea.* Nature 1992;360:641-6.
- ³⁵ Pilbeam D. *Genetic and morphological records of the Hominoidea and hominid origins: a synthesis.* Mol Phylogenet Evol 1996;5:155-68.
- ³⁶ Sevanian A, Davies KJA, Hochstein P. *Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. capacity of serum.* Am J Clin Nutr 1991;54:1129S-34.
- ³⁷ 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.* Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:6858-62.
- ³⁸ Buettner GR, Jurkiewicz BA. *Catalytic metals ascorbate and free radicals: combinations to avoid.* Radiat Res 1996;145:532-41.
- ³⁹ Inai Y, Bi W, Shiraishi N, et al. *Enhanced oxidative stress by L-ascorbic acid within cells challenged by hydrogen peroxide.* J Nutr Sci Vitaminiol 2005;51:398-405.
- ⁴⁰ So A, Thorens B. *Uric acid transport and disease.* J Clin Invest 2010;120:1791-9.
- ⁴¹ Maples KR, Mason RP. *Free radical metabolite of uric acid.* J Biol Chem 1988;263:1709-12.
- ⁴² Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. *Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction.* J Hypertens 2010;28:1234-42.
- ⁴³ Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. *Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system.* J Hypertens 2008;26:269-75.
- ⁴⁴ Ruggiero C, Cherubini A, Nguyen NH, et al. *Acido urico e marker di infiammazione nella popolazione anziana dello studio InCHIANTI.* G Gerontol 2008;56:85-95.
- ⁴⁵ Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. *Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study.* J Bone Miner Metab 2011;26:955-64.
- ⁴⁶ Scott GS, Hooper DC. *The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology.* Med. Hypotheses 2001;56:95-100.
- ⁴⁷ Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman J, et al. *Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture and against focal ischemic brain injury in vivo.* J Neurosci Res 1998;53:613-25.
- ⁴⁸ Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. *Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis.* Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:675-80.
- ⁴⁹ Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. *Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke.* Stroke 2002;33:1048-52.
- ⁵⁰ Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al.; URICO-ICTUS Investigators. *Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial.* Lancet Neurol 2014;13:453-60.
- ⁵¹ Kutzing MK, Firestein BL. *Altered uric acid levels and disease states.* J Pharmacol Exp Ther 2008;324:1-7.
- ⁵² Euser SM, Hofman A, Westendorp RGJ, et al. *Serum uric acid and cognitive function and dementia.* Brain 2009;132:377-82.
- ⁵³ Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. *Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease.* Int J Geriatr Psychiatry 2006;21:344-8.
- ⁵⁴ Irizarry MC, Raman R, Schwarzschild MA, et al. *Plasma urate and progression of mild cognitive impairment.* Neurodegener Dis 2009;6:23-8.
- ⁵⁵ Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. *Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis.* Biomark Med 2010;4:701-12.
- ⁵⁶ Orowan E. *The origin of man.* Nature 1995;445:683-4.
- ⁵⁷ Pasero G, Marson P. *I geni e la gotta (Gout's genes and geniuses).* Reumatismo 2005;57:137-41.
- ⁵⁸ Savica V, Santoro D, Ricciardi B, et al. *Morbus dominorum: gout as the disease of lords.* J Nephrol 2013;26:S113-6.
- ⁵⁹ Vogel W, Broverman DM, Draguns JG, et al. *The role of glutamic acid in cognitive behaviours.* Psychol Bull 1966;65:367-82.
- ⁶⁰ Sofaer JA, Emery AEH. *Genes for super-intelligence?* J Med Genet 1981;18:410-41.
- ⁶¹ Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. *Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults.* Neuropsychology 2007;21:136-40.

- ⁶² Cervini C, Zampa AM. *Uric acid and intelligence*. Ann Rheum Dis 1982;41:435.
- ⁶³ Inomye E, Asaka PKS. *A blood uric acid and IQ. A study in twin families*. Excerpta Medica 1985;52:337.
- ⁶⁴ Patil U, Divekar S, Vaidya S, et al. *Study of serum uric acid and its correlation with intelligence quotient and other parameters in normal healthy adults*. IJRTSAT 2013;6:64-6.
- ⁶⁵ Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, et al. *Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors*. Redox Rep 2003;8:365-70.
- ⁶⁶ Chaudhari K, Khanzode S, Khanzode S, et al. *Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder*. Indian J Clin Biochem 2010;25:77-81.
- ⁶⁷ Wen S, Cheng M, Wang H, et al. *Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression*. Clin Biochem 2012;45:49-53.
- ⁶⁸ Sutin AR, Cutler RG, Camandola S, et al. *Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice*. Biol Psychiatry 2014;75:31-7.
- ⁶⁹ Wilson WK, Sica DA, Miller SB. *Effect of potassium on blood pressure in salt-sensitive and salt-resistant Black adolescents*. Hypertension 1999;34:181-6.
- ⁷⁰ Suga S, Phillips MI, Ray PE, et al. *Hypokalemia induces renal injury and alterations in intrarenal vasoactive mediators that favor salt-sensitivity*. Am J Physiol 2001;281:F620-F629.
- ⁷¹ Reungjui S, Roncal CA, Sato W, et al. *Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis*. J Am Soc Nephrol 2008;19:125-34.
- ⁷² Watanabe S, Kang DU, Feng L, et al. *Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity*. Hypertension 2002;40:355-60.
- ⁷³ Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, et al. *Uric acid, evolution and primitive cultures*. Semin Nephrol 2005;25:3-8.
- ⁷⁴ Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. *Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society?* J Comp Physiol B 2009;179:67-76.
- ⁷⁵ Wang J, Qin T, Chen J, et al. *Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. PLoS ONE 2014;9:e114259.
- ⁷⁶ Gregorio F, Sudano M, Gregorio D. *Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 2: natural born runners*. Il Giornale di AMD 2014;17:24-32.
- ⁷⁷ Zhou G, Myers R, Li Y, et al. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. J Clin Invest 2001;108:1167-74.
- ⁷⁸ Johnson RJ, Andrews P. *Fructose, uricase, and the back-to-Africa hypothesis*. Evolutionary Anthropol 2010;19:250-7.
- ⁷⁹ Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. *Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids*. FASEB J 2014;28:3339-50.
- ⁸⁰ Kratzer JT, Lanaspac MA, Murphid MN, et al. *Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases*. Proc Natl Acad Sci 2014;111:3763-8.
- ⁸¹ Page KA, Chan O, Arora J, et al. *Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways*. JAMA 2013;309:63-70.
- ⁸² Roncal-Jimenez CA, Lanaspac MA, Rivard CJ, et al. *Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake*. Metabolism 2011;60:1259-70.
- ⁸³ Emmerson BT. *Effect of oral fructose on urate production*. Ann Rheum Dis 1974;33:276-80.
- ⁸⁴ Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, et al. *Woodward Award: The Evolution of Obesity: Insights from the Mid-Miocene*. Trans Am Clin Climatol Assoc 2010;121:295-08.
- ⁸⁵ Knott CD. *Changes in orangutan caloric intake, energy balance, and ketones in response to fluctuating fruit availability*. Int J Primatol 1998;19:1061-79.
- ⁸⁶ Chang BSW. *Ancient insights into uric acid metabolism in primates*. Proc Natl Acad Sci 2014;111:3657-8.
- ⁸⁷ Ganson NJ, Kelley SJ, Scarlett E, et al. *Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase*. Arthritis Res Ther 2006;8:R12.

Sezione di autovalutazione

1) Il silenziamento dell'uricasi è presente:

- a. in tutte le scimmie
- b. solamente nelle grandi scimmie
- c. solamente nell'uomo
- d. in tutti i mammiferi del nuovo mondo

2) Il silenziamento dell'uricasi determina livelli di acido urico mediamente:

- a. inferiori ai 3 mg/dl nelle popolazioni primitive
- b. superiori a 6 mg/dl in tutte le grandi scimmie
- c. non modifica sensibilmente i livelli di acido urico rispetto ai mammiferi che esprimono l'enzima
- d. sempre superiori ai 6 mg/dl

3) L'aumento dei livelli di acido urico potrebbe aver determinato vantaggi evolutivi tranne:

- a. l'aumento dell'attività antiossidante
- b. l'aumento della massa e della potenza muscolare
- c. un effetto neuroprotettivo sul sns
- d. un effetto lipogenetico a livello epatico

4) L'acido urico è in grado di determinare:

- a. una riduzione della pressione arteriosa
- b. un aumento della pressione arteriosa assolutamente sodio-indipendente
- c. un aumento della pressione arteriosa solo inizialmente sodio-indipendente
- d. non ha effetti sulla pressione arteriosa

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line
www.diabete-rivistamedia.it

