

FISIOPATOLOGIA

ACIDO URICO E MALATTIE CARDIOVASCOLARI. L'ESPERIENZA DELLO STUDIO URRAH

Uric Acid and Cardiovascular Diseases. Experiences in the URRAH study

**C.M. BARBAGALLO¹, R. GAETANI¹, F. ANGELI^{2,3}, M. BOMBELLI⁴, F. CAPPELLI⁵,
E. CASIGLIA⁶, R. CIANCI⁷, M. CICCARELLI⁸, A.F.G. CICERO^{9,10}, M. CIRILLO¹¹, P. CIRILLO¹²,
L. D'ELIA¹³, R. DELL'ORO¹⁴, G. DESIDERI¹⁵, C. FERRI¹⁵, F. GALLETTI¹³, L. GESUALDO¹²,
C. GIANNATTASIO^{16,17}, G. GRASSI¹⁴, G. IACCARINO¹³, L. LIPPA¹⁸, F. MALLAMACI¹⁹,
A. MALOBERTI^{16,17}, S. MASI⁵, M. MASULLI¹³, A. MAZZA²⁰, A. MENGOZZI^{5,21,22},
M.L. MUIESAN²³, P. NAZZARO²⁴, P. PALATINI⁶, G. PARATI^{25,26}, R. PONTREMOLI^{27,28},
F. QUARTI-TREVANO¹⁴, M. RATTAZZI²⁹, G. REBOLDI³⁰, G. RIVASI³¹, E. RUSSO²⁷,
M. SALVETTI²³, V. TIKHONOFF³², G. TOCCI³³, A. UNGAR³¹, P. VERDECCHIA³⁴, F. VIAZZI^{27,28},
A. VIRDIS⁵, M. VOLPE^{35,36}, C. BORGHI^{9,10} PER IL WORKING GROUP ON URIC ACID
AND CARDIOVASCULAR RISK OF THE ITALIAN SOCIETY OF HYPERTENSION (SIIA)**

¹Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Università degli Studi di Palermo; ²Department of Medicine and Technological Innovation (DiMIT), University of Insubria, Varese; ³Department of Medicine and Cardiopulmonary Rehabilitation, Maugeri Care and Research Institutes, IRCCS Tradate, Varese; ⁴Internal Medicine, Pio XI Hospital of Desio, ASST Brianza, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca; ⁵Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ⁶Studium Patavinum, Department of Medicine, University of Padua; ⁷Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome; ⁸Department of Medicine and Surgery, University of Salerno; ⁹Hypertension and Cardiovascular Disease Research Center, Medical and Surgical Sciences Department, Alma Mater Studiorum University of Bologna; ¹⁰Cardiovascular medicine unit, Heart-Chest-Vascular Department, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ¹¹Department of Public Health, "Federico II" University of Naples; ¹²Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRE-J), "Aldo Moro" University of Bari; ¹³Department of Clinical Medicine and Surgery, "Federico II" University of Naples; ¹⁴Clinica Medica, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca; ¹⁵Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila; ¹⁶Cardiology IV, "A.De Gasperi's" Department, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan; ¹⁷School of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milan; ¹⁸Italian Society of General Medicine (SIMG), Avezzano;

Indirizzo per la corrispondenza

Carlo M. Barbagallo
carlo.barbagallo@unipa.it

¹⁹Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation GOM "Bianchi-Melacrino-Morelli" & CNR-IFC, Institute of Clinical Physiology, Research Unit of Clinical Epidemiology and Physiopathology of Renal Diseases and Hypertension (European Society of Hypertension, ESH, 56 Excellence Centre) of Reggio Calabria; ²⁰Department of Internal Medicine, Santa Maria Della Misericordia General Hospital, AULSS 5 Polesana, Rovigo; ²¹Center for Translational and Experimental Cardiology (CTEC), Department of Cardiology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Schlieren, Switzerland; ²²Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa; ²³Department of Clinical and Experimental Sciences, Centro Studi Diagnosi e Cura dell'ipertensione Arteriosa del Rischio Cardiovascolare (IARC) University of Brescia; ²⁴Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionic Area (DiMePRE-J), Neurosciences and Sense Organs, University of Bari Medical School, Bari; ²⁵S.Luca Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan; ²⁶Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan; ²⁷Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova; ²⁸IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ²⁹Department of Medicine-DIMED, University of Padova, Medicina Interna 1°, Ca' Foncello, University Hospital, Treviso; ³⁰Department of Medicine and Surgery, University of Perugia; ³¹Department of Geriatric and Intensive Care Medicine, Careggi Hospital, University of Florence; ³²Department of Medicine, University of Padua; ³³Department of Clinical and Molecular Medicine, University of Rome Sapienza, Sant'Andrea Hospital Rome; ³⁴Hospital S. Maria della Misericordia, Perugia; ³⁵Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza, Roma; ³⁶IRCCS San Raffaele Roma

SUMMARY

The relationship between uric acid and cardiovascular disease is a tool of great scientific interest. Although high levels of uric acid are frequently associated with atherosclerosis and its clinical complications, there are still several points where greater clarity is needed, starting from the threshold levels beyond which cardiovascular risk increases. It is still uncertain whether uric acid can cause direct vascular damage or whether uric acid is only a marker of potentially harmful metabolic disorders. On these bases, the URRAH study was designed, through the creation of a database of epidemiological and clinical studies, on a multicentre basis, distributed throughout the country, with homogeneous data that had to include at least one determination of uric acid levels, complete information on demographic, anthropometric, metabolic and clinical data and be designed with a follow-up of at least 10 years, evaluating mortality and cardiovascular events. This article summarizes the main results obtained so far on various aspects, from the evaluation of threshold levels of uric acid for the prediction of the risk of events and the relationships with some conditions able to modulate levels of uric acid and cardiovascular risk, such as kidney disease, cardiac function, metabolic disorders and plasma lipids. The URRAH Study is contributing significantly to a clearer understanding of the role of uric acid in atherosclerotic disease and in the prediction of cardiovascular risk.

Keywords: *Uric Acid, Cardiovascular disease, epidemiology.*

L'acido urico rappresenta il prodotto finale del metabolismo delle purine regolato dall'enzima xantinossidasi (XO), che converte l'ipoxantina in xantina e la xantina in acido urico. Una quota minoritaria deriva dall'introito alimentare mediante diete ricche in purine fruttosio, mentre l'escrezione è prevalentemente renale. In molti mammiferi, l'acido urico viene degradato in allantoina dall'uricasi e infine in

ammoniaca dall'ureasi. La sua scomparsa negli esseri umani ha determinato un aumento dell'uricemia che ha un'azione neuroprotettrice e consente di aumentare l'eliminazione renale di sostanze azotate senza variare l'apporto idrico. L'acido urico ha un ruolo significativo nella gotta e nella formazione di calcoli renali. Oltre all'artropatia cristallina e all'urolitiasi, però prove sempre più numerose lo indicano

come un marcatore indicativo o con un possibile ruolo eziologico nello sviluppo di aterosclerosi (1). Studi prospettici e metanalisi hanno infatti indicato una stretta relazione tra acido urico sierico (SUA) e le malattie cardiovascolari. Già nello Studio NANHES era evidente una relazione progressiva tra quartili di uricemia e mortalità cardiovascolare (2). Nello Studio di Rotterdam, in 4385 soggetti i livelli di acido urico nel siero erano associati al rischio di infarto miocardico e ictus dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio vascolare (3). In una metanalisi di studi di coorte prospettici, Zuo e co. hanno indicato che per ogni aumento di 1 mg/dl del livello di acido urico nel siero, il rischio di malattie cardiovascolari e mortalità aumentava rispettivamente del 20% e del 9% (4). Anche studi di randomizzazione mendeliana sembrerebbero confermare l'associazione tra SUA e malattie cardiovascolari (5, 6). Sebbene esistano quindi consolidate prove, inclusi studi sperimentali che dimostrano che l'acido urico provoca disfunzione endoteliale tramite aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo, l'influenza di una serie di condizioni di rischio quali ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete, obesità e sindrome metabolica, insufficienza cardiaca, malattie renali croniche ma anche farmaci (soprattutto diuretici), non consentono una completa definizione del contributo dei valori di SUA (7). È stato anche prospettato che la malattia coronarica potrebbe essere più grave nei pazienti iperuricemici con deposito asintomatico di cristalli di urato monosodico rispetto ai pazienti normouricemici o iperuricemici privi di depositi di cristalli (8). I dati disponibili, quindi, non spiegano se le associazioni osservate potevano essere legate a fattori confondenti, causalità inversa all'intervento di un fattore causale comune. In definitiva non è del tutto chiaro, infatti, se l'uricemia sia un marker di altre condizioni di rischio o se rappresenti di per sé una condizione causale e quindi un potenziale bersaglio terapeutico nella prevenzione cardiovascolare (9). Se però

prendiamo infatti i dati relativi all'inibizione della XO da parte di allopurinolo o febuxostat, ritroviamo un ampio beneficio su endpoint surrogate quali pressione arteriosa, funzione endoteliale, proteinuria e spessore dell'intima-media carotidea ma l'efficacia del trattamento sulla prevenzione cardiovascolare non è stata stabilita (10, 11).

Esistono pertanto una serie di aspetti non definiti in merito alle relazioni tra acido urico e malattie cardiovascolari, a partire dal cosiddetto "limite soglia cardiovascolare" che potrebbe essere sostanzialmente diverso da quello identificato come cut-off in grado di innescare l'attacco acuto di gotta e da una migliore definizione tra livelli circolanti di acido urico e disturbi cardio-nefro-metabolici per meglio distinguere la reale indipendenza del rischio associato all'acido urico.

Lo Studio URRAH

Su tali basi nel 2018 è stato ideato il progetto URRAH (Uric Acid Right for heArt Health). L'obiettivo primario di questo progetto era prima di tutto definire il livello di uricemia al di sopra del quale il rischio indipendente di malattia CV può aumentare in modo significativo nella popolazione italiana generale e quindi stabilire le relazioni tra acido urico sierico e un cluster definito di variabili demografiche, cliniche e di laboratorio, in grado di influenzare in modo significativo il profilo di rischio cardiovascolare. Per far questo è stato creato un ampio database di studi epidemiologici e clinici, su base multicentrica, distribuiti su tutto il territorio nazionale con dati su pazienti ambulatoriali (12). Per i partecipanti reclutati nello studio, i dati, provenienti da database diversi, sono stati raccolti retrospettivamente ma comprendevano un set standardizzato di informazioni che includeva la disponibilità di almeno una o determinazione dei livelli di SUA e di informazioni complete su dati demografici, parametri antropometrici e metabolici (inclusi i lipidi plasmatici), abitudine al fumo, pressione arterio-



Figura 1 - Lista dei Centri coinvolti nello Studio URRAH.

sa, funzionalità renale, precedenti eventi e terapie farmacologiche CV. Da alcuni centri sono stati riportati anche dati sul danno d'organo mediato dall'ipertensione cardiaca (spessore intima-media, ipertrofia ventricolare sinistra) e renale (escrezione urinaria di albumina). Gli studi dovevano essere stati progettati con un follow-up di almeno 10 anni al 31 luglio 2017, al termine del quale venivano valutati i seguenti endpoint rigidi (basati sulla Classificazione Internazionale delle Malattie, Decima Revisione - ICD-10): mortalità per tutte le cause, mortalità CV, infarto miocardico acuto fatale e non fatale, rivascolarizzazione coronarica, ictus fatale e non fatale e insufficienza cardiaca. A seconda dell'obiettivo e della variabile necessaria per l'analisi specifica, il numero totale dei soggetti utilizzati potrebbe variare tra i diversi sottostudi ma, in generale, l'intera popolazione è composta da 23.475 soggetti che presentano un'età media di 57 ± 15 anni e di cui il 51% erano maschi (12). La lista dei Centri coinvolti è mostrata nella *Figura 1*.

Acido Urico e Cut-Off Clinici

L'acido urico rappresenta una variabile continua e valori differenti sono stati proposti come "normali": generalmente livelli superiori a

6 mg/dl nelle donne e 7 mg/dl negli uomini sono stati considerati patologici in funzione prevalentemente della probabilità di precipitazione di cristalli di urato e di determinare quindi attacchi acuti di gotta o di creare la formazione di calcoli renali. Tuttavia, anche livelli al di sotto del limite di saturazione potrebbero influenzare negativamente il sistema cardiovascolare, il cervello ed i reni. In effetti, alcuni studi hanno dimostrato che la relazione tra acido urico e malattie cardiovascolari è evidente non solo in presenza della cosiddetta iperuricemia conclamata o gotta, ma anche con livelli solitamente considerati nell'intervallo normale-alto. Nella popolazione dello Studio URRAH, i valori di acido urico in grado di discriminare un infarto miocardico fatale, identificati mediante le curve ROC erano $>5,70$ mg/dl nell'intero database, $>5,26$ mg/dl nelle donne e $>5,49$ mg/dl negli uomini. Si osservava inoltre un'associazione indipendente tra acido urico e infarto del miocardio fatale nell'intera popolazione e nelle donne, ma non negli uomini (13, 14). Un'analoga associazione indipendente è stata dimostrata tra acido urico e mortalità totale e cardiovascolare (15). In questo caso i cut-off identificati in grado di discriminare la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare erano ancora più bassi (rispettivamente 4,7 mg/dl e 5,6 mg/dl). Un ulteriore articolo sul progetto URRAH si è concentrato sullo scompenso cardiaco. Dopo aggiustamento per potenziali variabili confondenti, è emerso che l'acido urico è un fattore di rischio indipendente per lo scompenso cardiaco totale e fatale ed è stato definito il cut-off prognostico per tutti gli scompensi cardiaci ($>5,34$ mg/dl) e per lo scompenso cardiaco fatale ($>4,89$ mg/dl) (16). Anche quando è stato analizzato il cut-off prognostico di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali, sono stati identificati valori più bassi di quelli attesi: globalmente considerati infatti, i dati dello Studio URRAH, a parte confermare che l'acido urico è un marcatore di rischio indipendente per eventi cerebrovascolari anche dopo

aggiustamento per potenziali variabili confondenti, dimostrano che $>4,79$ mg/dL è il valore di cut-off prognostico valido (17). Poichè negli anziani, il ruolo dell'acido urico sierico come fattore di rischio per la mortalità è estremamente dibattuto, sono stati analizzati i dati in un sottogruppo di circa 8.000 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Anche in questa categoria di soggetti, l'analisi di regressione di Cox multivariata aggiustata per i fattori di rischio CV e le comorbilità ha confermato l'associazione indipendente tra acido urico e mortalità totale e cardiovascolare, fissando il valore di cut-off di 4,8 mg/dl come quello in grado di discriminare la mortalità. Nei partecipanti di età pari o superiore a 75 anni, si osservava però una relazione a forma di J tra acido urico e mortalità con un rischio in aumento a livelli estremi di acido urico (18). Quando sono stati estrapolati i pazienti diabetici, i soggetti con acido urico $>5,6$ mg/dl presentavano un rischio più elevato di mortalità totale e cardiovascolare, rispetto a quelli con SUA $<5,6$ mg/dl. È stato dimostrato un rischio aumentato di mortalità per tutte le cause nei partecipanti con SUA 4,7 mg/dl rispetto a SUA inferiore a 4,7 mg/dl, ma non statisticamente significativo dopo l'aggiustamento per tutti i fattori confondenti (19). Il riassun-

to dei cut-off di acido urico identificati per predire il rischio dei differenti eventi in relazione alla popolazione considerata è mostrato nella *Tabella 1*.

Acido Urico e Rene

La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è senza dubbio uno dei principali determinanti dei livelli di acido urico sierico (SUA), quindi l'iperuricemia è un riscontro tipico nei pazienti con malattia renale cronica (CKD). Così come una riduzione del GFR può precedere e portare allo sviluppo di iperuricemia, livelli di SUA aumentati di per sé possono avere un impatto negativo sulla funzione renale. SUA ha quindi un valore predittivo, oltre che per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, anche per l'insorgenza e la progressione della malattia renale. L'analisi dei pazienti dello studio URRAH, mostrava che l'iperuricemia era indipendentemente correlata al decremento della funzione renale ma anche ai segni di insulino-resistenza. Nei soggetti con GFR <60 ml/min la comparsa di iperuricemia era circa 10 volte superiore rispetto a quelli con GFR >90 ml/min. Anche la prevalenza di iperuricemia e gotta aumentava con il deterioramento della funzione renale; la percentuale di individui trattati con

Tabella 1 - Cut-off di acido urico ed eventi clinici

Autore	End-Point Clinico	Popolazione	Cut-off
Casiglia E. et al., 2020 (13)	Infarto del Miocardio Fatale	Tutti	5,70 mg/dl
		Maschi	5,26 mg/dl
		Femmine	5,46 mg/dl
Viridis A. et al, 2020 (15)	Mortalità Totale	Tutti	4,70 mg/dl
	Mortalità Cardiovascolare	Tutti	5,60 mg/dl
Muesan M.L. et al, 2021 (16)	Scompenso Cardiaco Totale	Tutti	5,34 mg/dl
	Scompenso Cardiaco Fatale	Tutti	4,89 mg/dl
Tikhonoff V. et al, 2021 (17)	Eventi Cerebrovascolari	Tutti	4,79 mg/dl
Ungar A. et al, 2022 (18)	Mortalità Totale	Anziani	4,80 mg/dl
	Mortalità Cardiovascolare	Anziani	4,80 mg/dl
Masulli M. et al, 2022 (19)	Mortalità Totale	Diabetici	5,60 mg/dl
	Mortalità Cardiovascolare	Diabetici	5,60 mg/dl

allopurinolo era inferiore al 2% quando il GFR era superiore a 60 ml/min, aumentava al 20% in presenza di CKD 3b e saliva ulteriormente al 35% negli individui con macroalbuminuria (20). Quando la casistica veniva stratificata in relazione al GFR, l'incidenza di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause aumentava parallelamente alla riduzione di GFR e nei quartili di acido urico progressivamente più alti. Il tasso di incidenza per la mortalità cardiovascolare, stratificato in base al GFR (>90, tra 60 e 90 e <60 ml/min) era significativamente più alto nei pazienti con iperuricemia e albuminuria. Questo studio dimostra che acido urico e decremento della funzione renale interagiscono significativamente nel determinare la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Per ogni aumento di acido urico di 1 mg/dl il rischio di mortalità aumentava del 10% anche dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti che includevano GFR e la presenza di albuminuria (21). Considerati quindi i rapporti tra funzione renale, acido urico e mortalità è stato poi analizzato il rapporto acido urico/creatininemia sierica. La creatininemia è infatti un buon indicatore di funzionalità renale e può rappresentare un parametro facilmente disponibile ed economico per indicizzarla con l'acido urico. Il rapporto acido urico/creatininemia è infatti strettamente associato alla sindrome metabolica ed è stato proposto come una possibile variabile in grado di indicare il rischio cardiovascolare, soprattutto in alcune categorie di pazienti come quelli con diabete, nefropatia, malattia polmonare cronica o nelle donne in menopausa. Ponendo come outcome le malattie cardiovascolari è stato trovato un plausibile cut-off prognostico del rapporto tra acido urico/creatininemia, che era lo stesso nell'intero database, negli uomini e nelle donne (>5,35). Questo valore può quindi considerarsi un buon indicatore di rischio cardiovascolare indipendente sia negli uomini che nelle donne (22). Questo aspetto si modificava nei pazienti diabetici in quanto il valore di rapporto acido urico/creatininemia

>5,35 si confermava un predittore di mortalità cardiovascolare soltanto nei soggetti con funzionalità renale normale, mentre, nei partecipanti con disfunzione renale conclamata, i valori di tale rapporto, per essere analogamente predittivi, si innalzavano fino a valori >7,50, quindi il potere predittivo indipendente di SUA tenderebbe a diminuire insieme al gravità della compromissione renale (23).

Acido Urico e Funzione Cardiaca

Valori di SUA elevati potrebbero avere un'azione dannosa sulla funzione del ventricolo sinistro, ma anche la peggiore vascolarizzazione periferica potrebbe aumentare i livelli di SUA, causata dall'aumentata degradazione delle purine determinata dall'ipossia e dal catabolismo tissutale, che determina anche un aumento del rilascio di lattato che riduce l'escrezione renale di acido urico. Inoltre, lo scompenso cardiaco è frequentemente associato a compromissione renale che determina una minore clearance di SUA. In uno studio è stata indagata l'associazione tra SUA e l'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) e se SUA e LVMI o la loro combinazione possano predire l'incidenza di morte cardiovascolare. Venivano considerati in questa analisi 10733 soggetti che erano stati sottoposti a misurazione ecocardiografica di LVMI ed è stata osservata un'associazione significativa tra SUA e LVMI nell'analisi di regressione multipla sia negli uomini che nelle donne. Le curve di Kaplan-Meier mostravano inoltre un tasso di sopravvivenza significativamente più basso nei soggetti con SUA e ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) a conferma che la combinazione di iperuricemia con ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un predittore potente e indipendente di morte cardiovascolare (24). Un problema nell'interpretazione della relazione tra SUA e scompenso e anche relativo all'uso di diuretici. I trattamenti diuretici (in particolare i tiazidici) sono in grado di determinare un aumento del riassorbimento renale di urati che porta allo sviluppo di iperuricemia. I

diuretici sono abbastanza comuni nei pazienti ipertesi e rappresentano la principale opzione terapeutica per ridurre la congestione nei pazienti con scompenso cardiaco. In un lavoro è stata analizzata l'influenza della terapia diuretica, stratificando i pazienti in relazione ai livelli di SUA e dall'uso di questi farmaci, prendendo i pazienti con iperuricemia senza uso di diuretici come gruppo di riferimento. Il 17,2% degli individui dello Studio URRAH assumeva diuretici, di cui il 58% aveva SUA superiore al valore mediano (4,8 mg/dL). I soggetti con iperuricemia che usano diuretici sembrano presentare una maggiore prevalenza di morte per qualsiasi causa (21,9 contro 19,0%, $p < 0,001$) e primi eventi cardiovascolari (11,3 contro 8,1%, $p < 0,001$) rispetto ai soggetti con iperuricemia senza uso di diuretici, mentre non sono state osservate differenze per quanto riguarda i decessi cardiovascolari (5,1 contro 4,1%). Tuttavia, nell'analisi multivariata aggiustata per una serie di parametri (sesso, età, SBP, BMI, glucosio, colesterolo totale e velocità di filtrazione glomerulare), gli individui con iperuricemia e uso di diuretici presentavano un rischio simile dei singoli end point (mortalità totale, mortalità cardiovascolare e primo evento cardiovascolare) a dimostrazione che l'iperuricemia correlata ai diuretici comporta un rischio simile di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause rispetto agli individui che presentano iperuricemia in assenza di terapia diuretica (25). Un aspetto importante sui fattori che potrebbero modulare la relazione tra SUA, funzione cardiaca e mortalità cardiovascolare è legato alla frequenza cardiaca (HR) e alla possibilità che una parte dell'azione di SUA sugli eventi cardiovascolari sia dovuta all'attività simpatica. La frequenza cardiaca è un noto fattore di rischio cardiovascolare perché danneggia direttamente il cuore e la parete arteriosa, ma può anche rappresentare un marcatore di un sovraccarico del sistema nervoso simpatico. In un lavoro su 19128 partecipanti allo studio generale, durante un follow-up mediano di

11,2 anni in cui si erano verificati 1381 casi di morti cardiovascolari, emergeva che, all'analisi multivariata sia SUA che HR erano predittori indipendenti di morte cardiovascolare. Ogni aumento di unità di SUA determinava un aumento di rischio del 9,4%, mentre l'aumento era del 5,3% per ogni incremento di unità di frequenza cardiaca. L'iperuricemia (SUA $> 5,5$ mg/dl) determinava però un aumento maggiore di rischio di morte cardiovascolare nei soggetti con frequenza cardiaca elevata. Nei partecipanti stratificati per tertili di HR, il rischio correlato all'iperuricemia era 2,38 nelle persone con HR ≥ 76 b.p.m. ed era 1,24 in quelle con HR < 66 b.p.m. Risultati simili sono stati ottenuti nei pazienti ipertesi, nei partecipanti > 65 anni e nei soggetti che non assumevano beta-bloccanti. Quindi, si potrebbe ipotizzare che l'iperattività del sistema nervoso simpatico faciliti l'azione dell'acido urico sugli eventi CV (26).

Acido Urico e Disturbi Metabolici

Palatini et al., nella coorte dei pazienti URRAH, hanno anche dimostrato che il rischio di eventi cardiovascolari era correlato alla presenza di sovrappeso/obesità nei soggetti di età < 70 aa., indipendentemente dalla presenza di sindrome metabolica (SM) e di valori di LDL-C elevati (27). La valutazione del rischio cardiovascolare non può prescindere però dalla profilazione individuale dei fattori di rischio metabolici come alterazioni lipidiche ipertensione arteriosa, obesità, diabete. La SM rappresenta una condizione in cui queste condizioni si aggregano e il SUA è stato descritto come un fattore che in questa condizione ne predice una prognosi sfavorevole. In un lavoro, utilizzando i dati dello Studio URRAH, è stato valutato il ruolo prognostico di SUA sulla mortalità cardiovascolare nei pazienti con e senza SM. In un totale di 9589 soggetti, 5100 (53%) pazienti avevano una diagnosi di SM e sono stati osservati 558 eventi nel follow-up. Utilizzando il cut-off SUA precedentemente convalidato per predire la mortalità cardiovascolare ($> 5,6$ mg/dl), i li-

velli di SUA sono stati significativamente associati a un esito peggiore nei pazienti, a prescindere dalla presenza di SM. In questo contesto, è stato anche verificato come l'inclusione di cut-off SUA-specifici per sesso nella definizione di SM abbia migliorato la riclassificazione della mortalità cardiovascolare nei pazienti con e senza SM (miglioramento netto della riclassificazione del 7,1%). Lo studio concludeva che, se l'aumento dei livelli di SUA è associato a un rischio cardiovascolare più elevato indipendentemente dalla presenza di SM, le soglie dei livelli di SUA possono aiutare a migliorare la stratificazione del rischio anche in questi pazienti (28).

Acido urico e Lipidi Plasmatici

Sono state anche analizzate le interrelazioni tra SUA e lipidi plasmatici nel predire gli eventi cardiovascolari. I valori di HDL-C sono stati classicamente considerati un parametro inversamente correlato con il rischio di eventi aterosclerotici, per il ruolo di tale lipoproteina nel trasporto inverso del colesterolo. In 18072 partecipanti allo Studio URRAH, in un follow-up di 11,4 anni, Palatini et al. (29), hanno recentemente dimostrato che le relazioni tra HDL-C e malattie cardiovascolari si distribuiscono mediante una curva J, con un rischio più elevato nei pazienti che avevano valori di HDL-C più alti. Che la storia tra le relazioni tra HDL-C e eventi coronarici non fosse meramente un problema numerico è stato evidenziato negli ultimi anni in cui è emersa la possibilità di HDL disfunzionali come anche le potenzialità antinfiammatorie di queste particelle in grado di modulare il rischio. Nelle donne con elevati livelli di HDL-C, la contemporanea presenza di elevati valori di SUA aumentava significativamente il rischio di eventi cardiovascolari, probabilmente proprio attraverso il ruolo proinfiammatorio dell'acido urico (29). In altri lavori sono state analizzate le relazioni tra acido urico e trigliceridi. In questa coorte il cut-off diagnostico di trigliceridi oltre il qua-

le aumenta il rischio cardiovascolare sembra più basso di quello convenzionalmente proposto (89 mg/dl vs 150 mg/dl) mentre, in prevenzione primaria, il SUA era in grado di predire mortalità totale e cardiovascolare nella popolazione generale ed anche nelle categorie di pazienti con trigliceridi normali o elevati (30, 31). Il SUA tra l'altro era associato in modo indipendente alla presenza di placca carotidea e la combinazione di iperuricemia e ipertrigliceridemia è un più forte determinante dello sviluppo della placca rispetto ai singoli fattori (32). Recentemente, un nuovo indice (trigliceridi-glucosio-indice, TyG) è stato considerato un marcatore surrogato di insulino-resistenza, probabilmente migliore e più pratico rispetto a strumenti di largo utilizzo. In 16.649 partecipanti della coorte URRAH, durante un follow-up mediano di 144 mesi in cui si sono verificati 2569 decessi, i partecipanti con TyG superiore ai cut-off avevano un rischio significativamente più elevato di mortalità per tutte le cause e cardiovascolare ma soprattutto la simultanea presenza di alti livelli di TyG e SUA si associava a un rischio di mortalità più elevato rispetto a nessuno o solo a uno dei due fattori. Questi risultati dimostrano un effetto sinergico di TyG e SUA sul rischio di mortalità (33).

Conclusioni

Le storie delle relazioni tra acido urico e malattie cardiovascolari è estremamente complessa per la presenza di molteplici condizioni confondenti ed anche per la mancanza di studi solidi a supporto della possibilità di prevenire gli eventi clinici attraverso farmaci in grado di ridurre l'acido urico. Nonostante la grande numerosità degli studi eseguiti, restano comunque molti aspetti non definiti (34). Lo Studio URRAH sta contribuendo in maniera significativa a comprendere più chiaramente il ruolo di SUA nella malattia aterosclerotica e nella predizione del rischio cardiovascolare.

RIASSUNTO

Le relazioni tra acido urico e malattie cardiovascolari sono un oggetto di grande interesse scientifico. Sebbene infatti elevati valori di acido urico sono frequentemente associati all'aterosclerosi e alle sue complicanze cliniche, restano differenti punti in cui è necessaria una maggiore chiarezza, a partire dai livelli soglia oltre i quali aumenta il rischio cardiovascolare. Resta ancora incerto anche se l'acido urico possa determinare un danno vascolare diretto o se l'acido urico rappresenti solo un marker di disturbi metabolici potenzialmente deleteri. Su tali basi nasce lo studio URRAH che nasce attraverso la creazione di un database di studi epidemiologici e clinici, su base multicentrica, distribuiti su tutto il territorio nazionale, con dati omogenei che dovevano includere almeno una determinazione dei livelli di acido urico, informazioni complete su dati demografici, antropometrici, metabolici e clinici ed essere stati progettati con un follow-up di almeno 10 anni, valutando la mortalità e gli eventi cardiovascolari. In questo articolo sono riassunti i principali risultati ottenuti finora su vari aspetti, dalla valutazione dei livelli soglia di acido urico per la predizione del rischio di eventi ed i rapporti con alcune condizioni in grado di modulare livelli di acido urico e il rischio cardiovascolare, come le malattie renali, la funzione cardiaca, i disturbi metabolici ed i lipidi plasmatici. Lo Studio URRAH sta contribuendo in maniera significativa a comprendere più chiaramente il ruolo dell'acido urico nella malattia aterosclerotica e nella predizione del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: *Acido urico, malattie cardiovascolari, epidemiologia.*

Bibliografia

1. Kuwabara M, Kodama T, Ae R, Kanbay M, Andres-Hernando A, Borghi C, Hisatome I, Lanasa MA. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases. *Hypertens Res.* 2023; 46: 1714-172.
2. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA, Nahanes. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 550-557.
3. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* 2006; 37: 1503-1507.
4. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 207.
5. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V et al. Urate, blood pressure, and cardiovascular disease: evidence from mendelian randomization and meta-analysis of clinical trials. *Hypertension.* 2021; 77: 383-392.
6. Yang F, Lu Y, Chen S, Wang K, Hu T, Cui H. Sex-specific effect of serum urate levels on coronary heart disease and myocardial infarction prevention: a mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 1266-1274.
7. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 742-748.
8. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, Sanchez-Paya J, Pascual E, Vela P, Ruiz-Nodar JM. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1531-1539.
9. Santos RD. Elevated uric acid, the metabolic syndrome and cardiovascular disease: cause, consequence, or just a not so innocent bystander? *Endocrine.* 2012; 41: 350-352.
10. Sapankaew T, Thadanipon K, Ruenroengbun N, Chaiyakittisopon K, Ingsathit A, Numthavaj P et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2022; 23: 223.
11. Ying H, Yuan H, Tang X, Guo W, Jiang R, Jiang C. Impact of serum uric acid lowering and contemporary uric acid-lowering therapies on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 641062.
12. 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 Acid 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; 25: 197-202.
13. Casiglia E, Tikhonoff V, Viridis A, Masi S, Barbagallo CM, Bombelli M et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens.* 2020; 38: 412-419.
14. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML et al. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of

- the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020; 27: 121-128.
15. Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020; 75: 302-308.
 16. Muiesan ML, Salvetti M, Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Serum uric acid predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens.* 2021; 39: 62-69.
 17. Tikhonoff V, Casiglia E, Spinella P, Barbagallo CM, Bombelli M, Cicero AFG et al. Identification of a plausible serum uric acid cut-off value as prognostic marker of stroke: the Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) study. *J Hum Hypertens.* 2022; 36: 976-982.
 18. Ungar A, Rivasi G, Di Bari M, Viridis A, Casiglia E, Masi S et al. The association of uric acid with mortality modifies at old age: data from the uric acid right for heart health (URRAH) study. *J Hypertens.* 2022; 40: 704-711.
 19. Masulli M, D'Elia L, Angeli F, Barbagallo CM, Bilancio G, Bombelli M et al. Serum uric acid levels threshold for mortality in diabetic individuals: The URic acid Right for heArt Health (URRAH) project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 1245-1252.
 20. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, Barbagallo CM, Bombelli M, Casiglia E et al. Association of uric acid with kidney function and albuminuria: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project. *J Nephrol.* 2022; 35: 211-221.
 21. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, Barbagallo CM, Bombelli M, Casiglia E et al. Serum Uric Acid and Kidney Disease Measures Independently Predict Cardiovascular and Total Mortality: The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 713652.
 22. Casiglia E, Tikhonoff V, Viridis A, Grassi G, Angeli F, Barbagallo CM. Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens.* 2023; 41: 180-186.
 23. D'Elia L, Masulli M, Cirillo P, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Serum Uric Acid/Serum Creatinine Ratio and Cardiovascular Mortality in Diabetic Individuals-The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Metabolites.* 2024; 14: 164.
 24. Muiesan ML, Agabiti Rosei C, Paini A, Casiglia E, Cirillo M, Grassi G et al. Serum uric acid and left ventricular mass index independently predict cardiovascular mortality: The uric acid right for heart health (URRAH) project. *Eur J Intern Med.* 2023; 114: 58-65.
 25. Maloberti A, Bombelli M, Facchetti R, Barbagallo CM, Bernardino B, Rosei EA et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens.* 2021; 39: 333-340.
 26. Palatini P, Parati G, Viridis A, Reboli G, Masi S, Mengozzi A et al. High heart rate amplifies the risk of cardiovascular mortality associated with elevated uric acid. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 1501-1509.
 27. Palatini P, Viridis A, Masi S, Mengozzi A, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Risk of Cardiovascular Events in Metabolically Healthy Overweight or Obese Adults: Role of LDL-Cholesterol in the Stratification of Risk. *Diagnostics.* 2024; 14: 1314.
 28. Pugliese NR, Mengozzi A, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG et al. The importance of including uric acid in the definition of metabolic syndrome when assessing the mortality risk. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110: 1073-1082.
 29. Palatini P, Viridis A, Masi S, Mengozzi A, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Hyperuricemia increases the risk of cardiovascular mortality associated with very high HDL-cholesterol level. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023; 33: 323-330.
 30. Tikhonoff V, Casiglia E, Viridis A, Grassi G, Angeli F, Arca M et al. Prognostic Value and Relative Cutoffs of Triglycerides Predicting Cardiovascular Outcome in a Large Regional-Based Italian Database. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13: e030319.
 31. Mengozzi A, Pugliese NR, Desideri G, Masi S, Angeli F, Barbagallo CM et al. Serum Uric Acid Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality Independently of Hypertriglyceridemia in Cardiometabolic Patients without Established CV Disease: A Sub-Analysis of the URic acid Right for heArt Health (URRAH) Study. *Metabolites.* 2023; 13: 244.
 32. Agabiti Rosei C, Paini A, Buso G, Maloberti A, Giannattasio C, Salvetti M et al. Serum Uric Acid, Hypertriglyceridemia, and Carotid Plaques: A Sub-Analysis of the URic Acid Right for Heart Health (URRAH) Study. *Metabolites.* 2024; 14: 323.
 33. D'Elia L, Masulli M, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V, Angeli F et al. Triglyceride-glucose Index and Mortality in a Large Regional-based Italian Database (Urrah Project). *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 14: dgae170.
 34. Maloberti A, Mengozzi A, Russo E, Cicero AFG, Angeli F, Agabiti Rosei E et al. The Results of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project: A Focus on Hyperuricemia in Relation to Cardiovascular and Kidney Disease and its Role in Metabolic Dysregulation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023; 30: 411-425.